

GIỚI THIỆU VỀ ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ HÓA HỌC ĐỐI VỚI AN TOÀN THỰC PHẨM

Dự án SafeGro

Greg Paoli, Chuyên gia về nguy cơ,

Tổ chức Risk Sciences International (RSI), Ottawa, Canada

Hà Nội, tháng 4 năm 2024



1. Khung đánh giá nguy cơ chính thức và thuật ngữ

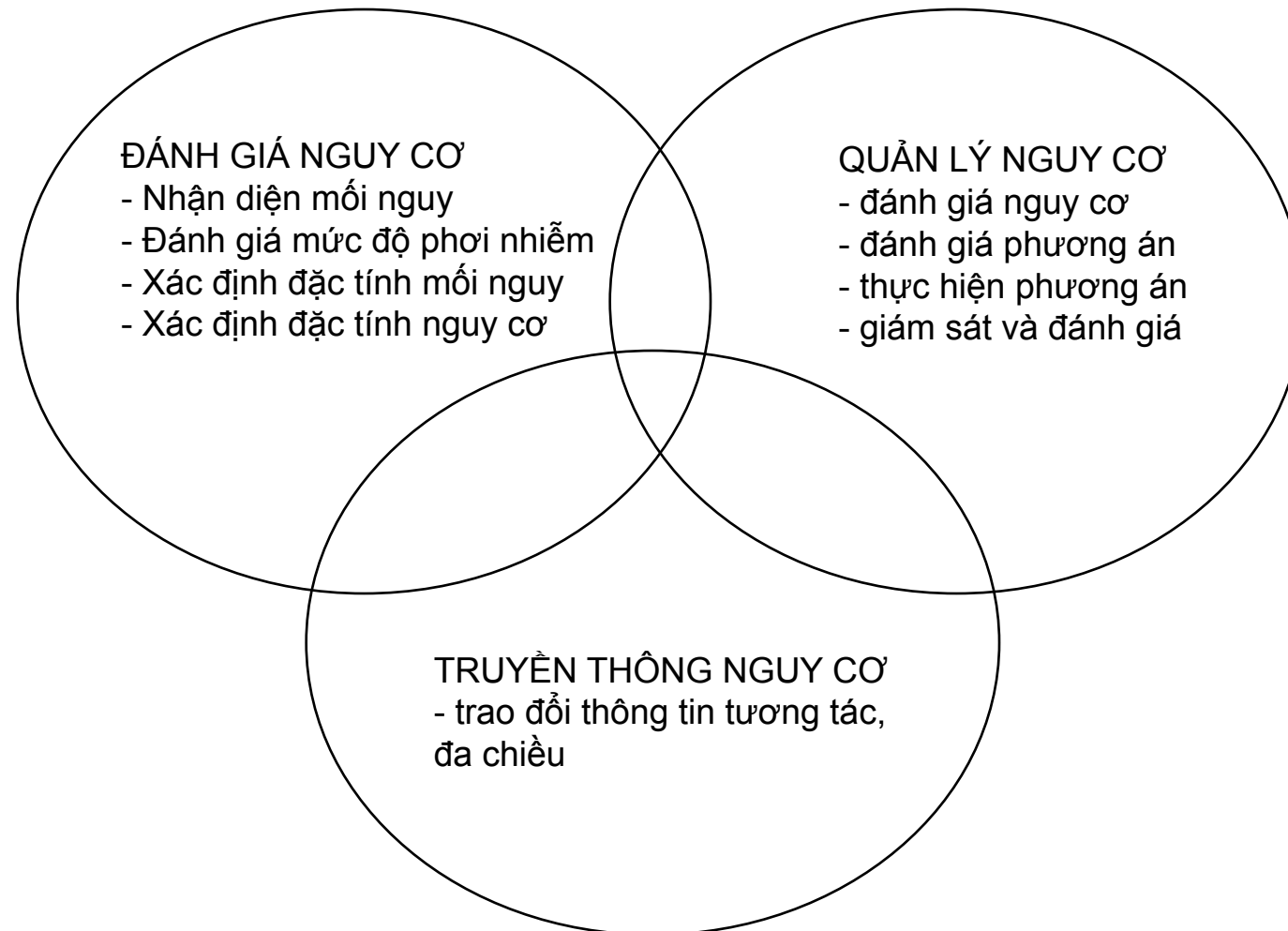
Các định nghĩa

Nguy cơ (risk): tác động của việc tiếp xúc với một mối nguy hoặc mối đe dọa, tích hợp tần suất hoặc xác suất dẫn đến các kết quả có thể xảy ra với ước tính mức độ hậu quả liên quan của các kết quả này.

Các định nghĩa

Đánh giá nguy cơ (Risk assessment): một quá trình chính thức, có hệ thống để ước tính mức độ nguy cơ làm căn cứ cho việc ra quyết định. Đánh giá nguy cơ cũng có thể bao gồm ước tính mức độ thay đổi nguy cơ liên quan đến một lựa chọn để kiểm soát nguy cơ.

Phân tích nguy cơ: Sơ đồ tổ chức về quản lý nguy cơ



Đánh giá nguy cơ (RA): Sự phát triển của các thành phần chính

NRC (1983): Sách đỏ (Red book)

- Bốn bước đánh giá nguy cơ
- Sau đó, được WHO thông qua và sử dụng làm thuật ngữ tiêu chuẩn

NRC (1994): Sách xanh (Blue Book)

- Thiết lập các tiêu chuẩn đánh giá nguy cơ định lượng

NRC (2009): Sách bạc (Silver book), *Khoa học và Quyết định: Thúc đẩy đánh giá nguy cơ*

Nhúng RA vào phương pháp tiếp cận sức khỏe dân số

- Krewski & cộng sự 2007
- Khung EPA NexGen (2012-13)

Hướng dẫn RA mới của Treasury Board cho các mục đích quản lý

(2012, sắp tới)

Hình 4: Các bước trong quy trình đánh giá nguy cơ

Bước 1: Nêu vấn đề

Xác định sơ bộ các lựa chọn quản lý nguy cơ và phạm vi của vấn đề đang được xem xét (mối nguy nào, con đường nào, thụ thể nào, kết quả nào, cho ai, ở đâu và khi nào).

Bước 2: Nhận dạng mối nguy

Xác định đặc điểm của các đặc tính khác nhau của mối nguy và bằng chứng cho mối liên hệ nhân quả giữa mối nguy và hậu quả cần nghiên cứu.

Bước 3: Đánh giá mức độ phơi nhiễm

Ước tính xác suất và mức độ phơi nhiễm với mối nguy.

Bước 4: Đánh giá phơi nhiễm - Hậu quả

Ước tính tần suất hoặc xác suất hậu quả của một sự cố hoặc một mức độ phơi nhiễm nhất định.

Bước 5: Xác định đặc điểm nguy cơ

Dẫn xuất các biện pháp tóm tắt nguy cơ tích hợp tần suất và mức độ phơi nhiễm với hậu quả của các phơi nhiễm này. Xác định đặc điểm của sự không chắc chắn trong ước tính.



Đánh giá tác động giảm thiểu nguy cơ của các phương án quản lý nguy cơ

Để ước tính lợi ích của các lựa chọn ra quyết định cụ thể, một loạt các phương án quản lý nguy cơ được chọn để đánh giá và so sánh, so với nhau và so với kịch bản cơ sở. Bước này chỉ đơn giản là lặp lại bước xác định đặc điểm nguy cơ để lựa chọn các phương án quyết định và tập trung chú ý vào sự khác biệt về mức độ nguy cơ giữa các phương án khác nhau và so với kịch bản cơ sở (ví dụ: hiện trạng)

Nguyên tắc (TBS, 2012)

Tỷ lệ

Tính hợp thời

Dựa trên bằng chứng và
đảm bảo chất lượng

Cởi mở và Minh bạch

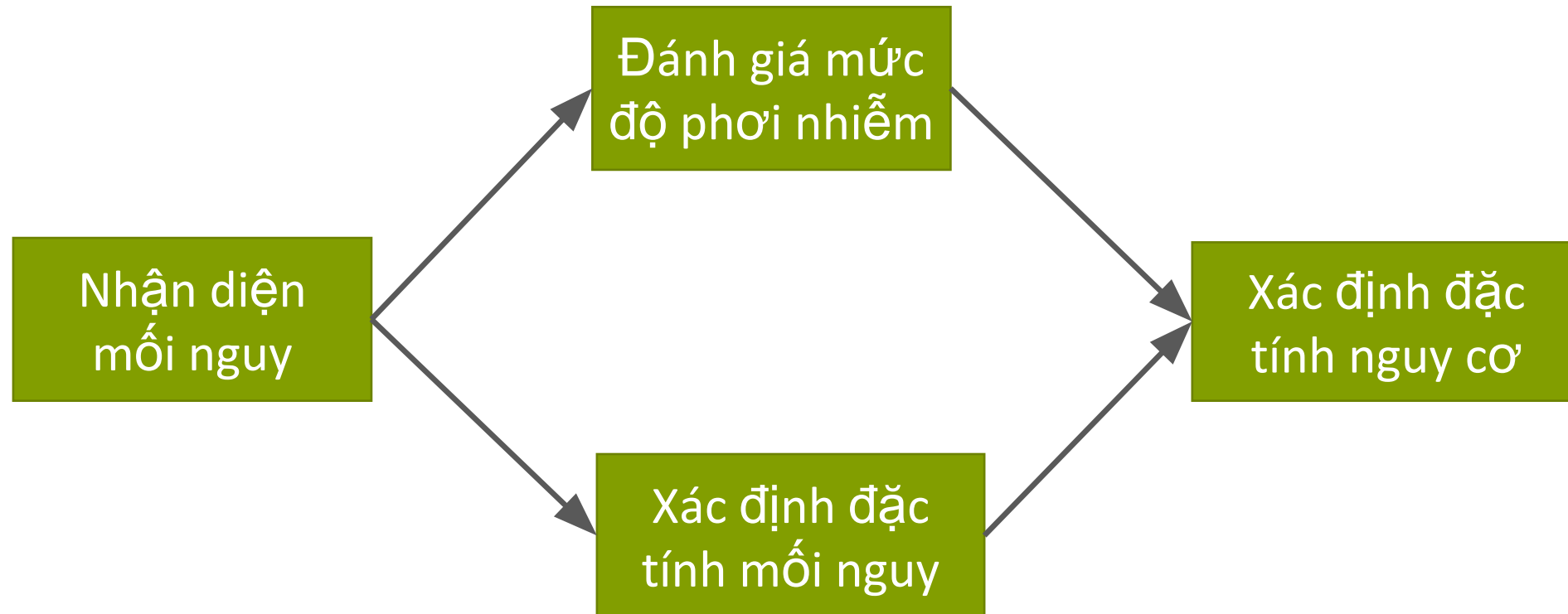
Xác định đặc tính thích
hợp của biến số

Xác định đặc tính của
những điểm chính chưa
chắc chắn

Tích hợp với các phân tích
liên quan

Lặp lại và hỗ trợ quản lý
nguy cơ thích ứng

Đánh giá nguy cơ bao gồm 04 bước riêng biệt



Nhận diện mối nguy

Xác định các tác nhân sinh học, hóa học và vật lý có khả năng gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và có thể có trong một loại thực phẩm hoặc nhóm thực phẩm cụ thể

Mối nguy: Một chất, hoạt động của con người, tình trạng hoặc tình huống có tiềm năng nội tại hoặc vốn có để gây thương tích hoặc tử vong, thiệt hại về tài sản, suy thoái môi trường hoặc kết hợp cả hai.

Khái niệm về một mối nguy được giới hạn ở tiềm năng/khả năng gây hại, khác với xác suất hoặc mức độ nghiêm trọng của tác hại đó.

Đánh giá mức độ phơi nhiễm

Đánh giá định tính (?) và/hoặc định lượng về mức độ và khả năng hấp thụ các tác nhân sinh học, hóa học và vật lý qua thực phẩm cũng như phơi nhiễm từ các nguồn khác nếu có

Đánh giá phơi nhiễm bao gồm việc chuyển đổi khả năng gây hại liên quan đến một mối nguy thành các ước tính về tần suất và mức độ tương tác giữa mối nguy và các mục tiêu hoặc thụ thể cụ thể trong nghiên cứu.

Xác định đặc tính mỗi nguy

Đánh giá định tính (?) và/hoặc định lượng về bản chất của các tác động xấu đến sức khỏe liên quan đến các tác nhân sinh học, hóa học và vật lý có thể có trong thực phẩm

Bước này có thể được gọi là đánh giá liều - đáp ứng, đánh giá đáp ứng- nồng độ, đánh giá tổn thương chức năng, hậu quả phơi nhiễm hoặc một số thuật ngữ khác tùy thuộc vào lĩnh vực cụ thể.

Mặc dù có sự khác biệt về thuật ngữ, quy trình này thu được các ước tính về xác suất, tỷ lệ và/hoặc mức độ thiệt hại đối với mục tiêu hoặc thụ thể căn cứ trên *mức độ phơi nhiễm hoặc loại sự cố phơi nhiễm cụ thể*.

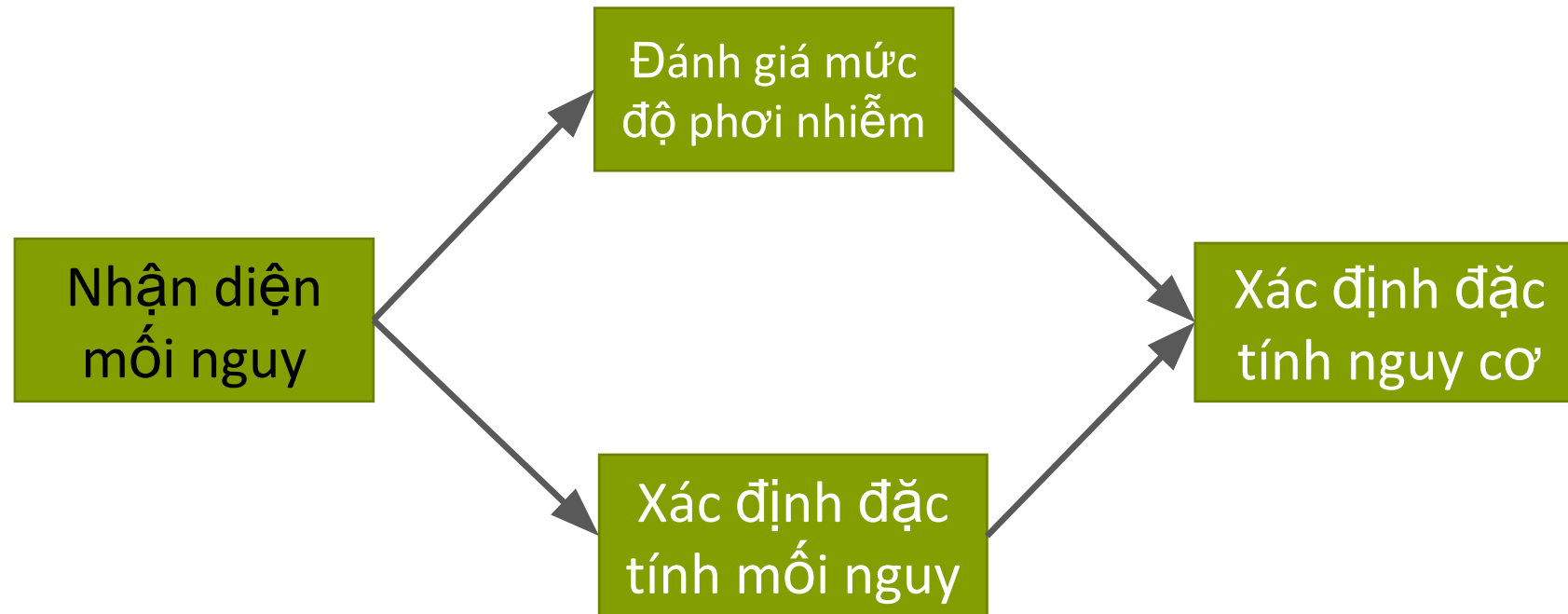
Bước cuối cùng: Xác định đặc tính nguy cơ

Ước tính định tính (?) và/hoặc định lượng về xác suất xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các ảnh hưởng xấu đến sức khỏe đã biết hoặc tiềm ẩn trong một quần thể nhất định

- Bao gồm sự không chắc chắn đi kèm (**including attendant uncertainties**)
- Dựa trên nhận dạng mối nguy, xác định đặc điểm mối nguy và đánh giá mức độ phơi nhiễm
- Chứa các thành phần tính toán và thuyết minh (mô tả)

Nhiệm vụ phân tích là kết hợp một cách thích hợp các ước tính về tần suất và mức độ phơi nhiễm (do giai đoạn đánh giá phơi nhiễm) với mối quan hệ giữa phơi nhiễm và hậu quả để đưa ra các ước tính về mức độ hậu quả với các ước tính tương ứng về xác suất của chúng.

Nhận diện mối nguy





TRÁNH XA
Mức thủy ngân quá cao để ăn thường xuyên

Bao nhiêu là quá nhiều.
Dư thừa vitamin và khoáng chất trong thực phẩm có thể gây hại cho sức khỏe của trẻ em

Nhiều giấy gói thực ăn nhanh vẫn được phủ PFCS, có liên quan đến hóa chất teflon gây ung thư

HƯỚNG DẪN CỦA EWG VỀ TIÊU DÙNG THỦY SẢN

1. Cá thu vua
2. Cá Marlin
3. Cá Orange Roughy
4. Cá mập
5. Cá kiếm
6. Cá ngói

Tìm các lựa chọn thủy sản tốt cho sức khỏe.



HƯỚNG DẪN MUA HÀNG CỦA EWG VỀ THUỐC BẢO VỆ THỰC VẬT TRONG SẢN PHẨM

Táo được tẩm hóa chất sau khi thu hoạch

Ngày 10 tháng 4 năm 2018

Rất ít người Mỹ có thể nhận ra, nhưng hầu hết táo được trồng thông thường đều được ngâm trong diphenylamine, một phương pháp xử lý hóa học chống oxy hóa để ngăn vỏ táo trong kho lạnh phát triển các mảng màu nâu hoặc đen được gọi là "bong trong kho". Các thử nghiệm táo tươi do các nhà khoa học của Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ thực hiện vào năm 2016, năm gần đây nhất có dữ liệu, đã tìm thấy diphenylamine trên 80% trong số chúng, với nồng độ trung bình 0,28 phần triệu!

Xác định mối nguy – Hướng dẫn Đánh giá Liều -Phản ứng

Một hóa chất có thể gây ra tác dụng phụ ở người không và tác dụng phụ đó là gì?

- Thường là khía cạnh gây tranh cãi nhất của đánh giá nguy cơ hóa học!

Có đặc điểm như sau:



- Hóa chất (forms, hữu cơ so với vô cơ, muối, chất chuyển hóa...)
- Phơi nhiễm (đường tiếp xúc,...)
- Quần thể (khối u đặc hiệu vị trí,...)


Xem xét tất cả dữ liệu:

- *in vitro* (trên cơ thể sống), *in vivo* (trong ống nghiệm), *in silico* (trong máy tính)
- Các sơ đồ “Trọng số bằng chứng”
 - Các nhóm gây ung thư theo IARC: Nhóm 1, 2A, 2B, 3 & 4
 - Hệ thống EPA 5 cấp

IARC đánh giá sức mạnh của bằng chứng về khả năng gây ung thư

International Agency for Research on Cancer IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans

English Français   

 World Health Organization

NEWS MEETINGS CLASSIFICATIONS PUBLICATIONS PREAMBLE STAFF

You are here: Home / Classifications / List of Classifications / **Volumes 1–123**

CLASSIFICATIONS

- List of Classifications
 - ▶ Volumes 1–123
 - ▶ Alphabetical order
 - ▶ CAS® Registry Number order
 - ▶ Cancer site

AGENTS CLASSIFIED BY THE IARC MONOGRAPHS, VOLUMES 1–123

Group 1	<i>Carcinogenic to humans</i>	120 agents
Group 2A	<i>Probably carcinogenic to humans</i>	82
Group 2B	<i>Possibly carcinogenic to humans</i>	311
Group 3	<i>Not classifiable as to its carcinogenicity to humans</i>	500

Để biết định nghĩa của các nhóm này, vui lòng xem [Lời mở đầu](#).

Chúng tôi đặc biệt khuyên bạn nên tham khảo các *chuyên khảo* đầy đủ về các tác nhân này, ngày xuất bản và danh sách các nghiên cứu được xem xét. Thông tin mới đáng kể có thể hỗ trợ một phân loại khác.

Đối với các chất chưa được phân loại, không nên suy ra việc xác định tính không gây ung thư hoặc độ an toàn tổng thể.

- [Danh sách phân loại](#), Tập 1-123 (*bảng tính nhúng*)
- [Danh sách phân loại theo vị trí ung thư](#) (*tệp PDF*)
- [Phiên bản tiếng Pháp](#) của Danh sách phân loại theo vị trí ung thư, do Trung tâm Léon Berard tổ chức

IARC: Các lớp sức mạnh của bằng chứng về khả năng gây ung thư

Nhóm 1 - Chất gây ung thư cho con người

- “bằng chứng dịch tễ học thuyết phục về mối liên hệ nhân quả giữa phơi nhiễm ở người và ung thư” (ví dụ: aflatoxin, benzen, asen, etanol trong đồ uống có cồn, cadimi)

Nhóm 2A: Có khả năng gây ung thư cho con người:

- "trọng số bằng chứng là đủ để chứng minh khả năng gây ung thư cho con người nhưng không đạt được trọng số bằng chứng cho mô tả [ở trên]" (ví dụ: acrylamide, creosotes, glyphosate, N-Nitrosodimethylamine)

Nhóm 2B: Bằng chứng gợi ý về khả năng gây ung thư:

- "trọng số bằng chứng là gợi ý về khả năng gây ung thư; mối quan tâm về các tác động gây ung thư tiềm ẩn ở người được nêu ra, nhưng dữ liệu được đánh giá là không đủ để đưa ra kết luận mạnh mẽ hơn" (ví dụ: melamine, ochratoxin A, methyleugenol)

Nhóm 3: Thông tin không đầy đủ để đánh giá khả năng gây ung thư:

- “Dữ liệu có sẵn được đánh giá là không đủ để áp dụng một trong các mô tả khác” (ví dụ: d-Limonene, acetaminophen (paracetamol), saccharin, theobromine, eugenol)

Nhóm 4: Không có khả năng gây ung thư cho con người:

- "dữ liệu có sẵn được coi là đủ mạnh mẽ để quyết định rằng không có cơ sở cho mối nguy đối với con người." (đại diện duy nhất, caprolactam, gần đây đã được phân loại lại là 3)

Hệ thống phân cấp bằng chứng 5 cấp độ của EPA về nhân quả

- Quan hệ nhân quả
 - “Bằng chứng là đủ để kết luận rằng có mối quan hệ nhân quả với các phơi nhiễm chất ô nhiễm có liên quan”
- Có khả năng là mối quan hệ nhân quả:
 - "Bằng chứng là đủ để kết luận rằng mối quan hệ nhân quả có khả năng tồn tại với các phơi nhiễm chất ô nhiễm có liên quan, nhưng vẫn còn những điều quan trọng chưa chắc chắn"
- Gợi ý về mối quan hệ nhân quả:
 - "Bằng chứng gợi ý về mối quan hệ nhân quả với phơi nhiễm chất ô nhiễm có liên quan, nhưng bị hạn chế"
- Không đủ để suy ra một mối quan hệ nhân quả:
 - “Bằng chứng không đủ để xác định rằng mối quan hệ nhân quả tồn tại với các phơi nhiễm chất ô nhiễm có liên quan”
- Không có khả năng là mối quan hệ nhân quả:
 - "Bằng chứng cho thấy không có mối quan hệ nhân quả với phơi nhiễm chất ô nhiễm có liên quan"

Các yếu tố “Trọng số” được gán cho Bằng chứng

Bao gồm: Tập hợp và “Gác cổng” (**Inclusion: Assembly and “Gatekeeping”**)

- Trọng số được chỉ định của các nghiên cứu bị loại trừ = 0
- Trọng số nào để gán cho “Trọng số” của bằng chứng khác?

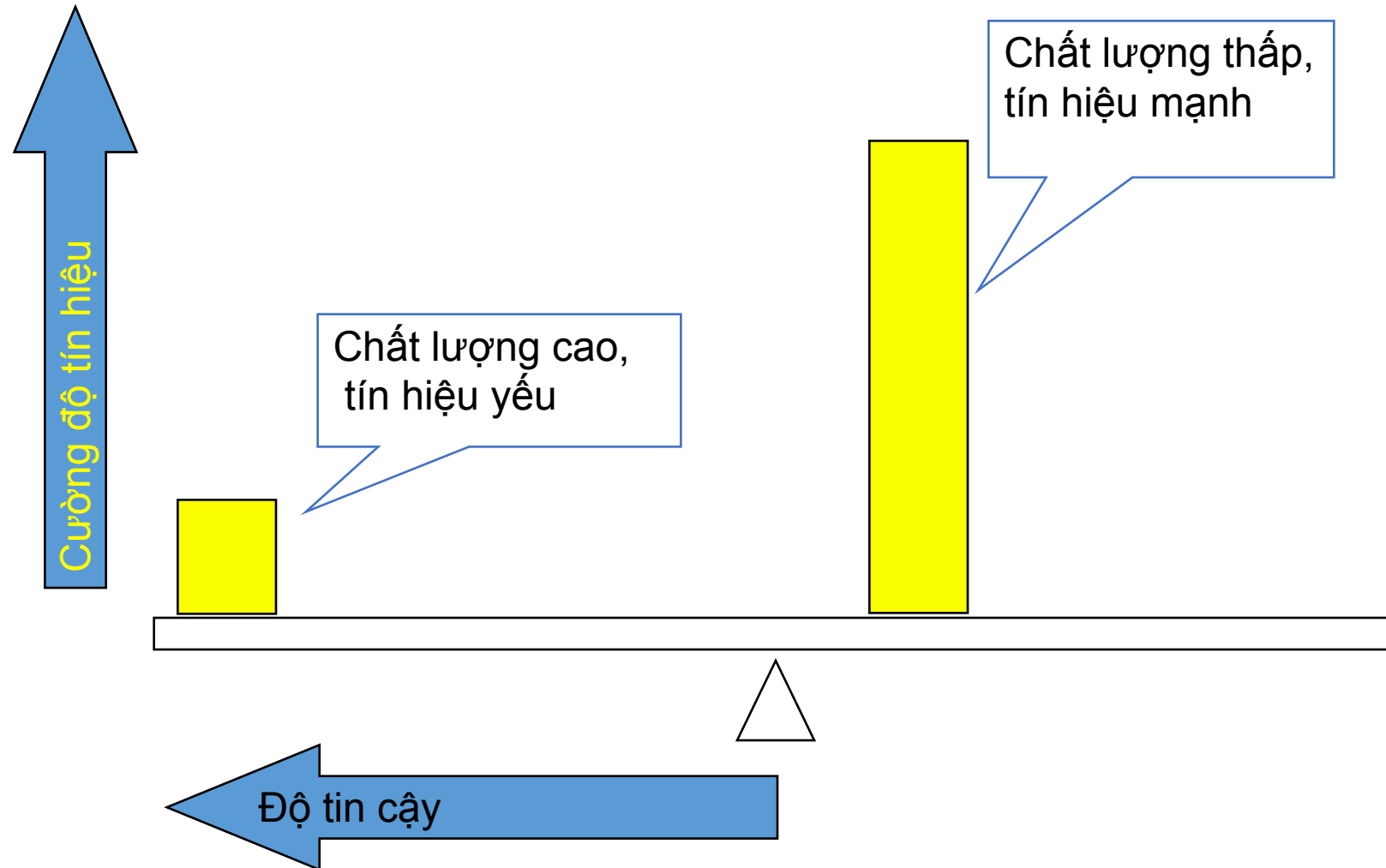
Chất lượng (Độ tin cậy) của bằng chứng

- Bằng chứng có đến từ một phương pháp hoặc nguồn đáng tin cậy không?

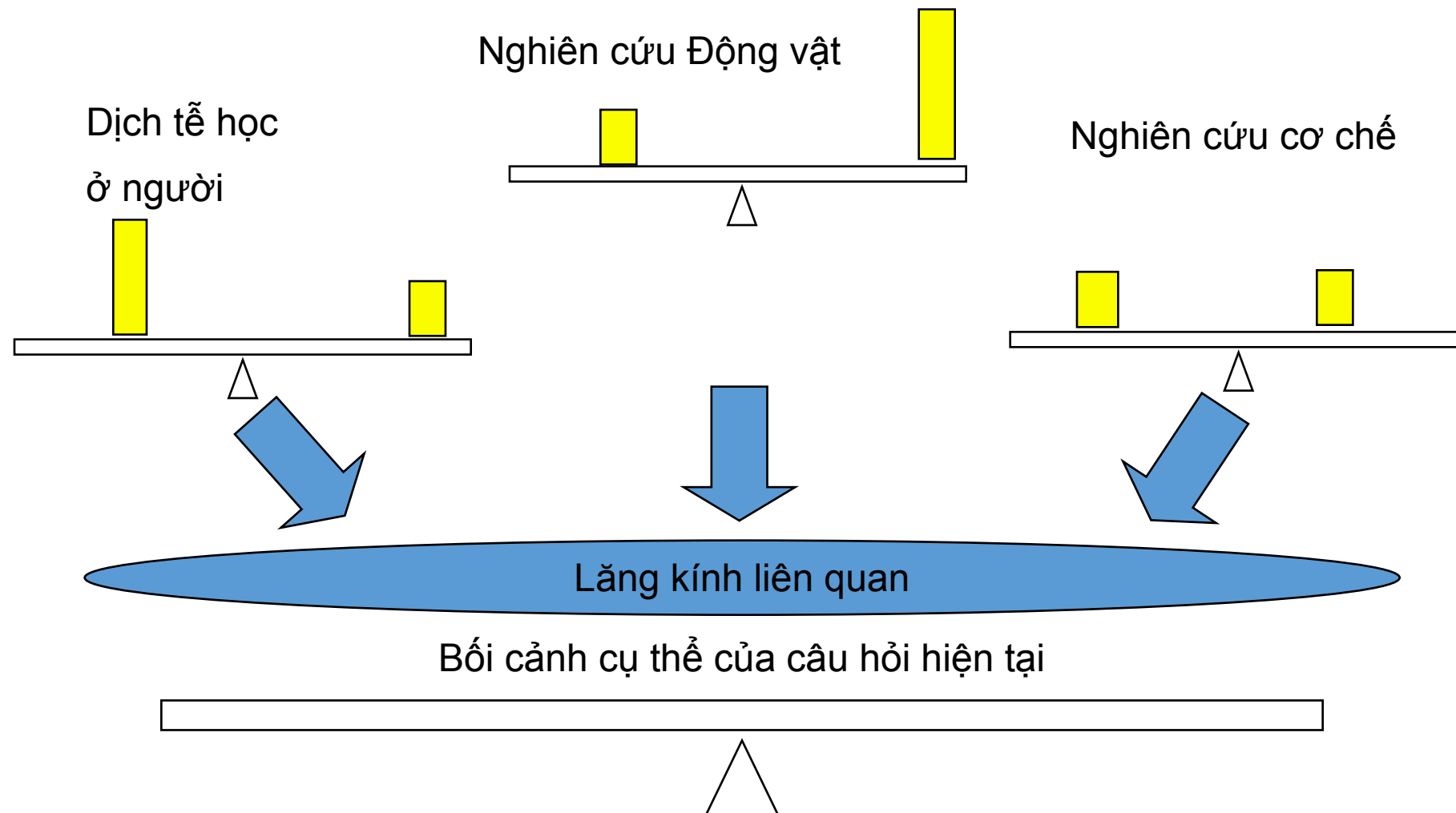
Sức mạnh của bằng chứng khoa học

- Mỗi quan hệ được chỉ ra bởi bằng chứng có trọng số như thế nào?
- Một tín hiệu mạnh có thực sự là một yêu cầu để được coi là bằng chứng mạnh mẽ không?

Các yếu tố “trọng số bằng chứng”



Mức độ liên quan giữa các bối cảnh



Sức mạnh của bằng chứng \neq Tiềm năng ung thư

	IARC Class	Cancer Slope Factor (mg/kg-d) ⁻¹
Benzene	1	0.1
Vinyl chloride	1	0.27
Arsenic (inorganic)	1	1.5
Beryllium	1	8.4
Cadmium	1	15
Benzidine	1	500
1,3-Butadiene	2A	0.6
Acrylamide	2A	4.5
N-Nitrosodiethylamine	2A	36

Dạng thức & cơ chế hoạt động

CƠ CHẾ: Hiểu biết chi tiết, ở cấp độ phân tử, về các sự cố dẫn đến điểm cuối

DẠNG THỨC: Một chuỗi các sự cố quan trọng dẫn đến ung thư

Các sự cố chính: các sự cố có thể quan sát được bằng thực nghiệm

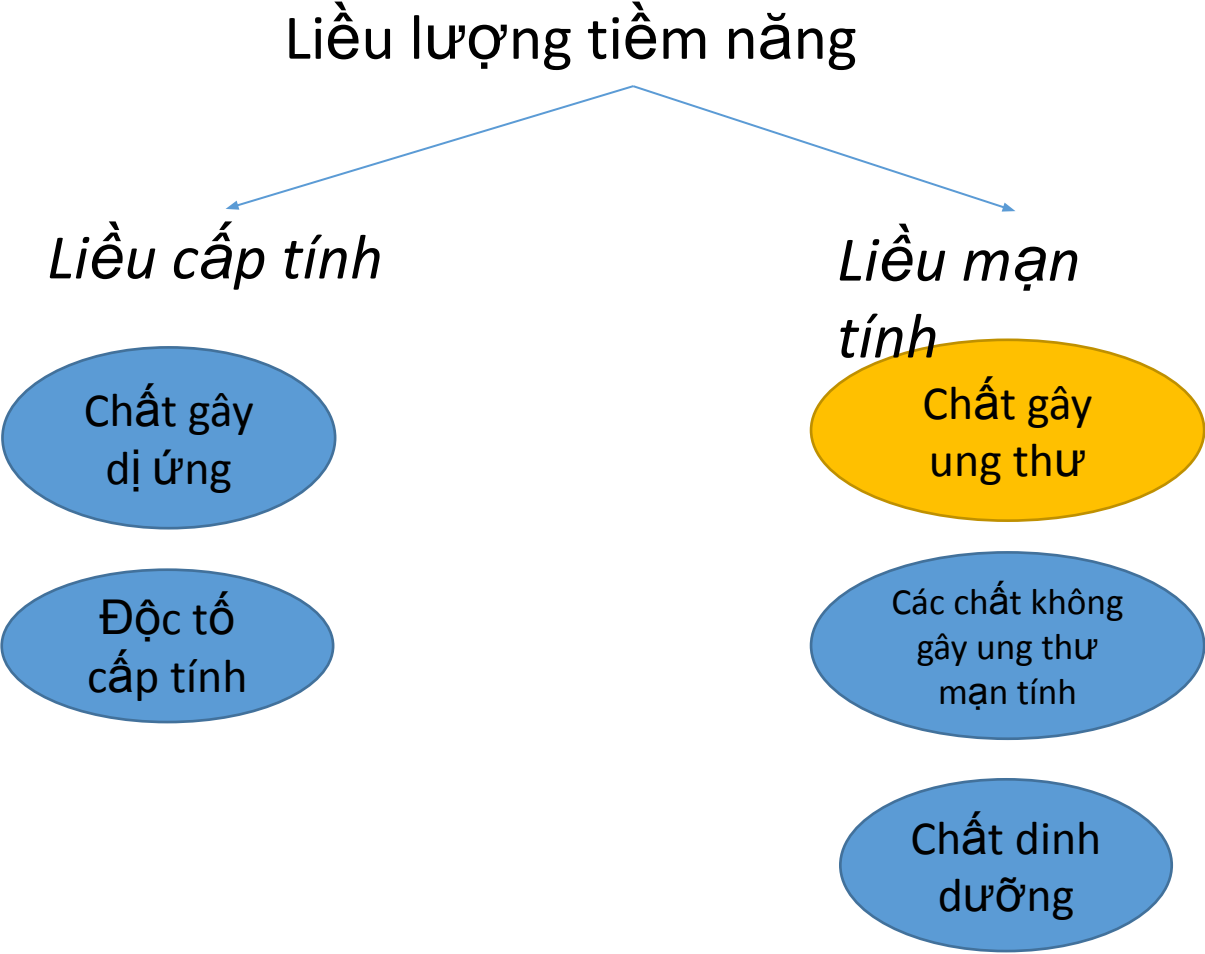
Bản chất của nhóm độc hại, tương tác với các thành phần tế bào, thay đổi giải phẫu, v.v...

- Sự phù hợp của các nghiên cứu trên động vật đối với con người
- Tập trung vào các điểm cuối thích hợp để đánh giá liều - đáp ứng

Đánh giá mức độ phơi nhiễm



Các hình thức phơi nhiễm khác nhau



Chú thích:

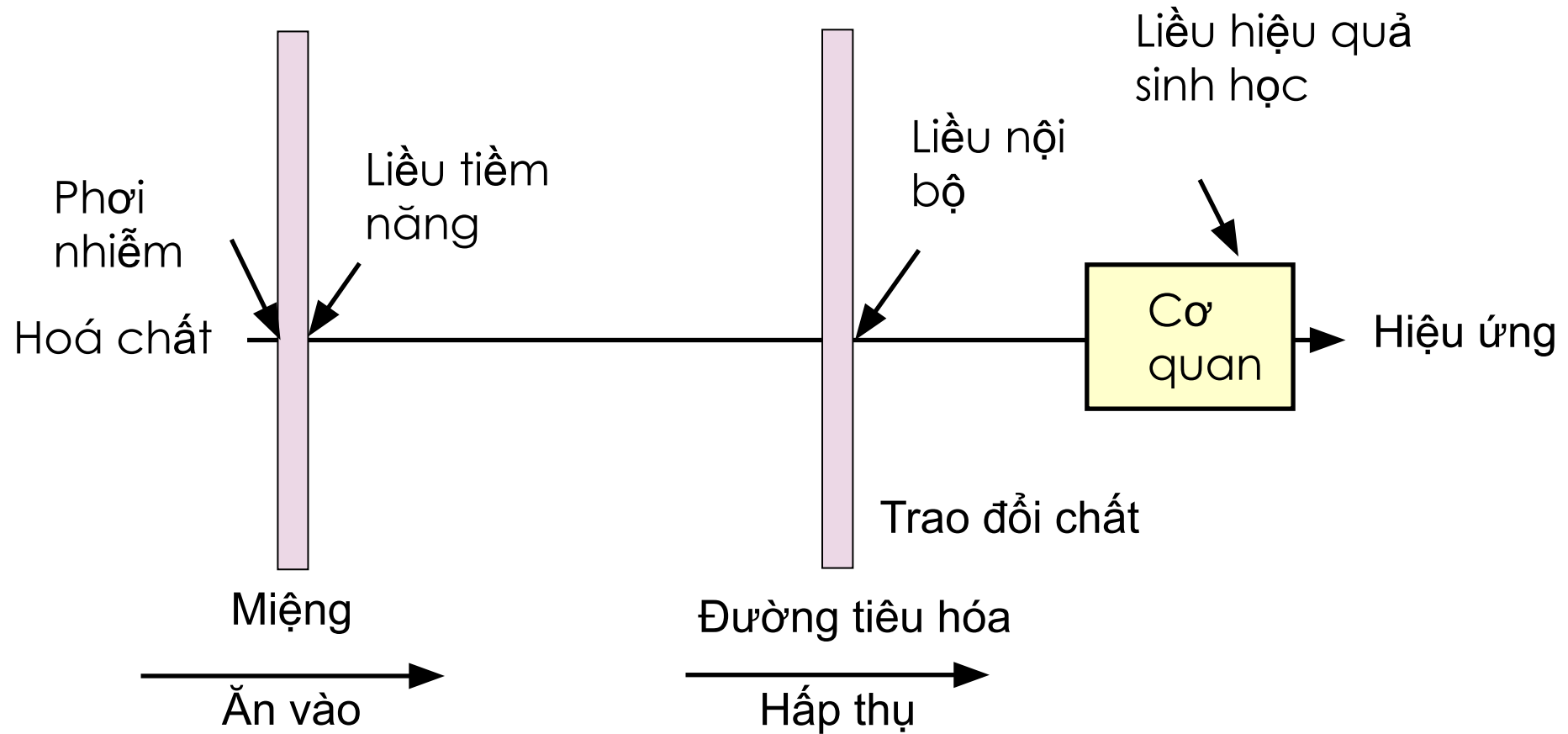
Điểm cuối ung thư

Điểm cuối không phải ung thư



Sơ đồ liều lượng và phơi nhiễm

Qua đường miệng:



Liều lượng tiềm năng

Liều tiềm năng ở người có thể so sánh với liều được sử dụng trong các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật để thu được các nghiên cứu liều - đáp ứng

Trước đây, liều tiềm năng hữu ích hơn liều hấp thụ vì liều hấp thụ hiếm khi được biết đến ở cả động vật và người

Liều tiềm năng

$$\text{Liều tiềm năng} = \frac{C \times IR \times ED}{\text{thể trọng} \times AT}$$

C Nồng độ trung bình (mg/kg thức ăn)

IR Tỷ lệ ăn vào (kg thức ăn/ngày)

ED Thời gian phơi nhiễm (ngày)

thể trọng thể trọng (kg)

AT Thời gian trung bình (=ED; phơi nhiễm môi trường của con người)

Chất gây ung thư: Liều trung bình hàng ngày trong suốt cuộc đời (LADD);

Chất không gây ung thư: Liều trung bình hàng ngày (ADD) (mg/kg/ngày)

Thời gian phơi nhiễm

Phơi nhiễm cấp tính

- Giả sử bệnh có thể phát sinh từ bất kỳ dịp ăn uống đơn lẻ nào
- Ví dụ: hầu hết các hóa chất ở mức độ cao, hoặc một số hóa chất ở mức độ thấp hơn, ví dụ: chất gây dị ứng
- Liều lượng của từng cá nhân phụ thuộc vào lượng thực phẩm ăn vào mỗi lần ăn và mức độ hóa chất trong thực phẩm đó

Bán/cận mạn tính (thời gian phơi nhiễm ít hơn thời gian sống)

- Áp dụng khi tồn tại cửa sổ phơi nhiễm chính đối với mỗi nguy
- Ví dụ: Phơi nhiễm chì trong phát triển trí não ở trẻ em
- Ví dụ: Phơi nhiễm thủy ngân đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Phơi nhiễm mạn tính

- Ví dụ: hầu hết các hóa chất ở mức thấp
- Liều lượng của từng cá nhân phụ thuộc vào lượng thực phẩm trung bình ăn mỗi ngày (trong suốt cuộc đời) và mức độ trung bình của hóa chất trong thực phẩm đó

Đơn vị liều cho ba loại phơi nhiễm

Phơi nhiễm cấp tính

- mg/kg (tác dụng toàn thân)
- mg (tác dụng tại chỗ, ví dụ: chất gây dị ứng)

Phơi nhiễm cận mạn tính

- Liều trung bình hàng ngày (ADD) tính bằng mg/kg-ngày, trong thời gian quan tâm (**during period of interest**)

Phơi nhiễm mạn tính

- Liều trung bình hàng ngày trọn đời (LADD) tính bằng mg/kg-ngày, trong suốt vòng đời



Ví dụ về ước tính liều lượng

Hướng dẫn về ước tính liều lượng từ FDA



The screenshot shows the top navigation bar of the FDA website. It includes the U.S. Department of Health and Human Services logo, the FDA logo, and the text "U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION". On the right, there are links for "A to Z Index", "Follow FDA", and "En Español", along with a search bar labeled "Search FDA". Below the header is a horizontal menu with buttons for "Home", "Food", "Drugs", "Medical Devices", "Radiation-Emitting Products", "Vaccines, Blood & Biologics", "Animal & Veterinary", "Cosmetics", and "Tobacco Products".

Food

Home > Food > Guidance & Regulation

Guidance & Regulation	
Guidance Documents & Regulatory Information by Topic	▼
Food Safety Modernization Act (FSMA)	▼
Food Facility Registration	▼

Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food

[f SHARE](#) [TWEET](#) [LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

August 2006

Contains Nonbinding Recommendations



Ước tính liều phơi nhiễm cấp tính

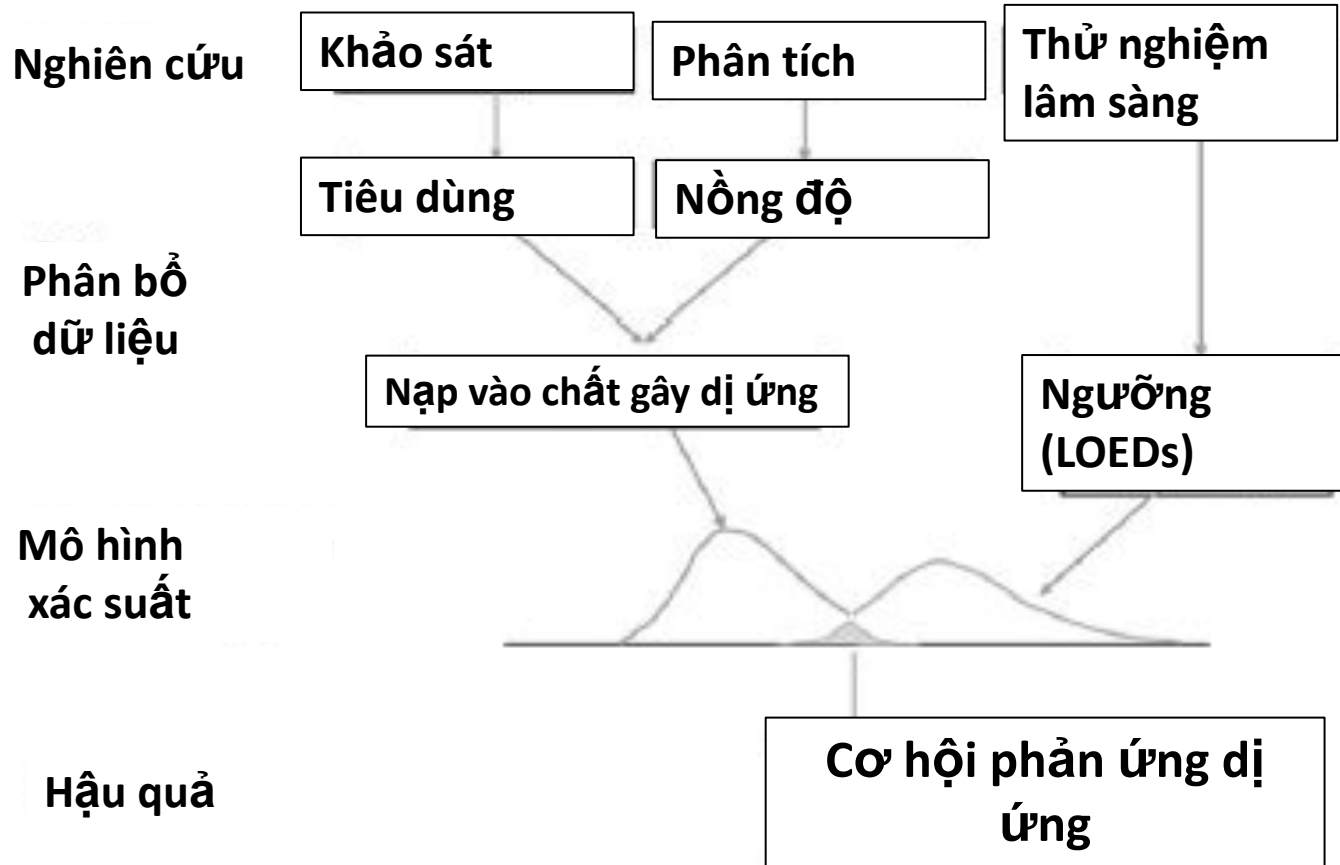
Tiếp xúc với chất gây dị ứng hạt phỉ trong sô cô la phết

Ước tính liều phơi nhiễm cấp tính (có tác dụng tại chỗ)

- Hạt phỉ là một loại hạt cây thường được sử dụng trong thực phẩm, đặc biệt là ở châu Âu
- Ở Canada và Mỹ, tỷ lệ dị ứng với các loại hạt cây là $\sim 0,4-1,2\%$
- Các phản ứng bao gồm từ nhẹ, chẳng hạn như hội chứng dị ứng miệng, đến nặng (tức là sốc phản vệ).
- Các sản phẩm thực phẩm có nhiều khả năng chứa protein hạt phỉ không được khai báo bao gồm bánh ngọt và sô cô la



Spanjersberg và cộng sự, 2007 Đánh giá nguy cơ



"Lượng chất gây dị ứng tiếp xúc" là sự phơi nhiễm: chúng ta sẽ cần lượng thực phẩm tiêu thụ và nồng độ chất gây dị ứng trong thực phẩm

"Ngưỡng" là mô hình liều - đáp ứng: chúng ta sẽ cần xác suất tạo ra đáp ứng ở mỗi liều

Hình 1. Sơ đồ trình bày phương pháp xác suất trong đánh giá nguy cơ chất gây dị ứng thực phẩm

Ước tính mức độ Phơi nhiễm cấp tính với protein hạt phỉ

Đánh giá nguy cơ và dị ứng thực phẩm: mô hình xác suất áp dụng cho các chất gây dị ứng

M.Q.I. Spanjersberg, A.G. Kruizinga, M.A.J. Rennen, G.F. Houben *

TNO Quality of Life, Department Food and Chemical Risk Assessment, Utrechtseweg 48, P.O. Box 360, 3704 HE Zeist, Netherlands

Received 16 December 2005; accepted 14 July 2006



- Nồng độ trong thực phẩm (sô cô la phết)
- Phân bố liều kích thích

Đánh giá nguy cơ về lượng acrylamide trong chế độ ăn uống ở thanh thiếu niên Flemish

C. Matthys ^{a,*}, M. Bilau ^a, Y. Govaert ^b, E. Moons ^c, S. De Henauw ^{a,d}, J.L. Willems ^a

^a *Department of Public Health, Ghent University, UZ-2 Blok A, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium*

^b *Department of Pharmaco-Bromatology, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium*

^c *Federal Agency for the Safety of the Food Chain, Brussels, Belgium*

^d *Department of Health Sciences, Vesalius, Hogeschool Gent, Belgium*

Received 18 May 2004; accepted 9 October 2004



- Tiêu thụ thực phẩm (sô cô la phết)

Chúng ta có thể ước tính nguy cơ trên mỗi khẩu phần, và do đó bỏ qua tần suất tiêu thụ

Ước tính phân phối tiêu thụ sô cô la phết

	Dữ liệu tiêu thụ (g/ngày)		
	Tất cả (M=341)	TE trai (n=129)	TE gái (n=212)
	Trung bình (P50-P95)	Trung bình (P50-P95)	Trung bình (P50-P95)
Bánh quy cho bé	1.97 (0-15)	1.20 (0-0)	2.44 (0-25)
Bánh mì	119.30 (100-315)	146.45 (135-360)	102.77 (90-265.63)
Loại bánh mì nhỏ	44.31 (0-200)	47.65 (0-207.60)	42.28 (0-192.50)
Crisps	5.93 (0-45)	7.91 (0-60)	4.72 (0-30)
Sô cô la	9.73 (0-50)	12.34 (0-60)	8.14 (0-50)
Phết sô cô la	7.64 (0-40)	10.30 (0-60)	6.02 (0-30)
Khoai tây chiên	39.88 (0-250)	45.84 (0-300)	36.26 (0-200)

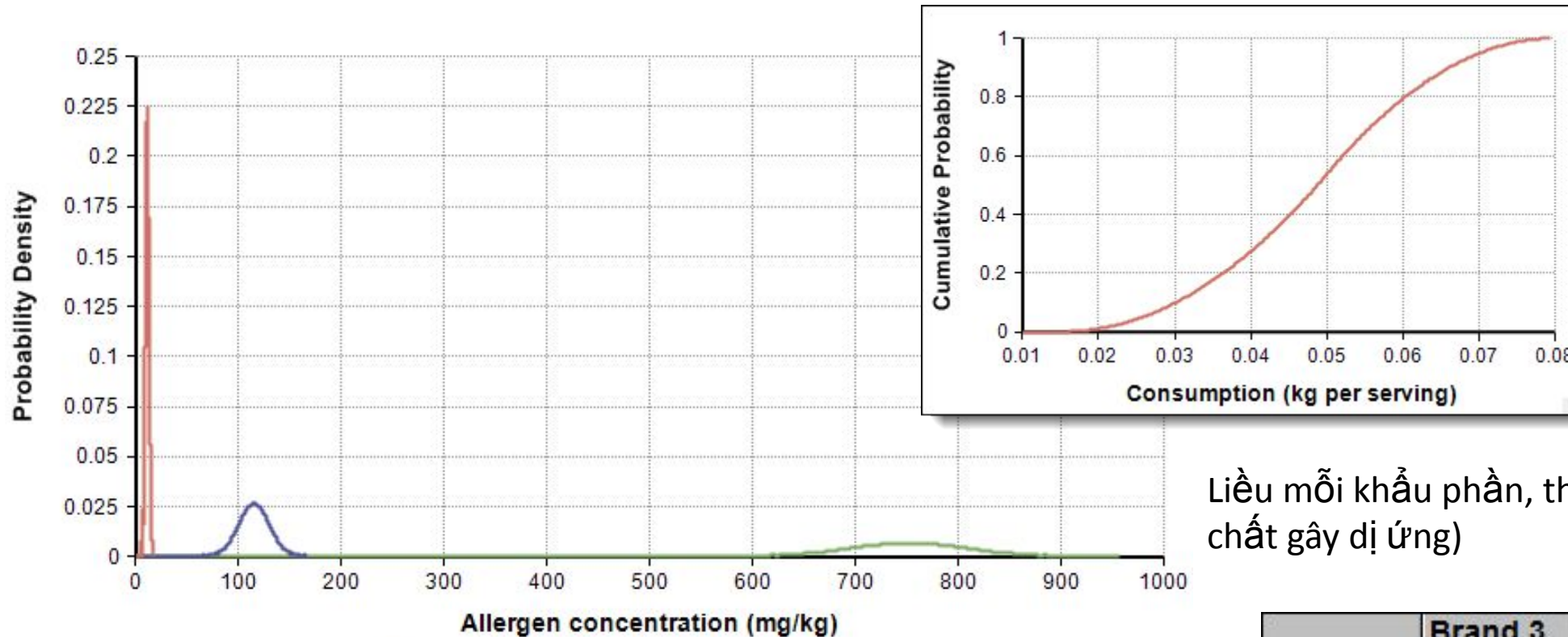
(sự hiện diện của số không là một gợi ý rằng những dữ liệu này không chỉ là "người tiêu dùng", mà là bình quân đầu người)

Dữ liệu tiêu thụ (từ Matthys và cộng sự, 2005) mô tả lượng tiêu thụ trung bình hàng ngày ở thanh thiếu niên, và do đó ước tính thiếu lượng tiêu thụ của những người ăn vào hàng ngày. Số lượng trong phân vị phần trăm cao có thể được thúc đẩy bởi người tiêu dùng hàng ngày.

Chúng ta có thể tìm hiểu nguy cơ dựa trên phân phối hình tam giác đơn giản (min=15g, mode=50g, max=80g)

(30 g là khoảng 2 muỗng canh)

Kết hợp nồng độ và tiêu thụ sẽ cho biết liều lượng



Liều mỗi khẩu phần, theo nhãn hiệu (mg chất gây dị ứng)

Concentration of allergen (mean)
Brand 1: 0.752 ± 0.059 mg/g
Brand 2: 0.115 ± 0.015 mg/g
Brand 3: 0.011 ± 0.002 mg/g

Brand
 — Brand 3 — Brand 2 — Brand 1

	Brand 3	Brand 2	Brand 1
Min	0.1602	1.441	12.49
Median	0.5238	5.539	36.31
Mean	0.5309	5.571	36.35
Max	1.237	11.81	64.83
Std. Dev	0.1705	1.737	10.46



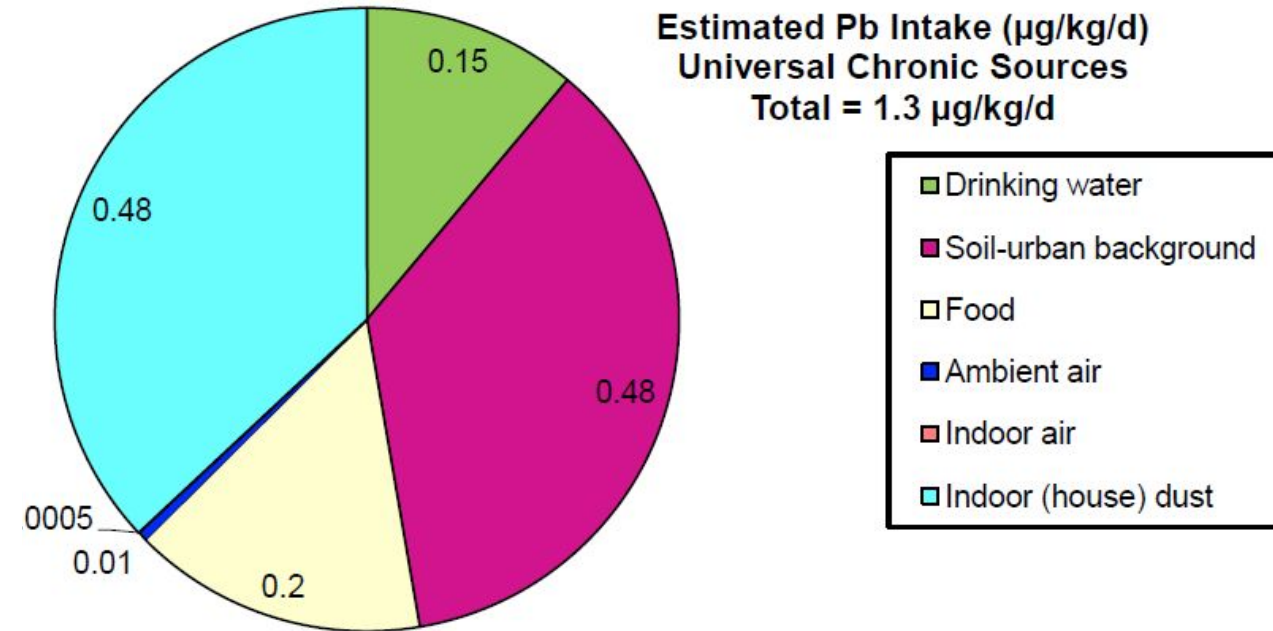
Ước tính liều phơi nhiễm cận mạn tính

Phơi nhiễm chì trong chế độ ăn uống của trẻ em

Nghiên cứu chế độ ăn uống tổng thể của Canada

Phơi nhiễm với chì trong chế độ ăn uống

Age Category	Median ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)	90 th Percentile ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)	95 th Percentile ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)
0-6 months	0.076	0.343	0.435
0.5-4 years	0.195	0.363	0.431
5-11 years	0.124	0.253	0.314
+12 years	0.069	0.148	0.180



Chúng ta có thể tập trung hoàn toàn vào nguy cơ dư thừa do chì trong chế độ ăn uống, vì mô hình liều - đáp ứng hiển thị mối quan hệ tuyến tính. Giai đoạn nhạy cảm lên đến ~ 7 năm.

Nghiên cứu chế độ ăn uống tổng thể của Canada

Phơi nhiễm với chì trong chế độ ăn uống

Age Category	Median (µg/kg bw/day)	90 th Percentile (µg/kg bw/day)	95 th Percentile (µg/kg bw/day)
0-6 months	0.076	0.343	0.435
0.5-4 years	0.195	0.363	0.431
5-11 years	0.124	0.253	0.314
+12 years	0.069	0.148	0.180

Tính toán liều trung bình hàng ngày (chế độ ăn uống) trong thời gian 0 - 7 tuổi:

$0.5/7 * \text{Liều 0-6 tháng tuổi}$
 $+ 4.5/7 * \text{Liều 0,5-4 năm tuổi}$
 $+ 2.0/7 * \text{Liều lúc 5-11 năm tuổi}$

Trung vị = 0,166 mg/kg thể trọng/ngày

P90 = 0,330 mg/kg thể trọng/ngày

P95 = 0,398 mg/kg thể trọng/ngày



Ước tính liều phơi nhiễm mạn tính

Phơi nhiễm asen từ việc tiêu thụ gạo

Ước tính phơi nhiễm mạn tính: Asen vô cơ trong gạo

Xem xét asen vô cơ trong gạo

- Asen vô cơ (iAs) là dạng có hại
- iAs xuất hiện tự nhiên trong vỏ trái đất và các môi trường khác
 - Cũng là một chất gây ô nhiễm từ các hoạt động khai thác và luyện kim
 - Chất gây ô nhiễm trong nước ngầm, và một thành phần của thuốc trừ sâu nông nghiệp được sử dụng cho đến những năm 1970

Tiếp xúc lâu dài với hóa chất được đo bằng liều trung bình hàng ngày trong suốt cuộc đời, tính bằng đơn vị khối lượng trên mỗi kg thể trọng

Tính toán liều trung bình hàng ngày trọn đời (LADD)

Liều lượng là lượng hóa chất trung bình hàng ngày trên mỗi kg thể trọng
Căn cứ vào:

- Lượng thực phẩm tiêu thụ trung bình hàng ngày tính bằng g/ngày
 - Ví dụ: “Thực phẩm thường được ăn ở Hoa Kỳ” (2002)
 - Chúng ta ăn gì ở Mỹ
- thể trọng bằng kg
 - Ví dụ: Sổ tay các yếu tố phơi nhiễm (USEPA, 2011)

Hoặc:

- Dữ liệu tích hợp tiêu thụ thực phẩm hàng ngày và thể trọng
 - Ví dụ: Khảo sát liên tục về lượng thực phẩm tiêu thụ của các cá nhân (CFSII)

Và chúng ta cần nồng độ hóa chất trung bình trong thực phẩm tính bằng mg/kg thực phẩm

Dữ liệu tiêu dùng gạo theo độ tuổi (USDA, 2002)

BẢNG 2 Tổng Gạo: Tỷ lệ người sử dụng thực phẩm trong 2 ngày và số lượng tiêu thụ trong một ngày.

Statistic	All individuals age 2 and over	Age (years) and sex											
		2-5		6-11		12-19		20-39		40-59		60 and older	
		Males and females	Males and females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females		
Số lượng mẫu	14,262	2,109	1,432	696	702	1,543	1,449	1,663	1,694	1,545	1,429		
Tỷ lệ người sử dụng		%											
ít nhất một lần trong 2 ngày	31.1	32.7	28.0	26.4	31.9	33.1	35.0	32.3	32.2	27.6	25.4		
vào 1 trong 2 ngày	23.9	24.5	22.1	19.3	25.6	25.7	26.8	24.4	24.4	21.4	19.3		
vào cả hai ngày	7.3	8.2	5.9	7.1	6.3	7.5	8.2	7.9	7.8	6.3	6.1		
Số lượng tiêu thụ trong một ngày (1/2 chén gạo thường = 79 g)		g											
Giá trị trung bình	152	86	124	207	156	209	139	176	129	138	113		
SEM	4	4	6	20	9	11	7	7	5	9	6		
Bách phân vị 5	13	9	12	20*	11*	22	12	18	7	8	9		
Bách phân vị 10	24	18	22	39	17	40	21	32	19	18	13		
Bách phân vị 25	58	39	51	78	51	82	58	75	59	49	39		
Bách phân vị 50	117	76	99	156	118	156	115	153	109	104	78		
Bách phân vị 75	183	111	156	239	229	297	161	234	156	162	156		
Bách phân vị 90	312	159	245	462	341	416	312	328	236	311	241		
Bách phân vị	397	206	312	621*	464*	610	345	461	313	319	313		

Dữ liệu tiêu thụ có sẵn từ USDA

Food Surveys Research Group: Beltsville, MD

Related Topics

[FSRG Home Page](#)

[FSRG Main Menu](#)

[WWEIA](#)

[Dietary Methods Research](#)

[What's In the Foods You Eat Search Tool](#)

[FNDDS](#)

[AMPM](#)

[FPED](#)

[FICRCD](#)

[FSRG Listserv](#)

[Food Surveys 1935-1998](#)



WHAT WE EAT IN AMERICA

... source of data on food, beverages and nutrient intakes of Americans

[Data Tables](#) [Usual Intakes DRI's](#) [Data Briefs](#) [Research Articles](#) [Overview FAQs](#) [Documentation Data Sets](#) [Links](#)

DIETARY METHODS RESEARCH

... topics in collection of dietary recalls

[WWEIA Food Categories](#) [Salt Adjustment](#) [Water Intake](#) [Research Articles](#)

WHAT'S IN THE FOODS YOU EAT *SEARCH TOOL*

... search nutrient content of commonly eaten foods

FOOD AND NUTRIENT DATABASE FOR DIETARY STUDIES

... nutrients for foods and beverages used to analyze dietary data

[Overview FAQs](#) [Factsheets](#) [At a Glance](#) [Documentation Databases](#) [Flavonoids](#) [Links](#)

AUTOMATED MULTIPLE-PASS METHOD

... computerized method to collect 24-hour dietary recalls

[Overview Study](#) [Validation](#) [Research Articles](#)

FOOD PATTERNS EQUIVALENTS DATABASE

... USDA Food Patterns equivalents data for analyzing dietary data

[Data Tables](#) [Overview](#) [Methodology & User Guide](#) [Databases and Data Sets](#)

FOOD INTAKES CONVERTED TO RETAIL COMMODITIES

... convert foods consumed in national dietary surveys to retail-level commodities

[Data Tables](#) [Overview](#) [Methodology & User Guide](#) [Databases](#)

FSRG LISTSERV

... receive announcements about FSRG releases

USDA FOOD SURVEYS, 1935 -1998

... documentation, questionnaires, reports, data sets

WWEIA: Lượng tiêu thụ thực phẩm được chuyển đổi thành hàng hóa bán lẻ

- Lượng hàng hóa bán lẻ: Số tiền trung bình của hàng hóa bán lẻ trên mỗi cá nhân, 2007-08

Table 4: Ngũ cốc: Lượng hàng hóa bán lẻ trung bình được tiêu thụ cho mỗi cá nhân¹, ước tính từ dữ liệu khẩu phần ăn, theo giới tính và độ tuổi, tại Hoa Kỳ, WWEIA. NHANES 2007-2008

Gender and Age (years)	Sample size	†Total Grains	Mean (SE) in grams				
			Corn Flour and Meal	Oats and Oat Flour	Rice (dry)	Wheat Flour	
Males:							
2 - 5.....	455	86 (2.3)	10 (0.8)	6 (0.9)	8 (1.4)	61 (2.4)	
6 - 11.....	550	122 (3.5)	15 (1.0)	4 (0.7)	9 (1.4)	92 (3.3)	
12 - 19.....	607	146 (5.1)	16 (2.0)	4 (0.5)	13 (1.8)	110 (4.8)	
2 - 19.....	1612	124 (2.5)	14 (1.0)	5 (0.4)	11 (1.4)	93 (2.4)	
20 - 29.....	409	156 (5.6)	18 (1.5)	4 (0.9)	21 (3.8)	113 (6.0)	
30 - 39.....	451	144 (4.6)	21 (3.3)	6 (0.9)	16 (2.6)	100 (5.5)	
40 - 49.....	412	142 (6.2)	15 (1.4)	4 (1.1)	19 (2.7)	103 (4.9)	
50 - 59.....	431	131 (5.5)	13 (1.8)	5 (1.0)	13 (2.7)	96 (5.0)	
60 - 69.....	459	119 (4.4)	10 (1.2)	6 (1.0)	12 (1.8)	87 (3.9)	
70 and over....	500	106 (4.2)	9 (0.6)	9 (1.0)	6 (1.0)	79 (3.3)	
20 and over...	2662	137 (2.8)	15 (1.0)	5 (0.5)	16 (1.7)	99 (2.7)	
Females:							
2 - 5.....	377	83 (3.7)	9 (1.2)	4 (0.7)	8 (1.2)	61 (2.9)	
6 - 11.....	571	110 (2.8)	13 (1.3)	4 (0.7)	8 (1.8)	83 (3.6)	

Chỉ cung cấp số lượng trung bình theo đầu người, nhưng bao gồm tất cả các nguồn

Sổ tay: thể trọng từ các yếu tố phơi nhiễm (USEPA, 2011)

Chương 8— Nghiên cứu trọng lượng cơ thể

Bảng 8 Trọng lượng cơ thể trung bình và phần trăm (kg) cho nam có nguồn gốc từ NHANES (1999-2006)

Age Group	N	Mean	Phân vị phần trăm								
			5 th	10 th	15 th	25 th	50 th	75 th	85 th	90 th	95 th
Birth to <1 month	88	4.9	3.6	3.6	4.0	4.4	4.8	5.5	5.8	6.2	6.8
1 to <3 months	153	6.0	4.6	5.0	5.1	5.4	6.1	6.8	7.0	7.2	7.3
3 to <6 months	255	7.6	5.9	6.4	6.6	6.9	7.5	8.2	8.6	8.8	9.1
6 to <12 months	472	9.4	7.3	7.9	8.2	8.5	9.4	10.3	10.6	10.8	11.5
1 to <2 years	632	11.6	9.0	9.7	10.0	10.5	11.5	12.6	13.2	13.5	14.3
2 to <3 years	558	14.1	11.4	12.0	12.2	12.8	14.0	15.2	15.9	16.4	17.0
3 to <6 years	1,158	18.8	13.5	14.4	14.9	15.9	18.1	20.8	22.6	23.8	26.2
6 to <11 years	1,795	31.9	20.0	21.8	22.9	24.8	29.6	36.4	41.2	45.2	51.4
11 to <16 years	2,593	57.6	33.6	36.3	38.9	44.2	55.5	66.5	75.5	81.2	91.8
16 to <21 years	2,462	77.3	54.5	57.6	60.0	63.9	73.1	86.0	96.8	104.0	113.0
21 to <30 years	1,359	84.9	58.7	63.0	66.2	70.7	81.2	94.0	103.0	111.0	123.0
30 to <40 years	1,445	87.0	61.1	65.7	68.7	73.8	84.0	96.5	104.0	110.0	124.0
40 to <50 years	1,545	90.5	64.9	69.5	73.0	77.7	87.4	99.7	109.0	114.0	125.0
50 to <60 years	1,189	89.5	64.1	68.8	71.4	77.0	87.8	99.8	107.0	112.0	123.0
60 to <70 years	1,360	89.1	63.4	67.5	71.6	77.2	86.9	99.4	108.0	113.0	120.0
70 to <80 years	1,079	83.9	60.6	64.6	68.3	73.1	82.1	93.8	98.6	104.0	113.0
Over 80 years	662	76.1	56.7	60.6	63.9	67.2	75.1	84.0	89.4	92.5	100.0

Source: U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data.

Nồng độ iAs trong gạo: FDA, 2016

Báo cáo Đánh giá Nguy cơ về Asen trong Gạo và Sản phẩm Gạo

Bảng 4.5. Nồng độ asen vô cơ ước tính trong tất cả gạo lứt, tất cả gạo trắng và tất cả gạo kết hợp

Loại gạo (chưa nấu chín/ chưa chế biến)	Số lượng mẫu dữ liệu asen vô cơ	Nồng độ Asen vô cơ - trọng số Trung bình ^a (ppb)	Nồng độ Asen vô cơ - trọng số SEM (ppb)
Tất cả	573	96	1.2
Lứt	144	153,8	3.2
Trắng	429	92,3	1.3

^aDerermined dựa trên dữ liệu asen vô cơ trên các loại gạo riêng lẻ từ FDA (2013) và Consumer Reports (2012); trọng số dựa trên thị phần từ Dịch vụ Nghiên cứu Kinh tế USDA (ERS) và Liên đoàn Gạo Hoa Kỳ (Phụ lục 9.7; thông tin liên lạc cá nhân bổ sung. Nathan Childs. ERS).

^b ppb = pg/kg hoặc ng/g

Ước tính liều trung bình hàng ngày trong suốt cuộc đời (LADD)

1. Tính lượng trung bình của thực phẩm tiêu thụ hàng ngày trong suốt cuộc đời, trên mỗi kg thể trọng (thể trọng).

Lifetime Average Daily Dose (LADD) Calculation	Rice intake (g/day)	Body weight (kg)	Rice intake (g/kg-day)	Lifestage duration (years)	"weights"	Weighted daily rice intake
males 2 to 5 (50th %ile)	76	18.1	4.2	4	0.05	0.21
males 6 to 11 (50th %ile)	99	29.6	3.3	6	0.08	0.25
males 12 to 19 (50th %ile)	156	62	2.5	8	0.10	0.25
males 20 to 39 (50th %ile)	156	82.5	1.9	20	0.25	0.47
males 40 to 59 (50th %ile)	153	87.6	1.7	20	0.25	0.44
males 60+ (50th %ile)	104	82	1.3	22	0.28	0.35
				80		1.97

Lifetime average rice (cooked) intake (g/kg-day)

2. Chia cho 3,4 để lấy trọng lượng gạo khô tiêu thụ: 0,60 g/kg-ngày

3. Kết hợp lượng gạo ăn trung bình trọn đời với nồng độ asen trung bình trong gạo (96 µg/kg) để có LADD:

$$0,0006 \text{ kg gạo/kg thể trọng-d} * 96 \text{ µg/kg gạo} = 0,06 \text{ µg/kg-d}$$

tức là 0,06 µg asen trên kg thể trọng mỗi ngày, suốt đời

Dữ liệu của USEPA tiêu thụ thực phẩm : *bình quân đầu người*, mỗi kg thể trọng



Phân tích CSFII về phân phối lượng thực phẩm tiêu thụ

Dữ liệu “bình quân đầu người” bao gồm những người không tiêu thụ thực phẩm (giá trị bằng 0 là quà tặng (miễn phí))

Bảng 3-33. Lượng tiêu thụ gạo bình quân theo đầu người (g/kg-day khi tiêu thụ)

Group	Percent consuming	Mean	SE	Percentile									
				1 st	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	99 th	100 th
TOTAL	17.6	0.424	0.029	0	0	0	0	0.000	0.000	1.306	2.567	6.799	42.990
Age													
0–5 months	0.2	0.011	0.239	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.197
6–12 months	9.2	0.345	0.418	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	1.989	8.063	14.514
< 1 years	4.4	0.167	0.283	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	6.699	14.514
1–2 years	19.2	0.905	0.166	0	0	0	0	0.000	0.000	3.225	5.805	12.011	27.921
3–5 years	17.0	0.795	0.179	0	0	0	0	0.000	0.000	2.292	4.838	12.493	42.990
6–11 years	15.8	0.492	0.098	0	0	0	0	0.000	0.000	1.935	3.516	7.187	12.493
12–19 years	17.1	0.462	0.105	0	0	0	0	0.000	0.000	1.501	2.898	7.565	20.019
20–39 years	19.2	0.435	0.058	0	0	0	0	0.000	0.000	1.493	2.756	6.029	24.383
40–69 years	18.4	0.336	0.038	0	0	0	0	0.000	0.000	1.078	1.923	5.528	14.151
70 + years	13.3	0.236	0.078	0	0	0	0	0.000	0.000	0.645	1.366	3.928	15.833

Dữ liệu của USEPA tiêu thụ thực phẩm : *bình quân đầu người*, mỗi kg thể trọng



Phân tích CSFII về phân phối lượng thực phẩm tiêu thụ

dữ liệu chỉ mô tả những người tiêu thụ thực phẩm

Bảng 3-33. Lượng tiêu thụ gạo bình quân theo đầu người (g/kg-day khi tiêu thụ)

Table 3-33a. Consumer-only intake of rice (g/kg-day **as consumed**)

Group	Percent consuming	Mean	SE	Percentile									
				1 st	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	99 th	100 th
TOTAL	100	2.409	0.054	0.133	0.374	0.528	0.889	1.513	2.895	5.278	7.213	13.330	42.990
Age													
0–5 months	100	5.197	0.000	5.197	5.197	5.197	5.197	5.197	5.197	5.197	5.197	5.197	5.197
6–12 months	100	3.765	0.960	0.573	0.573	1.452	1.797	1.989	6.699	8.063	14.514	14.514	14.514
< 1 years	100	3.801	0.915	0.573	0.573	1.452	1.797	1.989	6.699	8.063	14.514	14.514	14.514
1–2 years	100	4.710	0.271	0.374	0.936	1.382	2.073	3.349	5.898	8.892	13.854	23.222	27.921
3–5 years	100	4.670	0.334	0.432	0.654	1.177	1.742	2.837	5.842	10.926	12.963	30.713	42.990
6–11 years	100	3.111	0.157	0.032	0.505	0.898	1.451	2.354	4.147	6.699	8.021	11.875	12.493
12–19 years	100	2.694	0.198	0.073	0.352	0.581	1.089	1.639	3.317	5.688	7.917	19.351	20.019
20–39 years	100	2.267	0.099	0.156	0.380	0.581	0.898	1.540	2.855	4.750	6.123	11.551	24.383
40–69 years	100	1.827	0.070	0.128	0.344	0.466	0.741	1.161	1.996	3.888	5.584	12.116	14.151
70 + years	100	1.785	0.177	0.118	0.205	0.341	0.670	1.123	1.785	3.483	5.225	14.760	15.833
Season													
Fall	100	2.530	0.114	0.173	0.306	0.564	0.970	1.555	3.163	5.805	7.213	13.954	24.383

Ước tính liều trung bình trọn đời (LADD) ở bách vị % thứ 50

Lifetime Average Daily Dose (LADD) Calculation	Rice intake (g/kg-day)	Lifestage duration (years)	"weights"	Weighted daily rice intake
persons 3 to 5 years (50th %ile)	2.837	3	0.04	0.11
persons 6 to 11 years (50th %ile)	2.354	6	0.08	0.18
persons 12 to 19 years (50th %ile)	1.639	8	0.10	0.17
persons 20 to 39 years (50th %ile)	1.54	20	0.25	0.39
persons 40 to 69 years (50th %ile)	1.161	30	0.38	0.44
persons 70+ years (50th %ile)	1.123	12	0.15	0.17
		79		1.45 Lifetime average rice (cooked) intake (g/kg-day)

Divide by 3.4 to get the weight of dry rice consumed: 0.43 g/kg-day

$$0.43 \frac{\text{g dry rice}}{\text{kg body weight per day}} \times 96 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg dry rice}} \times 0.001 \frac{\text{kg}}{\text{g}} = 0.04 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg body weight per day}}$$

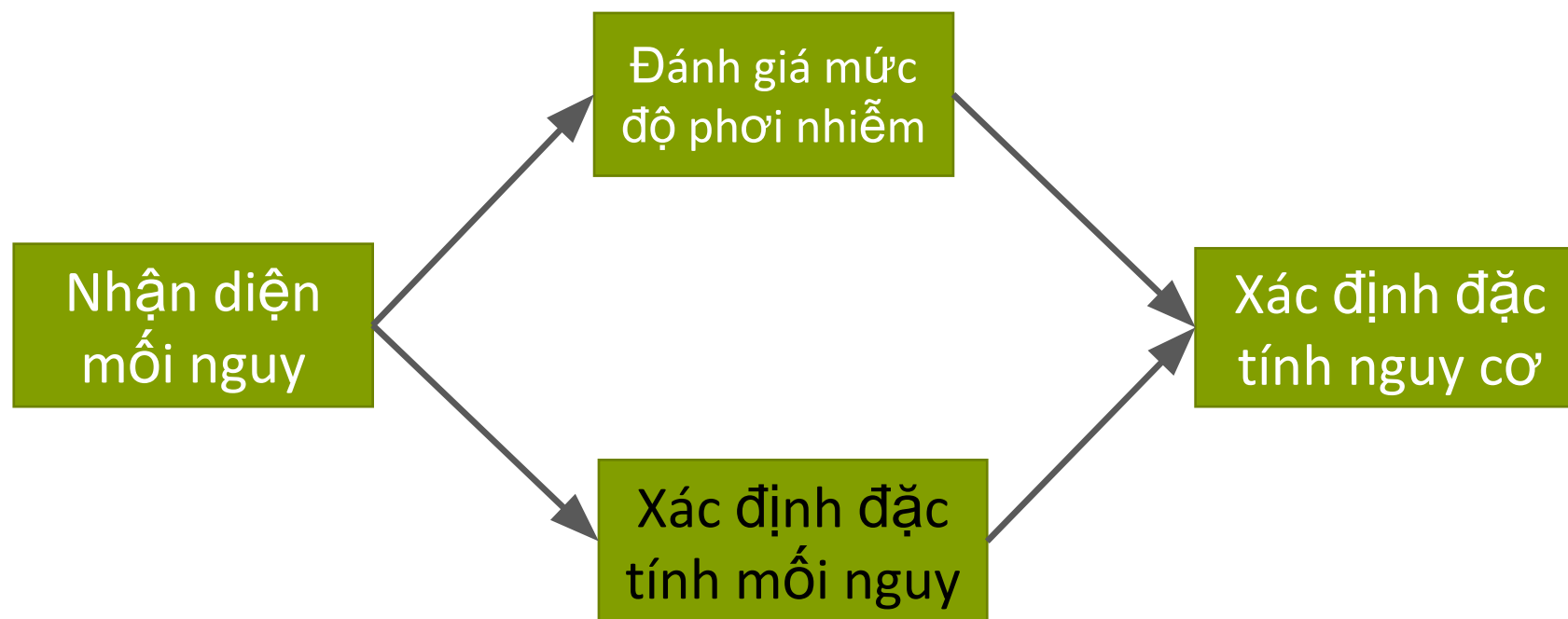
Ước tính liều trung bình trọn đời (LADD) ở bách vị % thứ 99

Lifetime Average Daily Dose (LADD) Calculation	Rice intake (g/kg-day)	Lifestage duration (years)	"weights"	Weighted daily rice intake
persons 3 to 5 years (99th %ile)	30.713	3	0.04	1.17
persons 6 to 11 years (99th %ile)	11.875	6	0.08	0.90
persons 12 to 19 years (99th %ile)	19.351	8	0.10	1.96
persons 20 to 39 years (99th %ile)	11.551	20	0.25	2.92
persons 40 to 69 years (99th %ile)	12.116	30	0.38	4.60
persons 70+ years (99th %ile)	14.76	12	0.15	2.24
		79		13.80 Lifetime average rice (cooked) intake (g/kg-day)

Divide by 3.4 to get the weight of dry rice consumed: 4.06 g/kg-day

$$4.06 \frac{\text{g dry rice}}{\text{kg body weight per day}} \times 96 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg dry rice}} \times 0.001 \frac{\text{kg}}{\text{g}} = 0.39 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg body weight per day}}$$

4. Xác định đặc điểm mỗi nguy (Đánh giá liều lượng-phản ứng)



Mô hình liều - phản ứng hóa học

- Có thể là do phơi nhiễm cấp tính hoặc mạn tính
- Liều được thể hiện dưới dạng mg/ngày hoặc mg/kg thể trọng mỗi ngày
- Dữ liệu về người (phơi nhiễm nghề nghiệp hoặc quần thể phơi nhiễm cao) hoặc dữ liệu động vật với các điều chỉnh thích hợp được kết hợp
- Cả dạng tuyến tính và phi tuyến tính

Sự đa dạng của các mô hình liều - đáp ứng lượng

Mô hình
Liều lượng-
Đáp ứng

Chất dị ứng và Cấp tính

Ung thư (tuyến tính)

Standard Non-Cancer
(Phi ung thư tiêu chuẩn)

Non – Cancer and Cancer Exceptions
(Các ngoại lệ ung thư và phi ung thư)

Chất dinh dưỡng



Ví dụ về các mô hình liều lượng - đáp ứng



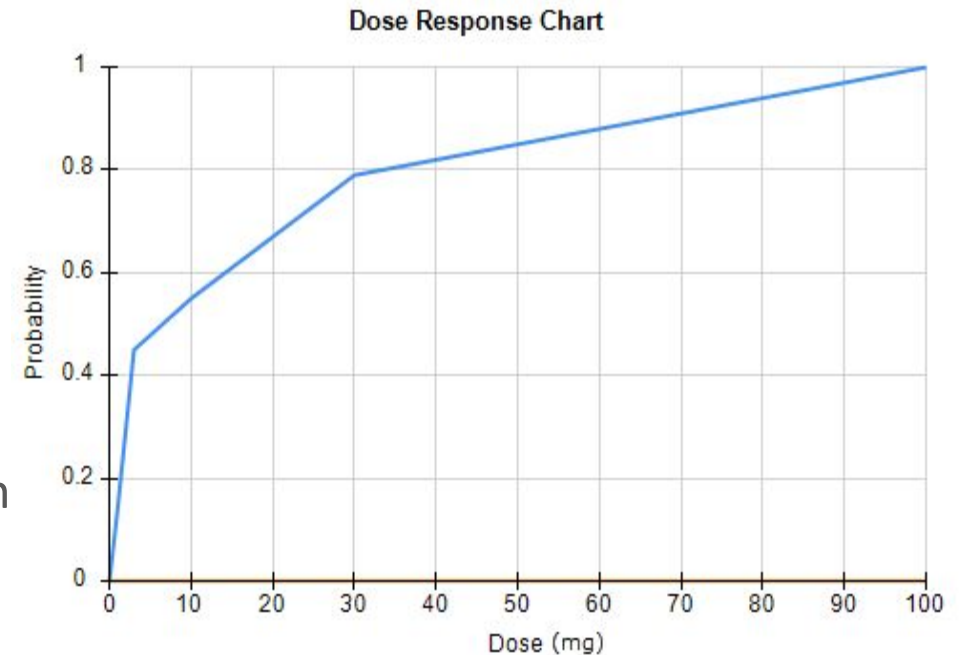
4a. Mô hình liều lượng - đáp ứng cho phơi nhiễm cấp tính với tác dụng tại chỗ

Phơi nhiễm cấp tính với chất gây dị ứng hạt phổi

Liều - đáp ứng đối với chất gây dị ứng: Phơi nhiễm cấp tính, Phản ứng tại chỗ

Spanjersberg và cộng sự (2007) đã báo cáo ngưỡng nhạy cảm cho 29 bệnh nhân như sau:

- 04 bệnh nhân đáp ứng với 1 mg,
- 09 bệnh nhân đáp ứng với 3 mg,
- 03 bệnh nhân đáp ứng với 10 mg,
- 07 bệnh nhân đáp ứng với 30 mg và
- 06 bệnh nhân đáp ứng với 100 mg protein hạt ph



Từ đó, một phân phối thực nghiệm có thể được xây dựng dựa trên phân tích lũy của các đối tượng đáp ứng ở mỗi lần tiếp nhận (ở trên bên phải).

Ví dụ về phơi nhiễm cấp tính với tác dụng toàn thân

- Được đo bằng mg hóa chất/ kg thể trọng
- Ví dụ: glycoalkaloid (như trong khoai tây)

Thông tin từ Bộ Y tế Canada:

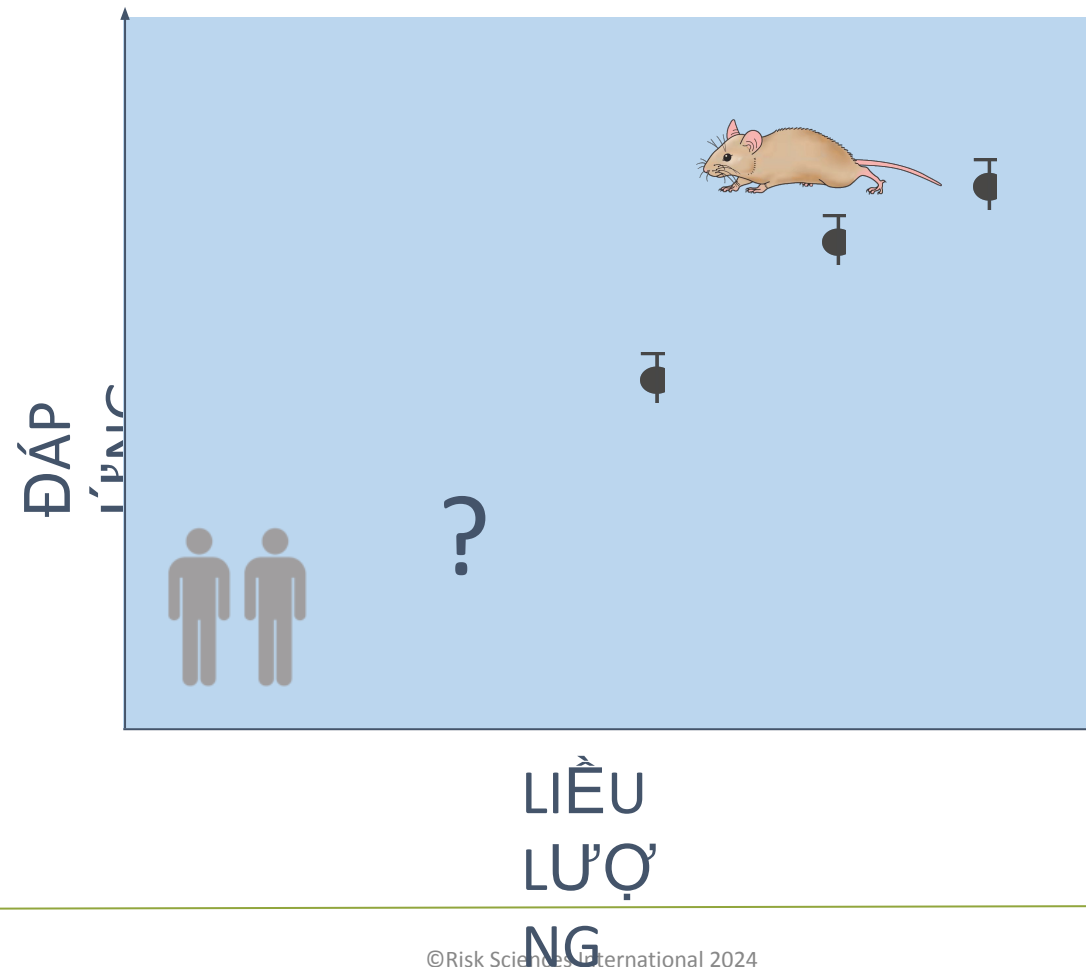
- “Ảnh hưởng xấu đến sức khỏe từ việc hấp thụ glycoalkaloid cao hơn thường liên quan đến việc tiêu thụ khoai tây có dấu hiệu thay đổi hoặc hư hỏng vật lý (ví dụ: nảy mầm, phủ xanh, bầm tím).”
- Các triệu chứng liên quan đến ngộ độc glycoalkaloid từ khoai tây bao gồm cảm giác có vị đắng hoặc nóng rát trong miệng và các triệu chứng giống như cúm như buồn nôn, nôn, đau bụng và tiêu chảy.
- Các trường hợp ngộ độc glycoalkaloid nghiêm trọng hơn có thể đi kèm với một loạt các tác động thần kinh (tức là buồn ngủ, thờ ơ, bồn chồn, run rẩy, lú lẫn, suy nhược và thị lực bị xáo trộn).
- Có một vài báo cáo về cái chết được cho là do phơi nhiễm glycoalkaloid từ việc tiêu thụ khoai tây, lá khoai tây và quả khoai tây (patato berries).”



4b. Mô hình liều lượng - đáp ứng khi phơi nhiễm mạn tính với chất gây ung thư

Tiếp xúc lâu dài với asen

Phương pháp Ngoại suy Đánh giá Nguy cơ Ung thư



Đánh giá liều lượng - đáp ứng: Ung thư

Các thí nghiệm cho thấy tăng nguy cơ ung thư trong suốt cuộc đời

- Ở người, thông qua các nghiên cứu dịch tễ học ở "liều thực tế"
- Ở động vật, trong suốt vòng đời của động vật thử nghiệm với liều cao nhân tạo trong thức ăn hoặc nước uống của động vật

Ngoại suy liều cao đến liều thấp

- Mức độ phơi nhiễm từ thực nghiệm đến thấp
- Xác định đặc tính nguy cơ

Ngoại suy Động vật - Người

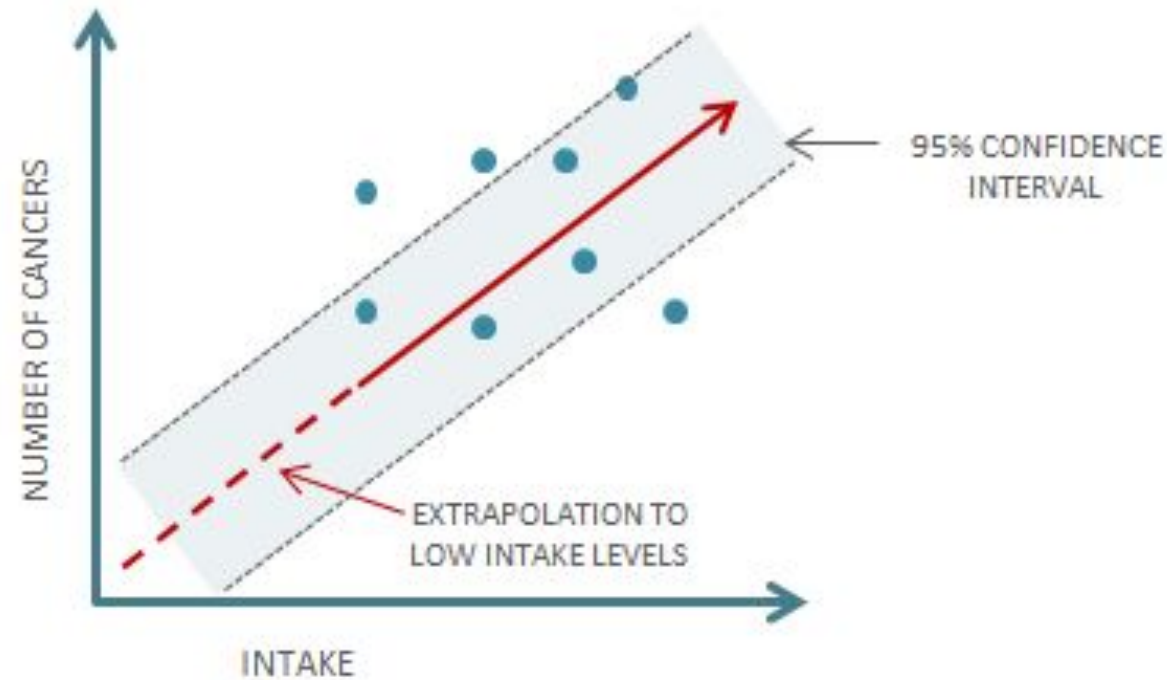
- Chuyển đổi độ dốc (slope conversion)
- Dựa trên liều lượng tương đương ở người

Mức Nguy cơ Ung thư Trọn đời 1×10^{-6}

- Mantel & Bryan (1961) giới thiệu khái niệm an toàn ảo: 1/100 triệu
- Nguy cơ không đáng kể; nguy cơ được chấp nhận do xã hội xác định
- Phạm vi nguy cơ mục tiêu: 1×10^{-5} đến 1×10^{-6}
- Liều liên quan đến mức nguy cơ 1×10^{-6} được gọi là Liều An toàn Ảo (virtually safe dose - VSD)

Hệ số ước tính nguy cơ ung thư (Cancer Slope Factor – CSF)

Có rất nhiều điều không chắc chắn trong dự đoán nguy cơ ung thư dư thừa ở người, nhưng bằng cách sử dụng các yếu tố hiệu lực ung thư tiêu chuẩn, chúng ta có thể tạo ra sự so sánh tương đối giữa các chất và các đường phơi nhiễm.



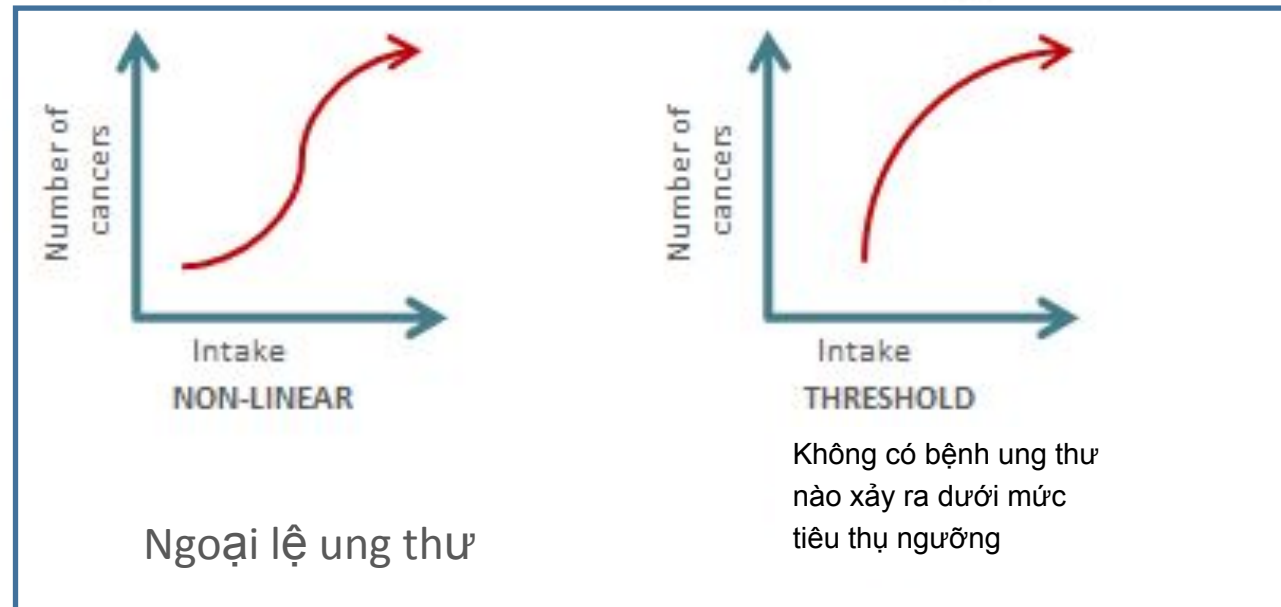
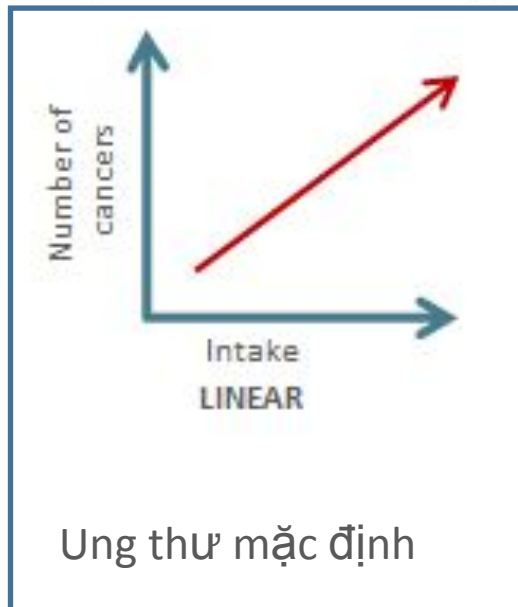
Khi số lượng bệnh ung thư tăng tỷ lệ thuận với lượng hấp thụ (liều lượng), có thể dự đoán số lượng bệnh ung thư dự kiến cho bất kỳ lượng tiêu thụ nhất định nào, sử dụng độ dốc của đường thẳng phù hợp nhất với dữ liệu. Hiệu lực của ung thư cũng được gọi là yếu tố độ dốc đường uống hoặc đường hô hấp.

Các yếu tố tiềm năng ung thư thường được phát triển bằng cách sử dụng dữ liệu phản ánh mức tiêu thụ tương đối cao, khi mức tiêu thụ thấp, đường phù hợp nhất phải được ngoại suy dưới điểm của dữ liệu quan sát được bất kỳ.

Các yếu tố ảnh hưởng đến độ dốc của ung thư

Các yếu tố tiềm năng ung thư được sử dụng bởi Health Canada, US EPA và California OEHHA giả định mối quan hệ tuyến tính và phản ánh độ dốc của giới hạn trên của khoảng tin cậy 95%.

Mối quan hệ thực sự giữa lượng ăn vào và số lượng bệnh ung thư có thể không phải lúc nào cũng tuyến tính. Điều này làm tăng thêm sự không chắc chắn cho việc ngoại suy yếu tố hiệu lực của bệnh ung thư đối với lượng ăn vào thấp hơn so với những gì được quan sát thấy trong các nghiên cứu hiện nay.



Mô tả tiềm năng ung thư

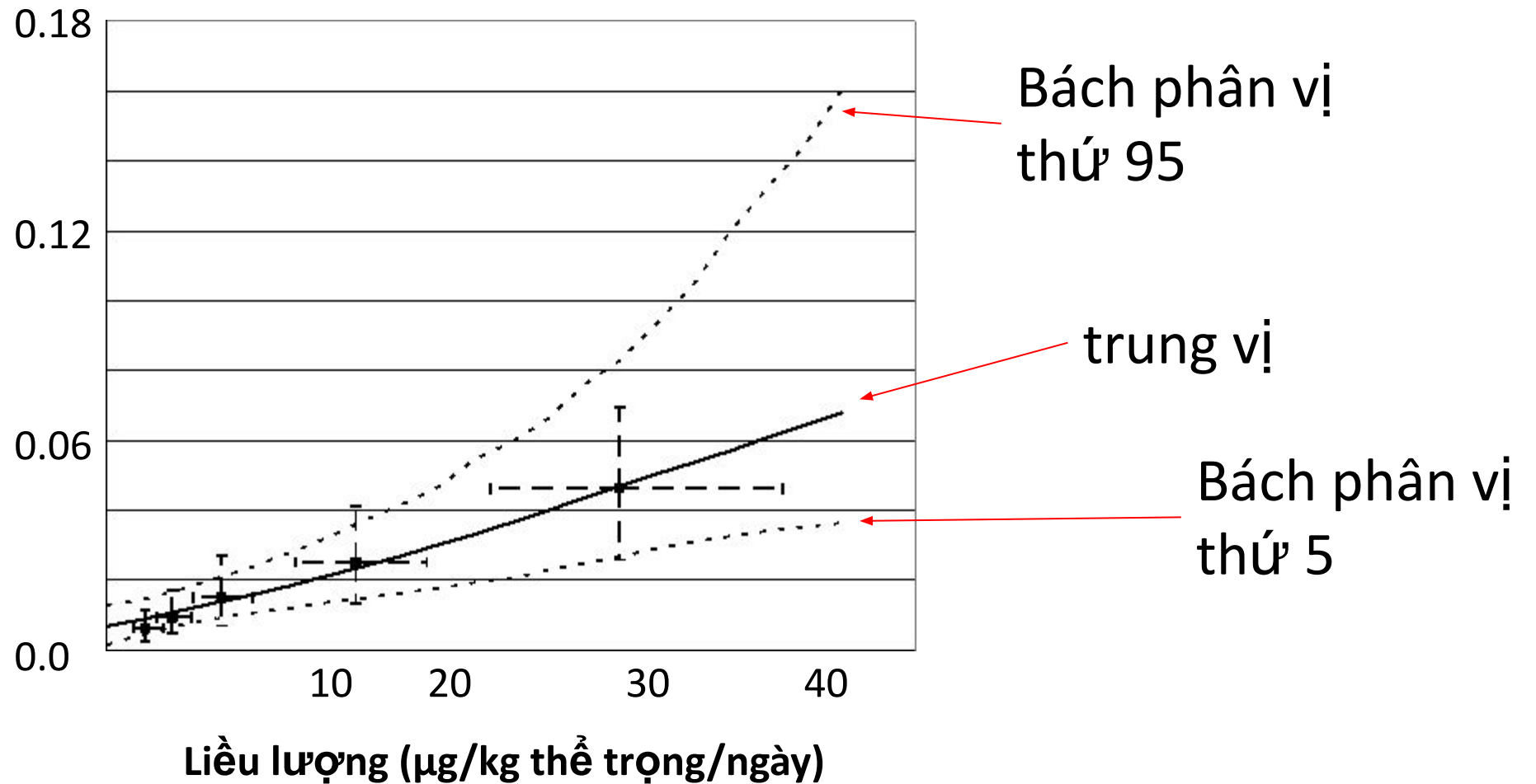
Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values

Điểm nóng Đơn vị Nguy cơ và Giá trị Tiềm năng Ung thư

Chemical	Chemical Abstract Service (CAS) Number	Source	Unit Risk ($\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Slope Factor ($\text{mg}/\text{kg}\text{-day})^{-1}$	US EPA Class ^C	IARC Class ^C	
Acetaldehyde	75-07-0	TAC	2.7 E-6	1.0 E-2	B2	2B	
Acetamide	60-35-5	RCHAS-E	2.0 E-5	7.0 E-2	NC	2B	
Acrylamide	79-06-1	IRIS	1.3 E-3	4.5 E+0	B2	2A	
Acrylonitrile	107-13-1	RCHAS-S	2.9 E-4	1.0 E+0	B1	2A	
Allyl chloride	107-05-1	RCHAS-S	6.0 E-6	2.1 E-2	C	3	
2-Aminoanthraquinone	117-79-3	RCHAS-E	9.4 E-6	3.3 E-2	NC	3	
Aniline	62-53-3	IRIS	1.6 E-6	5.7 E-3	B2	3	
Arsenic (inorganic)	(inhalation) (oral)	7440-38-2	TAC	3.3 E-3	1.2 E+1	A	1
			IRIS		1.5 E+0		
Asbestos		1332-21-4	TAC	6.3 E-2	2.2 E+2	A	1
				1.9 E-4 [#]			

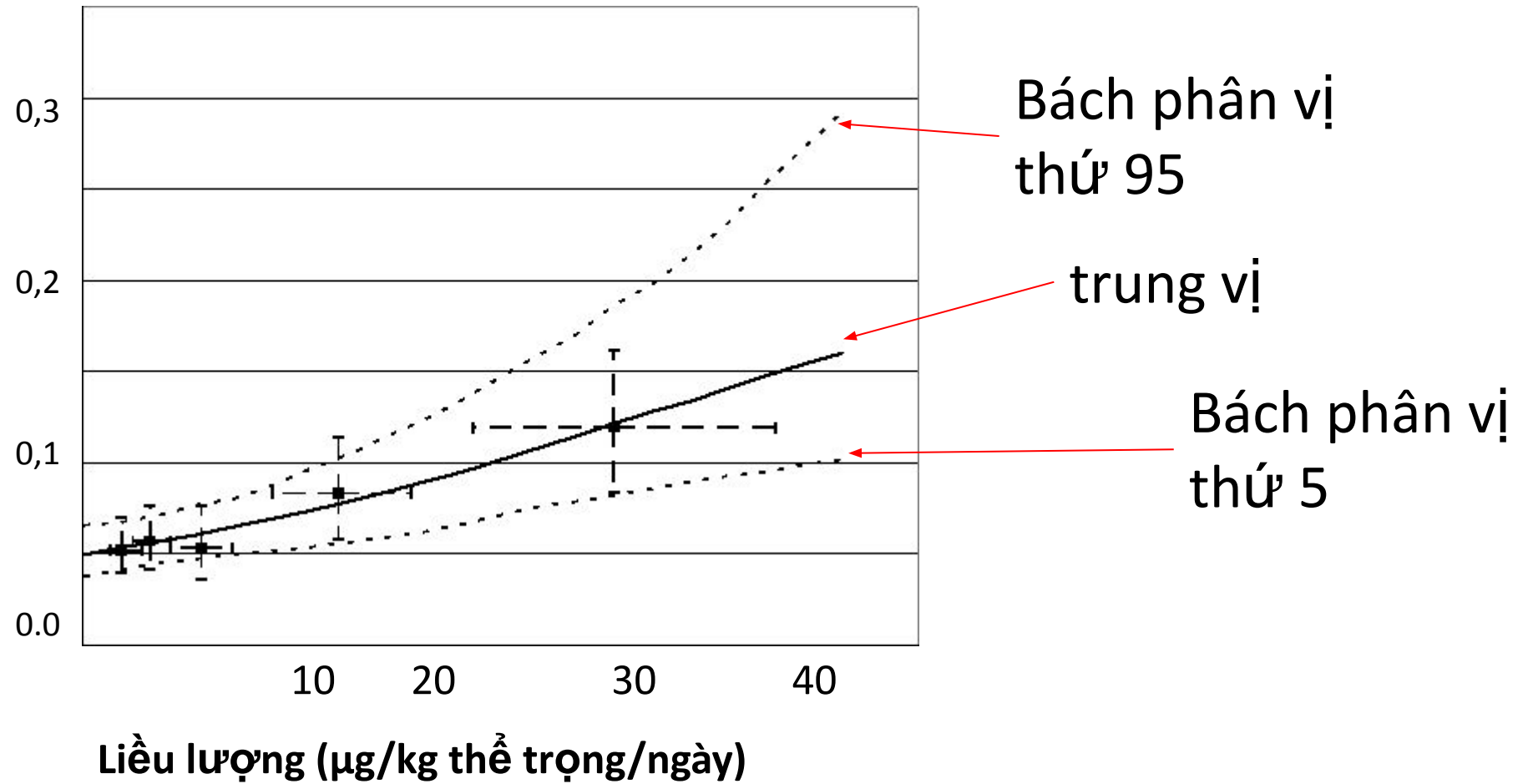
Ung thư đường tiết niệu từ iAs

Tần suất



Ung thư phổi từ iAs

Tần suất



Hệ số ước tính nguy cơ ung thư (đường uống) đối với asen vô

Bảng 3.4 Ước tính độ dốc tuyến tính và ED01 từ Morales và cộng sự (2000) Mô hình 1

Table 3.4 Linear Slope Estimates and ED01 from Morales *et al.* (2000) Model 1

Điểm cuối	Sex	ED01 ($\mu\text{g/L}$) ^a	SEM ^b	Linear Slope ^c (cases per mg/kg bw/day)
Ung thư bàng quang	M	395 (326)	35	0.89 (0.76, 1.02)
Ung thư bàng quang	F	252 (211)	21	1.39 (1.20, 1.58)
Ung thư bàng quang	M+F	324 (267)	29	1.08 (0.92, 1.24)
Ung thư phổi	M	364 (294)	36	0.96 (0.81, 1.12)
Ung thư phổi	F	258 (213)	23	1.36 (1.16, 1.56)
Ung thư phổi	M+F	311 (252)	30	1.13 (0.95, 1.30)

- Liều hữu hiệu 1% (ED01) tương đương với BMD1 cho điểm cuối lượng tử Giới hạn dưới, tương đương với BMDL_1 được cho trong ngoặc đơn. Các giá trị được báo cáo trong Morales *et al.* (2000) đã được chuyển đổi thành các giá trị tương đương chế độ ăn uống bằng cách sử dụng các giá trị tiêu chuẩn được sử dụng bởi các tác giả; giá trị tiêu thụ nước là 2 lít và trọng lượng cơ thể là 70 kg.
- Sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) được tính cho giới hạn dưới, giả sử sự phân bố chuẩn của ED01.
- Các giá trị được cung cấp là trung vị và trong ngoặc đơn là bách phân vị 5 và 95 của phân phối không chắc chắn (CI90%).



4c. Mô hình liều lượng - đáp ứng cho phơi nhiễm mạn tính với điểm cuối không phải ung thư

Đánh giá an toàn không ung thư

Đối với hầu hết các hóa chất không gây ung thư, các chuyên gia độc học thường cho rằng có một mức độ liều lượng mạn tính mà cơ thể con người sẽ không gặp phải tác dụng phụ (mức này thường được gọi là ngưỡng).

Do đó, việc quản lý nguy cơ liên quan đến các hóa chất này dựa trên việc mức độ phơi nhiễm cao hơn hoặc thấp hơn ngưỡng ước tính.

- Điều này tạo ra một kết quả nhị phân: an toàn so với không an toàn
- Không có ước tính nguy cơ liên quan đến phơi nhiễm ở liều lượng ngưỡng
- Vì lý do này, đánh giá đôi khi được gọi là đánh giá an toàn hơn là đánh giá nguy cơ
- Tình huống này là một lĩnh vực nghiên cứu phương pháp luận để chuyển đổi đánh giá an toàn không phải ung thư thành đánh giá nguy cơ (IPCS, 2015, sẽ được thảo luận sau)

Đánh giá không phải ung thư

- Lượng ăn vào hàng ngày chấp nhận được (ADI) được đặt ra bởi Ủy ban chuyên gia về phụ gia thực phẩm của FAO/WHO vào năm 1961
- Lượng tiêu thụ hàng ngày của một hóa chất, trong suốt cuộc đời, dường như không có nguy cơ có hại trên cơ sở tất cả các sự cố đã biết tại thời điểm đó.
- Giá trị Tham chiếu Độc tính (TRV):
- = ADI, TDI, PTWI, RfD, RfC, VTR, ...

Tác dụng nào là tác dụng phụ ?

- Không phải tất cả các tác dụng sinh học đều là dấu hiệu của độc tính
- Thay đổi chức năng và sự phát triển bình thường của sinh vật tiếp xúc (thể chất, sinh hóa, sinh lý, mô bệnh học)
- Bất cứ khi nào có nghi ngờ về tầm quan trọng của một tác dụng cụ thể, nó nên được coi là một tác dụng phụ (WHO)

Liều so với đáp ứng

- Phản ứng sinh học có liên quan chặt chẽ với hóa chất có trong mô đích, thay vì lượng được sử dụng cho động vật (tức là, liều tính bằng mg/kg/ngày)
- Nồng độ trong máu so với đáp ứng mô từ lâu đã được công nhận trong dược lý và phát triển thuốc
- Trong độc học và đánh giá nguy cơ, liều mô đích (target tissue dose) hoặc liều nội bộ liên quan chặt chẽ nhất đến phản ứng bất lợi được gọi là *hệ thống đo lường liều lượng (dose metric)*

Thiết lập TDI (Tolerable Daily Intake - Lượng dung nạp được hàng ngày)

- Liều lượng mà con người có thể tiếp xúc hàng ngày trong suốt cuộc đời mà không phát triển các tác dụng phụ
- Nghiên cứu mạn tính ở người (các tác dụng khác?)
 - Nghiên cứu quan trọng
 - Tác động tới hạn
 - Liều dùng làm Điểm khởi hành (Point of Departure - POD)
 - Yếu tố không chắc chắn (Uncertainty Factor - UF, còn được gọi là “Yếu tố điều chỉnh”) để điều chỉnh POD về Giá trị tham chiếu cuối cùng

Các yếu tố không chắc chắn được sử dụng trong đánh giá liều lượng - đáp ứng

CÁC YẾU TỐ KHÔNG CHẮC CHẮN	ĐỂ GIẢI QUYẾT SỰ KHÔNG CHẮC CHẮN LIÊN QUAN ĐẾN....
Liên loài & nội loài (UF_H, UF_A)	Sự khác biệt liên loài và nội loài trong độc động học (toxicokinetic) và độc lực học (toxicodynamic)
Cận mạn tính (UF_S)	Phép ngoại suy phụ thuộc vào thời gian của điểm xuất phát
LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level - Nồng độ nhỏ nhất mà quan sát được) (UF_L)	Đề ngoại suy thành NOAEL (No observable adverse effect level - Mức tác hại không quan sát được)
Sự phù hợp của nghiên cứu (UF_D)	Không có khả năng của các nghiên cứu hiện có để tính đến tất cả các tác dụng phụ quan trọng (sửa đổi/yếu tố cơ sở dữ liệu)

Đánh giá liều - đáp ứng dùng cho các điểm cuối có ngưỡng

$$\text{Liều tham chiếu (ARfD, Adi)} = \frac{\text{POD}}{\text{CAF}}$$

$$\text{Tổng UF} = \text{UF}_A \times \text{UF}_H \times (\text{UF}_L \times \text{UF}_S \times \text{UF}_{DB})$$

$$\text{CAF} = \text{Tổng UF} \times \text{hệ số PCPA}$$

Lớn hơn 3000 – độ tin cậy thấp trong cơ sở dữ liệu;
tránh lấy các giá trị tham chiếu?!

Hệ số PCPA là một biên độ an toàn bắt buộc về mặt pháp lý nhằm đủ khả năng bảo vệ đặc biệt cho trẻ sơ sinh và trẻ em (Health Canada, 2008); giá trị mặc định là 10 lần.

Ví dụ về Giá trị Tham chiếu Độc tính (TWI)

“Trên cơ sở **mức độ tác dụng phụ (LOAEL) thấp nhất** quan sát được là 8 µg/kg thể trọng mỗi ngày đối với các dấu hiệu sớm về độc tính thận ở lợn (loài động vật nhạy cảm nhất),

và áp dụng hệ số không chắc chắn tổng hợp là 450* cho sự không chắc chắn trong việc ngoại suy dữ liệu thực nghiệm thu được từ động vật sang người cũng như cho sự biến đổi nội loài,

lượng tiêu thụ hàng tuần có thể chấp nhận được (TWI) là 120 ng/kg thể trọng được lấy từ OTA.”

(Ý kiến của EFSA 2006 về Ochratoxin A)

* $UF_A = 15$, $UF_H = 10$, $UF_L = 3$

Lựa chọn nghiên cứu quan trọng

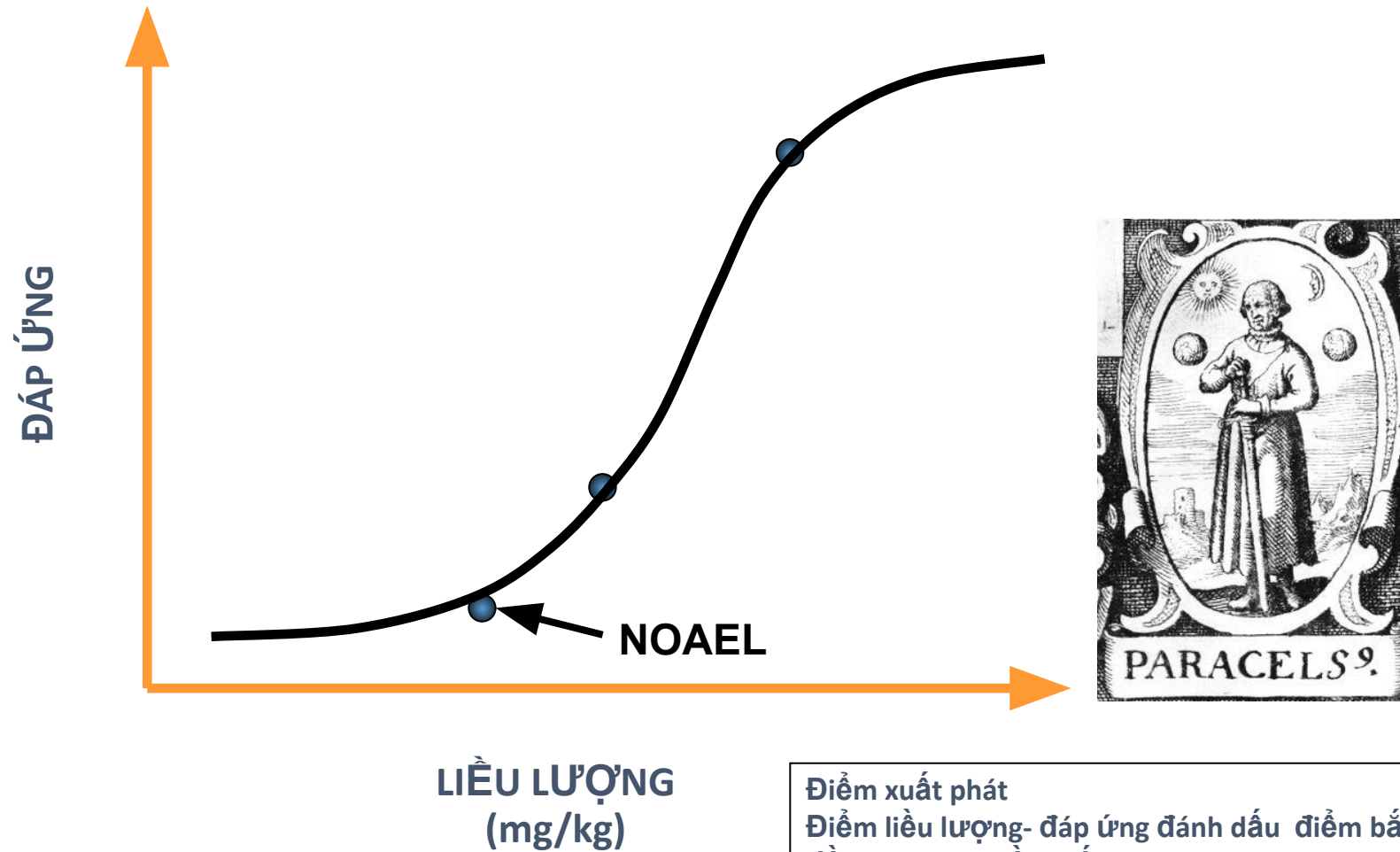
Nghiên cứu quan trọng: nghiên cứu hình thành cơ sở của dẫn xuất TDI

Dữ liệu về con người

Mô hình động vật phù hợp nhất với con người

Nếu không, loài động vật nhạy cảm nhất

Điểm xuất phát



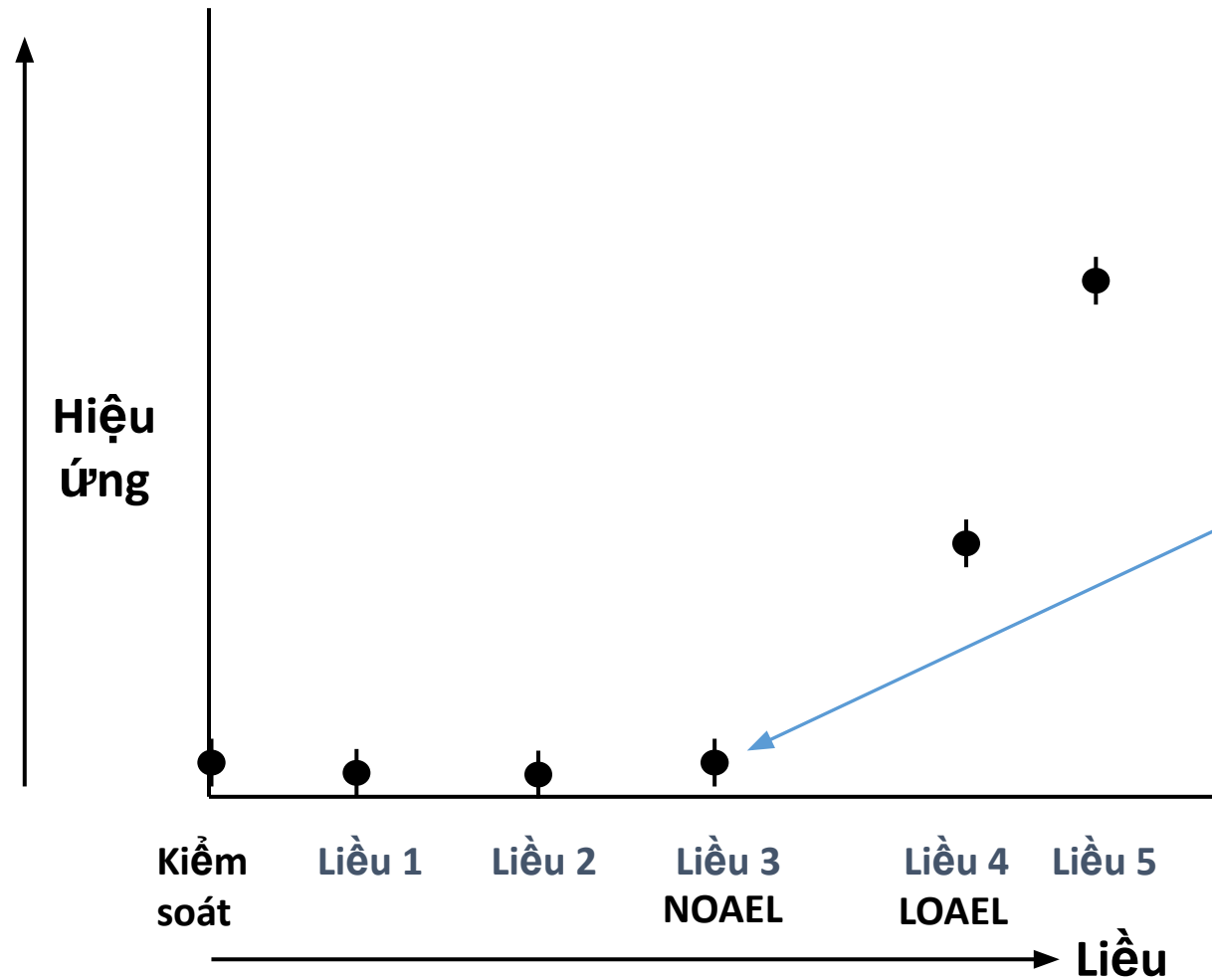
Lựa chọn NOAEL (Mức tác hại không quan sát được)

Liều 1	0 mg/kg	không có tác dụng
Liều 2	10 mg/kg	không có tác dụng
Liều 3	25 mg/kg	một số tác dụng
Liều 4	50 mg/kg	ảnh hưởng nghiêm trọng

Liều 1 và 2 không khác nhau về mặt thống kê.

Liều 2 là NOAEL và Liều 3 là LOAEL

Lựa chọn NOAEL



NOAEL có thể thực sự “không có tác dụng” hoặc có thể là tác dụng không khác biệt đáng kể so với đáp ứng với liều đối chứng.

Lựa chọn POD (mg/kg/ngày)

Quan sát	Chó (Dog)	Chuột cống (Rat)	Chuột (Mouse)
Hiệu quả nghiêm trọng	280	150	400
Một số tác dụng	140	100	200
Không có tác dụng	70	50	100
Không có tác dụng	35	25	50
Không có tác dụng	0	0	0

Số lượng nhỏ động vật đến số lượng lớn con người

Động vật đồng nhất và thuần chủng

Quần thể người không đồng nhất

Động vật NOEL có thể chấp nhận được đối với con người: hệ số 100
(Lehman & Fitzhugh 1954)

Biên độ an toàn gấp 100 lần

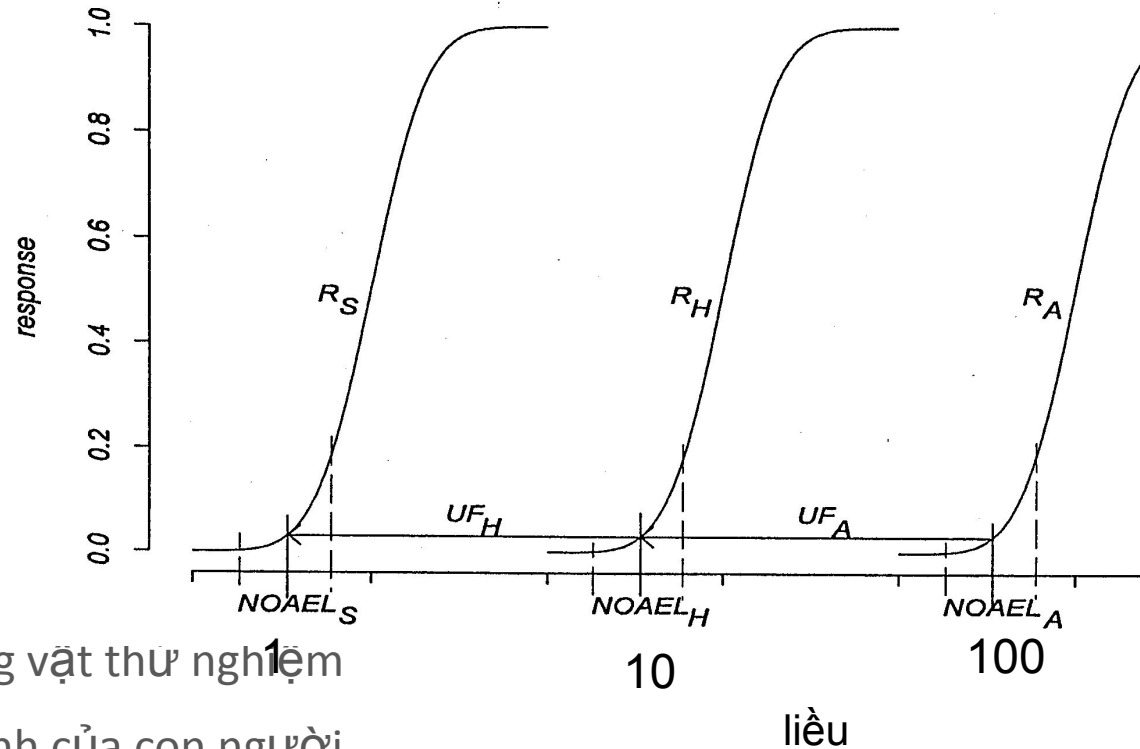
An toàn phụ gia thực phẩm cho con người

Fluoride trong chế độ ăn uống: an toàn cho người ở mức 1 ppm nhưng chuột chịu được tới 10 ppm

Asen trong chế độ ăn: chó chịu được tới 127 ppm nhưng con người có dấu hiệu độc tính ở mức 30 ppm

Sự thay đổi giữa các loài và trong một loài động vật (tuổi, giới tính, chủng) và con người: **100 ?**

Sử dụng các yếu tố không chắc chắn trong đánh giá không phải ung thư (chuột trung bình đến con người trung bình đến con người nhạy cảm)

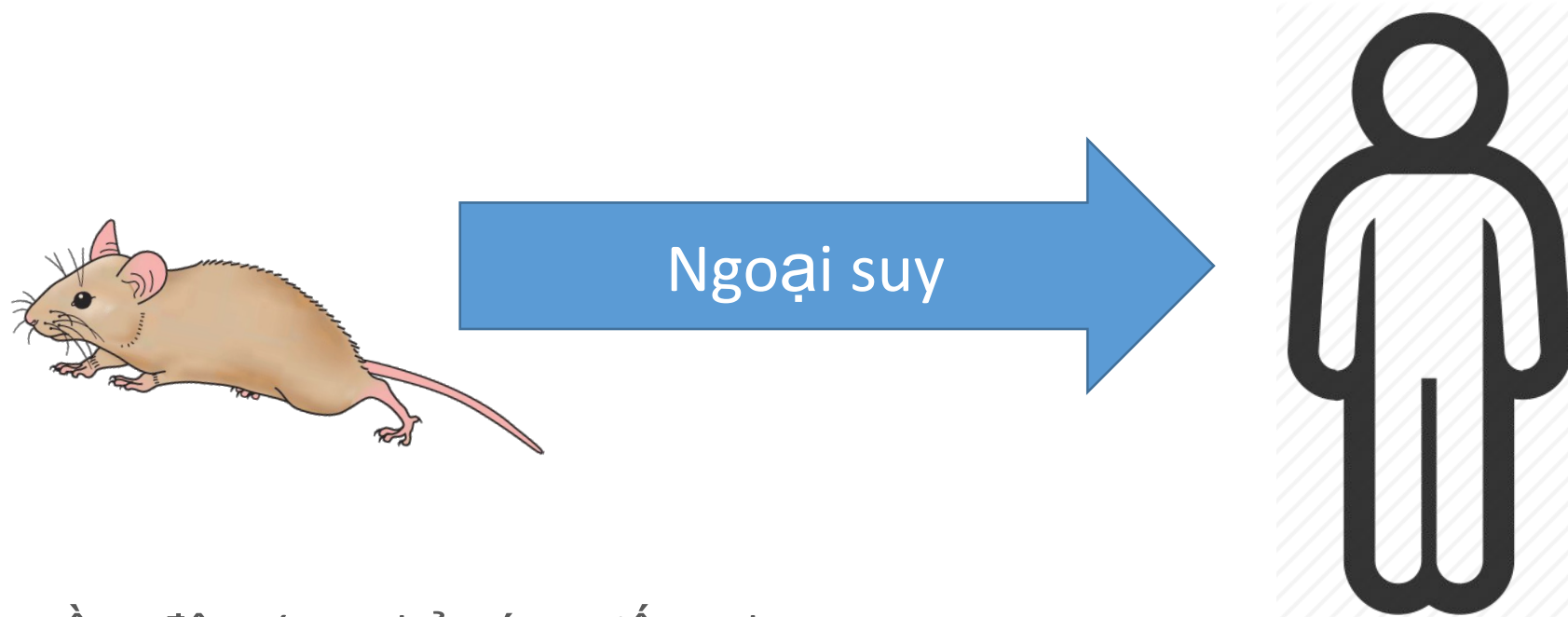


R_A = phản ứng của động vật thử nghiệm

R_H = phản ứng trung bình của con người

R_S = phản ứng nhạy cảm của con người

KHÁC LOÀI: UF_A



- Cùng nồng độ máu = Phản ứng giống nhau
- Nồng độ máu - Liều/BSA; BSA = thể trọng^{0,7}
- Giữa các loài (động vật) $UF_A = 10$ là mặc định chung

Cận mạn tính đến mạn tính: UF_S

- Chênh lệch về thời gian tiếp xúc nên được tính đến
- (trộn đời so với không trộn đời)
- Dựa trên định luật Haber (Liều lượng x Thời lượng = Không đổi)
- Sử dụng hệ số 10

NỘI LOẠI: UF_H

- Sự thay đổi giữa các cá thể trong độc động học và độc lực học
- Các yếu tố riêng lẻ có thể khác nhau nhưng nên được phân tích chung
- Tuổi tác, Giới tính, Hoạt động thể chất, Tình trạng bệnh tật, Đa hình di truyền, v.v...
- Mô tả khoảng cách giữa các cá nhân ở bách phân vị 50 và 95

Từ LOAEL đến NOAEL : UF_L

- Weil và McNamara (1963): 10 hoặc ít hơn
- 95% hóa chất trong hệ số 5
- Nếu LOAEL có tác dụng ít nghiêm trọng hơn, thì việc sử dụng yếu tố thấp hơn là hợp lý
- Dữ liệu gần đây hơn cho thấy 91% dữ liệu nằm trong hệ số 6 và 100% nằm trong hệ số 10
- Do đó, mặc định chung là UF_L của 10

HỆ SỐ KHÔNG CHẮC CHẴN CỦA CƠ SỞ DỮ LIỆU: UF_{DB}

Có thể được áp dụng trong trường hợp không có bất kỳ yêu cầu nào sau đây:

- Hai nghiên cứu độc tính mạn tính (suốt đời) của động vật có vú ở hai loài khác nhau
- Hai nghiên cứu độc tính phát triển của động vật có vú ở các loài khác nhau
- Một nghiên cứu độc tính sinh sản thế hệ 2 của động vật có vú

Phương pháp tiếp cận N/LOAEL: Các vấn đề

- Nên được kiểm tra liều bằng thực nghiệm
- Phụ thuộc vào khoảng cách liều
- Bị ảnh hưởng bởi số lượng động vật và sự thay đổi trong dữ liệu; không làm bất cứ điều gì về nó
- Không tính đến hình dạng hoặc độ dốc của đường cong liều - đáp ứng
- Không có tính nhất quán giữa các hóa chất hoặc điểm cuối

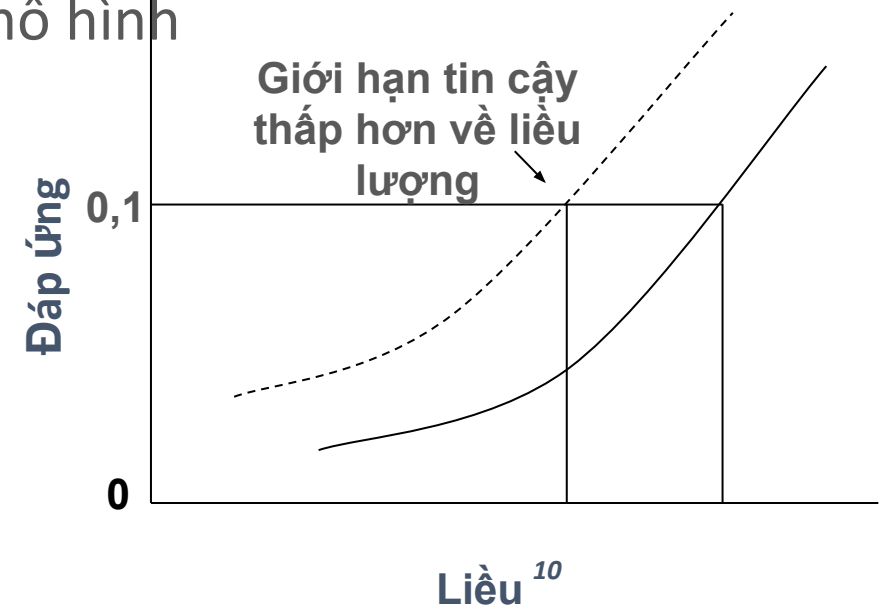
BMD (Benchmark dose – Liều lượng chuẩn)

Liều lượng chuẩn:

- Liều lượng có liên quan đến mức độ đáp ứng được xác định trước
- Được xác định bằng mô hình toán học; Khoảng tin cậy thấp hơn 95% đối với liều gây ra mức độ đáp ứng tăng phần trăm được xác định trước so với đối chứng
- BMD = ước tính trung tâm; BMDL = giới hạn tin cậy thấp hơn 95% đối với liều

Liều chuẩn (BMD)

- Sử dụng tất cả dữ liệu trong việc phát triển mô hình
- Liên quan đến độ dốc của đường cong DR
- Tính đến sự thay đổi trong dữ liệu
- Không giới hạn ở một liều thử nghiệm
- Thông thường BMD (5-10%) gần với NOAEL

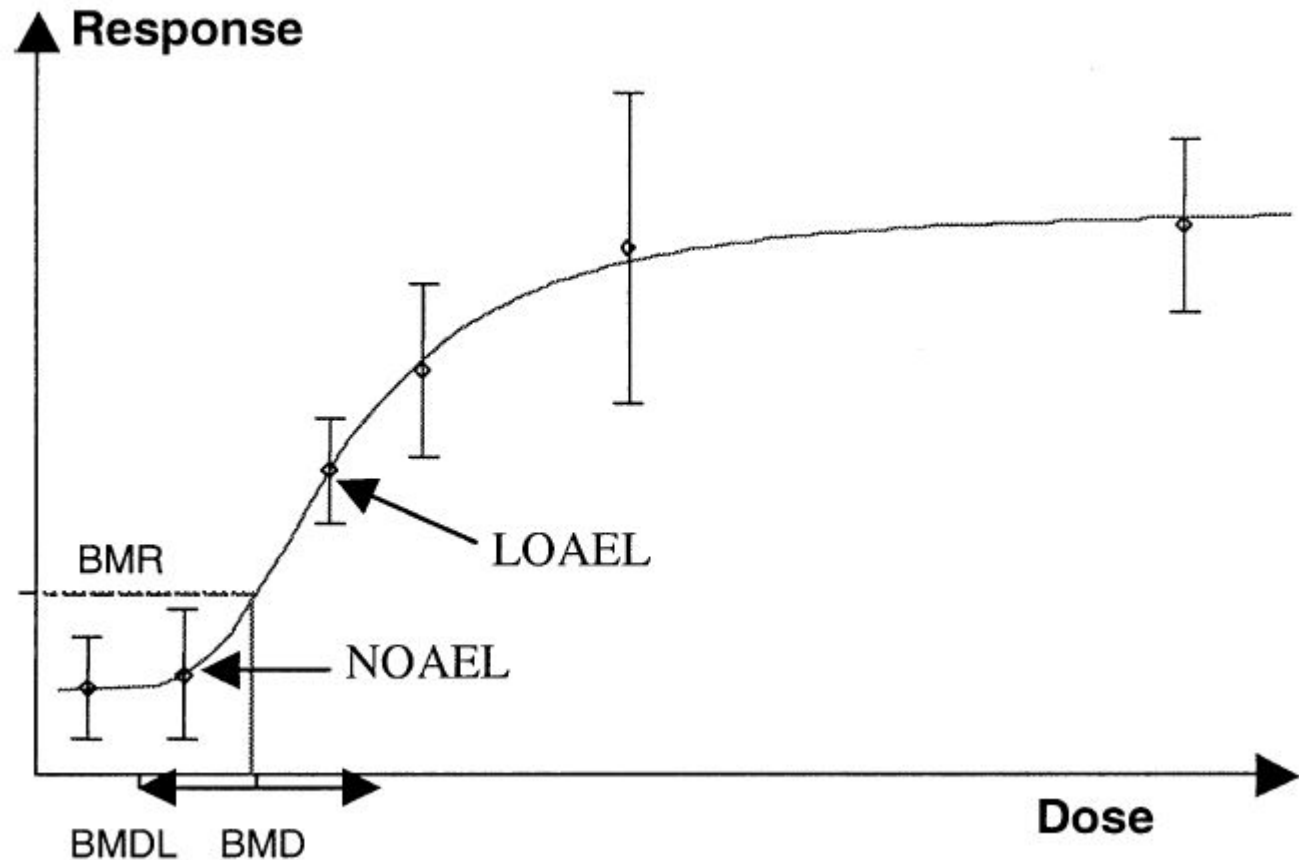


Liều chuẩn có liên quan đến đáp ứng có thể đo lường được

BMR = Đáp ứng chuẩn (ví dụ: giảm 5% thể trọng)

BMD = Liều chuẩn: liều mà tại đó BMR sẽ được dự đoán (ước tính trung tâm)

BMDL = giới hạn dưới của khoảng tin cậy xung quanh BMD

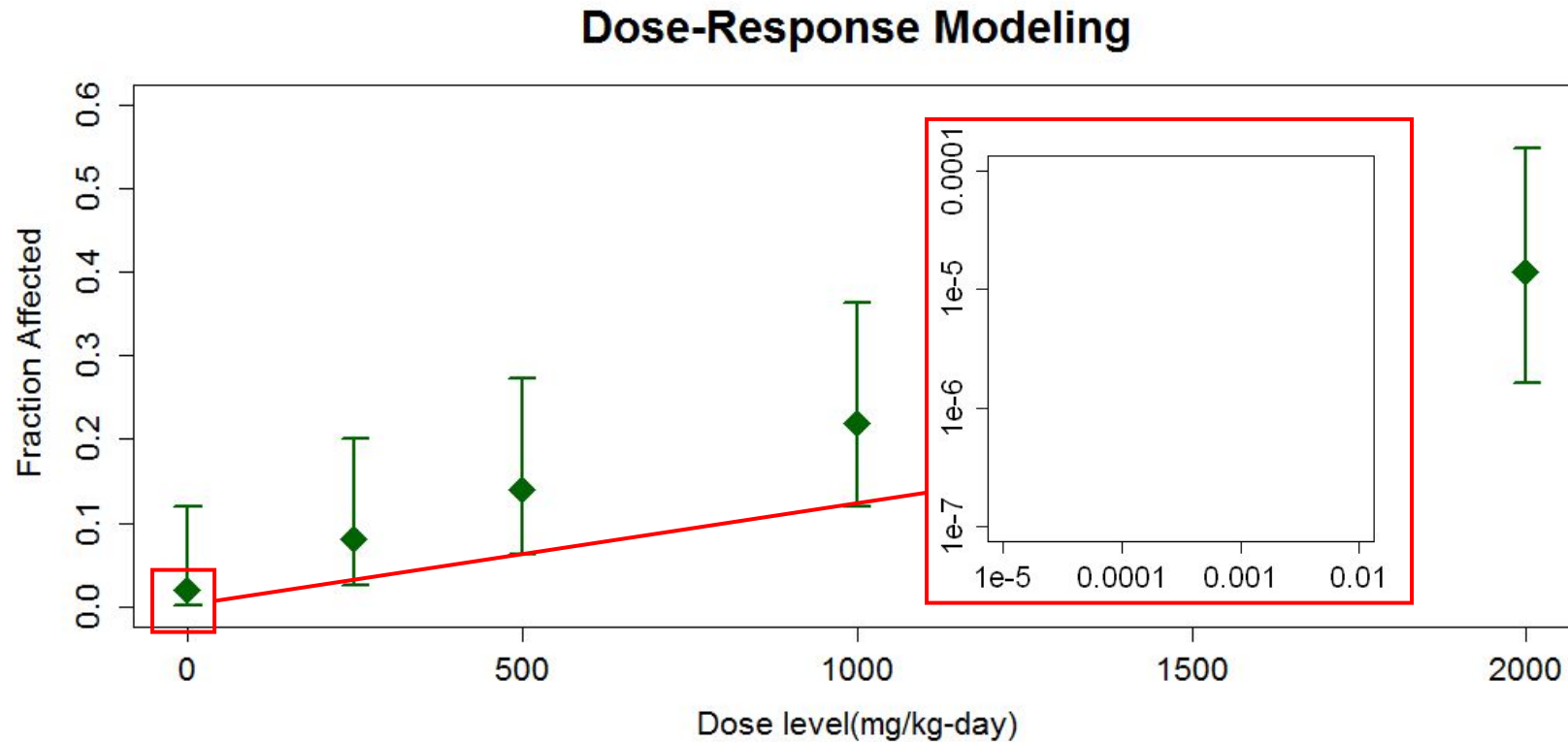


Nguồn: Filipsson và cộng sự, 2003

Các mô hình BMD

- Mô hình tuyến tính hoặc tuyến tính công suất
- Mô hình Weibull hoặc log-logistic
- Mô hình khoảng cách cấp số mũ
- Mô hình Probit (hay mô hình xác suất đơn vị)
- Mô hình đa thức
- Mô hình đôi (Mill model)
- Mô hình gamma

Phân tích liều lượng – đáp ứng



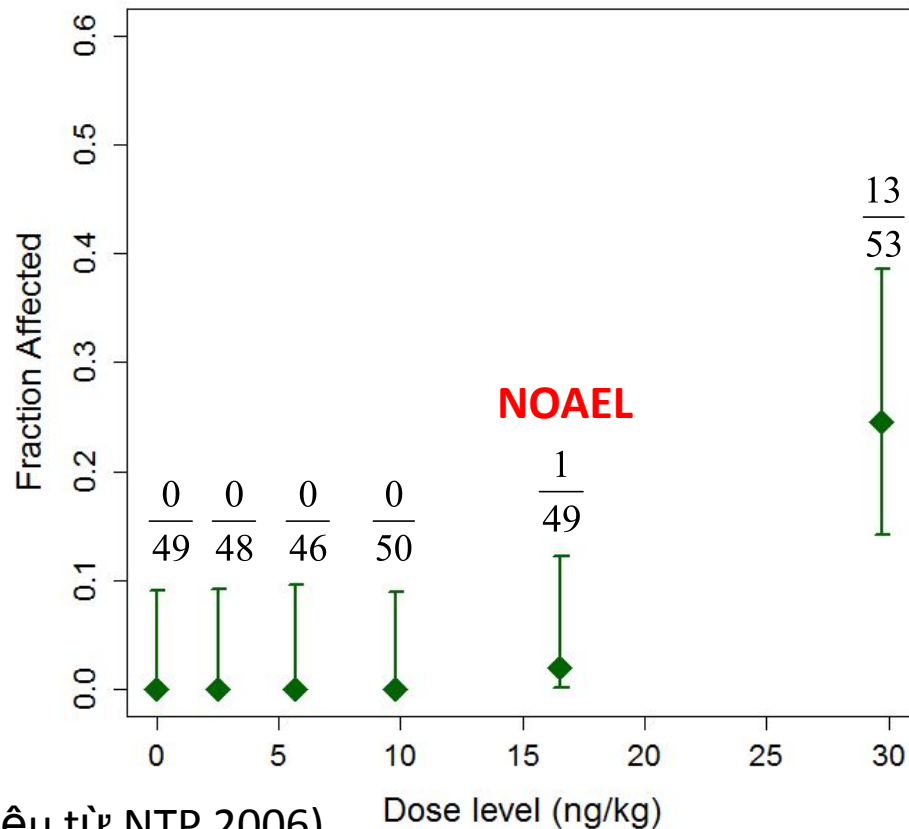
Bước 1: Điểm xuất phát (POD)

Bước 2: Suy luận (hoặc “Ngoại suy”)

Dẫn xuất POD – Phương pháp truyền thống

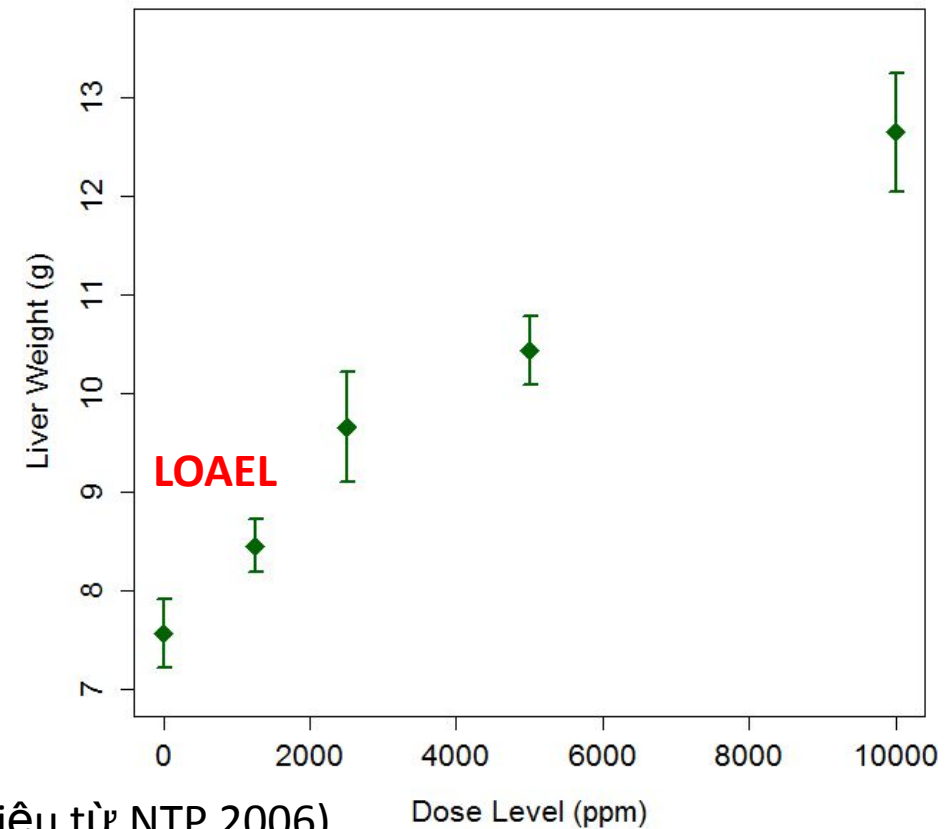
NOAEL/LOAEL

Dichotomous Dose-Response Data



(Số liệu từ NTP 2006)

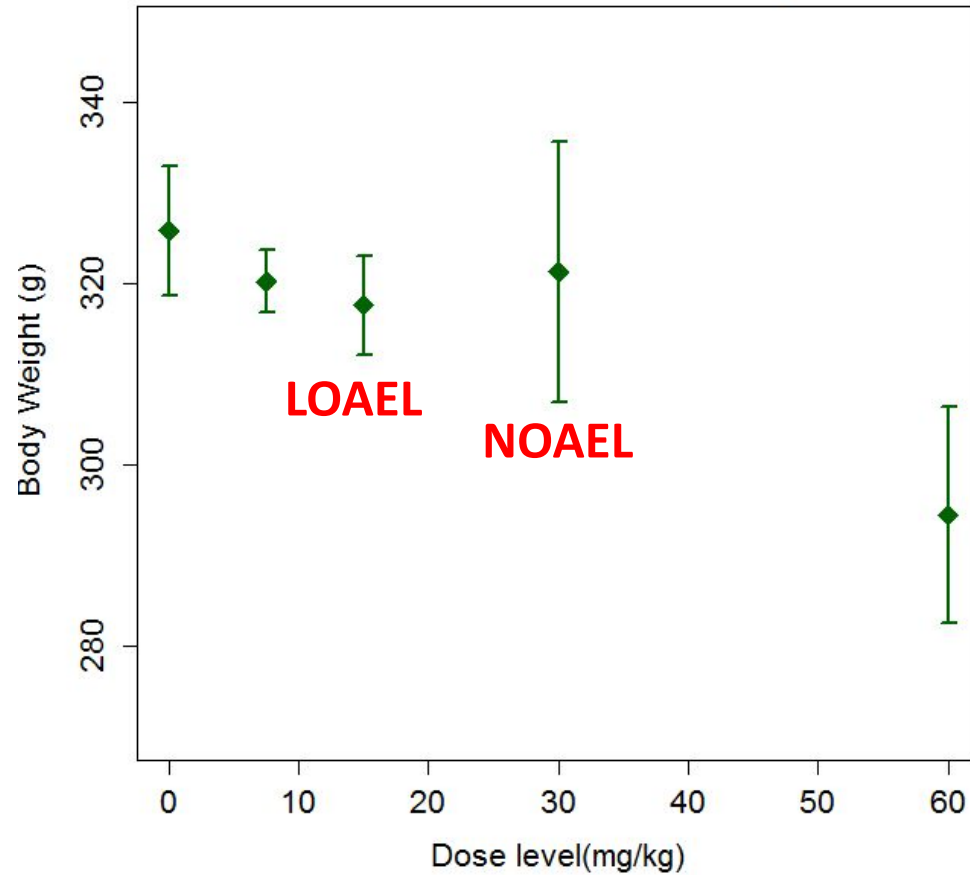
Continuous Dose-Response Data



(Số liệu từ NTP 2006)

Hạn chế của NOAEL/LOAEL

Trọng lượng cơ thể của chuột đực F344 sau 13 tuần tiếp xúc với Methacrylonitrile



(Dữ liệu từ NTP, 2000)

102

©Risk Sciences International 2024

Phụ thuộc nhiều vào thiết kế nghiên cứu

Sử dụng một phần thông tin trong nghiên cứu độc tính

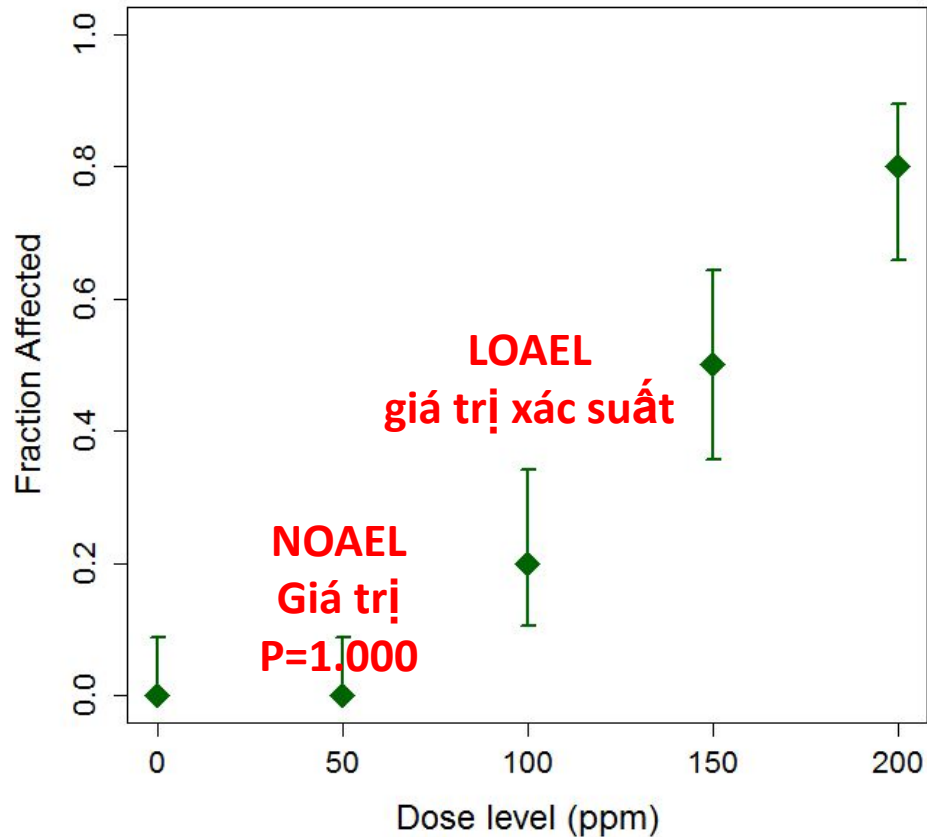
Đặc điểm không phù hợp cho thấy sự không chắc chắn trong các câu trả lời

Nguồn: Kan Shao,
Đại học Indiana

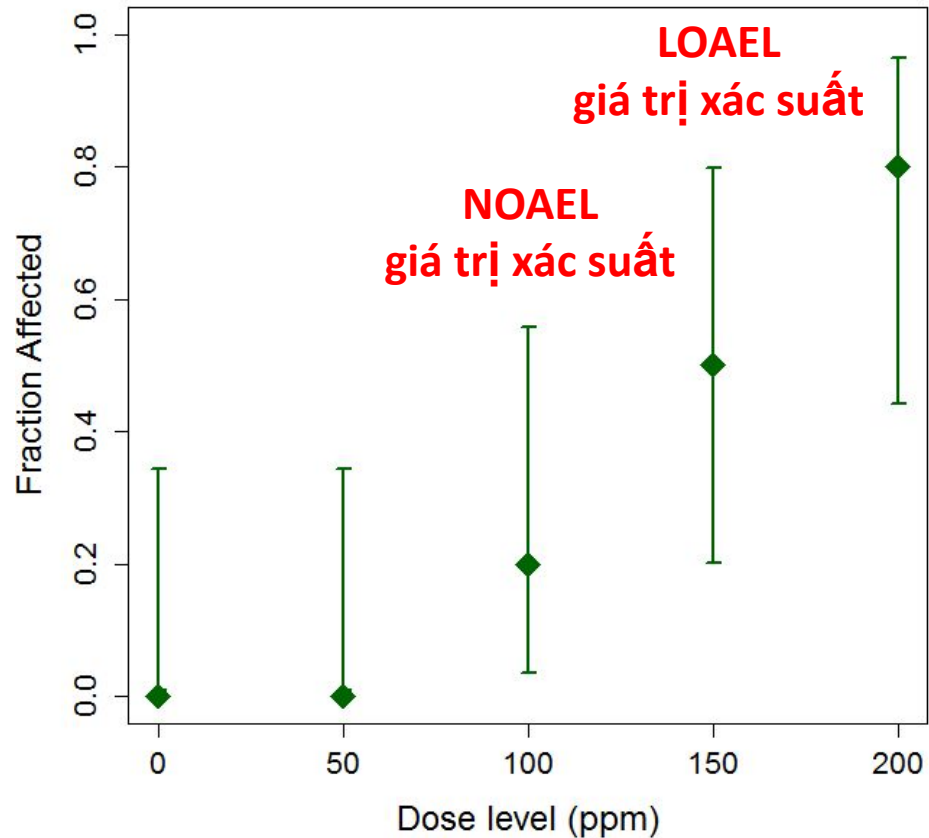


Sự không phù hợp của NOAEL trong việc định lượng sự không chắc chắn

Study Conducted with 50 Animals per Dose

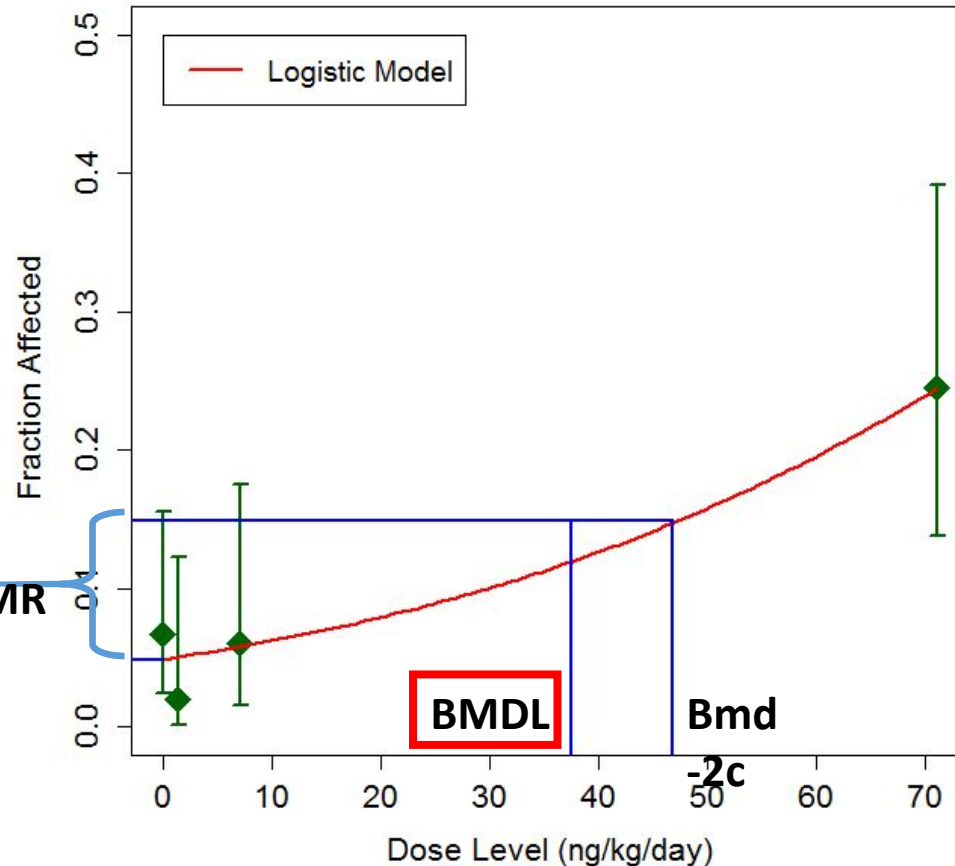


Study Conducted with 10 Animals per Dose



Phương pháp luận về liều chuẩn

Introduction on Benchmark Dose



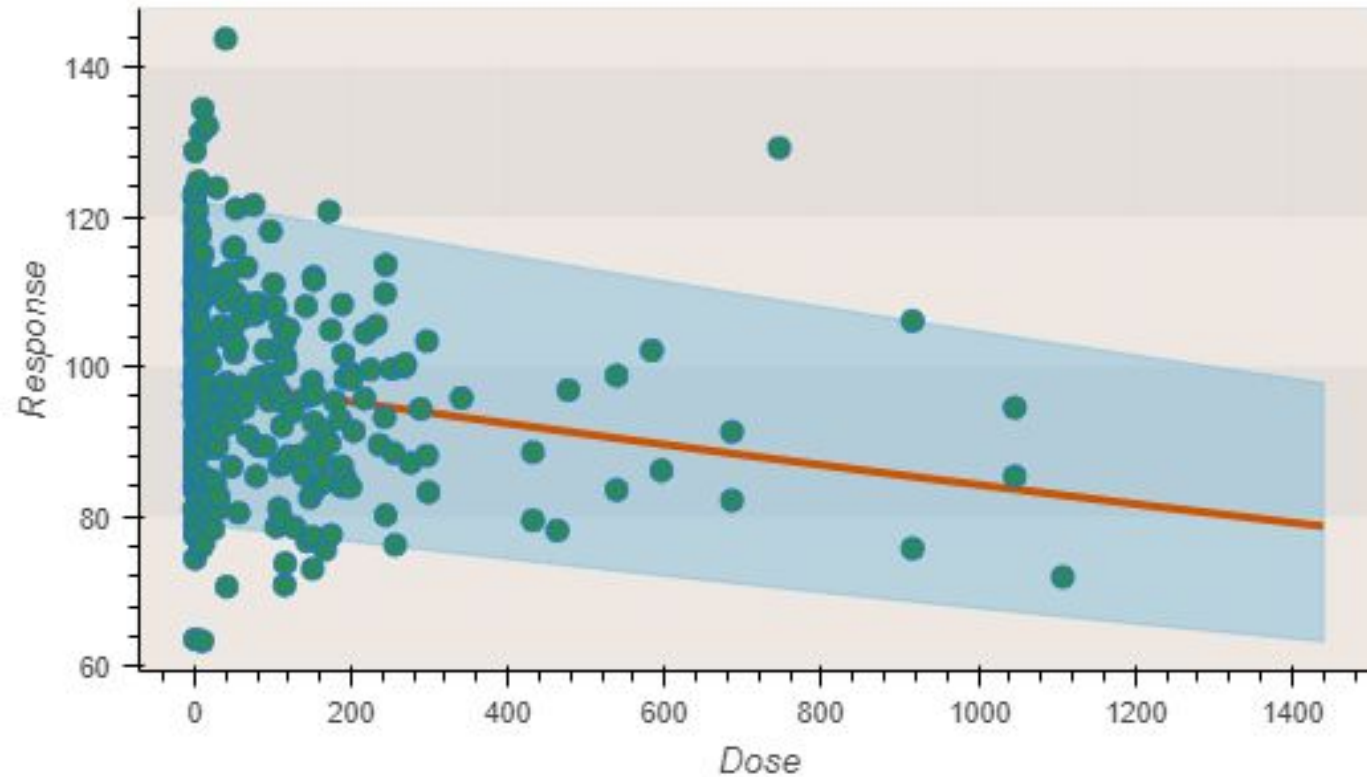
Các bước BMD:

- Phù hợp với mẫu DR
- Xác định đáp ứng chuẩn (BMR)
- Tính BMD, **BMDL**

BMD được công nhận chính thức

- FAO/WHO (2006)
- EFSA 2009
- US EPA (2012)

BMD cũng có thể được áp dụng cho dữ liệu dịch tễ học



Đối tượng có mức độ phơi nhiễm và đáp ứng độc đáo

Ưu điểm của phương pháp BMD

Đối tượng	Cách tiếp cận BMD
Lựa chọn liều lượng	BMD và BMDL không bị hạn chế là liều được sử dụng trong nghiên cứu
Cỡ mẫu	Xem xét kích thước mẫu một cách thích hợp: khi kích thước mẫu giảm, sự không chắc chắn về tốc độ phản hồi thực sự tăng lên (tức là, $\downarrow N \downarrow = \text{BMDL}$)
So sánh giữa các nghiên cứu	Mức độ đáp ứng quan sát được ở một BMR được chọn có thể so sánh giữa các nghiên cứu (được khuyến nghị sử dụng BMD làm điểm so sánh)
Biến thiên và sự không chắc chắn trong kết quả thử nghiệm	Các đặc điểm ảnh hưởng đến sự thay đổi hoặc không chắc chắn về kết quả (lựa chọn liều, khoảng cách liều, cỡ mẫu) được xem xét
Thông tin về Liều – Đáp ứng	Hình dạng đầy đủ của đường cong liều- đáp ứng được xem xét
NOAEL không được xác định trong nghiên cứu	BMD và BMDL có thể được tính toán ngay cả khi NOAEL bị thiếu trong nghiên cứu

Phần mềm liều chuẩn có sẵn: USEPA

Benchmark Dose Tools



Staying Connected

- [Sign up for the BMDS mailing list](#) for the latest updates, training announcements, and more.

Latest Updates

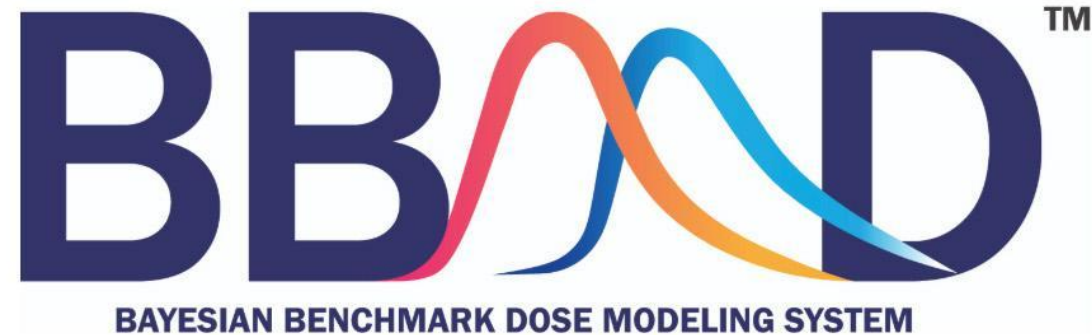
- Learn about BMDS happenings from the [Announcement List](#)

Benchmark dose (BMD) methods are used by the U.S. EPA and throughout the world for dose-response analyses to support chemical risk assessments and regulatory actions. The primary BMD tools developed by the U.S. EPA for this purpose are the [Benchmark Dose Software \(BMDS\)](#) and [Categorical Regression \(CatReg\)](#) software.

Hệ thống mô hình hóa liều chuẩn Bayesian

BBMD Bayesian BMD

Help About Log In



Welcome to the Bayesian benchmark dose modeling website.

Benchmark dose (BMD) modeling is an important step in human health risk assessment and is used as the default approach to identify the point of departure for risk assessment. A probabilistic framework for dose–response assessment has been proposed and advocated by various institutions and organizations; therefore, a reliable tool is needed to provide distributional estimates for BMD and other important quantities in dose–response assessment. We present an online system for Bayesian BMD (BBMD) estimation. For more information, view our [publication](#).

To begin an analysis or view your previous analyses, please [log in](#). If you don't have an account, it's free to [create one!](#)

Có tại:

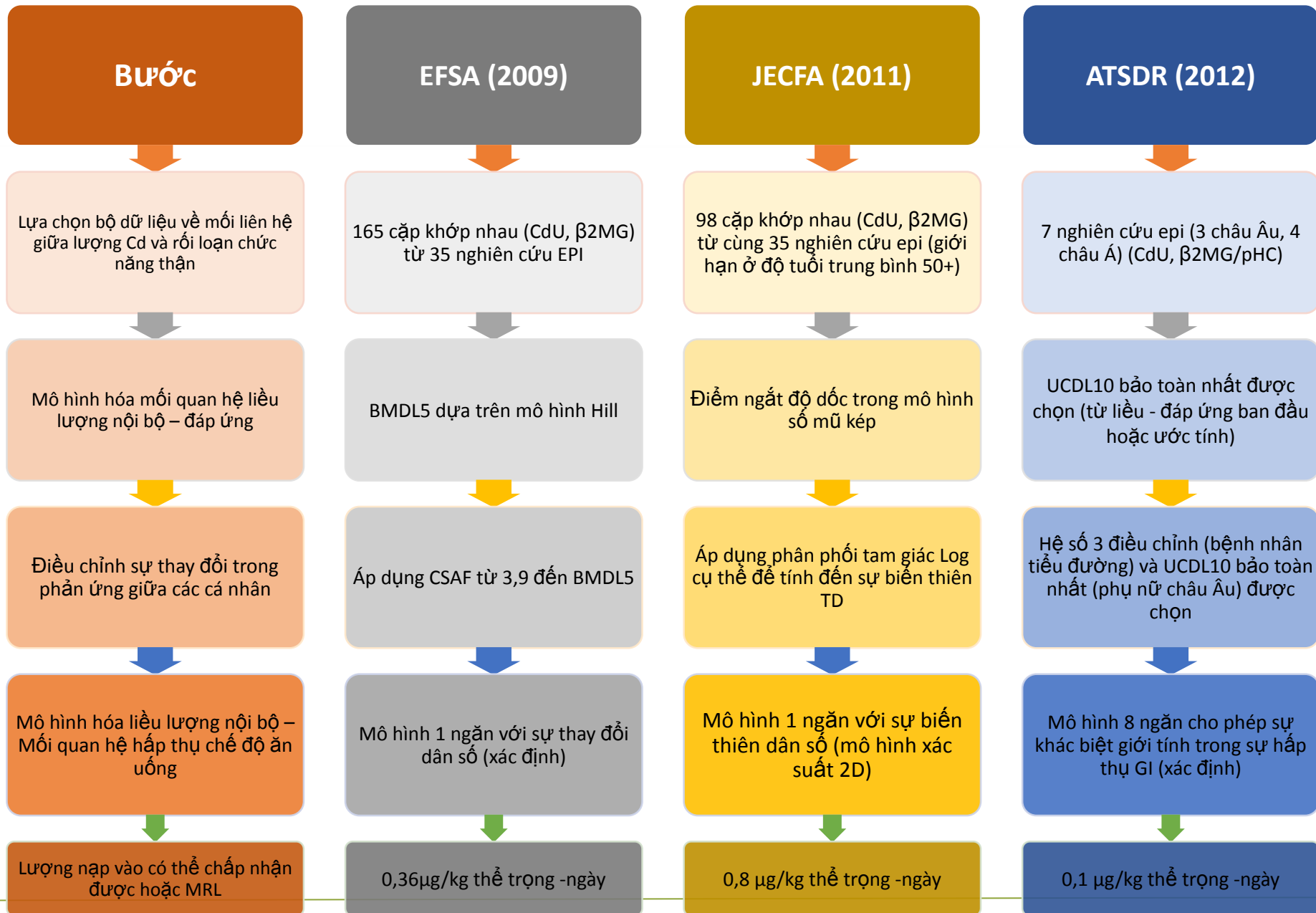
<https://benchmarkdose.com> (hoặc
<https://benchmarkdose.org>)

So sánh các giá trị tham chiếu độc học (TRVs) đối với Cadmium trong chế độ ăn

Đã có ba giá trị tham khảo chế độ ăn uống được công bố bởi các cơ quan có thẩm quyền lớn trong thập kỷ qua:

- Cơ quan An toàn Thực phẩm Châu Âu (EFSA), 2009
- Ủy ban chuyên gia chung về phụ gia thực phẩm (và chất gây ô nhiễm) (JECFA), 2011
- Cơ quan Đăng ký Chất độc và Bệnh tật (ATSDR), 2012

03 TRVs khác nhau theo hệ số 8



So sánh TRVs cho Cadmium trong chế độ ăn

Ảnh hưởng tổng thể của tất cả các khác biệt đã được xác định đối với các giá trị EFSA, JECFA và ATSDR là gì?

	EFSA	JECFA	ATSDR
PoD $\mu\text{g/g}$ creatinine	4	5.24	0.5
Hệ số điều chỉnh (áp dụng cho dấu ấn sinh học)	3.9		
PoD Sau điều chỉnh	1	5.24	0.5
Tỷ lệ chế độ ăn uống so với tiết niệu (trung vị)	0.36	0.23	0.66
Lượng nạp tương đương $\mu\text{g/kg bw/ngày}$	0.36	1.2	0.33
Lựa chọn bách phân vị 5		0.8	
Hệ số "Tiểu đường" (áp dụng cho chế độ ăn kiêng)			3
TL hoặc MRL hàng ngày pg/kg thể trọng/ngày	0.36	0.8	0.1

- ATSDR: POD tiết niệu bảo toàn nhất (quần thể châu Âu và pHc)
- JECFA: Điều chỉnh tổng thể bảo thủ nhất đối với PoD tiết niệu. Điều chỉnh chế độ ăn uống đến tiết niệu bao gồm TD và TK trong một mô hình mô phỏng và lựa chọn bách phân vị 5.
- ATSDR: Tỷ lệ chế độ ăn uống so với tiết niệu ít bảo toàn nhất mặc dù chỉ chọn phụ nữ.
- ATSDR: Hệ số không chắc chắn bổ sung là 3.

So sánh các giá trị tham chiếu độc tính đối với Ochratoxin A

Bảng 2. Các yếu tố không chắc chắn được sử dụng trong việc tạo ra các số liệu nguy cơ cho OTA từ nghiên cứu lợn 90 ngày

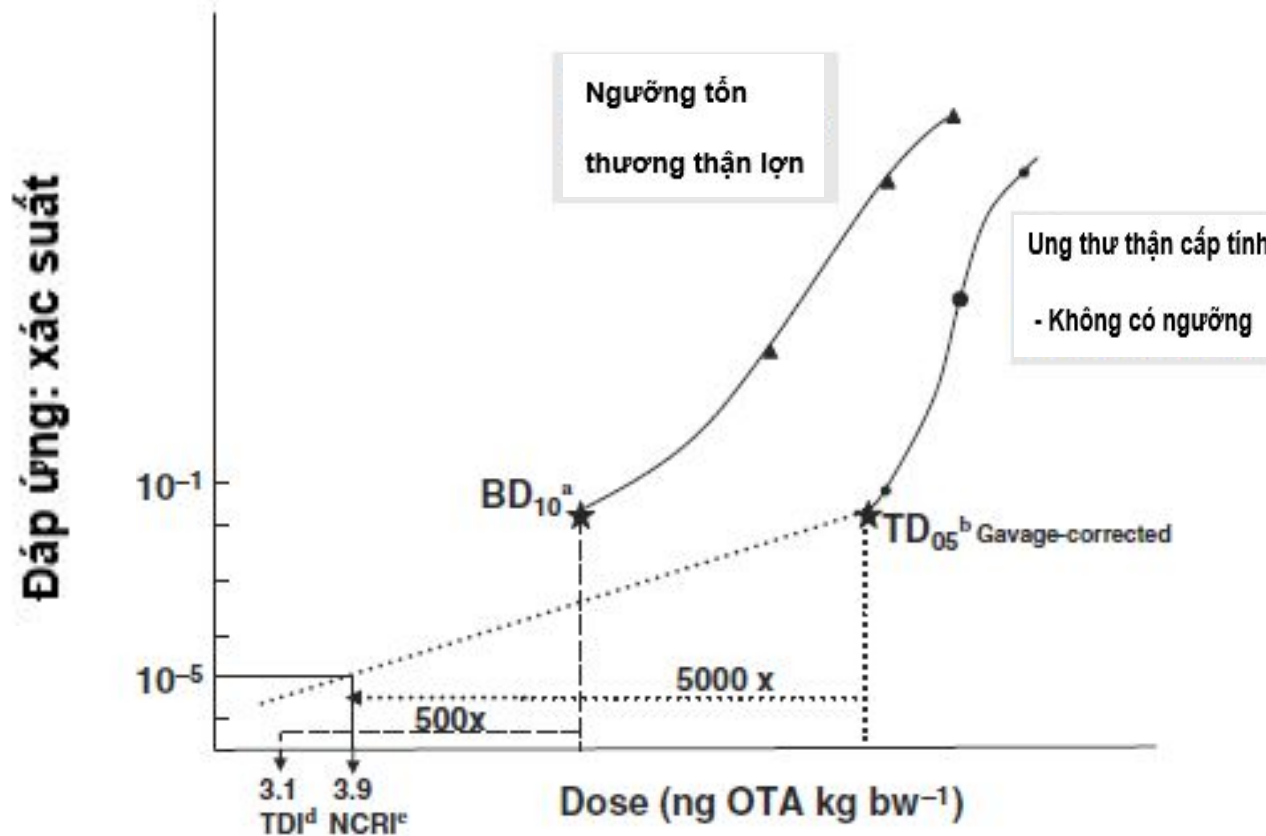
	EFSA (2006) ^a Liều thấp nhất được thử nghiệm: µg kg thể trọng ⁻¹ ngày ¹	Health Canada ^a Liều chuẩn thu được: BD ₁₀ = 1.56 µg kg thể trọng ⁻¹ ngày ¹
Nguồn gốc của sự không chắc chắn:		
Nội loài	10	10
Khác loài	15 ^b	25 ^c
LOAEL đến NOAEL	3	
90 ngày cận mãn tính đến mãn tính		2
Không chắc chắn tổng thể	450	500
Kết quả TDI (ng kg thể trọng ⁻¹ ngày ⁻¹)	17	3.0

Ghi chú:

- Các yếu tố không chắc chắn áp dụng cho liều thấp nhất được thử nghiệm (8 µg OTA kg thể trọng⁻¹ ngày¹) hoặc BD₁₀ (dữ liệu từ Krogh & cộng sự 1974).
- Độc lực học (2.5x); độc động học liên quan đến thời gian bán hủy OTA (6x) ước tính bởi EFSA.
- Độc lực học (2.5x); độc động học liên quan đến thời gian bán hủy OTA (10x) (xem Bảng 3).

Nguồn: Kuiper-Goodman và cộng sự,
2010

Dẫn xuất các chỉ số nguy cơ ung thư và không ung thư cho OTA



Giá trị Tham chiếu Độc tính có nguồn gốc từ nghiên cứu trên lợn (không phải ung thư), trong khi Lượng Nguy cơ Ung thư Không Đáng kể (NCRI) có nguồn gốc từ nghiên cứu trên chuột (ung thư)

Nguồn: Kuiper-Goodman và cộng sự, 2010



4D Mô hình liều - đáp ứng cho phơi nhiễm cận
mạn tính (Ngoại lệ không phải ung thư)

Phơi nhiễm cận mạn tính với chì (trong thời thơ ấu)

Mô hình liều lượng-phản ứng đối với chì ở trẻ em

Một phân tích tổng hợp được thực hiện vào năm 1994

Schwartz kết luận rằng việc tăng gấp đôi nồng độ chì trong máu từ 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ lên 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ dẫn đến mất trung bình 2,57 điểm IQ (SE = 0,41).

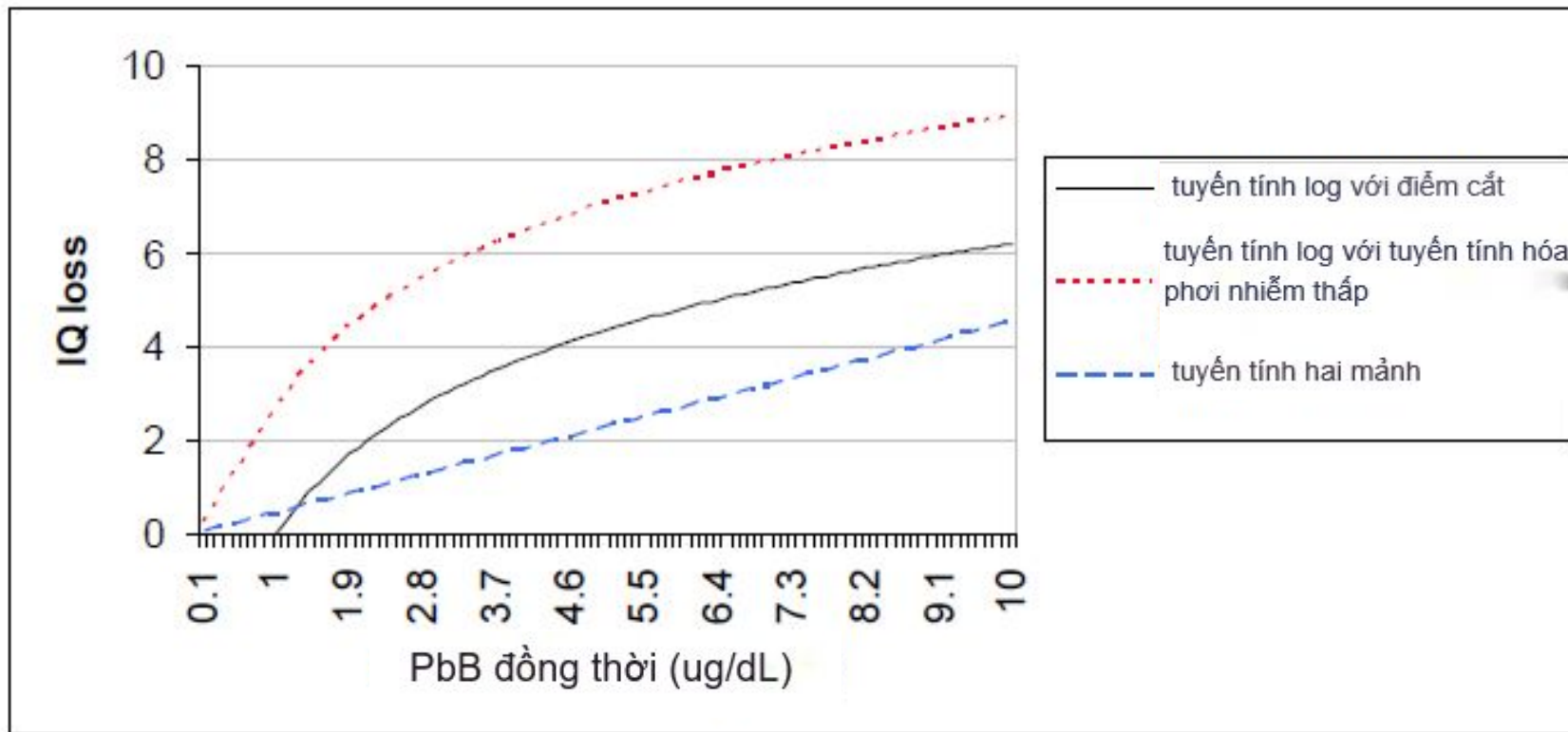
Theo đó, nồng độ chì trong máu tăng 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ dẫn đến mất trung bình 0,257 điểm IQ

Các nghiên cứu về liều chuẩn chỉ ra

- mất 1 điểm IQ ở mức 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ chì trong máu
- tăng 1% huyết áp tâm thu trung bình ở mức 1,7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ chì trong máu

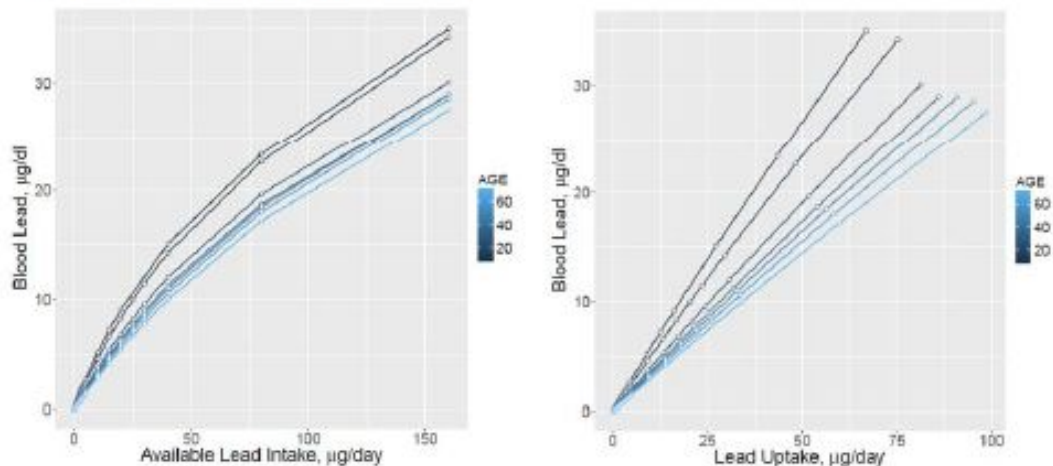
Chỉ tiêu về thần kinh khi phơi nhiễm chì: Mất IQ theo nồng độ trong máu

Hình 4-1. So sánh ba chức năng nồng độ - đáp ứng đối với nồng độ Pb trong máu
Cấp độ Pb < 10 µg/dL.



Dự đoán mức độ chì trong máu từ lượng tiêu thụ

Phụ lục 35: Đầu ra mô hình lô IEUBK



Ghi chú:

Bên trái: Ở mỗi tuổi (tháng), có mối quan hệ phi tuyến tính tất định giữa lượng nạp vào (Mg/ngày) và chỉ trong máu (Mg/dL).

Bên phải: Bằng cách tính toán quy trình bão hòa trong GI, quan hệ tuyến tính giữa lượng nạp vào (Mg/ngày) và chỉ trong máu (Mg/dL) sẽ được quan sát.

Mối quan hệ giữa sự hấp thụ chì và chỉ trong máu được thể hiện là tuyến tính (Phụ lục 35, bên phải), mặc dù không hoàn toàn tuyến tính. Do đó, hồi quy đa thức được sử dụng để giải quyết các sai lệch nhỏ so với tuyến tính được cho là phát sinh từ sự liên kết phi tuyến tính của chì với các tế bào hồng cầu. Ngoài ra, có một sự can thiệp nhỏ, bởi vì để chạy IEUBK để phát triển các phương trình hồi quy, giá trị mặc định của chỉ trong máu mẹ là 1 µg/dL không được sửa đổi.

Phụ lục 36 cho thấy sự thoái lui theo độ tuổi cụ thể được sử dụng để mô tả mối quan hệ phụ thuộc vào độ tuổi liên quan đến sự hấp thụ chì đối với chỉ trong máu. Các hệ số liên quan đến hồi quy đa thức bậc ba có dạng:

$$\text{Chỉ trong máu } (\mu\text{g/dL}) = \beta_0 + \beta_1 \text{ Uptake} + \beta_2 \text{ Uptake}^2 + \beta_3 \text{ Uptake}^3 + e$$

Hệ số tháng đại diện cho điểm giữa của dãy tuổi đang được nghiên cứu được sử dụng trong các phân tích.

Phụ lục 36. Hồi quy đa thức Fit đối với các tháng cụ thể

IEUBK Age Interval (Year)	Age (Months)	β_0	β_1	β_2	β_3
0.5-1	9	0.00786	0.547	-0.00131	6.01E-6
1-2	18	-0.000311	0.447	-0.000637	1.53E-6
2-3	30	0.00123	0.379	-0.000429	8.45E-7
3-4	42	0.000658	0.355	-0.000371	6.24E-7
4-5	54	0.000636	0.336	-0.000338	5.44E-7
5-6	66	0.00165	0.313	-0.000278	3.57E-7
6-7	78	0.000132	0.288	-0.000230	3.08E-7

$R^2 > 0.995$

Với sự phân bố lượng chì nạp vào được tính toán trong SHEDS thông qua mô hình xác suất hấp thụ chì và mô hình hồi quy liên quan đến sự hấp thụ chì đối với BLLs, EPA đã có thể phát triển sự phân bố của BLL để xác định nồng độ chì trong nước uống sẽ dẫn đến tỷ lệ % chỉ trong máu được chỉ định bằng 3,5 hoặc 5 µg/dL.

Các mô hình liều - đáp ứng đối với chì ở trẻ em

“BMDL tương ứng có nguồn gốc từ nồng độ chì trong máu tính bằng $\mu\text{g}/\text{L}$ (giá trị lượng tiêu thụ chế độ ăn uống tương ứng tính bằng $\mu\text{g}/\text{kg}$ thể trọng mỗi ngày) là:

- độc tính thần kinh phát triển BMDL01, 12 (0.50);
 - ảnh hưởng đến huyết áp tâm thu BMDL01, 36 (1,50);
 - ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính BMDL10, 15 (0,63).”
-
- Với lượng 0,50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ngày, dự kiến sẽ giảm 1 điểm IQ



4E Liều lượng - Đáp ứng các chất dinh dưỡng

Thông tin chung

- Một cách tiếp cận hài hòa để đánh giá nguy cơ dinh dưỡng là cần thiết khi đối mặt với việc tăng cường sử dụng thực phẩm bổ sung thêm chất dinh dưỡng (fortified foods), 'thực phẩm chức năng' và thực phẩm bổ sung
- Các chất dinh dưỡng đã được định nghĩa là các chất có hoạt tính sinh học mà sự vắng mặt của chúng dẫn đến ảnh hưởng xấu đến sức khỏe
- Định nghĩa này nhấn mạnh sự khác biệt giữa các chất dinh dưỡng trong thực phẩm và các chất gây ô nhiễm (vi sinh vật hoặc hóa học)
 - Ngược lại với các chất dinh dưỡng, các chất gây ô nhiễm và phụ gia trong thực phẩm được coi là không có bất kỳ tác dụng có lợi nào đối với sức khỏe
- Để đánh giá nguy cơ dinh dưỡng, có thể mô tả hai nguy cơ:
 - Thiếu hụt (không đầy đủ)
 - Độc tính

Các vấn đề đặc thù đối với chất dinh dưỡng

- Mỗi quan hệ hình chữ U đối với nguy cơ dinh dưỡng
 - Có nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến lượng hấp thụ không đầy đủ cũng như lượng chất dinh dưỡng quá cao
 - Điều này khác với mối quan hệ đường cong đơn thường được sử dụng cho hầu hết các chất đã được đánh giá nguy cơ (ví dụ: thuốc trừ sâu, mầm bệnh vi sinh vật và phụ gia thực phẩm)
- Bản chất của bằng chứng có sẵn để đánh giá nguy cơ dinh dưỡng thường không đầy đủ và có thể khó sử dụng
 - Hầu hết các nghiên cứu trên động vật và trong ống nghiệm hiện có không được thiết kế để đánh giá sự an toàn của việc hấp thụ chất dinh dưỡng cao
 - Các nghiên cứu thường không thu thập đầy đủ hoặc báo cáo dữ liệu liều - đáp ứng đầy đủ hơn và nhiều tác dụng phụ tiềm ẩn thường được bao gồm trong các nghiên cứu an toàn có hệ thống, ví dụ như phụ gia thực phẩm và chất gây ô nhiễm

Lượng tham khảo chế độ ăn uống (dietary reference intakes - DRIs)

- Lượng tham khảo chế độ ăn uống (DRIs) đại diện cho một tập hợp chung các giá trị lượng tham khảo được sử dụng
- Ở Canada (và Hoa Kỳ) trong việc lập kế hoạch và đánh giá chế độ ăn uống có vẻ lành mạnh
- cá nhân và các nhóm dân cư

Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị (Recommended dietary allowance – RDA)

- RDA là mức ăn uống trung bình hàng ngày đủ để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của gần như tất cả (97% – 98%) những người khỏe mạnh trong một giai đoạn sống và nhóm cụ thể theo giới
- RDA là mục tiêu cho lượng tiêu thụ thông thường của một cá nhân
- Còn được gọi là Lượng chất dinh dưỡng khuyến nghị (recommended nutrient intake - RNI)
 - Ví dụ của FAO/WHO

Yêu Cầu Trung Bình Ước Tính (Estimated Average Requirement - EAR)

- EAR là giá trị tiêu thụ trung bình hàng ngày được ước tính đáp ứng yêu cầu của một nửa số người khỏe mạnh trong một giai đoạn cuộc sống và nhóm giới (gender group).
 - Ở cấp độ tiếp nhận này, nửa còn lại của các cá nhân trong nhóm được chỉ định sẽ không được đáp ứng nhu cầu của họ
- EAR dựa trên một tiêu chí cụ thể về tính đầy đủ, xuất phát từ việc xem xét cẩn thận các tài liệu
 - Giảm nguy cơ mắc bệnh được xem xét cùng với nhiều thông số sức khỏe khác trong việc lựa chọn tiêu chí đó
- EAR được sử dụng để tính toán RDA
- EAR cũng được sử dụng để đánh giá mức độ đầy đủ của lượng chất dinh dưỡng nạp vào và có thể được sử dụng để lập kế hoạch cho lượng nạp vào của nhóm

Liều lượng đầy đủ (Adequate Intake – AI)

- Nếu không có đủ bằng chứng khoa học để thiết lập một EAR để dựa vào RDA, thì thay vào đó, AI sẽ được tính đến
- AI là mức tiêu thụ chất dinh dưỡng trung bình hàng ngày được khuyến nghị dựa trên các ước tính hoặc ước tính được quan sát hoặc xác định bằng thực nghiệm về lượng chất dinh dưỡng của một nhóm (hoặc các nhóm) những người dường như khỏe mạnh được cho là duy trì trạng thái dinh dưỡng đầy đủ
- AI dự kiến sẽ đáp ứng hoặc vượt quá nhu cầu của hầu hết các cá nhân trong một giai đoạn cuộc sống và nhóm giới cụ thể
- Khi RDA không có sẵn cho một chất dinh dưỡng, AI có thể được sử dụng làm mục tiêu cho lượng tiêu thụ thông thường của một cá nhân
- AI không tương đương với RDA

Tolerable Upper Intake Level (UL): Số lượng cao nhất của chất dinh dưỡng được thu nhận hàng ngày mà không gây tác dụng có hại cho sức khỏe

- UL là mức tiêu thụ chất dinh dưỡng trung bình hàng ngày cao nhất có khả năng không gây nguy cơ ảnh hưởng xấu đến sức khỏe đối với hầu hết tất cả các cá nhân trong một giai đoạn cuộc sống và nhóm giới nhất định
- UL không phải là mức tiêu thụ được khuyến nghị
- Khi lượng tiêu thụ tăng lên trên UL, nguy cơ tiềm ẩn của các tác dụng phụ sẽ tăng lên.

Đánh giá sự không đầy đủ

- các phương pháp phổ biến:

1. Phương pháp điểm cắt
2. Phương pháp xác suất

(tham khảo: Lượng tham khảo chế độ ăn uống DRI: Ứng dụng trong đánh giá chế độ ăn uống. Tiểu ban của Viện Y học (Hoa Kỳ) về Giải thích và Sử dụng các Lượng Tham khảo Chế độ ăn uống)

Phương pháp điểm cắt

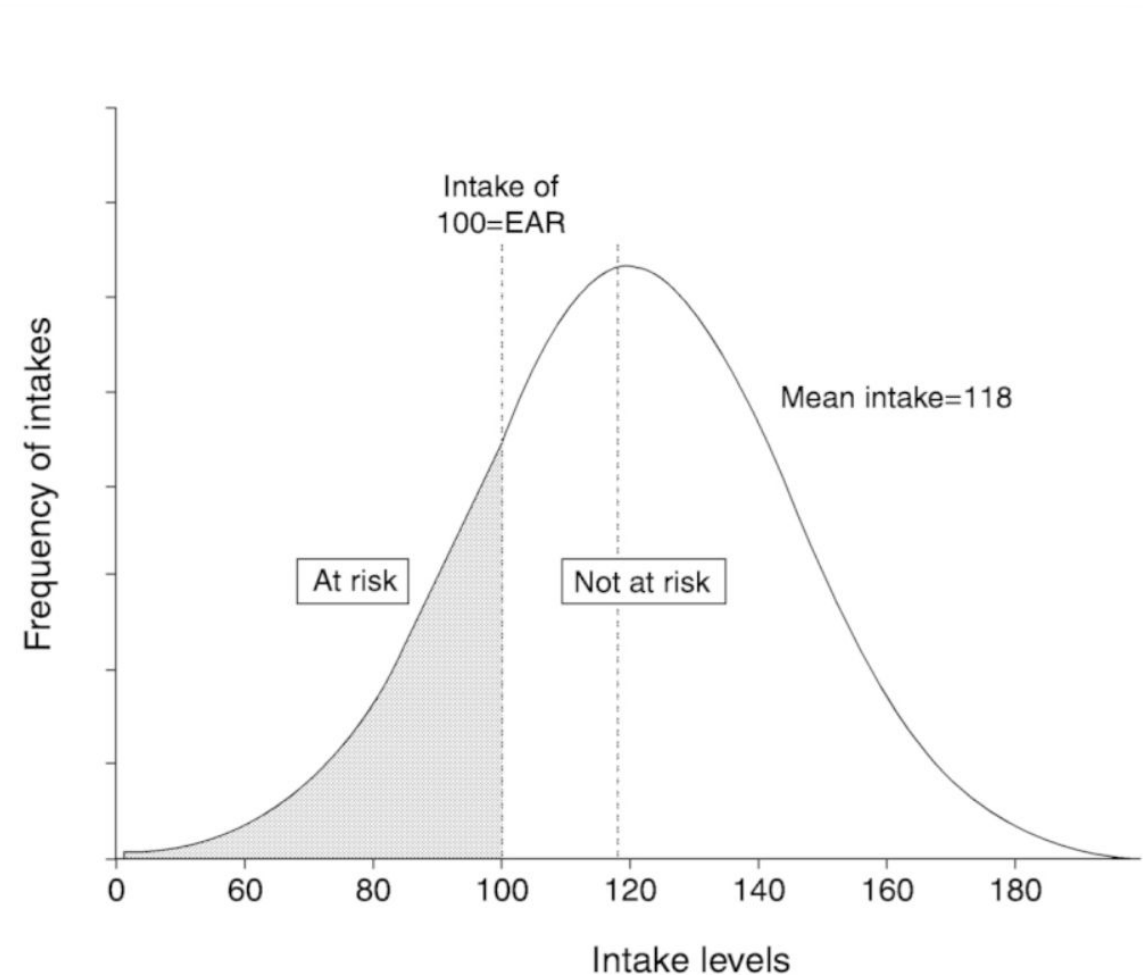
- Ước tính tỷ lệ các cá nhân trong một nhóm có lượng tiếp nhận thông thường không đáp ứng yêu cầu của họ
- Ba giả định cơ bản
- Lượng ăn vào và yêu cầu là độc lập
 - (ví dụ: lượng thức ăn và lượng calo)
- Sự phân bố các yêu cầu là đối xứng xung quanh EAR
 - Một ví dụ sai lệch sẽ là sắt ở phụ nữ có kinh nguyệt
- Chênh lệch phân phối yêu cầu nhỏ hơn so với phân phối lượng ăn vào thông thường
- Khi tỷ lệ bất cập tiếp cận 0% hoặc 100%, hiệu suất của phương pháp điểm cắt EAR giảm (hoạt động tốt nhất với tỷ lệ 50%)

Phương pháp điểm cắt (2)

Tỷ lệ dân số tiếp nhận không đầy đủ là tỷ lệ dân số tiếp nhận dưới yêu cầu trung vị, EAR

Khu vực màu xám đại diện cho tỷ lệ các cá nhân trong nhóm có lượng ăn vào thấp hơn EAR

Khu vực không có màu xám đại diện cho tỷ lệ với lượng ăn vào thông thường cao hơn EAR



Phương pháp xác suất

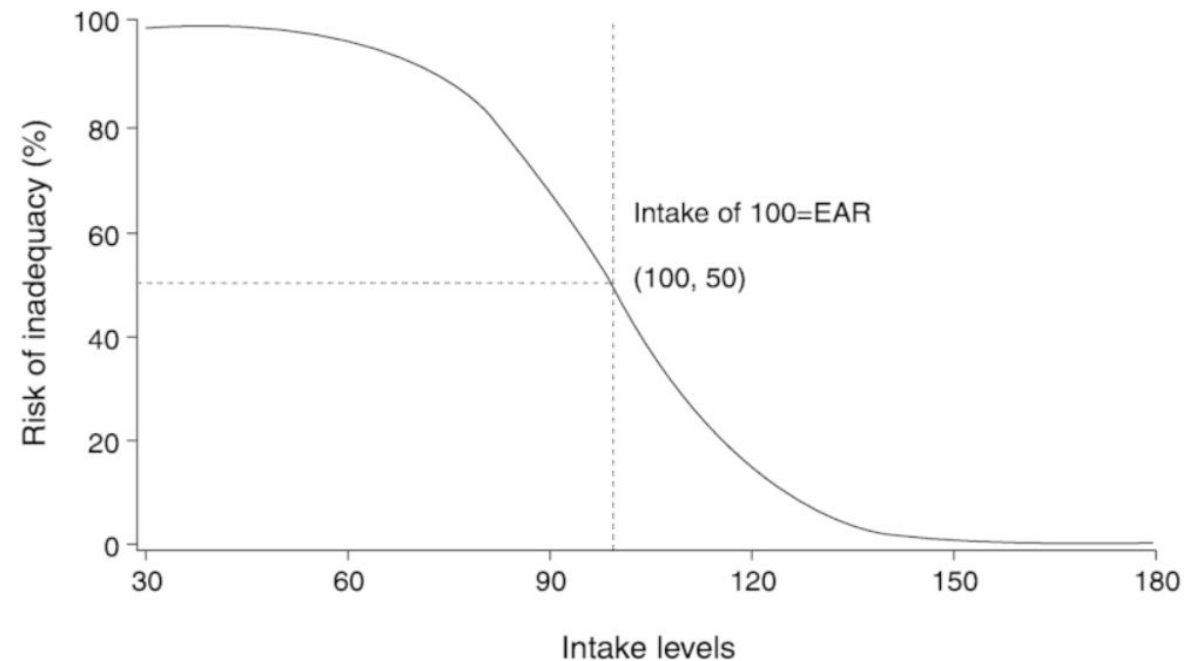
- Liên quan đến lượng ăn vào cá nhân đối với việc phân phối các yêu cầu
- Cách tiếp cận xác suất áp dụng hàm xác suất nguy cơ liên tục cho lượng tiêu thụ ước tính của mỗi cá nhân và sau đó tính trung bình xác suất cá nhân trên toàn bộ dân số hoặc nhóm

Đường cong nguy cơ không đầy đủ

Bước 1: Xây dựng đường cong nguy cơ bằng cách sử dụng thông tin về phân phối yêu cầu của nhóm (trung vị và phương sai)

Đường cong nguy cơ chỉ định xác suất mà bất kỳ lượng nhất định nào cũng không đủ cho cá nhân tiêu thụ lượng đó

Một lượng tiêu thụ ở mức yêu cầu trung bình có xác suất không đủ khoảng 50% đối với tất cả các chất dinh dưỡng có yêu cầu tuân theo sự phân phối chuẩn.

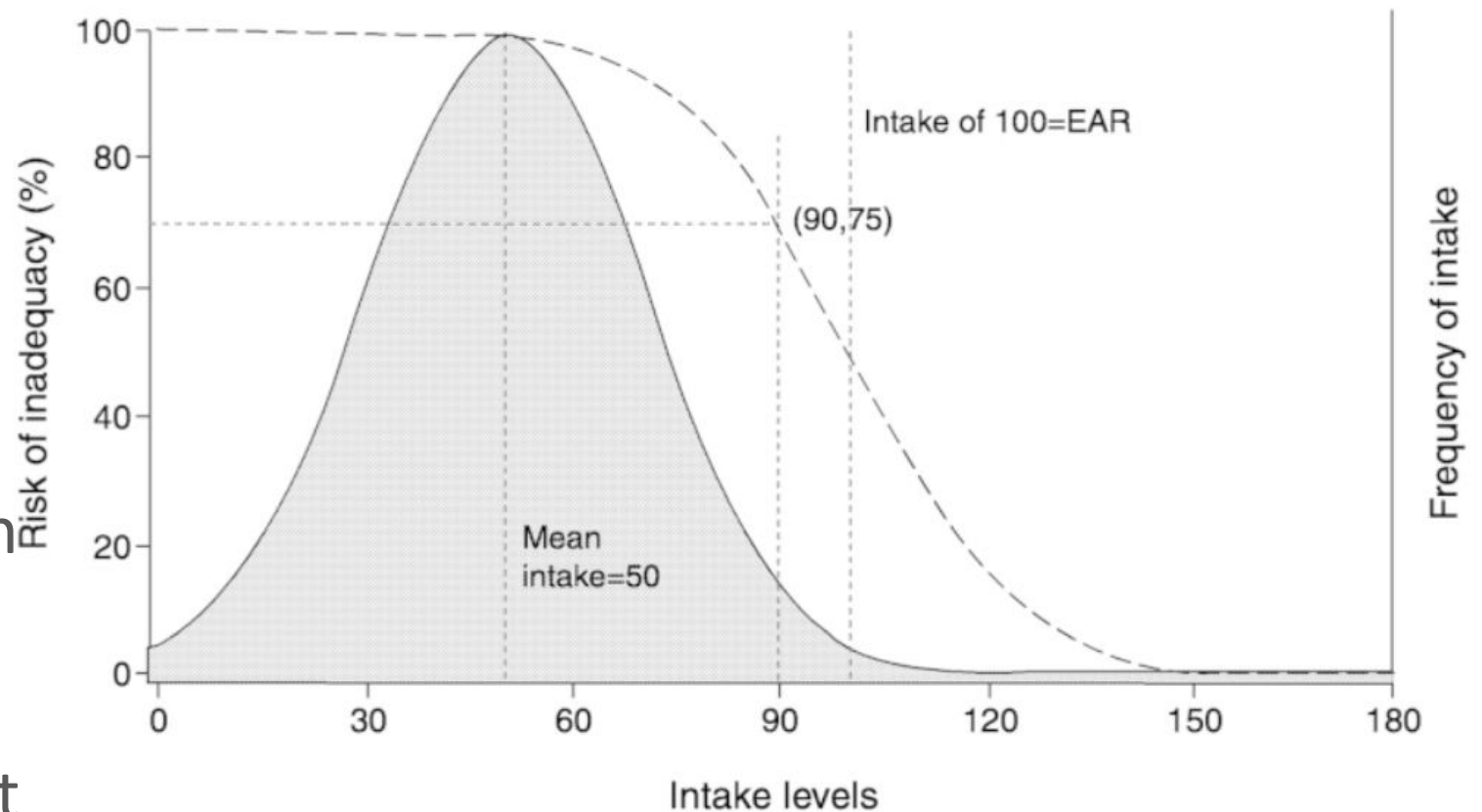


Xác định tỷ lệ dân số có lượng hấp thụ không đầy đủ

Bước 2: So sánh đường cong nguy cơ với sự phân bố lượng tiêu thụ thông thường cho dân số để xác định tỷ lệ dân số có lượng tiêu thụ không đủ

Trung bình của phân phối lượng tiêu thụ thông thường là 50 đơn vị và phần lớn các giá trị tiêu thụ nhỏ hơn 90 đơn vị

Ở 90 đơn vị, nguy cơ thiếu hụt là khoảng 75%. Do đó, trong quần thể này, xác suất không

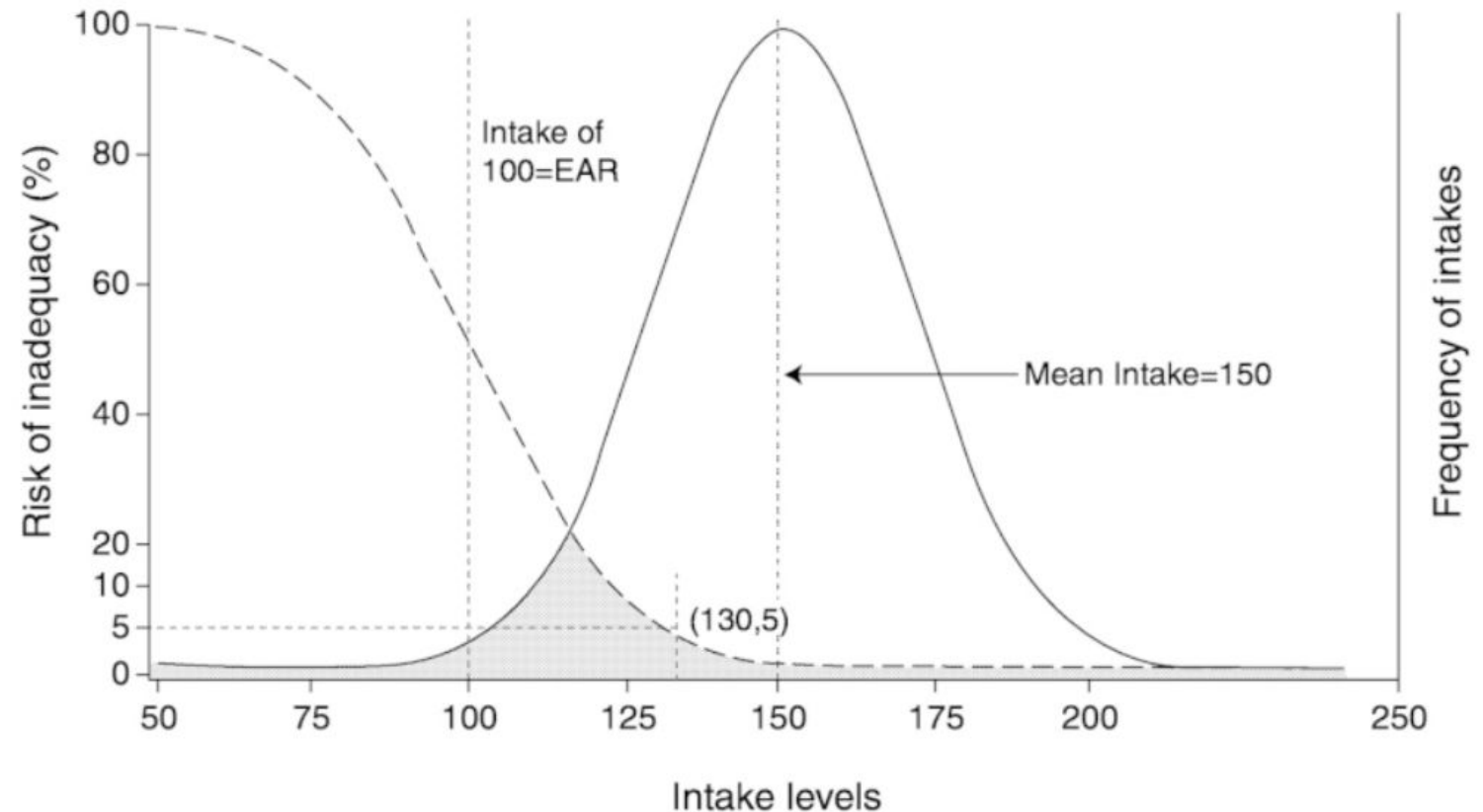


Lượng tiêu thụ trung bình 'cao hơn nhiều' so với EAR

Lượng hấp thụ trung bình cao hơn nhiều so với EAR

Gần như toàn bộ phân phối lượng nạp vào nằm bên phải đường cong nguy cơ

Chỉ những người có lượng nạp vào dưới 130 đơn vị mới có nguy cơ tiếp nhận không đầy đủ (khu vực màu xám).



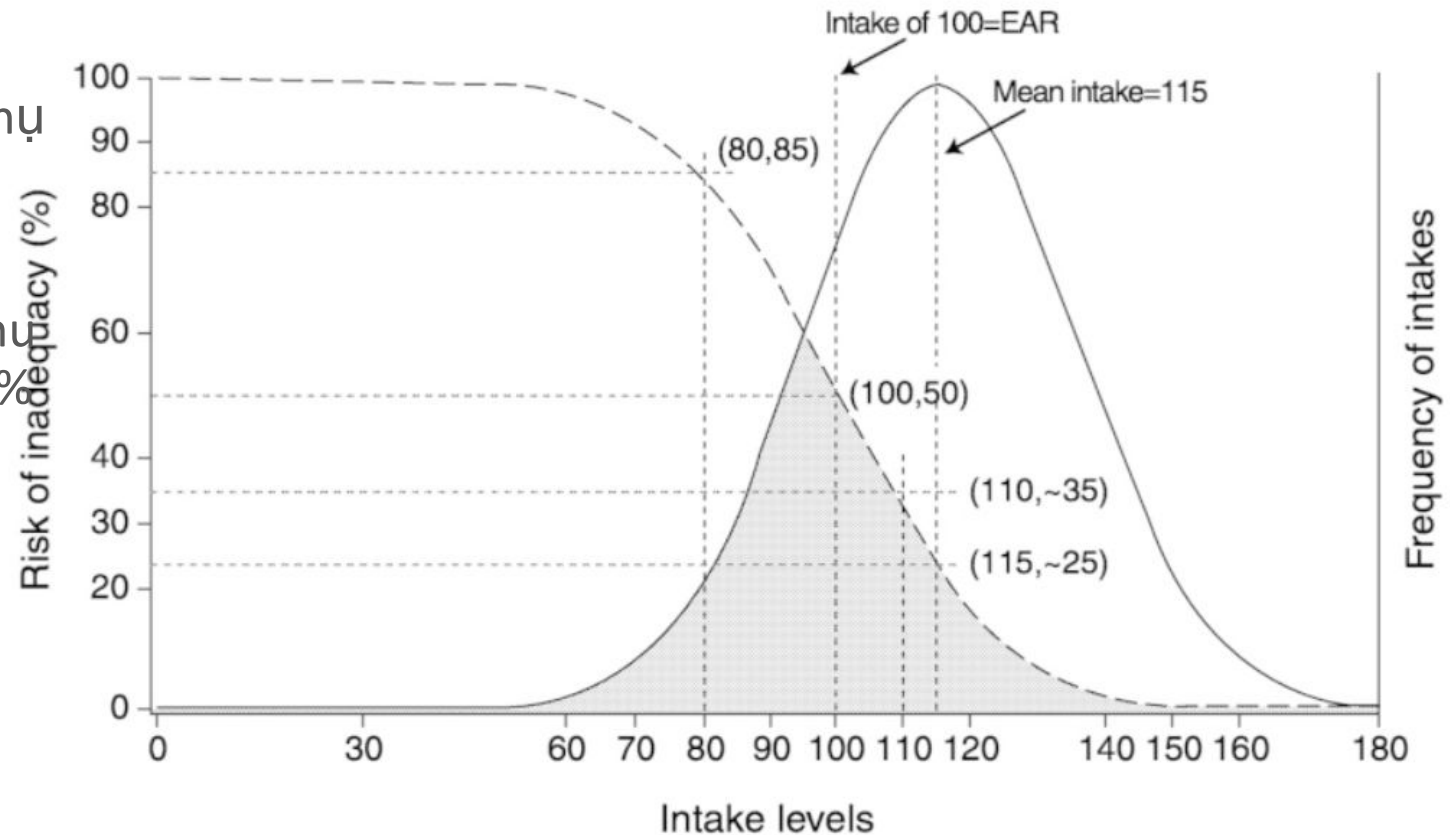
Lượng tiêu thụ trung bình 'cao hơn một chút' so với EAR

Lượng hấp thụ trung bình (115 đơn vị) cao hơn một chút so với Nhu cầu trung bình ước tính (EAR) (100 đơn vị)

Đường cong nguy cơ và phân bố lượng tiêu thụ thông thường có sự chùng chéo đáng kể

Tỷ lệ các cá nhân có nguy cơ không đầy đủ (khung vực màu xám) ở mức trung bình là khoảng 25%

Nguy cơ thiếu hụt tăng lên khi lượng tiêu thụ trở nên gần EAR hơn



Đánh giá độc tính

Hai phương pháp chung

1. Đánh giá tỷ lệ các cá nhân trong một nhóm có nguy cơ bị ảnh hưởng xấu đến sức khỏe do ăn quá nhiều chất dinh dưỡng

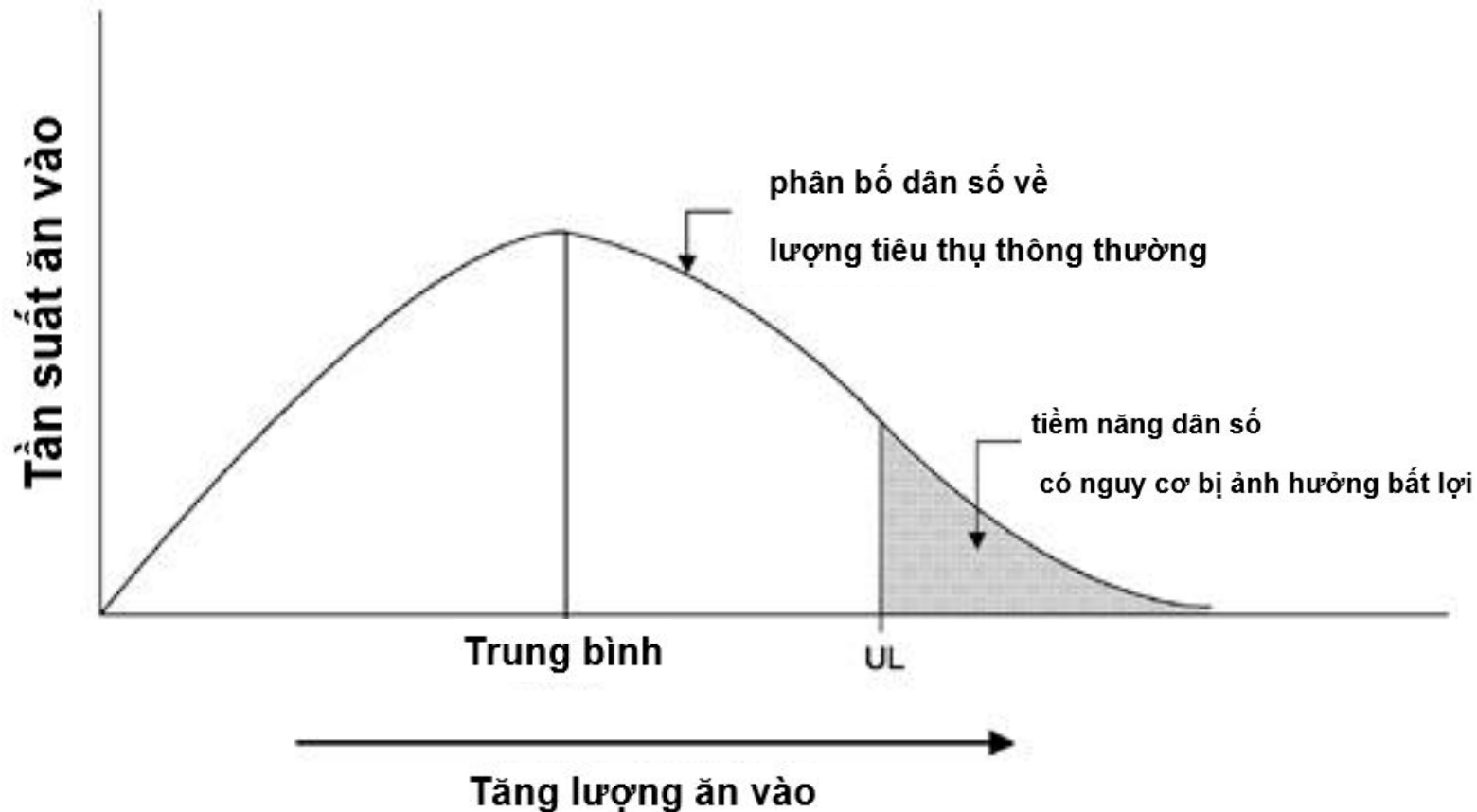
- Tương tự như phương pháp Cut-Point EAR

2. Sử dụng chức năng xác suất - nguy cơ để đánh giá nguy cơ độc tính của từng cá nhân

- Tương tự như phương pháp xác suất

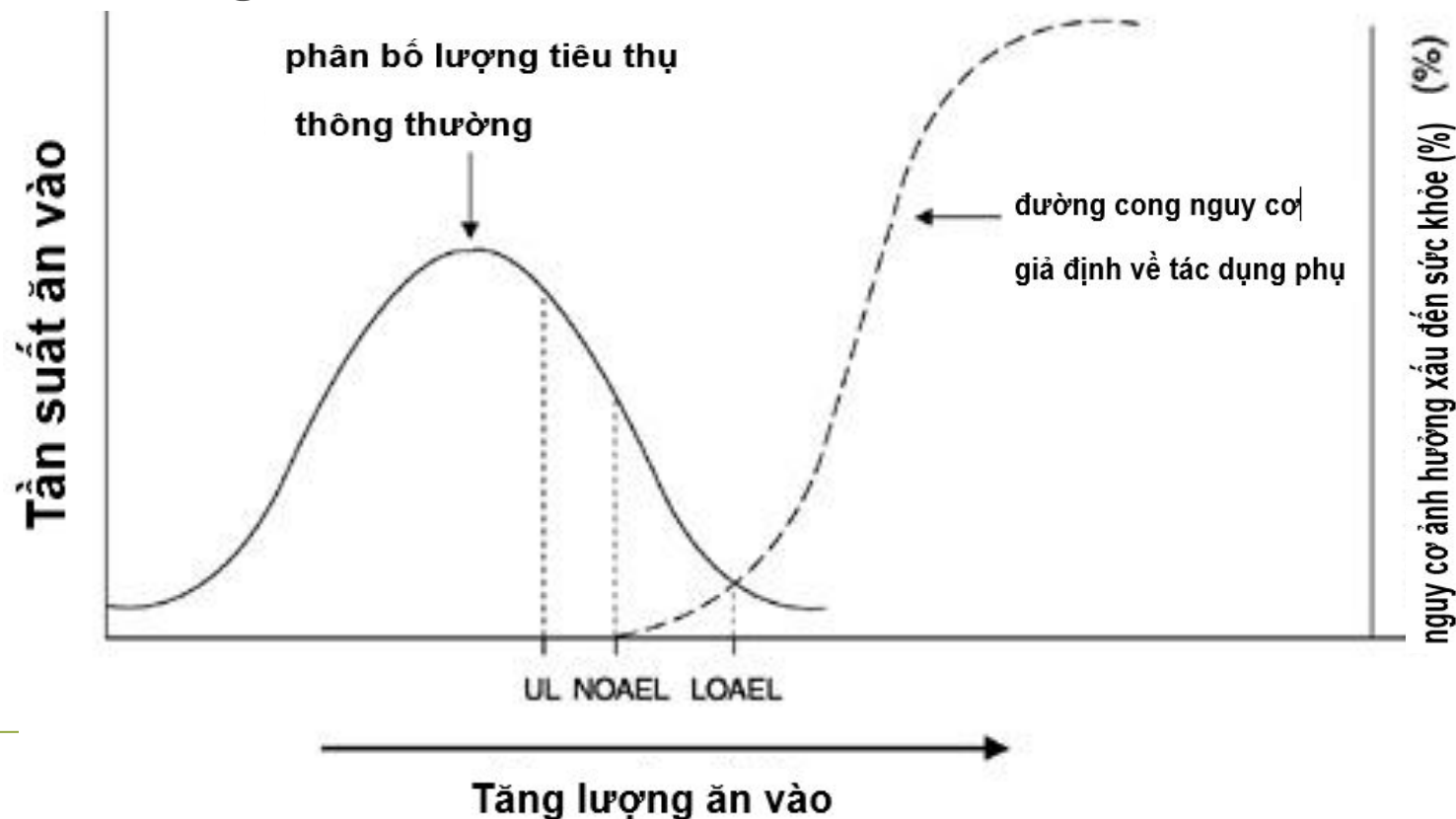
Đánh giá độc tính

Tỷ lệ dân số liên tục tiêu thụ một chất dinh dưỡng ở mức tiêu thụ vượt quá Mức tiêu thụ trên có thể chấp nhận được (UL) có nguy cơ bị ảnh hưởng xấu đến sức khỏe



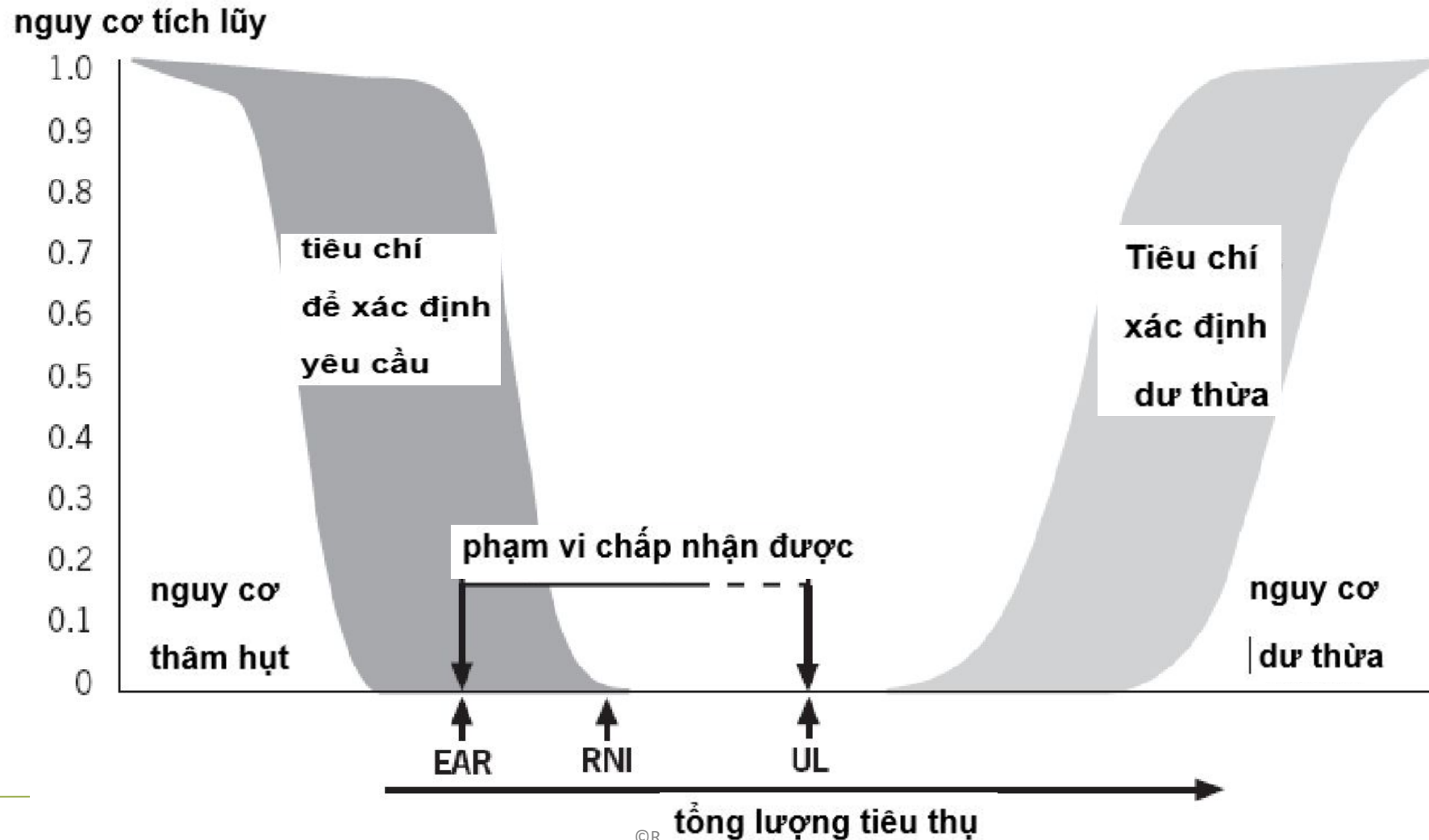
Tỷ lệ dân số có lượng chất dinh dưỡng thông thường cao hơn Mức tiêu thụ trên có thể chấp nhận được (UL) có khả năng gặp nguy cơ

Xác suất của các tác dụng phụ tăng lên khi lượng chất dinh dưỡng nạp vào tăng lên trên UL, mặc dù chức năng nguy cơ thực sự không được biết đến đối với hầu hết các chất dinh dưỡng



Mối quan hệ giữa các yêu cầu, EAR và RNI (RDA)

Từ FAO/WHO



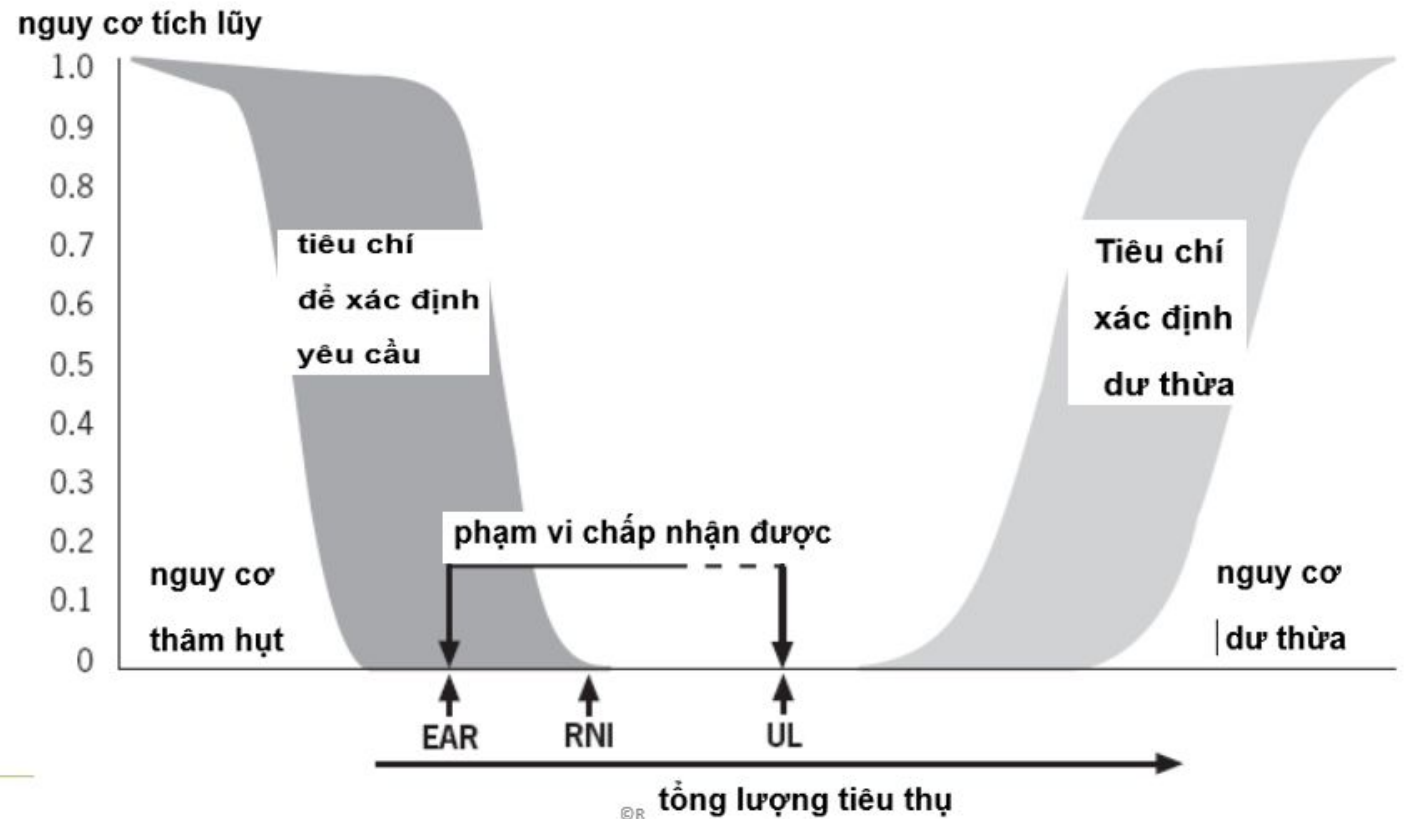
Lượng ăn vào của dân số và đường cong hình chữ U

Bao phủ phân bố lượng tiêu thụ của dân số

(Overlay population intake distribution)

Tỷ lệ các cá nhân có lượng tiêu thụ **dưới EAR** có nguy cơ **bị thiếu hụt**

Tỷ lệ các cá nhân có lượng tiêu thụ **vượt quá UL** có nguy cơ **bị nhiễm độc**



Xác định đặc tính nguy cơ



Bước cuối cùng: Xác định đặc tính nguy cơ

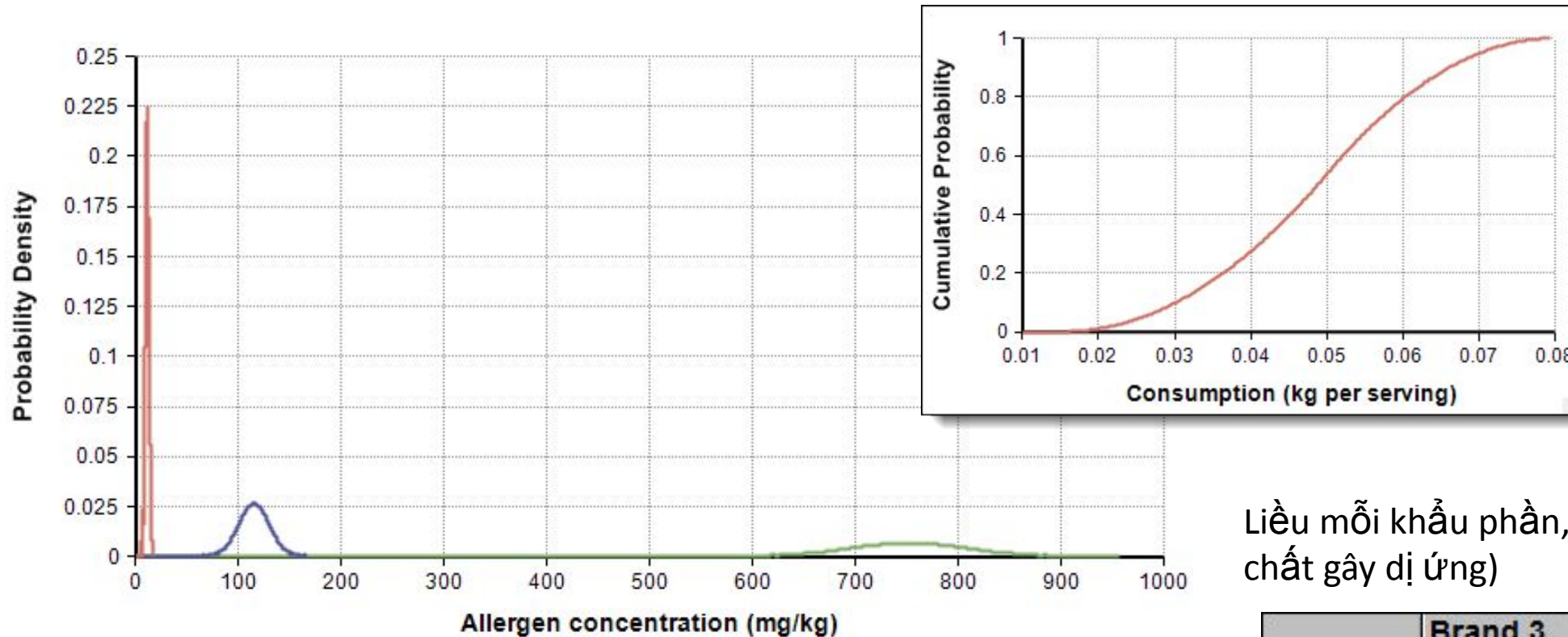
- Ước tính định tính (?) và/hoặc định lượng về xác suất xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các ảnh hưởng xấu đến sức khỏe đã biết hoặc tiềm ẩn trong một quần thể nhất định
 - Bao gồm sự không chắc chắn đi kèm (including attendant uncertainties)
 - Sử dụng nhận dạng Mối nguy, đặc điểm Mối nguy và đánh giá mức độ phơi nhiễm
 - Chứa các thành phần tính toán và thuyết minh (mô tả)
- Nhiệm vụ phân tích là kết hợp một cách thích hợp các ước tính về tần suất và mức độ phơi nhiễm (do giai đoạn đánh giá phơi nhiễm) với mối quan hệ giữa phơi nhiễm và hậu quả để đưa ra các ước tính về mức độ hậu quả với các ước tính tương ứng về xác suất của chúng.



5a. Xác định đặc tính nguy cơ của phơi nhiễm cấp tính

Nguy cơ phản ứng dị ứng với protein hạt phỉ trong sô cô la phết, mỗi khẩu phần, trong quần thể nhạy cảm

Kết hợp nồng độ và tiêu thụ sẽ ra liều lượng



Concentration of allergen (mean)
Brand 1: 0.752 ± 0.059 mg/g
Brand 2: 0.115 ± 0.015 mg/g
Brand 3: 0.011 ± 0.002 mg/g

Brand
 — Brand 3 — Brand 2 — Brand 1

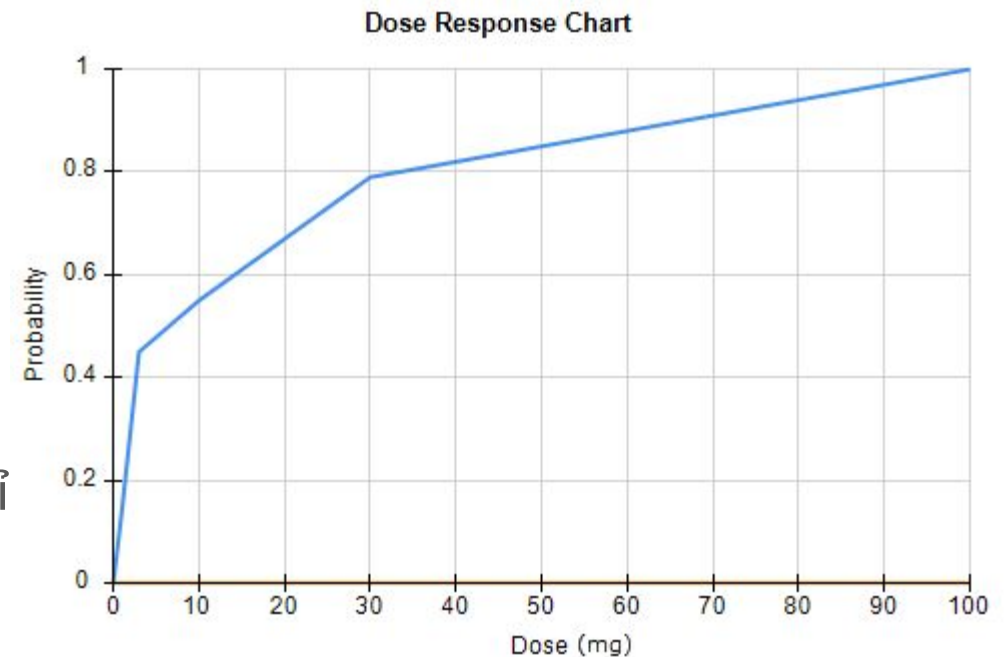
Liều mỗi khẩu phần, theo nhãn hiệu (mg chất gây dị ứng)

	Brand 3	Brand 2	Brand 1
Min	0.1602	1.441	12.49
Median	0.5238	5.539	36.31
Mean	0.5309	5.571	36.35
Max	1.237	11.81	64.83
Std. Dev	0.1705	1.737	10.46

Liều - đáp ứng đối với chất gây dị ứng: Phơi nhiễm cấp tính, đáp ứng tại chỗ

Spanjersberg và cộng sự (2007) đã báo cáo ngưỡng nhạy cảm cho 29 bệnh nhân như sau:

- 04 bệnh nhân đáp ứng với 1 mg,
- 09 bệnh nhân đáp ứng với 3 mg,
- 03 bệnh nhân đáp ứng với 10 mg,
- 07 bệnh nhân đáp ứng với 30 mg và
- 06 bệnh nhân đáp ứng với 100 mg protein hạt phỉ

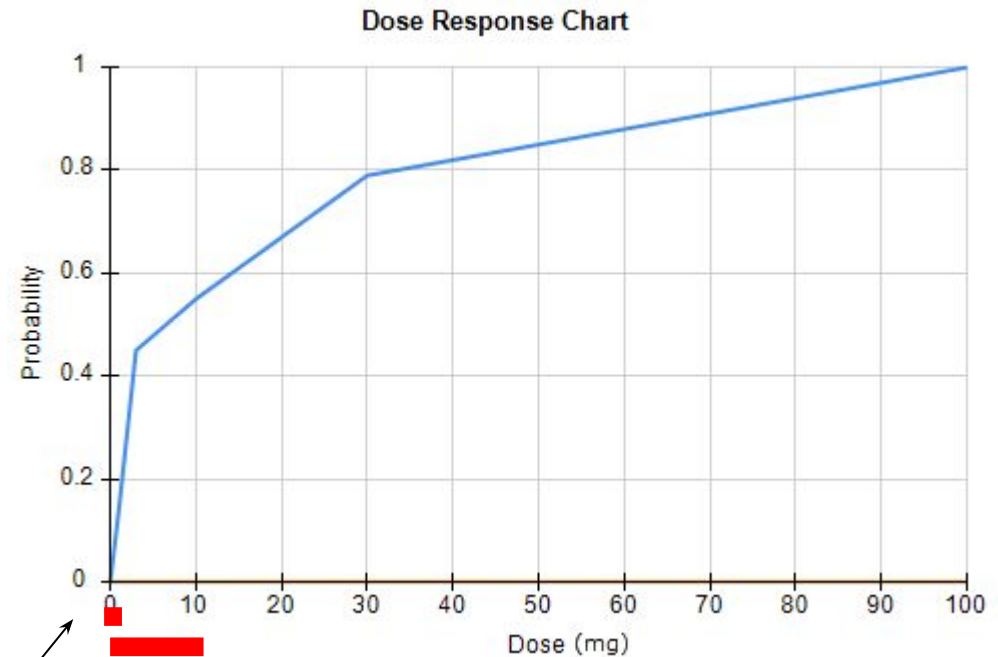


Từ đó, một phân phối thực nghiệm có thể được xây dựng dựa trên phân tích lũy của các đối tượng đáp ứng ở mỗi lần tiếp nhận (ở trên bên phải).

Xác định đặc tính nguy cơ đối với chất gây dị ứng trong sô cô la phết

Liều mỗi khẩu phần, theo nhãn hiệu (mg chất gây dị ứng)

	Brand 3	Brand 2	Brand 1
Min	0.1602	1.441	12.49
Median	0.5238	5.539	36.31
Mean	0.5309	5.571	36.35
Max	1.237	11.81	64.83
Std. Dev	0.1705	1.737	10.46



Phạm vi liều cho
nhãn hiệu 3
($P < 0,1$)

Phạm vi liều cho
nhãn hiệu 2
($p < 0,6$)

Phạm vi liều cho
nhãn hiệu 1
($P \sim 0,55$ đến $0,9$)



5b. Xác định đặc tính nguy cơ của phơi nhiễm mạn tính với chất gây ung thư

Nguy cơ ung thư quá mức từ phơi nhiễm suốt đời với asen trong gạo

Ước tính liều trung bình trọn đời (LADD) ở bách phân vị 50

Lifetime Average Daily Dose (LADD) Calculation	Rice intake (g/kg-day)	Lifestage duration (years)	"weights"	Weighted daily rice intake
persons 3 to 5 years (50th %ile)	2.837	3	0.04	0.11
persons 6 to 11 years (50th %ile)	2.354	6	0.08	0.18
persons 12 to 19 years (50th %ile)	1.639	8	0.10	0.17
persons 20 to 39 years (50th %ile)	1.54	20	0.25	0.39
persons 40 to 69 years (50th %ile)	1.161	30	0.38	0.44
persons 70+ years (50th %ile)	1.123	12	0.15	0.17
		79		1.45
				Lifetime average rice (cooked) intake (g/kg-day)

Divide by 3.4 to get the weight of dry rice consumed: 0.43 g/kg-day

$$0.43 \frac{\text{g dry rice}}{\text{kg body weight per day}} \times 96 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg dry rice}} \times 0.001 \frac{\text{kg}}{\text{g}} = 0.04 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg body weight per day}}$$

Ước tính liều trung bình trọn đời (LADD) ở bách phân vị 99

Lifetime Average Daily Dose (LADD) Calculation	Rice intake (g/kg-day)	Lifestage duration (years)	"weights"	Weighted daily rice intake
persons 3 to 5 years (99th %ile)	30.713	3	0.04	1.17
persons 6 to 11 years (99th %ile)	11.875	6	0.08	0.90
persons 12 to 19 years (99th %ile)	19.351	8	0.10	1.96
persons 20 to 39 years (99th %ile)	11.551	20	0.25	2.92
persons 40 to 69 years (99th %ile)	12.116	30	0.38	4.60
persons 70+ years (99th %ile)	14.76	12	0.15	2.24
		79		13.80

Lifetime average rice (cooked) intake (g/kg-day)

Divide by 3.4 to get the weight of dry rice consumed: 4.06 g/kg-day

$$4.06 \frac{\text{g dry rice}}{\text{kg body weight per day}} \times 96 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg dry rice}} \times 0.001 \frac{\text{kg}}{\text{g}} = 0.39 \frac{\mu\text{g arsenic}}{\text{kg body weight per day}}$$

Hệ số nguy cơ mắc ung thư (đường uống) đối với asen vô cơ

Bảng 3.4 Ước tính độ dốc tuyến tính và ED01 từ Morales và cộng sự (2000) Mô hình 1

Table 3.4 Linear Slope Estimates and ED01 from Morales *et al.* (2000) Model 1

Điểm cuối	Sex	ED01 ($\mu\text{g/L}$) ^a	SEM ^b	Linear Slope ^c (cases per mg/kg bw/day)
Ung thư bàng quang	M	395 (326)	35	0.89 (0.76, 1.02)
Ung thư bàng quang	F	252 (211)	21	1.39 (1.20, 1.58)
Ung thư bàng quang	M+F	324 (267)	29	1.08 (0.92, 1.24)
Ung thư phổi	M	364 (294)	36	0.96 (0.81, 1.12)
Ung thư phổi	F	258 (213)	23	1.36 (1.16, 1.56)
Ung thư phổi	M+F	311 (252)	30	1.13 (0.95, 1.30)

- a) Liều hữu hiệu 1% (ED01) tương đương với BMD1 cho điểm cuối lượng từ Giới hạn dưới, tương đương với BMDL₁ được cho trong ngoặc đơn. Các giá trị được báo cáo trong Morales *et al.* (2000) đã được chuyển đổi thành các giá trị tương đương chế độ ăn uống bằng cách sử dụng các giá trị tiêu chuẩn được sử dụng bởi các tác giả: giá trị tiêu thụ nước là 2 lít và trọng lượng cơ thể là 70 kg.
- b) Sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) được tính cho giới hạn dưới, giả sử sự phân bố chuẩn của ED01.
- c) Các giá trị được cung cấp là trung vị và trong ngoặc đơn là bách phân vị 5 và 95 của phân phối không chắc chắn (CI90%).

Nguy cơ ung thư từ asen vô cơ trong gạo

Endpoint	Sex	ED01 ($\mu\text{g}/\text{L}$) ^a	SEM ^b	Linear Slope ^c (cases per mg/kg bw/day)
Bladder cancer	M+F	324 (267)	29	1.08 (0.92, 1.24)
Lung cancer	M+F	311 (252)	30	1.13 (0.95, 1.30)

Nguy cơ từ việc tiêu thụ gạo ở bách phân vị 50:

$0,04 \mu\text{g asen}/\text{kg thể trọng mỗi ngày} * 0,001 \text{ mg}/\mu\text{g} * 1,08 \text{ nguy cơ ung thư bàng quang}/\text{mg}/\text{kg thể trọng}/\text{ngày}$
 $= 4.3\text{E-}5 \text{ nguy cơ ung thư bàng quang suốt đời ở mỗi người tiếp xúc với lượng trung bình}$

và $4,5\text{E-}5 \text{ nguy cơ ung thư phổi suốt đời ở mỗi người tiếp xúc với lượng trung bình}$

Nguy cơ từ việc tiêu thụ gạo ở bách phân vị 99:

$0,39 \mu\text{g asen}/\text{kg thể trọng mỗi ngày} * 0,001 \text{ mg}/\mu\text{g} * 1,08 \text{ nguy cơ ung thư bàng quang}/\text{mg}/\text{kg thể trọng}/\text{ngày}$
 $= 4.2\text{E-}4 \text{ nguy cơ ung thư bàng quang suốt đời ở mỗi người tiếp xúc với bách phân vị 99 lượng tiêu thụ}$

và $4.4\text{E-}4 \text{ nguy cơ ung thư phổi suốt đời ở mỗi người tiếp xúc với bách phân vị 99 lượng tiêu thụ}$



5c. Xác định đặc tính nguy cơ (an toàn) của phơi nhiễm mạn tính với chất không gây ung thư

Nguy cơ nhiễm độc thận do phơi nhiễm Cadmium trong chế độ ăn uống

Xác định đặc tính nguy cơ

Dựa trên (các) điểm khởi đầu

- Tỷ lệ NOAEL (hoặc BMD) so với ước tính phơi nhiễm

So sánh với điểm chuẩn độc tính

- ARfD – liều mà cá nhân có thể tiếp xúc trong một ngày và không có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe
- ADI – liều mà một cá nhân có thể tiếp xúc trong suốt cuộc đời và không có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe

Xác định đặc tính nguy cơ (An toàn) Không ung thư

Biên độ phơi nhiễm (MoE) = POD vs Dose

Biên độ an toàn (MoS) = Liều lượng so với TDI

Chỉ số Mối nguy (HQ) = Liều/TDI

Xác định đặc điểm nguy cơ không phải ung thư

$$\text{Biên độ phơi nhiễm (MoE)} = \text{POD/ADD}$$

$$\text{Liều trung bình hàng ngày (ADD)} = \frac{\text{C} \times \text{IR}}{\text{thể trọng}}$$

C = Nồng độ chất gây ô nhiễm

IR = Tỷ lệ ăn vào (ingestion rate)

thể trọng - thể trọng

So sánh TRVs đối với Cadmium trong dinh dưỡng

Ảnh hưởng tổng thể của tất cả các khác biệt đã được xác định đối với các giá trị EFSA, JECFA và ATSDR là gì?

	EFSA	JECFA	ATSDR
PoD $\mu\text{g/g}$ creatinine	4	5.24	0.5
Hệ số điều chỉnh (áp dụng cho dấu ấn sinh học)	3.9		
PoD Sau điều chỉnh	1	5.24	0.5
Tỷ lệ chế độ ăn uống so với tiết niệu (trung vị)	0.36	0.23	0.66
Lượng nạp tương đương $\mu\text{g/kg bw/ngày}$	0.36	1.2	0.33
Lựa chọn bách phân vị 5		0.8	
Hệ số "Tiểu đường" (áp dụng cho chế độ ăn kiêng)			3
TL hoặc MRL hàng ngày pg/kg thể trọng/ngày	0.36	0.8	0.1

- ATSDR: PoD tiết niệu bảo toàn nhất (dân số châu Âu và pHc)
- JECFA: điều chỉnh tổng thể bảo thủ nhất đối với PoD tiết niệu. Điều chỉnh chế độ ăn uống đến tiết niệu bao gồm TD và TK trong một mô hình mô phỏng và lựa chọn bách phân vị 5.
- ATSDR: tỷ lệ chế độ ăn uống so với tiết niệu ít bảo toàn nhất mặc dù chỉ chọn phụ nữ.
- ATSDR: hệ số không chắc chắn bổ sung là 3.

Ví dụ về các giá trị tham chiếu độc tính, đối với Ochratoxin A

Bảng 2. Các yếu tố không chắc chắn được sử dụng trong việc tạo ra các số liệu nguy cơ cho OTA từ nghiên cứu lợn 90 ngày

	EFSA (2006) ^a Liều thấp nhất được thử nghiệm: Mg kg thể trọng ⁻¹ ngày ⁻¹	Health Canada ^a Liều chuẩn thu được: BD ₁₀ = 1.56 Mg kg thể trọng ⁻¹ ngày ⁻¹
Nguồn gốc của sự không chắc chắn:		
Nội loài	10	10
Khác loài	15 ^b	25 ^c
LOAEL đến NOAEL	3	
90 ngày cận mãn tính đến mãn tính		2
Không chắc chắn tổng thể	450	500
Kết quả TDI (ng kg thể trọng ⁻¹ ngày ⁻¹)	17	3.0

Ghi chú:

- Các yếu tố không chắc chắn áp dụng cho liều thấp nhất được thử nghiệm (8 pg OTA kg thể trọng⁻¹ ngày⁻¹) hoặc BD₁₀ (dữ liệu từ Krogh & cộng sự 1974).
- Độc lực học (2.5x); độc động học liên quan đến thời gian bán hủy OTA (6x) ước tính bởi EFSA.
- Độc lực học (2.5x); độc động học liên quan đến thời gian bán hủy OTA (10x) (xem Bảng 3).

Nguồn: Kuiper-Goodman và cộng sự,
2010

Xác định đặc điểm biên độ nguy cơ phơi nhiễm đối với Ochratoxin A

Table 9a. Margin of exposure (MoE^a) for regular specific commodity eaters ($tRCE_{com}$) for select age–sex strata and various exposure scenarios.

PD exposure ^b	Age (years): Sex:	No ML					ML				
		1	7–11	12–18	19–30	31–50	1	7–11	12–18	19–30	31–50
		M + F	M + F	M	M	F	M + F	M + F	M	M	F
$\Sigma AP_{all\ com}$	Mean:	4426	7552	10856	11358	14836	6026	9778	13626	13859	18223
	p90:	2446	4360	6306	6399	8230	3289	5723	7854	7462	10228
$tRCE_{com}$	Means										
Durum wheat ^b		3867	6108	8528	9076	12013	4205	6682	9304	9910	13062
Durum ^b PF = 0.64 & pasta data		4735	7790	10892	11355	14841	4741	7800	10905	11368	14858
Rice		3972	6588	8767	9611	12384	c	c	c	c	c
Hot oatmeal		2188	3918	5633	5821	8563	3464	5815	8231	8570	11935
Breakfast cereal		4298	7344	10292	10762	13857	4314	7369	10332	10791	13903
Raisins		3658	7152	10286	10558	13578	3887	7284	10468	10792	13961
Beer					9043	11817				d	d
Coffee				10349	10464	13729			c	c	c
Wine					10860	13486				10927	13668

Notes: ^aMoE = TD₀₅ (19.6 µg OTA kg bw⁻¹ per day adjusted for 5–7-day gavage) divided by total RCE mean exposure to ochratoxin A (ng OTA kg bw⁻¹ per day). MoE < 5000 (in bold) points to need for risk reduction.

^bUsing a processing factor of 0.82 or 0.64 plus pasta occurrence data where indicated.

^cAll occurrence values were below the EC ML for rice and coffee.

^dThere is presently no EC ML for beer.

Nguồn: Kuiper-Goodman và cộng sự,
2010



5d. Xác định đặc tính nguy cơ của phơi nhiễm cận mạn tính (Ngoại lệ không phải ung thư)

Nguy cơ giảm IQ do phơi nhiễm chì trong chế độ ăn uống ở trẻ em

Nghiên cứu chế độ ăn uống tổng thể của Canada

Dietary Exposure to Lead

Age Category	Median (µg/kg bw/day)	90 th Percentile (µg/kg bw/day)	95 th Percentile (µg/kg bw/day)
0-6 months	0.076	0.343	0.435
0.5-4 years	0.195	0.363	0.431
5-11 years	0.124	0.253	0.314
+12 years	0.069	0.148	0.180

Tính toán liều lượng trung bình hàng ngày (chế độ ăn uống) trong 0 đến 7 năm:

$$\begin{aligned} & 0.5/7 * \text{Liều 0-6 tháng tuổi} \\ & + 4.5/7 * \text{Liều 0,5-4 năm tuổi} \\ & + 2.0/7 * \text{Liều lúc 5-11 năm tuổi} \end{aligned}$$

Trung vị = 0,166 µg/kg thể trọng/ngày

Bách phân vị 90 = 0,330 µg/kg thể trọng/ngày

Bách phân vị 95 = 0,398 µg/kg thể trọng /ngày

Mô hình liều lượng - đáp ứng đối với chì ở trẻ em

“BMDL tương ứng có nguồn gốc từ nồng độ chì trong máu tính bằng $\mu\text{g/L}$ (giá trị lượng tiêu thụ chế độ ăn uống tương ứng tính bằng $\mu\text{g/kg}$ thể trọng mỗi ngày) là:

- độc tính thần kinh phát triển BMDL01, 12 (0.50);
- ảnh hưởng đến huyết áp tâm thu BMDL01, 36 (1,50);
- ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính BMDL10, 15 (0,63).”

Với lượng 0,50 $\mu\text{g/kg}$ ngày, dự kiến sẽ giảm 1 điểm IQ

Mô hình liều lượng – đáp ứng đối với chì ở trẻ em

“BMDL tương ứng có nguồn gốc từ nồng độ chì trong máu tính bằng $\mu\text{g/L}$ (giá trị lượng tiêu thụ chế độ ăn uống tương ứng tính bằng $\mu\text{g/kg}$ thể trọng mỗi ngày) là:

- độc tính thần kinh phát triển BMDL01, 12 (0.50);
- ảnh hưởng đến huyết áp tâm thu BMDL01, 36 (1,50);
- ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính BMDL10, 15 (0,63).”

Với lượng 0,50 $\mu\text{g/kg}$ ngày, dự kiến sẽ giảm 1 điểm IQ

Liều lượng dự kiến:

Trung vị = 0,166 $\mu\text{g/kg}$ thể trọng/ngày

Bách phân vị 90 = 0,330 $\mu\text{g/kg}$ thể trọng/ngày

Bách phân vị 95 = 0,398 $\mu\text{g/kg}$ thể trọng/ngày

Phơi nhiễm chì ở mức 95% ở trẻ em Canada có thể làm giảm IQ gần 1 pt



Phân bổ nguồn trong các định đặc tính nguy cơ

Phân bổ TDI

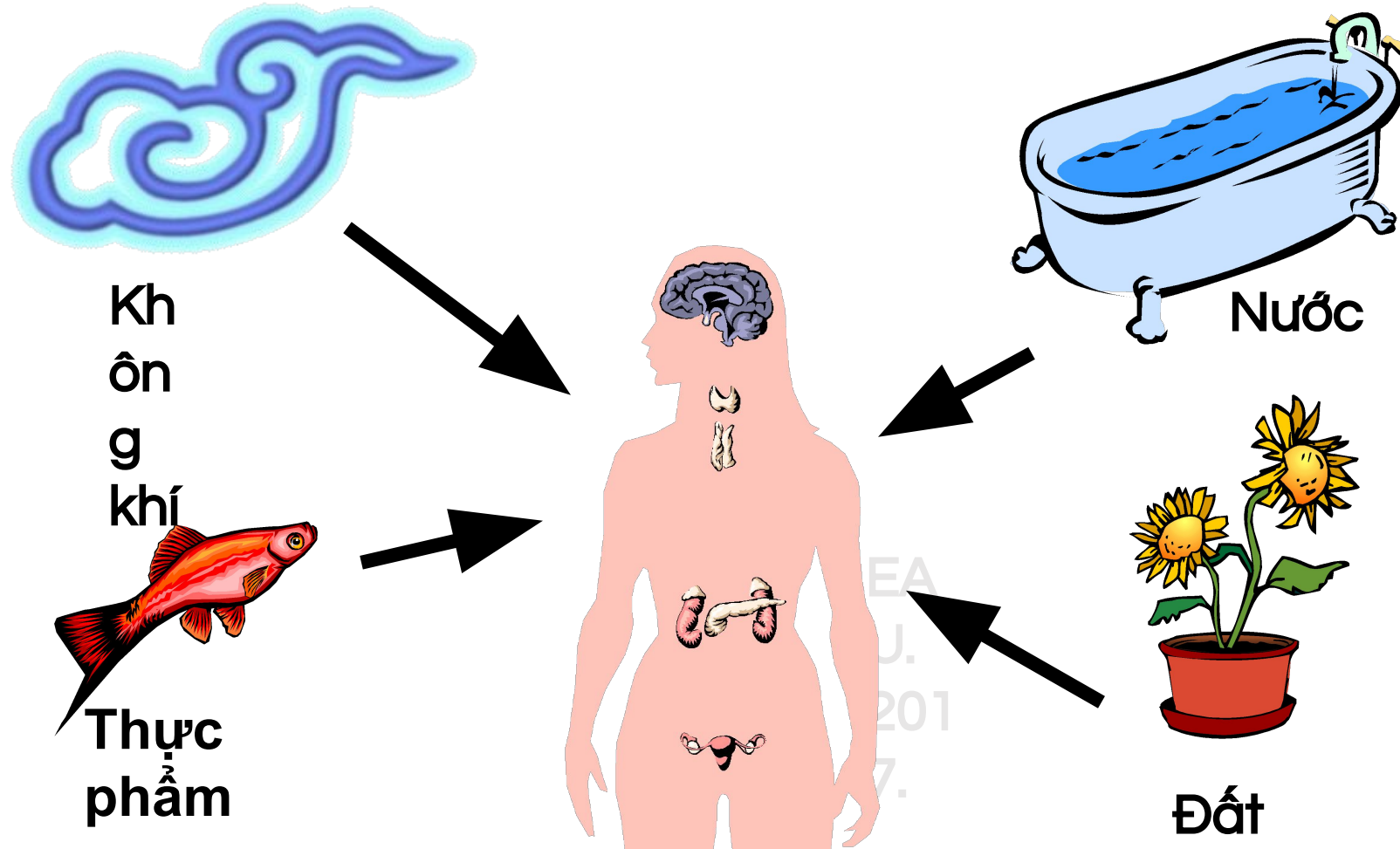
- Phân bổ 100% TDI cho nước uống nếu đó là nguồn tiếp xúc duy nhất
- Nhưng...không phải hóa chất nào cũng có trong nước
- Không khí, nước, thực phẩm, đất và các sản phẩm tiêu dùng
- Đóng góp tương đối của phương tiện phơi nhiễm

Đóng góp nguồn tương đối

- Tính toán bằng cách sử dụng dữ liệu về liều nhận được qua mỗi môi trường tiếp xúc hoặc nguồn
- Dự đoán bằng cách sử dụng các mô hình phơi nhiễm (nguồn phát xạ, mô hình sử dụng, đặc tính hóa lý, kích thước)
- Sử dụng giá trị mặc định là 0,2 khi không có dữ liệu đo hoặc dự đoán

Phơi nhiễm

Liều lượng theo lộ trình cụ thể phụ thuộc vào nồng độ và tiếp xúc



Phơi nhiễm

Không khí xung quanh 1,15 μ g/kg/ngày

Nước uống 3,65 μ g/kg/ngày

Thức ăn 0,20 μ g/kg/ngày

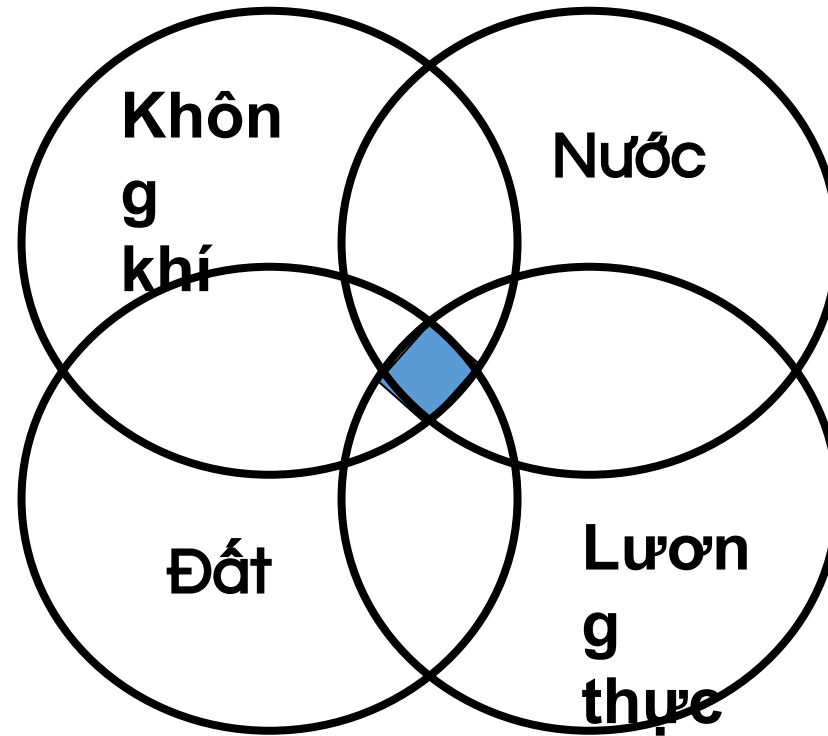
Đất -ND-

Tổng lượng nạp vào 5 μ g/kg/ngày

Đóng Góp Nguồn Tương Đối (RSC) cho LIỀU LƯỢNG

Nguồn	Phân số	RSC
Không khí xung quanh	1.15/5	0,23
Nước uống	3.65/5	0,73
Thực phẩm	0.20/5	0,04
Đất	0/5	0,00
Tổng lượng nạp vào	5 µg/kg/ngày	1,00

Phơi nhiễm đa phương tiện với các chất ô nhiễm



Thực hiện RSCs

Tình huống: 50% tổng lượng ăn vào đến từ thực phẩm, 20% từ nước và 30% từ không khí. Các hiệu ứng tương tự cho tất cả đường nạp vào.

Cách giải:

- $TDI \times 0,5$ để lấy giá trị hướng dẫn cho thực phẩm



6. Gánh nặng của các biện pháp bệnh tật trong nguy cơ hóa học

Bao gồm mức độ nghiêm trọng trong xác định đặc tính nguy cơ:

Sử dụng các biện pháp đánh giá gánh nặng bệnh tật

Hai lựa chọn để đánh giá bệnh tật

Nguy cơ phát sinh từ các kết hợp thực phẩm - mỗi nguy khác nhau cần phải ở trong một thước đo chung để so sánh chúng

Hai lựa chọn phổ biến là:

- Tiền tệ (đô la, euro, v.v...)
- Dựa trên sức khỏe: Số năm sống được điều chỉnh theo mức độ bệnh tật (DALY - Disability-adjusted life year)

Số trường hợp có thể được nhân với con số "mỗi trường hợp" cho một trong hai giá trị này để ước tính và so sánh gánh nặng tổng thể.

Lựa chọn 1: Chi phí Ốm đau

Giá trị bằng tiền của chi phí xã hội cho mỗi trường hợp mắc bệnh

Ví dụ: đối với Salmonellosis

- Ước tính chi phí kinh tế hàng năm* từ bệnh tật và tử vong do Salmonella gây ra là 2,7 tỷ đô la
- Các trường hợp ước tính hàng năm chỉ hơn 1 triệu
Chi phí cho mỗi ca bệnh là \$2000

* Trong trường hợp này, chi phí bao gồm chi phí y tế, giá trị thời gian mất từ công việc và giá trị từ tử vong sớm

Lựa chọn 2: Số liệu dựa trên sức khỏe

Hãy tưởng tượng hai mối nguy khác nhau:

- Mỗi nguy “A” gây ra 2 trường hợp tử vong
- Mỗi nguy “B” gây ra 100.000 trường hợp viêm dạ dày ruột với 10% bệnh lý lâu dài

Mối nguy nào phát sinh gánh nặng bệnh tật lớn hơn?

Làm thế nào chúng ta có thể so sánh tỷ lệ mắc bệnh với tỷ lệ tử vong?

Số liệu DALY

Nghiên cứu Gánh nặng Bệnh tật Toàn cầu

- Murray và Lopez, 1996; kể từ khi cập nhật
- http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
- https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalDALYmethods_2000_2015.pdf?UA

Nghiên cứu Gánh nặng Bệnh tật của Úc

- <http://www.aihw.gov.au/bod/>
- <https://www.aihw.gov.au/reports-data/health-conditions-disability-deaths/burden-of-disease/overview>

DALY kết hợp kết quả bệnh tật và tử vong trong một biện pháp

Kết quả gây tử vong và kết quả ít nghiêm trọng hơn có thể được kết hợp thành một giá trị duy nhất được gọi là **số năm sống điều chỉnh theo mức độ bệnh tật (DALY)**

- 1 DALY phát sinh khi một người tử vong sớm một năm so với tuổi thọ của anh ta, hoặc 2 người tử vong sớm 6 tháng
- 1 DALY phát sinh khi 5 người bị mất 20% chức năng kéo dài 1 năm
- 1 DALY phát sinh khi 1 người tử vong sớm 6 tháng và 1 người bị mất 50% chức năng kéo dài 1 năm

- Định nghĩa 01 DALY

Đối với *mỗi trường hợp* mắc bệnh, giá trị DALY là:

- Trọng số nghiêm trọng x Thời lượng
- Ví dụ: 50% mất chức năng x 10 năm = 5 DALYs
- $0,5 \times 10 = 5$ DALYs

Tử vong được tính ở mức độ nghiêm trọng là 1

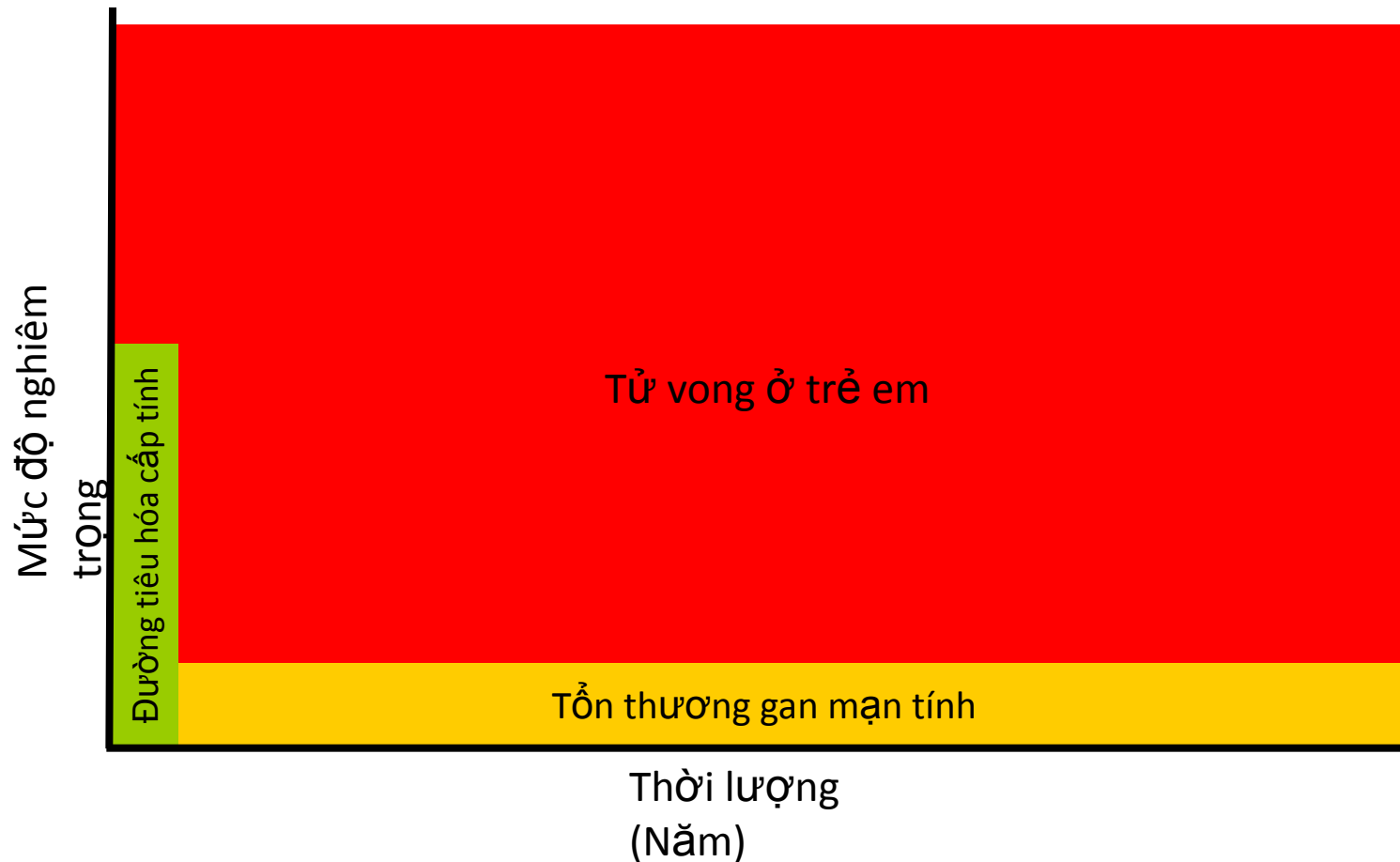
Gánh nặng dân số là $DALY/ca \times$ Số ca

Lấy mẫu các vấn đề sức khỏe và trọng số nghiêm trọng của chúng

Hen suyễn nhẹ	0,03
Hen suyễn nặng	0,23
Viêm dạ dày ruột không biến chứng	0,09
Viêm dạ dày ruột biến chứng	0,42
Cắt cụt các chi, ngón chân	0,06
Rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD)	0,6
Tử vong	1.0

(Trọng số mức độ nghiêm trọng còn được gọi là trọng số bệnh tật)

DALY: Số năm sống điều chỉnh theo mức độ bệnh tật



Tần suất kết hợp



DALY có trọng số cho mỗi trường hợp chỉ định một giá trị cho mỗi trường hợp mắc bệnh

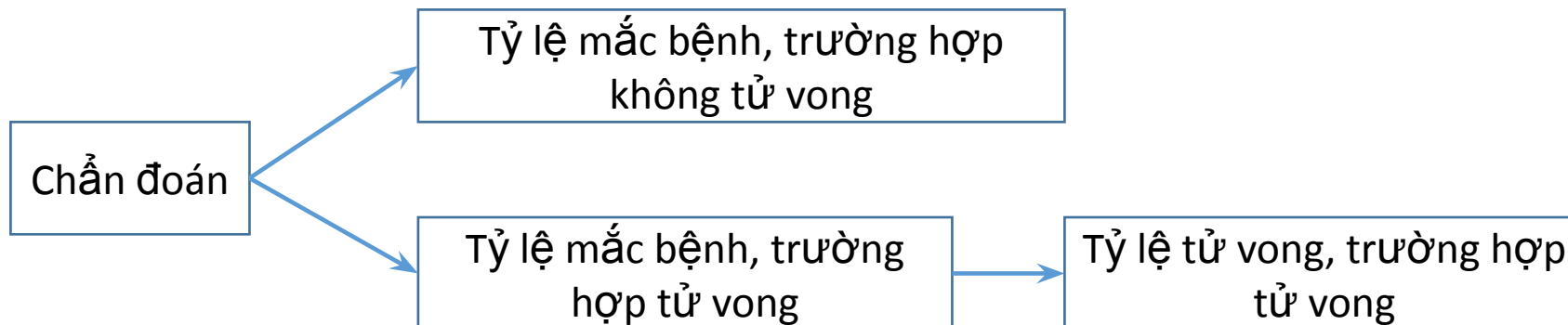
Cần biết gánh nặng *trung bình* cho mỗi trường hợp, có tính đến các hậu quả khác nhau có thể đối với sức khỏe

- Bước 1: Xác định hậu quả
- Bước 2: Gán một giá trị cho mỗi hậu quả
- Bước 3: Trọng số theo tỷ lệ các trường hợp trải qua từng hậu quả

Lưu ý rằng điều này tương đương với việc có được giá trị bằng tiền bằng cách chia tổng chi phí cho số trường hợp

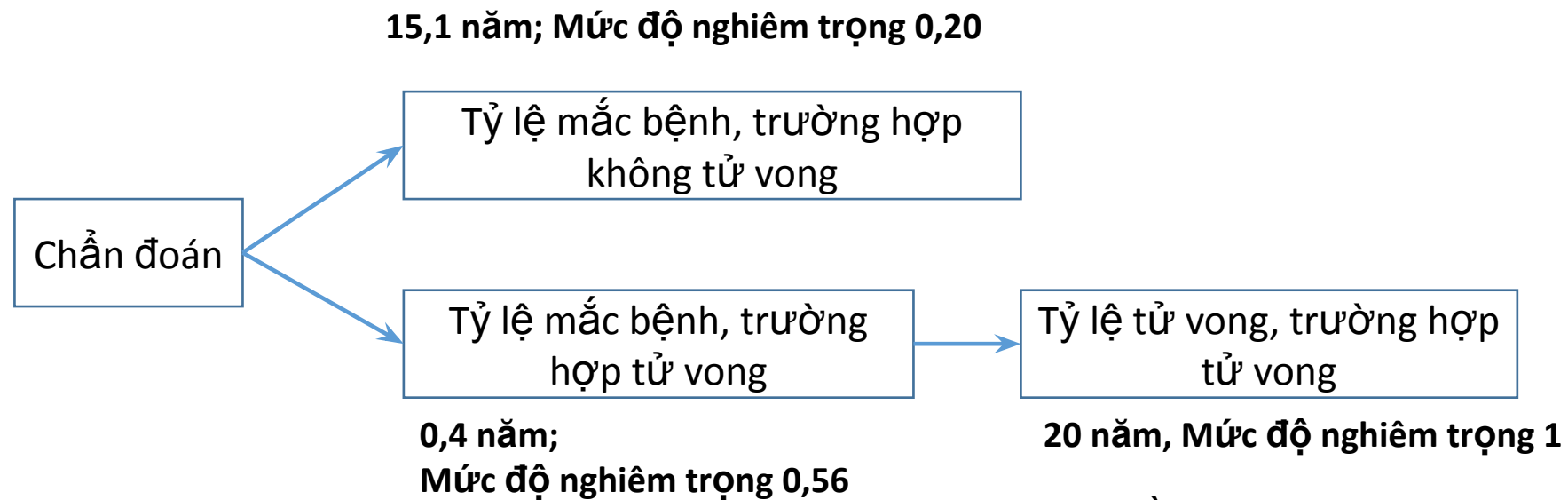
Ví dụ về gánh nặng sức khỏe: DALY ung thư gan cho mỗi trường hợp

Bước 1: Xác định hậu quả



Ví dụ về gánh nặng sức khỏe: DALY ung thư gan cho mỗi trường hợp

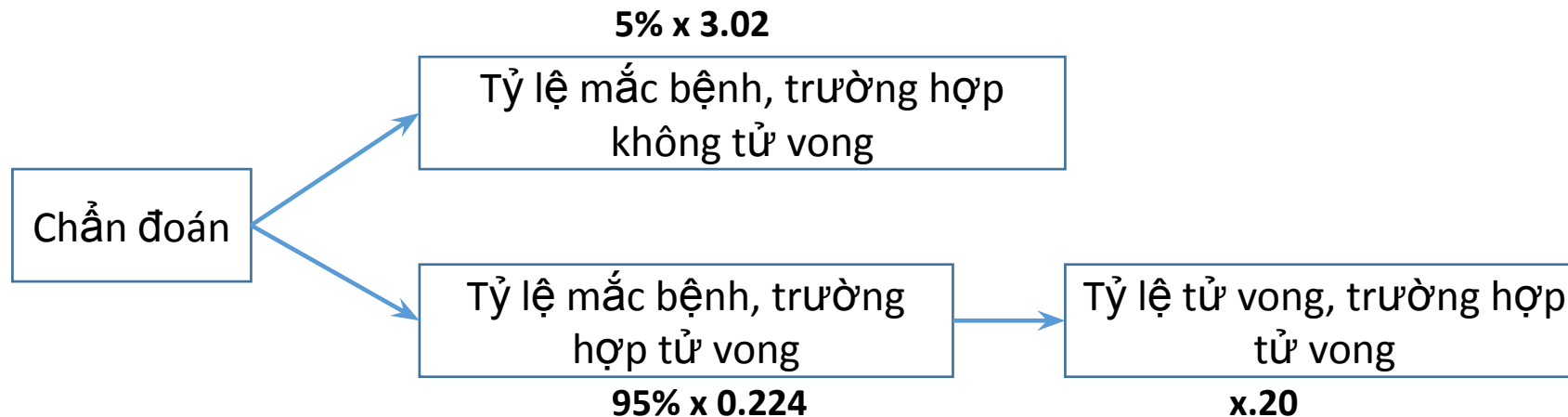
Bước 2: Gán một DALY cho mỗi hậu quả



Lưu ý rằng thời lượng 'Tử vong' thường là tuổi thọ còn lại tính đến thời điểm tử vong.

Ví dụ về gánh nặng sức khỏe: DALY ung thư gan cho mỗi trường hợp

Bước 3: Trọng số theo tỷ lệ của từng hậu quả và tổng để tìm bình quân gia quyền (weighted average)



DALY trung bình trên mỗi trường hợp = $5\% \times 3.02 + 95\% \times 0.224 + 95\% \times 20 = 19.4$

Ví dụ về thước đo sức khỏe: Tác nhân gây bệnh đường tiêu hóa STEC O157

$$\text{DALYs} = \text{Number} * \text{Severity weight} * \text{Duration}$$

Hậu quả	Gánh nặng bệnh tật (DALY) trên 1000 trường hợp có triệu chứng (viêm dạ dày)
Tiêu chảy	$1000 \times 53\% \text{ (watery diarrhoea)} \times 0.067 \times 0.009 = 0.3$
Tiêu chảy ra máu	$1000 \times 47\% \text{ (bloody diarrhoea)} \times 0.39 \times 0.015 = 2.8$
Tử vong do tiêu chảy ^a	$1000 \times 2.7 \times 10^{-4} \text{ (mortality)} \times 13.2 = 3.5$
HUS	$1000 \times 10^{-2} \text{ (HUS)} \times 0.93 \times 0.057 = 0.5$
Tử vong do HUS	$1000 \times 10^{-2} \times 1.04 \times 10^{-1} \text{ (mortality)} \times 26.2 = 27.3$
ESRD	$1000 \times 10^{-2} \times 1.18 \times 10^{-1} \times \text{(ESRD)} \times 8.7 = 10.2$
Tử vong do ESRD	$1000 \times 10^{-2} \times 1.18 \times 10^{-1} \times 2.52 \times 10^{-2} \text{ (mortality)} \times 34 = 10.1$
Tổng cộng	54.7

Mỗi trường hợp, đây là 0,0547 DALY

Dữ liệu dựa trên ước tính cho Hà Lan, 1990-2000

HUS là hội chứng urê huyết tán huyết; ESRD là bệnh thận giai đoạn

Nguồn: Havelaar & Melse, 2003



8. Đánh giá nguy cơ bất định so với xác suất

Mô hình tất định là gì?

- Trong một mô hình tất định, các kết quả được xác định chính xác thông qua các mối quan hệ đã biết giữa các tham số mô hình
- Một đầu vào nhất định sẽ luôn tạo ra cùng một đầu ra
- Không xem xét bất kỳ biến thể ngẫu nhiên nào trong hệ thống
- Mô hình có thể được xây dựng bằng cách sử dụng các giá trị dự kiến, ước tính trường hợp xấu nhất, v.v...

Ví dụ: Xây dựng mô hình tất định

Kịch bản

1. Khoai tây được bán có nồng độ (phân bố) glycoalkaloid nhất định
2. Người tiêu dùng bảo quản chúng trong một khoảng thời gian khác nhau, trong thời gian đó mức độ có thể tăng lên (đặc biệt là trong ánh sáng)
3. Gọt vỏ khoai tây loại bỏ một phần glycoalkaloid
4. Tiêu thụ khoai tây thay đổi trong một phạm vi rộng

Glycoalkaloid tương đối chịu nhiệt

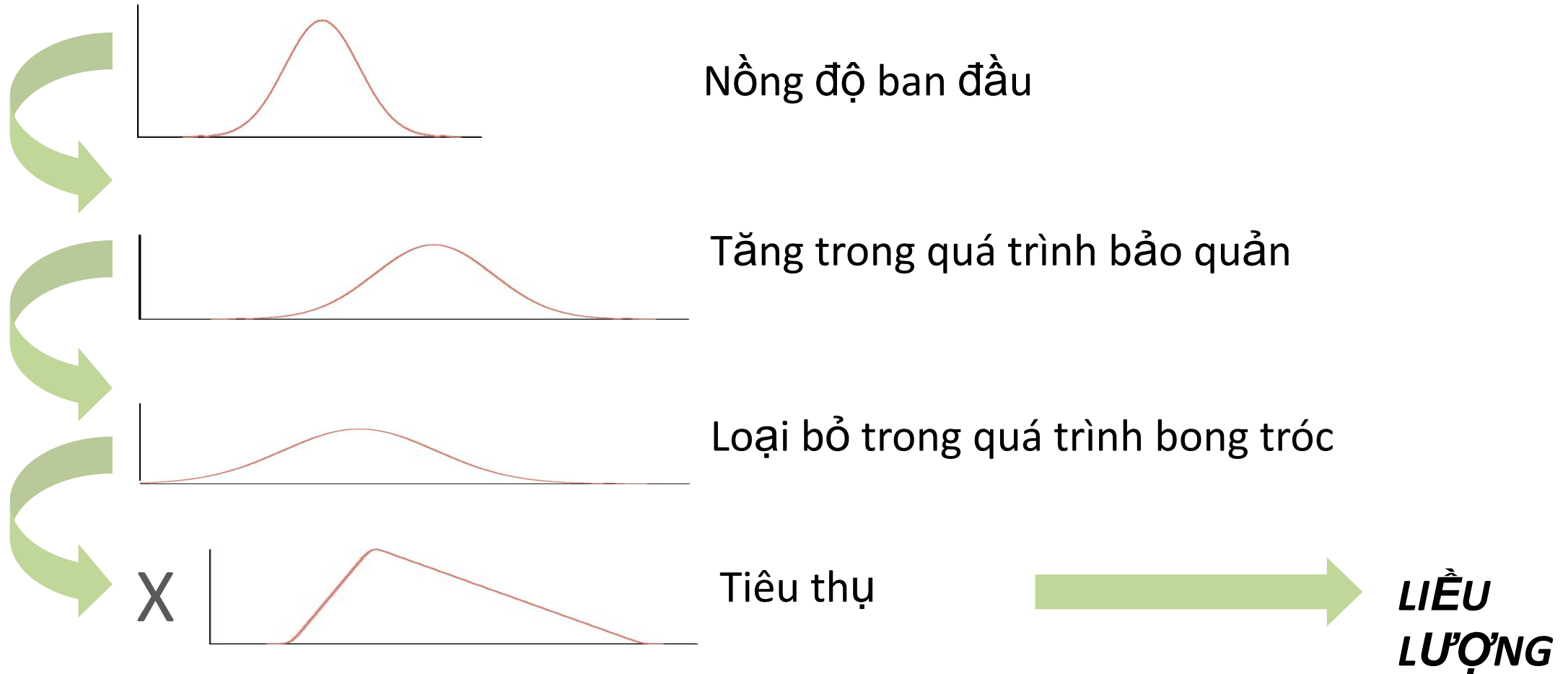
Lượng nạp vào trên khoảng 1 mg/kg có thể dẫn đến buồn nôn và nôn mửa

- liều 3-6 mg/kg được cho là gây chết người



Hình ảnh: Bách khoa toàn thư New Zealand

Tình huống ví dụ: Glycoalkaloids trong khoai tây



Tình huống ví dụ: Glycoalkaloids trong khoai tây

Phương pháp tiếp cận đầu tiên

- Ước tính liều lượng bằng cách sử dụng các giá trị trung tâm

Phương pháp tiếp cận thứ hai

- Ước tính liều sử dụng trường hợp xấu nhất

Tình huống ví dụ: Ước tính “trung bình”

Phân phối

Giá trị danh nghĩa

Nồng độ ban đầu	=	bình thường (90,15) mg/kg	90 mg/kg
Tăng trong quá trình bảo quản	=	đồng đều (10.200) mg/kg	105 mg/kg
Phân số sau khi bóc	=	tam giác (0,4;0,6;0,8)	0,6
		117 mg/kg	
Kích thước khẩu phần	=	tam giác (1,5;3,0;9,0) g/kg thể trọng	$3,0 \frac{\text{g}}{\text{kg thể trọng}}$

$$\text{Liều mỗi kg thể trọng} = 3,0 \text{ g} * 0,001 \text{ kg/g} * 117 \text{ mg/kg} = 0,35 \text{ mg}$$

Kịch bản ví dụ: Ước tính trường hợp xấu nhất

Phân phối

Giá trị trường hợp xấu nhất

Nồng độ ban đầu	=	bình thường (90,15) mg/kg	135 mg/kg
Tăng trong quá trình bảo quản	=	đồng đều (10.200) mg/kg	200 mg/kg
Phân số sau khi bóc (fraction after peeling)	=	tam giác (0,4;0,6;0,8)	0,8
		268 mg/kg	
Kích thước phục vụ	=	tam giác (1,5;3,0;9,0) g/kg thể trọng	9,0 $\frac{\text{g}}{\text{kg}}$ thể trọng

$$\text{Liều mỗi kg thể trọng} = 9,0 \text{ g} * 0,001 \text{ kg/g} * 268 \text{ mg/kg} = 2,41 \text{ mg}$$

Ước tính thận trọng là gì?

- Khi ước tính nguy cơ, có thể có mong muốn "lỗi về mặt an toàn" sao cho khi có sự không chắc chắn, sự lựa chọn được thực hiện theo hướng tăng ước tính nguy cơ.
- Đôi khi điều này được thực hiện một cách có hệ thống để tạo ra một kịch bản "trường hợp xấu nhất".
 - Ví dụ, khái niệm "cá thể phơi nhiễm tối đa" là điển hình trong đánh giá nguy cơ hóa học cụ thể tại địa điểm.
- Các giả định riêng lẻ và các ước tính kết quả đôi khi được gọi là "bảo toàn/thận trọng".

Giải thích ước tính điểm

Nếu ước tính điểm bảo thủ giảm xuống dưới mức nguy cơ tối đa có thể chấp nhận được, thì chúng ta biết rằng nguy cơ thực sự có thể chấp nhận được

- ... nhưng mức độ bảo vệ quá mức vẫn chưa được biết

Nếu ước tính điểm bảo thủ nằm trên mức nguy cơ tối đa có thể chấp nhận được, thì chúng ta không biết liệu nguy cơ có thực sự không thể chấp nhận được hay là kết quả của chủ nghĩa bảo thủ được tuyên truyền.

Burmester 1995

Phân tích xác suất

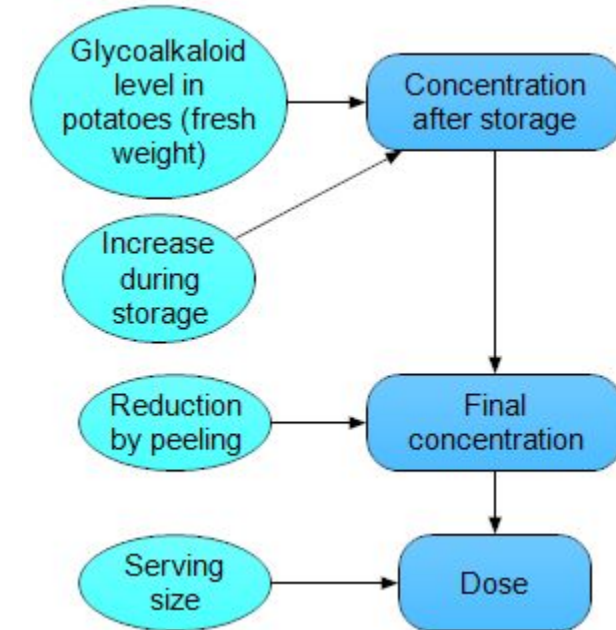
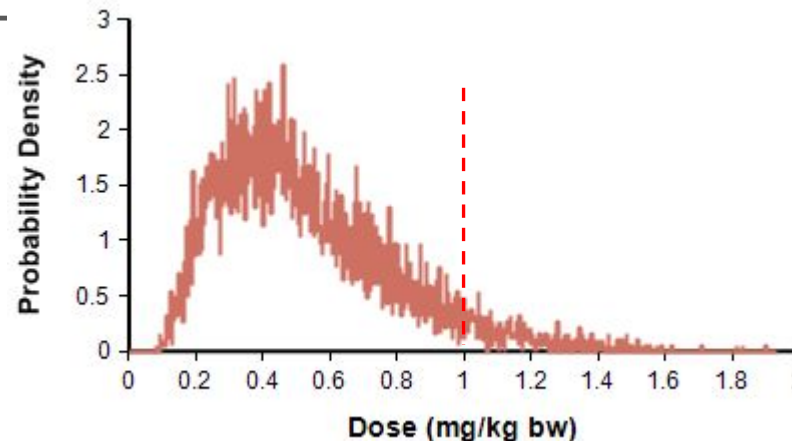
- Đánh giá gần như tất cả các khả năng
- Nhận ra sự thay đổi tồn tại trong thế giới thực
- Cho phép tính đến sự không chắc chắn liên quan đến kiến thức của chúng ta về thế giới thực.

Phân tích xác suất

Phân phối

Nồng độ ban đầu = bình thường (90,15) mg/kg
Tăng trong quá trình bảo quản = đồng đều (10.200) mg/kg
Phân số sau khi bóc (fraction after peeling) = tam giác (0,4;0,6;0,8)
Kích thước khẩu phần = tam giác (1.5;3.0;9.0) g/kg thể trọng

Lượng nạp vào trên khoảng 1 mg/kg có thể dẫn đến buồn nôn và nôn mửa
- liều 3-6 mg/kg được cho là gây chết người



Hãy nhớ rằng để ước tính điểm...

Nếu ước tính điểm bảo thủ giảm xuống dưới mức nguy cơ tối đa có thể chấp nhận được, thì chúng ta biết rằng nguy cơ đó thực sự có thể chấp nhận được (Không xác định được mức độ bảo vệ quá mức)

Nếu ước tính điểm bảo thủ nằm trên mức nguy cơ tối đa có thể chấp nhận được, thì chúng tôi không biết liệu nguy cơ có thực sự không thể chấp nhận được hay là kết quả của chủ nghĩa bảo thủ được tuyên truyền.

Burmester 1995

Xác suất so với ước tính điểm

Sử dụng giá trị trung bình:

- hoàn toàn có khả năng xảy ra - **thực tế**
- liều cao hơn mức này thường xảy ra - **không bảo toàn**

Sử dụng các ước tính thận trọng

- không có khả năng xảy ra - **không thực tế**
- liều cao hơn mức này hiếm khi xảy ra – **“bảo toàn”**
- Tuy nhiên, có thể chưa đủ bảo toàn
 - Độ tin cậy 95% có phải là thay thế cho ‘an toàn’ không

Xác suất so với ước tính điểm

Ước tính điểm

- Xác suất của một sự cố xảy ra không được xem xét
- Thể hiện sự mất mát thông tin đáng kể.
- Các quyết định quản lý nguy cơ được đưa ra với rất ít thông tin.
- Các đánh giá có thể quá bảo thủ hoặc bảo vệ không đầy đủ, tùy thuộc vào ứng dụng.

Xác suất so với ước tính điểm

Lựa chọn ước tính thận trọng là một vấn đề gây tranh cãi:

Nên thận trọng ở mức nào?

- Kịch bản trường hợp xấu nhất (sự sáng tạo có thể là giới hạn duy nhất cho điều này)
- Hướng dẫn quy định mặc định

Tuyên truyền các ước tính thận trọng thông qua kết quả đánh giá trong các ước tính nguy cơ không có bối cảnh xác suất

- Giảm độ tin cậy của đánh giá
- Các quyết định quản lý nguy cơ không “dựa trên cơ sở khoa học”

Chủ nghĩa bảo thủ như một thách thức cụ thể trong đánh giá nguy cơ so sánh

Các ước tính thận trọng có chủ ý đặc biệt có vấn đề (và có thể tồi tệ hơn vô ích) khi cố gắng so sánh nguy cơ (và các quyết định hạ nguồn khác như phân bổ nguồn lực).

So sánh táo với cam là đủ khó. Thậm chí còn khó khăn hơn khi bạn thêm việc cố gắng so sánh nguy cơ cực cao áp dụng cho cam siêu nguy cơ.

Có thể khó thuyết phục các nhà khoa học nghề nghiệp, những người luôn tập trung vào sự an toàn, “bỏ ngón tay cái ra khỏi cân” (take their thumb off the scale).