

Bilgi Gereklilikleri ve Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi Rehberi

Bölüm R.11: PBT/vPvB değerlendirmesi

YASAL UYARI

Bu belge, kullanıcılara Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik uyarınca yükümlülüklerini yerine getirmelerine yardımcı olma amaçlı bir dizi rehber belgeden biridir. Bununla beraber, söz konusu Yönetmeliğin tek gerçek referans olduğu ve işbu belgede yer verilen bilgilerin yasal tavsiye niteliğinde olmadığı hatırlatılır. Bilgilerin kullanımı tamamen kullanıcının sorumluluğundadır. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı işbu belgenin içindeki bilgilerin kullanımından açığa çıkabilecek hiçbir yükümlülük kabul etmemektedir.

Bu rehber, Avrupa Kimyasallar Ajansı (European Chemicals Agency-ECHA) tarafından REACH Tüzüğü'nün uygulanmasına ilişkin hazırlanan "Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB Assessment" adlı rehberden Türkçe'ye çevrilmiş ve Türkiye'deki mevzuata göre uyarlanmıştır. Rehberin İngilizce orijinal metnine ECHA'nın web sitesinden erişilebilir (<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>).

Bilgi Gereklilikleri ve Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi Rehberi Bölüm R.11: PBT/vPvB Değerlendirmesi

Nisan 2021

Çevre ve Şehircilik Bakanlığı

Bu Rehber dokümana ilişkin sorularınız ya da yorumlarınız varsa (yorumlarınızın olduğu dokümanın referans numarasını, yayınlanma tarihini, bölüm ve/veya sayfa numarasını belirterek), Kimyasallar Yardım Masasındaki soru formunu kullanarak gönderebilirsiniz. Geri bildirim formuna Çevre ve Şehircilik Bakanlığı Kimyasallar Yardım Masasında aşağıdaki linki kullanarak doğrudan ulaşabilirsiniz.

<https://kimyasallar.csb.gov.tr/rehber-dokumanlar/18>

Çevre ve Şehircilik Bakanlığı

Adres: Mustafa Kemal Mahallesi 2082. Cadde No:52
Çankaya / Ankara

ÖNSÖZ

Bu belge Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik kapsamında madde özellikleri, maruz kalma, kullanım ve risk yönetim önlemleri ve kimyasal güvenlik değerlendirmesine ilişkin bilgi gerekliliklerini açıklamaktadır. Tüm paydaşlara Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik kapsamında yükümlülüklerini yerine getirmek için yaptıkları hazırlıklarda yardım etmeyi amaçlayan bir dizi rehberden biridir. Bu rehberlerde temel Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik süreçleri ile sanayi ya da yetkili kurumlar tarafından Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik kapsamında kullanılması gereken belirli bazı bilimsel ve/veya teknik yöntemlere detaylı bir şekilde yer verilmektedir.

Rehberler, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı Kimyasallar Yardım Masası (<https://kimyasallar.csb.gov.tr>) internet sitesi üzerinden sağlanabilir.

<https://kimyasallar.csb.gov.tr/rehber-dokumanlar/18>

Yeni rehberler tamamlandıklarında veya güncellendiklerinde internet sitesinde yayınlanacaktır.

Bu belge, 23/06/2017 tarihli ve 30105(mükerrer) sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Kimyasalların Kaydı, Değerlendirmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmeliğe ilişkindir.

Belgenin Tarihçesi

Versiyon	Değişiklikler	Tarih
Versiyon 1	İlk baskı	Mayıs 2008
Versiyon 1.2	Düzeltilme: (i) 27092 sayılı yönetmeliğin referanslarının SEA referansları ile değiştirilmesi; (ii) diğer küçük içerik değişiklikleri/düzeltilmeleri.	Kasım 2012
Versiyon 2.0	İkinci baskı. REACH Tüzüğü, Ek 13'te (15 Mart 2011 tarihli (AB) 253/2011 sayılı Komisyon Tüzüğüne göre, OJ L 69 7 16.3.2011) yapılan değişikliğin ardından bu belgenin kısmi revizyonu gerekli olmuştur. Rehber dokümandaki ana değişiklikler aşağıdakileri içermektedir: - Bölüm R.11 başlığı şu şekilde değiştirilmiştir: "PBT/vPvB değerlendirmesi"; - Bölüm R.11, kayıt ettirenin doğrudan yasal metinden kaynaklanan yükümlülükleri (Başlık R.11.3) ile PBT/vPvB özelliklerini değerlendirmeye yönelik bilimsel yöntemin açıklaması (Başlık R.11.4) arasında daha net bir ayrım yapabileceği bir şekilde yeniden yapılandırılmıştır; - Kayıt ettirenin Bölüm R.11.3'teki yükümlülüklerinin açıklaması genişletilmiştir; - İlgili bileşenlere/safsızlıklara/katkı maddelerine ve dönüşüm/bozunma ürünlerine ilişkin PBT/vPvB değerlendirmesinin kapsamının tanımı genişletilmiş ve iki Bölüme ayrılmıştır: Yasal hususlar için Başlık R.11.3.2.1 ve değerlendirmeye ilgili hususlar için Başlık R.11.4; - PBT/vPvB değerlendirmesi sürecinin farklı adımları, özellikle PBT ve vPvB kriterleri ile karşılaştırmanın ilk adımı ve kayıt ettiren için sonuçlar ve bu sonuçların önemi, kayıt ettirenin bu ilave bilgilere ihtiyacının olduğu sonucuna varması ancak maddeyi "bir PBT/vPvB maddesi gibi" kabul ederek ilave bilgileri oluşturmamaya karar verdiği durumlarda durumu göz önünde bulundurabilmesi için geliştirilmiştir. PBT/vPvB değerlendirmesi sürecinin ilk adımından elde edilen sonuçların sayısı, Başlık R.11.4.1.4 "PBT veya vPvB özellikleriyle ilgili sonuçlarda" dörtten üçe indirilmiştir;	Kasım 2014

	• PBT/vPvB değerlendirmesi sürecinin ilk adımından elde edilen sonuçların kayıt ettirenine ilişkin sonuçlar yeni Bölüm R.11.3.2'de açıklanmaktadır. • Başlık R.11.3.2.2 yenidir ve Yüksek Önem Arz Eden Maddelerin Aday Listesi'ne dahil edilmesiyle ilgili olarak Bakanlık tarafından PBT/vPvB olduğu sonucuna varılan maddelerin durumunu açıklamaktadır; • Başlık R.11.4.1.2'de açıklanan biyobirikim değerlendirmesine yönelik temel yaklaşım, özellikle revize edilmiş OECD Test Rehberi 305'in ve diğer biyobirikim bilgilerinin dikkate alınma olasılığını yansıtacak şekilde biraz genişletilmiştir. Moleküler uzunluğun taramasına ilişkin eşik değeri kaldırılmıştır; • PBT/vPvB değerlendirmesi için tarama eşik değerleri bilimsel metodolojinin bir parçası olduğundan ve yasal metnin bir parçası olmadığından, artık yalnızca Başlık R.11.4'ün ilgili bölümlerinde sunulmaktadır. • Belge, ECHA yeni kurumsal kimliğine yeniden biçimlendirilmiştir.	
	Bu dokümanın, son zamanlarda benimsenen veya revize edilen OECD Test Rehberleri de dahil olmak üzere, alandaki son bilimsel ve teknik gelişmelerin göz önünde bulundurulabilmesi için bilimsel değerlendirme yaklaşımı ile ilgili bölümlerde revizyonu gerekli olmuştur. Rehber dokümandaki ana değişiklikler aşağıdakileri içermektedir: • "<i>Kalıcılık değerlendirmesi</i>" üzerine Başlık R.11.4.1.1'in ve Başlık R.11.4.1.1.1'de ve Şekil R.11-3'te açıklanan ilgili Bütünleşik Test Stratejisi'nin güncellenmesi; • "<i>Biyobirikim değerlendirme</i>" üzerine Başlık R.11.4.1.2'nin ve Başlık R.11.4.1.2.1'de ve Şekil R.11-4'te açıklanan ilgili Bütünleşik Test Stratejisi'nin güncellenmesi; • "<i>PBT veya vPvB özellikleriyle ilgili sonuçlar</i>" üzerine Başlık R.11.4.1.4'ün güncellenmesi; • "<i>Birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddelerin değerlendirilmesi</i>" üzerine Başlık R.11.4.2.2'nin revizyonu; • "<i>UVCB petrol maddelerinin PBT değerlendirme</i>" üzerine Ek R.11-3'ün güncellenmesi;	Mart 2021

	Bölüm R.7b'nin ve R.7c'nin revize edilmiş kısımlarına yönelik çapraz referansların ve bağlantıların güncellenmesi.	
--	--	--

KKDİK Yönetmeliği'nden alıntı yapılması için kurallar

KKDİK Yönetmeliği'nden tam anlamıyla alıntı yapıldığında, bu, tırnak işaretleri arasında italik metinle veya yeşil kutulardaki metinle belirtilir.

Terimler ve Kısaltmalar Tablosu

Bölüm R.20'ye bakınız.

Yol gösterici

Aşağıdaki şekil Bölüm R.11'in Rehber Doküman içerisindeki yerini göstermektedir



İçindekiler

R.11	PBT VE vPvB Değerlendirmesi	11
R.11.1	Giriş	11
R.11.2	KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e Genel Bakış	14
R.11.2.1	KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün unsurları ve terminolojisi	14
R.11.2.2	KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te listelenen PBT ve vPvB kriterleri ve bilgileri	17
R.11.3	Kayıt ettirenin görevleri	20
R.11.3.1	PBT/vPvB değerlendirme sürecinin amacı ve genel görünümü	20
R.11.3.2	Kriterlerle karşılaştırma (Adım 1)	23
R.11.3.2.1	PBT ve vPvB değerlendirmesinin kapsamı (ilgili bileşenler, dönüşüm/bozunma ürünleri)	24
R.11.3.2.2	Özel durumlar: Maddelerin Yüksek Önem Arz Eden Maddeler Aday Listesi'ne dahil edilmesiyle ilgili olarak Bakanlık'a göre PBT/vPvB kriterlerini karşılayan maddeler	25
R.11.3.3	1. Adımın Sonuçları	25
R.11.3.3.1	Sonuç yok	26
R.11.3.3.2	Emisyon karakterizasyonu ve risk karakterizasyonu gerçekleştirilir	26
R.11.3.3.3	İlgili ilave bilgiler (ilgili olduğu durumlarda bir test teklifinin sunulması dahil) oluşturulur	26
R.11.3.3.4	Maddeye "bir PBT veya vPvB'ymiş gibi" muamele edilir	28
R.11.3.4	Emisyon karakterizasyonu, risk karakterizasyonu ve risk yönetim önlemleri	28
R.11.3.4.1	Emisyon karakterizasyonu	29
R.11.3.4.2	"PBT veya vPvB Maddeleri" için risk karakterizasyonu ve risk yönetimi önlemleri	30
R.11.3.4.2.1	Emisyonların ve maruz kalmanın en aza indirilmesine ilişkin seçenekler ve önlemler	30
R.11.3.4.2.2	"PBT veya vPvB maddelerine" doğrudan maruz kalma durumlarında insanlar için Risk Karakterizasyonu	32
R.11.3.5	PBT/vPvB değerlendirmesinin dokümantasyonu	32
R.11.3.6	Risk karakterizasyonunun dokümantasyonu ve önlemlerin iletişimi	34
R.11.4	PBT/vPvB özelliklerinin değerlendirilmesi - bilimsel yöntem	35
R.11.4.1	Standart yaklaşım	35
R.11.4.1.1	Kalıcılık değerlendirme (P ve vP)	40
R.11.4.1.1.1	Kalıcılık değerlendirme için bütünlük değerlendirme ve test stratejisi (BTS)	40
R.11.4.1.1.2	Kalıcılık değerlendirmesine giriş	47
R.11.4.1.1.3	Biyobozunurluk ile ilgili test verileri	50
R.11.4.1.1.4	Tahmin modellerine (QSAR, SAR) bağlı değerlendirme	62
R.11.4.1.1.5	Kalıcılık için saha çalışmaları	64
R.11.4.1.1.6	İzleme verileri	65
R.11.4.1.2	Biyobirikim değerlendirme (B ve vB)	66
R.11.4.1.2.1	Bütünlük Değerlendirme ve Test Stratejisi (BTS)	66
R.11.4.1.2.2	DeneySEL sucUL biyokonsantrasyon faktörü (BCF) verileri	69

R.11.4.1.2.3	Balıklarda deneysel beslenme biyomagnifikasyonu (deneysel beslenme BMF)	71
R.11.4.1.2.4	Deneysel çökelti biyobirikimi verileri (çökeltide deneysel Biyobirikim Faktörleri BAF ve BSAF)	73
R.11.4.1.2.5	Deneysel toprak biyobirikimi verileri (toprakta deneysel Biyobirikim Faktörü BAF ve BSAF)	75
R.11.4.1.2.6	Saha verileri ve biyomagnifikasyon	77
R.11.4.1.2.7	Değerlendirmede saha verilerinin belirsizliğinin ele alınması	78
R.11.4.1.2.8	Biyobirikim değerlendirme için termodinamik basınç yaklaşımının kullanılması	79
R.11.4.1.2.9	Diğer test verileri	80
R.11.4.1.2.10	Diğer veriler	81
R.11.4.1.2.11	Sonlanma noktasına ilişkin sonuç	85
R.11.4.1.3	Toksisite değerlendirme (T)	87
R.11.4.1.3.1	Sucul ortama ilişkin PBT değerlendirmesini destekleyen T testi için bütünleşik test ve değerlendirme stratejisi (BTS)	87
R.11.4.1.3.2	Toksisite kriterleri	90
R.11.4.1.3.3	QSAR verilerinin kullanımı	92
R.11.4.1.3.4	Tarama bilgileri ve tarama eşik değerleri	92
R.11.4.1.3.5	Suya bağlı oranlar (WAF)	94
R.11.4.1.3.6	Test dışı verilerin kullanımı	94
R.11.4.1.4	PBT veya vPvB özelliklerine ilişkin sonuçlar	96
R.11.4.1.4.1	(i) Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır. Mevcut bilgiler, maddenin özelliklerinin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de verilen belirli kriterleri karşılamadığını veya bilgilerin tüm kriterlerle doğrudan karşılaştırmaya izin vermediğini gösterirse, tarama bilgilerine veya diğer bilgilere bağlı P veya B özelliklerinin bir göstergesi yoktur.	96
R.11.4.1.4.2	(ii) Madde PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır. Mevcut bilgiler, maddenin özelliklerinin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.2'de listelenen tüm ilgili ve mevcut bilgileri karşılaştıran, uzman görüşü kullanılarak bir <i>Kanıt Ağırlığı</i> tespitine dayanan ve KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de ayrıntılı olarak belirtilen özel kriterleri karşıladığını göstermektedir (KKS'de de kullanılan daha özel terminoloji için lütfen "Terminoloji" alt bölümüne bakınız).	97
R.11.4.1.4.3	(iii) Mevcut bilgiler, (i) veya (ii)'nin sonuçlandırılmasına izin vermemektedir. Madde PBT veya vPvB özelliklerine sahip olabilir. PBT/vPvB değerlendirme için daha fazla bilgi gereklidir.	99
R.11.4.2	PBT/vPvB özelliklerinin değerlendirilmesi - özel madde özelliklerinin değerlendirilmesi	101
R.11.4.2.1	Testle ilgili özel hususlar gerektiren maddelerin değerlendirilmesi	101
R.11.4.2.1.1	Çok yüksek soğurmaya sahip maddeler	101
R.11.4.2.1.2	Oktanolda ve suda çözünürlüğü düşük olan maddeler	102
R.11.4.2.2	Birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddelerin değerlendirilmesi	106
R.11.4.2.2.1	Madde bileşiminin ilk profillemesi	107
R.11.4.2.2.2	Değerlendirme yaklaşımları	108
R.11.4.2.2.3	Özel yönler	114
R.11.4.2.2.4	Test maddeleri	115

R.11.5 Referanslar 117

Şekiller

Şekil R.11—1: 1. adımdaki sonuçlara genel bakış ("Kriterlerle Karşılaştırma") ve bunların sonuçları	21
Şekil R.11—2: Kayıt ettiren için PBT/vPvB değerlendirme sürecine genel bakış.....	22
Şekil R.11—3: Kalıcılık değerlendirme için Bütünleşik Değerlendirme ve Test Stratejisi - veri kullanımının en üst seviyeye çıkarılması ve hedefleme testi	41
Şekil R.11—4: B değerlendirme için bütünleşik değerlendirme ve test stratejisi.....	68
Şekil R.11—5: Sucul ortam için PBT değerlendirmesini destekleyen T testi.....	88
Şekil R.11—6: Oran profillemesinin uygulandığı bir UVCB kimyasal maddesinin ilk değerlendirme kademesi örneği.....	112
Şekil R.11—7: Log BCF'ye karşı hesaplanan $\log K_{ow}$	136
Şekil R.11—8: Log BCF'ye karşı ölçülen $\log K_{ow}$	137
Şekil R.11—9: Besleme çalışmalarından oluşturulmuş Log BCF'ye karşı hesaplanan $\log K_{ow}$..	138
Şekil R.11—10: Lipit ve organik karbonla normalize edilmiş BSAF değerleri ile B ve vB kriterinin bir göstergesi olarak $\log K_{ow}$ arasındaki ilişki.	156

Tablolar

Tablo R.11—1: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'e göre PBT ve vPvB kriterleri	17
Tablo R.11—2: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.1'de listelenen tarama bilgileri	18
Tablo R.11—3: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.2'ye göre değerlendirme bilgileri	19
Tablo R.11—4: P ve vP için tarama bilgileri.	49
Tablo R.11—5: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e göre Kalıcılık (P/vP) kriterleri ve ilgili simülasyon testleri	50
Tablo R.11—6: Toksisite için tarama eşik değerleri.	92
Tablo R.11—7: Bazı pigmentlerin çözünürlüğü ve Co/Cw değerlerinin tahmini Kow değerleri ile karşılaştırılması	104
Tablo R.11—8: Doku emilimi potansiyelleri	128
Tablo R.11—9: Çeşitli Kritik Vücut Yüğü (CBB) aralıklarının özeti - öldürücülük (mmol/kg yaş ağırlık)	132
Tablo R.11—10: Antioksidanların listesi (Ullmann, 1995'ten).....	144
Tablo R.11—11: Antioksidanın özellikleri	145
Tablo R.11—12: Antioksidanın özellikleri	146
Tablo R.11—13: Antioksidanın özellikleri	148
Tablo R.11—14: Pigmentlerin oktanolde ve suda çözünürlüğü, narkotik etki şekli için kritik vücut yükü ve $\log C_{oktanol} / C_{su}$ (ETAD, 2006)	149
Tablo R.11—15: Pigment Yellow 12 Verileri.....	151

Örnekler ile Ekler

Ek R.11-1: PBT değerlendirmesine ilişkin sınırlı biyokonsantrasyon göstergeleri.....	124
Ek R.11-1: Test sırasında özel dikkat gerektiren maddelerin değerlendirilmesi.144 Ek R.11-3: UVCB petrol maddelerinin PBT değerlendirmesi	152
Ek R.11-1: Bentik ve karasal omurgasız türleri (BSAF) ile biyokonsantrasyon çalışmaları ...	156

R.11 PBT VE vPvB Değerlendirmesi

R.11.1 Giriş

KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 4'e göre kalıcı, biyobirikimli ve toksik (PBT) ve çok kalıcı ve çok biyobirikimli (vPvB) değerlendirmesinin amacı Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi'nde (KGD) değerlendirilen maddenin Ek 13'te belirtilen kriterleri karşılayıp karşılamadığını belirlemektir. Ayrıca, Ek 13'teki PBT ve vPvB kriterlerini karşılayan maddelerin güvenliğini değerlendirmek amacıyla uzun süreli etkilerin geleneksel bir zararlılık değerlendirmesinin ve uzun süreli maruz kalma tahmininin yeterli güvenilirlikle gerçekleştirilemeyeceğini belirtir. Bu nedenle, KGD'nin gerçekleştirildiği tüm maddeler için bir PBT ve vPvB değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir.

Bu rehber doküman, KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 4 uyarınca PBT ve vPvB değerlendirmesi için bilimsel ilkelerin bir açıklamasını ve KGD'nin bir parçası olarak PBT ve vPvB değerlendirmesi gerçekleştirilirken kayıt ettirenin yükümlülüklerinin bir açıklamasını içerir.

PBT maddeleri kalıcı, biyobirikimli ve toksik maddelerdir, vPvB maddeleri ise çok biyobirikim ile birlikte belirli çok kalıcılık ile karakterize edilir, bu tür maddelerle geçmişte edinilen deneyime dayanarak toksik etkilere yol açabilir ve bilinen belirli etkilerin olup olmadığına bakılmaksızın bu etkilerin tahmin edilmesi ve test edilerek kanıtlanması zor olabilir. Bu özellikler, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de belirtilen kriterlerle tanımlanır (KALICI, BİYOBİRİKİMLİ VE TOKSİK MADDELERİN VE ÇOK KALICI VE ÇOK BİYOBİRİKİMLİ MADDELERİN TANIMLANMASINA İLİŞKİN KRİTERLER, yani "PBT ve vPvB kriterleri").

Bir KGD'nin yürütülmesi ve kimyasal güvenlik raporunda (KGR) rapor edilmesi gereken tüm maddeler için bir PBT/vPvB değerlendirmesi² gereklidir. Bu maddeler, KKDİK Yönetmeliği, Madde 15(1)'e göre, genel olarak Yönetmelik kapsamında kayıt zorunluluğundan muaf olmayan, yılda 10 ton veya daha fazla miktarlarda imal edilen veya ithal edilen tüm maddelerdir. Bununla birlikte, Madde 15(2)'de açıklandığı gibi bazı başka muafiyetler de geçerlidir (örneğin, bir karışımda bulunan maddeler için konsantrasyon ağırlıkça % 0.1'den (a/a) az ise, yerinde veya taşınan izole ara maddeler için ve Ürün ve Süreç Odaklı Araştırma ve Geliştirme amaçlı için kullanılan maddeler için (daha fazla bilgi için bkz. [Kayıt Rehberi](#))). Bu nedenle, bu rehber esas olarak, yılda 10 ton veya daha fazla miktarlarda bir maddeyi imal eden veya ithal eden kayıt ettirenleri ve kendi KGD'lerini yürütme yükümlülüğü olan alt kullanıcıları hedeflemektedir. Bu rehber aynı zamanda ÇŞB ve KKDİK kapsamında PBT/vPvB değerlendirmesiyle ilgili görevleri yerine getiren ilgili kurumlar ve Bakanlık için de geçerlidir.

PBT/vPvB maddeleriyle ilgili deneyimler, ortamın bazı bölümlerinde birikim potansiyelleri nedeniyle ortaya çıkabilecek özel endişelere yol açabileceklerini ve

- bu tür birikimin etkilerinin uzun sürede tahmin edilemez olduğunu;
- emisyonun kesilmesi, madde konsantrasyonunda mutlaka bir azalmaya yol açmayacağından, bu tür birikimin tersine çevrilmesinin uygulamada zor olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, PBT veya vPvB maddeleri, bozunmamış ortamların içsel değerinin korunması gerektiğinden, insan faaliyetlerinden kaynaklanan zararlı maddeler aracılığıyla daha fazla kirlenmeden korunması gereken uzak bölgeleri kirlenme potansiyeline sahip olabilir.

² "PBT/vPvB değerlendirme" terimi, bu dokümanda "PBT ve vPvB değerlendirmesini" belirtmek için uygulanır ve aşağıdaki bölümlerde açıklandığı gibi hem "tarama" hem de "değerlendirmeyi" kapsar.

Bu özel endişeler özellikle hem uzun süre boyunca kalıcı olan hem de biyotada biyobirikim gösterebilen ve bu özelliklere sahip olmayan maddelere göre daha uzun bir süre sonra ve daha büyük bir mekansal ölçekte toksik etkilere yol açabilen maddelerle ortaya çıkar. Normalde düşük konsantrasyon seviyelerindeki uzun süreli maruz kalmalar ve besin zincirinin en üst seviyesindeki türlerin uzun yaşam evreleri nedeniyle bu etkilerin erken bir aşamada tespit edilmesi zor olabilir. vPvB kimyasalları söz konusu olduğunda, laboratuvar testlerinde toksisite gösterilmese bile uzun süreli etkilerin mümkün olabileceği endişesi vardır, çünkü insanlarda veya çevrede uzun süre boyunca yüksek ancak öngörülemeyen seviyelere ulaşılabilir.

PBT/vPvB maddelerinin özellikleri, nicel risk değerlendirmesi metodolojileri uygulanırken insan sağlığı ve çevre için risk tahmininde artan bir belirsizliğe yol açar. PBT ve vPvB maddeleri için, kabul edilebilir bir riskin nicel bir şekilde belirlenmesi için yeterli güvenilirliğe sahip mevcut yöntemler kullanılarak ortamda "güvenilir" bir konsantrasyon oluşturulamaz³. Bu nedenle, bu özel endişelerin göz önünde bulundurulabilmesi için KKDİK Yönetmeliği, Madde 15(3)(ç) uyarınca ayrı bir PBT/vPvB değerlendirmesi gereklidir. Kayıt ettirenlerin, KGD'leri bağlamında bu özel PBT/vPvB değerlendirmesini gerçekleştirmeleri gerekir.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 4'e göre, PBT/vPvB değerlendirmesinin amacı, maddenin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te sağlanan kriterleri karşılayıp karşılamadığını belirlemektir ("*Adım 1: Kriterlerle Karşılaştırma*") ve eğer öyleyse, kayıt ettiren tarafından gerçekleştirilen tüm faaliyetler ve tüm tanımlanmış kullanımlar sırasında maddenin farklı çevresel ortamlara potansiyel emisyonların karakterize edilebilmesini sağlamaktır ("*Adım 2: Emisyon karakterizasyonu*"). İlave olarak, ikinci adımda, insanların ve çevrenin maddeye maruz kaldığı olası yolların belirlenmesi de gereklidir. KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 6.5'e göre kayıt ettiren, kendi sahasında uygulama yaparken ve alt kullanıcılara emisyonları ve bir maddenin yaşam döngüsü boyunca insanların ve çevrenin imalatından veya tanımlanmış kullanımlardan kaynaklanan maruz kalmalarını en aza indiren risk yönetimi önlemlerini (RYÖ'ler) tavsiye ederken emisyon karakterizasyonu aşamasında elde edilen bilgileri kullanmalıdır. Yetkili makamlar ayrıca PBT veya vPvB özelliklerine sahip maddeleri kısıtlamalara veya izin gerekliliğine tabi tutabilir, ikinci durumda ekonomik ve teknik olarak uygun olduğunda maddenin ikamesi hedeflenir.

Kayıt ettirenin maddeyi değerlendirme süreci ve sonuçların kayıt ettiren için önemi ayrıntılı bir şekilde Başlık R.11.3'te özetlenmiştir. Adım 1'in gerçekleştirilmesi için kullanılabilecek bilimsel yöntemlere ilişkin rehberlik, bu Bölüm'ün R.11.4 Başlığında sağlanmaktadır. Bir maddenin P, B ve T özelliklerinin değerlendirilmesine ilişkin Başlık R.11.4'ün alt bölümleri, maddenin PBT/vPvB özelliklerinin en az çabayla sonuçlandırılabilmesi için bir kayıt ettirenin veya bir yetkili makamın mevcut farklı bilgi türlerini en iyi şekilde nasıl kullanabileceğine dair rehberlik sağlar. Bu alt bölümler ayrıca testlerin uyarlanması, sonuçların yorumlanması için özel kurallar, izleme verilerinin değerlendirilmesi ve eşik kriterleri dahil olmak üzere test edilmesi zor olan maddeler için özel değerlendirmeye ve test stratejilerine ilişkin rehberliği içerir.

Rehber, PBT/vPvB kriterlerinin her zaman Ek 13 kriterleriyle sayısal olarak eşleşen bu tür veri türlerinin oluşturulmasını gerektirmeksizin yeterli kesinlik ile karşılanıp karşılanmadığı hususunda bir karara varılabilmesi için mevcut tüm kanıtların nasıl değerlendirilebileceğini açıklamaktadır.

Bu tür verilerin oluşturulması, maddenin özelliklerinin ilgili testlerin yapılmasına izin vermediği durumlarda mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda, tarama bilgilerine ve mevcut tüm diğer kanıtlara dayanarak bir sonuca varılması gerekebilir. Çoğu durumda, maddenin Ek 13 kriterlerini karşılayıp karşılamadığına karar verilmeden önce daha fazla bilginin oluşturulması gerekebilir ve rehber, kayıt ettirenin Başlık R.11.4'teki her sonlanma noktası için kullanması gereken ayrıntılı test stratejilerini sağlar.

³ Son yıllarda bilimsel literatürde PBT ve vPvB maddelerinin risk tahminindeki (maruz kalmada veya etki bölgesinde) belirsizliğin azaltılabilmesi için kullanılabilecek bir dizi yöntemin önerildiğine ve bu yöntemlerin özellikle karşılaştırma açısından maddeler ile ilgili risk seviyesinin daha iyi anlaşılabilmesini sağladığına dikkat edilmelidir.

Maddelerin P, B ve T veya vP ve vB içsel özelliklerinden üçüne (veya ikisine) ilişkin kriterleri karşıladığı durumlarda bu maddeler sırasıyla PBT veya vPvB olarak kabul edilir. Mevcut ve/veya elde edilen bilgilerin, maddenin bir PBT veya vPvB maddesi olup olmadığının değerlendirilebilmesi hususunda yeterli olup olmadığını değerlendirmek kayıt ettirenin görevidir.

Bu rehberin, KKDİK Yönetmeliği, Madde 47'nin kriterlerini karşılayan maddelerin (eşdeğer seviyedeki maddeler) tanımlanmasında yetkililere doğrudan bir rehberlik sağlama amacını taşımadığı unutulmamalıdır. Bununla birlikte, bu rehber, bu tür durumlarda, PBT veya vPvB maddeleri için eşdeğer seviyede endişeye neden olan bir maddenin tanımlanması için hangi belirlemelerin gerekli olabileceğinin anlaşılabilmesi hususunda bir referans olarak kullanılabilir.

R.11.2 KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e Genel Bakış

Bu bölümün amacı, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün içeriğini ve terminolojisini tanıtmaktır. İçeriğin yorumlanması esas olarak Başlık [R.11.3](#)'ten itibaren sunulmuştur. Bu bölümde sadece yasal metnin bazı temel açıklamaları yer almaktadır.

R.11.2.1 KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün unsurları ve terminolojisi

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün giriş bölümü, madde gruplarına ilişkin PBT/vPvB değerlendirmesinin kapsamını tanımlar:

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün Giriş Bölümü

[...] Bu Ek, organo-metaller dahil tüm organik maddelere uygulanacaktır.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, genel olarak organik bir kısım içeren herhangi bir maddeye uygulanabilir. Bir organik maddenin kimyadaki ortak tanımına göre, PBT ve vPvB kriterleri inorganik maddeler için geçerli değildir.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te belirtilen PBT/vPvB kriterleri Başlık [R.11.2.2](#), [Tablo R.11-1](#)'de sunulmaktadır.

Ek 13, PBT/vPvB değerlendirmesinde ("tarama" ve "değerlendirme") iki değerlendirme seviyesini ve iki bilgi setini ("tarama bilgisi" ve "değerlendirme bilgisi") tanımlamaktadır. İki bilgi seti sırasıyla [Tablo R.11-2](#)'de ve [Tablo R.11-3](#)'te sunulmaktadır. PBT/vPvB değerlendirmesindeki iki değerlendirme seviyesinin arasında ayırım yapılması, esas olarak kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesine ilişkin yükümlülüklerini belirlemesine yardımcı olmak için tasarlanmıştır.

Aşağıda alıntı yapılan Ek 13 metninin birkaç kısmının birleştirilmesi, **tüm ilgili ve mevcut** "değerlendirme bilgilerinin" ve "tarama bilgilerinin" PBT/vPvB değerlendirmesinde kullanılması gerektiğini şart koşar:

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün Giriş Bölümü

[...] PBT maddelerinin ve vPvB maddelerinin tanımlanması için, Bölüm 3.2'de listelenen tüm ilgili ve mevcut bilgilerin Bölüm 1'de belirtilen kriterler ile karşılaştırılarak uzman görüşünün kullanıldığı bir kanıt ağırlığı belirlemesi uygulanacaktır. [...]

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1

Kayıt ettiren, kayıt dosyasında PBT ve vPvB maddelerinin tanımlanması için Ek 1'de ve bu Ek'in Bölüm 3'ünde açıklanan bilgileri dikkate alacaktır. [...]

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.2

Madde 47(ç)'de ve Madde 47(d)'de atıfta bulunulan maddelerin tanımlanmasına ilişkin dosyalar için, kayıt dosyalarındaki ilgili bilgiler ve Bölüm 3'te açıklanan diğer mevcut bilgiler dikkate alınacaktır. [...]

(AB) 253/2011 Sayılı Komisyon Yönetmeliğinin 5. Beyanı

Deneyimler, PBT ve vPvB maddelerinin yeterli şekilde tanımlanabilmesi için tüm ilgili bilgilerin bütünlük bir şekilde kullanılması gerektiğini ve bilgilerin Ek 13, Bölüm 1'de belirtilen kriterlerle karşılaştırılması sonucunda bir kanıt ağırlığı yaklaşımının uygulanmasıyla kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Tarama bilgileri, uygunluğunun ve güvenilirliğinin makul bir şekilde gösterilebilmesi koşuluyla KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün 3.2.1.(ç), 3.2.2.(b) ve 3.2.3(e) Başlıklarında "diğer bilgilerin" değerlendirme bilgileri olarak kullanılması gibi değerlendirme bilgilerinin bir alt türü olarak anlaşılabilir. Bununla birlikte, tarama bilgilerinin PBT/vPvB kriterleri ile doğrudan (sayısal olarak) karşılaştırılmayacağı unutulmamalıdır, yani tarama bilgileri, kriterlerle doğrudan karşılaştırılabilecek bozunma yarı ömrüne ilişkin değerleri veya BCF değerlerini içermez.

Tarama bilgileri, daha fazla bilgiye ihtiyaç olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kullanılması gereken, tipik olarak Ek 7 ve Ek 8 sonlanma noktalarından elde edilen bilgilerin dahil olduğu basit verileri içerir.

PBT/vPvB değerlendirmesinde uzman kararı ile bir Kanıt Ağırlığı tespiti kullanılmalıdır (yukarıdaki yeşil kutulara bakınız). Aşağıdaki gibi tanımlanır:

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün Giriş Bölümü

[...]

Kanıt ağırlığının belirlenmesi izlemelerin, modellemelerin ve uygun in vitro testlerin sonuçları, ilgili hayvan verileri ve kategori yaklaşımı (gruplama, çapraz okuma) uygulamasından elde edilen bilgiler, (Q)SAR sonuçları ve kaza veritabanlarından elde edilen veriler ile mesleki veriler, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar ve iyi belgelendirilmiş vaka raporları ile gözlemler gibi bir PBT veya vPvB maddesinin tanımlanmasına ilişkin mevcut tüm bilgilerin birlikte değerlendirildiği anlamına gelir. Verilerin kalitesi ve tutarlılığına uygun ağırlık verilmelidir. Mevcut sonuçlar, bireysel sonuçlara bakılmaksızın, tek bir kanıt ağırlığı belirlemede bir araya getirilecektir. [...]

Uzman kararıyla *Kanıt Ağırlığı'nın* belirlenmesi, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3'ünde listelenen tüm (tarama ve değerlendirme) bilgi türlerinin PBT/vPvB değerlendirmesinde belirlenen kriterlerle karşılaştırılmasını sağlar ancak bu bilgi türlerinin tümü kriterler ile doğrudan (sayısal) karşılaştırılmaz.

PBT/vPvB değerlendirmesi için *Kanıt Ağırlığı* belirlemesine ilişkin örnekler ve ilkeler KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün giriş bölümü de uygulanarak Başlık [R.11.4](#)'te sağlanmıştır. Buna ilave olarak, "KKDİK kaydı için bilgi gerekliliklerinizi yerine getirebilmek amacıyla hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen testlere alternatiflerin nasıl kullanılacağına" ilişkin [Uygulamalı Rehber](#), bir Kanıt Ağırlığı yaklaşımının oluşturulabilmesinde genel bir şema sağlar.

Kayıt ettirenlerin PBT/vPvB değerlendirmesine ilişkin özel görevleri ile ilgili olarak, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün aşağıdaki hükmü Ek 1'in dışında da değerlendirilmelidir:

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1

[...] Teknik dosya bir veya daha fazla sonlanma noktası için yalnızca Ek 7 ve Ek 8'de gerekli olan bilgileri içeriyorsa, kayıt ettiren bu Ek'in 3.1. Bölümü'ne uygun olarak P, B veya T özelliklerinin taranması ile ilgili bilgileri dikkate alacaktır. Tarama testlerinden veya diğer bilgilerden elde edilen sonuç, maddenin PBT veya vPvB özelliklerine sahip olabileceğini gösteriyorsa, kayıt ettirenin bu Ek'in 3.2 Bölümü'nde belirtilen ilgili ilave bilgileri elde etmesi gerekecektir. İlgili ilave bilgilerin elde edilmesinin Ek 9 veya Ek 10'da listelenen bilgileri gerektirmesi durumunda, kayıt ettiren bir test önerisi sunacaktır. Maddenin süreç ve kullanım koşullarının Ek 11, Bölüm 3.2(b) veya 3.2(c)'de belirtilen koşulları karşılaması durumunda, ilave bilgiler göz ardı edilebilir ve daha sonra madde, kayıt dosyasında PBT veya vPvB olarak kabul edilebilir. Tarama testinin sonucunu veya diğer bilgileri takiben P veya B özelliklerinin bir göstergesi yoksa, PBT/vPvB özelliklerinin değerlendirilmesi için ilave bilgilerin oluşturulmasına gerek yoktur.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 9 ve Ek 10'un veri gereklilikleri yerine getirilirken, hayvanlar üzerinde yapılan testlerin en aza indirilmesi için mümkün olan her yerde Sütun 2'ye ve Ek 11'e göre uyarlamalar yapılmalıdır; bu, KKDİK uyarınca yalnızca son çare olarak yapılmalıdır (bkz. KKDİK, Madde 14(3) ve 23(1)).

İlave olarak, bir PBT/vPvB değerlendirmesi yapılırken aşağıdaki ilkeler uygulanmalıdır:

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün Giriş Bölümü

[...] PBT/vPvB özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bilgiler, ilgili koşullar altında elde edilen verilere dayanacaktır. [...]

"İlgili koşullar" ile genel olarak ilgili çevresel koşullar ve ilgili test koşulları kastedilmektedir. Bunlar, Bölüm [R.11.4](#)'te daha ayrıntılı bir şekilde tartışılmaktadır.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün Giriş Bölümü

[...] Tanımlamada ayrıca bir maddenin ilgili bileşenlerinin PBT/vPvB özellikleri ve ilgili dönüşüm ve/veya bozunma ürünleri de göz önünde bulundurulacaktır. [...]

"**Bileşen**" terimi, [KKDİK ve SEA Kapsamında Maddelerin Tanımlanması ve İsimlendirilmesi Rehberi](#)'nde açıklandığı gibi iyi tanımlanmış bileşimli maddelerin ana bileşenlerini, safsızlıklarını ve katkı maddelerini ve UVCB maddelerin bileşenlerini ifade eder. Kayıt ettiren için PBT/vPvB değerlendirmesinin gerekliliğine ilişkin sonuç, Başlık [R.11.3.2.1](#)'de açıklanmıştır ve nelerin **ilgili bileşenler** olarak kabul edilmesi gerektiğine dair daha fazla rehberlik Başlık [R.11.4.1](#)'de sağlanmıştır.

R.11.2.2 KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te listelenen PBT ve vPvB kriterleri ve bilgileri

Aşağıdaki tablolar ([Tablo R.11-1](#), [Tablo R.11-2](#) ve [Tablo R.11-3](#)) KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1 uyarınca verilen PBT ve vPvB kriterlerini ve KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.1'de ve 3.2'de belirtildiği üzere PBT/vPvB değerlendirmesi için kullanılacak ilgili bilgileri özetler.

Tablo R.11—1: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'e göre PBT ve vPvB kriterleri

Özellik	PBT kriterleri	vPvB kriterleri
Kalıcılık	Bir madde, aşağıdaki durumlardan herhangi birinde kalıcılık kriterini (P) karşılar: (a) deniz suyundaki bozunma yarı ömrü 60 günden fazladır; (b) tatlı sudaki veya nehir ağzı suyundaki bozunma yarı ömrü 40 günden fazladır; (c) deniz suyu çökeltisindeki bozunma yarı ömrü 180 günden fazladır; (d) tatlı su veya nehir ağzı suyu çökeltisindeki bozunma yarı ömrü 120 günden fazladır; (e) topraktaki bozunma yarı ömrü 120 günden fazladır.	Bir madde, aşağıdaki durumlardan herhangi birinde "çok kalıcı" kriterini (vP) karşılar: (a) deniz suyundaki veya nehir ağzı suyundaki bozunma yarı ömrü 60 günden fazladır; (b) deniz suyu veya nehir ağzı suyu çökeltisindeki bozunma yarı ömrü 180 günden fazladır; (c) topraktaki bozunma yarı ömrü 180 günden fazladır.
Biyobirikim	Sucul türlerdeki biyokonsantrasyon faktörü 2000'den yüksek olduğunda bir madde biyobirikim kriterini (B) karşılar.	Sucul türlerdeki biyolojik konsantrasyon faktörü 5000'den yüksek olduğunda, bir madde "çok biyobirikimli" kriterini (vB) karşılar.
Toksisite*	Bir madde, aşağıdaki durumlardan herhangi birinde toksisite kriterini karşılar: (T) (a) deniz suyundaki organizmalar veya tatlı su organizmaları için uzun süreli etki gözlemlenmeyen konsantrasyon (NOEC) veya EC10 0.01 mg/L'den azdır; (b) Madde, 28848 sayılı SEA Yönetmeliği uyarınca kanserojen (kategori 1A veya 1B), eşey hücre mutajenitesi (kategori 1A veya 1B) veya üreme sistemine toksik (kategori 1A, 1B veya 2) olarak sınıflandırma kriterlerini karşılar; (c) sınıflandırma kriterlerini karşılayan madde tarafından tanımlanan başka kronik toksisite kanıtı da vardır: 28848 sayılı SEA Yönetmeliği uyarınca tekrarlı maruz kalma sonrası belirli hedef organ toksisitesi (BHOT Tekrar. Mrz. kategori 1 veya 2).	-

* EC10, NOEC'ye göre tercih edilir (daha fazla açıklama için Başlık [R.11.4.1.3](#)'e bakınız).

Tablo R.11—2: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.1'de listelenen tarama bilgileri

P ve vP özelliklerinin belirlenmesi	(a) Ek 7, Bölüm 9.2.1.1 uyarınca kolay biyobozunurluk deneylerinin sonuçları; (b) Diğer tarama testlerinden elde edilen sonuçlar (örneğin, gelişmiş kolay biyobozunurluk testi, kendiliğinden biyobozunurluk testleri); (c) Ek 11, Bölüm 1.3 uyarınca biyobozunurluğa ilişkin (Q)SAR modellerinden elde edilen sonuçlar; (d) Uygunluğunun ve güvenilirliğinin makul şekilde gösterilebilmesi koşuluyla diğer bilgiler.
B ve vB özelliklerinin belirlenmesi	(a) KKDİK Yönetmeliği, Ek 7, Bölüm 7.8'e göre deneysel olarak belirlenen veya Ek 11, Bölüm 1.3'e göre (Q)SAR modelleri ile tahmin edilen oktanol-su dağılım katsayısı; (b) Uygunluğunun veya güvenilirliğinin makul şekilde kanıtlanması koşuluyla diğer bilgiler.
T özelliklerinin belirlenmesi*	(a) KKDİK Yönetmeliği, Ek 7, Bölüm 9.1 ve Ek 8, Bölüm 9.1.13 uyarınca kısa süreli sucul toksisite; (b) Uygunluğunun veya güvenilirliğinin makul şekilde kanıtlanması koşuluyla diğer bilgiler.

* Akut veya kısa süreli sucul toksisite verileri tarama bilgisi olarak kabul edilir (Ek 13, Bölüm 3.1) ve maddenin T kriterini karşılayabileceğinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, akut/kısa süreli sucul toksisite verileri maddenin çok toksik olduğunu gösterdiğinde (L(E)C50 < 0.01 mg/L), maddenin T kriterini karşıladığına ve başka bir testin gerçekleştirilmesinin gerekli olmadığına dair kesin bir sonuç çıkarılabilir. Akut veriler, kesin olarak "T değil" sonucuna varılabilmesi amacıyla kullanılamaz. Uzun süreli veya kronik sucul toksisite verileri mevcutsa, kesin bir değerlendirme yapılabilir.

Tablo R.11—3: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.2'ye göre değerlendirme bilgileri

P veya vP özelliklerinin değerlendirilmesi	(a) Yüzey suyundaki bozunma ile ilgili simülasyon testlerinden elde edilen sonuçlar; (b) Topraktaki bozunma ile ilgili simülasyon testlerinden elde edilen sonuçlar; (c) Çökeltideki bozunmaya ilişkin simülasyon testlerinden elde edilen sonuçlar; (d) Uygunluğunun ve güvenilirliğinin makul şekilde kanıtlanması koşuluyla, saha çalışmaları veya izleme çalışmalarından elde edilen bilgiler gibi diğer bilgiler.
B veya vB özelliklerinin değerlendirilmesi*	(a) Sucul türlerde biyokonsantrasyon veya biyobirikim çalışmasının sonuçları; (b) Uygunluğunun ve güvenilirliğinin makul bir şekilde kanıtlanması koşuluyla biyobirikim potansiyeline ilişkin diğer bilgiler, örneğin: - Karada yaşayan türlerde yapılan bir biyobirikim çalışmasının sonuçları; - Kan, süt veya yağ gibi insan vücut sıvılarının veya dokularının bilimsel analizinden elde edilen veriler; - Biyotada, özellikle nesli tükenmekte olan türlerde veya hassas popülasyonlarda, çevrelerindeki seviyelere göre yüksek seviyelerin belirlenmesi; - Hayvanlar üzerinde yapılan bir kronik toksisite çalışmasının sonuçları; - Maddenin toksikokinetik davranışının değerlendirilmesi; (c) Biyomagnifikasyon faktörleri veya trofik biyomagnifikasyon faktörleri ile ifade edilmesi mümkün olan besin zincirindeki maddelerin biyomagnifikasyon yeteneğine ilişkin bilgiler
T özelliklerinin değerlendirilme si	(a) Ek 9, Bölüm 9.1.5'te belirtildiği üzere omurgasızlar üzerinde gerçekleştirilen uzun süreli toksisite testlerinin sonuçları; (b) Ek 9, Bölüm 9.1.6'da belirtildiği üzere balıklar üzerinde gerçekleştirilen uzun süreli toksisite testlerinin sonuçları; (c) Ek 7, Bölüm 9.1.2'de belirtildiği gibi sucul bitkiler üzerinde gerçekleştirilen büyüme inhibisyonu çalışmasının sonuçları; (d) 28848 sayılı SEA Yönetmeliği uyarınca Kategori 1A ve 1B'de kanserojen (atanan zararlılık ifadeleri: H350 veya H350i), Kategori 1A veya 1B'de eşey hücre mutajenitesi (atanan zararlılık ifadesi: H340), Kategori 1A, 1B ve/veya 2'de üreme sistemine toksik (atanmış zararlılık ifadeleri: H360, H360F, H360D, H360FD, H360Fd, H360fd, H361, H361f, H361d veya H361fd), Kategori 1 veya 2'de tekrarlı dozdan sonra belirli hedef organ için toksik (atanan zararlılık ifadesi: H372 veya H373) olarak sınıflandırma kriterlerini karşılayan madde; (d) Ek 10, Bölüm 9.6.1'de belirtildiği gibi, kanatlılarla yapılan uzun süreli veya üreme toksisitesi testlerinin sonuçları; (f) Uygunluğunun ve güvenilirliğinin makul şekilde gösterilebilmesi koşuluyla diğer bilgiler.

* Mevcut durumda, aşağıdakilerden elde edilen bilgilerin PBT/vPvB değerlendirmesine nasıl uygulanacağına dair bir rehberlik bulunmamaktadır:

- kan, süt veya yağ gibi insan vücut sıvılarının veya dokularının bilimsel analizinden elde edilen veriler;
 - biyotada, özellikle nesli tükenmekte olan türlerde veya hassas popülasyonlarda, çevrelerindeki seviyelere göre yüksek seviyelerin belirlenmesi;
- Böyle bir rehberin gelecekte geliştirilmesi gerekmektedir.

R.11.3 Kayıt ettirenin görevleri

Bu bölümün amacı, PBT/vPvB değerlendirmesinin iş akışında kayıt ettirenin yükümlülüklerini tanımlamaktır. Daha fazla ayrıntı için kayıt ettiren, Bölüm [R.11.4](#)'te sağlanan tavsiyelere başvurulabilir.

R.11.3.1 PBT/vPvB değerlendirmesi sürecinin amacı ve genel görünümü

KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 4.0.1, PBT/vPvB değerlendirmesinin amacını tanımlar:

KKDİK Yönetmeliği, Ek 1

[...]

4. PBT VE vPvB DEĞERLENDİRMESİ

4.0. Giriş

4.0.1. PBT/vPvB değerlendirmesinin amacı, maddenin Ek 13'te verilen kriterleri karşılayıp karşılamadığının belirlenebilmesini ve karşılaması halinde, maddenin potansiyel salımlarının karakterize edilmesini sağlamaktır. [...]

Ayrıca, KGD için bir zararlılık değerlendirmesi ile maruz kalma değerlendirmesinin, PBT veya vPvB kriterlerini karşılayan maddeler için yeterli güvenilirlikle gerçekleştirilemeyeceğini ve bu nedenle ayrı bir PBT/vPvB değerlendirmesinin gerekli olduğunu belirtir.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 4.0.2'ye göre, PBT/vPvB değerlendirmesi süreci aşağıdaki iki adımdan oluşur: **Adım 1: "Kriterlerle karşılaştırma"** ve **Adım 2: "Emisyon karakterizasyonu"**. KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 6.5, kayıt ettirenin, insanların ve çevrenin maddenin yaşam evresi boyunca imalatından ve tanımlanmış kullanımlarından kaynaklanan maruz kalmasını ve emisyonları en aza indiren PBT/vPvB maddelerine ilişkin risk yönetim önlemlerini uygulamasını gerektirir. Kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesini gerçekleştirme yükümlülükleri, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1'de daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Aşağıdaki paragraflarda ana değerlendirme adımları açıklanmaktadır.

Adım 1, ilgili mevcut bilgilerin PBT/vPvB kriterleriyle karşılaştırılması gereken bilimsel bir PBT/vPvB değerlendirmesini içerir (bu adımla ilgili ayrıntılı rehberlik için bkz. Başlık [R.11.4](#)). Kayıt ettiren Adım 1'de, [Şekil R.11-1](#)'de sunulan sonuçlardan birine ulaşmalıdır. Her bir sonuç, kayıt ettirenin uyması gereken belirli sonuçlara yol açar. Sonuçlar Bölüm [R.11.4.1.4](#)'te ve sonuçların önemi Başlık [R.11.3.3](#)'te daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Varılan Sonuç (i): Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır. Tarama değerlendirmesi için: P veya B özelliklerine ilişkin bir gösterge bulunmamaktadır.

- Kayıt ettiren için hiçbir sonuç bulunmamaktadır. PBT/vPvB değerlendirmesi sonlandırılır.

Varılan Sonuç (ii): Madde PBT veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır.

- Kayıt ettiren, emisyon karakterizasyonunu gerçekleştirmeli ve maddenin yaşam evresi boyunca imalatından ve tanımlanmış kullanımlarından kaynaklanan maruz kalmanın ve emisyonların en aza indirilmesini sağlamalıdır.

Varılan Sonuç (iii): Mevcut bilgiler, (i) veya (ii)'nin sonuçlandırılmasına izin vermemektedir. Madde PBT veya vPvB özelliklerine sahip olabilir. PBT/vPvB değerlendirmesi için daha fazla bilgi gereklidir.

- Kayıt ettiren, ilgili ilave bilgileri (gerektiğinde, bir test teklifinin sunulması dahil) oluşturmali ve Adım 1'i tekrar gerçekleştirmelidir, VEYA
- Kayıt ettiren, maddeye bir PBT veya vPvB gibi davranmalıdır.

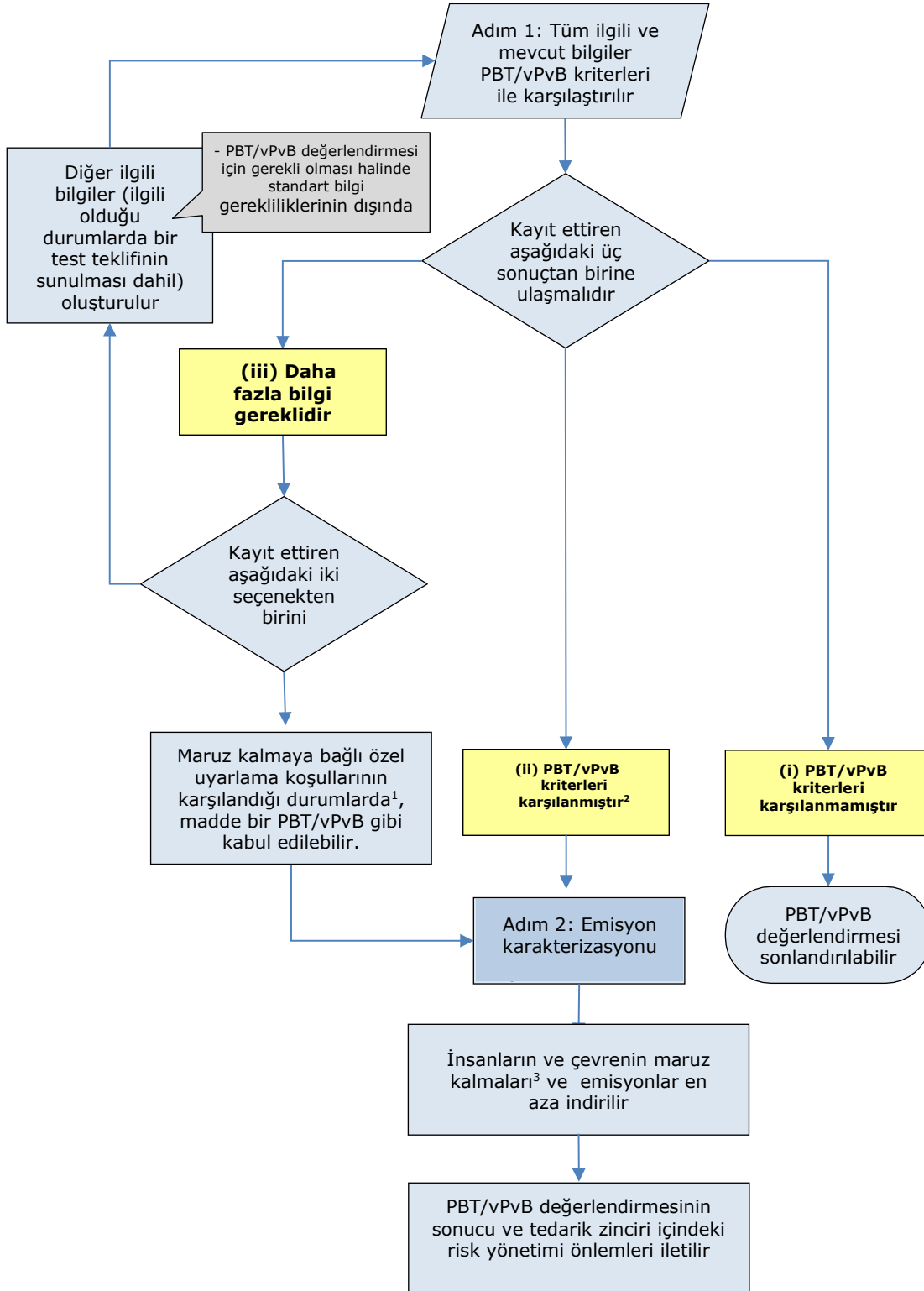
Şekil R.11—1: 1. Adım'daki ("Kriterlerle Karşılaştırma") sonuçlara genel bakış ve bunların sonuçları

Kayıt ettirenin, yalnızca PBT veya vPvB özelliklerine (sonuç (i) veya sonuç (ii)⁴) ilişkin kesin bir sonuca varması halinde değerlendirme sürecinin 1. Adımı'nı tamamlamasına izin verilir.

Sonuç (iii), Adım 1'deki ara sonuçtur. Bu sonuç, kayıt ettirenin gerekli tüm ilave bilgileri oluşturması ve mevcut bilgiler kesin bir sonuca izin verene kadar Adım 1'e devam etmesi gerekliliğini tetikler. KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1, kayıt ettirenin standart bilgi gerekliliklerine bakılmaksızın kayıt ettiren tarafından bilgilerin oluşturulmasını gerektirir. Bu durum daha fazla bilginin elde edilmesi, test edilmesi ve değerlendirilmesi için birkaç tekrarlı adımı gerektirebilir. Alternatif olarak, kayıt ettiren (iii) sonucundan sonra, maddeyi "*bir PBT veya vPvB gibi*" dikkate alarak ilave veri üretme gerekliliğinden bir muafiyet uygulamaya karar verebilir. Buna yalnızca kayıt ettirenin KKDİK Yönetmeliği, Ek 11, Bölüm 3.2(b) veya 3.2(c)'de belirtildiği gibi özel bir maruz kalmaya bağlı uyarılama koşullarını uyguladığı durumlarda izin verilir.

Kayıt ettiren için her bir sonucun önemi Başlık [R.11.3.3](#)'te daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. [Şekil R.11-2](#), kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesi sürecine bir akış şeması yardımıyla genel bir bakış sağlar.

⁴ (i) ve (ii) sonuçları, a) doğrudan PBT/vPvB kriterleriyle karşılaştırılabilir verilere veya b) PBT/vPvB ile doğrudan (sayısal olarak) karşılaştırılmayan bilgilerin *Kanıt Ağırlığı* uzman görüşüne veya c) a ve b durumlarının birleşimine dayanmaktadır.



1 KKDİK Yönetmeliği, Ek 11, Bölüm 3.2(b) veya 3.2(c)'de belirtilen koşullara bakınız.

2 Normalde, yalnızca tarama bilgilerin mevcut olduğu durumlarda uygulanamaz.

3 Maruz kalmanın azaltılmasına ilişkin daha fazla bilgi için lütfen Başlık [R.11.3.4.2](#)'ye bakınız.

Şekil R.11—2: Kayıt ettiren için PBT/vPvB değerlendirmesi sürecine genel bakış

İlgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri, bozunma/dönüşüm ürünleri de bu sürece dahil edilmelidir.

R.11.3.2 Kriterlerle karşılaştırma (Adım 1)

Aşağıdaki Bölümlerde, PBT/vPvB değerlendirmesinin 1. Adımı'na ("Kriterlerle Karşılaştırma") ilişkin resmi yükümlülükler açıklanmaktadır.

PBT/vPvB değerlendirmesinin 1. Adımı'nda, standart bilgi gereklilikleri ilk olarak [Bilgi Gereklilikleri ve Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi Rehberi'nde](#) (BG ve KGD) açıklandığı gibi kayıt ettiren tarafından uygulanır. KKDİK Yönetmeliği, Ek 7 - Ek 10, Sütun 2 veya Ek 11 uyarınca herhangi bir veri uyarlamasının ilgili ÇŞB dokümanlarına göre (örneğin, "Nicel yapı-aktivite ilişkilerinin ((Q)SAR) nasıl kullanılacağına ve rapor edileceğine" ve "KKDİK kaydı için bilgi gerekliliklerinin yerine getirilebilmesi amacıyla hayvan testlerine alternatiflerin nasıl kullanılacağına" ilişkin [Uygulamalı Rehberler](#) ve [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm 5 ve Bölüm 6) gerekçelendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Standart bilgi gerekliliklerinin uyarlanması bir sonucu olarak kayıt dosyasında yer alan bilgiler ve bunların gerekçeleri, ilgili olduğu durumlarda PBT/vPvB değerlendirmesi için mevcut bilgilerin bir parçasıdır. PBT ve vPvB değerlendirmesi başlangıçta KKDİK Yönetmeliği, Ek 7'de ve Ek 8'de listelenen minimum bilgiler gibi mevcut tüm ilgili bilgilere dayanmalıdır. Bu bilgiler normalde Başlık [R.11.2.2](#)'de listelenen PBT/vPvB tarama bilgilerine karşılık gelir.

Kayıt ettiren, [Şekil R.11-1](#)'de ve [Şekil R.11-2](#)'de sunulan üç sonuçtan birini seçerek Adım 1'i sonuçlandırmalıdır. (iii) sonucu "Mevcut veri bilgisinin (i) veya (ii) sonuçlarına varılmasına izin vermediği durumlarda" Adım 1 gerekli yeni bilgiler oluşturulduktan sonra devam ettirilir (daha fazla ayrıntı için Başlık [R.11.3.3](#)'e bakınız).

Yalnızca Başlık [R.11.2.2](#)'de listelenen tarama bilgilerinin bir veya daha fazla sonlanma noktası için mevcut olduğu durumlarda, PBT/vPvB değerlendirmesinin 1. Adımı, kayıt ettirenin bilgileri PBT/vPvB kriterleri ile doğrudan (sayısal olarak) karşılaştıramayacağını belirtir. Tarama bilgilerinden bozunma yarı ömrüne ilişkin değerlerin veya BCF değerlerinin hesaplanabilmesi teorik olarak mümkün olsa da, bu değerler kriterlerle doğrudan karşılaştırılmamalıdır. Bu aşamada kayıt ettirenin, bilgilerin maddenin PBT/vPvB kriterlerini karşılayıp karşılamadığını analiz etmesi gerekir, bu durumda kayıt ettiren şu sonuca varmalıdır: (iii) "Mevcut veri bilgileri, (i) veya (ii) sonuçlarına ulaşılmasına izin vermemektedir" veya bilgilerin "Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır" (ii) sonucunda P veya B özelliklerine ilişkin hiçbir gösterge sağlamadığı sonucuna ulaşılır. Başlık [R.11.4](#)'te, kayıt ettirenin taramaya ilişkin bir sonuca varırken göz önünde bulundurması gereken çeşitli tarama eşik değerleri ve koşulları açıklanmaktadır. Tarama eşik değerleri gösterge niteliğindedir ve kayıt ettiren, sonucunu gerekçelendirebilmek için maddesiyle ilgili tüm ilgili bilgileri kullanmalıdır. Ayrıca, sonucun seçimi yalnızca tarama bilgisinin mevcut olduğu durumlarda tüm sonlanma noktaları için ilgili ve mevcut tüm verilerin birlikte dikkate alındığı uzman kararı ile yapılan bir *Kanıt Ağırlığı* değerlendirmesine dayanmalıdır.

Yalnızca tarama bilgilerinin mevcut olduğu durumlarda, tarama bilgileriyle ilgili belirsizlikler nedeniyle normalde (ii) ("Madde PBT veya vPvB kriterlerini karşılamamaktadır") sonucuna varmak mümkün değildir. Bununla birlikte, bilimsel olarak gerekçelendirilmesi halinde ilke olarak tarama bilgilerine bağlı (ii) sonucuna ulaşılması mümkündür. Başlık [R.11.4](#)'te, kayıt ettirenin (ii) sonucuna ulaşabilmesi için tarama bilgilerinden yararlanabileceği bu tür birkaç istisnai durum açıklanmaktadır.

Adım 1'in sonucu, Başlık [R.11.4.1.4](#)'te açıklanan tüm hususlar da dikkate alınarak kayıt ettiren tarafından elde edilmelidir.

Bireysel sonuçların kayıt ettiren açısından önemi daha ayrıntılı olarak Başlık [R.11.3.3](#)'te açıklanmaktadır.

R.11.3.2.1 PBT ve vPvB değerlendirmesinin kapsamı (ilgili bileşenler, dönüşüm/bozunma ürünleri)

Bu Rehber'in amacı için KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te belirtilen "bileşen" teriminin, iyi tanımlanmış maddelerin bileşenlerine ve safsızlıklarına, UVCB kimyasal maddelerinin bileşenlerine ve tüm maddelerin katkı maddelerine atıfta bulunduğu belirtilmelidir.

PBT/vPvB değerlendirmesi, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e göre, ilgili bileşenlerin PBT/vPvB özelliklerini ve organik maddelerin (organo-metaller dahil) ilgili dönüşüm ve/veya bozunma ürünlerini göz önünde bulundurmalıdır.

Genel olarak, PBT/vPvB değerlendirmesi yükümlülükleri Başlık [R.11.3.1](#)'de ve Başlık [R.11.3.2](#)'de açıklandığı gibi ilgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünleri için uygulanmalıdır. İlgili bileşenlerin, safsızlıkların, katkı maddelerinin ve dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT/vPvB özelliklerini göz önünde bulunduran yeterli bilgilerin olmadığı durumlarda, kayıt ettiren PBT/vPvB değerlendirmesini durduramaz. Bu, kayıt ettirenin kimyasal maddesini üretmek için ilgili bileşenlerin, safsızlıkların, katkı maddelerinin ve dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT/vPvB özellikleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı durumlarda kayıt ettirenin (i) sonucuna ("Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır") veya (ii) sonucuna (" Madde PBT veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır") ulaşabilmesi için ilgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT/vPvB özellikleri ile ilgili gerekli olan daha fazla bilgiyi oluşturması gerekir. Başlık [R.11.3.1](#)'de ve Başlık [R.11.3.3](#)'te belirtildiği gibi diğer seçenek, maddeye "bir PBT veya vPvB gibi" muamele etmektir.

PBT/vPvB değerlendirmesinin bir sonucu olarak karakterize edilmemiş bir bileşenin, safsızlığın, katkı maddesinin veya dönüşüm/bozunma ürününün PBT/vPvB değerlendirmesi ile ilgili olduğunun kabul edilmesi halinde kayıt ettiren, [KKDİK ve SEA Kapsamında Maddelerin Tanımlanması ve İsimlendirilmesi Rehberi](#)'nde belirtildiği gibi maddesinin kimliğini karakterize etmelidir.

"İlgili" bileşen, safsızlık, katkı maddesi, dönüşüm/bozunma ürünü teriminin yorumu Başlık [R.11.4.1](#)'de açıklanmaktadır. PBT/vPvB değerlendirmesinde hangi bileşenlerin, safsızlıkların, katkı maddelerinin, dönüşüm veya bozunma ürünlerinin ilgili olduğu belirlenirken kayıt ettirenin bu yorumu izlemesi önerilir.

Kayıt ettiren, PBT/vPvB değerlendirmesinde ilgili bileşenleri, safsızlıkları ve katkı maddelerini dikkate aldığını göstermelidir. Bu normalde kayıt ettirenin yalnızca PBT/vPvB değerlendirmesine tüm bileşenlerin, safsızlıkların ve katkı maddelerinin veya madde bileşiminin tüm oranlarının/bloklarının, kimyasal madde kimliğinin nihai olarak belirlenip belirlenemeyeceğine bakılmaksızın neden PBT/vPvB değerlendirmesi ile ilgili kabul edildiğine veya ilgili olmadığına karar verildiğine ilişkin uygun gerekçeleri dahil etmesi durumunda mümkündür⁵. Kayıt ettiren, Başlık [R.11.4](#)'te açıklanan PBT/vPvB değerlendirmede ilkelerini kullanarak bu tür sonucu nicel veya nitel olarak türetebilir. Bu aynı zamanda dönüşüm/bozunma ürünleri için de geçerlidir. KKDİK Yönetmeliği, Ek 9, Bölüm 9.2.3'ün bozunma ürünlerinin tanımlanmasını gerektirdiği unutulmamalıdır.

⁵ Maddenin Aday Listesi'nde tanımlanması için kullanılan kısa zincirli klorlu parafinlerin (EC 287-476-5) PBT/vPvB değerlendirmesi, bileşenlerin nihai olarak karakterize edilmediği örneklerden biridir. <http://echa.europa.eu/documents/10162/414fa327-56a1-4b0c-bb0f-a6c40e74ece2> adresindeki ilgili Üye Devlet Komitesi SVHC Destek Dokümanı'na bakınız.

R.11.3.2.2 Özel durumlar: Maddelerin Yüksek Önem Arz Eden Maddeler Aday Listesi'ne dahil edilmesiyle ilgili olarak ÇSB'ye göre PBT/vPvB kriterlerini karşılayan maddeler

KKDİK Yönetmeliği, Madde 49'a göre ÇSB'nin, maddelerin PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılamaları halinde Yüksek Önem Arz Eden Maddeler Aday Listesi'ne (SVHC) dahil edilmesini kabul eder. Bu Liste Bakanlığın internet sitesinde Bakanlık kararları olarak yayınlanır. Kayıt ettirenin maddesi Aday Listesi'ne PBT/vPvB maddesi olarak dahil edilmişse tescil ettirenin, PBT/vPvB değerlendirmesini ve sonucunu Bakanlık kararının temeli olan PBT/vPvB değerlendirmesiyle uyumlu hale getirmesi gerekir. Bu PBT/vPvB değerlendirmesi, maddenin Aday Listesi'ne dahil edilmesine ilişkin karar destek dokümanında rapor edilir ve Bakanlığın internet sitesinde yayımlanır. Bu tür durumlarda, KGR'deki PBT/vPvB değerlendirmesinin Adım (1) belgelerini ilgili Bakanlık kararına atıfta bulunarak değiştirmek uygundur. Kayıt ettirenin ilgili Bakanlık kararının destek dokümanında atıfta bulunulmayan yeni bilgilere sahip olduğu durumlarda, yeni bilgilerin kayıt dosyasına dahil edilmesi gerekir ve kayıt ettiren, bu bilgilerin KGR'deki sonuca uygunluğuna ilişkin görüşünü belirtmelidir. Bu durumda yeni bilgilerin KGR'de Bakanlık tarafından elde edilen bilgilerden başka bir sonucu tetikleyeceği görüşünün sunulması halinde, kayıt ettiren ayrıca ÇSB'nin sonucunu kendi KGR'sinde yürürlükte olan bir sonuç olarak uygulamakla yükümlüdür. Bakanlık Risk Değerlendirmesinde, PBT/vPvB kriterlerini karşılaması sebebiyle bir maddenin kısıtlanmasını öneren bir görüş sunması halinde, kayıt ettirenlerin dosyalarındaki PBT/vPvB durumunu tanımları ve uygulamaları, uygulamalarındaki salımları ve maruz kalmaları en aza indirmeleri ve alt kullanıcılarını PBT/vPvB durumu hakkında bilgilendirmeleri önerilir.

Kayıtlı bir kimyasal maddenin bileşen, safsızlık veya katkı maddesi içerdiği durumlarda veya PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılaması sebebiyle Aday Listesi'ndeki bir maddeye dönüşmesi/bozunması halinde, kayıt ettiren, maddesini PBT veya vPvB kriterlerini karşılayacak şekilde sonuçlandırmalıdır. Başlık [R.11.4](#), kayıt ettirene yardımcı olmak için ilgili bileşenlerin, safsızlıkların, katkı maddelerinin ve ilgili dönüşüm ve bozunma ürünlerinin ne olduğuna dair tanımlar sağlar.

Aday Listesi'nde, bileşenlerinin veya dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT veya vPvB kriterlerini karşılaması sebebiyle PBT veya vPvB kriterlerini karşıladığı belirlenen birkaç madde mevcuttur⁶. Aday Listesi dahilindeki Bakanlık kararlarının destek dokümanları, bu durumlarda ilgili bileşenleri veya dönüşüm/bozunma ürünlerini tanımlar ve bunların bir PBT/vPvB değerlendirmesini içerir. Kayıtlı bir kimyasal maddenin bileşenlerden, safsızlıklardan, katkı maddelerinden birini içermesi halinde veya bu maddelerden birine dönüştüğü/bozunduğu durumlarda, kayıt ettirenin kendi PBT/vPvB değerlendirmesinde bu tür destek dokümanlarında sunulan sonucu belirtmesi gerekir. Bu, Aday Listesi'ne dahil edilmenin safsızlıkların veya katkı maddelerinin PBT/vPvB özelliklerinden kaynaklandığı gelecekteki durumlar için de analoji yoluyla geçerlidir.

R.11.3.3 1. Adımın Sonuçları

Adım 1'deki üç sonuç şunlardır: "Kriterlerle karşılaştırma" kayıt ettiren için dört farklı sonucu tetikler (bkz. [Şekil R.11-1](#) ve [Şekil R.11-2](#)). Bunlar aşağıda belirtilmiştir:

- Sonuç bulunmamaktadır: **varılan (i) sonucundan** sonra
- Emisyon karakterizasyonu ve risk karakterizasyonu gerçekleştirilir: **varılan (ii) sonucundan** sonra
- İlgili ilave bilgiler oluşturulur (ilgili olduğu yerlerde test teklifinin sunulması dahil) ve Adım 1'e devam edilir: **(iii) sonucundan** sonra **veya** maddeye "bir PBT veya vPvB maddesi gibi" muamele edilir: **(iii) sonucundan** sonra

⁶ Bu tür maddelere örnekler aşağıda verilmiştir: Kömür katranı zifti, yüksek sıcaklık (EINECS No: 266-028-2) ve bis(pentabromofenil) eter (EC 214-604-9).

Aşağıdaki başlıklarda sonuçlar daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

R.11.3.3.1 Sonuç yok

Kayıt ettirenin (i) sonucuna varması halinde: **Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır**, bu PBT/vPvB değerlendirme sürecinin sonudur. Bu durumda, KKDİK Yönetmeliği, Madde 22'nin ilgili yeni bilgilerin veya madde bileşimindeki ilgili değişikliklerin dikkate alınmasına ilişkin genel yükümlülüğü, PBT/vPvB değerlendirmesinin revize edilme ihtiyacının tetiklenebilmesi için geçerlidir.

R.11.3.3.2 Emisyon karakterizasyonu ve risk karakterizasyonu gerçekleştirilir

Kayıt ettirenin (ii) sonucuna varması halinde: **Madde PBT veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır**, bir emisyon karakterizasyonu gerçekleştirilmeli ve emisyonlar ile insanların ve çevrenin imalatı ve tanımlanmış kullanımlardan kaynaklanan maruz kalmalarını en aza indiren risk yönetimi önlemleri uygulanmalı ve önerilmelidir (bkz. Başlık [R.11.3.4](#)).

Ayrıca, bileşenlerinin, safsızlıklarının, katkı maddelerinin veya bozunma/dönüşüm ürünlerinin PBT veya vPvB kriterlerini karşılaması sebebiyle PBT veya vPvB kriterlerini yerine getiren ve Başlık [R.11.4.1.4](#)'te açıklanan ilkelere göre sonuçlandırılan maddeler, yaşam evreleri boyunca emisyon karakterizasyonuna ve salımların en aza indirilmesine tabi tutulur.

Kayıt ettirenin kendi KGD'sinde bu sonuca varması durumunda, maddenin Aday Listesi'ne dahil edilmesi için KKDİK Yönetmeliği, Madde 49 sürecinin otomatik olarak başlatılmasına yol açmayacağı, ancak kayıt ettirenin maruz kalmayı ve salımları en aza indirebilmesi için gerekli risk yönetimi önlemlerini uygulaması hususunda birincil sorumluluğa sahip olduğu unutulmamalıdır.

R.11.3.3.3 İlgili ilave bilgiler (ilgili olduğu durumlarda bir test teklifinin sunulması dahil) oluşturulur

Kayıt ettirenin (iii) sonucuna varması halinde: **Mevcut bilgiler (i) veya (ii) sonuçlarına varılmasına izin vermiyorsa**, kayıt ettiren ilgili ilave bilgileri oluşturmalı ve kriterlerle güvenilir bir şekilde karşılaştırma yapılana ve (i) "Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamaktadır" veya (ii) "Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır" sonuçlarına ulaşılan kadar PBT/vPvB değerlendirmesinin Adım 1'ine devam edilmelidir (bkz. Başlık [R.11.3.1](#)'deki akış şeması). Kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesi için ilgili ilave bilgileri üretme yükümlülüğü aynı zamanda ilgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünleriyle de ilgilidir. Bu, kayıt ettirenin kimyasal maddesini üretmek için ilgili bileşenlerin, safsızlıkların, katkı maddelerinin ve dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT/vPvB özellikleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı durumlarda kayıt ettirenin (i) sonucuna veya (ii) sonucuna ulaşabilmesi için ilgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT/vPvB özellikleri ile ilgili gerekli olan daha fazla bilgiyi oluşturması gerekir.

İlgili ilave bilgi üretme yükümlülüğü, kayıt ettirenin dosyasının tüm standart bilgi gereklilikleri için kayıtlı maddeye ilişkin deneysel bilgiler içerip içermediğine veya KKDİK Yönetmeliği, Ek 11 ve Ek 13 – Ek 10, Sütun 2'deki veri uyarlama olanaklarından yararlanıp yararlanmadığına bakılmaksızın geçerlidir. Bazı durumlarda bu, kayıt ettirenin başlangıçta kayıt sırasında yaptığı (veya yapmayı planladığı) uyarlamanın, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1'de gerektiği gibi PBT/vPvB değerlendirmesi amacı için gerçekleştirilmesi gereken bir çalışmadan elde edilen sonuçlarla değiştirilmesi gerektiği anlamına gelebilir. Sınırlı veya olası olmayan maruz kalmaya dayanan, KKDİK Yönetmeliği Ek 7 - Ek 10'un bu tür Sütun 2 feragatnameleri için, (i) sonucuna ("Madde, PBT/vPvB kriterlerini karşılamamaktadır") ulaşamadığı durumlarda kayıt ettiren maddeye bir "PBT veya vPvB" maddesi gibi muamele etmeye karar vermediği sürece PBT/vPvB değerlendirmesini (i) veya (ii) ile sonuçlandırabilmek için başlangıçta feragat etmek istediği testleri gerçekleştirmesi

gerekebilir (bkz. sonraki Başlık).

Örneğin bir kayıt ettiren KKDİK Yönetmeliği, Ek 9, Bölüm 9.3.2'deki test gerekliliği (sucul türlerde biyobirikim) için Sütun 2'deki "Sucul ortamın doğrudan ve dolaylı olarak maruz kalması olası değilse, çalışmanın yürütülmesine gerek yoktur" uyarılama kuralını uygulayabilir. Madde P veya vP kriterlerini ve $\log K_{ow} > 4.5$ olması nedeniyle B/vB kriterlerini potansiyel olarak karşıladığından kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesini (iii) ("Mevcut veri bilgileri, (i) veya (ii) sonuçlarına ulaşılmasına izin vermemektedir") ile sonuçlandırması halinde ya başlangıçta feragat etmek istediği biyobirikim testini gerçekleştirmeli ya da maddeye "bir PBT veya vPvB gibi" muamele etmelidir (bkz. sonraki Başlık).

Kayıt ettiren tarafından oluşturulması gereken ilgili ilave bilgiler, teknik dosyada ve KGR'de kayıt ettiren tarafından tanımlanmalıdır. Bu ilave bilgi, KKDİK Yönetmeliği, Ek 9 veya Ek 10'da listelenen bir veya birkaç testle ilgili olabilir. KKDİK Yönetmeliği, Bölüm 3.2 veya Ek 13, bu tür diğer bilgilerin kullanımına izin vermesi sebebiyle, ilgili ilave bilgiler, kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesi için en uygun olduğunu düşündüğü "başka bir bilgi türü" olabilir. Diğer bilgi türü, Ek 9 veya Ek 10 kapsamına girmeyen deneysel bilgiler olabilir, ancak aynı zamanda deneysel araştırma bilgileri ile izleme araştırmasının veya yalnızca izleme verilerine/ölçülmüş saha verilerine bağlı bir araştırmanın kombinasyonu olabilir. Başlık [R.11.4](#), (i) veya (ii) sonuçlarından birine ulaşılabilmesi amacıyla hangi bilgilerin gerekli olabileceğine karar verilebilmesi hususunda kayıt ettirene rehberlik sağlar. İlave bilgiler, gerekli görülmesi halinde kayıt ettiren tarafından bir test stratejisi aracılığıyla kademeli bir şekilde oluşturulabilir. Bu tür test stratejilerinin unsurları, gereksiz hayvan testlerinden veya diğer testlerden kaçınmayı ve (i) veya (ii) sonuçlarından birine ulaşılabilmesi için kullanılacak verilerin oluşturulması optimize edilirken kaynakların verimli kullanımını sağlamayı içerir.

Kayıt ettiren, PBT/vPvB değerlendirmesine bağlı olarak KKDİK Yönetmeliği, Ek 9 veya Ek 10'da listelenen bilgilerin gerekli olduğunu belirlerse, uygun test önerilerini sunmalıdır. Bu tür test önerileri, KKDİK Yönetmeliği'nin normal test teklifi değerlendirme sürecine tabidir.

Kayıt ettiren, PBT/vPvB değerlendirmesi amacıyla yukarıda açıklanan "başka türden" bir bilgi oluşturma hakkını kullanıyorsa, test önerileri sunulamaz. Ancak kayıt ettiren, olası ayrıntı derecesine kadar uygun bilgilerin toplanma veya test edilme stratejisini ve PBT/vPvB değerlendirmesi ile kayıt dosyasını güncellemek için gereken tahmini süreyi KGR'de belirtmeli ve bu tür diğer bilgilerin elde edilmesine ilişkin planları hakkında ÇSB'yi bilgilendirmelidir. Bu, PBT/vPvB değerlendirmesindeki veri oluşturma yükümlülüğüne uymak için kayıt ettirenin bu olasılığı kullandığını ÇSB'ye bildirmesinin tek yoludur.

Kayıt ettiren, PBT değerlendirmesinin ve teknik dosyanın minimum sayıdaki güncellemesinin sunulmasına yol açacak şekilde daha fazla ilgili bilginin oluşturulmasını planlamaya çalışmalıdır. Ancak, PBT değerlendirmesinin zorlayıcı olabileceği, oluşturulan bilgilerin bazı durumlarda (i) veya (ii) sonuçlarına ulaşılabilmesi için yeterli olmayacağı ve kayıt ettiren tarafından başlangıçta öngörülemeyen daha fazla bilginin oluşturulması gerektiğini gösteren sonuçlar sağlayabileceği kabul edilmektedir. Kayıt ettiren, yeni bilgilerin elde edildiği bu gibi durumlarda geç olmadan kayıt dosyasını (KGR dahil) güncellemekle yükümlüdür. Bu nedenle, PBT değerlendirmesinin 1. Adım'ı tamamlanmadan önce en karmaşık durumlarda kayıt dosyasının birkaç kez güncellenmesi gerekebilir.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 0.5, kayıt ettirenden şunları beklemektedir: "[...] *İleri testlerin sonuçları beklenirken kimyasal güvenlik raporu kaydedilmeli ve bu rapordaki araştırılan riskleri yönetmeyi amaçlayan alt kullanıcılara önerdiği geliştirilmiş maruz kalma senaryosuna ilişkin ara risk yönetimi önlemlerini dahil etmelidir.*" Bu nedenle, uygun ara risk yönetimi önlemlerini belirlemek kayıt ettirenin görevidir.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1, PBT/vPvB değerlendirmesini gerçekleştirilen kayıt ettirenin maddesi için tonaj bandına bakılmaksızın ilgili ilave bilgilerin oluşturulmasını gerektirir. Bu yükümlülük aşağıdaki örnekle gösterilmektedir: kayıt ettiren, 10-100 t/y'lik tonaj bandına sahip bir madde için daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğunu ve (a) bozunma simülasyon testinin/testlerinin ihtiyaç duyulan ilk test(ler) olduğunu, bunu takiben simülasyon testinden sonra maddenin kalıcı olduğunu kabul dilmesi halinde bir balık biyobirikim testinin gerekli olduğunu belirler.

Bozunma simülasyon testi ve balık biyobirikim testi 10-100 t/y tonaj bandına sahip maddelerin kayıtları için standart bilgi gereklilikleri olarak listelenmemiş olsa da, bir test stratejisi ve test önerisi sunulmalıdır.

R.11.3.3.4 Maddeye "bir PBT veya vPvB'ymiş gibi" muamele edilir

Kayıt ettirenin (iii) sonuca varması halinde: **Mevcut bilgiler (i) veya (ii) sonuçlarına varılmasına izin vermemektedir**, kayıt ettiren, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1'e dayanarak Ek 11, Bölüm 3.2(b) ve 3.2(c)'deki maruz kalmaya bağlı uyarılma koşullarının yerine getirilmesi halinde daha fazla bilginin oluşturulmamasına karar verebilir. Kayıt ettiren, PBT değerlendirmesine özel olarak maddeyi ayrıca "bir PBT veya vPvB gibi" değerlendirmelidir, yani PBT/vPvB değerlendirmesini sonlandırmak için gerekli tüm bilgilere sahip olmadan maddeyi bir PBT/vPvB olarak kabul etmek istediğini belirtmelidir. Bu seçenek, maddenin tamamlanmış bir PBT/vPvB değerlendirmesine bağlı olarak PBT veya vPvB maddesi olarak tanımlanması sebebiyle, kayıt ettiren ve tedarik zinciri için tamamen aynı sonuçlara sahiptir. Bu, bir maddenin "bir PBT veya vPvB gibi" kabul edilmesi durumunda Madde 27(1)(b)'deki kriterleri karşılamasa bile kayıt ettirenin GBF'nin sağlanması için KKDİK Yönetmeliği, Madde 27 uyarınca bir Güvenlik Bilgi Formu (GBF) derlemesi ve alıcılara sunması yükümlülüğünü içerir. Kayıt ettirenin, kayıt dosyasında ve tedarik zinciri iletişiminde maddenin "bir PBT veya vPvB gibi" kabul edildiğini açıkça belirtmesi önemlidir.

R.11.3.4 Emisyon karakterizasyonu, risk karakterizasyonu ve risk yönetim önlemleri

Kayıt ettiren, KKDİK Yönetmeliği, Madde 15(4)'deki zararlılık sınıflarındaki veya kategorilerindeki kriterleri karşılayan diğer maddelerde olduğu gibi bir "PBT veya vPvB maddesine"⁷ ilişkin imalat ve tanımlanmış tüm kullanımlar için Maruz Kalma Senaryosunu/Senaryolarını (MKS) içeren bir maruz kalma değerlendirmesi geliştirmelidir⁸.

Madde 15(4)'deki zararlılık sınıfları veya kategorileri için sınıflandırma kriterlerini karşılayan maddelere ilişkin bir maruz kalma değerlendirmesinin amacı, insanların ve çevrenin maruz kaldığı veya kalabileceği maddenin dozu/konsantrasyonu hakkında nitel veya nicel tahminler yapabilmekken, "Bir PBT veya vPvB maddesi" için emisyon karakterizasyonunun temel amacı, kayıt ettiren tarafından gerçekleştirilen tüm faaliyetler ve tanımlanmış kullanımlar sırasında farklı çevresel ortamlara salınan madde miktarlarını tahmin etmektir.

⁷ Alt bölümler de dahil olmak üzere bu bölümün amacı doğrultusunda, italik olarak yazılmış bir "PBT veya vPvB maddesine/maddelerine" atıfta bulunulduğunda, bunun maddenin PBT/vPvB kriterini yerine getirdiği sonucuna varılması ve kayıt ettirenin maddeyi "bir PBT/vPvB gibi" kabul etmesi durumlarından her ikisini de kapsadığı belirtilmelidir (bu şartların geçerli olduğu durumlar için, bkz. Başlık [R.11.3.2.1](#)). Bununla birlikte, kayıt ettirenin teknik dosyada, KGR'de ve Güvenlik Bilgi Formu'nda iki durumdan hangisinin maddesi için geçerli olduğunu açıkça işaretlemesi gerektiği belirtilmelidir.

⁸ yani:

- zararlılık sınıfları 2.1 - 2.4, 2.6 ve 2.7, 2.8 tip A ve B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 kategori 1 ve 2, 2.14 kategori 1 ve 2, 2.15 tip A - F;
- zararlılık sınıfları 3.1 - 3.6, 3.7 cinsel fonksiyon ve doğurganlık veya gelişim üzerindeki olumsuz etkiler, 3.8 narkotik etkiler dışındaki etkiler, 3.9 ve 3.10;
- zararlılık sınıfı 4.1
- zararlılık sınıfı 5.1

İlave olarak, bir maddenin "bir PBT/vPvB gibi" kabul edilebilmesi için (yani madde, PBT/vPvB değerlendirilmesi sonlandırılmadan bir PBT/vPvB olarak kabul edilir), KGR'nin uygun kısımları ve teknik dosya kayıt ettirenin uyarlamaya bağlı maruz kalmaya ilişkin koşulları yerine getirdiğini açıkça göstermelidir. Bu, PBT değerlendirmesinin Adım 1'inin sonuçlandırılması için gerekli daha fazla bilgiden kaçınabilmek amacıyla KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1'inde tanımlanan ön koşuldur. Bu durumda, kayıt dosyasındaki tüm kullanımlara ve maruz kalmaya ilişkin bilgiler KKDİK Yönetmeliği, Ek 11, Bölüm 3.2(b) ve 3.2(c)'de belirtilen maruz kalmaya bağlı uyarlama için özel koşullara uygun olmalıdır. Gerekli koşulların bir açıklaması için lütfen [Ara Maddeler Rehberi](#) ve [Bölüm R.5'e](#) bakınız: [BG ve KGD Rehberi'nin](#) bilgi gerekliliklerinin uyarlanması.

"PBT veya vPvB maddeleri" için müteakip risk karakterizasyonu, kayıt ettirenin emisyon karakterizasyonu adımıyla elde edilen bilgileri kendi sahasında uygulamasını veya alt kullanıcılarına emisyonları ve bir maddenin yaşam döngüsü boyunca insanların ve çevrenin imalatından veya tanımlanmış kullanımlardan kaynaklanan maruz kalmalarını en aza indiren Risk Yönetim Önlemleri (RYÖ) ve İşletim Koşullarını (İK) (KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 6.5) tavsiye etmesini gerektirir. Risk Yönetim Önlemleri (RYÖ) ve İşletim Koşulları (İK) bir Maruz Kalma Senaryosu (MKS) ile belgelenmiştir.

R.11.3.4.1 Emisyon karakterizasyonu

Emisyon karakterizasyonunun amacı:

- bir "*PBT veya vPvB maddesinin*" çevreye salım miktarını belirlemek ve tahmin etmek; ve
- insanların ve çevrenin bir "*PBT veya vPvB maddesine*" maruz kaldığı maruz kalma yollarını belirlemek.

Bu amaca ulaşmak için en önemli araç maruz kalma senaryolarıdır. [BG ve KGD Rehberi](#), *Kısım D ve R.12 - R.18 Bölümleri*, genel olarak maddelere ilişkin maruz kalma senaryolarının nasıl geliştirileceğine dair rehberlik sağlar. Maruz kalma değerlendirme rehberinin bazı kısımları aynı zamanda "PBT veya vPvB maddeleri" için de geçerlidir (yani kimyasal davranışın salım tahmininin ve yollarının değerlendirilmesi). Bununla birlikte, hedefler aynı olmadığından, maruz kalma değerlendirmesine ilişkin genel şema "PBT veya vPvB maddeleri" için emisyon karakterizasyonu gerekliliklerine uyarlanmalıdır. Aşağıda, "PBT veya vPvB maddeleri" için özel hususların gerekli olduğu bazı konularda rehberlik sağlanmaktadır.

Belirli bir kullanım için Maruz Kalma Senaryosu'nun geliştirilmesi boyunca, "PBT veya vPvB maddeleri" için risk karakterizasyonunun amacı, yani emisyonların ve (daha sonra) insanların ve çevrenin bu kullanımdan kaynaklanan maruz kalmalarının en aza indirilmesinin dikkate alınmasıdır. Dolayısıyla emisyonların (daha fazla) en aza indirilme ihtiyacı veya potansiyeli, Maruz Kalma Senaryosu geliştirilirken herhangi bir noktada fark edilebilir. Bu durumda, uygun RYÖ'ler veya İK'ler risk yönetimi çerçevesine dahil edilmeli ve etkinlikleri değerlendirilmelidir. Özellikle, bir maddenin "bir PBT veya vPvB gibi" kabul edilebilmesi için, maruz kalma senaryoları KKDİK Yönetmeliği, Ek 11, Bölüm 3.2(b) ve/veya 3.2(c)'nin uyarlama kriterleri ile uyumlu olmalıdır. Farklı kullanımlar durumunda nihai Maruz Kalma Senaryosu veya Maruz Kalma Senaryoları, kimyasal güvenlik raporunun ilgili başlığı altında sunulmalı ve GBF'nin ekine dahil edilmelidir. Gerekli İK'ler ve RYÖ'ler, emisyonların veya insanların ve çevrenin maruz kalmalarını en aza indirmek için alt kullanıcıların hangi önlemleri almaları gerektiğini kontrol edebilecekleri şekilde tanımlanmalıdır.

Kayıt ettirenin kendi tonajına (imal edilen ve ithal edilen) dikkat etmesi gerektiği unutulmamalıdır. Kayıt ettiren, alt kullanıcılarıyla işbirliği yaparak ilgili olduğu durumlarda kendi kullanımlarını ve ortaya çıkan tüm yaşam evresi aşamaları da dahil olmak üzere tanımlanmış tüm kullanımları kapsamalıdır. Bununla birlikte, diğer kayıt ettirenler tarafından imal edilen veya ithal edilen (yani, toplam tahmini piyasa hacmi) aynı maddenin emisyonlarından kaynaklanan isteğe bağlı maruz kalmanın dikkate alınması yararlı olabilir (bkz. Kısım A.2.1).

Kayıt ettiren, "PBT veya vPvB maddelerinin" çok yüksek önem arz eden maddeler olması sebebiyle değerlendirmesinin ayrıntı seviyesinin yanı sıra doğruluğunun ve güvenilirliğinin bir "PBT veya vPvB maddesi" için yeterli olup olmadığına dikkat etmelidir. PBT/vPvB olmayan maddelerin maruz kalma değerlendirmesi için genel senaryoların ve varsayımların yeterli olabileceği durumlarda, "PBT veya vPvB maddelerine" ilişkin bir emisyon karakterizasyonu boyunca belirli senaryolar ve verilere ihtiyaç duyulacaktır. Emisyon karakterizasyonu, özellikle kullanım açıklamasında ve RYÖ'lerle ilgili olarak özel olmalı ve ayrıca imalatı veya tanımlanmış kullanımlarda gerçekleştirilen tüm faaliyetler sırasında farklı çevresel ortamlara salım hızının (örneğin kg/yıl) bir tahminini içermelidir. Emisyonlar ve kayıplar, kütle dengeleri gerçekleştirilerek de ele alınabilir. Tanımlanan her kullanım için bir maddenin toplam miktarı göz önünde bulundurulmalı ve tüm kullanıma özgü yaşam evreleri kapsanmalıdır. Bu, maddenin imalatını, tüm tanımlanmış kullanımlarını, emisyonlarını, geri kazanımını, giderilmesini vb. kapsayan madde akışına ilişkin bir analizin gerçekleştirilmesiyle yapılabilir. Maddenin toplam miktarı göz önünde bulundurulmazsa, emisyon kaynaklarının tanımlanması iyileştirilmelidir. Bir maddenin yaşam döngüsü boyunca insanların ve çevrenin maddeye maruz kaldığı olası yollara ve emisyonlara ilişkin sahaya ve ürüne özgü bilgilerin imalat ve herhangi bir tanımlanmış kullanım için elde edilebilmesi amacıyla gerekli tüm çaba gösterilmelidir. Ancak, "PBT veya vPvB maddelerine" ilişkin emisyonların ve maruz kalmanın en aza indirilmesi gerektiğinden, çevresel konsantrasyonlarla ilgili bilgilere normalde gerek yoktur (ancak, mevcut olması halinde çevresel konsantrasyonlara ilişkin veriler değerlendirmede yararlı olabilir ve dikkate alınmalıdır). Söz konusu bilgilerin toplanması, KGR, Başlık 2.3'te ve GBF, Bölüm 1.2'de belirtildiği gibi tavsiye edilmeyen kullanımlar için gerekli değildir.

R.11.3.4.2 "PBT veya vPvB Maddeleri" için risk karakterizasyonu ve risk yönetimi önlemleri

KKDİK'e göre, PBT veya vPvB maddelerine ilişkin bir risk karakterizasyonunun amacı, emisyonları ve daha sonra bu maddelere maruz kalmayı en aza indirmektir. KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 6.5 ayrıca şunları gerektirir: *"İmalatçının veya ithalatçının kendi sahasında uygulama yaparken ve PBT ve vPvB kriterlerini karşılayan maddeler için alt kullanıcılara bir maddenin yaşam döngüsü boyunca insanların ve çevrenin imalatı veya tanımlanmış kullanımlardan kaynaklanan maruz kalmalarını en aza indiren risk yönetimi önlemlerini (RYÖ'ler) tavsiye ederken Bölüm 5, Adım 2'de elde edilen bilgileri kullanmalıdır."*

PBT/vPvB maddelerine ilişkin risk karakterizasyonu diğer zararlı maddelerde olduğu gibi farklı risklerin dikkate alınmasını içerir. Bunlar aşağıda belirtilmiştir:

- Çevreye ilişkin riskler
- Farklı insan popülasyonları için riskler (çalışanlar, tüketiciler veya dolaylı olarak çevre yoluyla maruz kalma ve ilgiliyse bunların bir kombinasyonu)
- Bir maddenin fiziko-kimyasal özelliklerinden kaynaklanan riskler.

Bir PBT/vPvB maddesinin fiziko-kimyasal özelliklerinden kaynaklanan bir olayın olasılığının ve ciddiyetinin değerlendirilebilmesi amacıyla herhangi bir başka maddede olduğu gibi risk karakterizasyonu için de aynı yaklaşım geçerlidir ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7a, Başlık R.7.1'e bakınız).

Emisyon karakterizasyonunda gerçekleştirilen çevreye emisyon tahmini ve insanların maruz kalması, PBT/vPvB maddelerinin risk karakterizasyonuna ve risk yönetimine ilişkin temel sağlar.

R.11.3.4.2.1 Emisyonların ve maruz kalmanın en aza indirilmesine ilişkin seçenekler ve önlemler

Kayıt ettiren, emisyonların ve PBT/vPvB maddelerine maruz kalmanın nasıl kontrol edildiğini açıklayan Maruz Kalma Senaryoları (MKS) oluşturmalıdır. Bu Maruz Kalma Senaryoları (MKS) üretimi, kayıt ettirenlerin kendi kullanımlarını, tanımlanmış diğer tüm kullanımları ve imalattan ve tanımlanmış kullanımlardan kaynaklanan yaşam evresi aşamalarını kapsamalıdır. İmalattan ve tanımlanmış kullanımlardan kaynaklanan yaşam evresi aşamaları, ilgili olduğu yerlerde eşyaların ve atığın hizmet ömrünü içerir. Kayıt ettirenlere, KGR'lerinde kapsamak istedikleri kullanımları erken bir aşamada değerlendirmeleri tavsiye edilir. Açıkça, kayıt ettirenin kendi kullanımları için bir PBT/vPvB maddesini değiştirmesi veya belirli alt kullanımlar için tedarik etmeyi bırakmaya karar vermesi halinde, bu kullanımları KGR'sinde kapsamasına gerek yoktur.

Tedarik zinciri iletişimi, bu tür durumlar için oldukça önemlidir.

Kayıt ettirenin kullanımlar için KGD'sine dahil etmeye karar vermesi ve bu nedenle tedarik zinciri iletişimi için Maruz Kalma Senaryolarını (MKS) geliştirmesi, uygulamadaki kullanım koşullarına ilişkin yeterince ayrıntılı bilginin elde edilmesinde çok önemli olabilir. Kayıt ettiren, geliştirdiği Maruz Kalma Senaryolarına bağlı olarak emisyonların belirli bir kullanımdan en aza indirilebileceğini gösteremediği sonucuna varabilir. Bu tür kullanımları, KGR, Başlık 2.3 altında "tavsiye edilmeyen kullanımlar" olarak listelemelidir. Ayrıca bu bilgi, teknik dosyanın 3.7 başlığı altında belgelendirilmiştir ve KGD'nin 1.2. Bölümü'nde alt kullanıcılara iletilmiştir.

Kayıt ettiren, imalat ve kendi kullanımları için nihai Maruz Kalma Senaryolarında (MKS) açıklanan risk yönetimi önlemlerini ve işletim koşullarını uygulamalıdır. Alt kullanıcıları için ilgili Maruz Kalma Senaryolarını (MKS) KGD'ye ilave olarak iletmelidir. Alt kullanıcılar, önerilen Maruz Kalma Senaryolarını uygulamak veya alternatif olarak bir alt kullanıcı KGR'si hazırlamak zorundadır.

Emisyonları ve maruz kalmayı en aza indiren Maruz Kalma Senaryolarını geliştirmenin bir yolu, izole ara maddelerde olduğu gibi benzer bir yaklaşım kullanmaktır (aşağıda [özetlenmiştir](#), daha fazla ayrıntı için [Ara Maddeler Rehberi](#)'ne bakınız).

Maddenin sıkı kontrollü koşullarda muhafaza edilmesi

"PBT veya vPvB maddesi" tüm yaşam evresi boyunca teknik araçlarla titizlikle kontrol altına alınmalıdır. Bu, maddenin imalatındaki tüm adımları ve tanımlanmış kullanımlarını kapsar. Ayrıca temizlik ve bakım, numune alma, analiz, ekipmanların/kapların yüklenmesi ve boşaltılması, atıkların giderilmesi, ambalajlama, depolama ve nakliyyeyi içerir. Bu sınırlama, yalnızca maddenin PBT/vPvB özellikleri olmayan başka bir maddeye/maddelere dönüştürüldüğünün veya maddenin kendisinin veya PBT/vPvB özelliklerine sahip herhangi bir bozunma ürününün, atık ömrü aşaması da dahil olmak üzere matrisin tüm yaşam döngüsü boyunca salınmayacağı bir matrise dahil edildiğinin gösterilebildiği yaşam döngüsündeki bir adımdan sonra gereksiz hale gelebilir. Bununla birlikte, matristeki orijinal "PBT veya vPvB maddesi" kalıntılarının veya yan reaksiyonlardan kaynaklanan PBT/vPvB özelliklerine sahip safsızlıkların ilave olarak dikkate alınması gerektiğini unutmayınız (bkz. Başlık [R.11.3.2.1](#)).

Prosedür ve kontrol teknolojilerinin uygulanması

Bir yandan emisyonların ve bu emisyonlar tanımlandığında ortaya çıkan maruz kalmanın kontrol edilebilmesi ve en aza indirilmesi için verimli prosedür ve/veya kontrol teknolojileri kullanılmalıdır. Örneğin, atık suya emisyonların olduğu durumlarda (temizleme ve bakım süreçleri dahil), kayıt ettirenin hemen hemen hiç emisyonu neden olmayan tekniklerin kullanıldığını kanıtlaması halinde maddenin sıkı bir şekilde kontrol altına alındığı kabul edilecektir. Aynı durum, insanların ve çevrenin potansiyel maruz kalmasını en aza indirmek için teknolojilerin kullanıldığı yerlerde havadaki emisyonların veya atıkların giderilmesi için de geçerlidir. Örneğin, insanları işyerinde doğrudan maruz kalmadan koruyan RYÖ'nün bazı durumlarda çevreye emisyonlara yol açabileceğinin (örneğin egzoz havasının filtrelenmediği bir ortamda havalandırma) dikkate alınması önemlidir. Bir "PBT veya vPvB maddesi" için, hem insanların hem de çevrenin maruz kalmasının en aza indirilmesi gerektiğinden böyle bir önlem yetersizdir (havalandırma ve egzoz havasının filtrelenmesi bu nedenle bu örnekte bir seçenek olabilir).

Öte yandan, güvenli kullanımın güvence altına alınması, yani kazaların önlenmesi veya sonuçlarının hafifletilmesine ilişkin prosedürler ve/veya kontrol teknolojileri de uygulanmalıdır. Bununla ilgili olarak, tehlikeli maddeler içeren büyük kaza tehlikelerinin kontrolüne ilişkin 2014/34/EU Direktifi ve bu direktif uyarınca potansiyel olarak patlayıcı atmosferlerde kullanılması amaçlanan ekipmanlarla ve koruyucu sistemlerle ilgili açıklamalara başvurulabilir.

Maddenin eğitimli personel tarafından işlenmesi

Emisyonları ve ortaya çıkan herhangi bir maruz kalmayı en aza indirmek için, yalnızca eğitimli personelin "PBT veya vPvB maddelerini" veya karışımlarını işlemesi önemlidir. Bu bakış açısına göre, bu maddelerin kendi başına veya karışım içerisindeki herhangi bir tüketici kullanımı muhtemelen uygunsuzdur, çünkü bu gibi durumlarda emisyonların yeterli bir şekilde kontrolünün sağlanması uygulamada zordur.

R.11.3.4.2.2 "PBT veya vPvB maddelerine" doğrudan maruz kalma durumlarında insanlar için Risk Karakterizasyonu

Nicel risk değerlendirmesi metodolojileri, uzun süreli maruz kalma ve etkilerin kapsamına ilişkin yüksek belirsizlikler nedeniyle, genellikle "PBT veya vPvB maddelerin" çevreye veya çevre yoluyla insanlara oluşturduğu riskin (insanların dolaylı maruz kalması) tahmin edilmesi için kullanılamaz, işyerinde maddeye doğrudan maruz kalmanın çalışanlar için neden olduğu riskin değerlendirilmesi için nicel yaklaşımın kullanılması mümkün olabilir, çünkü bu durumda çalışma ortamının kontrollü koşulları altında maruz kalma tahmin edilebilir. Nicel bir yaklaşım, yalnızca çalışanlar için doğrudan maruz kalmadan kaynaklanan riskin karakterize edilebilmesi için uygulanabilir.

İşyerinde maruz kalmanın değerlendirilmesi durumunda, işyerinde maruz kalmanın sağlık risklerine yol açmadığını göstermek için mümkün olan her yerde nicel yaklaşım (yani, Maruz kalma/DNEL) kullanılmalıdır. Bir DNEL değerinin türetilmemesi halinde (örneğin, etki eşikleri belirlenemeyen maddeler için), eşik değerine sahip olmayan maddelerin oluşturduğu sağlık riskinin değerlendirilmesi için ilgili yaklaşım uygulanmalıdır⁹. Çalışanlar için genel risk (her tür maruz kalma türünden ve maruz kalma yolundan kaynaklanan) normalde yalnızca niteliksel olarak değerlendirilebilir ve bu yapılırken çevre yoluyla dolaylı maruz kalma riskinin tahmin edilmesindeki artan belirsizlik dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak, bu artan belirsizliğin ve işyerindeki maruz kalmanın güvenilir olarak göz önünde bulundurulması için genel olarak "PBT veya vPvB olmayan maddelere" uygulanandan daha yüksek bir güvenlik sınırının (yani bir İşyerindeki Maruz Kalma/DNEL risk oranı $<< 1$) uygulanması gerekebilir. İnsan sağlığı için risk değerlendirmesine ilişkin rehberlik, [BG ve KGD Rehberi](#)'nin R.8 Bölümü'nde sağlanmaktadır.

Ayrıca, işyerindeki sağlığa ilişkin risklerin nicel bir değerlendirmesi düşük risklere işaret etse bile, bu durum emisyonların daha da azaltılmasının teknik ve uygulamalı olarak mümkün olduğu durumlarda işyerindeki RYÖ ve İK'nin yeterli bir şekilde değerlendirilebileceği anlamına gelmemektedir.

R.11.3.5 PBT/vPvB değerlendirmesinin dokümantasyonu

Kayıt dosyasındaki PBT/vPvB değerlendirmesinin dokümantasyonu, sonuca bağlı olarak birkaç unsurdan oluşur. KGR, Bölüm 8 ve KKS¹⁰'de oluşturulan teknik dosyanın Bölüm 2.3 "PBT değerlendirmesi", bir KGD yürütmesi gereken tüm kayıt ettirenler tarafından sağlanmalıdır. Ayrıca, (iii) "Mevcut veri bilgileri, (i) veya (ii) sonuçlarına ulaşılmasına izin vermemektedir" sonucuna sahip maddeler için kayıt ettiren, KGD'de ve teknik dosyada ihtiyaç duyulan ilave bilgileri tanımlamalıdır. Bu unsurlar aşağıda daha ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır.

Kayıt ettirenin bir KGD yürütmesi ve bir KGR sunması halinde, ilgili ve mevcut verilere bağlı olarak PBT/vPvB değerlendirmesini gerçekleştirmesi gerekir (Adım 1). Bu, KGR, Bölüm 8.1 "PBT/vPvB özelliklerinin değerlendirilmesi" bölümünde ayrıntılı olarak rapor edilmelidir. Başlık [R.11.4.1.4](#)'te açıklanan üç sonuçtan biri bu bölümde de kaydedilmelidir. Ayrıca, kayıt ettiren (iii) "Mevcut veri bilgileri, (i) veya (ii) sonuçlarına ulaşılmasına izin vermemektedir" sonucuna ulaştığında maddesini "bir PBT veya vPvB gibi" kabul ediyorsa, bu durumu Bölüm 8.1'de belirtildiği gibi kaydetmelidir.

⁹ Öngörülebilir maruz kalma dışında, nicel risk değerlendirmesine ilişkin başka bir ön koşul, insanlar için etki gözlemlenmeyen seviyenin uygun bir kesinlik seviyesi ile türetilme olasılığıdır.

¹⁰ KKS'ye <https://ecbs.cevre.gov.tr/> adresinden erişilebilmektedir.

Kayıt ettiren, maddenin PBT/vPvB kriterlerini karşıladığı sonucuna varırsa veya maddeyi "bir PBT veya vPvB gibi" kabul ederse, emisyon karakterizasyonu ile risk karakterizasyonu gerçekleştirilmeli ve KGR, Bölüm 8.2'de rapor edildiği gibi KGR ayrıca bir "Emisyon karakterizasyonu" bölümü içermelidir. KKS'nin KGR eklentisinin bu iki bölüme ilişkin başlıkları otomatik olarak oluşturduğuna dikkat edilmelidir. Kayıt ettirenin, emisyon karakterizasyonu unsurlarının ayrıntıları da dahil olmak üzere KGR'nin tüm ilgili bölümlerini Bölüm 8.2'de (Bölüm 9 ve 10) listelemesi tavsiye edilir.

Mevcut tüm ilgili veriler, ilgili sonlanma noktası çalışması kayıtlarındaki teknik dosyaya kaydedilmeli ve PBT/vPvB değerlendirmesiyle ilgili olanlar KGR, Bölüm 8.1'de gösterilmelidir. Ayrıca, kısa gerekçeler de dahil olmak üzere PBT/vPvB değerlendirmesinin sonuçları KKS, Bölüm 2.3'e kaydedilmelidir. Bu bölümde, bir sonlanma noktası özeti ve birkaç sonlanma noktası kaydı oluşturmak mümkündür. KKS'deki PBT Bölüm 2.3'ün amacının, diğer KKS bölümlerinde zaten sağlanmış olan bilgileri tekrarlamak olmadığına dikkat edilmelidir. Diğer KKS bölümlerine referans sağlanabilir.

Sonuç (iii) ise: "Mevcut veri bilgileri, (i) veya (ii) sonuçlarına ulaşılmasına izin vermemektedir", PBT değerlendirmesinin Adım 1'inde elde edilmiş ve gerekli bilgiler KKDİK Yönetmeliği, Ek 9'da veya Ek 10'da listelenmişse, teknik dosyanın bir parçası olarak kayıt ettirenin test tekliflerini sunması gerekir. PBT değerlendirmesinin sonuçlandırılmasına ilişkin gerekli ilave bilgiler Adım 1, Ek 9'da veya Ek 10'da listelenmemişse, Ek 9'da veya Ek 10'da listelenen test tekliflerinin dışındaki başka maddelerle ilgili test tekliflerinin ÇŞB tarafından reddedilmesi sebebiyle kayıt ettiren bir test önerisi sunamaz. İlave bilgiler Ek 9'da veya Ek 10'da listelenmemişse, kayıt ettiren KGR, Bölüm 8.1'de hangi bilgilerin oluşturulmasının öngörüldüğünü açıklamalıdır. Bu durumda KGR, tahmini zaman çizelgesini de içermelidir.

İlgili çalışmalar gerçekleştirildikten sonra, PBT/vPvB değerlendirmesi güncellenmelidir. Aynısı, KGR ve yeni oluşturulan bilgiler için sonlanma noktası çalışma kayıtlarını içeren teknik dosya için de geçerlidir. Daha fazla bilgi oluşturma ve daha sonra KGR'nin ve teknik dosyanın güncellenmesi görevleri ideal olarak tek adımda gerçekleştirilmelidir. Bununla birlikte, PBT/vPvB değerlendirmesi kayıt ettiren tarafından sonuçlandırılana kadar bu değerlendirmenin bazen birkaç güncelleme ve ilave bilgilerin oluşturulması döngüsünün gerekli görüldüğü zorlu bir görev olabileceği kabul edilmektedir.

Ayrıca kayıt ettiren, kayıt dosyasındaki KGR'de ve Güvenlik Bilgi Formu'nda PBT/vPvB kriterlerini karşılayan bir maddenin durumu ile "bir PBT veya vPvB maddesi" olarak kabul edilen bir madde arasında ayırım yapmalıdır. Bu, alt kullanıcının KKDİK Yönetmeliği, Madde 33 kapsamındaki haklarını ve yükümlülüklerini kullanabilmek için yeterli bilgiyi almasını sağlar. Ayrıca bu gereklilik, KKDİK Yönetmeliği, Ek 2, Bölüm 0.2.1'de belirtildiği gibi GBF'nin amacı ile tutarlıdır: *'Güvenlik bilgi formu, kullanıcıların işyerinde insan sağlığının ve güvenliğinin korunması ve çevrenin korunması ile ilgili gerekli önlemleri almasını sağlayacaktır (...) bir güvenlik bilgi formu, hedef kitlesini bir maddeye veya karışıma ilişkin zararlılıklar hakkında bilgilendirmelidir ve madde veya karışımın güvenilir bir şekilde depolanması, muamelesi ve bertarafı hakkında bilgi sağlamalıdır'*. Verilere bağlı olarak PBT/vPvB kriterlerini karşılayan maddeler ile "bir PBT veya vPvB gibi" muamele gören maddeler arasında bir farklılaşma olduğunda zararlılığa ilişkin doğru bilgiler sağlanır.

Kayıt ettirenin maddesi Aday Listesi'ne PBT veya vPvB maddesi olarak dahil edilmişse, lütfen Bölüm [R.11.3.2.2'ye](#) de bakınız.

R.11.3.6 Risk karakterizasyonunun dokümantasyonu ve önlemlerin iletişimi

"PBT veya vPvB maddeleri" ¹¹ tarafından neden olunan potansiyel risk göz önüne alındığında, bir maruz kalma senaryosunda uygulanan veya tavsiye edilen risk yönetim önlemlerinin ve işletim koşullarının tanımlarının, yazarlar tarafından maddenin sıkı bir şekilde kontrol altında tutulduğunun gösterilebilmesi ve bunların etkinliklerinin incelenmesine ve değerlendirilmesine olanak tanınması için yeterince ayrıntılı olması gerekir. Güvenlik Bilgi Formu'na ilave edilen maruz kalma senaryosunda belirtilmiş ayrıntı seviyesi, alt kullanıcıların kullanımlarının tedarikçileri tarafından geliştirilen maruz kalma senaryolarının kapsamında olup olmadığını ve önerilen risk yönetim önlemleri ile işletim koşullarını doğru bir şekilde uygulayıp uygulamadıklarını kontrol etmelerine de izin vermelidir.

"PBT veya vPvB maddesinin" tanımlanmış kullanımları için geliştirilen tüm maruz kalma senaryoları için risk karakterizasyonu KGR, Başlık 10 altında belgelendirilmelidir. Kayıt ettiren, KKDİK Yönetmeliği, Madde 15'e göre KGR'sini mevcut ve güncel tutmakla yükümlüdür. Ayrıca, KGR'deki herhangi bir güncellemenin veya değişikliğin, kayıt ettiren tarafından gereksiz gecikmeler olmaksızın kaydın güncellenmesini gerektireceği unutulmamalıdır.

Kayıt ettiren mevcut bilgilere dayanarak (ii) "Madde PBT veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır" sonucuna varmışsa **veya** maddeyi "bir PBT veya vPvB gibi" kabul etmişse, bu durum KKDİK Yönetmeliği, Madde 27 uyarınca bir Güvenlik Bilgi Formu oluşturma yükümlülüğünü tetikler. Her iki durumda da 27. maddenin genel yükümlülükleri geçerlidir. Ayrıca kayıt ettiren, Güvenlik Bilgi Formu'nda iki durumdan hangisinin maddesi için geçerli olduğunu ayırt etmelidir. Bu ayrımın yapılması, alt kullanıcılara maddenin PBT/vPvB özelliklerini daha fazla değerlendirmesi için kendi önlemlerini alma olanağını sağlamak için gereklidir.

¹¹ "PBT veya vPvB madde(ler)", hem maddenin PBT/vPvB kriterlerini karşıladığı sonucuna varıldığı durumu hem de kayıt ettirenin maddeyi "bir PBT/vPvB gibi" kabul ettiği durumu kapsar (bu şartlar için bkz. Bölüm [R.11.3.2.1](#)).

R.11.4 PBT/vPvB özelliklerinin değerlendirilmesi - bilimsel yöntem

Bu bölümde, kayıt ettiren için PBT/vPvB değerlendirmesi sürecinin 1. Adımı olan kriterler ile mevcut bilgilerin karşılaştırılmasına ilişkin yöntem açıklanmaktadır. Bu bölümün kayıt ettiren için yükümlülüklerin/gerekliliklerin belirlenmesi amacını taşımadığı unutulmamalıdır, ancak kayıt ettiren yine de, bir maddenin PBT veya vPvB kriterlerini karşılayıp karşılamadığını net bir şekilde açıklığa kavuşturmak için genel gerekliliği takip edebilmesi amacıyla rehberin bu bölümünü kullanmalıdır. Yöntem, PBT/vPvB değerlendirmeleri için otoriteler tarafından kullanılan yöntemle aynıdır (örneğin KKDİKYönetmeliği, Madde 49'a göre Ek 14 e Aday Listesi için bir maddenin "Yüksek Önem Arz Eden Madde" olarak tanımlanabilmesi için). Yöntem bilimsel bir temelde geliştirilmiştir ve bu nedenle konvansiyon kurallarını ortaya koymaktadır.

PBT/vPvB değerlendirmesinin çeşitli alanlarında bilimsel geliştirme faaliyetleri devam ederken, değerlendiricinin ilgili yeni bilimsel gelişmeleri kritik bir şekilde inceleme ve PBT/vPvB değerlendirmesinde uygulama sorumluluğuna sahip olduğunun altı çizilmiştir.

[R.11.4.1.1](#), [R.11.4.1.2](#) ve [R.11.4.1.3](#) başlıkları, bu başlıkların başında bir değerlendirme ve test stratejisi içerir. Kayıt ettirenin değerlendirmeden sonra ulaşabileceği maddeye özgü sonuçların çok sayıda farklı kombinasyonunun olduğu unutulmamalıdır. Olası sonuçların çok sayıda olması nedeniyle, bunlar bu bölümde sunulmamaktadır. Bununla birlikte, Başlık [R.11.4.1.4](#) (sonuç (iii)), daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkabilecek farklı durumlara genel bir bakış sağlar.

Bireysel özellikler seviyesinde değerlendirmeye başlanılmadan önce, Başlık [R.11.4.2.2](#)'ye aşına olunması önerilir. Birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren herhangi bir madde bu bölüme göre değerlendirilmelidir.

R.11.4.1 Standart yaklaşım

PBT/vPvB değerlendirmesi, bir maddenin veya onun özelliklerine ilişkin bilgilendirilmiş bir karara varılabilmesi için ilgili kriterlerin her biri (P veya vP, B veya vB ve T) uyarınca her bir maddenin bileşenlerinin, safsızlıklarının, katkı maddelerinin veya dönüşüm/bozunma ürünlerinin kalıcılık, biyobirikim ve toksisite özelliklerini kapsamalıdır. Prensipte olarak, maddeler sırasıyla P, B ve T veya vP ve vB kriterlerini karşıladıklarında PBT veya vPvB kriterlerini karşıladıkları kabul edilir.

Bu bölümde ve Başlık [R.11.4.2](#)'de belirtilen değerlendirme stratejileri normal olarak izlenmeli ve gerekirse daha fazla bilgi araştırılmalı veya oluşturulmalıdır. Kesin bir sonuca varmak için kalıcılığa, biyobirliğe veya toksisiteye ilişkin hangi bilgilerin gerekli olduğuna karar verilirken, mümkün olduğunda omurgalı hayvan testlerinden kaçınılmaya özen gösterilmelidir. Bu, birkaç özellik için daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğunda, değerlendirmenin normalde önce kalıcılık potansiyelini netleştirmeye odaklanması gerektiği anlamına gelir. P kriterinin karşılandığı açık olduğunda, B kriterinin yerine getirilip getirilmediğini açıklığa kavuşturmak için aşamalı bir yaklaşım izlenmeli ve sonunda T kriterinin netleştirilebilmesi için toksisite testi gerçekleştirilmelidir.

PBT/vPvB değerlendirmesinin bazı unsurları için, belirli bir PBT/vPvB değerlendirmesi amacıyla, bu rehberde henüz uygulanmamış olsa da son bilimsel gelişmelerin göz önünde bulundurulması ihtiyacının olabileceği unutulmamalıdır. Böyle bir durumda, değerlendirici, bu belgede sunulan yaklaşımdan sapmaya veya bu yaklaşımın genişletilmesine ilişkin nedenlerini gerektiği gibi gerekçelendirmelidir.

Kanıt ağırlığının belirlenmesi

Başlık [R.11.2.1](#)'de açıklandığı gibi, PBT/vPvB değerlendirmesinde uzman görüşü kullanılarak bir *Kanıt Ağırlığı* belirlemesi uygulanacaktır. Bu, tarama ve/veya değerlendirme bilgilerini kullanan tüm değerlendirme durumları için geçerlidir. Maddenin tarama bilgilerine bağlı olarak potansiyel bir PBT/vPvB maddesi olarak mı yoksa PBT veya vPvB kriterlerini karşılayan bir madde olarak mı değerlendirilmesi gerektiğine karar vermek için tüm ilgili bilgiler dikkate alınmalıdır.

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'ün giriş bölümüne göre, uzman görüşünü kullanan bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının kullanımına ilişkin gereklilik, "Mevcut sonuçların bireysel sonuçlara bakılmaksızın, tek bir *Kanıt Ağırlığı* belirlemesinde bir araya getirileceği" anlamına gelmektedir. Bu normalde, mevcut bireysel verilerin P, B, T veya vP, vB kriterlerinin her biri ile ayrı ayrı karşılaştırılmasına gerek olmadığı, ancak ilgili kriterlerle tek bir karşılaştırma yapmak amacıyla tüm bilgilerin sırasıyla her bir özellik için bir araya getirildiği anlamına gelir. Bu, uygun olduğunda değerlendirmenin desteklenebilmesi için bilgilerin doğrudan P, B, T veya vP, vB kriterlerinin her biriyle karşılaştırılma seçeneğini hariç tutmaz. *Kanıt Ağırlığı* belirlemesinin, geçerli ve standart test verilerinin göz ardı edilmesini haklı gösterecek bir mekanizma olmadığı unutulmamalıdır. Verilerin kalitesi ve tutarlılığına uygun ağırlık verilmelidir.

Mevcut olan bilgilerin tümü veya bir kısmı için nicel *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımlarının kullanılması teşvik edilmektedir, ancak maddeye ilişkin bir sonucun elde edilmesi, özellikle çok farklı bilgi türlerinin mevcut olduğu ve bilgilerin sayısal olarak kriterlerle karşılaştırmanın mümkün olmadığı durumlarda uzman görüşüne ihtiyaç duymaktadır.

"KKDİK kaydı için bilgi gerekliliklerinizi yerine getirebilmek amacıyla hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen testlere alternatiflerin nasıl kullanılacağına" ilişkin [Uygulamalı Rehber](#), bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının oluşturulabilmesinde genel bir şema sağlar. *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının daha da geliştirilmesinin devam ettiği ve bununla ilgili daha fazla Rehber'in yakın gelecekte kullanılabilir hale gelebileceği unutulmamalıdır. Bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının uygulanmasına ilişkin temel bir ön koşulun, deneysel çalışmaların ve deneysel olmayan verilerin güvenilirliğinin ve uygunluğunun, [BG ve KGD Rehberi](#), R.4, R.7b ve R.7c Bölümleri uyarınca değerlendirilmesi olduğunun altı çizilmiştir. Bilgilerin PBT/vPvB değerlendirmesine uygunluğu ve güvenilirliği aşağıdaki alt bölümlerde daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Bu değerlendirme, değerlendirme raporunda iyi bir şekilde belgelendirilmelidir.

Kanıt Ağırlığı belirlemesi, Başlık [R.11.4.1.4](#)'te daha ayrıntılı olarak açıklanan belirli durumlar için üç özelliğin tümünü (yani kalıcılık, biyobirikim ve toksisite) birlikte dikkate almalıdır. Özellikle, bu özelliklerden biri veya daha fazlası için sadece tarama bilgisi mevcutsa ve aşağıdaki alt bölümlerde sağlanan tarama eşik değerleri bir sonuca varmak için uygulanıyorsa, üç özelliğin tümü birlikte düşünülmelidir.

İlgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünleri

PBT/vPvB değerlendirmesi ilgili her bir bileşenin, safsızlığın ve katkı maddesinin üzerinde gerçekleştirilmelidir. Örneğin, bir bileşen için kalıcılık değerlendirmesi ve başka bir bileşen için biyobirikim veya toksisite değerlendirmesi yapılmışsa, genel bir sonuca varılması mümkün değildir.

Bileşenler, safsızlıklar ve katkı maddeleri normalde $\geq$ %0.1 (a/a) konsantrasyonunda mevcut olduklarında PBT/vPvB değerlendirmesi için uygun kabul edilmelidir. Bu %0.1'lik (a/a) sınır, bu sınırın genel bir sınır olarak kullanılabilmesi için Avrupa Birliği mevzuatında tanınan köklü bir uygulamaya dayanılarak belirlenmiştir¹². Normalde $<$ % 0.1 (a/a) konsantrasyonlarının dikkate alınmasına gerek yoktur.

¹² Tarama bilgilerinden bozunma yarı ömrüne ilişkin değerlerin veya BCF değerlerinin hesaplanabilmesi teorik olarak mümkün olsa da, bu değerlerin kriterlerle doğrudan karşılaştırılmaması gerektiği unutulmamalıdır.

Bu, uygulamada kayıt ettirenin mevcut verileri %0.1 (a/a) konsantrasyonundaki tüm bileşenlere, safsızlıklara ve katkı maddelerine ilişkin kriterlerle karşılaştırması gerektiği anlamına gelir. Alternatif olarak, kayıt ettiren, KGR'de neden belirli bileşenlerin, safsızlıkların veya katkı maddelerinin $\geq$ %0.1 (a/a) konsantrasyonunda mevcut olduğunu veya belirli bileşenlerin oranlarının/bloklarının¹⁴PBT/vPvB değerlendirmesi ile ilgili olmadığını düşündüğüne dair bir gerekçe sunmalıdır.

PBT/vPvB değerlendirmesi amacı için **UVCB kimyasal maddelerini** (bileşimi bilinmeyen veya değişen, kompleks reaksiyon ürünleri veya biyolojik maddeler) veya **safsızlık oranlarını** maddelerin tanımlanmasına ilişkin KKDİK Yönetmeliği, Ek 6, Bölüm 2'deki bilgilere bağlı olarak tam olarak karakterize etmek ve tanımlamak her zaman gerekli veya mümkün olmayabilir. Bunun nedeni, (i) bileşenlerin/safsızlıkların sayısının nispeten büyük olabilmesi ve/veya (ii) bileşimin önemli bir kısmının bilinmemesi ve/veya (iii) bileşimin değişkenliğinin nispeten büyük veya az tahmin edilebilir olmasıdır. **Kayıt ettiren, tam bir kimyasal madde tanımlamasının tüm maddeler için mümkün olup olmadığına bakılmaksızın %0.1'in (a/a) üzerindeki konsantrasyonlarda bulunan tüm bileşenlere, safsızlıklara ve katkı maddelerine ilişkin bir PBT/vPvB değerlendirmesinin gerçekleştirebilmesi için çaba sarf etmelidir. Bölüm R.11.4.2.2, kayıt ettiren tarafından tam olarak tanımlanamayan madde oranları için PBT/vPvB değerlendirmesinin nasıl yapılacağına dair daha fazla bilgi sağlar.** Bu tavsiyenin belirli bir endüstri sektöründe uygulanmasına ilişkin bir örnek için lütfen *Uçucu yağlarla ilgili çevresel değerlendirme* rehberine bakınız¹⁵.

Belirli durumlarda, değerlendirme çabalarının orantılılığı ve dikkate alınan risk seviyesi açısından PBT/vPvB değerlendirmesi için eşik değerinin %0.1'in (a/a) üstüne çıkarılması veya altına düşürülmesi düşünülebilir. Örneğin, maddenin kullanım şekli ve PBT veya vPvB özelliklerine sahip bileşenlerin, safsızlıkların veya katkı maddelerinin potansiyel emisyonları göz önünde bulundurulabilir. Özellikle kullanımların önemli emisyonlara neden olacağı bilindiğinde veya beklendiğinde dikkatlice düşünülmelidir.

PBT/vPvB özelliklerine sahip tüm bileşenlerin, safsızlıkların ve katkı maddelerinin toplam miktarı için yükseltilmiş bir eşik değeri %10'u (a/a) geçmemelidir ve bunların imal edilen/ithal edilen madde içindeki toplam miktarı hiçbir durumda 1 ton/yıl'ı geçmemelidir. PBT/vPvB değerlendirmesiyle ilgili bilgilerin oluşturulabilmesi için azaltılmış bir eşik değeri gerekli olabilir, örneğin çok toksik maddeler için ve sınıflandırma ve etiketleme amacıyla oluşturulan toksisite bilgileri, PBT/vPvB değerlendirmesinde bu kadar düşük bir konsantrasyon sınırının tanımlanması amacıyla kullanılabilir.

¹³ %0.1 (a/a) sınırı, duruma özgü bir konsantrasyon sınırının oluşturulabilmesi için belirli bir nedenin (örneğin toksisiteye bağlı olarak) olmadığı mevzuatta belirtilmiştir. Bu genel konsantrasyon sınırının örnekleri, KKDİK Yönetmeliği, Madde 47 uyarınca yüksek önem arz eden başka bir madde kategorisidir, bu durumda 28848 sayılı SEA Yönetmeliği uyarınca karışımın Kanserojen/Mutajen (1A/1B) olarak sınıflandırmasını gerektiren bir karışımındaki Kanserojen/Mutajenik (kategori 1A/1B) bileşenlerinin varsayılan konsantrasyonu %0.1'dir (a/a). Ayrıca, KKDİK Yönetmeliği, Madde 15(2)(b), 27(3)(b) ve 46(6)(a), KKDİK kapsamındaki bazı yükümlülüklerle ilgili olarak karışımlardaki PBT/vPvB maddeleri için benzer bir ilke ve aynı konsantrasyon sınırı uygulamaktadır. İlave olarak, T-93/10, T-94/10, T-95/10 ve T-96/10 davalarında 7 Mart 2013 tarihli Genel Mahkeme Kararları (Yedinci Daire, genişletilmiş bileşim) (özellikle paragraf 117-121'ye bakınız), bir maddenin PBT/vPvB bileşenleri için bu yaklaşımın geçerliliğini doğrulamıştır.

¹⁴ "Bileşen oranları" terimleri, bir UVCB kimyasal maddesi için tüm bileşenlerinin ayrı ayrı tanımlanamadığı ve kimyasal madde kimliğinin bileşenlerin oranlarına/ gruplarına dayandırılması gereken bir durumu ifade eder. "Blok", orana/gruba benzer bir terimdir ve hidrokarbon blok yaklaşımında kullanılır (bkz. Bölüm R.11.4.2.2).

¹⁵ <http://echa.europa.eu/support/substance-identification/sector-specific-support-for-substance-identification/essential-oils>

Özellikle çok karmaşık UVCB kimyasal maddeleri için, bileşenlerin her birinin $< \%0.1$ (a/a) konsantrasyonunda mevcut olması ve bunların kimyasal analiz ile ayrı ayrı karakterize edilmemiş olması mümkündür. UVCB maddeler için, maddenin tamamı bile, yalnızca bu kadar düşük konsantrasyonlarda bulunan ayrı bileşenlerden oluşabilir. Bir UVCB kimyasal maddesinin tüm bileşenlerinin $< \% 0.1$ (a/a) konsantrasyonunda mevcut olması, kayıt ettireni PBT/vPvB değerlendirmesini gerçekleştirme yükümlülüğünden otomatik olarak muaf tutmaz. UVCB kimyasal maddesinin bir oranındaki bileşenlerin tümünün yapısal benzerliği (yani aynı karbon sayısına, zincir uzunluklarına, dereceye ve/veya dallanmaya veya stereoizomer bölgesine sahip bileşenler), bu bileşenlerin konsantrasyonlarının toplanması ve PBT/vPvB değerlendirmesinde bu bileşenlerin kapsanmasının gerekli olup olmadığının belirlenebilmesi için $\%0.1$ (a/a) sınırına sahip toplam konsantrasyon ile karşılaştırılması ihtiyacını tetikler. "KKDİK kaydı için bilgi gerekliliklerin yerine getirilebilmesi amacıyla hayvan testlerine alternatiflerin nasıl kullanılacağı" ile ilgili Uygulamalı Rehber'de ve "Maddelerin gruplanması ve çapraz okuma yaklaşımının açıklayıcı örneğine giriş notunda" belirtildiği gibi gruplamaya ve çapraz okumaya ilişkin kriterler bu oranların belirlenmesi ve gerekçelendirilebilmesi için, Başlık [R.11.4.2.2](#)'de sağlanan uygun yaklaşımlar da PBT/vPvB değerlendirmesi için uygulanmalıdır.

Benzer şekilde, her biri $\%0.1$ 'in (ağırlıkça) çok üzerinde olan konsantrasyonlarda bileşenler içeren bir **UVCB kimyasal maddesi**, ile her bir bileşenin $< \% 0.1$ (a/a) olduğu büyük oranlar, bileşenlerin ve küçük bileşenlerin hiçbir oranının bir endişeye neden olmayacağı yeterli güvenilirlikle gerekçelendirilmediği sürece "PBT/vPvB " olarak sonuçlandırılmaz. Örneğin, bir UVCB kimyasal maddesi, toplam $\%60$ (a/a) konsantrasyonunda bulunan on bileşen içerebilir ve bileşimin geri kalan $\%40$ 'ı tam olarak tanımlanmamış bileşenlerden oluşabilir. Tüm son küçük bileşenler, ayrı ayrı $< \%0.1$ (a/a) konsantrasyonunda mevcuttur, ancak yapısal olarak birbirine benzer olmaları beklenir ve dolayısıyla benzer bozunma, biyobirikim ve toksisite özelliklerine sahip olmaları beklenir. Sadece kimyasal maddenin en büyük bir kısmını oluşturan on bileşenin değil, aynı zamanda bileşimin kalan $\%40$ 'ının da gerektiği durumlarda Başlık [R.11.4.2.2](#)'de sağlanan uygun yaklaşımın kullanılmasıyla değerlendirilmesi ve test edilmesi gerekecektir.

UVCB kimyasal maddeleri için yukarıdaki iki paragrafta açıklanan aynı ilkeler, **iyi tanımlanmış maddelerin** bileşenleri ve bunların safsızlık oranları için de geçerlidir.

Bu bağlamda, tanımlanamayan bileşenlerin büyük oranlarının ağırlıkça $< \%0.1$ oranında mevcut olduğu durumlarda, değerlendirme çabalarının tutarlı kalması gerektiğine dikkat edilmelidir.

Yukarıda belirtildiği gibi gruplama veya çapraz okuma kriterleri ile belirlenen, bir oranın içindeki bireysel bileşenlerin yakın yapısal benzerliği, P, B ve T (veya vP ve vB) özelliklerine sahip bileşenlerin konsantrasyonlarının $\%0.1$ (a/a) eşik değeri ile karşılaştırabilmek için normal olarak toplanması gerektiği anlamına gelir. Benzer yapısal bileşenlere sahip maddeler (bileşenlerin fiziko-kimyasal, bozunma ve biyobirikim özellikleri ve etkileri açısından) tek bir maddeymiş gibi değerlendirilmelidir. Bu öneri, benzer bileşenlerin etki şeklinin aynı olduğu ve davranış özelliklerinin çok benzer olduğu, dolayısıyla insanların ve çevrenin sanki tek bir maddeye maruz kalmış olmasındaki etkileri tetikleyen bir maruz kalmaya neden olduğu varsayımına dayanmaktadır. Birçok düzenleyici faaliyetlerde (örneğin, CLP Tüzüğü (EC, 2012; (SEA Yönetmeliği, 2013) ECB, 2003; Feron ve ark., 2002) kullanılan karşılık gelen agrega etkilere yol açan bu agrega maruz kalma (agrega konsantrasyon) anlayışı, kullanılan ilave edilebilirlik kavramı ("ortak etki", "doz eklenebilirliği", "konsantrasyon eklenebilirliği", "toksisite eklenebilirliği") ile aynı bilimsel temele dayanmaktadır.

Bununla birlikte, PBT değerlendirmesindeki bozunma, biyobirikim ve (eko)toksosite kriterleri ile vPvB değerlendirmesindeki ilk iki özellik için çapraz okuma kriterleri karşılanmazsa, bu tür bir toplama uygulanamaz ve normal %0.1 (a/a) eşik değeri uygulanmalıdır.

Benzer tartışmalar **ilgili dönüşüm/bozunma ürünleri** için de geçerlidir. PBT/vPvB değerlendirmesi normal olarak her bir ilgili dönüşüm veya bozunma ürünü için yapılmalıdır.

Bir dönüşüm/bozunma ürününe ilişkin kalıcılık değerlendirmesi ve başka bir dönüşüm/bozunma ürününe ilişkin biyobirikim veya toksisite değerlendirmesi yapıldıysa, maddeye ilişkin genel bir sonucun elde edilmesi mümkün değildir.

Kayıt ettiren, ilgili mevcut verileri sırasıyla her bir ilgili dönüşüm/bozunma ürünü için (veya nihai olarak tanımlanamaması durumunda: her bir grup veya dönüşüm veya bozunma ürünleri bloğu için) PBT/vPvB kriterleri ile karşılaştırmaya çalışmalıdır. Kayıt ettiren, oluşan bozunma/dönüşüm ürünlerinin (veya bunların gruplarını/bloklarını) PBT/vPvB değerlendirmesi ile ilgili olmadığını düşünürse, PBT/vPvB değerlendirmesinde neden ilgili olmadıklarını da açıkça açıklamalıdır.

Mevcut ve ilgili tarama bilgileri ile diğer bilgiler, kayıt ettirenin [Tablo R.11-2'de](#) verilen tarama eşik değerlerini kullanarak maddenin kalıcı olmadığı sonucuna varmasına izin veriyorsa, maddenin hızlı bir şekilde mineralize olduğu ve PBT/vPvB değerlendirmesi için ilgili bozunma/dönüşüm ürünlerinin oluşmasının olası olmadığı varsayılabilir.

Bununla birlikte, mevcut ilgili tarama bilgileri veya diğer bilgiler (hidroliz testlerinden ve saha verilerinden elde edilen bilgiler dahil), PBT/vPvB değerlendirmesi ile ilgili dönüşüm veya bozunma ürünlerinin gerçekten oluştuğunu gösterebilir. Bu göstergeler, kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesinde nitel veya nicel olarak ele alınmalıdır.

Yeni bozunma simülasyon testinin gerekli olduğu durumlarda kayıt ettirenin KKDİK Yönetmeliği, Madde 14(3) kapsamındaki yükümlülüğünü takiben, kayıt ettirenin kendine ait PBT/vPvB değerlendirmesine ilişkin dönüşüm ve bozunma ürünleri, KKDİK Yönetmeliği uyarınca test yöntemlerinin belirlenmesine bağlı olarak 11 Aralık 2013 tarihli Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik'e göre yürütülen C.23, C.24 ve C.25 testlerinde tanımlanması gereken ürünlerdir. Özellikle C.24 sayılı testin, *"... genel olarak, herhangi bir numune alma zamanında toplam su-çökelti sisteminde uygulanan radyoaktivitenin $\geq$ %10'unda tespit edilen dönüşüm ürünlerinin, aksi makul bir şekilde gerekçelendirilmedikçe tanımlanmasına ilişkin gerekliliği, çalışma sırasında sürekli olarak artış gösteren dönüşüm ürünlerinin konsantrasyonlarının yukarıda verilen sınırları aşmadığı durumlarda bile kalıcılığı gösterebilmesi sebebiyle tanımlama için dikkate alınmasını ve duruma göre bir değerlendirmenin yapılmasını"* gerektirdiğinden söz edilmelidir.

İkinci durum, kayıt ettirenin PBT/vPvB değerlendirmesi amacıyla yeni bozunma simülasyon verileri oluşturmasının gerekli olduğu durumlarda geçerlidir çünkü daha önce maddenin PBT/vPvB özelliklerine sahip olabileceği sonucuna varmış olacaktır,

Yukarıda bahsedilen standart bozunma simülasyon testleriyle karşılaştırılabilir testlerden elde edilen bilgiler kayıt ettirende mevcuttur veya kayıt ettiren, bozunma simülasyon test verileri dışında KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 2.1 ve ilgili dönüşüm/bozunma ürünlerinin tanımlanabilmesine ilişkin yukarıda bahsedilen standart test rehberlerinin ilkeleri uyarınca bozunurluğa ilişkin yeni bilgileri oluşturmanın daha uygun olduğunu göz önünde bulundurur (diğer olasılıklar için bkz. Bölüm [R.11.4.1.1](#)) ve bozunma ürünleri analoji yoluyla uygulanmalıdır.

İlgili kuruluşların, KKDİK Madde Değerlendirmesi ve Yüksek Önem Arz Eden Maddeleri (SVHC) Tanımlama süreçleri kapsamında Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik'in hükümlerine veya ilgili bir dönüşüm/bozunma ürününün ne olduğunun tanımlanmasına ilişkin diğer standartlara bağlı olmadıkları, ancak PBT/vPvB değerlendirmeleri için hangi dönüşüm/bozunma ürünlerinin ilgili olduğunu duruma göre tanımlamak için gerekçelendirilmiş diğer sınırlarını (konsantrasyon veya oluşum hızı) kullanma imkanına sahip oldukları göz önünde bulundurulmalıdır (örneğin, bkz. Bis(pentabromofenil) eterin Yüksek Önem Arz Eden Madde¹⁶ olarak tanımlanmasına ilişkin Destek Doküman).

Dönüşüm/bozunma ürünleri ile ilgili olarak UVCB kimyasal maddeleri veya çeşitli bileşenler içeren çok bileşenli maddeler gibi belirli madde özelliklerine sahip maddeler ile suda çözünürlüğü düşük olan, yüksek yüzeye tutunmaya ve uçuculuğa sahip maddelerin değerlendirilmesine ve test stratejilerine ilişkin rehberlik Başlık [R.11.4.2](#)'de sağlanmaktadır.

R.11.4.1.1 Kalıcılık değerlendirme (P ve vP)

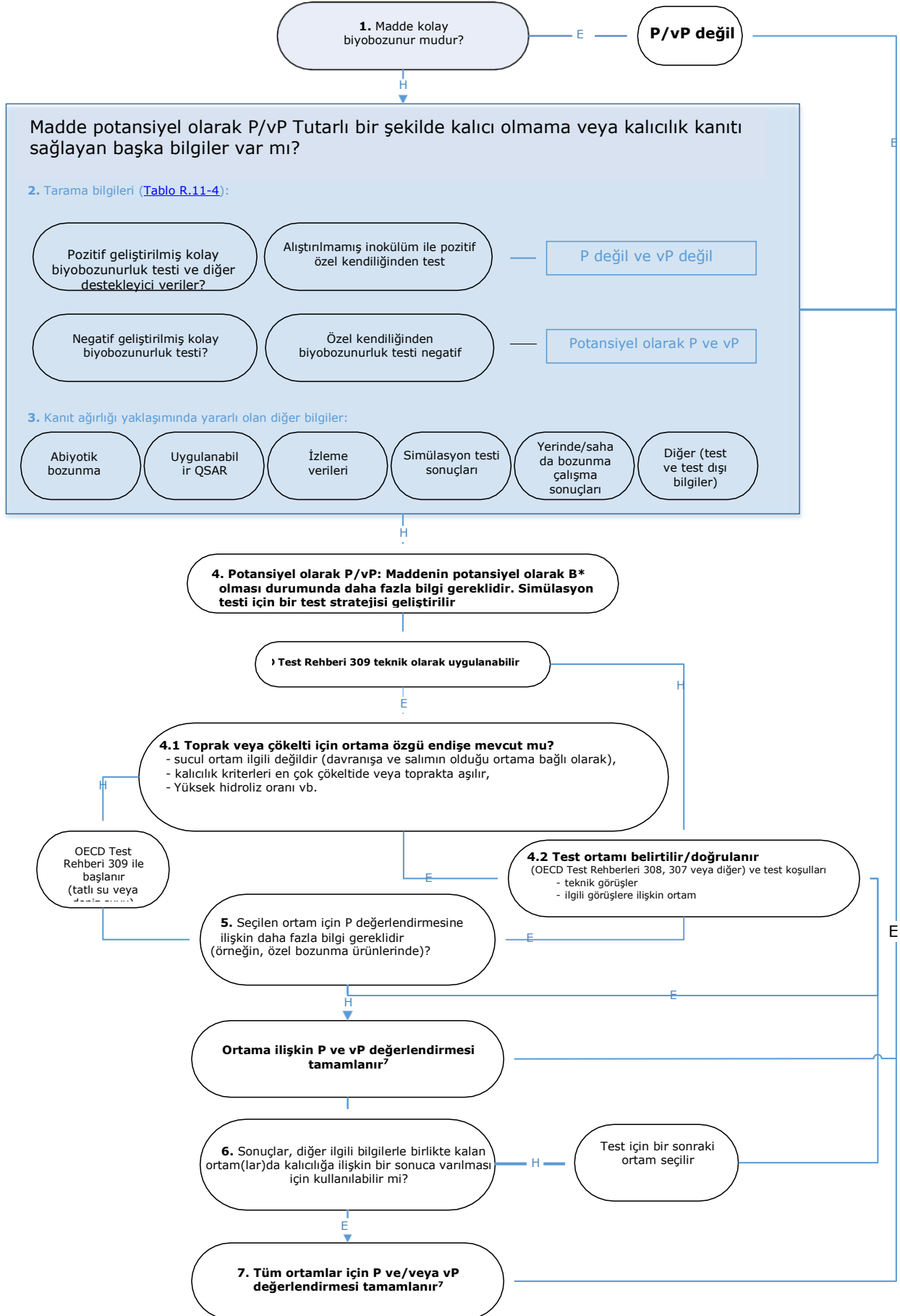
R.11.4.1.1.1 Kalıcılık değerlendirme için bütünleşik değerlendirme ve test stratejisi (BTS)

PBT/vPvB değerlendirme bağlamında bozunurluk değerlendirmesine ve testine ilişkin bir strateji [Şekil R.11-3](#)'te önerilmektedir. Kalıcılık hususunda kesin bir sonuca varılincaya kadar değerlendirmeye ve teste yönelik kademeli bir yaklaşım gereklidir.

Yalnızca tarama bilgilerinden oluşan mevcut veriler, esas olarak "P değil ve vP değil" veya "P veya vP kriterlerini karşılayabilir" sonucuna ulaşabilmek amacıyla kullanılabilir. Taramayla ilgili son sonucun ardından, genel olarak daha yüksek kademeli bilgilerin sunulması gerekir. Su (deniz suyu), çökelti (deniz çökeltisi) ve toprak olmak üzere üç ortamın (veya beşi, deniz suyu ortamları ile) hepsinde P/vP değerlendirmesini "P/vP değil" olarak sonuçlandırabilmek için uygun verilerin mevcut olması gerekir. Bir veya iki ortamdan elde edilen normal durum simülasyon testi verileri de dahil olmak üzere mevcut veriler yorumlanabilir, böylece daha yüksek kademeli testlerden elde edilen verilerin bulunmadığı, tüm ortamlara ilişkin verilerin doğrudan mevcut olmadığı veya verilerin üç (beş) ortamın tümü için bir sonuca varılmasında neden gerekli olmadığına ilişkin diğer bir gerekçenin bulunduğu kalan ortam(lar) üzerinde bir sonuca varılabilir. Ters bir durumda, bir ortam için "P" veya "vP" sonucuna ulaşırsa, normalde başka bir test veya diğer çevresel ortamların kalıcılığının değerlendirilmesi gerekli değildir. Bazı durumlarda, sonraki bölümde açıklandığı ve [Şekil R.11-3](#)'teki BTS'de gösterildiği gibi bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımındaki diğer yararlı bilgilerle birlikte tarama bilgilerine (örneğin, kendiliğinden biyobozunurluk testleri) bağlı olarak bir "P" veya "vP" sonucunu çıkarmak mümkün olabilir.

Birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddelere ilişkin sağlanan rehberlik, maddenin/maddelerin değerlendirilmesinin ve test edilmesinin hedeflendiği "kısım(lar)ına" uygulanır. Uygun bir değerlendirme yaklaşımının seçimine ilişkin kriterler Bölüm [R.11.4.2.2](#)'de verilmiştir.

¹⁶ <https://echa.europa.eu/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e1807dd2e6>



*Biyosidal Ürünler Yönetmeliği (BPR) kapsamında, P kriterlerinin, T kriterinin (potansiyel olarak) karşılandığı durumlarda da değerlendirilmesi gerektiğine dikkat etmek önemlidir.

Şekil R.11—3: Kalıcılık değerlendirmesi için Bütünleşik Değerlendirme ve Test Stratejisi - veri kullanımını en üst seviyeye çıkarılması ve test edilmesi.

Kalıcılığın bütünleşik değerlendirmesi ve test edilmesi - Şekil R.11-3'e İlişkin Açıklayıcı Notlar.

1. Kolay biyobozunurluk kanıtı

Madde kolay biyobozunursa veya 10 günlük pencerenin dışında kolay biyobozunurluk kriterleri yerine getiriliyorsa, PBT/vPvB değerlendirmesi için başka bir biyobozunurluk testinin gerçekleştirilmesine ilişkin bir neden yoktur. Sonuç, maddenin genel olarak Kalıcılık (P veya vP) kriterlerini karşıladığının kabul edilmemesidir ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'deki R.7.9.4 ve R.7.9.5 Başlıkları ile çok bileşenli maddelere ilişkin Başlık [R.11.4.2.2](#)'ye bakınız)

2. Diğer tarama bilgileri ([Tablo R.11-4](#)):

BTS'yi takiben ve tarama bilgilerine bağlı olarak, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R7b, Başlık R.7.9.4 ve R.7.9.5, [Tablo R.11-4](#)'te açıklanan kriterlere ve koşullara göre madde potansiyel olarak P/vP veya P/vP değildir olarak sonuçlandırılabilir. Aşağıda madde imleri ile işaretli Açıklayıcı Notlar dikkate alındıktan sonra ve bir maddenin "P olmadığı" veya "vP olmadığı" sonucuna varılmadan önce, izleme verilerinden veya diğer mevcut bilgilerden bu sonuca karşı bir kanıtın var olup olmadığı dikkatlice incelenmelidir (daha fazla bilgi için aşağıdaki 3-7 noktalarına bakınız). Kalıcılığa ilişkin sonuç bir *Kanıt Ağırlığı'ndaki* kalıcılık ile ilgili mevcut tüm bilgilerle birleştirildiğinde bir veya daha fazla çevresel ortamı kapsayabilir.

Maddenin, kolay biyobozunurluk testlerinden başka biyobozunurluk tarama testlerinde bozunduğu doğrulanırsa, sonuçlar maddenin ortamda kalmayacağını gösterilebilmesi için kullanılabilir. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Bölüm R.7.9.4 ve R.7.9.5'te açıklanan özel geliştirme koşulları bu amaçla kullanılabilir. Örneğin, geliştirilmiş bir kolay biyobozunurluk testinde Bölüm R.7b'de belirtilen koşullar altında elde edilen % 60'tan fazla nihai biyobozunurluk (ThOD, CO₂ gelişimi) veya % 70 nihai biyobozunurluk (DOC giderme) sonucu, P kriterlerinin yerine getirilip getirilmediğinin belirlenebilmesi için kullanılabilir ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'deki Başlık R.7.9.4 ve Başlık R.7.9.5'e bakınız). İyileştirmeler ayrıca standart hale getirilmiş deniz suyundaki biyobozunurluk testlerine de (OECD Test Rehberi 306, Deniz Suyu CO₂ Gelişim Testi, Deniz Suyu BODIS testi ve Deniz Suyu CO₂ Headspace testi) uygulanabilir.

- **Kolay biyobozunurluk testi verilerinin değerlendirilmesi** - Yalnızca bir Zahn-Wellens testi (OECD Test Rehberi 302B) veya MITI II testi (OECD Test Rehberi 302C) sonuçları (SCAS testi değil), özel ilave koşulların yerine getirilmesi şartıyla maddenin P kriterlerini karşılamadığının doğrulanabilmesi için kullanılabilir. Zahn-Wellens testinde, 7 gün içinde %70 mineralizasyon (DOC giderme) seviyesine ulaşılmalı, logaritmik fazı 3 günden uzun olmamalı ve bozunma meydana gelmeden önce testteki giderme yüzdesi % 15'in altında olmalıdır (inokülümün önceden alıştırılmasına izin verilmez). MITI II testinde, 14 gün içinde %70 mineralizasyon seviyesine (O₂ alımı) ulaşılmalı ve logaritmik fazı 3 günden uzun olmamalıdır (inokülümün önceden alıştırılmasına izin verilmez). Kendiliğinden biyobozunurluk testindeki bozunma eksikliği ($\leq$ %20), ortamdaki bozunmanın yavaş olacağına dair kanıt sağlayabilir (ana metindeki "Kendiliğinden biyobozunurluk testleri" başlığı altındaki diğer değerlendirmelere bakınız). Bununla birlikte, birçok PBT/vPvB maddesinin çok düşük çözünürlüğünün, bunların bulunabilirliğini ve dolayısıyla testteki bozunabilirliklerini azaltabileceği belirtilmelidir. Kendiliğinden biyobozunurluk testinde bozunma olmaması, maddenin kalıcı olduğu anlamına gelmeyebilir ve bazı durumlarda daha fazla test yapılması gerekebilir.
- **Geliştirilmiş tarama testleri** - Geliştirilmiş tarama testlerinden elde edilen pozitif sonuçlar, maddenin P/vP olmadığı sonucuna varılması için diğer destekleyici bilgilerle birlikte kullanılabilir. Ancak, aşağıdaki koşulların karşılanması önemlidir: 1) iyileştirmeler yalnızca uzatılmış bir test süresi veya artırılmış bir test kabı boyutu ile ilgili olmalıdır, 2) Test önceden alıştırılmamış/önceden maruz bırakılmamış inokülümle yapılmalıdır, 3) test süresi hiçbir zaman 60 günü aşmamalıdır ve 4) kolay biyobozunurluk testleri için belirlenen test kriterleri, yani analite bağlı olarak %60 veya %70 bozunma, 10 günlük pencere olmadan uygulanmalıdır.

Sonuçların negatif olması halinde maddenin kalıcı olduğuna veya kalıcı olmadığına dair kesin bir sonuca varmak genel olarak mümkün değildir ve daha fazla test yapılması gerekecektir. Geliştirilmiş tarama testleri hakkında daha fazla bilgi [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'nin Başlık R.7.9.4'ünde ve Başlık R.7.9.5'inde bulunabilir.

3. Kanıt Ağırlığı yaklaşımı için yararlı diğer bilgiler (kapsayıcı değil)

Test verileri, test dışı veriler ve izleme verileri dahil olmak üzere (biyo)bozunurluk hakkındaki mevcut tüm bilgiler dikkate alınmalıdır. Genel değerlendirme, tutarlı bir şekilde mevcut olan bilgilerin kalıcılığın olduğuna veya olmadığına ilişkin kanıtların sağladığını ve P/vP değerlendirmesinin sonuçlandırılmasına izin verme veya daha fazla testin gerekli olduğunu belirtme hususunda yeterli olduğunu gösterebilir. Daha fazla test gerekiyorsa, aşağıdaki 4. adımdan başlanarak BTS'yi takiben bir test stratejisi geliştirilmelidir.

- **(Q)SAR (nicel yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) ve yapı-aktivite ilişkileri (SAR)) tahminlerinin kullanımı** - Özel P/vP taraması için uygun nicel yapı-aktivite ilişkilerini (QSAR) açıklayan "Tahmin modellerine bağlı değerlendirme (QSAR, SAR)" hakkındaki aşağıdaki Bölüm R.11.4.1.1.4'e bakınız.
- **Saf kültür verilerinin kullanımı** - Saf kültür(ler) ve tek tür veya türlerin karışımı ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, kalıcılık değerlendirmesi dahilinde tek başlarına kullanılamaz, ancak *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak düşünülmelidir.
- **Anaerobik bozunma ile ilgili bilgilerin kullanımı** - Anaerobik bozunma çalışmalarından elde edilen veriler, kalıcılık değerlendirmesinde tek başlarına kullanılamaz, ancak *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak düşünülmelidir.
- **Diğer herhangi bir bozunurluk çalışmasına ilişkin bilgilerin kullanımı** - Yukarıda açıklananlar dışındaki bozunma çalışmalarından elde edilen veriler, kalıcılık değerlendirmesinde tek başlarına kullanılamaz, ancak *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak düşünülmelidir (örneğin, OECD Test Rehberi 314) .
- **Abiyotik bozunma** - P/vP taraması endişesi, tek başına hidroliz yoluyla ana maddenin önemli ve yüksek bir kaybı ile giderilemez. Hidroliz testinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir (örneğin, buharlaşma veya cam eşyaya emilimden kaynaklanan kayıplarla ilgili endişelerin giderilmesi için kütle dengesi gereklidir). Hızlı hidrolizin ayrıca çevreyle ilgili tüm pH değerlerinde de gösterilmesi gerekir. Maddenin davranış özelliklerinin çökeltide veya toprakta hidroliz hızının azalmasına neden olup olmayacağını veya DOC'nin nehir veya deniz suyu gibi sucul ortamlardaki oranı benzer şekilde etkileyip etkilemeyeceğini incelemek için ilave kanıtlara ihtiyaç vardır. İlave çalışmalar, örneğin çözünmüş organik karbon/yüzeye tutunma işlemlerinin hidroliz hızları üzerindeki etkisinin incelenmesi bunun için gerekli olabilir. Bir hidroliz testinde elde edilen bozunma yarı ömürleri Ek 13'teki kalıcılık kriterleriyle karşılaştırılmaz. Abiyotik bozunma birincil bozunma olduğundan, PBT/vPvB özelliklerine sahip kararlı bozunma ürünlerinin potansiyel oluşumuna dikkat edilmesi gerekecektir. Hidroliz ürünleri, test rehberlerinde yer alan tavsiyelere göre tanımlanmalıdır (örneğin, OECD Test Rehberi 111).
- **Diğer abiyotik verilerin kullanımı** - Diğer abiyotik çalışmalardan elde edilen veriler (örneğin, ışıkla bozunma, oksidasyon, indirgeme) kalıcılık değerlendirmesi dahilinde tek başına kullanılamaz, ancak *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak kullanılabilir. Farklı çevresel ortamlarda bulunan ışıktaki büyük farklılıklar nedeniyle, fotoliz verilerinin kullanımı genel olarak kalıcılık değerlendirmesi için tanınmamaktadır. Bu, [BG ve KGD Rehberi'nin](#) R.7b Bölümü'nde daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.
- **Saha çalışmaları** - Saha çalışmalarından elde edilen veriler (örneğin mezokozm), *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak kullanılabilir. Bu, aşağıda "Kalıcılığa ilişkin saha çalışmaları" adlı Başlık [R.11.4.1.1.5'te](#) daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.
- **İzleme verileri** - Bir *Kanıt Ağırlığı* analizinin bir parçası olarak kullanılan izleme verileri, uzak bölgelerde bir maddenin bulunduğunu gösteriyorsa (yani, nüfuslu alanlardan ve bilinen nokta kaynaklarından, örneğin İskandinav'daki Arktik Denizi veya Arktik altı/Arktik göllerinden uzak mesafede), bu maddeyi P veya vP olarak sonuçlandırmak mümkün olabilir. Kaynaklara daha yakın alanlarda elde edilen izleme verileri, P/vP değerlendirmesi için de yararlı olabilir ve sonuçları desteklemek için tek bir kanıt satırı olarak kullanılabilir (her iki durumda: P/vP veya P/vP değil).

P/vP-değerlendirmesinde izleme verilerinin kullanımı birçok belirsizliği kapsar ve izleme verileri temelindeki sonuçlar, yalnızca madde dağılımı ve taşıma davranışı hakkında yeterli anlayış olduğunda ve sunulan izleme verilerindeki belirsizliklerin yeterli bir şekilde ele alınması koşuluyla geçerli olmalıdır. İzleme verilerinde bir maddenin tespit edilememesi, bir maddenin kalıcı olmadığı anlamına gelmediğinden dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (örneğin, analitik yöntemlerdeki eksiklikler ortamdaki maddelerin izlenmesini etkileyebilir). İzleme verileri, çevresel ortamdaki veya biyotadaki madde seviyelerinin yükseldiğini gösteriyorsa, bu tür bir zaman eğiliminin nedenleri, hacimlerin, kullanımların ve salımların zaman eğilimleri hakkındaki bilgilere göre çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. İzleme verilerinin maddenin vP kriterini karşıladığını veya duruma bağlı ve diğer destekleyici bilgilere ilave olarak (ve herhangi bir çelişkili veri olmadan) P kriterinin yerine getirildiğini açıkça göstermesi durumunda, simülasyon bozunma verilerinin oluşturulması gerekli olmayabilir. İkinci durumda, P/vP kriterlerinin yerine getirilmesine ilişkin sonuçlar, izleme verilerine, maddenin dağılımına/taşıma davranışına ilişkin bilgilere ve ayrıca *Kanıt Ağırlığı* analizinin bir parçası olarak kullanılan diğer destekleyici bilgilere dayanılarak çıkarılabilir.

4. P/vP sonucuna varılabilmesi için gerekli olan diğer bilgiler - Aşağıda açıklandığı üzere geliştirilmesi gereken test stratejisi

BTS'nin 1'den 3'e kadar olan adımlarına göre daha fazla bozunma testi gerekliyse, kalıcılık üzerine bir test stratejisi geliştirilmelidir. Test stratejisi, testte mümkün olan en az çabayla kalıcılık sonucuna varmayı amaçlamalıdır ve aynı zamanda tüm çevresel ortamlardaki (deniz suyu, tatlı su veya nehir ağzı suyu, deniz çökeltisi, tatlı su veya nehir ağzı suyu çökeltisi ve toprak) kalıcılığın değerlendirilmesini kapsamalıdır.

4.1. İlgili herhangi bir özel çevresel ortamın/ortamların tanımlanması

Bu paragraf, BTS'nin daha ileri testlere duyulan ihtiyacın belirlendiği ve test ortam(lar)ı hakkında bir karar verilmesi gereken kısmını açıklar.

Genel olarak, teknik olarak uygunsa, OECD Test Rehberi 309 ile teste başlanması önerilir. Bununla birlikte, OECD Test Rehberi 309'un maddenin ortamdaki kalıcılığını yansıtacak araçlar sağlamadığına dair kanıt varsa, diğer çevresel ortamlar ilk test ortamı olarak kabul edilebilir. Örneğin, su dışındaki ortam(lar)da bir P/vP kriterinin aşılması bekleniyorsa veya madde çevresel olarak ilgili koşullarda hızla hidrolize uğruyorsa, bu durum test stratejisinde dikkate alınmalıdır. Maddenin davranışına ve salımına bağlı olarak, sucul ortamın hiçbir şekilde ilgili bir çevresel ortam olmadığı kabul edilirse, bu da test stratejisinde dikkate alınmalıdır. Aşağıdaki bölümde açıklandığı gibi, potansiyel P/vP maddelerinin çoğu için durumun böyle olması beklenmemektedir. OECD Test Rehberi 309 teknik olarak uygun değilse, ilk önce test edilecek en uygun çevresel ortamın seçimi gerekçelendirilmelidir (Adım 4.2).

OECD Test Rehberi 309 aşağıdaki nedenlerden dolayı tercih edilmelidir:

- ☐ Öncelikle sucul ortam, büyük küresel su hacmi nedeniyle ilgili bir çevresel ortam olarak kabul edilir: varsayılan olarak sucul ortam, doğrudan veya dolaylı olarak önemli miktarda emisyon alır ve maddeyi örneğin biriktirme ve boşaltma yoluyla taşınmasını/dağılmasını sağlar (maddenin davranışına ve salımına bağlı olmadığı sürece, sucul ortamın hiçbir şekilde ilgili bir çevresel ortam olmadığı kabul edilir). Bir madde suya girdikten sonra orada çok uzun süre kalabilir ve çökelti veya (hava yoluyla) (hava aracılığıyla) toprak ortamları gibi diğer çevresel ortamlara (çevresel taşıma, dağılım ve dağıtım prosesleri yoluyla) ulaşmadan önce uzun mesafelere yayılabilir;

- Özellikle yüzeye tutunma eğiliminde olan suda çözünürlüğü düşük maddeler için OECD Test Rehberi 309 (varsayılan 15 mg kuru ağırlık/L konsantrasyonu ile, OECD Test Rehberi 309 ile ilgili aşağıdaki bölüme bakınız) potansiyel özütlenemeyen maddelerin oluşumunu en aza indirir. OECD Test Rehberleri 307 ve 308 çalışmalarında önemli seviyelerde özütlenemeyen kalıntılar oluşuyorsa, bunun yorumlanabilmesi ve KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'teki bozunma yarı ömürleri kriterleriyle karşılaştırılması zor olabilir;
- OECD Test Rehberi 309, aerobik koşullar altında gerçekleştirilir ("anaerobik" seçeneği yoktur). P değerlendirmesinin önce aerobik bozunmayı dikkate alması gerektiğinden, bu ilgili bir test koşulu olarak kabul edilir. Genel olarak, yalnızca anaerobik koşulları kullanan bir test ilk adım olarak gerekli değildir. Daha fazla bilgi için, aşağıdaki "aerobik ve anaerobik koşullar" altında Başlık [R.11.4.1.1.3'e](#) bakınız

Bu aşamada, kullanımların/salımların tamamen yokluğunun ve dolayısıyla belirli bir çevresel ortamı test etme ihtiyacının hariç tutulmasının tartışılmadığına dikkat edilmelidir. Maruz kalmaya bağlı testlerin hariç tutulmasına ilişkin daha fazla bilgi bu Rehber'de Başlık [R.11.3](#) altında bulunabilir.

Bozunma ve çevresel izleme verilerinden, KGR'de tahmin edilen emisyonlardan, dağılım modellemesi verilerinden (örneğin, Mackay Seviye III) ve fiziko-kimyasal bilgilerden elde edilen bilgiler, bir çevresel ortamda (pelajik yüzey suyu, pelajik deniz suyu, çökelti) kalıcılık için özel bir endişenin olup olmadığının belirlenebilmesi için değerlendirilmelidir. Değerlendirmenin yürütücü faktörü, mümkün olan en az test çabasıyla üç (beş) çevresel ortamın tümü için bir sonuca varılması gerektiğidir. Kalıcılığa ilişkin özel bir endişe normalde, P/vP kriterlerinin aşılma olasılığının en yüksek olduğu veya bozunma yarı ömrünün kriterlere en yakın olduğu (kriterler aşılmadıysa) çevresel ortam için mevcuttur. En ilgili maruz kalmanın çevresel ortam(lar)ının dikkate alınması, teste ilişkin özel çevresel ortamın tanımlanmasında da rol oynayabilir. İstisnai durumlarda, belirli bir çevresel ortamda maruz kalmanın olmaması, belirli ortamların P/vP değerlendirmesinin dışında bırakılması için kabul edilebilir olabilir.

Aşağıdaki kanıtlar, belirli bir endişe kaynağı olan potansiyel çevresel ortamın tanımlanmasında yardımcı olabilir:

- Mevcut herhangi bir bilgi, (abiyotik ve biyo-) bozunurluk hızlarının/yarı ömürlerinin, belirli bir çevresel ortam için P/vP kriterlerini karşılamasının beklendiğini göstermektedir;
- Kalıcılığı gösteren çevresel izleme verileri muhtemelen bir madde için belirli bir çevresel ortamda yer alır;
- Çevresel bir ortama doğrudan boşaltılması beklenir;
- Yaşam döngüsü iyi karakterize edilmiştir ve çevresel emisyon ve maruz kalma değerlendirmesi (çevresel davranış, modelleme ve/veya izleme verileri dahil) özel bir çevresel ortamın maruz kaldığını göstermektedir.

Simülasyon bozunurluk testi için yüzey suyu dışında herhangi bir çevresel ortam seçilirse, bir gerekçe sağlanmalıdır (aşağıdaki 4.2 adımına bakınız).

4.2. Test ortamı belirtilir/doğrulanır

Yukarıda açıklandığı gibi (adım 4.1), OECD Test Rehberi 309 tercih edilen testtir. Daha fazla test için başka bir test seçilirse, bu gerekçelendirilmelidir. Olası nedenler aşağıda listelenmiştir:

- OECD Test Rehberi 309 tipik olarak 1 - 100 µg/L arasındaki ve tercihen < 1-10 µg/L aralığındaki konsantrasyonlarda gerçekleştirilir (biyobozunurluğun birinci dereceden kinetiği takip etmesini sağlamak için).
- Genel olarak, bir maddenin suda çözünürlüğü çok düşük olduğunda (tipik olarak 1 µg/L'nin altında), pelajik test (OECD Test Rehberi 309) yerine çökelti (OECD Test Rehberi 308) ve/veya toprak (OECD Test Rehberi 307) üzerinde test yapılması gerekebilir. Analitik nicel yöntemlerin tespit sınırları, test düzeneği tasarlanırken dikkate alınmalıdır.

- Sucul test teknik olarak uygun değildir. Teknik olarak uygulanabilirlik, güvenilir sonuçların elde edilebilmesi amacıyla yüzey suyunda bir testin gerçekleştirilebilmesi için makul çabaların harcadığı uygun analitik yöntemlerin ve diğer test prosedürlerinin geliştirilmesinin imkansız olduğu anlamına gelir. Uygun analitik yöntemler, uygun bir hassasiyete sahip olmalı ve konsantrasyondaki ilgili değişiklikleri (metabolitler dahil) tespit edebilmelidir.
- Mevcut verilerden (örneğin, literatür) elde edilen göstergeler, kalıcılığın doğrudan veya dolaylı maruz kalma kanıtları dahil olmak üzere farklı bir çevresel ortamda (yani toprakta veya çökeltide) meydana gelebileceğini gösterir.
- Madde, testin gerçekleştirilebileceği test maddesi konsantrasyonunu etkileyen çok bileşenli/UVCB'dir (yani tek bileşenli maddelerin farklı suda çözünürlüklerinden dolayı).

Lütfen aşağıdaki Bölüm [R.11.4.1.1](#)'deki simülasyon testi stratejisine ilişkin diğer hususlara da bakınız.

5. Test edilen çevresel ortamın kalıcılığına ilişkin bir karar vermek için daha fazla bilgiye ihtiyaç var mı?

Gerçekleştirilen testlerden elde edilen bilgiler değerlendirilmeli ve sonuçlar P/vP için KKDİK Yönetmeliği, Ek 13 kriterleri ile karşılaştırılmalıdır:

- Madde veya bozunma ürünlerinin kalıcı veya çok kalıcı olduğu sonucuna varılırsa, kalıcılık değerlendirmesi için başka testlerin gerçekleştirilmesine gerek yoktur.
- Maddenin ve bozunma ürünlerinin test edilen çevresel ortamda kalıcı olmadığı sonucuna varılırsa, kalan ortamlarda herhangi bir endişenin olmadığı doğrulanmalıdır (bkz. Adım 6).

6. Test edilmemiş çevresel ortamlara ilişkin kalan endişe

Mevcut bilgilerin, test verilerinin bulunmadığı kalan ortamların tümüne veya bir kısmına ilişkin kalıcılık değerlendirmesinin sonuçlandırılabilmesi için yeterli olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Bir çevresel ortamda P ve/veya vP kriterlerinin karşılandığı sonucuna varılabilirse, diğer ortamlar için daha fazla bilgiye gerek yoktur (bkz. yukarıdaki adım 5).

Genel olarak, tek bir simülasyon bozunurluk çalışmasının sonuçları, diğer çevresel ortamlarda doğrudan tahmin edilemez. Bununla birlikte, çalışma için çevresel olarak gerçekçi koşullardaki çevresel ortamın seçilmesi ve sonuçların/boşlukların yorumlanmasının uygun gerekçelerle desteklenmesi şartıyla, bu sonuçlar diğer ortamlarda kalıcılığa ilişkin bir sonuca varılabilmesi hususunda yeterli olabilir. Birden fazla simülasyon testi verilerinin mevcudiyeti veya oluşturulması, bir veya daha fazla çevresel ortam için çevresel bozunma yarı ömürlerine ilişkin uzman kararı ile *Kanıt Ağırlığına* bağlı daha fazla sonucun elde edilmesine izin verebilir. Akış şemasının bu noktasında, verilerin bir, iki veya beş çevresel ortamı kapsayıp kapsamadığına dair duruma göre bir karar verilmelidir.

Gerekliğin, üç (beş) çevresel ortamın tümü için bir sonuca varılması olduğu vurgulanmalıdır (bkz. KKDİK Yönetmeliği, Ek 1, Bölüm 3.0.2). Test edilen ilk ortam için "P değil" sonucuna varılabiliyorsa, ancak mevcut veriler (bir) diğer ortam(lar)da sonucun elde edilmesi için yeterli değilse, herhangi bir sonucun elde edilemediği ortamlara ilişkin değerlendirmenin tamamlanabilmesi amacıyla daha fazla veri üretilmesi gerekir.

Maruz kalmanın olmamasına bağlı olarak özel çevresel ortam(lar)ın P/vP değerlendirmesinden hariç tutulması, yalnızca çok istisnai durumlarda ve gerekçelendirme üzerine kabul edilebilir. Belirli çevresel ortam(lar)da maruz kalmanın olmamasına ilişkin gerekçe, normal nicel risk değerlendirmesinin amacından farklıdır, çünkü (potansiyel) PBT/vPvB maddeleri ve dolayısıyla PBT/vPvB değerlendirmesi için çok uzun bir zaman diliminde gerçekleşen dağılımın dikkate alınması gerekir.

7. P ve vP kriterlerine karşı değerlendirme

Simülasyon verilerinden elde edilen yarı ömür (ömürler), P veya vP kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığının belirlenebilmesi amacıyla üç (beş) çevresel ortam için KKDİK Yönetmeliği, Ek 13 kriterlerine göre değerlendirilir. Bir maddeye ilişkin "P değil" veya "vP değil" sonucuna varılmadan önce, Bakanlıkların ulusal izleme programlarından (örneğin İsveç ulusal izleme verilerin toplanması¹⁷), Avrupa izleme programlarından (örneğin, NORMAN Ağı) veya uluslararası kabul görmüş kuruluşlardan (örneğin, OSPAR veya Tuna Sözleşmesi gibi¹⁸) çelişkili kanıtların olup olmadığı dikkatlice incelenmelidir. Örneğin, Arktik denizi veya Alp gölleri gibi uzak ve bozunmamış ortamlarda dikkate alınan maddelerin önemli konsantrasyonlarına ilişkin bulgular, yüksek kalıcılığa dair kanıtlar olabileceğinden dikkatlice incelenmelidir. Ayrıca, kirlenmemiş alanlarda besin zincirinin daha yüksek seviyelerindeki önemli madde konsantrasyonları, (biyobirikim potansiyelinin yanında) yüksek kalıcılığı gösterebilir. Bu tür kanıtlar maddenin kalıcı olabileceğini gösteriyorsa, daha fazla araştırma yapılması gerekir.

R.11.4.1.1.2 Kalıcılık değerlendirmesine giriş

Bir maddenin kalıcılığına ilişkin veriler değerlendirilirken ve gerekli olması halinde değerlendirmenin sonraki adımları belirlenirken geçilmesi gereken birkaç aşama vardır. Değerlendirmenin ilk bölümü, mevcut verilerin kesin bir değerlendirmenin yapılmasına ne ölçüde olanak sağladığını ele almalıdır. Bu veriler, basit biyobozunurluk tarama testlerini (örneğin OECD Test Rehberi 301C kolay biyobozunurluk MITI I testi) veya kompleks, yüksek kademeli simülasyon testlerini (örneğin, sucul çökelti sistemlerinde OECD Test Rehberi 308 aerobik ve anaerobik dönüşüm testi) içerebilir.

Bu aşamada, yalnızca verilerin gücünün bir veya başka bir yönde değerlendirilmesi gerekir. Bu nedenle, örneğin, bir OECD Test Rehberi 301 çalışmasının maddenin kolay biyobozunur olduğunu gösterdiği durumlarda, bir maddenin P olmadığına dair karar alınabilir. Aksine, eğer bir simülasyon testi örneğin 200 günden fazla bir yarı ömrü gösteriyorsa, bu, maddenin P ve vP kriterlerini karşıladığına ilişkin bir karara varılabilmesi hususunda yeterli olabilir. Bununla birlikte, BG ve KGD Rehberi, Bölüm R.7.9'da açıklandığı gibi, kolay biyobozunurluk testinden elde edilen olumsuz bir sonuç, maddenin mutlaka ilgili çevresel koşullar altında bozunmayacağı ve çevrede kalmayacağı anlamına gelmez. Gerçekte, kolay biyobozunurluk testlerinin gerçek çevresel koşullar altında bozunma potansiyelini olduğundan az gösterdiğini bildiren birkaç referans vardır (Guhl ve Steber, 2006). Başarısız bir kolay biyobozunurluk testi, daha az sıkı test koşulları altında (örneğin, gelişmiş biyobozunurluk testleri, simülasyon testleri...) daha fazla test yapılması gerektiğini gösterebilir. İlave olarak, tüm ilgili bozunma yollarının (biyotik, abiyotik, aerobik, anaerobik koşullar) kalıcılığa ilişkin bir sonuca varılmadan önce ilgili maruz kalma yolu ile ilgili olarak dikkate alınması gerekir.

Çoğu zaman, biyobozunurluğa ilişkin veriler o kadar net değildir ve sıklıkla farklı ve/veya çelişkilidir. Bu nedenle, yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için bir karar alınmadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekir. Bu bölümde ana hatları verilen strateji bir tavsiyedir ve atılması gereken adımların sırasının net bir tanımlayıcı açıklaması olması amaçlanmamıştır. Nihayetinde, izlenen gerçek yol, mevcut verilere ve değerlendirilen maddenin fiziko-kimyasal özelliklerine bağlı olacaktır. Olası ve teknik olarak mümkün olduğunda buhar basıncı, suda çözünürlük, oktanol/su dağılım katsayısı (K_{ow}), diğer dağılım katsayıları (oktanol-hava dağılım katsayısı (K_{oa}) ve organik karbonla normalize edilmiş yüzeye tutunma katsayısı (K_{oc}) gibi), temel ayrışma davranışı (ilgili olması halinde), yüzey aktif özellikler (ilgili olması halinde) ve Henry Kanunu sabiti ile ilgili bilgiler mevcut olmalıdır. Bu verilerin test tasarımı ve verilerin yorumlanması üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır.

¹⁷ <http://dvsb.ivl.se/dvss/DataSelect.aspx>

¹⁸ <http://www.norman-network.net/>

Kalıcılık söz konusu olduğunda, yalnızca bir maddenin bir çevresel ortamdan diğerine (örneğin su fazından çökeltiliye) taşınmasının temsil edilebildiği durumlarda gidermenin tek başına düşünülmesi yeterli değildir. Bozunma biyotik ve/veya abiyotik (örneğin, hidroliz) olabilir ve tam mineralizasyonla veya basitçe ana maddenin dönüşümü (birincil bozunma) ile sonuçlanabilir. Yalnızca birincil bozunmanın gözlemlendiği durumlarda, bozunma ürünlerinin belirlenmesi ve bu ürünlerin PBT/vPvB özelliklerine sahip olup olmadıklarının değerlendirilmesi gerekir. Maddenin kendine özgü özelliklerine ilave olarak, dönüşümü ve/veya bozunması çevreleyen ortama bağlıdır.

Aşağıdaki bölümler, biyobozunurluk çalışmalarından, abiyotik bozunma çalışmalarından ve tahmin modellerinden (QSAR/SAR modelleri) elde edilen bilgilerden sağlanan verilerin nasıl ele alınacağına dair rehberlik sağlar. Sonraki bölüm bilgilerin oluşturulmasını ve özellikle daha ileri testler için doğru ortamın nasıl seçileceğini ele almaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi, bu bölümlerin konularının ele alınma sırası, mevcut verilere bağlı olacaktır. Ayrıca, bu rehberde bildirilen bilgilerin çoğu, ayrıca danışılması gereken sonlanma noktasına özel bozunurluk rehberi kapsamında daha da geliştirilmiştir ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9'a bakınız).

Yalnızca tarama bilgilerinin mevcut olması durumunda, [Tablo R.11-4'te](#) listelenen tarama eşik değerleri, bir maddenin kalıcılığına ilişkin nihai bir sonuca varılıp varılamayacağına veya daha fazla bilgiye ihtiyaç olup olmadığına ilişkin bir karar verilebilmesi amacıyla kullanılabilir. Tarama kriterlerinin sağlandığı şekilde uygulanabileceği unutulmamalıdır. Tetikleyiciler başlangıçta yalnızca [Tablo R.11-4'te](#) belirtilen sonuçlara ulaşmak için türetilmiştir ve başka sonuçlara varılabilmeleri için kullanılmaları tavsiye edilmez. (Bununla birlikte, bu kriterlerin gösterge niteliğinde olduğu ve değerlendiricinin bir sonuca varmadan önce diğer göstergelerin uygunluğunu göz önünde bulundurması gerektiği unutulmamalıdır.)

Tablo R.11—4: P ve vP için tarama bilgileri.

Kalıcılık	Tarama bilgileri	Sonuç
Biowin 2 (doğrusal olmayan model tahmini) ve Biowin 3 (nihai biyobozunurluk süresi)	Hızlı bir şekilde biyobozunurluğa uğramaz (olasılık < 0.5)* ve nihai biyobozunurluk zaman dilimi tahmini: ≥ aylar (değer < 2.25 (- 2.75'e kadar)**)	Potansiyel olarak P veya vP
veya Biowin 6 (MITI doğrusal olmayan model tahmini) ve Biowin 3 (nihai biyobozunurluk süresi)	Hızlı bir şekilde biyobozunurluğa uğramaz (olasılık < 0.5)* ve nihai biyobozunurluk zaman dilimi tahmini: ≥ aylar (değer < 2.25 (- 2.75'e kadar)**)	Potansiyel olarak P veya vP
veya diğer modeller *	Modele özgü değerler	Potansiyel olarak P veya vP
Kolay biyobozunurluk testi (ilgili Test Rehberlerinden izin verilen değişiklikler dahil)	DOC giderme olarak ölçülen ≥ %70 biyobozunurluk (OECD Test Rehberleri 301A, 301E ve 306) veya ThCO ₂ (OECD Test Rehberi 301B) veya ThOD (OECD Test Rehberleri 301C, 301D, 301F, 306 ve 310) olarak ölçülen ≥ %60 biyobozunurluk*** < %70 biyobozunurluk DOC giderme olarak ölçülmüştür (OECD Test Rehberleri 301A, 301E ve 306) veya ThCO ₂ (OECD Test Rehberi 301 B) veya ThOD (OECD Test Rehberleri 301C, 301D, 301F, 306 ve 310) olarak ölçülen < %60 biyobozunurluk	P değil ve vP değil Potansiyel olarak P veya vP
Gelişmiş tarama testleri****	biyobozunur biyobozunur değil****	P değil ve vP değil Potansiyel olarak P veya vP
Kendiliğinden biyobozunurluk üzerinde özelleşmiş testler		
- Zahn-Wellens (OECD Test Rehberi 302B)	7 gün içinde ≥ %70 mineralizasyon (DOC giderme); logaritmik fazı 3 günden uzun değil; %15'in altında biyobozunma gerçekleşmeden önce giderme; önceden alıştırılmış inokülüm yok	P değil ve vP değil
- MITI II testi (OECD Test Rehberi 302C)	Başka herhangi bir sonuç***** 14 gün içinde ≥ %70 mineralizasyon (O ₂ alımı); logaritmik fazı 3 günden uzun değil; önceden alıştırılmış inokülüm yok Başka herhangi bir sonuç*****	Potansiyel olarak P veya vP P değil ve vP değil Potansiyel olarak P veya vP

* Kolay biyobozunurluk olasılığı düşüktür ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'deki Kısım R.7.9.4.1'e bakınız). Diğer modeller, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.3.1'de ve aşağıdaki bölümde açıklanmaktadır.

** Bunu karşılayan ancak BIOWIN 3'ün 2.25 ile 2.75 arasında bir değer gösterdiği maddeler için, bozunma ile ilgili daha fazla bilgi genel olarak gereklidir.

*** Testin 28 günlük süresi içinde bu geçiş seviyelerine ulaşılması gerekir. P veya vP özelliklerine ilişkin sonuçlar, yalnızca tek bileşenli maddeler için bu geçiş seviyelerine (10- günlük pencerede ulaşılması gerekli değildir) dayandırılabilir. Çok bileşenli maddeler ve UVCB kimyasal maddeleri için bu veriler, bu Rehber'in Başlık R.11.4.2.2'sinde ayrıntılı olarak açıklandığı gibi dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Ayrıca [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'deki R.7.9.4 ve R.7.9.5 başlıkları da incelenmelidir. Bir sonuca varılabilmesi için (yani, «biyobozunur olması/biyobozunur olmaması» ile ilgili) uzman değerlendirmesi ve/veya başka bilgilerden yararlanılan *Kanıt Ağırlığı'nın* kullanılması gerekebilir.

***** Belirli durumlarda (özellikle "kendiliğinden biyobozunurluk testleri") nihai olarak kalıcılığa ilişkin bir sonuca varılabilmesi için aşağıdaki bölüme bakınız.

Kalıcılık değerlendirmesi için BTS'de ([Sekil R.11-3](#)), dikkate alınması gereken simülasyon bozunma testleri türleri belirtilmiştir. Aşağıdaki [Tablo R.11-5](#)'teki bilgiler, kalıcılığın (P/vP) değerlendirilmesine ilişkin kriterleri sunar ve çevresel bozunma yarı ömürlerinin belirlenebilmesi için ilgili test sistemlerini tanımlar.

Tablo R.11—5: KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e göre Kalıcılık (P/vP) kriterleri ve ilgili simülasyon testleri

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e göre, bir madde aşağıdaki durumlarda P kriterini karşılar:	KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'e göre, bir madde aşağıdaki durumlarda vP kriterini karşılar:	İlgili verilerin elde edilebileceği biyobozunurluk simülasyon testleri şunları içerir:
Deniz suyundaki bozunma yarı ömrü 60 günden fazladır; Tatlı sudaki veya nehir ağzı suyundaki bozunma yarı ömrü 40 günden fazladır;	Deniz suyundaki veya nehir ağzı suyundaki bozunma yarı ömrü 60 günden fazladır; veya	OECD Test Rehberi 309: Simülasyon testi - yüzey suyunda aerobik mineralizasyon
Deniz suyu çökeltisindeki bozunma yarı ömrü 180 günden fazladır; Tatlı su veya nehir ağzı suyu çökeltisindeki bozunma yarı ömrü 120 günden fazladır; veya	Tuzlu su, tatlı su veya nehir ağzı çökeltisindeki bozunma yarı ömrünün 180 günden fazla olduğu durumlarda, veya	OECD Test Rehberi 308: Sucul Çökelti Sistemlerinde Aerobik ve Anaerobik Dönüşüm
Topraktaki bozunma yarı ömrü 120 günden fazladır	Topraktaki bozunma yarı ömrü 180 günden fazladır	OECD Test Rehberi 307: Toprakta aerobik ve anaerobik dönüşüm

R.11.4.1.1.3 Biyobozunurluk ile ilgili test verileri

Prensip olarak, biyobozunurluğu ölçen üç tür test vardır:

1. Kolay biyobozunurluk testleri (örneğin, OECD Test Rehberi 301 serisi, OECD Test Rehberi 306, OECD Test Rehberi 310 ve geliştirilmiş kolay biyobozunurluk testi)
2. Kendiliğinden Biyobozunurluk Testleri (OECD Test Rehberi 302 serisi)
3. Simülasyon bozunma ve dönüşüm üzerine testler (yüzey suyu, çökelti veya toprak)

Kolay ve kendiliğinden biyobozunurluk testleri, bir tarama seviyesinde bilgi sağlarken, simülasyon testleri bozunma kinetiğini, bozunma yarı ömürlerini, mineralizasyona ilişkin bilgileri, özütlenemeyen kalıntıları (NER) ve bozunma ürünlerini (metabolitler, özütlenmiş kalıntılar) değerlendirmek için yeterlidir.

Uygun test türünü seçmek için, bu bölümde daha sonra tartışılacak olan bir maddenin fiziko-kimyasal özelliklerinin ve çevresel davranışının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

Test açıklamaları hakkında daha fazla bilgi için bozunurluk rehberine bakınız ([BG & KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'deki Başlık R.7.9.4'e bakınız).

Kolay biyobozunurluk testleri

Kolay biyobozunurluk testleri OECD Test Rehberi 301 A-F ve OECD Test Rehberi 310'da açıklanmaktadır. Deniz suyu testinde biyobozunurluk (OECD Test Rehberi 306), deniz suyundaki kolay biyobozunurluğun tanımlanabilmesi için de kullanılabilir. Bozunmayı, çözülmüş organik karbon (DOC), CO₂ üretimi veya oksijen alımı gibi parametrelerin belirlenmesi izler. Parametre mineralizasyonu ölçer ve DOC giderme için mikrobiyal biyokütle büyümesinde verimin %30 - %40 olduğu varsayılarak geçiş seviyesi %60 (ThOD veya ThCO₂) veya %70 olarak ayarlanır. Kolay biyobozunurluk bağlamında, test maddesine özgü analizler de kullanılabilir ve herhangi bir metabolitin birincil bozunması ve oluşumu değerlendirilebilir. Birincil bozunmanın ölçülmesi ancak MITI I testinde (OECD Test Rehberi 301C) bir gerekliliktir.

Kolay biyobozunurluğa ilişkin tarama testleri için test metodolojisinin ciddi olması nedeniyle, olumsuz bir sonuç, maddenin çevresel koşullar altında nispeten hızlı bir şekilde bozunmayacağı anlamına gelmez. Biyobozunurluğun olmaması, örneğin çevresel olarak ilgili daha düşük konsantrasyonlara kıyasla, kolay biyobozunurluk testlerinde kullanılan çok yüksek konsantrasyonlar nedeniyle maddenin mikroorganizmalardaki toksik etkisinden kaynaklanabilir. Kolay biyobozunurluk testlerindeki olumsuz sonuçların bir başka nedeni, test maddesinin suda düşük çözünürlüğe sahip olması olabilir. Düşük bir çözünürlük, çevresel açıdan gerçekçi olmayan yüksek test maddesi konsantrasyonlarında bozunma için hız sınırlayıcı adımı oluşturabilir ve mikrobiyal dönüşüme yönelik içsel bir kontrol değildir. ISO Yöntemi 10634 ve OECD Test Rehberi 301'in Ek 3'ü de az çözünür maddelerin ele alınmasına ilişkin seçenekleri açıklamaktadır.

Verilen zaman, maliyetler ve bazı durumlarda bir simülasyon bozunma testinin yürütülmesi ve yorumlanmasıyla ilgili uygulamalı zorluklar göz önüne alındığında, gelişmiş bir kolay biyobozunurluk testinin tasarımı, standart kolay biyobozunurluk testlerinin "kolay biyobozunur değildir" sonucunu vermesine rağmen çevrede kalıcılığın beklenmediği durumlarda uygun maliyetli bir ara tarama testi sunar. Gelişmiş bir biyobozunurluk tarama testinde yeterli bozunmanın olduğu gösterilirse, yani kolay biyobozunurluk için test rehberlerinde verilen geçme seviyesine ulaşırsa, madde "P değil" olarak kabul edilebilir. Bu durumda, ilgili test rehberinde belirtilen 10 günlük pencerenin yerine getirilmesine gerek olmadığı unutulmamalıdır. Bu tür gelişmiş tarama testleri ile ilgili olarak kolay biyobozunurluk testlerinin değişiklikleri hakkında daha fazla bilgi, [BG ve KGD Rehberi](#), *Bölüm R.7b*, Başlık R.7.9.4 ve Başlık R.7.9.5'te yer almaktadır. Lütfen bu testlerin "gelişmiş biyobozunurluk tarama testleri" olarak adlandırıldığını unutmayınız.

Kendiliğinden biyobozunurluk testleri

Kendiliğinden biyobozunurluğa ilişkin testler, tarama seviyesinde biyobozunabilirliğin bir göstergesi olarak yararlıdır. Kendiliğinden biyobozunurluk testleri, genel olarak toplam parametreleri ölçmeleri ve yüksek bir test maddesi konsantrasyonu ve daha yüksek bir mikrobiyal konsantrasyon ile gerçekleştirilmeleri sebebiyle, kolay biyobozunurluk testlerine benzer. Genel olarak, kolay biyobozunurluk testlerinden (örneğin, biyokütlenin test maddesine oranının artması ve mikrobiyal inokülümün önceden alıştırılmasına izin verilmesi gibi) optimum olmasa da daha uygun koşullar kullanırlar ve bu nedenle bozunma potansiyelinin olup olmadığının gösterilmesi için tasarlanırlar.

Kendiliğinden biyobozunurluk testinin daha elverişli koşulları nedeniyle, bir maddenin P/vP olarak kabul edilmemesi için sonuçların belirli kriterleri karşılaması gerekir (yukarıdaki [Tablo R.11-4](#)'te ve [BG ve KGD Rehberi](#), *Bölüm R7b*, Başlık R.7.9.4.1 "Bozunmaya/biyobozunmaya ilişkin veriler" altında açıklanmıştır).

OECD Test Rehberi 302 serisine eşdeğer bir kendiliğinden biyobozunurluk testinde bozunmanın olmaması (< %20 bozunma), PBT/vPvB değerlendirme amacıyla daha fazla simülasyon testine gerek duyulmadan P kriterlerinin yerine getirildiğinin doğrulanabilmesi için yeterli bilgi sağlayabilir. İlave olarak, belirli durumlarda, bu durumu destekleyen ilave özel bilgiler varsa (örneğin, kimyasal bağların özel kararlılığı) vP kriterlerinin bu sonuçla karşılandığı sonucuna varmak mümkün olabilir. Testler, mikroorganizmaların alıştırılmasının teşvik edilebilmesi için optimum koşulları sağlar ve böylece doğal ortamlara kıyasla biyobozunurluk potansiyelini artırır. Dolayısıyla, bozunmanın olmaması, ortamdaki bozunmanın yavaş olacağına dair kanıt sağlar. Bununla birlikte, örneğin, bir test maddesinin suda çok az çözünür olması, maddenin test ortamında bulunabilirliğini azaltabileceğinden, bu tür testlerin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

R.7.9.3 Bu konular, [BG ve KGD Rehberi'nin](#) Bölümlerinde ve *Bölüm R.7b'sindeki* Başlık R.7.9.5'te daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Biyobozunurluk simülasyon testleri

Prensip olarak, uygun çevresel ortamda ve çevresel açıdan gerçekçi koşullarda gerçekleştirilen bozunma simülasyon çalışmaları, KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te tanımlanan kalıcılık kriterleriyle doğrudan karşılaştırılabilen kesin bir bozunma yarı ömrü sağlayabilen tek testtir. Bu tür testler, hem biyotik hem de abiyotik bozunma proseslerinin yürütülmesine izin verir.

OECD Test Rehberleri 307, 308 ve 309'da açıklanan simülasyon testleri, test sistemindeki dağılıma, birincil veya tam bozunmaya, yüzeye tutunma davranışına ve bozunma yollarına (bozunma ürünleri) ilişkin bilgileri içeren maddenin çevrede beklenebilecek durumunu ve davranışını ele almaktadır. Ele alınması gereken sonlanma noktaları, test sistemine dahil edilen ortamlara ilişkin birincil veya nihai bozunurluk hızı, bozunma yarı ömürleri (DegT50) veya dağılım yarı ömürleri (DT50) ile bozunma yolu, metabolitler ve özütlenemeyen kalıntılardır. İlave olarak, bu testlere bir kütle dengesi dahil edilir ve bu nedenle test süresi boyunca test sisteminden olası kayıplar da ölçülebilir. Mümkün olduğunda radyo etiketli bir molekül kullanılarak bir simülasyon çalışması yapılmalıdır.

Bir simülasyon testinin sonucunun değerlendirilebilmesi için, sonuçların raporlanması ilgili test rehberine/rehberlerine uygun olmalıdır.

Testler, mineralizasyon yoluyla (örneğin, uçucu ^{14}C -CO₂ ve/veya doğrudan madde analizi) belirlenen her bir ortamdaki bozunma oranını (veya bozunma yarı ömrünü) rapor etmelidir. Mineralizasyonun ölçülmesi halinde bir seçenek, tüm sistem için mineralizasyon oranının ölçülmesidir: tüm sisteme ilişkin mineralizasyon yarı ömrü, P/vP kriterlerinin ilgili yarı ömür değerinin altındaysa, madde test edilen çevresel ortamda (yüzey suyu, çökelti veya toprak) kalıcı değildir. Bununla birlikte, ikinci bir dönüşüm yolunun P değerlendirmesi ile ilgili konsantrasyonlarda kalıcı bir metabolit oluşturduğu göz ardı edilemeyeceği için bozunma yollarının/dönüşüm ürünlerinin araştırılması gerekecektir. Tüm sisteme ilişkin mineralizasyon yarı ömrünün P kriterinin altında olmadığı durumlarda, maddenin tam kütle dengesi ve herhangi bir bozunma ürünü/metaboliti belirlenmelidir (veya teknik olarak mümkün değilse gerekçelendirme sağlanmalıdır) ve özütlenemeyen kalıntıların seviyesi dahil edilmelidir. Genel olarak, toprak ve su-çökelti çalışmalarında özütlenemeyen kalıntıların belirlenmesi önerilir (OECD Test Rehberi 307, OECD Test Rehberi 308 ve Kästner ve ark., 2014). Yüzey suyunda bozunurluk simülasyon çalışmalarında özütlenemeyen kalıntıların belirlenmesi de tavsiye edilmektedir. Her durumda, özütleme yöntemi ve özütleme çözeltilerinin seçimi gerekçelendirilmelidir. Birincil bozunmanın gözlemlendiği durumlarda, olası ilgili metabolitlerin kimliği de belirlenmeli ve/veya bu metabolitler olası PBT/vPvB özelliklerine göre değerlendirilmelidir. Yalnızca ana maddenin bozunmasının izlendiği durumlarda, bu tüm endişeleri ele almaz ve PBT/vPvB değerlendirmesinin tamamlanabilmesi için bozunma ürünlerinin daha fazla değerlendirilmesi gerekebilir (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R7b, Başlık R.7.9.4 ve Başlık R.7.9.5).

P/vP kriterleriyle doğrudan karşılaştırma için yalnızca bozunma yarı ömrü tahminlerinin uygun olduğu unutulmamalıdır. Dönüşüm kinetiği birinci dereceden olduğunda, tekli birinci dereceden (SFO) kinetik modeller, bozunma yarı ömürlerinin tahmin edilebilmesi amacıyla kullanılabilir. Öngörülen bozunma yarı ömürleri, P/vP kriterleri ile bir karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla kullanılmalıdır. Çift fazlı kinetik modellerin kullanımının, birinci dereceden kinetiklerden net sapmaların meydana geldiği durumlarla sınırlı olması önerilir. Dönüşüm kinetiği çift fazlı olduğunda, en uygun model (FOMC, DFOP, HS) seçilmeli ve bir DT₅₀'nin tahmin edilebilmesi amacıyla kullanılmalıdır. En uygun çift fazlı modelden tahmin edilen DT₅₀, P/vP kriterleri ile karşılaştırma için kullanılmalıdır. Uygulanabilir olduğunda (DFOP veya HS), yavaş fazdan tahmin edilen DT₅₀ tercih edilmeli ve P/vP kriterleri ile karşılaştırma için kullanılmalıdır. Diğer DT₅₀'nin kullanılması durumunda, uygulanan yöntemin yeterli ve güvenilir dokümantasyonu ile bir gerekçe sağlanmalıdır.

Bozunma modelleri hakkında daha fazla bilgi, AB Yönetmeliği'nde Pestisitler için Çevresel Davranış Çalışmalarından Kalıcılık ve Bozunma Kinetiğinin Tahmin Edilmesine İlişkin Genel Rehber Dokümanı'nda (FOCUS, 2014) bulunabilir. Simülasyon bozunma test sonuçlarının derinlemesine analizi için bu rehber dokümana başvurmanız önerilir.

Simülasyon test stratejisine ilişkin hususlar

KKDİK Yönetmeliği, Ek 9, KGD için standart sonlanma noktaları olarak üç simülasyon bozunma testini listelemektedir (KKDİK Yönetmeliği, Ek 1'e göre nicel risk değerlendirmesini ve PBT/vPvB değerlendirmesini içerir).

P/vP değerlendirmesi, üç (beş) çevresel ortamı (su, deniz suyu, çökelti, deniz suyu çökeltisi, toprak) kapsamalıdır. Bununla birlikte, kriterlerin yalnızca bir ortam için karşılanması halinde, bir madde P veya vP olarak değerlendirilebilir. Test, test ihtiyacının azaltılabilmesi amacıyla en kötü kalıcılık potansiyelini yansıtacak şekilde seçilmelidir (beklenen bozunma yarı ömrü, karşılık gelen kriterle en yakın olanıdır). Bu aynı zamanda ideal olarak, sonuçların P/vP değerlendirmesinin sonuçlandırılabilmesi amacıyla ("en kötü durum" olarak) kullanılabilmesi için en iyi olasılığa sahip çevresel ortam olacaktır.

Davranış özelliklerine bağlı olarak maruz kalma potansiyeli açısından ilgili çevresel ortam(lar)ın etkisi, tanımlanmış kullanımlar ve testin sırasına göre salım modelleri de dikkate alınmalıdır. Bazı durumlarda, simülasyon bozunma testi için normalde ilk tercih olarak kabul edilen ortamdan farklı bir çevresel ortamın seçilmesi gerekli ve dolayısıyla kabul edilebilir olabilir (aşağıdaki tartışmaya bakınız).

Simülasyon bozunma testi için uygun çevresel ortamların dikkate alınmasına yönelik bir akış diyagramı, [Sekil R.11-3](#)'te açıklanan BTS'de gösterilmektedir.

Test için çevresel ortam seçilirken dikkate alınması gereken diğer unsurlar BTS kapsamında açıklanmaktadır ([Sekil R.11-3](#)).

Testten önce, bozunmanın ele alınabilmesi için en uygun simülasyon testi/testleri belirlenmelidir. Bu, aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Yüzey suyundaki nihai bozunma ile ilgili simülasyon çalışmaları, madde suda çok çözünür olmadığı sürece gerekli değildir. Bir madde suda çok çözünmüyorsa, güvenilir sonuçlar sağlayan bir simülasyon çalışmasının yürütülmesi teknik olarak mümkün olmayabilir ve çok düşük konsantrasyonlardaki teknik sorunlar, çalışmada güvenilir bir bozunma eğrisinin oluşturulmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle, maddenin fiziko-kimyasal özellikleri ile tanımlamaya ve miktar tayinine ilişkin kaliteli analitik yöntemlerin mevcudiyetine bağlı olarak, madde suda az çözünür ise (tipik olarak $< 1 \mu\text{g/L}$) bu çalışmanın yürütülmesi mümkün olmayabilir. Yüzey suyu dönüşüm testi (OECD Test Rehberi 309), çalışmanın kinetik kısmı için çevresel olarak gerçekçi bir aralıkta (yani "1 - 100 $\mu\text{g/L}$ 'den az") bir test maddesi konsantrasyonunun kullanılmasını önerir. Çalışmanın yolları, metabolitlerin analitik olarak tanımlanmasının ve karakterizasyonunun kolaylaştırılabilmesi için daha yüksek bir test maddesi konsantrasyonunda kullanılabilir. OECD Test Rehberi 309 çalışmasına ilişkin diğer hususlar aşağıda verilmiştir.

Sucul ortamda test yapılması (OECD Test Rehberi 309), aşağıdaki nedenler göz önünde bulundurularak, çevredeki kalıcılığa ilişkin daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğunda tercih edilen ilk adımdır:

- İlk olarak, B/vB ve T kriterleri esas olarak bu ortamda gerçekleştirilen testlere dayandığından, sucul ortamın kalıcılık değerlendirmesi için ilgili bir çevresel ortam olarak kabul edilir. İlave olarak, varsayılan olarak sucul ortam doğrudan veya dolaylı olarak önemli miktarda emisyon alır ve maddeyi örneğin biriktirme ve boşaltma (maddenin emisyon verilerinden elde edilen kanıtlar aksini göstermedikçe) yoluyla taşır/dağıtır. Bir madde suya girdikten sonra orada çok uzun süre kalabilir ve çökelti veya (hava yoluyla) (hava aracılığıyla) toprak ortamları gibi diğer çevresel ortamlara (çevresel taşıma, dağılım ve dağıtım prosesleri yoluyla) ulaşmadan önce uzun mesafelere yayılabilir;
- OECD Test Rehberi 309, potansiyel özütlenemeyen kalıntıların oluşumunu en aza indirir. OECD Test Rehberleri 307 ve 308 testlerinde önemli seviyelerde özütlenemeyen kalıntılar oluşuyorsa, bunun yorumlanabilmesi ve KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'teki bozunma yarı ömrü kriterleriyle karşılaştırılması zor olabilir;

Bu genel yaklaşımdan meydana gelen sapmanın nedenleri şunlar olabilir:

- Madde, testin gerçekleştirilebileceği test maddesi konsantrasyonunu etkileyen (tek bileşenli maddelerin farklı suda çözünürlüklerinden dolayı) çok bileşenli/UVCB kimyasal maddesidir.
- Mevcut verilerden (örneğin, literatür) elde edilen göstergeler, kalıcılığın doğrudan veya dolaylı emisyonu ilişkin kanıtlar dahil olmak üzere farklı bir çevresel ortamda (yani toprakta veya çökeltide) meydana gelebileceğini gösterir.
- Sucul test teknik olarak uygulanabilir değildir, bu durum güvenilir sonuçların elde edilebilmesi amacıyla yüzey suyunda bir testin gerçekleştirilebilmesi için makul çabaların harcandığı uygun analitik yöntemlerin ve diğer test prosedürlerinin geliştirilmesinin imkansız olduğu anlamına gelir. Bu, özellikle test maddesinin suda çözünürlüğü çok düşükse söz konusu olabilir. Uygun analitik yöntemler, konsantrasyondaki ilgili değişikliklerin (metabolitler dahil) tespit edilebilmesi için uygun hassasiyete sahip olmalıdır.
- OECD Test Rehberi 309, 1 - 100 µg/L arasındaki ve tercihen < 1-10 µg/L aralığındaki konsantrasyonlarda (biyobozunurluğun birinci dereceden kinetiği takip etmesini sağlamak için) gerçekleştirilmelidir. Genel olarak, bir maddenin suda çözünürlüğü çok düşük olduğunda (tipik olarak <1 µg/L), analitik sınırlamalar ve testin düşük çözünürlüğü nedeniyle sucul ortamda simülasyon bozunma testinin teknik olarak uygun olmaması halinde testin çökeltide ve/veya toprakta gerçekleştirilmesi tercih edilecektir.

Toprakta/çökeltide simülasyon bozunma testi, yukarıda listelenen durumlarda ilk test olarak gerekli olabilir. İlave olarak, BTS'de açıklandığı gibi ([Şekil R.11-3](#)), sudaki simülasyon testlerinin sonuçlarının P/vP kriterlerini aşmadığı durumlarda toprakta ve çökeltide bozunma simülasyon testlerine ihtiyaç duyulabilir, ancak madde veya maddenin bozunma ürünleri toprakta ve çökeltide kalabilir ve ilgili P kriterlerini karşılayabilir.

Bir toprakta veya çökeltide simülasyon bozunma testi gerçekleştirilmeden önce, nicel risk değerlendirmesi ve yüzeye tutunan maddeler için toprakta gerçekleştirilen bir simülasyon testi (OECD Test Rehberi 307) çökeltide gerçekleştirilen bir simülasyon testinden (OECD Test Rehberi 308) daha ilgili olabilir¹⁹. Topraktaki simülasyon testlerinden elde edilen bozunma oranları/yarı ömürler PEC_{toprak} değerinin değerlendirilmesi için genel değerlerin yerine kullanılabilir. Çökeltideki simülasyon testlerinden elde edilen bozunma oranları/yarı ömürler, $PEC_{\text{bölgesel}}$ değerinin hesaplamasında göz önünde bulundurulabilirken, uygulamada bunun risk değerlendirmesi üzerinde sadece ihmal edilebilir bir etkisi olacaktır.

Uygun simülasyon testleri belirlendikten ve yürütüldükten sonra, çevresel bozunma yarı ömürlerinin belirlenebilmesi için verilerin yorumlanması gerekir. Verilerin yorumlanmasına ilişkin bir ön koşul, uygun verilerin üretildiğinden emin olmak için kapsamlı özütleme yöntemlerinin kullanılmasıdır. Testin nasıl yapılacağına ve bir simülasyon testinden elde edilen verilerin nasıl yorumlanacağına dair rehberlik, Rehber Doküman'da ve [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4'te mevcuttur.

OECD Test Rehberi 309

OECD Test Rehberi 309, 1 - 100 µg/L arasındaki ve tercihen < 1-10 µg/L aralığındaki konsantrasyonlarda (biyobozunurluğun birinci dereceden kinetiği takip etmesini sağlamak için) gerçekleştirilmelidir.

Bununla birlikte, az çözünürlüğe sahip maddeler için bu maddelerin suda çözünürlükleri bu aralıkta olsa bile testin uygulanabilirliğinin, diğer şeylerin yanı sıra konsantrasyondaki (metabolitler dahil) ilgili değişikliklerin tespit edilebilmesi için uygun hassasiyete sahip uygun analitik yöntemleri makul çabalarla geliştirme olasılığına bağlı olduğu kabul edilmektedir.

¹⁹ AAT süreci sırasında maddenin giderilmesi, simülasyon testinin gerçekleştirildiği ortamın uygunluğuna ilişkin olarak (örneğin, çamurun yakılması ve su arıtma işlemi sırasında giderme veya bozunma) AAT'den kaynaklanan emisyonlar değerlendirilirken dikkate alınabilir.

OECD Test Rehberi 309, toprak (4 toprak) ve çökelti (2 çökelti) simülasyon çalışmalarının tersine varsayılan bir matris örneği olarak kullanır. Kayıt ettirenlerin çalışanlarının veya yetkililerinin birden fazla yüzey suyunda simülasyon bozunma testi talep etmesini hiçbir şey engellemez. Genellikle testin birden fazla su kaynağı ile yapılması önerilir.

OECD Test Rehberi 309'da, testi "pelajik test" veya "askıda çökelti testi" olarak gerçekleştirme seçenekleri vardır. Her iki durumda da kaba partiküller, örneğin 100 µm mesh boyutuna sahip bir filtreden veya bir kağıt filtre ile filtreleme veya çöktürme yoluyla su numunesinden uzaklaştırılacaktır. "Askıda çökelti testi" için, bir süspansiyon elde etmek üzere daha sonra yüzey çökeltisi eklenir.

PBT/vPvB değerlendirmesi için, pelajik testteki askıda madde miktarı, AB yüzey suyundaki askıda katı madde seviyesini temsil etmelidir. Büyük nehirler için, askıda madde konsantrasyonu (SPM) makul ölçüde sabittir ve Su Çerçevesi Direktifi'nin (Avrupa Toplulukları, 2011) uygulanması veya EUSES'teki uygulaması için AB tarafından 15 mg kuru ağırlık/L'lik bir değer önerilmiştir. Deniz sularında, Su Çerçevesi Direktifi için varsayılan 3 mg kuru ağırlık/L'lik bir SPM konsantrasyonu önerilmiştir. Benzer şekilde, deniz suları için EUSES'te 5 mg kuru ağırlık/L'lik bir askıda madde konsantrasyonu uygulanmıştır. KKDİK için, tatlı suda gerçekleştirilen simülasyon testleri için 10 mg kuru ağırlık/L - 20 mg kuru ağırlık/L ve deniz suyunda gerçekleştirilen simülasyon testleri için yaklaşık 5 mg kuru ağırlık/L askıda madde içeren doğal yüzey suyunun kullanılması kabul edilebilir olarak düşünülür.

Daha fazla ayrıntı, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4.1'de mevcuttur.

Değerlendirmede birden fazla su kaynağı kullanılsa bile, askıda katı madde miktarının AB yüzey suları için (örneğin, farklı su kütlelerinden alınan numuneler veya askıda katı maddelerin konsantrasyonundaki mevsimsel değişiklikleri yansıtması amacıyla) gerçekçi konsantrasyonları yansıtması önerilir. Test konsantrasyonu maddenin suda çözünürlük sınırının oldukça altında olduğunda, test maddesinin iki konsantrasyonunun test edilmesinin yerine birkaç su kaynağının test edilmesi düşünülebilir. Her durumda, sistemin uygulanabilirliğini göstermek için bir referans madde kullanılmalıdır.

OECD Test Rehberlerine göre, "askıda çökelti testi", *kaba partiküllerden veya bulanık yüzey suyundan (su-çökelti arayüzünün yakınında mevcut olabilir) arındırılmış yüzey suyunun simüle edilmesi* için kullanılabilir. Ingerslev ve Nyholm (2000) ayrıca, deneylerin askıda çökelti ile gerçekleştirilmesinin bazı test maddelerinin biyobozunurluğunu önemli ölçüde artırdığını belirtmektedir. Bununla birlikte, bu test tasarımı genellikle P testi amaçları için tavsiye edilmez, çünkü bu tür yüksek çökelti tanecikleri ile yüklü yüzey suyu sistemleri en yaygın olan yöntemler arasında yer almaz. Ayrıca, askıda katı madde konsantrasyonunun artırılmasının özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşum potansiyelini artıracağı yönünde yüksek bir olasılık vardır ve bunu önlemek için yapay olarak belirli malzemenin/çökelti partiküllerinin ilave edilmediği pelajik test tercih edilir. Süspansiyon halindeki katıların yüzey sularındaki abiyotik bozunma hızına etkisinin ele alınmasına ihtiyaç duyulan özel durumlarda, askıda katıların ilave edilmesi gerekelendirilebilir. Askıda katı maddelerin ilave edildiği durumlarda, katıları/çöktürmeleri öğütebilmesi ve özütlenemeyen kalıntıların (NER) seviyelerinde artışa neden olabilmesi sebebiyle manyetik bir karıştırıcı çubuğun kullanılmaması önerilir. Bunun yerine başka yöntemler (örneğin, test kaplarının sallanması) önerilir (Shrestha ve ark., 2016).

Özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşumunu en aza indirmek için, herhangi bir başka simülasyon testi gerçekleştirilmeden önce pelajik testin dikkate alınması önerilir. Bununla birlikte, test suyunun "pelajik test" için bile test maddesinin ve/veya metabolitlerinin yüzeye tutunabileceği askıda madde içereceğini belirtmek gerekir. Bu nedenle, özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşumu 'pelajik testte' de önemli olabilir. Bu nedenle, bu test için özütlenemeyen kalıntıların (NER) ayrıca ölçülmesi, kullanılan özütleme prosedürü ile çözeltinin açıklanması ve bilimsel olarak gerekelendirmesi gereklidir (ayrıca bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4.1).

KKDİK Yönetmeliği, PBT değerlendirmesi için deniz suyu ortamında özel bir endişe olmadığı sürece OECD Test Rehberi 309 genel olarak tuzlu su ortamı yerine tatlı su kullanılarak gerçekleştirilecektir. Bununla birlikte, deniz suyu ortamındaki bozunma PBT değerlendirmesinde her zaman dikkate alınmalıdır.

Bu nedenle, tatlı sudaki bozunmaya ilişkin bilgilerin deniz suyu ortamındaki bozunma oranının tahmin edilebilmesi için kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilmelidir.

OECD Test Rehberi 309, testin tasarlanabilmesi için oldukça esnek bir çerçeve önermektedir. Kayıt ettirenler, örneğin kullanılan suyun türü ve özellikleri, askıda çökeltilerin eklenip eklenmediği, kullanılan test kaplarının çalkalanması veya karıştırılması ve testin karanlıkta mı yoksa yayılan ışık altında mı gerçekleştirilip gerçekleştirilmemesi gibi farklı seçeneklerle ilgili olarak alınan farklı kararlar için kapsamlı çalışma özetlerinde ve/veya test planı önerilerinde gerekçeler sunulmalıdır.

Lütfen bilimsel çalışmanın özütlenemeyen kalıntılar (NER) konusundaki anlayışı geliştirmeye devam ettiğini ve yukarıdaki tavsiyenin mevcut bilgilere ve deneyimlere dayandığını unutmayınız. Kayıt ettirenlerin alandaki son gelişmeleri ve gelecekteki gelişmeleri (örneğin, ÇŞB'nin internet sitesi aracılığıyla) takip etmeleri tavsiye edilir. Özütlenemeyen kalıntıların P/vP değerlendirmesindeki rolü, aşağıdaki "özütlenemeyen kalıntılar" başlığı altında daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

OECD Test Rehberi 308 & OECD Test Rehberi 307

Pelajik testin (OECD Test Rehberi 309) gerçekleştirilmesinin teknik olarak uygun olmadığı durumlarda (yani, test maddesinin suda çözünürlüğü çok düşükse (tipik olarak 1 µg/L'nin altında) veya testin suda gerçekleştirilmesi için uygun bir analitik yöntem veya diğer test prosedürlerinin geliştirilmesi makul çabalarla mümkün değilse) bu testin çökeltide (OECD Test Rehberi 308) veya toprakta (OECD Test Rehberi 307) gerçekleştirilmesi gerekli olabilir. Ayrıca, bazı durumlarda sudaki simülasyon testinin en kötü durum olmayacağı ve kalıcılık kriterlerinin muhtemelen çökeltide ve/veya toprakta aşılabileceği, ancak bu durumun suda gerçekleşmesinin gerekli olmayacağı tahmin edilebilir. Hidrolizin çökeltide ve toprakta yüzeye tutunma ile engellenebilmesi sebebiyle, bu, örneğin hidrolize uğrayabilen maddeler için geçerli olabilir.

Maddenin PBT/vPvB değerlendirmesiyle ilgili hiçbir ortamda kalıcı olmadığının gösterilebilmesi için sudaki teste ilave olarak çökeltide ve/veya toprakta da test yapılması gerekebilir. Çökelti ve/veya toprak ortamlarındaki testler, özellikle bu ortam için belirli bir endişe varsa, örneğin bu ortamlara doğrudan veya dolaylı salımların muhtemel olması veya maddenin bu ortamlarda birikmesi öngörülüyorsa dikkate alınmalıdır. K_{oc} veya K_d değerleri, maddenin çökelti ve toprak ortamları için önemli olup olmadığının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Genel bir kural olarak, $\log K_{oc} > 4$ olan maddelerin genellikle yüksek oranda yüzeye tutunabildikleri kabul edilir ve çökeltide ve toprakta dağılma olasılığı yüksektir.

PBT/vPvB değerlendirmesi için, çökeltideki yarı ömür tahmin edilmelidir. Bununla birlikte, OECD Test Rehberi 308 simülasyon testlerinden çökelti fazı ve su fazı için ayrı ayrı hesaplanan yarı ömürler, toplam su-çökelti sistemi için hesaplanan yarı ömürden daha az güvenilirdir. Yine de, OECD Test Rehberi 308'de kullanılan çökeltinin hacmine ve su-çökelti arayüzünün yüzeyine göre düşük su hacmi ve derinliği nedeniyle, orta seviyede yüzeye tutunan maddeler bile su fazından çökelti fazına hızla dağılma eğiliminde olacaktır. Bu nedenle, yüzeye tutunabilen maddeler için çökeltideki yarı ömür, toplam su-çökelti sistemi için yarı ömürden makul bir şekilde tahmin edilebilir. Bu yaklaşım, her bir aşama için yarı ömürlerin ayrı ayrı belirlenmesi ihtiyacını ortadan kaldırır (Honti ve Fenner, 2015)²⁰.

Bununla birlikte, ana madde, çökeltiden su fazına salınabilen daha çözünür olan ve daha az yüzeye tutunabilen bozunma ürünlerine ayrışabilir. Bu değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

OECD Test Rehberi 308'in sonucu, test kabının şeklinden ve ilgili su-çökelti arayüzünün boyutundan etkilenebilir. Test rehberinde kap boyutuna veya şekline ilişkin bir özellik yoktur ve bu nedenle test kabının boyutlarının kaydedilmesi ve bunun KKS kapsamlı çalışma özetine dahil edilmesi önerilir.

²⁰ LRI ECO18'in bir kısmı - "Su-çökelti arayüzünde kimyasal kalıcılığın değerlendirilmesi için geliştirilmiş strateji" <http://cefic-lri.org/projects/lri-eco18-eawag-improved-strategy-to-assess-chemical-persistence-at-the-water-sediment-interface/>

OECD Test Rehberi 308'e göre, test maddesi ilave edilirken "çökeltinin mümkün olduğunca az bozunması" beklenmektedir. Test maddesinin su aracılığıyla ilave edilmesinin yerine çökeltiyle ilave edilmesi bazı durumlarda testteki çökeltinin gerçekçi bir şekilde maruz kalmasının sağlanabilmesi için gerekli olabilir. Ancak şu anda, test rehberinden meydana gelen sapmalar yalnızca duruma göre gerekçelendirilebilir çünkü eklemenin uygun olduğu durumlarda genel kriterler yoktur. Çökeltiyle eklemenin gerçekleşmesi halinde, böyle bir testten elde edilen toplam yarı ömür (çoğu PBT maddesinde olası görünmeyen yüzeyden sıyrılma önemli olmadığı sürece) çökelti yarı ömrü olarak kabul edilmelidir. Günümüze kadar çökelti toksisitesi testi amacıyla çökelti karıştırma yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.8.10.1 "Çökelti organizmalarındaki toksisiteye ilişkin laboratuvar verilerinde" bahsedilmektedir. Bununla birlikte, mevcut durumda hiçbir çökelti simülasyon testi amacıyla doğrudan önerilemez, ancak daha fazla yaklaşımın geliştirilmesi gerekli olacaktır.

Çoklu simülasyon testi sonuçları

Bir maddenin, yalnızca PBT/vPvB değerlendirmesi ile ilgili çevresel ortamların hiçbirinde (yani suda, çökeltide ve toprakta) kalıcı olmadığının kanıtlanabilmesi halinde, P olmadığı sonucuna varılabilir.

Genel olarak, KKDİK kapsamındaki kayıtlı maddeler için, aynı çevresel ortamdan dörtten fazla farklı sonucun elde edilme olasılığı sınırlı kabul edilir. Dönüşüm oranlarının belirlenebilmesi için, OECD Test Rehberleri 307, 308 ve 309 sırasıyla en az dört farklı toprağın, iki farklı çökeltinin ve bir su türünün test edilmesi gerektiğini tavsiye eder.

Aynı çevresel ortam için, dört veya daha az sonuç mevcut olduğunda, PBT değerlendirmesine göre en önemli sonuç kullanılmalıdır.

Aynı ortam için dörtten fazla sonucun mevcut olduğu durumlarda, ilk adım verilerin geçerliliğinin ve farklı testlerin (örneğin sıcaklık, pH, organik karbon içeriği, mikrobiyal biyokütle, vb.) eşdeğer olup olmadığının değerlendirilmesidir. Yalnızca eşdeğer test koşullarına karşılık gelen test sonuçları karşılaştırılabilir. Her durumda, yaklaşım iyi gerekçelendirilmeli, belgelendirilmeli ve *Kanıt Ağırlığı* analizi ile desteklenmelidir. Bu, aykırı sonuçların bir tartışmasını içermelidir. Özellikle, test koşullarının temsil edilebilirliği, her test sonucu için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Testlerin sonuçları P veya vP eşiğine yakınsa özel inceleme yapılmalıdır.

Aerobik ve anaerobik koşullar

Çevre simülasyon testi rehberlerinde aşağıdaki seçenekler mevcuttur:

- OECD Test Rehberi 307 – Toprakta aerobik ve anaerobik dönüşüm: Test genel olarak aerobik koşullar altında gerçekleştirilir. Test, kısmi veya önemli anaerobik koşullar altında da gerçekleştirilebilir.
- OECD Test Rehberi 308: Sucul Çökelti Sistemlerinde Aerobik ve Anaerobik Dönüşüm Normal olarak uygulanan test, aerobik ve anaerobik alt ortamları içerir. Test, önemli anaerobik koşullar altında da gerçekleştirilebilir.
- OECD Test Rehberi 309 - Yüzey Suyunda Aerobik Mineralizasyon - Simülasyon Biyobozunurluk Testi: "Anaerobik" seçeneği yoktur.

Anaerobik OECD Test Rehberi 307 çalışmasında, anaerobik koşullara oksijen yokluğunda (toprak, nitrojenle temizlenir ve test süresi boyunca dışarıda bırakılır) toprağın su ile çevrenmesiyle (yani, su ile dolmuş bir alanın taklit edilmesiyle) ulaşılabilir.

Diğer bir seçenek ise suyla kaplı topraktır, ancak oksijen özel olarak hariç tutulur (çeltik tarlası simülasyonu). Topraktaki anaerobik bozunma, örneğin tarlada su ile kaplı toprak ortamlarının çalışıldığı durumlarda bazı sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Bununla birlikte, KKDİK Yönetmeliği kapsamındaki PBT/vPvB değerlendirmeleri anaerobik test koşullarından hiçbiri, AB'deki P değerlendirmesi için özellikle ilgili senaryolar olarak değerlendirilmez. Bununla birlikte, anaerobik toprak verileri mevcutsa, bu veriler P değerlendirmesinde *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak kullanılabilir.

OECD Test Rehberi 309 aerobik bir testtir. Test rehberinde anaerobik seçenek yoktur - bu etkin bir şekilde durgun su olacaktır. Bu nedenle buradaki ana tartışma, OECD Test Rehberi 308'e odaklanmaktadır.

Çökelti testi:

"Aerobik" OECD Test Rehberi 308, aerobik ve anaerobik çökeltilerin karışımıdır. OECD Test Rehberi, *"aerobik testin, altında bir anaerobik gradyan ile kaplanan bir aerobik çökelti tabakası üzerindeki aerobik su kolonunu simüle ettiğini"* belirtir. Aksine, anaerobik test *"tamamen anaerobik bir su-çökelti sistemini simüle eder"*.

Yalnızca anaerobik simülasyon verilerinin kullanılmasıyla bir maddenin P ve/veya vP eşiklerini aşan bir çevresel yarı ömre sahip olup olmadığına ilişkin karar verilmesi önerilmez. Genel olarak, anaerobik bir yarı ömrün, ana bozunma yolunun aerobik olduğu aerobik yarı ömürden daha büyük olması beklenir (yani oksijenin olmadığı durumlarda, bozunma engellenecektir)²¹. Anaerobik verilerin bir maddenin hızlı bozunduğunu gösterdiği durumlarda da dikkatli olunmalıdır. Bunun nedeni, genel olarak bir maddenin anaerobik çökeltiye veya toprağa anında boşalmamasıdır. Bunun yerine, maddenin anaerobik bölgeye ulaşmadan önce genel olarak aerobik bir bölgeden geçmesi gerekecektir. Bu, kalıcılığın değerlendirilebilmesi için o aerobik bölgedeki bozunma hızının anlaşılmasının önemli olduğu anlamına gelir²².

Anaerobik verilerin mevcut olduğu durumlarda, bu veriler P veya vP eşiklerinin karşılanıp karşılanmadığına dair *Kanıt Ağırlığı'nın* bir parçası olarak yararlı olabilir. Örneğin, birincil bozunma adımı hidroliz ise, oksijenin varlığı daha az ilgili olabilir.

Çökeltiye ilişkin temel veriler, anaerobik bozunma kapasitesinin bazı göstergelerini sağlayabilir. Bununla birlikte, başlangıç konsantrasyonu nadiren bilindiği için biraz dikkatli olunmalıdır.

Bu nedenle, bir yarı ömrü tahmin eden türetilmiş herhangi bir bozunma kinetiği, gerekli varsayımlar nedeniyle belirsizliğe sahip olacaktır. Numune sahasındaki herhangi bir yerel emisyon ve kontaminasyon geçmişi de verilerin yorumlanmasına yardımcı olacak faydalı bilgiler sağlar. Kalıcılık değerlendirmesinde daha geniş bir *Kanıt Ağırlığı'nın* bir parçası olarak, temel verilerin anaerobik bozunma için bir kanıta bağlı olarak kullanılması daha olasıdır.

P/vP karakterizasyonu için yeni çökelti simülasyon testinin gerekli olduğu değerlendirildiğinde, yalnızca anaerobik testin gerçekleştirilmesinden ilave bilgilerin elde edilip edilmeyeceğinin değerlendirilebilmesi için metabolizma yolu tahmini²³ veya önceki bilgiler²⁴ kullanılmalıdır. Anaerobik bir bozunma yolunun araştırılması, bir metabolitin söz konusu olabileceği özel durumlarda faydalı olabilir.

Bununla birlikte, genel olarak, yalnızca anaerobik koşulları kullanan bir test gerekli değildir. OECD Test Rehberi 308 çökelti simülasyon testi için "aerobik" test, anaerobik çökeltiyi içerecektir.

²¹ Örneğin, düzenli depolama atık sahalarındaki gazeteler gibi bazı büyük ölçüde bozunabilir malzemelerin anaerobik koşullar altında bozunması çok daha uzun sürebilir.

²² Çökelti ortamındaki bozunma dinamiklerinin anlaşılabilmesi için belirli durumlarda anaerobik bozunmaya ilişkin yeni bilgilere ihtiyaç duyulabilir.

²³ Örneğin, EAWAG-BBD Davranış Öngörü Sistemi (<http://eawag-bbd.ethz.ch/aboutBBD.html>) ile.

²⁴ Örneğin, maddenin uygulanmasını düşünelim - bir antioksidanın oksijenden etkilenmesi beklenir ve bu nedenle aerobik bozunmanın daha önemli olması muhtemeldir.

Bu nedenle, bir maddenin yalnızca anaerobik koşullar altında bozunması bekleniyorsa, OECD Test Rehberi 308, maddenin kalıcılığının incelenebilmesi için en uygun test olmayabilir. OECD Test Rehberi 308'in aerobik versiyonunda bile çökeltinin büyük bir kısmı anaerobiktir. Sadece anaerobik olarak bozunan maddeler bir OECD Test Rehberi 308 çalışmasında bozunabilir ancak bir OECD Test Rehberi 309 çalışmasında bozunmayabilir. Bu, örneğin misk ksilen gibi azot içeren maddelerle gösterilmiştir.

OECD Test Rehberi 308 bu nedenle aerobik ortamdaki bozunma oranını olduğundan fazla tahmin edebilir. Yalnızca bir OECD Test Rehberi 308 çalışması yapılırsa, kalıcılık ile ilgili yanlış sonuçlara varılabilir. Bu gibi durumlarda, P/vP değerlendirmesiyle ilgili potansiyel yanlış negatif sonuçların hariç tutulabilmesi için, teknik olarak mümkün olması halinde katı aerobik bozunma da (yani önemli aerobik koşullar altında yüzey suyu simülasyonu bozunma testleri) değerlendirilmelidir.

Test sıcaklığı

Simülasyon test(ler)i için test sıcaklığına ilişkin rehberlik, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4.1'de sağlanmaktadır. Daha yüksek kademeli testlerde sonuçların elde edilebilmesi (ve ilgili durumlarda testlerin gerçekleştirilmesi) için referans sıcaklık, yüzey suyu ortamı için 12 °C ve deniz suyu ortamı için 9 °C'dir.

Özütlenemeyen kalıntılar

Toprakta veya çökeltide simülasyon bozunma testi sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili olarak, bir maddenin fiili bozunması ile özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşumu arasında bir ayrımın yapılması önemlidir (özellikle toprakta veya çökeltide ama aynı zamanda askıda madde (SPM) konsantrasyonuna (OC içeriği dahil) bağlı olarak özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşumuna yol açabilecek bir yüzey suyu testinde). Özütlenemeyen kalıntıların oluşumu bozunma olayı ile karıştırılmamalıdır.

Özütlenemeyen kalıntılar (NER) ideal olarak yeniden hareket ettirilebilir ve tersinir olmayan şekilde bağlanmış oranlarda ayırt edilmelidir. Tersinir olmayan bir şekilde bağlanmış kısım (örneğin, biyogenik olarak bağlı) potansiyel bir giderme yolu olarak değerlendirilebilirken, yeniden harekete geçirilebilir kısım (yüksek oranda emilmiş, fiziksel sahil etme) çevre için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Bununla birlikte, farklı bireysel özütleme yöntemleriyle özütleme ile toprağa/çökeltiye kimyasal bağlanma türü arasında basit bir ilişki yoktur. Bu, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'nin Başlık R.7.9.4'ünde ve Başlık R.7.9.5'inde tartışılmaktadır.

Ele alınması gereken diğer bir konu da, ana maddenin veya bozunma ürünlerinin, çökeltideki veya topraktaki organik maddeyle etkileşimleri yoluyla organik matrise bağlanıp bağlanmadığıdır. Özütlenemeyen kalıntıların (NER) çevresel önemi, mevcut toprak, çökelti veya organik maddeden ne kadar "ayırt edilemez" hale geldikleri ile tam olarak ilişkilidir.

Ancak, "ayırt edilemez" terimi mevcut durumda tanımlanamamaktadır çünkü farklı bireysel özütleme yöntemleriyle özütleme ile toprağa/çökeltiye kimyasal bağlanma türü arasındaki ilişkinin anlaşılması veya açıklanması basit değildir. Örneğin, özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşumu, yalnızca özütlenemeyen kalıntıların (NER) seviyesi mineralizasyon veya metabolit oluşumundaki kademeli artışla eşzamanlı olarak azalırsa bozunmanın bir göstergesi olabilir. Bunun tersine, özütlenemeyen kalıntıların (NER) hızlı oluşumunu (herhangi bir bozunma gözlenmeden birkaç gün içinde yoğun özütlenemeyen kalıntı (NER) oluşumu ile) bağıl sabit özütlenemeyen kalıntıların (NER) seviyeleri izliyorsa ana bileşiğin bozunur olmadığı varsayılabilir. Bu, ana bileşiğin özütlenemez bir hale geldiğine ve dolayısıyla bozunmaya hazır olmadığına işaret edebilir. Steril ve steril olmayan topraklarda/çökeltelerde özütlenemeyen kalıntıların (NER) oluşumundan çıkarılan sonuçların karşılaştırılmasıyla elde edilen bilgiler bazen sürecin mekanizmalarına ilişkin fikir verebilir. Özütlenemeyen kalıntılar (NER) sadece steril olmayan topraklarda/çökeltelerde yüksek seviyelerde oluşuyorsa, bu ana maddenin bozunduğunu gösterebilir. Bu durumda, steril olmayan toprakta/çökeltide oluşan özütlenemeyen kalıntıların (NER) ana maddeden oluşması olası değildir.

Mevcut durumda, kalıntının hangi kısmının tersinir olmayan bir şekilde bağlanmadığının ölçülebilmesine ilişkin bir prosedür bulunmamaktadır (daha fazla ayrıntı için [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'ye bakınız). Kalıntının farklı oranlarının ölçülebilmesi için mevcut standart bir kavram da yoktur.

Bu nedenle, sistematik metodolojinin yokluğunda, kalıntılar bozunmamış madde²⁵ olarak kabul edilmelidir, duruma göre, kalıntıların belirli bir kısmının tersinir olmayan bir şekilde bağlandığının makul bir şekilde gerekçelendirilmesi veya analitik olarak kanıtlanması gerekir.

Lütfen bilimsel çalışmanın özütlenemeyen kalıntılar (NER) konusundaki anlayışı geliştirmeye devam ettiğini ve yukarıdaki tavsiyenin mevcut bilgilere ve deneyimlere dayandığını unutmayınız. Kayıt ettirenlerin alandaki son gelişmeleri ve gelecekteki gelişmeleri (örneğin, ÇSB'nin internet sitesi aracılığıyla) takip etmeleri tavsiye edilir.

İlgili bozunma/dönüşüm ürünlerinin ("ilgili metabolitler") değerlendirilmesi

Bir maddenin abiyotik yollarla veya kısmen biyobozunması durumunda, potansiyel PBT/vPvB maddeleri olabilecek herhangi bir bozunma ürününün veya metabolitinin olup olmadığının değerlendirilmesi gerekli olabilir. Orijinal maddenin PBT/vPvB olabilecek bir bozunma ürünü veya metabolit oluşturması durumunda, bu bozuma ürününün veya metabolitinin miktarının ana maddeye kıyasla bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Bozunma yollarının (OECD Test Rehberleri 307, 308 ve 309) incelenmesini de içeren simülasyon bozunma testlerinden elde edilen sonuçlar dahil olmak üzere, bozunma testi sonuçlarıyla ilgili olarak dönüşüm ürünlerinin analitik tanımlanmasında genel olarak uygulamalı kısıtlamalar vardır. Biyodönüşüm/bozunma yolları karmaşık olabilir ve birçok farklı bozunma ürünü oluşabilir ve bazıları sadece küçük miktarlarda (veya oranlarda) olabilir. Bu nedenle, çok küçük konsantrasyonlarda meydana geldikleri durumlarda bozunma ürünlerinin tanımlanmasına yönelik analitik metodolojilerle ilgili uygulamalı kısıtlamalar bunların kimyasal olarak tanımlama olasılığını sınırlayabilir. Toprak, su-çökelti ve yüzey suyu için simülasyon bozunma testi rehberlerinde, herhangi bir numune alma zamanında ana maddenin uygulanan konsantrasyonunun $\geq 10\%$ 'unda tespit edilen dönüşüm ürünleri (ana metabolitler) makul bir şekilde aksi gerekçelendirilmedikçe tanımlanmalıdır. Test rehberleri ayrıca, özel duruma bağlı olarak 10% 'dan daha düşük değerlerin gerekli olabileceğini şart koşar. Bununla birlikte, konsantrasyonları sürekli olarak artan veya çalışma sırasında sabit gibi görünen dönüşüm ürünlerinin konsantrasyonları yukarıda verilen genel sınırı aşmаса bile bu durumun kalıcılığı gösterebilmesi sebebiyle tanımlama için dikkate alınmalıdır. Dönüşüm ürünlerinin nicel olarak ölçülmesi ve tanımlanması ihtiyacı, gerekçelerle birlikte duruma göre ele alınmalıdır. Ayrıca Başlık [R.11.4.1](#)'deki ilgili bozunma/dönüşüm ürünlerinin tanımına bakınız.

Herhangi bir metabolitin minimum ve geçici olduğu varsayılabilirliğinden, ne kolay biyobozunur olan bir maddenin (nihai bozunmaya bağlı olarak) ne de metabolitlerinin normal olarak değerlendirilmesinin gerekli olmayacağına dikkat edilmelidir.

Bozunma ürünlerinin veya metabolitlerinin potansiyel PBT veya vPvB maddeleri olup olmadığının değerlendirilebilmesi için aşağıdaki yaklaşımlar yardımcı olabilir:

- Ana molekülün yapısına bağlı olarak, bozuma ürünlerinin/metabolitlerinin yapılarının tahminleri yapılabilir. Bunlar, QSAR modellerine/uzman sistemlere (örneğin, ücretsiz olarak temin edilebilen EAWAG-BBD Davranış Öngörü Sistemi (şu adresten ulaşılabilir: <http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/index.html>), KEGG biyobozunurluk veritabanı/tahmin aracı, OECD QSAR Araç Kutusu (bkz. mikrobiyal metabolizma işlevselliği) veya ticari CATABOL veya Multicase modelleme araçları ve maddeyle ilgili uygun bilimsel dokümanlarla desteklenen uzman görüşünün kullanımı) dayanabilir.

²⁵ Bozunmamış ana madde veya ilgili metabolit(ler) oluşmuş veya oluşmamış anlamındadır.

İlgili bozunma/dönüşüm ürünlerinin daha fazla PBT/vPvB değerlendirmesi için, bu Rehber dokümanda açıklandığı gibi normal PBT/vPvB değerlendirmesi yaklaşımı ve veri oluşturma ilkeleri geçerlidir. Ayrıca Başlık [R.11.4.1](#)'deki ilgili bozunma/dönüşüm ürünlerinin tanımına ve tartışmasına bakınız.

Abiyotik bozunma verilerinin değerlendirilmesi

Kolay biyobozunur maddeler veya "geliştirilmiş" biyobozunurluk testlerinde ve değiştirilmiş kolay biyobozunurluk testlerinde (nihai) bozunduğu gösterilen maddeler veya bozunma yarı ömrü ile bir simülasyon testinde P kriterlerinin karşılanmadığı maddeler için P değerlendirmesinde abiyotik bozunma testleri gerekli değildir. Abiyotik bozunma testleri mevcutsa, abiyotik bozunma ürünlerinin özelliklerinin tarama P, B ve T kriterlerine göre değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4 ve R.7.9.5).

Abiyotik bozunma süreçlerinin tipik olarak sadece birincil bozunma ile ilgili olduğuna dikkat edilmelidir. Bu nedenle, PBT/vPvB karakterizasyonu için bu tür veriler değerlendirilirken, dönüşüm ürün(ler)inin tanımlanması gerçekleştirilmelidir.

Çevrede göz önünde bulundurulması gereken birkaç abiyotik bozunma/dönüşüm prosesi (örneğin; hidroliz, doğrudan ve dolaylı ışıkla bozunma, yükseltgenme/indirgenme, yüzey kontrollü katalitik reaksiyonlar, molekül içi dönüşümler vb.) vardır. Bu proseslerin en önemlisi, genel olarak maddenin çevreye giriş şeklinden nispeten bağımsız olan hidrolizdir. Hidroliz su, çökelti ve toprak ortamlarında etkili bir şekilde ilerleyebilir, ancak toprakta ve/veya çökeltide kalıcı olduğu iyi bilinen ve hızlı hidroliz oranlarına ulaşan maddelerin (örneğin, endosülfan) olduğu kaydedilmiştir. Bu nedenle, hızlı hidroliz oranları maddenin kalıcı olmadığına ilişkin bir sonuca varılmasına tek başına yol açamaz. Her ikisi de toprak ve çökelti tarafından gerçekleşen emilimin kapsamını ve gücünü önemli ölçüde etkileyebilecek dağılım özellikleri ve iyonojenik özellikler gibi maddeye ilişkin diğer bilgilere bağlı olarak hızlı hidroliz oranlarını gösteren test sonuçlarının her zaman dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Hidrolizin ayrıca çevresel olarak ilgili pH aralığı boyunca tutarlı bir şekilde hızlı olması gerekir. Hidroliz sonuçlarında güven sağlamak için bir kütle dengesinin sağlanabilmesi amacıyla metabolitleri tanımlayan analitik verilere de ihtiyaç vardır. Bunların her ikisi de birincil bozunmanın meydana geldiğini gösterir ve bozunmaya neden olan maddelerin PBT değerlendirmesine izin verir.

Mevcut durumda hidroliz oranı için bir kesinti yoktur ve bu, tek başına bir maddenin kalıcı olmadığı sonucuna varılabilmesi için gerekçe olarak kullanılabilir. Dağılım özellikleri ve abiyotik ve biyotik bozunma yolları hakkındaki bilgiler gibi diğer özelliklerle bağlantılı olarak hidroliz verilerinin her zaman dikkate alınması gerekir.

Işıkla bozunma oranlarını etkileyen faktörlerin sayısı nedeniyle, bu proses genel olarak KKDİK kapsamındaki kayıtlı maddelerin kalıcılık değerlendirmesinde dikkate alınmaz. Işıkla bozunmaya ilişkin daha fazla tartışma [BG ve KGD Rehberi'nin](#) R.7b Bölümü'nde verilmektedir.

Castro-Jiménez ve de Meent'e (2011) göre doğal sudaki ışık emilimi, tipik tatlı su için yaklaşık 30 kat daha yavaş, tipik kıyı deniz suyu için 400 kat daha yavaş ve okyanus suyu için 500 kat daha yavaş meydana gelen ışıkla bozunum ile laboratuvar suyunda ölçülenden önemli ölçüde daha yavaştır. Ayrıca, yazarlar, "sudaki ışıkla bozunmanın genel bozunmaya katkısının yalnızca suda önemli ölçüde bulunan maddeler için önemli olduğu sonucuna varmışlardır". Birçok maddenin sudan ziyade çökeltide ve toprakta bulunduğunu vurgulamışlardır. Örnek olarak, "suda fotokimyasal olarak kararsız", ancak ortamda sadece yavaş bir şekilde ışıkla bozunmaya uğrayan bromofenil eterlerini verirler. Doğrudan fotolizin dolaylı sürece göre bağıl olarak önemi değişir ve ortamın baskın koşulları olarak maddenin bileşimine bağlıdır. Dolaylı ışıkla bozunma, çözünmüş organik maddenin (saf laboratuvar suyunda bulunmayan) varlığıyla doğal çevre sularında uyandırılır.

Kullanılan testler ve bu testlere ilişkin yapılan yorumlar [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4'te ve Başlık R.7.9.5'te tartışılmıştır.

R.11.4.1.1.4 Tahmin modellerine (QSAR, SAR) bağlı değerlendirme

Kalıcılık için maddelerin (P ve vP) tanımlanmasına yönelik QSAR ve SAR tahminlerinin kullanımı, aşağıda ve [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4'te ayrıntılı olarak açıklandığı üzere tarama seviyesinde kullanılabilir.

Biyobozunurluk QSAR modelleri - tarama

Genel olarak, herhangi bir QSAR modelinin geçerli olup olmayacağının ve tahminlerin yapıldığı maddenin modelin uygulanabilirlik alanı içinde kabul edilip edilmeyeceğinin dikkate alınması tavsiye edilir (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.6, Başlık R.6.1).

(Q) SAR tahminleri, kalıcılık potansiyeli olan maddelerin ön tanımlaması için kullanılabilir. Bu amaçla, EPI paketindeki (ABD EPA, 2000) üç tahmin modelinden elde edilen sonuçların birlikte kullanımı, yukarıda verilen kalıcılık değerlendirmesine ilişkin BTS'nin Açıklayıcı Not 2'sinde belirtildiği gibi önerilmektedir ([Şekil R.11-3](#)).

Diğer QSAR yaklaşımları

Pavan ve Worth (2006), P kriterlerini karşılayan veya karşılamayan yapıların belirlenmesi konusunu özellikle ele alan bir dizi model ve yaklaşımı açıklamaktadır.

Aynı şekilde Nendza ve ark. (2013) KKDİK Yönetmeliği kapsamındaki maddelerin bozunma potansiyelinin değerlendirilmesi için kullanılabilecek in silico tarama araçlarının bir envanterini sağlar. Bu tür tahminler, kalıcılık potansiyeli olan maddelerin ön belirlenmesi için kullanılabilir (ayrıca bkz. yukarıdaki Bölüm). EPI paketinde (ABD EPA, 2000) ücretsiz olarak mevcut olan üç tahmin modeli BIOWIN 2, 6 ve 3'ün birleşik sonuçları aşağıdaki şekilde kullanılabilir:

- Doğrusal olmayan model tahmini (BIOWIN 2): hızlı biyobozunmaya uğramaz (olasılık < 0.5) ve nihai biyobozunurluk zaman dilimi tahmini (BIOWIN 3): $\geq$ aylar (değer < 2.25), **veya**
- MITI Doğrusal olmayan model tahmini (BIOWIN 6): hızlı biyobozunmaya uğramaz (olasılık < 0.5) ve nihai biyobozunurluk zaman dilimi tahmini (BIOWIN 3): $\geq$ aylar (değer < 2.25)

QSAR tahminleri, *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının bir parçası olarak kullanılabilir: Maddenin hızlı bir şekilde bozunur olmadığına dair tahminler, maddenin potansiyel olarak P/vP olduğu sonucunu destekleyecektir. Aksi durumda, maddenin hızlı bir şekilde bozunduğunu gösteren tahminler, maddenin kalıcı olmadığı sonucunu destekleyecektir. QSAR sonuçları çoğu durumda kalıcı olmama sonucuna varılması hususunda tek başına yeterli değildir, ancak bu sonuçlar ilave bilgilerle desteklenmelidir. Her durumda, QSAR modelinin ve tahminlerinin güvenilir ve maddeye uygulanabilir olduğu doğrulanmalıdır. Diğer tüm mevcut bilgiler, bu modelleri kullanan QSAR tahminleri güvenilirken ve tahmin sonuçları maddenin kalıcı olmadığını açıkça gösterirken maddenin P kriterlerini karşılamadığının kabul edilebilmesi için QSAR tahminleriyle birlikte dikkate alınmalıdır. Örneğin, BIOWIN 3 tarafından tahmin edilen nihai bozunurluk süresinin tahmini 2.25 - 2.75 aralığında bir sonuç verdiğinde sınır durumları dikkatli bir şekilde incelenmelidir (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4 ve R.7.9.5). Bununla birlikte, her durumda, diğer tüm mevcut ve güvenilir QSAR tahminleri ile çapraz okuma ve test verileri bilgilerinin, maddenin kalıcılık durumuna ilişkin bir sonuca varılabilmesi hususunda dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır.

QSAR modelinden elde edilen tahminlerin kullanımı, test verilerinin eksik olduğu durumlarda ve ilgili bileşenlere (safsızlıklar dahil) ilişkin test verilerinin bulunmasının veya hatta oluşturulmasının analitik, teknik, pratik ve maliyet etkileri sebebiyle genel olarak zor olabileceği çok bileşenli maddelerin değerlendirildiği durumlarda özellikle önemli ve ilgilidir (Başlık R.11.4.2.2)

Abiyotik bozunma modelleri

Hidrolitik bozunmanın, atmosferik bozunmanın ve hidrolizin veya suda ışıkla bozunmanın tahmin edilebilmesi için çok az yazılım modeli (örneğin, AOPWIN ve HYDROWIN programları Syracuse Research Corporation'ın tahmin yazılımında (EPISuite) ücretsiz olarak mevcuttur) ve birkaç yayınlanmış model (Peijnenburg ve ark., 1992; Stegeman ve ark., 1993) mevcuttur. Bunlar, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4'te gözden geçirilmiştir.

Diğer modelleme verileri

Bir başka yararlı bilgi kaynağı, bir maddenin bozunurluğuna ilişkin metabolik yolları öngören programlardır. Bunlar, olası bozunma yollarını araştırmanın yanı sıra potansiyel metabolitlerin tanımlanmasına (analiz ve değerlendirme için) yardımcı olmak için de yararlı olabilir. Programlardan biri, <http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/> adresinde bulunabilen EAWAG-BBD Davranış Öngörü Sistemi'dir (resmi olarak Minnesota Üniversitesi'nden).

Çoklu ortam modellemesi

Çevresel maruz kalmanın ve belirli bir endişe konusu olan ortamların değerlendirilebilmesi için çoklu ortam modellemesinden elde edilen sonuçlar (örneğin, Mackay seviye III modeli EPIWIN QSAR paketine dahil edilmiştir) da araştırılabilir. Tipik olarak, bu tür modellerden kullanılan sonuçlar, hava, yüzey suyu, çökelti ve çökeltiden oluşan basit bir "birim dünyada" her bir çevresel ortamdaki maddenin bağıl (%) kütesidir (sürekli çevresel emisyonla kararlı bir durumda). Tipik olarak varsayılan durum, havaya, yüzey suyuna ve toprağa eşit salım sağlayan bir çevresel salım modeli varsayımdır (EPIWIN'in Mackay seviye III kısmındaki varsayılan ayarlara bakınız). Bu tür modellerin sonuçlarının, çevresel ortamların bağıl boyutuna, salım modeline (aşağıya bakınız) ve modellemede kullanılan dağılım ve dönüşüm parametrelerine büyük ölçüde bağlı olması sebebiyle, nitel veya yarı nicel olarak kabul edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Mackay termodinamik basınç seviye I modellemesinin sonucunun aksine, Mackay seviye III modellemesi aynı zamanda salım modeline (hava, su, toprak arasındaki emisyon hızı) ve dolayısıyla maddenin kullanımına da bağlıdır.

Bu nedenle, maddenin kullanımı hakkındaki bilgilere dayanılarak havaya, suya ve toprağa eşit emisyon hızından daha uygun/gerçekçi bir salım modeli varsayılabilirse, model uygun şekilde değiştirilmiş bir salım modeliyle çalıştırılmalıdır (örneğin, bu, EPIWIN modeli paketinde kolay bir şekilde yapılabilir). Maddenin kullanım profiline bağlı olarak, varsayılan çevresel risk değerlendirmesi emisyon modelinin varsayılmasıyla (örneğin, sadece suya salım) bu tür modellerin çalıştırılması uygundur. EPIWIN'de bulunanların yanı sıra alternatif ve ücretsiz olarak temin edilebilen modeller de mevcuttur, örneğin, EQC (Mackay ve ark., 1996; ayrıca bkz. <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC.html>), SIMPLEBOX (Schoorl ve ark., 2016; ayrıca bkz. www.rivm.nl/en/Topics/S/Soil_and_water/SimpleBox).

Diğer bir seçenek, modellemenin sonuçlarını, emisyonun normal olarak AAT'ye emisyon yoluyla gerçekleştiği normal olarak yürütülen çevresel maruz kalma değerlendirmesi ile karşılaştırılmasının göz önünde bulundurulmasıdır. Bu, kararlı durumdaki oranların sunulduğu uygun bir AAT modelinde davranışın modellenmesiyle kolay bir şekilde yapılabilir: havaya uçuculuk, AAT çamurunda yüzeye tutunma, STP bozunurluğu ve yüzey suyuna emisyon oranı. Bu tür modeller ayrıca tipik olarak termodinamik basınç kavramını kullanır. AAT çamurunda yüzeye tutunan oranın normalde toprağa atıldığı varsayılır ve bu nedenle toprak ortamının dolaylı maruz kaldığının varsayılması gerekir.

Farklı kullanım modellerine ve çevreye darbeleri salımlara sahip bazı maddeler için daha özel modeller düşünülebilir (örneğin, tarım kimyasalları için FOCUS modelleri). FOCUS modelleme gerçeği, doğrudan tarımsal alanlarda uygulanan veya akış ve drenaj gibi hava ile ilgili ortamsal taşıma süreçleri tarafından yönlendirilen maddelere maruz kalımın tahmin edilebilmesi için mekanik süreç tabanlı modellere dayanır.

Bu nedenle FOCUS modelleri, bu maddelerin özel kullanım ve salım modellerini dikkate alarak tarım kimyasallarının dağılacığı ilgili ortamların belirlenebilmesi için kullanılabilir.

Son olarak, uzun mesafeli çevresel (esas olarak hava) taşıma potansiyeline odaklanan ücretsiz çoklu ortam modelleri de (OECD Uzun Mesafeli Taşımacılık Modeli (OECD, 2006) gibi) mevcuttur. Bu modeller, simülasyon bozunma testi için belirli çevresel ortamların olası ilgisini, özellikle de bozunmamış çevresel ortamların (örneğin açık deniz) önemli ölçüde maruz kalıp kalmayacağını dikkate alınabilmesi için kullanılabilirler.

Dağılım modellemesi sonuçlarıyla ilgili olarak, bunlar yalnızca nitel veya yarı nicel olarak ele alınmalıdır ve sonuçların her birinin duruma göre değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.²⁶ Kapsamlı bir çalışma özeti sağlanmalı ve modelleme hakkında yeterli bilgi (yani, modelin varsayılan varsayımları ve girdi parametreleri) verilmelidir.

R.11.4.1.1.5 Kalıcılığa ilişkin saha çalışmaları

Saha çalışmalarının mevcut olduğu durumlarda bu çalışmalar gerçekçi dış ortam koşulları altında maddelerin kalıcılığının ilave olarak değerlendirilmesi için bir seçenektir. Toprağın kurutulması ve elenmesi gibi yapay unsurları içeren laboratuvar çalışmalarının aksine (örneğin OECD Test Rehberi 307 çalışması), bozunmamış ortamda doğal koşullar altında bir maddenin bozunurluğunun incelenmesi mümkündür. Saha çalışmalarının laboratuvar çalışmalarına göre en önemli avantajlarından biri, bu tür çalışmaların birkaç yıla kadar uzun bir süre boyunca yürütülme olanağıdır. Çalışma süresinin güvenilir bir yarı ömrün elde edilebilmesi için uzatılması gerekiyorsa mikrobiyolojik aktivitenin önemli ölçüde azalabileceği uzun süreli laboratuvar çalışmalarında olduğu gibi sistemin tükenme riski yoktur. Saha çalışmaları ile maddelerin birikim potansiyelinin birkaç yıl boyunca incelenmesi de mümkündür. Bununla birlikte, laboratuvar çalışmaları ile karşılaştırıldığında, saha çalışmaları bir dizi değişen çevresel faktör ile yarı kontrollüdür. Bu faktörler ve bunlardan kaynaklanan belirsizlikler değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

Saha çalışmaları, sonuçlarının diğer (daha düşük aşamalı) sonuçları geçersiz kılması anlamında daha yüksek kademeli çalışmaları temsil etmez, ancak bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılabilirler. PBT değerlendirme normalde yerel koşullara bağlı değildir, ancak saha çalışmaları özellikle yerel koşullara bağlıdır. Bu nedenle, saha çalışmalarından elde edilen sonuçlar birbiriyle ve laboratuvar testlerinden elde edilen sonuçlarla veya P/vP kriterleriyle doğrudan karşılaştırılamaz.

Saha çalışmaları *Kanıt Ağırlığı'na* dahil edilirken, değişen sıcaklık koşulları (varsa) göz önünde bulundurulmalıdır. Sıcaklık düzeltilmesinin uygulanıp uygulanmayacağına dikkat edilmelidir. Test sıcaklığına ilişkin rehberlik, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.9.4.1'de sağlanmaktadır.

Genel olarak, farklı ilgi alanları için saha çalışmaları yapılabilir. Toprak ortamı için, karasal saha dağılımı çalışmalarının nasıl yürütüleceğine dair birkaç rehber doküman mevcuttur. Bu rehber dokümanlar esas olarak PPP için geliştirilmiştir ancak başka herhangi bir kimyasal madde için de kullanılabilir. NAFTA rehberi (NAFTA, 2006), tüm olası dağılma ve bozunma yolları dikkate alınarak gerçekçi maruz kalma koşulları altında maddelerin bozunma davranışına dayanmaktadır. Laboratuvar çalışmalarından elde edilen sonuçlara bağlı olan madde davranışının kavramsal bir modelinin kullanımı desteklenmeli ve sonuçlar saha çalışmasının farklı modülleri tarafından doğrulanmalıdır.

²⁶ Bu, modellemede kullanılan suda çözünürlük, oktanol-su ve organik-karbon dağılım katsayıları, buhar basıncı ve yarı ömür katsayılarının değerlerinin dikkate alınmasını içermelidir. Bunun nedeni, ölçülen değerler programa girilmiş olsa bile bu değerlerin model tarafından tahmin edilebilmesidir. Kapsamlı bir çalışma özeti sağlanmalı ve modelleme hakkında yeterli bilgi (yani, modelin varsayılan varsayımları ve girdi parametreleri) verilmelidir. Son olarak, maddenin çevreye nasıl salınacağına dair bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu, hangi termodinamik basınç modelinin en uygun olabileceğinin anlaşılabilmesi hususunda önemlidir (örneğin suya, toprağa %100 salım vs.). Tahminlerin makul görünüp görünmediğinin gözden geçirilebilmesi için mantıklı bir kontrol de yapılmalıdır.

EFSA, toprak matrisindeki biyobozunurluğa odaklanan bir rehber (EFSA, 2014) geliştirmiştir. Maruz kalma modellemesinde kullanılabilir bir DegT50 değerinin elde edilebilmesi için buharlaşma ve fotoliz gibi yüzey proseslerinin yanı sıra daha derin toprak katmanlarına süzülerek dağılmanın nasıl dikkate alındığını açıklar. Yüzey proseslerinden kaçınmak için, örneğin maddenin tarlanın üst toprak tabakası ile karıştırılması veya maddenin uygulanmasından sonra sahanın bir kum tabakası ile kapatılması tavsiye edilir. Çalışma sırasında daha derin toprak katmanlarına sızabilen hareketli maddeler için, EFSA rehberi, artık tüm kalıntıları açıklayacak hiçbir maddenin bulunamayacağı bir derinlikten numune alınmasını gerektirir.

OECD Rehber Dokümanı 232 (OECD, 2016), hem NAFTA hem de EFSA rehberlerindeki konuları ele almaktadır ve en güncel rehber dokümandır. Saha bozunma çalışmalarının yürütülmesi için kullanılmalıdır.

Genellikle radyo etiketli maddelerle yürütülen lizimetre çalışmaları (OECD, 2000a), P değerlendirmesi bağlamında kullanılacak bir maddenin bozunma davranışı hakkında da yararlı bilgiler sağlayabilir. Lizimetre çalışmalarından DegT50 değerlerinin türetilmesine ilişkin rehberlik FOCUS (2014)'te sağlanmıştır.

Bir maddenin sudaki veya çökeltideki davranışının incelenmesine ilişkin daha az rehber mevcuttur. Bununla birlikte, bazen ekotoksikolojide kullanılan mezokozm veya makrokoz m çalışmaları, genel olarak maddenin davranışı hakkında değerli bilgilerin (örneğin, maddelerin dağılım davranışı hakkında) elde edilebilmesi için kullanılabilir. Kozm çalışmalarından DegT50 değerlerinin nasıl elde edileceğine dair rehberlik Deneer ve ark. (2015) çalışmasında sağlanmıştır.

Daha fazla referans için, lütfen [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b'deki Kısım R.7.9.4.2'ye bakınız.

R.11.4.1.1.6 İzleme verileri

Çevrede bir maddenin varlığı, bozunma oranları dışındaki bir dizi faktöre, yani emisyon ve dağılım hızlarına bağlı olduğundan, verilerin kendi içinde izlenmesi kalıcılığı gösteremez. P/vP değerlendirmesinde izleme verilerinin uygunluğu değerlendirilirken potansiyel kaynaklar, hacim eğilimleri, kullanımlar ve salımlar dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, bir *Kanıt Ağırlığı* analizinin bir parçası olarak kullanılan izleme verileri, uzak bölgelerde bir maddenin bulunduğunu gösteriyorsa (yani, nüfuslu alanlardan ve bilinen nokta kaynaklarından, örneğin İskandinav'daki Arktik Denizi veya Arktik altı/Arktik göllerinden uzak mesafede), bu maddeyi P veya vP olarak sonuçlandırmak mümkün olabilir. Kaynaklara daha yakın alanlarda elde edilen izleme verileri, P/vP değerlendirmesi için de yararlı olabilir ve sonuçları desteklemek için tek bir kanıt satırı olarak kullanılabilir (her iki durumda: P/vP veya P/vP değil). P/vP-değerlendirmesinde izleme verilerinin kullanımı birçok belirsizliği kapsar ve izleme verileri temelindeki sonuçlar, yalnızca madde dağılımı ve taşıma davranışı hakkında yeterli anlayış olduğunda ve sunulan izleme verilerindeki belirsizliklerin yeterli bir şekilde ele alınması koşuluyla geçerli olmalıdır. İzleme verilerinde bir maddenin tespit edilememesi, bir maddenin kalıcı olmadığı anlamına gelmediğinden dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (örneğin, analitik yöntemlerdeki eksiklikler ortamdaki maddelerin izlenmesini etkileyebilir). İzleme verileri, çevresel ortamdaki veya biyotadaki madde seviyelerinin yükseldiğini gösteriyorsa, bu tür bir zaman eğiliminin nedenleri, hacimlerin, kullanımların ve salımların zaman eğilimleri hakkındaki bilgilere göre çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. İzleme verilerinin maddenin vP kriterini karşıladığını veya duruma bağlı ve diğer destekleyici bilgilere ilave olarak (ve herhangi bir çelişkili veri olmadan) P kriterinin yerine getirildiğini açıkça göstermesi durumunda, simülasyon bozunma verilerinin oluşturulması gerekli olmayabilir. İkinci durumda, P/vP kriterlerinin yerine getirilmesine ilişkin sonuçlar, izleme verilerine, maddenin dağılımına/taşıma davranışına ilişkin bilgilere ve ayrıca *Kanıt Ağırlığı* analizinin bir parçası olarak kullanılan diğer destekleyici bilgilere dayanılarak çıkarılabilir.

R.11.4.1.2 Biyobirikim değerlendirme (B ve vB)

Bu bölüm, PBT ve vPvB değerlendirmesinde kullanılmak üzere kabul edilen biyobirikim verilerinin değerlendirilmesi ile ilgilidir ve ayrıca bir maddenin B veya vB kriterlerini karşılayıp karşılamadığının nasıl değerlendirileceğine dair rehberlik sağlar. Bu amaçla, bölüm, farklı deneysel testlerin verilerinin yanı sıra test dışı bilgilerin nasıl kullanılacağına dair bir karar şeması içermektedir. B ve vB değerlendirme için mevcut tüm ilgili bilgiler dikkate alınmalıdır. Ek 8 uyarınca, biyobirikimle ilgili tüm mevcut bilgiler/kanıtlar, *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında dikkate alınmalıdır. Bu, biyobirikim deneylerinden elde edilen sonuçları, sahadan alınan verileri ve birikime ilişkin toksisite çalışmalarından elde edilen toksikokinetik bilgileri ve biyobirikimin diğer test ve test dışı göstergelerini içerir. Aşağıdaki BTS'de ve alt bölümlerde sunulan veri türlerinin sırası, bireysel veri türlerinin önem sırasını veya ağırlığını tanımlamayı amaçlamaz. Veri türleri, biyobirikim hakkında bilgi sağlayan deneysel verilerin ilk olarak ve değerlendirmeye ilgili diğer verilerin son olarak açıklanması için sunulmuştur.

Hem test verilerinin hem de test dışı bilgilerin değerlendirilmesi ve doğrulanmasına ilişkin rehberlik, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c, Başlık R.7.10'da bulunabilir.

Birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddelere ilişkin sağlanan rehberlik, maddenin/maddelerin değerlendirilmesinin ve test edilmesinin hedeflendiği "kısım(lar)ına" uygulanır. Uygun bir değerlendirme yaklaşımının seçimine ilişkin kriterler [Başlık R.11.4.2.2'de](#) verilmiştir.

R.11.4.1.2.1 Bütünleşik Değerlendirme ve Test Stratejisi (BTS)²⁷

Bir madde 100 t/y'den fazla bir miktarda ithal ediliyor veya imal ediliyorsa, KKDİK Yönetmeliği, Ek 9, 9.3.2'deki standart bilgi gerekliliklerini yerine getirecek bilgiler zorunludur. KKDİK Yönetmeliği, Ek 9, Sütun 2'ye göre biyobirikim testinden feragat etme seçeneği, yalnızca deneysel testten elde edilen bilgilerin PBT/vPvB- özelliklerinin sonuçlandırılması için gerekli olmaması durumunda alınabilir (ayrıca bkz. Başlık [R.11.3.3](#)) Benzer şekilde, PBT/vPvB değerlendirme suçul türlerde biyobirikim testinin gerekli olduğunu (ve teknik olarak uygulanabilir olduğunu) gösteriyorsa, standart suçul birikim testi gerekliliği KKDİK Yönetmeliği, Ek 11'e göre uyarlanamaz. Bununla birlikte, KKDİK Yönetmeliği, Ek 11'de atıfta bulunan bilgilerin kullanılma olasılığının, bir biyobirikim testi önerilmeden önce PBT/vPvB değerlendirme çerçevesinde araştırılması gerektiğine dikkat edilmelidir. Bu durumda, PBT ve vPvB değerlendirme için B ve vB kriterlerinin değerlendirilmesi, BCF değerinin değerlendirilmesiyle eşzamanlı olarak yapılmalıdır. BCF değerlendirmesi için bir BTS'ye ilişkin ayrıntılı rehberlik, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c, Kısım R.7.10'da sunulmuştur. Bu bölümdeki [Şekil R.11-4](#), BTS içindeki B değerlendirme bloğunun ayrıntılı bir şeması olarak görülmelidir.

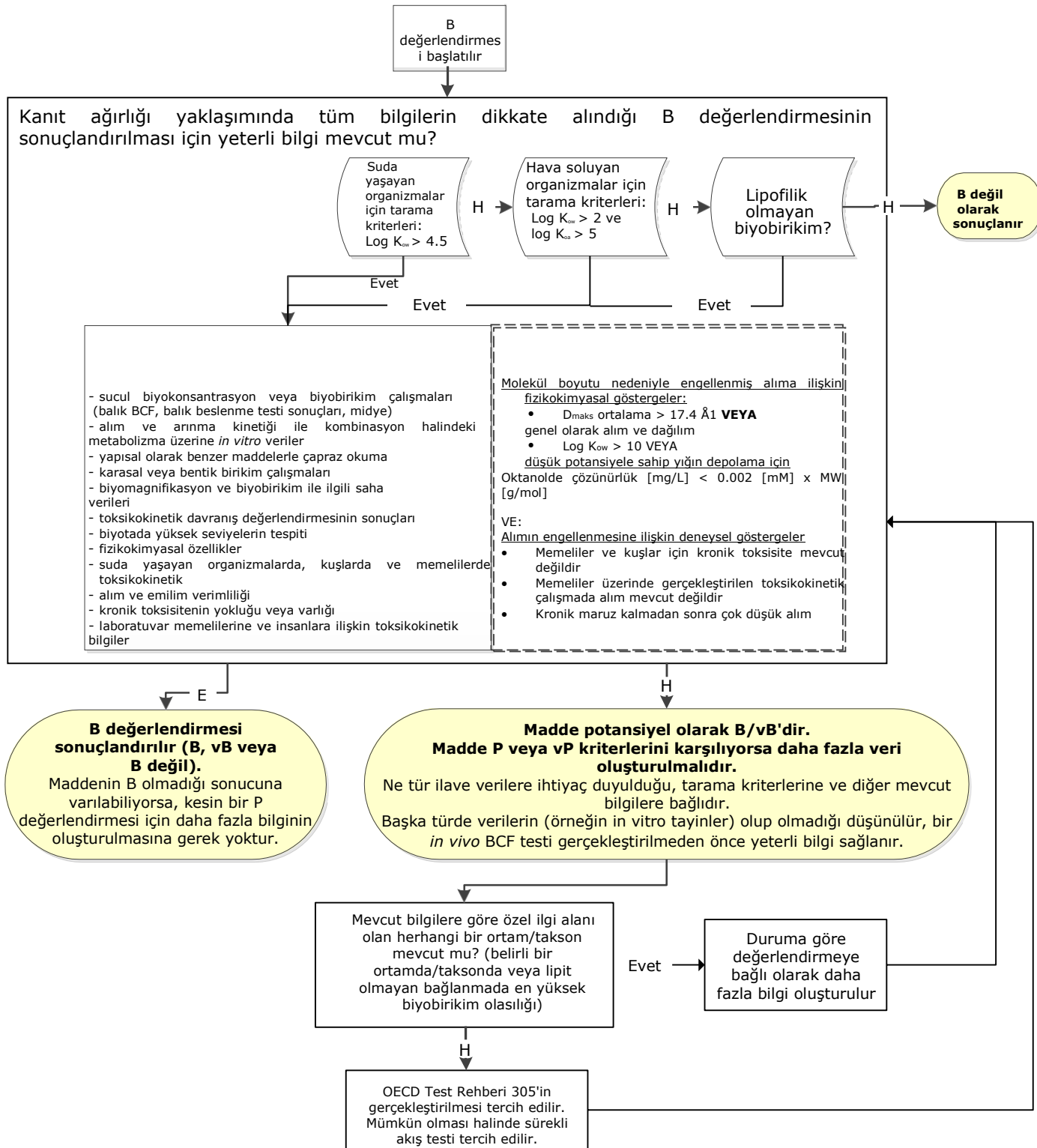
İmal edilen veya ithal edilen tonaj 100 t/y'nin altındaysa, normalde bir biyobirikim testi gerekli değildir ve bu nedenle bir BCF değeri mevcut olmayabilir. Bu durumda, ilk olarak, mevcut test verilerinin ve test dışı verilerin < 100 t/y'de imal edilen veya ithal edilen maddeler için B özellikleri hakkında sonuca varılabilmesi amacıyla yeterli olup olmadığı veya biyobirikim testinin ve dolayısıyla güvenilir bir sonuç çıkarmak için gerekli olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

"Sonlanma Noktasına İlişkin Sonuçlar" bölümünde açıklanan *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı bir sonuca varılabilmesi için yeterli değilse, deneysel bir biyobirikim testinin gerçekleştirilmesi veya diğer uygun biyobirikim bilgilerinin oluşturulması gerekir. Ancak, B ve vB kriterlerinin değerlendirilebilmesi için böyle bir çalışma yapılmadan önce, hayvanlarda gereksiz test yapılmasını önlemek için P kriteri araştırılmalıdır. Biyobirikime ilişkin daha fazla bilginin oluşturulması, yalnızca maddenin P kriterini karşıladığının doğrulandığı durumlarda gereklidir.

²⁷ Aşağıda listelenen azaltıcı faktörler, yalnızca PBT ve vPvB değerlendirme kapsamında B ve vB kriterlerinin değerlendirilmesine atıfta bulunur. Biyobirikim, risk değerlendirme sürecinde kritik bir parametre gibi görünüyorsa, PBT ve vPvB değerlendirme açısından buna ihtiyaç duyulmasa da, yine de bir biyobirikim testinin gerçekleştirilmesi gerekli olabilir.

Biyobirikime ilişkin daha fazla verinin oluşturulması gerekiyorsa, en uygun strateji için birkaç seçenek vardır. İlave veriler, her yeni verinin kullanıma sunulmasından sonra B değerlendirmesi yeniden gözden geçirilerek her zaman kademeli bir şekilde oluşturulmalıdır. Normal durumda, bir çalışmadan sonra B/vB özellikleri hakkında bir sonuca varmak mümkün olabilir, ancak belirli durumlarda birkaç biyobirikim çalışması gerekebilir.

Mevcut veriler çalışma/test seçimini tanımlar. Böylece, biyobirikim potansiyelinin hangi türde/ortamda en yüksek görüldüğünün anlaşılması, testin seçimi için çok önemlidir. Çok özel durumlarda, maruz kalmanın en ilgili ortamları da çalışmanın seçimini etkileyebilir.



Şekil R.11—4: B değerlendirmesi için bütünleşik değerlendirme ve test stratejisi

R.11.4.1.2.2 Deneyisel sucul biyokonsantrasyon faktörü (BCF) verileri

Başlangıç için, biyobirikim ile ilgili deneysel bilgilerin gerekli olduğu normal durumlarda, bu tür testlerden elde edilen sonuçların B/vB kriterleriyle güvenilir bir şekilde karşılaştırılmasının en iyi olasılıkları nedeniyle OECD Test Rehberi 305-I veya OECD Test Rehberi 305-II'ye göre balıklarda sürekli akışlı bir biyobirikim testinin tercih edildiğine dikkat edilmelidir.

Yalnızca aşağıdaki alt bölümlerde açıklanan belirli durumlarda, diğer çalışma/test türleri daha fazla bilgi oluşturma seçeneğini gerektirebilir.

OECD Test Rehberi 305, Ek 1'e uygun olarak bu rehberde aşağıdaki tanımlar kullanılmaktadır:

- Bu birikim testinin alım fazı sırasında herhangi bir zamandaki biyokonsantrasyon faktörü (BCF), balıklardaki veya balıkların belirli dokularındaki test maddesinin konsantrasyonunun (mg/kg olarak C_f) çevredeki madde konsantrasyonuna (mg/L olarak C_w) bölünmesiyle hesaplanır. BCF, $L \cdot kg^{-1}$ olarak ifade edilir. BCF'nin bu tanımında büyüme ve/veya standart bir lipit içeriği için düzeltmelerin göz önünde bulundurulmadığını lütfen unutmayınız.
- Kararlı hal biyokonsantrasyon faktörü (BCF_{ss}), uzun bir süre boyunca önemli ölçüde değişmez, çevreleyen ortamdaki test maddesinin konsantrasyonu bu süre boyunca sabittir.
- Kinetik biyokonsantrasyon faktörü (BCF_k), alım hızı sabiti, k_1 'in arınma hızı sabiti, k_2 'ye oranıdır (yani k_1/k_2 - OECD Test Rehberi 305, Ek 1'deki ilgili tanımlara bakınız). Prensip olarak değer BCF_{ss} ile karşılaştırılabilir olmalıdır (yukarıdaki tanıma bakınız), ancak kararlı durum belirsizse veya kinetik BCF'ye büyüme düzeltmeleri uygulandıysa sapmalar meydana gelebilir.
- Lipit normalize kinetik biyokonsantrasyon faktörü (BCF_{KL}), %5 lipit içeriğine sahip bir balığa normalize edilir.
- Lipit normalize, büyümesi düzeltilmiş kinetik biyokonsantrasyon faktörü (BCF_{kgL}), % 5 lipit içeriğine sahip bir balığa normalize edilir ve OECD Test Rehberi 305, Ek 5'te açıklandığı gibi çalışma süresi boyunca büyüme için düzeltilir.

Kontrollü laboratuvar deneylerinden elde edilen biyokonsantrasyon verileri, bir maddenin biyobirikim potansiyelinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Örneğin, deneysel biyokonsantrasyon verilerinin elde edilebilmesi için OECD Test Rehberi 305-I: Sucul Maruz Kalma Biyokonsantrasyonu Balık Testi (OECD, 2012) veya balıkta eşdeğer bir test protokolü tercih edilir. Bu testten elde edilen geçerli sonuçlar B ve vB kriterleriyle doğrudan bir karşılaştırmanın yapılabilmesi için kullanılabilir. Bununla birlikte, BCF değerlerine ilave olarak diğer ilgili bilgilerin de dikkate alınması gerektiğinin altı çizilmiştir. KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Giriş Bölümü, diğer tüm mevcut biyobirikim verilerinin bütünleşik bir şekilde göz önünde bulundurulmasını ve sonuca ulaşmak için uzman kararını kullanan bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının uygulanmasını gerektirir. BCF değerleri diğer verilerle tutarlı görünmüyorsa veya çok farklı BCF değerleri mevcutsa, tutarsızlığın nedenlerinin ele alınması ve bu tutarsızlığın biyobirikim potansiyeli üzerindeki genel sonuçları hangi şekilde etkilediğinin tartışılması önemlidir.

Ayrıca balık dışındaki diğer taksonomik grupların (örneğin midye biyokonsantrasyon testi, ASTM, 2003) sucul ortamdaki biyokonsantrasyonun ölçülebilmesi için kullanılması mümkündür ve diğer taksonomik gruplarda belirlenen geçerli BCF değerleri, B/vB kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca, bir maddenin biyobirikim potansiyelinin tahmin edilebilmesi amacıyla tarama bilgisinin güvenilir olduğu düşünülürken, bu varsayımın çürütülmesi veya doğrulanabilmesi için bazı deneysel bilgilere ihtiyaç duyar, OECD Test Rehberi 305-II: Minima İndirgenmiş Sulu Maruz Kalma Balık Testi, nihai sonuçların büyük olasılıkla sınırda B veya vB kriterini karşılamaları ile sonuçlanmaması koşuluyla, B veya vB kriterlerinin değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Bu, test başlatılmadan önce (örneğin QSAR kullanımı ile, test tamamlandıktan sonra testin sonuçlarının B değerlendirmesi için yetersiz kalmasının önlenmesi amacıyla) araştırılmalıdır. OECD Test Rehberi 305-I yerine minima indirgenmiş OECD Test Rehberi 305-II'yi seçme koşulları OECD Test Rehberi 305'te açıklanmıştır ve bu koşullar altında yürütülen OECD Test Rehberi 305-II testinin hayvan kullanımının en aza indirilebilmesi amacıyla biyobirikim değerlendirmesi

için yürütüldüğüne dikkat edilmelidir.

Minimize edilmiş testlerin gerçekleştirilip gerçekleştirilmeyeceği, belirli bir madde için BCF değerinin belirlenmesinin gerekli kesinlik seviyesi dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır. Örneğin, BCF değerinin 'B' için 2000 veya 'vB' için 5000 eşik değerlerine yakın olabileceği tahmin ediliyorsa, OECD Test Rehberi 305-II uyarınca BCF belirlenmesi gerekli değildir çünkü sonuç çok fazla belirsizlikle ilişkili olabilir. Böyle bir durumda OECD Test Rehberi 305-I testi uygun olacaktır.

Biyokonsantrasyon, maruz kalma konsantrasyonlarının düzenli analitik doğrulaması ile gösterildiği gibi, suda çözünür olan maddeler için maruz kalma konsantrasyonlarının testin alım aşaması boyunca sabit tutulmasına izin verecek ölçüde deneysel olarak test edilebilir. Test maddesi konsantrasyonunu sadece hayvan dokularında değil, aynı zamanda maddenin suda çözünürlük sınırının her zaman altında olması gereken test konsantrasyonlarında suda da ölçülebilmesi için uygun bir analitik yöntem mevcut olmalıdır. Su fazı yoluyla birikme biyokonsantrasyon testlerinde maruz kalmanın tek yolu olmalı ve besleme yoluyla herhangi bir birikimden kaçınılmalıdır.

Biyokonsantrasyon testinin amacı, sucul ortamdan (C_w) balığa (C_f) ne kadar maddenin konsantre olabileceğine dair güvenilir bir tahmin üretmektir, böylelikle kararlı halde C_f/C_w oranı kullanılarak bir biyokonsantrasyon faktörü (BCF_{ss}) hesaplanabilir. Bununla birlikte, bir BCF_k değeri tercih edilir ve aynı zamanda alım hızı sabiti (k_1) ve arınma hızı sabiti (k_2) oranı olarak da hesaplanabilir. Bu yaklaşım, özellikle alım aşamasında kararlı hale ulaşılamayan durumlarda faydalıdır, çünkü bu durumlarda BCF_k genellikle istatistiksel olarak daha kapsamlı bir değer sağlayacaktır. Alım birinci derece kinetiği takip ediyorsa ve BCF_{ss} gerçekten kararlı hal verilerine dayanıyorsa, her iki yöntem de prensipte aynı sonuca götürmelidir. Biyobirikim yapan maddeler için alım aşamasında genellikle gerçek bir kararlı hale ulaşılmadığından ve üç ardışık zaman noktasında balıktaki konsantrasyonlardan kararlı halin sonucu hatalı olabileceğinden, düzenleyici amaçlar için tercih edilir. Birinci dereceden kinetiğe bağlı olan BCF_k , BCF_{ss} değerinden önemli ölçüde farklıysa, bu, alım aşamasında kararlı hale ulaşılmadığının açık bir göstergesidir.

Bunun yanı sıra, BCF_{ss} değerinin büyüme için düzeltilmesi amacıyla kararlaştırılan bir yöntem bulunmadığından, BCF_{ss} balık büyümesi için düzeltilmez. Test sırasında balık kütleindeki artış, büyüyen balıklarda test maddesi konsantrasyonunda azalmaya (= büyüme seyrelmesi) neden olur ve dolayısıyla BCF, herhangi bir düzeltme yapılmazsa olduğundan düşük tahmin edilebilir. Büyüme seyrelmesi hem BCF_{ss} hem de BCF_k değerini etkileyebilir ve bu nedenle, test sırasında balık büyümesi önemliyse, BCF_k büyüme seyreltmesi için (BCF_{kg}) hesaplanmalı ve düzeltilmelidir (bu özellikle yavru gökkuşağı alabalığı, bakır burun ve sazan gibi hızlı büyüyen yavru balıklar için önemlidir). OECD Test Rehberi 305 (Ek 5), büyüme seyreltmesi düzeltmesi için iki farklı yöntem içerir. Biyobirikimli maddeler için, biyobirikim kinetiği yavaştır ve büyüme seyreltmesi BCF üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Sonuç olarak, BCF_{kg} , i) deneysel biyobirikim testinin zaman çerçevesi içinde muhtemelen dengede olmamaya yol açan yavaş kinetikler ve özellikle ii) BCF_{ss} 'ye dahil edilmeyen büyüme seyreltme düzeltmesi nedeniyle PBT maddeleri için tercih edilir. BCF_{kg} 'ye ilişkin daha fazla bilgi, OECD Test Rehberi 305'te de verilmektedir.

Daha eski balık biyobirikim çalışmaları için, büyüme hakkında bilgi mevcut olmayabilir. Bu durumda, *Kanıt Ağırlığı* değerlendirmesinde çalışmaya ne kadar ağırlık verilmesi gerektiğini belirlemek için, büyümenin sonuçlar üzerindeki muhtemel öneminin bir değerlendirmesi yapılmalıdır. OECD Test Rehberi 305'te (paragraf 32) belirtildiği gibi yavru balıklar, OECD Test Rehberi 305'te test edildikleri yaşam aşamasında (ve boyutlarında) hızlı büyüyebilirler. Küçük Gökkuşağı Alabalığı (*O. mykiss*) buna bir örnektir. Aksine, Zebra balığı (*D. rerio*) gibi balıklar genellikle yetişkindir ve bu nedenle önemli ölçüde daha yavaş büyürler (örneğin, Brooke ve Crookes, 2012'deki bir analiz incelenebilir). Büyüme verilerinin yokluğunda, hızlı büyüyen bir balıktan türetilen BCF değerindeki belirsizlik, yavaş büyüyen bir balığinkinden daha büyük olacaktır ve bu, yasal bir eşik değerine yakın sonuçlar için önemlidir.

Genel olarak, büyüme verilerinin mevcut olmadığı balık biyobirikim verilerinin kullanımına yönelik herhangi bir yaklaşımın, sonuç için gerekçelendirme ile vaka bazında değerlendirilmesi gerekir.

k_1 ve k_2 'yi türetmenin tercih edilen yolu çoğu durumda her iki parametreyi aynı anda hem alım fazı hem de arınma fazı için birleştirilmiş verilere doğrusal olmayan regresyonla uydurmaktır (bkz. OECD Test Rehberi 305, Ek 5), çünkü bu Prosedür, her iki parametre için de mevcut tüm verilere en iyi uyumu temsil eder ve alım ve arınma aşaması için tutarlı bir uyum sağlar. k_1 ve k_2 'yi türetmenin başka bir yolu, sıralı uyum prosedürünün kullanılması ve k_1 ve k_2 değerlerinin bağımsız olarak bulunmasıdır. Bu bazen alım ve arınma arasındaki uyumda bir boşluğa yol açabilir. Bununla birlikte, sıralı uyumun bir yararı, önce k_2 'nin tutulması ve bu nedenle alım uyumundan etkilenmemesidir. k_2 , yani arınma, türetilmesindeki belirsizliklerin anlaşıldığı ve ele alınabildiği göz önünde bulundurulduğunda, bir biyobirikim testinde en çok ilgi çeken parametredir. OECD Test Rehberi 305'in Ek 5'inde önerildiği gibi, ölçülen numune verilerine göre çizildiğinde modellenen alım ve arınma eğrilerinin görsel incelemesi, her iki yöntemin uyum iyiliğinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için kullanılabilir. Bu, OECD Test Rehberi 305'in bir raporlama gerekliliğidir.

Bu dönüşüm, tekrarlardaki farklılığı azaltırsa ve/veya verilerin daha iyi bir uyumuna yol açarsa, veriler doğal logaritmalar alınarak dönüştürülebilir. Bununla birlikte, böyle bir dönüşüm, arınma aşamasının sonunda gözlemlenen çok düşük konsantrasyonlara çok fazla ağırlık verebileceğinden, alım aşamasının sonuna ve arınma aşamasının başlangıcına doğru daha kötü bir uyuma yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Balık konsantrasyonları logaritmik olarak dönüştürülmüşse, aritmetik ortalamanın yerine su konsantrasyonu için geometrik bir ortalama kullanılmalıdır.

Normalde, balık dokularındaki test maddesinin konsantrasyonu lipit normalize edilmelidir. OECD Test Rehberi 305'te tavsiye edildiği gibi %5 lipit normalizasyonu, maddenin esas olarak lipit dokularında birikmediği kanıtlanmadığı sürece gerçekleştirilmelidir; BCF tahmininde büyüme seyreltmesi de dikkate alınmalıdır. Biyobirikim kriterleri ile bir karşılaştırma için tercih edilen BCF sonucu, düzeltilmiş kinetik büyüme ve lipit normalize (%5 lipitlere kadar) BCF değeridir (BCF_{KGL}). Normalizasyonun yapılmaması durumunda bir gerekçeye ihtiyaç vardır.

KKDİK için PBT değerlendirmesine göre en büyük ağırlığın, BCF'nin sucul biyobirikimin ilgili olduğu bir maddenin biyobirikim potansiyelini temsili şekilde yansıttığına dair mevcut anlayış nedeniyle geçerli bir BCF testinde yer aldığı unutulmamalıdır. BCF değerleri diğer veri türleriyle tutarsızsa, bu tutarsızlığın nedenlerinin ele alınabilmesi ve bu bağlamda BCF değerlerinin makul olup olmadığının dikkatli bir şekilde tartışılması çok önemlidir. Bir maddenin geçerli ve makul bir sucul $BCF > 2000$ veya 5000 olması durumunda (test organizmasında önemli bir birikimi gösterir), biyomagnifikasyonun veya trofik magnifikasyonun olup olmadığına bakılmaksızın madde B veya vB olarak tanımlanır.

R.11.4.1.2.3 Balıklarda deneysel beslenme biyomagnifikasyonu (deneysel beslenme BMF)

Besinle maruz kalma testi, tercihen OECD Test Rehberi 305-III: Sulu konsantrasyonları güvenilir bir şekilde muhafaza etmenin ve ölçmenin mümkün olmadığı ve/veya potansiyel biyobirikimin ağırlıklı olarak yem yoluyla alımdan beklenebileceği maddeler için (örneğin, genellikle sudan organik maddeye yayılan, yüksek K_{oc} değerine ve suda düşük çözünürlüğe sahip maddeler için) Beslenme Yoluyla Maruz Kalma Biyobirikim Balık Testi düşünülmelidir. Güçlü hidrofobik maddeler için ($\log K_{ow} > 5$ ve suda çözünürlük $\sim 0.01-0.1$ mg/L altında), sulu maruz kalma yoluyla bir testin gerçekleştirilmesi giderek zorlaşabilir. Bununla birlikte, yüksek bir $\log K_{ow}$ değerine sahip ancak mevcut analitik tekniklerin hassasiyeti açısından yine de kayda değer suda çözünürlüğü olan ve sulu konsantrasyonun korunması ile bu konsantrasyonların analizinin herhangi bir kısıtlama oluşturmadığı maddeler için bir sulu maruz kalma testi tercih edilir.

Bu nedenle, bir beslenme testinin gerçekten uygulanabilir tek seçenek olup olmadığına karar vermeden önce sucul testte tespit sınırının iyileştirilmesi için öncelikle gelişmiş bir analitik teknik veya radyo-etiketli bir maddenin kullanımı düşünülmelidir. Ayrıca, 60 gün içinde suya maruz kalma yoluyla beklenen balık konsantrasyonunun (vücut yükü) tespit sınırının altında olması bekleniyorsa, beslenme testi, madde için tespit sınırlarını aşan vücut yüklerine ulaşmak için bir seçenek sunabilir.

Bir beslenme çalışmasının sonlanma noktası, kararlı halde avdaki (yani gıda) konsantrasyona göre yırtıcıdaki (yani balık) bir maddenin konsantrasyonu olan, beslenme biyomagnifikasyon faktörüdür (beslenme BMF). Beslenme testi ayrıca beslenmenin kimyasal emilim etkinliği ve tüm vücut eliminasyon hızı sabiti (k_2) ve sucul BCF verilerinin elde edilmesinin teknik olarak uygun olmadığı maddelere ilişkin yarı ömür de dahil olmak üzere değerli toksikokinetik veriler sağlar.

Bu rehberde aşağıdaki tanımlar kullanılır:

- Biyomagnifikasyon faktörü (BMF), bir avcıdaki bir maddenin, yırtıcı hayvanın avındaki (veya yiyeceği) kararlı durum konsantrasyonuna göre konsantrasyonudur.
- Beslenme biyomagnifikasyon faktörü (beslenme BMF), sulu faz yoluyla maruz kalmanın dikkatle bir şekilde kaçınıldığı ve dolayısıyla bu test yöntemindeki beslenme BMF değerinin, hem su hem de beslenme yoluyla maruz kalmanın birleştirilebileceği bir saha çalışmasından elde edilen BMF değerinin farklı olduğunun tanımlanabilmesi için OECD Test Rehberi 305'te kullanılan bir terimdir. Laboratuvar beslenme çalışması genel olarak çevresel olarak ilgili konsantrasyonlar kullanılarak gerçekleştirilmez, ancak organizmanın arınmasının değerlendirilebilmesi için yeterli bir seviyeye hızlı bir şekilde dozlamının yapılabilmesi için besinde yüksek konsantrasyonlar kullanır. Biyomagnifikasyon potansiyeli olan maddeler için laboratuvar BMF değeri ile saha BMF değeri arasında oluşabilecek bir diğer önemli fark, laboratuvar ve saha koşullarında büyüme hızlarındaki değişkenliktir. Bununla birlikte, kütle dengesi toksikokinetik (biyobirikim) modelleri kullanılarak bu iki farklılığın ele alınabilmesi için laboratuvar BMF değerlerinden saha BMF değerlerini simüle etmek mümkündür.

OECD Test Rehberi 305'in Ek 8'i, beslenme yoluyla maruz kalma çalışmasında toplanan verilerden geçici BCF değerleri tahmin etmek için halihazırda mevcut olan bazı yaklaşımları özetlemektedir. Bu hesaplama, bir model tahmini alım hızı sabitine (k_1) ve beslenme biyobirikim çalışmasından belirlenen temizlenme hızı sabitine (k_2) dayanmaktadır. PBT değerlendirmesi için, beslenme deneysel verilerinin Ek 13'te ana hatları verilen BCF kriterleriyle karşılaştırılmak üzere geçici BCF değerlerine çevrilmesi mümkündür. Bununla birlikte, k_1 tahminindeki belirsizlik nedeniyle hesaplanan bu BCF değerlerinin deneysel BCF değerlerinden daha belirsiz olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle k_1 , sudan kimyasal aktarma verimliliği (örneğin, zar geçirgenliği veya emilim verimliliği), balığın fizyolojisi (vücut boyutu, solunum hızı) ve deneysel koşullar (örneğin, çözünmüş oksijen konsantrasyonları, su sıcaklığı, iyonik maddeler için solungaç suyu pH değeri) ile ilgili kimyasal özelliklerin bir fonksiyonudur. Bu nedenle, k_1 'in madde ve deneyin koşulları için doğru ve uygun bir şekilde tahmin edildiği varsayıldığında, geçici BCF değerleri belirlenebilir.

Az çözünür polar olmayan organik maddeler için birinci derece alım ve temizlenme kinetiği varsayılır ve daha karmaşık kinetik modeller yalnızca birinci dereceden kinetiği takip etmeyen maddeler için kullanılmalıdır. Bir beslenme biyobirikim çalışmasından sulu BCF değerini hesaplamak için gereken bir k_1 değerini tahmin etmek için çeşitli modeller mevcuttur. k_1 modellerinin sonuçlarında bazı farklılıklar olmasına ve modellerin ağırlıklı olarak nötr organik maddelerle sınırlı olmasına rağmen, sunulan 13 model, hidrofobik potansiyel PBT maddelerinin bazı örnekleri için 2.7 kat aralığını kapsamaktadır (Crookes ve Brooke, 2011). Crookes ve Brooke'un (2011) belirttiği gibi, "Tahmin edilen alım hızı sabitindeki belirsizlik, en iyi performans gösteren yöntemler için bile nispeten büyük olmuştur." Bu nedenle, k_1 modellerinin ve bunların uygulanabilirlik alanlarının belirsizliği (örneğin çoğunlukla nötr organik maddelerle sınırlı, ancak bazı zayıf asidik veya bazik maddeler dahil, 3.5'in üzerinde log K_{ow} vb.) yukarıda belirtilen faktörlerin dikkate alınmasını gerektirir. Buna göre, hiçbir model diğerlerine göre önerilemez ve sonuçlar, varsayılan uygulanabilirlik alanlarına referansla dikkatle kullanılmalıdır. Bir beslenme BMF çalışmasından BCF türetme yöntemi kullanılırsa, bir dizi BCF vermek üzere mevcut tüm modellere göre k_1 tahminleri türetilmelidir.

Temizleme aşamasından bir BCF hesaplamasının yanı sıra, testten türetilen laboratuvar BMF değeri, bir kıyaslama uygulamasında bilinen biyobirikim potansiyeline sahip maddeler için laboratuvar BMF değerleri ile karşılaştırılabilir. Örneğin, bu tür bir yaklaşım sazanla yapılan beslenme yoluyla biyobirikim çalışmaları için tanımlanmıştır (Inoue, Hashizume ve ark., 2012).

Bu düzenekte test edilen dokuz bileşik için BCF ve BMF arasındaki regresyona dayanılarak, %5 lipit içeriğine normalize edilmiş 5000 L/kg BCF değerinin 0.31 kg gıda/kg balık beslenme testinden lipide normalize edilmiş bir BMF değerine karşılık geldiği gösterilmiştir ve 2000 L/kg BCF değerinin 0.10 kg gıda/kg balık BMF değerine karşılık geldiği gösterilmiştir. BCF değeri 5000 L/kg'den yüksek olan beş maddeden ikisinin BMF değeri 1'in üzerinde olmuştur. Gökkuşuğu alabalığı ile perflorlu bileşikler için sulu ve beslenme yoluyla biyobirikim çalışmalarından farklı bir kıyaslama elde edilebilir (Martin ve ark., 2003a, b). 5000 L/kg BCF değeri, 0.49 kg gıda/kg balık beslenme testinden bir BMF değerine karşılık gelir ve 2000 L/kg BCF değeri, 0.36 kg gıda/kg balık BMF değerine karşılık gelir. BCF > 2000 olan üç maddeden birinin BMF değeri 1.0 iken diğer ikisi önemli ölçüde daha düşük BMF değerlerine sahiptir. Bu iki farklı örnek, BCF ile BMF arasında tek tip bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ayrıca çalışmalar, bir OECD Test Rehberi 305 beslenme yoluyla biyobirikim testinden elde edilen bir BMF değerinin <1 olarak bulunduğu durumlarda bile maddelerin Ek 13'teki BCF kriterlerine göre (çok) biyobirikimli olmadığı sonucuna varılabilmesi için iyi bir ayırıcı olarak kabul edilemeyeceğini vurgulamaktadır. BCF verileri (ve kriterleri) ile BMF verileri (ve kriterleri) arasındaki farklılıkların kütle dengesi modelleri ve daha büyük veri kümeleri ile daha fazla incelenmesi, gelecekte iki biyobirikim ölçütü ve bunların ilgili biyobirikim kriterleri arasındaki ilişkiler hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Beslenme BMF değerlerini biyobirikim potansiyeli bilinen maddeler için BMF değerleri ile karşılaştırmak için kıyaslama kullanılıyorsa, bu BMF değerlerinin benzer koşullar altında elde edildiğinden emin olunmalıdır.

Sonuç olarak, OECD Test Rehberi 305 III: Beslenme Yoluyla Maruz Kalma Biyobirikim Balık Testi, biyobirikim değerlendirmesinde tartışılması gereken bir dizi değerli bilgi sağlar. Test rehberinin 167. Paragrafı, BMF değerleri, madde asimilasyon verimliliği ve genel temizlenme oranı sabiti dahil olmak üzere biyobirikim değerlendirmesi için rapor edilmesi ve dikkate alınması gereken çalışmadan elde edilen tüm ilgili ölçülen ve hesaplanan verileri listeler. Çalışma sonuçlarını yorumlarken, geçici olarak hesaplanmış BCF değerleri ve testten elde edilen k_2 ve BMF değerini bilinen biyobirikim potansiyeli olan diğer maddelerle karşılaştırmak için bir kıyaslama alıştırması da biyobirikim değerlendirmesi için yararlı kanıtlar sağlar ve raporlanması tavsiye edilir. k_2 (veya yarı ömür) değerinin kendisi biyobirikim potansiyelinin değerlendirilmesi için faydalı olabilir (bkz. Başlık R.11.4.1.2.9'daki "Balıklarda genel arınma hızı sabitleri" paragrafı). OECD Test Rehberi 305 üzerinde daha fazla rehberlik mevcuttur (OECD, 2017).

R.11.4.1.2.4 Deneyisel çökelti biyobirikimi verileri (çökeltide deneyisel Biyobirikim Faktörleri BAF ve BSAF)

Başlangıç için, biyobirikimle ilgili deneyisel bilgilerin gerekli olduğu normal durumlarda, bu tür bir testten elde edilen sonuçları B/vB kriterleri ile karşılaştırmanın daha iyi olasılıkları nedeniyle balıkta bir biyobirikim testinin (OECD Test Rehberi 305) tercih edildiğine dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, balık biyobirikim testinin biyobirikim potansiyelini yeterince yansıtmamasının beklenmediği bazı çok özel durumlar olabilir, ancak topraktaki veya çökeltideki biyobirikim potansiyelinin test edilmesi, B/vB değerlendirmesine ilişkin sonuçların elde edilmesi için gerekli bilgileri sağlayabilir. Böyle özel bir durumda bir çökelti biyobirikim testinin mi yoksa toprak biyobirikim testinin mi ilk seçenek olup olmadığı, duruma göre dikkate alınmalıdır. Testin biyobirikim potansiyelinin en yüksek olmasının beklendiği ortamda hedeflenmesi ana husus olmalıdır. İlave olarak, çökeltide ve toprakta yaşayan omurgasızlar üzerindeki biyobirikim testi arasındaki seçim için maruz kalmanın önemi de düşünülebilir. Seçimler her zaman iyi bir şekilde gerekçelendirilmelidir.

OECD Test Rehberi 315, Ek 1'e uygun olarak bu rehberde aşağıdaki tanımlar kullanılmaktadır:

- Bu biyobirikim testinin alım fazı sırasında herhangi bir zamanda normalize edilmemiş biyota-çökelti birikim faktörü (BAF), test organizması içindeki/üzerindeki test maddesinin konsantrasyonunun ($g \cdot kg^{-1}$ yaş veya kuru ağırlık cinsinden Ca) maddenin çevreleyen ortamdaki konsantrasyonuna ($g \cdot kg^{-1}$ yaş veya kuru çökelti ağırlığı cinsinden Cs) bölünmesi ile elde edilen konsantrasyondur.

BAF, Ca ve Cs birimlerine atıfta bulunulabilmesi için kg çökelti $\cdot \text{kg}^{-1}$ solucan birimlerine sahiptir.

- Kararlı durum biyota-çökelti biyobirikim faktörü (BAF_{ss}), kararlı durumdaki BAF değeridir ve uzun bir süre boyunca önemli ölçüde değişmez, çevreleyen ortamdaki test maddesinin konsantrasyonu ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ yaş veya kuru çökelti ağırlığı cinsinden Cs) bu süre boyunca sabittir.
- Doğrudan çökelti alım hızı sabitinin eliminasyon kinetiği hız sabitlerine (sırasıyla k_s ve k_e - bkz. OECD Test Rehberi 315, Ek 1) bölünmesiyle hesaplanan biyota-çökelti birikim faktörleri, kinetik biyota-çökelti birikim faktörü (BAF) olarak adlandırılır.
- Biyota-çökelti birikim faktörü (BSAF), solucan lipid içeriği ve çökelti toplam organik karbon içeriği için BAF_k (veya BAF_{ss}) değerinin normalize edilmesiyle belirlenir. Ca daha sonra organizmanın $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ lipid içeriği ve Cs çökeltinin $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ organik içeriği olarak ifade edilir. BSAF, $\text{kg}_{oc} \cdot \text{kg}^{-1}$ olarak ifade edilir.

Hesaplamalar için kullanılan konsantrasyon değerleri birimlerinin tümü ya kuru ağırlık ya da yaş ağırlık ile ilişkili olmalıdır. Kullanılan birim rapor edilmelidir. Optimum olarak, hem yaş hem de kuru ağırlıklara bağlı hesaplamalar sunulur.

Çökeltide yaşayan organizmalarla ilgili biyobirikim çalışmaları hem tarama için hem de biyobirikim özelliklerinin *Kanıt Ağırlığı* değerlendirmesinin bir parçası olarak kullanılabilir. Omurgasız türlerinin (toprak veya çökelti), balık türlerinden daha düşük metabolik kapasiteye sahip olabileceği dikkate alınmalıdır (örneğin, polisiklik aromatik hidrokarbonlarda olduğu gibi (Bleeker ve Verbruggen, 2009)). Bu omurgasızlardaki biyobirikim, bu nedenle, balıklardaki aynı maruz kalma koşulları altında meydana gelen biyobirikimden daha yüksek olabilir ve bu durum, *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında dikkate alınmalıdır.

OECD Test Rehberi 315 Çökeltide yaşayan Bentik Solucangillerde (Oligochaetes) Biyobirikim, ilave bilgilerin oluşturulabilmesi için tercih edilen yöntemdir. Önerilen solucan türleri (oligochaetes) *Tubifex tubifex* (Tubificidae) ve *Lumbriculus variegatus*'tur (Lumbriculidae). *Branchiura sowerbyi* (Tubificidae) türü de belirtilmiştir, ancak bu belge oluşturulurken halka testlerinde doğrulanmadığı unutulmamalıdır. Biyota-çökelti birikim faktörü (kg yaş (veya kuru) çökelti $\cdot \text{kg}^{-1}$ yaş (veya kuru) solucan olarak ifade edilir) ana ilgili sonuçtur ve kararlı durum biyota-çökelti birikim faktörü BAF_{ss} veya kinetik biyota-çökelti birikim faktörü (BAF_k) olarak rapor edilebilir. Her iki durumda da çökelti alım hızı sabiti k_s (kg yaş (veya kuru) çökelti $\cdot \text{kg}^{-1}$ yaş (veya kuru) solucan gün^{-1} olarak ifade edilir) ve eliminasyon hızı sabiti k_e (gün^{-1} olarak ifade edilir) rapor edilmelidir. Normalize biyota-çökelti birikim faktörü (BAF), BSAF_k değerinin normalize edilmesiyle belirlenen lipid normalize kararlı hal faktörüdür ve yüksek düzeyde lipofilik maddeler için ek olarak rapor edilmelidir.

OECD Test Rehberi 315, yapay çökeltinin kullanılmasını önerir. Doğal çökelti kullanılıyorsa, çökelti özellikleri test rehberinde açıklandığı gibi özel olarak rapor edilmelidir. Lipofilik maddeler için, BSAF değerleri genellikle çökeltinin organik karbon içeriğine göre değişir. Tipik olarak bir madde, daha yüksek bir organik karbon içeriğine kıyasla çökelti organik karbon içeriği düşük olduğunda, organizma için daha fazla yararlanım gösterecektir. Farklı organik madde içeriğine sahip en az iki doğal çökeltinin test edilmesi düşünülmelidir, organik maddenin özellikleri ve özellikle siyah karbon içeriği rapor edilmelidir. Sonuçların farklı çökelti arasında karşılaştırılabilirliğini sağlamak için, sonuçların çökelti organik karbon içeriğine dönüştürülmesiyle normalize edilmemiş bir BSAF değerinden normalize edilmiş bir BSAF değeri türetilir. Bu, aynı madde üzerinde yapılan testlerin ve farklı maddeler üzerindeki testlerin karşılaştırılabilir olmasını sağlar. Yükleme oranı mümkün olduğu kadar düşük ve beklenen toksisitenin çok altında olmalıdır, ancak çökelti ve organizmalardaki konsantrasyonların test boyunca tespit sınırının üzerinde olmasını sağlamak için yeterli olmalıdır.

Maddenin biyoyararlanımının test organizması için uygunluğu da dikkate alınmalıdır ve ilgili ve mümkün olması halinde, biyobirikim, organizma ve çözünmüş gözenek suyu konsantrasyonları arasında bir BCF olarak ifade edilebilir.

PBT değerlendirmesinde çökelti BSAF değerlerinin kullanılması için herhangi bir eşik değeri sağlamanın mümkün olmadığı unutulmamalıdır. B ve vB değerlendirmesinde BSAF değerlerine uygun bir ağırlık verilebilmesi için, mevcut bilgilerin güvenilirliği ve uygunluğuna ilişkin uzman görüşüne bağlı bir duruma göre değerlendirme gereklidir.

Her ikisi de yavaş kinetiği temsil eden bir OECD Test Rehberi 315 çalışmasının maruz kalma süresinin sonunda kararlı duruma ulaşmayan bir biyobirikim süreci veya düşük bir arınma oranı gibi yüksek bir biyobirikim potansiyeline ilişkin diğer göstergeler, B veya vB kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığı değerlendirilirken *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının ilgili kısımlarıdır. Çökeltide yaşayan organizmaların biyobirikim sürecini potansiyel olarak etkileyen bu tür maddelere alışabilmesi sebebiyle, özellikle temel çökelti konsantrasyonlarına ve potansiyel olarak uyarlanabilir alım mekanizmalarına sahip maddeler dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

R.11.4.1.2.5 Deneyel toprak biyobirikimi verileri (toprakta deneyel Biyobirikim Faktörü BAF ve BSAF)

Başlangıç için, biyobirikimle ilgili deneyel bilgilerin gerekli olduğu normal durumlarda, bu tür bir testten elde edilen sonuçları B/vB kriterleri ile karşılaştırmanın daha iyi olasılıkları nedeniyle balıkta bir biyobirikim testinin (OECD Test Rehberi 305) tercih edildiğine dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, balık biyobirikim testinin biyobirikim potansiyelini yeterince yansıtmamasının beklenmediği bazı çok özel durumlar olabilir, ancak topraktaki veya çökeltideki biyobirikim potansiyelinin test edilmesi, B/vB değerlendirmesine ilişkin sonuçların elde edilmesi için gerekli bilgileri sağlayabilir. Böyle özel bir durumda bir çökelti biyobirikim testinin mi yoksa toprak biyobirikim testinin mi ilk seçenek olup olmadığı, duruma göre dikkate alınmalıdır. Testin biyobirikim potansiyelinin en yüksek olmasının beklenildiği ortamda hedeflenmesi ana husus olmalıdır. İlave olarak, çökeltide ve toprakta yaşayan omurgasızlar üzerindeki biyobirikim testi arasındaki seçim için maruz kalmanın önemi de düşünülebilir. Seçimler her zaman iyi bir şekilde gerekçelendirilmelidir.

OECD Test Rehberi 317, Ek 1'e uygun olarak bu rehberde aşağıdaki tanımlar kullanılmaktadır:

- Bu biyobirikim testinin alım fazı sırasında herhangi bir zamanda normalize edilmemiş biyota-toprak birikim faktörü (BAF), test organizması içindeki/üzerindeki test maddesinin konsantrasyonunun ($g \cdot kg^{-1}$ solucan kuru ağırlığı cinsinden C_a) maddenin çevreleyen ortamdaki konsantrasyonuna ($g \cdot kg^{-1}$ toprağın kuru ağırlığı cinsinden C_s) bölünmesi ile elde edilen konsantrasyondur.
- Kararlı durum biyota-toprak biyobirikim faktörü (BAF_{ss}), kararlı durumdaki BAF değeridir ve uzun bir süre boyunca önemli ölçüde değişmez, çevreleyen ortamdaki test maddesinin konsantrasyonu ($g \cdot kg^{-1}$ toprağın kuru ağırlığı cinsinden C_s) bu süre boyunca sabittir.
- Doğrudan toprak alım hızı sabiti ve eliminasyon hızı sabitinin (k_s ve k_e) oranından hesaplanan biyota-toprak birikim faktörleri, kinetik biyota-toprak birikim faktörü (BAF_k) olarak adlandırılır.
- Biyota-toprak birikim faktörü (BSAF), solucan lipit içeriği ve çökelti toplam organik karbon içeriği için BAF_k (veya BAF_{ss}) değerinin normalize edilmesiyle belirlenir. C_a daha sonra organizmanın $g \cdot kg^{-1}$ lipit içeriği ve C_s toprağın $g \cdot kg^{-1}$ organik içeriği olarak ifade edilir; BSAF, $kg \cdot OC \cdot kg^{-1}$ lipit birimlerine sahiptir.

Hesaplamalar için kullanılan konsantrasyon değerleri birimlerinin tümü ya kuru ağırlık ya da yaş ağırlık ile ilişkili olmalıdır. Kullanılan birim rapor edilmelidir. Optimum olarak, hem yaş hem de kuru ağırlıklara bağlı hesaplamalar sunulur.

Karasal organizmalarla biyobirikim çalışmaları, özellikle OECD Test Rehberi 317 *Karasal Solucangillerde (Oligochaetes) Biyobirikim* gibi yerleşik deneysel protokollerden elde edilenler, B ve vB özelliklerinin *Kanıt Ağırlığı* değerlendirmesinin bir parçası olarak kullanılabilir.

Omurgasız türlerinin (toprak veya çökelti), balık türlerine göre daha düşük metabolik kapasiteye sahip olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu omurgasızlardaki biyobirikim, bu nedenle, balıklardaki aynı maruz kalma koşulları altında meydana gelen biyobirikimden daha yüksek olabilir ve bu durum, *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında dikkate alınmalıdır.

Solucanlar ve enchytraeidler, test edilmesi önerilen taksonomik gruplardır. Lipofilik maddeler söz konusu olduğunda, kararlı durum biyota-toprak birikim faktörü (BSAF_{ss}) ve kinetik biyota-toprak birikim faktörü (BSAF_K), tercihen normalize BSAF lipit ve toprak organik karbon olan normalize biyota-toprak birikim faktörü (BSAF) olarak sunulur. Bu değerlerin topraktaki maddenin konsantrasyonlarına bağlılığı ve ilgili olduğunda, toprak özellikleri özel olarak rapor edilmelidir.

Biyobirikim genel olarak toprağın organik karbon içeriğine göre değişir. Tipik olarak bir madde, daha yüksek bir OC ile karşılaştırıldığında, toprak organik karbon içeriği düşük olduğunda organizma için daha fazla yararlanılabilirliğe sahip olacaktır. Sonuçların farklı topraklar arasında karşılaştırılabilirliğini sağlamak için, sonuçların hem toprak organik karbon içeriğine hem de kullanılan organizmaların lipit içeriğine göre normalize edilmesiyle bir BSAF türetilmelidir. Yükleme oranı mümkün olduğu kadar düşük ve beklenen toksisitenin çok altında olmalıdır, ancak topraktaki ve organizmalardaki konsantrasyonların test boyunca tespit sınırının üzerinde olmasını sağlamak için yeterli olmalıdır.

Potansiyel olarak tersinir olmayan bir şekilde bağlanan oranları içeren maddelerin biyoyararlanımının ilgisi de dikkate alınmalı ve ilgili ve mümkün olması halinde BSAF değeri biyoyararlanabilir oran için düzeltilmelidir.

Toprakta BSAF için herhangi bir eşik değeri sağlamanın mümkün olmadığı unutulmamalıdır. B ve vB değerlendirmesinde BSAF değerlerine uygun bir ağırlık verilebilmesi için, mevcut bilgilerin güvenilirliği ve uygunluğuna ilişkin uzman görüşüne bağlı bir duruma göre değerlendirme gereklidir.

Her ikisi de yavaş kinetiği temsil eden bir OECD Test Rehberi 317 çalışmasının maruz kalma süresinin sonunda kararlı duruma ulaşmayan bir biyobirikim süreci veya düşük bir arınma oranı gibi yüksek bir biyobirikim potansiyeline ilişkin diğer göstergeler, B veya vB kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığı değerlendirilirken *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımının ilgili kısımlarıdır. Toprakta yaşayan organizmaların biyobirikimi potansiyel olarak etkileyen bu tür maddelere alışmış olması sebebiyle, organo-metallerin ve temel toprak konsantrasyonlarına ve potansiyel olarak uyarlanabilir alım mekanizmalarına sahip diğer maddelerin özellikle dikkatli bir değerlendirme gerektirdiğine dikkat edilmelidir.

Tarama için veya bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında potansiyel olarak kullanılacak biyobirikimle ilgili bazı ilave parametreler, diğer omurgasız çalışmalarından türetilir. Solucanların 28 gün boyunca toprağa eklenmiş bir test maddesine maruz bırakıldığı OECD Test Rehberi 222 solucan üreme testi için, testin sonunda (ilgili analitik prosedürlerin mevcut olması şartıyla) yetişkin solucanlardaki test maddesinin konsantrasyonu, organizmaya alımın bir göstergesi olabilir (Kinney ve ark., 2012). Biyobirikim değerlendirmesinin toksik olmayan bir test konsantrasyonunda (yani 28 günlük test süresi boyunca kontrole kıyasla %10'dan daha az ölümün ve önemli vücut ağırlığı kaybının meydana gelmediği konsantrasyon) gerçekleştirilmesine dikkat edilmelidir. Ayrıca, testin bitiminde sadece alımın ölçüldüğü ve maddenin giderilmesinin dikkate alınmadığı da unutulmamalıdır. Bu nedenle, bu testin sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır, ancak OECD Test Rehberi 317'ye göre biyobirikim için daha özel testlerin gerekli olup olmadığının değerlendirilebilmesi için ön bilgi olarak yardımcı olabilecek madde birikimine ilişkin değerli tarama bilgileri sağlayabilir. Aynı yaklaşım, gübre böcekleri üzerinde 21 günlük larva sağkalım testi (OECD Rehberi 122), iki kanatlı böcekler ile gelişim testi (OECD Test Rehberi 228) veya yay kuyruk böceği üreme testi (OECD Test Rehberi 232) gibi omurgasız türleri üzerindeki diğer rehber çalışmaları için de maruz kalma yoluna bağlı olarak potansiyel olarak yararlı olabilir.

Bununla birlikte, bu çalışmalarda doku kalıntılarının ölçülmesi, test organizmalarının küçük olması nedeniyle engellenebilir (Hoke ve ark., 2015).

R.11.4.1.2.6 Saha verileri ve biyomagnifikasyon

Biyobirikim faktörleri (izleme verileri, saha ölçümleri veya mezokozmda gerçekleştirilen ölçümlerden hesaplanan BAF) veya besin zincirlerinde/ağlarında biyobirikim faktörleri (BMF) veya trofik biyomagnifikasyon faktörleri (TMF) olarak ifade edilen özel birikim, maddenin biyobirikim potansiyeline sahip olup olmadığını gösteren ilave bilgiler sağlayabilir. Ayrıca, uzak bölgelerdeki biyotada önemli konsantrasyonların bulunması halinde, özellikle olası uzun mesafeli taşıma için kalıcılık değerlendirmesinin desteklenebilmesi amacıyla aynı bilgiler kullanılabilir. Saha verilerinin bir maddenin besin zincirinde etkili bir şekilde taşındığını göstermesi halinde, bu, gıdalardan verimli bir şekilde alındığının ve maddenin organizma tarafından kolay elimine edilmediğinin (örneğin, vücuttan atıldığının ve/veya metabolize edilmediğinin) güçlü bir göstergesidir (bu ilke aynı zamanda biyobirikim için balık beslenme testinde de kullanılır). 1'den önemli ölçüde yüksek olan ilgili bir BMF veya TMF değeri (ayrıca bkz. *BG ve KGD Rehberi, Bölüm R.7c, Başlık R.7.10.1.1*) çok yüksek biyobirikimin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Suda yaşayan organizmalar için bu değer, sudan doğrudan birikimin yanında bir maddenin besinlerden ilave alımına bağlı olarak artmış bir birikimi gösterir. Bununla birlikte, beslenme ve trofik biyomagnifikasyon, suda yaşayan organizmalardaki biyokonsantrasyondan farklı süreçleri temsil ettiğinden, <1 olan BMF ve/veya TMF değerleri, bir maddenin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'teki sayısal B/vB kriterlerini karşıladığını gösteren güvenilir BCF verilerine bağlı geçerli bir değerlendirmenin göz ardı edilmesi için doğrudan kullanılamaz ancak bu tür durumlarda mevcut tüm verilerin bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı içinde birlikte değerlendirilmesi gerekir.

BMF değerlerini doğrudan ve objektif bir şekilde karşılaştırabilmek için, av ve avcı arasındaki lipit içeriğindeki farklılıkların göz önünde bulundurulabilmesi amacıyla bu değerler, lipitlere dağılan maddelerin değerlendirilmesi için mümkün olduğunca lipit normalize edilmelidir. Bununla birlikte, lipofilik olmayan maddelerin, lipitlere dağılma/bağlanma dışındaki diğer mekanizmalarla biyobirikebileceği unutulmamalıdır. Böyle bir durumda, normalizasyon için lipit içeriğinden başka bir referans parametre (örneğin, kuru ağırlık veya protein içeriği) kabul edilebilir.

Prensip olarak, BMF değerleri doğrudan BCF değerleriyle ilişkili değildir ve aslında BMF ve BCF değerleri tamamlayıcı biyobirikim yollarını temsil eder. Besin zinciri transferi ve ikincil zehirlenme, PBT ve vPvB maddeleriyle ilgili temel endişelerdir ve bu nedenle, biyomagnifikasyon potansiyelinin (BMF ve/veya TMF > 1) göstergesi, bir maddenin tek başına B veya vB kriterlerini karşıladığına ilişkin sonuca varılmasında temel olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, böyle bir biyomagnifikasyon potansiyelinin yokluğu, bu kriterlerin karşılanmadığı sonucuna varılabilmesi amacıyla kullanılamaz. Bunun nedeni, saha BMF değerinin yalnızca ölçüldüğü yırtıcı/av ilişkisindeki biyomagnifikasyon derecesini temsil etmesidir. Biyomagnifikasyon, yırtıcı/av ilişkileri arasında değişiklik gösterecektir, bu nedenle birindeki düşük BMF, diğer yırtıcı/av ilişkisinde düşük olacağı anlamına gelmez. Aksine, bir yırtıcı/av ilişkisindeki yüksek biyomagnifikasyon kanıtı, önemli bir endişe kaynağıdır ve daha sonra, biyomagnifikasyonun diğer (ölçülmemiş) yırtıcı/av ilişkilerinde de meydana gelebileceğinin varsayılabilmesi için ihtiyatlı bir yaklaşıma uygundur. Aynısı, saha verilerinden (örneğin, numunenin alındığı tarladaki sucul organizmalardaki konsantrasyonların habitatlarındaki konsantrasyonlarla ilişkilendirilmesiyle) hesaplanan biyobirikim faktörleri (BAF) için de geçerlidir. Bu tür BAF değerleri B veya vB kriterlerinin üzerindeyse, bu bilgilerin maddenin B veya vB kriterlerini karşıladığına ilişkin bir sonuca varılabilmesi için yeterli olup olmadığı dikkate alınmalıdır. BAF değerleri değerlendirilirken ilgili tüm yollardan ve ortamlardan maruz kalmaların dikkate alınması göz önünde bulundurulmalıdır.

Saha verilerinin kalitesinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve yorumlanması gerekir. Özellikle tüm besin zinciri boyunca birikimi tanımlayan trofik magnifikasyon faktörleri (TMF) için yorumlama zorlukları ortaya çıkar. Bir besin zinciri için TMF, bu organizmaların trofik seviyesinin bir fonksiyonu olarak besin zincirindeki organizmalar için dönüştürülmüş konsantrasyonların doğal logaritmasının eğiminin üssü olarak hesaplanır. Mevcut durumda, TMF değerlerinin incelenebilmesi için standart bir prosedür yoktur. Bu nedenle, iletkenlik ve numune alma, farklı çalışmalar arasında önemli ölçüde değişebilir.

Bu nedenle, TMF, gıda zinciri içindeki trofik seviye başına ortalama biyomagnifikasyonu temsil eder. TMF geçerliliği, numune alınan mekansal ve zamansal ölçeklere büyük ölçüde bağlı olmuştur. En güvenilir TMF değerleri, sınırlı bir alandan kaynaklanan ve aynı dönemde numunenin alındığı yerleşik türlerle ilişkin verilerden veya zaman ve mekanda düşük değişkenliğin (örneğin, çok uzak alanlar için) varsayılabilmesi besin zincirlerinden elde edilir. Belirsizlikler üzerine tartışmalar için Borgå ve ark. (2012) yayınlarına ve ECETOC'a bakınız (2014).

Temelde TMF değerlerinin hesaplanmasına dayanan verilerin işleme şekli, TMF değerinin sonucu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Yalnızca TMF değerinin büyüklüğü değil, aynı zamanda biyomagnifikasyonun veya biyoseyreltmenin meydana gelip gelmediği de etkilenebilir. İlave olarak, saha çalışmasının tasarımı, ortaya çıkan TMF değerleri üzerinde de bir etkiye sahip olabilir. Bu yönler, numune almadaki mekansal ve zamansal değişkenliği, aynı zamanda ekosisteme ait türlerin seçimini de kapsar. Mekansal değişkenlik, farklı organizmaların farklı çevresel konsantrasyonlara maruz kalmasına neden olabilir. Zamansal farklılıkların da trofik magnifikasyon üzerinde güçlü bir etkisi olabilir. Bu tür zamansal değişkenlik, gözlemlenen TMF değerlerinin yorumlanmasını daha da karmaşık hale getirir. Ayrıca, TMF değerlerinin, belirli türlerin dahil edilmesine veya dışlanmasına ve besin zincirinin hangi kısmının (örneğin yalnızca pelajik türler veya bentopelajik besin zinciri gibi) dikkate alındığına büyük ölçüde bağlı olabileceği görülmektedir. Bunun dışında, benzer gıda zincirlerinden bile çok çeşitli sonuçlar TMF için elde edilebilir (Houde ve ark., 2008).

R.11.4.1.2.7 Değerlendirmede saha verilerinin belirsizliğinin ele alınması

Saha verileriyle ilgili belirsizlikler, yukarıda açıklanan tüm saha ölçümleri için geçerlidir. Saha verilerinin mevcut olması halinde, bu veriler değerlendirmede dikkate alınmalıdır. Özellikle, tüm farklı çalışma koşullarını ve/veya türlerini kapsayan saha çalışmalarının sayısı çok yüksek değilse, sunulan verilere belirsizlikler hakkında kapsamlı bir tartışma eşlik etmelidir. Saha çalışmalarından genel bir sonucun elde edilebilmesi amacıyla her çalışma için (ilgili olduğu yerlerde) ve çalışmalardan elde edilen bilgileri derlenirken aşağıdaki unsurların tartışılması zorunludur:

- Besin ağı yapısının kapsamlı açıklaması (besleme ekolojisi; trofik seviyenin belirlenmesi). Besin ağındaki konum, doğal olarak oluşan kararlı N izotoplarının bağlı varlığı ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$, $\delta^{15}\text{N}$ olarak bilinir) kullanılarak ölçülür. Bununla birlikte, bu izotopların bağlı varlığı ve dolayısıyla trofik seviyenin ve TMF'nin belirlenmesi, organizmanın fizyolojisinden ve yaşam özelliği geçmişinden etkilenir. Yeni doku için daha yüksek protein ihtiyacı ile hızlı büyüme, daha yavaş büyüme hızlarına sahip olanlara göre daha düşük zenginleştirme faktörlerine yol açar. Besinin yetersiz bir şekilde sağlanması ve açlık, vücut proteinlerinin katabolizmasına ve yeterli besin kaynağına sahip bu organizmalara göre ^{15}N 'lik bir artışa yol açar;
- Göz önünde bulundurulmuş besin ağında kararlı durumun elde edildiğini gösteren kanıt. Oportünist besleyiciler, besinlerini mevsimlere göre veya yaşam evresine göre değiştirir ve nokta kaynaklar, gözlemlenen TMF değerlerini etkileyebilir. İlave olarak, beslemeden ayrı olarak, inceleme altındaki maddenin her zaman doğrudan alım olasılığı vardır ve besine karşı suyla maruz kalma, TMF'nin büyüklüğünü etkileyebilir;
- Numune alma bölge(ler)inin ve zamanlamanın etkisi, konsantrasyonların değişim aralıkları /göç davranışı;

Poikilotermiler (soğuk kanlı canlılar) ve homeotermiler (sıcak kanlı canlılar) arasındaki fark. Bir Kuzey Kutbu besin ağının incelenmesi, her iki termal gruptaki KOK'ların eşit olmayan magnifikasyon davranışını ortaya çıkarmıştır (Hop, 2002). Bu sonuçlar, daha yüksek enerji ihtiyacının neden olduğu daha yüksek besin alımı ve kuşların ve memelilerin daha uzun yaşam süresi ile açıklanabilir. Gastrointestinal emilim mekanizmalarındaki içsel farklılıklar da homeotermiler ve sucül poikilotermiler arasındaki bu farklılıkların bir açıklaması olarak ileri sürülmüştür (Drouillard, 2000). Bu nedenle, bir maddenin trofik magnifikasyon potansiyeli, genel besin ağı için tek bir regresyon yoluyla belirlendiğinde, poikilotermilerdeki magnifikasyon fazla tahmin edilebilir ve homeotermilerdeki, özellikle apeks avcılardaki magnifikasyon, hafife alınabilir (Fisk,

2001).

- Türlerin fizyolojik özelliklerinin etkisi (örneğin, tipik lipid içeriği, ister hava inhalatörü isterse su inhalatörü olsun);
- Sindirim hızının/besinin enerji içeriğinin, boyutunun ve büyümesinin, biyodönüşüm yeteneğinin, cinsiyetin ve yaştan etkisi;
- Besin ağının her noktasında numunenin alındığı organizma sayısı;
- Numune tipi. Numune toplama, genel olarak etik nedenlerden ve numune alma ve laboratuvar kısıtlamalarıyla ilgili zorlu lojistik nedeniyle büyük yırtıcı hayvanlarda doku veya serum numuneleriyle sınırlıdır. Ölçülen konsantrasyonların dokudan tüm vücuda uyarlamaları, bundan kaçınılamadığında, ele alınması gereken ilave belirsizlikleri ortaya çıkarır;
- Tespit sınırları ve nicel sınırlar gibi analitik bilgiler;
- Numune alma, numune uygulaması, saklama ve analiz boyunca kalite güvencesi (kör çözeltiler ve eklenmiş numuneler dahil);
- vb.

Ayrıca çok sayıda saha çalışmasının mevcut olduğu yerlerde, yukarıda bahsedilen belirsizliklerle ilgili tartışma değerlendirmeyi destekleyebilir. Saha çalışmalarının genel olarak omurgalı türlerden numune aldığına dikkat edilmelidir. Bu nedenle, KKDİK Yönetmeliği, Ek 11, omurgalı testinin son çare olmasını gerektirdiğinden, ilave saha çalışmalarına duyulan ihtiyaç, alternatif kaynakların (örneğin, numune bankalarından depolanmış numuneler) aynı bilgileri sağlayıp sağlayamayacağını yukarıda belirtilen belirsizliklerin ışığında dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

Biyobirikimin saha değerlendirmesine ilişkin diğer hususlar (özellikle karasal biyobirikime odaklanarak) Van den Brink ve ark. (2016) çalışmasında bulunabilir.

R.11.4.1.2.8 Biyobirikim değerlendirme için termodinamik basınç yaklaşımının kullanılması

Termodinamik basınç oranlarının kullanımı (Burkhard ve ark., 2012; Mackay ve ark., 2013) biyobirikim değerlendirme için bir teknik olarak önerilmiştir. Bu yöntem, laboratuvar ve saha biyobirikim ölçümlerini ortak bir termodinamik basınç oranı ölçeğine dönüştürür. Bununla birlikte, termodinamik basınç oranlarının nasıl yorumlanacağı konusunda bir fikir birliği yoktur ve yöntem, örneğin mevcut KOK ve PBT maddeleriyle henüz yeterince doğrulanmamıştır.

Bir termodinamik basınç oranının hesaplanması, belirli varsayımlara bağlı bir yaklaşımdır. Yapılan varsayımlardan biri, lipitlere dağılımın oktanol-su dağılımına eşit olduğudur ve bunun her zaman böyle olmayabileceğidir. Bu nedenle, KKDİK kapsamındaki biyobirikim değerlendirmesinde termodinamik basınç yaklaşımının kullanılması bu aşamada önerilemez.

Bu hususların dışında, termodinamik basınç oranlarının kullanımının sadece bir organizmanın maruz kaldığı farklı ortamlar arasındaki termodinamik denge durumlarında gerçekleştirilebileceği anlaşılmalıdır. Saha çalışmalarına uygulandığında bu nadiren böyledir. Örneğin, termodinamik basınç oranı için temel olarak biyota ve çökelti arasındaki bir oran kullanılırsa, değerlendirme, çökeltiye kuvvetli bir şekilde emilimin olması ve sonuç olarak maddenin çökeltiden (gözenekli) suya çok yavaş arınması nedeniyle büyük ölçüde engellenebilir. Örneğin iyi bilinen birçok PBT maddesi için beklenebilecek bu gibi durumlarda, biyota ve çökelti arasındaki termodinamik basınç oranı düşük olurken, biyota ile tükenmiş gözenek suyu arasındaki termodinamik basınç oranı yüksek olabilir. Bununla birlikte, laboratuvar çalışmalarında da, farklı maruz kalma ortamları (su ve besin) arasındaki termodinamik denge bile önlenir. Hem sucul hem de beslenme OECD Test Rehberi 305 çalışmalarında, balıklar su veya besin yoluyla yalnızca tek bir maruz kalma yoluna maruz bırakılır.

Sonuç, balığın aynı anda maruz kaldığı geri kalan ortamın, balığa ve maruz kalma ortamına kıyasla geçici olarak çok düşük bir termodinamik basınca sahip olmasıdır.

Termodinamik basınç oranı, yalnızca termodinamik basınçta bir artış varsa, yani biyomagnifikasyon meydana gelirse, biyobirikim için endişe verici bir maddeyi dikkate alır. Gerçekte, biyomagnifikasyonlar doğrulanırsa, bu, bir maddenin biyobirikim özelliklerinin açık bir göstergesidir (Gobas ve ark., 2009).

Bununla birlikte, biyomagnifikasyon göstermeyen maddelerin biyobirikim özellikleri de endişe kaynağı olarak değerlendirilebilir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) bu endişenin bir örneği olarak düşünülebilir. Bu maddeler, çok yüksek biyobirikim faktörlerine sahip omurgasızlarda çok verimli bir şekilde alınır. Bununla birlikte, balıklar gibi daha yüksek trofik seviyelerde biyomagnifikasyon görülmez. Yine de, omurgasızlarda yüksek konsantrasyonların tüketiminden kaynaklanan ilave alım, sahada laboratuvar biyokonsantrasyonu verilerine göre tahmin edilenden önemli ölçüde daha yüksek biyobirikim faktörlerine (örneğin, Khairy ve ark., 2014) yol açabilir. Bu örnek, besin zincirinin bir bölümündeki yüksek biyobirikimin, besin zincirinin diğer bölümlerinde de öngörülemez etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

KKDİK kapsamındaki biyobirikim değerlendirmesindeki termodinamik basınç yaklaşımı bu aşamada tavsiye edilemez de, yaklaşım, bir maddenin biyomagnifikasyon gösterip göstermediğine dair nicel bir *Kanıt Ağırlığı* belirlemesinin uygulanabilmesi için çeşitli kanıtların tutarlı bir çerçeveye konulmasına izin verir.

R.11.4.1.2.9 Diğer test verileri

Aşağıdaki bölümde biyobirikim değerlendirme ile ilgili olabilecek diğer test bilgileri tartışılmaktadır. Eğer sucul veriler yüksek biyobirikim potansiyeline işaret ediyorsa, bu diğer bilgilerin maddenin sucul biyobirikimine ilişkin geçerli bilgileri geçersiz kılmadığı en baştan not edilmelidir.

Balıktaki genel arınma hızı sabitleri

Uzun süre maruz kalındığında ve bir bileşiğin dahili yeniden dağılmasından sonra, eliminasyon hızı alım yolundan bağımsızdır: sulu maruz kalma, besinle maruz kalma veya sahada olduğu gibi eş zamanlı her iki yol. Bunun yanı sıra, balıklardaki alım hızları, nötr organik bileşikler için oldukça benzerdir ve örneğin, sulu maruz kalma için solungaçların havalandırılma hızlarına ve beslenme yoluyla maruz kalma için beslenme hızına bağlıdır. Dolayısıyla, eliminasyon hızı, bu tür bileşiklerin biyobirikim potansiyelinde ayırt edici bir faktördür. Bu nedenle, yarı ömür biyobirikim değerlendirme için yararlı bir ölçü olarak önerilmiştir (Goss, Brown ve ark., 2013).

Alım ve eliminasyon hızı sabitlerinin elde edildiği sudan özellikle biyokonsantrasyonun kinetik süreçleri, bir balığın boyutuna bağlıdır (örneğin, Barber 2008, Brooke ve Crookes, 2012). Bu, farklı organizmalara ilişkin arınma hızı sabiti için bir değer belirlemenin yeterli olmadığı anlamına gelir. Sulu biyokonsantrasyon dikkate alınır, 1 g ağırlığa sahip balıklar için 520 L/kg/gün'lük bir alım hızı sabiti tahmin edilebilir (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c, Başlık R.7.10.4.1'e bakınız). 2000 ve 5000 biyokonsantrasyon faktörlerine yol açan arınma hızı sabitlerinin bu nedenle 0.26 gün⁻¹ ve 0.10 gün⁻¹ olacağı tahmin edilebilir. On gram ağırlığındaki balıklar için bu değerler, bu değerlerin yaklaşık yarısı kadardır (0.12 gün⁻¹ ve 0.05 gün⁻¹). 5000 BCF'ye karşılık gelen arınma hızı için 0.085 gün⁻¹'lik benzer bir sınır, lipit normalize edilmiş BCF değerlerinin karşılık gelen arınma hızı sabitleriyle karşılaştırılmasından kaynaklanmıştır (Brooke ve Crookes, 2012). Bu aralıklar, biyobirikim değerlendirilmesi için bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında farklı çalışmalardan (laboratuvar su ve besin yoluyla maruz kalma, sahada maruz kalma) elde edilen verilerin yorumlanmasında ve karşılaştırılmasında kullanılabilir.

Memelilerle kronik toksisite çalışmaları

Memelilerle kronik toksisite çalışmaları mevcutsa, uzun süredeki etkilerin tamamen mevcut olmaması, bileşiğin kronik olarak toksik olmadığı ve/veya önemli ölçüde alınmadığının bir göstergesidir. Bu sadece bir maddenin alımına ilişkin dolaylı bilgi olmasına rağmen, diğer göstergelerle birlikte (örneğin, test dışı bilgilere atıfta bulunularak, bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında bir maddenin muhtemelen B veya vB olmadığı sonucuna varılabilmesi için) kullanılabilir.

Memelilerle toksikokinetik çalışmaları

Bir maddenin biyobirikim potansiyeline ilişkin daha doğrudan bilgi, mevcut olması halinde memelilerle yapılan toksikokinetik çalışmalardan elde edilebilir. Memelilerde bir maddenin emilimi, dağılımı, biyodönüşümü ve atılımı hakkındaki bilgiler *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılabilir. Emilim ve sistemik biyoyararlanım hakkındaki bilgiler, bir maddenin maruz kalmadan sonra alınıp alınmadığını ve toksikokinetiği etkileyen diğer madde özelliklerine bağlı olarak biyobirikim olasılığının olup olmadığını gösterir. Dağılım bilgileri, biyobirikimin olası bölgesini/bölgelerini gösterebilir. Bazı maddeler bir biyodönüşümden (yani metabolizma) geçer. Ayrıca dönüşüm ürünleri birikebilir ve bu olasılığın PBT/vPvB değerlendirmesinde incelenmesi gerekir. Bir maddenin eliminasyon süreci metabolizmayı ve atılımı içerir. Biyobirikim potansiyeli hakkında farklı eliminasyon parametreleri bilgi sağlayabilir.

Eliminasyon hızları ve yarı ömürler, biyobirikim potansiyelinin göstergesi olarak yararlı ölçütler olarak kabul edilmektedir (Arnot, Brown ve Wania, 2014; Gobas ve ark., 2009; Goss, Brown ve Endo, 2013; Gottardo, Hartmann ve Sokull-Gluttgen, 2014; ECETOC, 2014; ECHA Üye Devlet Komitesi, 2015).

B değerlendirmesinde, tüm (sucul/karasal - su solunumu/hava solunumu) organizmaları kapsayacak evrensel bir eliminasyon süreci ile ilgili eşik değeri yoktur, çünkü eliminasyon hızı birkaç faktöre (örneğin türler) bağlıdır. Eliminasyon verilerini B/vB kriterleri ile karşılaştırmak için daha özel bir sınırlama kriteri de önerilemez. Bununla birlikte, uzamış eliminasyon yarı ömürleri, bir maddenin biyobirikim potansiyelini gösterebilir.

PBT/vPvB değerlendirmesine dahil edildiği düşünülen toksikokinetik çalışmalara özel dikkat çekilmelidir. Daha fazla bilgi için, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c'deki Başlık R.7.10.14 ve R.7.12'ye bakınız.

B değerlendirmesinde toksikokinetik verilerin kullanımının bilimsel geliştirme aşamasında olduğunu ve yukarıdaki nitel önerilerin mevcut bilgi ve deneyime dayandığını lütfen unutmayınız. Kayıt ettirenlerin alandaki son gelişmeleri ve gelecekteki gelişmeleri (örneğin, ÇŞB'nin internet sitesi aracılığıyla) takip etmeleri tavsiye edilir.

R.11.4.1.2.10 Diğer veriler

Bu bölümde, B ve vB değerlendirmesi için *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılabilecek çeşitli hayvan dışı veri türleri tartışılmaktadır. Molekül boyutu (ortalama maksimum çap ve maksimum molekül uzunluğu), molekül ağırlığı, Log K_{ow} değeri ve oktanolde çözünürlük hakkındaki bilgilerin nasıl kullanılacağı aşağıda kısaca belirtilmiştir (bu parametrelerle ilgili temel bilgiler [.Ek R.11-1](#)'de bulunabilir) Eğer sucul veriler yüksek biyobirikim potansiyeline işaret ediyorsa, bu bilgilerin maddedeki sucul biyobirikime ilişkin geçerli bilgileri geçersiz kılmadığı en baştan not edilmelidir.

Ortalama molekül boyutu, log K_{ow} ve oktanolde çözünürlük belirli değerlerin üzerinde veya altında ise (aşağıda açıklandığı gibi), alım eksikliğinden dolayı sınırlı bir biyobirikim potansiyeli için gösterge olarak kabul edilebilirler. Bununla birlikte, bu parametreler, bir maddenin biyobirikim yapmadığına ilişkin bir sonuca varılabilmesi için asla kendi başlarına kullanılmamalıdır. Bu parametrelerden gelen bilgilere, canlı organizmalardaki maddenin düşük alımını doğrulayan diğer bilgiler (örneğin, memelilerle yapılan toksikokinetik çalışmalarda benzer maddelerle çapraz okuma, toksisitenin olmaması veya alım eksikliği ile) eşlik etmelidir.

In vitro yöntemler veya biyomimetik özütlenme prosedürleri gibi diğer yöntemler de faydalı olabilir ve bölümün sonunda kısaca belirtilmiştir.

(Q)SAR modelleri

Modelin kimyasal sınıf için uygun olması koşuluyla BCF-QSAR modelleri ve diğer bilgisayar modelleri kullanılabilir (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c, Başlık R.7.10.3.2 ve bu rehber dokümandaki [Ek R.11-1](#), Ek 1).

Diğer maddelerle çapraz okuma

Yapısal olarak yakından ilişkili bir madde için geçerli ve güvenilir bir BCF değeri mevcutsa, çapraz okuma uygulanabilir. Biyobirikim değerlendirmesinde çapraz okuma verileri uygulanırken çapraz okuma uygulamasına yönelik normal kriterlere ilave olarak, her iki madde için hidrofobiklik ve metabolik etki merkezi olmak üzere genel olarak iki önemli husus dikkate alınmalıdır. PBT ve vPvB değerlendirmesi için önemli bir parametre, biyobirikim davranışı üzerinde etkisi olduğu için maddenin moleküler boyutudur (bkz. [Ek R.11-1](#)).

Molekül boyutu

Molekül boyutuna ilişkin bilgiler, bir maddenin sınırlı biyobirikim potansiyeline ilişkin kanıtları güçlendirmek için bir gösterge olabilir. Moleküler boyuta ilişkin bir parametre, bir maddenin maksimum moleküler uzunluğudur. Artan uzunlukla maddenin hücre zarlarının lipit çift tabakasının tüm iç yapısını bozduğu ve bu nedenle önemli bir miktarda birikmediği, yani 2000'den daha düşük bir BCF değerine sahip olduğu varsayılabilir. Uzun doğrusal yapıların katlanması, maddenin molekülünün etkili uzunluğunu değiştirebilir, bu da onu hücre zarları boyunca daha kolay taşınabilir hale getirir. Bu nedenle, molekül uzunluğu kriteri yalnızca "sonlanma noktasına ilişkin sonuç" altında açıklanan diğer bilgilerle birlikte bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılmalıdır. Sonuç olarak, bir değerlendirici belirli durumlarda etkin uzunluk hakkındaki ve düşük bir biyobirikim potansiyeline işaret eden diğer bilgilerin mevcut olduğu durumlarda, B için kriterin ve dolayısıyla vB'nin karşılanmadığını gerekçelendirebilir. Mevcut durumda molekül uzunluğu için kabul edilen bir eşik kriteri bulunmadığı ve bu nedenle molekül uzunluğunun düşük biyobirikim potansiyelinin bir göstergesi olarak kullanılmasının iyi bir şekilde gerekçelendirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Bir maddenin molekül boyutunu doğrudan yansıtan diğer bir parametre, ortalama maksimum çaptır ($D_{maks\ ort.}$). Çok hacimli moleküller, hücre zarlarından daha zor geçerler. Bu, maddenin BCF'sinin azalmasına neden olur. Çeşitli maddeler üzerinde yapılan bir çalışmadan, ortalama 1.7 nm'den 28 D_{maks} değerine sahip bileşikler için BCF değerinin 2000'den az olacağı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, sayısal bir eşik uygulanabilirliği duruma göre değerlendirilmelidir. Ayrıca, molekül boyutu tahmininin, kullanılan yöntemin yanı sıra maddenin yapısına da bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Log K_{ow}

PBT ve vPvB değerlendirmesi için, 4.5'ten büyük log K_{ow} değerine sahip olan bir tarama eşik değeri oluşturulmuştur. Bunun arkasındaki varsayım, suda yaşayan organizmalardaki organik bir maddenin alımının hidrofobikliği tarafından yönlendirildiği yönündedir. Log K_{ow} değeri 4.5'in altında olan organik maddeler için B kriterinin, yani 2000'lik bir BCF değerinin (çoğu durumda balığa atıfta bulunan organizmanın yaş ağırlığına bağlı olarak) aşılmadığı varsayılır.

²⁸ Ortalama maksimum çap için 1.7 nm gösterge değerinin OASIS'in D_{maks} tanımlayıcısı kullanılarak elde edildiğini lütfen unutmayınız. Ancak, Çevre Ajansı'ndan (2009) farklı yazılım araçlarının kullanılmasının aynı madde için değişken sonuçlara yol açabileceği görülmektedir.

Hidrofobiklik tarafından yürütülen pasif difüzyon dışındaki bir mekanizma ile bir maddenin biyobirikimi biliniyorsa dikkatli olunmalıdır. Örneğin, bu değer $\log K_{ow}$ değerinden tahmin edilirse, lipidlerin yerine proteinlere özel bağlanma hatalı şekilde düşük BCF değerine neden olabilir.

Perflorlanmış bileşikler (PFC), perflorooktanoik asit (PFOA) ve perflorooktan sülfonik asit (PFOS), bu tür bir dağılım davranışının bilinen iyi örnekleridir.

Organometaller, iyonize olabilen maddeler ve yüzey aktif maddeler gibi bazı madde grupları için $\log K_{ow}$, biyobirikim potansiyelinin değerlendirilebilmesi için geçerli bir tanımlayıcı değildir. Bu nedenle, bu tür maddelerin biyobirikimine ilişkin bilgiler, hidrofobiklikten başka tanımlayıcıları veya mekanizmaları göz önünde bulundurulmalıdır.

4 ile 5 arasındaki $\log K_{ow}$ değerlerinde, $\log BCF$, madde aynı oranda emilirse ve biyodönüşüme uğramazsa, $\log K_{ow}$ ile doğrusal olarak artar. Bu doğrusal ilişki, $\log K_{ow} > 4.5$ 'in B tarama eşik değerinin temelidir. Bununla birlikte, çok yüksek $\log K_{ow}$ değerinde (> 6), iki parametre arasında azalan bir ilişki gözlenir. Bu çok hidrofobik maddeler için BCF değerlerinin belirlenmesindeki deneysel hataların yanı sıra, artan molekül boyutundan dolayı alımın azalması da rol oynayabilir. Ayrıca, çok hidrofobik maddeler için $\log K_{ow}$ değerinin deneysel olarak belirlenmesi, deneysel zorluklar nedeniyle normalde çok belirsizdir. Yaklaşık olarak 8'den daha büyük olan ölçülen ve modellenen $\log K_{ow}$ değerlerinin güvenilirliği, yaklaşık olarak 8'den daha küçük olan ölçülen ve modellenen $\log K_{ow}$ değerlerinin güvenilirliğinden daha düşüktür. İdeal olarak, $\log K_{ow}$ için birkaç model tahmininin sonuçları dikkate alınmalıdır. Hesaplanan $\log K_{ow}$ 10'dan yüksekse, bir maddenin sudaki BCF'si muhtemelen 2000'den düşüktür. Modellerin hiçbirinin bu aralıkta deneysel bilgiye sahip olmadığı göz önüne alındığında, $\log K_{ow}$ değerini ve uzman değerlendirmesi ile değerlendirilen sonuçları tahmin etmek için birden fazla model kullanılmalıdır. Bir $\log K_{ow}$ değeri maddenin B/vB olarak tarandığını gösteriyorsa, ancak kayıt ettiren diğer verilere dayanarak bunun B/vB olmadığı sonucuna varırsa, böyle bir sonucun nasıl çıkarıldığını belirten KKDİK rehberine özel bir atıfta bulunulmalıdır. Bir maddenin önemli biyobirikim potansiyeli göstermediğini iddia etmek için yüksek bir K_{oc} değeri ile düşük bir suda çözünürlük değerinin kullanılamayacağına dikkat edilmelidir. Bunun yerine bu özellikler, gerekli PBT testi şeklini etkileyebilir.

Log K_{oa}:

Suda yaşayan organizmalardaki biyokonsantrasyon faktörlerinin dışında PBT ve vPvB değerlendirmesi için de dikkate alınmalıdır. Suda yaşayan organizmalardaki biyobirikim için, $\log K_{ow}$ değeri 4.5'ten büyük olan bir tarama eşik değeri belirlenmiştir. Suda yaşayan organizmalar için $\log K_{ow}$ 'a eşdeğer olan $\log K_{oa}$ (oktanol-hava dağılım katsayısı), hava soluyan (karasal) organizmalarda biyobirikimin meydana gelebileceğini gösteren bir parametre olarak kabul edilmiştir.

BTS'de verilen $\log K_{oa}$ ve $\log K_{ow}$ kombinasyonu hakkındaki mevcut bilgiler, maddenin hava soluyan organizmalarda biyobirikim potansiyeline sahip olduğunu gösterebilir. Böyle bir maddenin P veya vP olarak onaylanması durumunda, sucul biyobirikim testinin B/vB özelliklerinin sonuçlandırılması açısından "en kötü durumu" yansıtmamasının beklenip beklenmediği veya bunun yerine hava soluyan türlerde birikime ilişkin bilgilerin doğrudan elde edilmesinin daha verimli olup olmadığı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bir maddenin hava soluyan organizmalardaki potansiyel biyobirikimine ilişkin tarama ve sucul biyobirikim testinin hiçbir biyobirikim göstermemesi durumunda, hava soluyan organizmalarda biyobirikim hakkında daha fazla bilgi ve potansiyel olarak daha fazla değerlendirme gerekli olabilir. Bu, izleme verilerini, memeli toksikokinetik verilerini (yukarıdaki "*Memelilerle toksikokinetik çalışmalar*" başlığına bakınız) ve yukarıda açıklanan hava soluyan organizmalar için diğer bilgileri içerebilir.

KKDİK kapsamında $\log K_{oa}$ 'nın raporlanması gerekli değildir, ancak kayıt dosyasında bulunan bilgilere bağlı olarak hesaplanabilir: K_{ow} ve Henry Kanunu Sabiti (H). H'nin de mevcut olmaması durumunda, suda çözünürlük (WS), buhar basıncı (VP) ve molekül ağırlığı (MW) temel alınarak tahmin edilebilir. Bir $\log K_{ow} \geq 2$ ile birlikte bir $\log K_{oa} \geq 5$ değerine sahip, verimli bir şekilde emilen ve biyodönüşüm göstermeyen nötr bir organik madde karasal besin zincirlerinde, hava soluyan vahşi deniz canlılarında ve insanlarda biyomagnifasyon potansiyeline sahiptir. Ancak, $\log K_{ow} < 2$ olan maddeler idrar yoluyla hızlı bir şekilde elimine edilir ve bu nedenle K_{oa} değerlerinin yüksek olmasına rağmen biyomagnifasyona neden

olmazlar (Armitage ve Gobas, 2007; Kelly ve ark., 2007; Gobas ve ark., 2009; McLachlan ve ark., 2011; Goss ve ark., 2013).

BTS'de belirtilen K_{ow} ve K_{oa} değerleri için kesin değerler, bu değerlerin elde edilmesi için kullanılan modellenmiş organizmaların, besin ağlarının ve ortamların bir fonksiyonudur (örneğin, Kelly ve ark., 2007; Armitage ve Gobas, 2007). Ayrıca, bu dağılım katsayısı kombinasyonlarının geliştirilmesi için kullanılan tüm çalışmalar, bu dağılım özelliği kombinasyonlarının yalnızca besinden yüksek kimyasal emilim verimliliği varsayımları tarafından öngörüldüğünde ve emilimden sonra biyodönüşümün olmadığı ve ihmal edilebilir bir aktif taşımanın (içinde veya dışarı) durumlarda vurgulamıştır. Özellikle, emilim verimliliği ve biyodönüşüm hızları için dikkate alınması gereken hususlar, biyobirikim değerlendirme için de gereklidir. Tüm vücut yarı ömürleri (bkz. örneğin, Goss ve ark., 2013) ve biyodönüşüm hızları (bkz. örneğin, Armitage ve Gobas, 2007), biyomagnifikasyon potansiyelini etkisiz hale getirecek şekilde önerilmiştir.

Bununla birlikte, biyomagnifikasyonun azaltılması için bu toksikokinetik değerler, türetildikleri tanımlanmış koşulların bir fonksiyonudur.

Örneğin, toprak-solucan-sivri fare besin zincirine ilişkin bir model, $\log K_{oa} > 5.25$ ve $\log K_{ow}$ değeri 1.75 ile 12 arasında olan maddelerin, yeterince hızlı bir hızda metabolize edilmediği sürece bir biyomagnifikasyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (örneğin, sivri fareler için 0.3 gün⁻¹'den fazla veya 2.5 günlük yarı ömür) (Armitage ve Gobas, 2007). Yetişkin insanlar için değerlendirici ve temsili biyomagnifikasyon modelleri (örneğin, Goss ve ark., 2013; Arnot ve ark., 2014), biyomagnifikasyon potansiyelini azaltmak için yaklaşık 70 günün veya daha hızlı biyodönüşüm yarı ömürlerinin yeterli olabileceğini göstermiştir. İki sistemdeki (fareler ve insanlar) biyomagnifikasyon potansiyelinin azaltılması için gerekli yarı ömürlerin arasındaki farklar, öncelikle maksimum gastrointestinal biyomagnifikasyon ve biyoenerjetik (Kelly ve ark., 2004; de Bruyn ve Gobas, 2006) ve vücut büyüklüğü (fareler için yaklaşık 0.01 kg ve insanlar için yaklaşık 70 kg), gibi bağlama özgü verilerin gerekliliğini vurgulayan fizyolojik ve metabolik süreçlerdeki allometri (örn. Hendriks ve ark., 2001) birbirleriyle ilişkilidir.

Bununla birlikte, eliminasyon hızları/yarı ömürleri için yukarıda belirtilen eşik değerlerinin mevcut durumda B değerlendirmesinde kullanılmasının tavsiye edilmediğine dikkat edilmelidir. Toksikokinetik bilgilerin daha iyi anlaşılabilmesi için bir yaklaşımın geliştirilmesi gereklidir ve devam etmelidir (ayrıca bkz. yukarıdaki "Memelilerle toksikokinetik araştırmalar" alt başlığı).

Kimyasal emilim verimliliği ve biyodönüşüm oranları için yeterince güvenilir ve duruma özgü veriler *in vivo*, *in vitro* veya *in silico* yöntemlerden elde edilebiliyorsa, bu tür veriler karasal biyobirikim değerlendirme için modellerin parametrelendirilebilmesi amacıyla kullanılabilir. Gerektiğinde, *in vitro* veriler ve *in vitro* - *in vivo* uyarılama modelleri BCF tarama eşik değerlerinden daha düşük (yani $\log K_{ow} < 4.5$ ve > 2), ancak yaklaşık 5.5'ten daha büyük $\log K_{oa}$ ile K_{ow} değerlerine sahip maddelerin değerlendirilebilmesi için kullanılabilir. Memeliler için *in vitro* yöntemler, onlarca yıllık farmasötik testin ve geliştirmenin (aşağıya bakınız) bir sonucu olarak iyi bilinmektedir ve bu tür maddelerin çözünürlüğü ile ilgili teknik zorlukların minimum seviyede olması beklenmektedir, yani $\log K_{ow} < 4.5$ olan maddeler genellikle *in vitro* testlere uygundur.

İlave olarak, hepatik (Pirovano ve ark., 2016) ve tüm vücut klirensi (Arnot ve ark., 2014; Berellini ve ark., 2012) için *in silico* modeller, yukarıda belirtilen kimyasal dağılım aralığına dahil edilen maddelerin biyobirikim değerlendirme için değerli bilgiler sağlayabilir. Emilim verimliliği, önerilen K_{ow} ve K_{oa} değerleriyle gösterilen biyomagnifikasyon potansiyelini azaltabilen başka bir kritik parametredir. Genel olarak ve gerekli görüldüğünde, ilgili bilgilerin bir kütle dengesi biyobirikimi veya toksikokinetik modeli şeklinde birleştirilmesi tavsiye edilir.

Oktanolda çözünürlük

Oktanol, genel olarak balık lipitleri için bir vekil olarak kullanılır. Oktanoldeki az bir çözünürlükle, $\log K_{ow}$ ve dolayısıyla BCF, maddenin suda çözünürlüğüne bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir. Bu nedenle, n-oktanoldeki çözünürlük, doğrudan BCF değeri ile ilgili bir parametre değildir. Bununla birlikte, bir maddenin oktanoldeki çözünürlüğü ve organizmalarda elde edilebilecek maksimum konsantrasyon seviyeleri herhangi bir toksik etki ortaya çıkarmak için yeterli seviyelere ulaşamayacak kadar düşükse, bu tür bir birikimin endişe verici olmayacağı gerekçelendirilebilir.

Normalde ortaya çıkan toksik etkilerin göz ardı edilebileceği bir maddenin konsantrasyonu n-oktanolde 0.002 mmol/L'dir. Ayrıca, oktanolde çözünürlük, yağ dokularında biriken maddeler için yalnızca bir göstergedir ve bazı maddeler, lipitlere dağılmak yerine proteinlere bağlanabilir. Son olarak, oktanolde çözünürlüğe ilişkin bilgilere özellikle memeli toksisitesine ilişkin bilgiler eşlik etmeli ve toksikokinetik bilgiler alım ve/veya kronik toksisitenin olmadığına doğrulanabilmesi için açıklanmalıdır.

Balıklarda biyodönüşüme ilişkin *in vitro* veriler

Balık karaciğeri S9 ve birincil hepatosit testleri gibi *in vitro* yöntemler, metabolizmadaki ve dolayısıyla organizmadaki biyodönüşüm hakkında bilgi sağlar. Biyodönüşümün hidrofobik maddelerin eliminasyonunda baskın mekanizma olduğunun düşünülmesi sebebiyle, bu tür *in vitro* testler biyobirikim değerlendirmesini destekleme potansiyeline sahiptir ve hayvan testlerinde bir azalmaya (veya iyileştirmeye) katkıda bulunabilir. Daha fazla ayrıntı için, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c, Başlık R.7.10.3.1 *Sucul biyobirikime ilişkin in vitro veriler* kısmına bakınız.

Bir *in vitro* testin test sonuçlarının değerlendirilmesinde, maddenin dağılımının gerçekten de biyodönüşümle ilgili olduğuna dikkat edilmelidir. *In vitro* metabolizma testleri için mevcut prosedürler bir kütle dengesi oluşturmak için uygun olmadığından, dağılımın diğer proseslerden kaynaklanabileceği göz ardı edilemez. Özellikle genel olarak suda çözünürlüğü çok düşük olan potansiyel PBT maddeleri için, dağılım, yüzeye tutunma ve buharlaşma gibi proseslerden kaynaklanabilir.

Bir BCF'nin tahmin edilebilmesi için, *in vitro* metabolizma hızı sabiti, genel bir *in vivo* metabolizma hızı sabitine uyarlanır. Bu genel hız sabiti tüm balık için tanımlanmış kinetik hız sabitlerinden k_1 (solungaç alım hızı sabiti), k_2 (solungaç eliminasyon hızı sabiti), k_D (besin alım hızı sabiti), k_E (dışkı salgılama hızı sabiti), k_M (metabolik hız sabiti), k_G (büyüme hızı sabiti) ile kinetik BCF değerinin hesaplanabilmesi için kullanılır. Bir madde ne kadar hidrofobik olursa, lipit ortamları ve kan arasındaki dahili yeniden dağılım kinetiği o kadar yavaş olur ve bu da muhtemelen genel metabolizma hızını azaltır. Genel metabolizma hızı sabitinin tahmin edilebilmesine ilişkin *in vitro* - *in vivo* uyarlama, mevcut durumda oldukça hidrofobik maddeler için yeterince doğrulanmamış gibi görünmektedir.

Biyomimetik özütleme prosedürleri

Yarı geçirgen membran cihazlar (SPMD) ve katı faz mikro özütlemesi (SPME) ile biyomimetik özütleme prosedürleri, organizmaların maddelerin sudan giderilme yönteminin taklit edilebilmesi için kullanılır. Bu tür yöntemler mevcut durumda sadece hidrofobik maddeler için iyi tanımlanmıştır. Daha ayrıntılı bilgi için, [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7c'deki Başlık R.7.10.3.1'e bakınız.

R.11.4.1.2.11 Sonlanma noktasına ilişkin sonuç

Bir madde, bir veya daha fazla ilgili besin zincirinde veya reseptöründe (örneğin, sucul ortam, karasal ortam veya yaban hayatı veya insanlar) biyobirikimli veya çok biyobirikimli kabul edilirse B veya vB kriterini karşılar. Bu sınıflandırmaların belirlenebilmesi için, bir maddenin biyobirikim potansiyeline ilişkin tüm güvenilir ve ilgili bilgiler kayıt ettiren tarafından toplanmalı ve PBT/vPvB değerlendirmesi dahil olmak üzere KGD'de dikkate alınmalıdır. Mevcut olması halinde, bu tür bilgiler maddenin vB, B olup olmadığı veya B olmadığı sonucuna varılması için yeterli olabilir.

- ☐ Maddenin, 4.5'ten daha düşük bir log K_{ow} 'a sahip olması ve hidrofobik dağılımdan başka belirli bir alım mekanizmasının bilinmemesi ve sucul besin zinciri dışındaki diğer besin zincirlerinde birikme olasılığının göz ardı edilebilmesi durumunda, maddenin B ve vB olmadığı kabul edilebilir. Böyle bir durumda B ve vB kriterlerinin daha fazla değerlendirilmesi gerekli değildir. Lipofilik dağılımdan başka bir dağılım prosesi, örneğin proteinlere bağlanma olabilir.

Suda yaşayan organizmaların yerine hava soluyan organizmalarda bir maddenin birikme olasılığı, $\log K_{oa} > 5$ ile $\log K_{ow} > 2$ kombinasyonu ile gösterilir. Madde için yüksek bir metabolizma hızı, hava soluyan organizmalarda böyle bir biyobirikim potansiyelini azaltabilir.

- Maddenin biyota tarafından ele alınma potansiyeli çok sınırlıysa, bu, aşağıda listelenen madde özelliklerine bağlı birkaç faktörle gösterilebilir. Bu göstergeler, yüksek biyobirikim potansiyeli olasılığının göz ardı edilebilmesi için diğer bilgilerle doğrulanmalıdır. Alıma ilişkin böyle bir önemli eksiklik kanıtlanırsa, madde B değil ve vB değil olarak kabul edilebilir. Böyle bir durumda B ve vB kriterlerinin daha fazla değerlendirilmesi gerekli değildir. Bu bilgilere dayanarak elde edilen tek sonucun, maddenin (çok) biyobirikimli olmadığı ve maddenin hiç alınamayacağı olduğu unutulmamalıdır. Aşağıdaki göstergelerin bir kısmı veya tamamı karşılanırsa, bir maddenin B kriterini karşılaması olası değildir (yani BCF'nin 2.000 olması olası değildir):
>

- 1. 1.7 nm'den büyük ortalama maksimum çap ($D_{maks\ ort}$)²⁸**
- 2. $\log_{10} (\log K_{ow}) > 10$ ile oktanol-su dağılım katsayısı ($\log K_{ow}$ 'un hesaplanabileceği ve modelin güvenilir olduğu maddeler için tercihen birkaç tahmin programı ile hesaplanan değer)**
- 3. oktanolde ölçülen çözünürlük (mg/L) $< 0.002\ mmol/L \times MW\ (g/mol)$ (gözlemlenen toksisite veya diğer biyobirikim göstergeleri olmadan)**

Gösterge 1, test dışı bilgilerin maddelerin alımını ve dağılımını etkilemesi sebebiyle burada tavsiye edilmektedir. $\log K_{ow}$ (2.) değeri alım, dağılım ve boşaltım için genel bir göstergeyken oktanolde çözünürlük (3.), organizmadaki önemli miktarlardaki alımı daha da önleyebilecek yığın depolama potansiyelini yansıtır.

Bu sınırlı alımın doğrulanmasına yönelik tamamlayıcı bilgiler, memelilerle yapılan kronik toksisite çalışmasından (≥ 90 gün, toksisite görülmez), memeliler veya kuşlarla yapılan toksikokinetik çalışmalardan, omurgasızlardaki biyokonsantrasyon çalışmasından veya yapısal olarak güvenilir çapraz okumadan (hiçbirinde alım gözlemlenmez) elde edilen verileri içerebilir. Bu tür bilgiler, B veya vB kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığına ilişkin bir sonuca varılabilmesi için madde hakkındaki test dışı bilgilerle birlikte bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında incelenmelidir.

Uzun süre maruz kaldıktan sonra omurgalılarda önemli miktarda bir madde alımının kanıtı, yukarıdaki göstergelerin kullanılması için bir kontrendikasyondur. Bu yaklaşım [Ek R.11-1](#)'de sağlanan rapora dayanmaktadır.

> OECD Test Rehberi 305, sulu maruz kalma çalışması gibi güvenilir bir sulu biyobirikim çalışması mevcutsa, bu testin sonucu doğrudan B ve vB kriterleriyle ilişkilendirilebilir. BCF 2000 veya 5000'den yüksekse, madde B veya vB olarak atanabilir. Güvenilir bir BCF'nin B kriterinden daha düşük ($BCF < 2000$) olması halinde, bu, $\log K_{ow}$ 4.5 değerine sahip hidrofobik maddeler için azalmış alımın veya metabolizmanın bir göstergesidir. Bir maddenin hızlı metabolizasyonu daha düşük BCF değerine yol açabilir. Balık karaciğeri S9 ve balık hepatosit tayinleri gibi yöntemler destekleyici bilgiler olarak yararlı olabilir, ancak mevcut durumda *in vitro* veriler biyobirikim potansiyelinin olmadığına karar verilebilmesi için tek başına kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, gelecekte yapılacak daha fazla araştırma, *in vitro* yöntemlerin öngörü kapasitelerini artırabilir. Azalmış alım ve metabolizma, büyük olasılıkla genel olarak biyobirikim potansiyelini de azaltacaktır. Pelajik besin zincirinin dışında karada yaşayan ve hava soluyan organizmalardaki yüksek konsantrasyonlar gibi birikime ilişkin başka bir gösterge yoksa, madde vB ve B değildir olarak değerlendirilebilir. $\log K_{ow} < 4.5$ olan maddeler için de böyle bir sonuç çıkarılabilir. Bununla birlikte, bu durumda, hava soluyan organizmaları veya insanları içeren besin zincirlerinde birikim olasılığına ayrıca dikkat edilmelidir.

- OECD Test Rehberi 305 besinle maruz kalma çalışması gibi balıklarla yapılan bir beslenme biyobirikim çalışmasının sonuçları, B kriterinin sonuçlandırılabilmesi için yukarıda tarif edilene benzer şekilde kullanılabilir. Bununla birlikte, besinle maruz kalma testinin sonucunun B kriteriyle karşılaştırılabilmesine ilişkin doğrudan bir kriter

olmadığından, böyle bir sonuç ancak madde B kriterini açıkça karşıladığında veya açıkça karşılamadığında geçerli olabilir ((yani hem BMF'nin aynı koşullar altında elde edilen bilinen KOK'lar ve PBT'ler için BMF'ler ile karşılaştırıldığı kıyaslama yaklaşımı hem de tahmini alım oranı sabiti ile birlikte besleme çalışmasındaki arınma oranından hesaplanan bir BCF türetme yöntemi B değildir, B'dir, vB'dir sonuçlarına izin verir).

- Bazı durumlarda, yalnızca ilave bilgilerden bir sonuç çıkarılabilir. Bu, bir besin zincirindeki net birikimi veya insanlarda veya vahşi yaşamda yapılan izleme çalışmalarından belirlenmiş uzun yarı ömürleri gösteren ve saha çalışmalarından elde edilen bilgiler olabilir. Genel olarak bu tür bilgiler, biyobirikim potansiyeli hakkında bir sonuca varılabilmesi için yetersiz kılınan değişken sonuçlar verir. Bunun yerine, bu tür bilgiler yalnızca diğer çalışmalardan elde edilen sonuçları desteklemek için bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılacaktır.

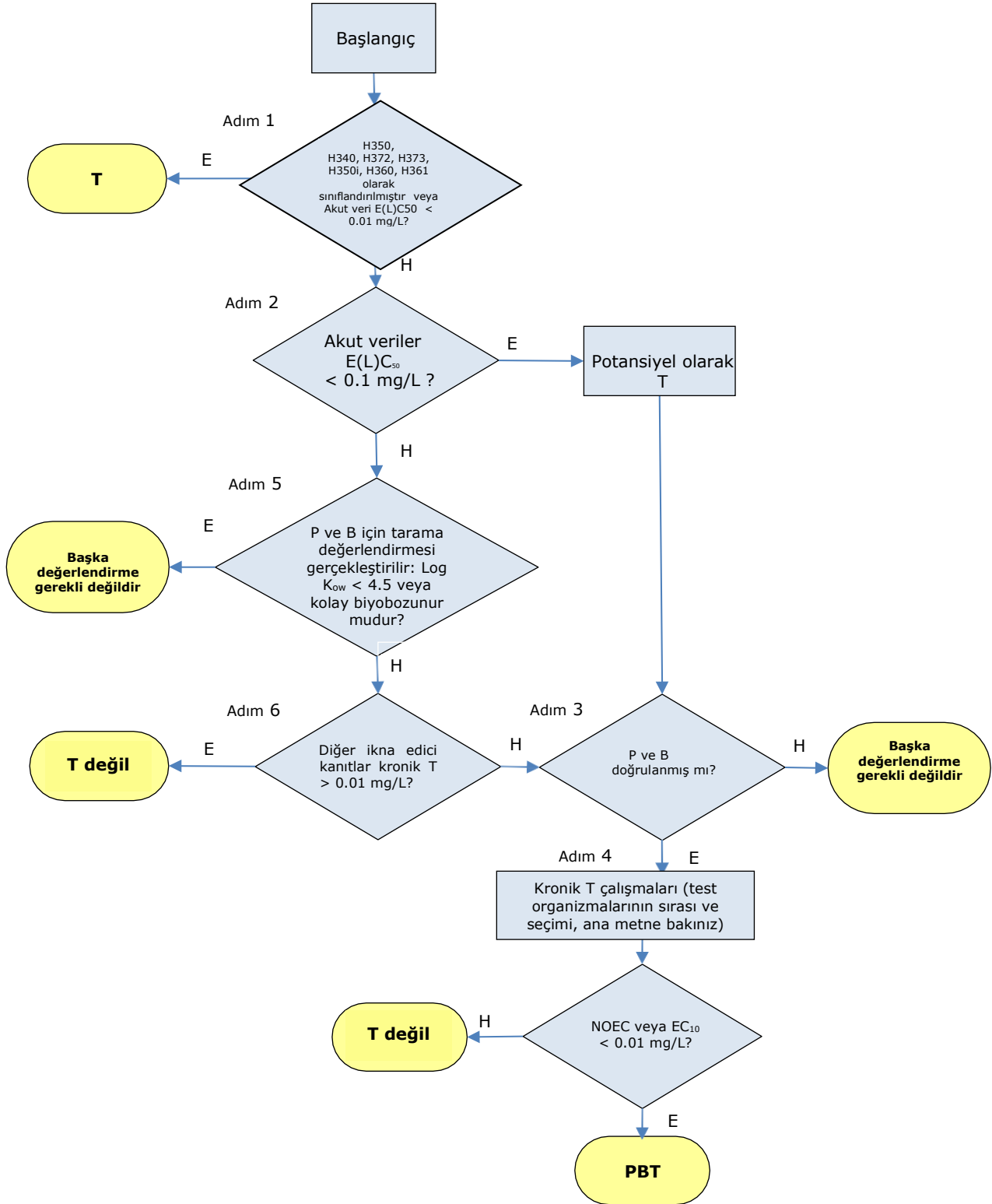
Başka herhangi bir durumda, biyobirikim potansiyeli hakkında bir sonuca varılamaz ve B ve vB özellikleri daha ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu, yukarıda açıklanan bilgilere dayanarak aşağıdaki durumlara atıfta bulunur:

- Biyobirikim hakkında doğrudan bilgi (örneğin BCF, BAF veya BMF verileri) mevcut değildir ve maddenin Log K_{ow} değeri 4.5'ten yüksektir veya suda yaşayan organizmalardaki dağılım süreci lipofiliklik tarafından yönlendirilmez.
- Biyobirikim ile ilgili bilgiler maddenin B olmadığını gösteren sucul ortam için mevcuttur, ancak tarama bilgileri, hava soluyan organizmalarda biyobirikim potansiyeline işaret etmektedir ve mevcut verilere dayanarak bunlar için herhangi bir sonuç çıkarılamamıştır. Bu durumda, hava soluyan organizmalardaki (memeliler) biyobirikim potansiyeli hakkında yeni bilgilerin (örneğin, ihtiyaçların duruma göre değerlendirilmesine bağlı olarak uygun test verileriyle veya uygun biyo izleme verilerinin oluşturulmasıyla) oluşturulması gerekebilir.
- Biyobirikim hakkında doğrudan veriler mevcuttur, ancak bu veriler güvenilir değildir ve/veya B veya vB kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığına ilişkin bir sonuca varılabilmesi amacıyla yeterli bir seviyeye kadar tutarlı değildir.

R.11.4.1.3 Toksisite değerlendirme (T)

R.11.4.1.3.1 Sucul ortama ilişkin PBT değerlendirmesini destekleyen T testi için bütünleşik test ve değerlendirme stratejisi (BTS)

Bu bölümde, önerilen test ve değerlendirme stratejisine ilişkin rehberlik açıklamalı bir akış şeması olarak sağlanmıştır ([Şekil R.11-5](#)). Strateji, kriterlerde listelenen veri türlerinden en az birinin karşılanması durumunda T kriterinin karşılandığını belirten T kriterlerine ([Tablo R.11-1](#)) dayanmaktadır. P ve B kriterlerinin karşılanması halinde, her (eko)toksisite veri türü için kriterlerin karşılanıp karşılanmadığı netleşene kadar bilgilerin oluşturulması gerekecektir.



Şekil R.11—5: Sucul ortam için PBT değerlendirmesini destekleyen T testi.

KKDİK Yönetmeliği, Madde 15'e göre, PBT değerlendirme ≥ 10 t/y seviyelerinde başlar (en azından akut alg, dafniya ve balık verilerinin mevcut olduğu varsayılmaktadır):

Adım 1: Memeli toksisitesi verilerinin ve akut sucul toksisite verilerinin değerlendirilmesi;

- Kanserojen (kat. 1A veya 1B), eşey hücre mutajeni (kat. 1 veya 1B), üreme sistemine toksik (sınıf 1A, 1B veya 2) veya BHOT Tekrar. Mrz. 1, BHOT Tekrar. Mrz. 2 olarak sınıflandırılmışsa veya sınıflandırılması muhtemelse veya EC₅₀ veya LC₅₀ < 0.01 mg/L ise, madde T olarak tanımlanır ve değerlendirme durdurulur
- Kanserojen (kat. 1A veya 1B), eşey hücre mutajeni (kat. 1A veya 1B) veya üreme sistemine toksik (kat. 1A, 1B veya 2) veya BHOT Tekrar. Mrz. 1 veya BHOT Tekrar. Mrz. 2 olarak sınıflandırılmamışsa veya sınıflandırılmaması muhtemelse veya EC₅₀ veya LC₅₀ ≥ 0.01 mg/L ise, 2. adıma geçilir.

Adım 2: Akut sucul toksisite verilerinin değerlendirilmesi;

- EC₅₀ veya LC₅₀ < 0.1 mg/L ise, BU DURUMDA madde Potansiyel T adayıdır. 3. adıma geçilir.
- EC₅₀ veya LC₅₀ ≥ 0.1 mg/L ise, BU DURUMDA bunun yanlış bir negatif olmadığının (yani muhtemelen yüksek kronik toksisiteye sahip bir madde olmadığının) doğrulanması gerekir. 5. adıma geçilir.

Adım 3: P ve B değerlendirmesinin* sonucu kabul edilir (Not: P, B ve T'nin bu sırayla değerlendirilmesi iyi bir uygulama olarak kabul edilir)

- P ve B onaylandıysa, 4. adıma geçilir (kronik T testi) **
- P veya B olmadığı onaylandıysa durulur

Adım 4: Kronik T testi (balıkta, dafnidte, algde). Buradaki yaklaşım, balıkların en hassas grup olduğuna dair göstergeler bulunmadığı sürece, kronik sucul toksisite testinin öncelikle omurgalı olmayan türler üzerinde yapılması gerektirir (Not: bu BTS'de hassasiyetlerin nasıl sıralanacağı tanımlanmamıştır)

- NOEC veya EC₁₀ < 0.01 mg/L ise PBT doğrulanır
- NOEC veya EC₁₀ ≥ 0.01 mg/L ise, madde T değildir sonucuna varılır ve durulur

Adım 5: Maddenin P ve B için taranması *

- Log K_{ow} ≤ 4.5 *** veya diğer B eşik kriterlerinin karşılanması ve maddenin lipitlere emiliminden başka yollarla biyobirikimli olacağına dair başka hiçbir gösterge mevcut değilse, o zaman B değildir sonucuna ulaşılır ve DURULUR.
- Maddenin kolay biyobozunur olması durumunda madde P değildir sonucuna ulaşılır ve durulur
- Log K_{ow} > 4.5 VE madde kolay biyobozunur ise, 6. adıma geçilir

Adım 6: Diğer uzun süreli T kanıtı (örneğin, çapraz okuma ve *Kanıt Ağırlığı* veya grup yaklaşımı yoluyla)

- Kronik toksisite hariç tutulamıyorsa 3. adıma geçilir (P&B doğrulaması)
- T olmayan özelliklere ilişkin güçlü bir kanıt varsa durulur.

* P&B maddelerinin tanımlanmasına ilişkin özel rehberlik için, lütfen kalıcılığa ilişkin Başlık [R.11.4.1.1](#)'e ve biyobirikime ilişkin Başlık [R.11.4.1.2](#)'ye bakınız.

** B olasılığı yüksek ancak vB olasılığı yoksa ve güvenilir bir BCF mevcut değilse, balıklarda bir test düşünülmenden önce (kronik toksisite veya BCF elde etmek için) bu organizmalar için T durumunun kontrol edilebilmesi amacıyla testlerin omurgasızlar üzerinde gerçekleştirilmesi göz önünde bulundurulur.

*** Bir maddenin hidrofobiklikten kaynaklanan pasif difüzyon dışındaki bir mekanizma ile biyobirikimli olabileceği biliniyorsa dikkatli olunmalıdır (örneğin, lipitlerin yerine proteinlere özel bağlanma Log K_{ow} değerinden tahmin edilirse, hatalı şekilde düşük bir biyobirikim potansiyeli ile sonuçlanabilir).

Polar uçucu olmayan maddeler (düşük Log K_{ow} ve yüksek Log K_{oa} ile) olarak sınıflandırılan maddelere de dikkat edilmelidir. Bu madde grubu, sucul organizmalarda düşük bir biyobirikim potansiyeline sahiptir, ancak hava soluyan organizmalarda yüksek biyobirikim potansiyeline sahiptir (hızlı bir şekilde metabolize edilmedikleri sürece).

R.11.4.1.3.2 Toksisite kriterleri

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1.1.3'e göre, bir maddenin aşağıdaki durumlarda toksisite kriterini (T) karşıladığı kabul edilir:

- deniz suyundaki organizmalar veya tatlı su organizmaları için uzun süreli etki gözlemlenmeyen konsantrasyon (NOEC) veya EC10 0.01 mg/L'den azdır; veya
- Madde, SEA Yönetmeliği uyarınca kanserojen (kategori 1A veya 1B), eşey hücre mutajeni (kategori 1A veya 1B) veya üreme sistemine toksik (kategori 1A, 1B veya 2) olarak sınıflandırma kriterlerini karşılar;
- Sınıflandırma kriterlerini karşılayan madde ile tanımlanan başka kronik toksisite kanıtı vardır: SEA Yönetmeliği uyarınca BHOT Tekrar. Mrz. 1 veya BHOT Tekrar. Mrz. 2.

Sucul toksisitenin değerlendirilmesi için, deniz suyu veya tatlı su organizmalarında uzun süreli toksisitenin elde edilebilmesi için NOEC değerlerine kıyasla EC₁₀ değerleri tercih edilir.²⁹

Yukarıda belirtilen CMR ve kronik toksisite kanıtı, yalnızca uygun şekilde sınıflandırılmış maddelere atıfta bulunmaz (SEA zararlılık ifadeleri H350, H340, H372, H373, H350i, H360 ve H361³⁰) ancak KKDİK Yönetmeliği, Ek 1 hükümlerine (Başlık 1.3 *Adım 3: Sınıflandırma ve Etiketleme*) uygun olarak ilgili sınıflandırmalara ilişkin atama kriterlerinin yerine getirilip getirilmediğini kontrol etme yükümlülüğü de vardır. Bahsedilen sınıflandırmaların atanmasına yol açan herhangi bir sınıflandırma kriterinin karşılanması halinde, madde T kriterini karşılar ve T değerlendirmesi için başka bir sucul çalışmanın gerçekleştirilmesine gerek yoktur. Kuşlar için veriler mevcutsa, bunlar T kriteri ile doğrudan (sayısal olarak) karşılaştırılmaz (Ek 13, Başlık 1.1.3'e bakınız). Bununla birlikte, eğer varsa, kuşlar üzerindeki üreme sistemi toksisitesi çalışmaları veya diğer kronik veriler, madde toksisitesi hakkında sonuca varmak için *Kanıt Ağırlığı* belirlemesinin bir parçası olarak diğer toksisite kanıtlarıyla birlikte kullanılmalıdır (bir uzun süreli kuş çalışmasında NOEC ≤ 30 mg/kg gıda değeri, bu bağlamda, T kriterinin karşılanmasının güçlü bir göstergesi olarak düşünülmelidir).

Bu dokümanın geri kalanı, sucul testlerden elde edilen kanıtlara bağlı olarak T kriterinin test edilmesiyle sınırlıdır.

Hayvan refahı kaygıları nedeniyle, genel test şeması sırayla önce P, B ve sonra bu diziden sapma için belirli bir neden yoksa T şeklindedir. Ayrıca, omurgasızlardan elde edilen veriler PBT/vPvB değerlendirmesi bağlamında omurgalı verilerine eşdeğer ise, omurgalı hayvan testleri ilk olarak omurgalı olmayan türler test edilerek en aza indirilmelidir. Bu, sucul toksisite testi için geçerlidir ancak B testi için geçerli değildir. Bir maddenin sucul toksisite kriterlerini karşılayıp karşılamadığının belirlenmesi için ve sucul türler hakkında herhangi bir uzun süreli ekotoksikite verisi bulunmadığında, 21 günlük Dafniya üreme testi (OECD Test Rehberi 211) kısa süreli testlerden elde edilen sonuçların zaten kriterlerin yerine getirildiği sonucuna varabileceği durumlarda bu bölümde daha sonra açıklanacak olan istisnalar ile birlikte normalde tercih edilen bir test olacaktır. Çoğu durumda, 0.01 mg/L (NOEC veya EC₁₀) olan T kriteri, KKDİK Yönetmeliği, Ek 7 - Ek 10'da listelenen testlerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilir. Diğer eşdeğer test yöntemlerinden elde edilen mevcut veriler, etki değerlendirmesi metodolojisinde açıklanan önerilere bağlı olarak duruma göre değerlendirilmelidir.

²⁹ Bir OECD çalıştay (OECD, 1998) NOEC'in uluslararası standarttan çıkarılması gerektiğini tavsiye etmiştir. Nitekim, yanlış negatif tehlikesi nedeniyle yeterince koruyucu olamayabileceği için NOEC'den feragat edilmesi kararına ilişkin endişeler dile getirilmiştir. Sucul Toksisite Verilerinin İstatistiksel Analizi üzerine OECD Çalıştay Raporuna göre (OECD, 1998), NOEC değerleri yanlış anlamalara, yanlış yorumlamalara yol açmaktadır ve NOEC değerleri istatistiksel olarak sağlam temellere dayanmamaktadır.

³⁰ H360 ve H361 burada aynı zamanda olası tüm kombinasyonları da içerir (örneğin H360F, H360FD, vb.).

Sucul T kriteri pelajik organizmalar için bir NOEC veya EC₁₀'a dayandığından, NOEC veya EC₁₀'u değerlendirmek için balıklar, dafnidler ve algler üzerinde standart hale getirilmiş kronik testler tercih edilir. Bununla birlikte, suda çözünürlüğü düşük maddeler için, su fazı aracılığıyla bir test gerçekleştirmenin fizibilitesinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Bu tür bir çalışmanın, özellikle çökeltiye ve askıda katı maddelere güçlü bir şekilde ayrıldığı biliniyorsa, maddenin çözeltiden ayrılması nedeniyle teknik olarak yapılması zor olabilir. Bu gibi durumlarda, pelajik türleri su fazı aracılığıyla test etmek hem pratik olmayabilir hem de bilgi vermeyebilir. Çökelti içeren türlerle yapılan testler, esas olarak bulunacağı ortamdaki maddenin toksisitesi hakkında daha yararlı bilgiler sağlayabilir. Ancak, pelajik toksisite ile ilgili sadece NOEC veya EC₁₀ değerleri Ek 13'te göz önünde bulundurulabildiği için T kriterleri çökelti için kronik bir değer içermez. Bir maddenin çökeltide su kolonundakine eşdeğer toksisiteye sahip olup olmadığını belirlemenin olası bir yolu, çökelti toksisitesinin esas olarak gözenek suyu yoluyla oluştuğunu varsayarak ve denge dağılımı (EqP) teorisi kullanılarak çökelti toksisitesi değerinin bir pelajik toksisite değerine uyarlanması olabilir. Denge dağılımı teorisi normalde pelajik bir PNEC_{su} değerinden bir PNEC_{çökelti} değerinin hesaplanabilmesi için kullanılır (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.8).

Bununla birlikte, denge dağılımı teorisi, mevcut bir çökelti testinin NOEC veya EC₁₀ değerini karşılık gelen bir pelajik NOEC veya EC₁₀ değerine hesaplanabilmesi için de kullanılabilir. Üretilen pelajik NOEC veya EC₁₀, Ek 13'te verilen 0.01 mg/L T kriteri ile karşılaştırılabilir. 0.01 mg/L'lik pelajik NOEC veya EC₁₀ değerine eşdeğer çökelti konsantrasyonu, askıda madde-su dağılım katsayısı ile doğrusal olarak artar ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.8'e bakınız).

0.01 mg/L'lik T kriterinin karşılanıp karşılanmadığını kontrol etmek için, PNEC_{çökelti} değerinin hesaplanabilmesi amacıyla kullanılan denge dağılımı yönteminin denklemi güncellenmiştir:

$$NOEC(EC10)_{su\ ç\ddot{o}z.} = \frac{NOEC(EC10)_{\ddot{c}ök.k.a.}}{Kp_{s\ddot{u}sp.}}$$

Denklem 11-1

$NOEC(EC10)_{su} (mg.L^{-1})$

$Kp_{s\ddot{u}sp.} (L.kg^{-1} \text{ kuru ağırlık})$

$NOEC(EC10)_{\ddot{c}ökelti, kuru ağırlık} (mg.kg^{-1})$

$Kp_{s\ddot{u}sp.} (L.kg^{-1} \text{ kuru ağırlık})$ maddenin K_{oc} değerinden $Kp_{s\ddot{u}sp.} = F_{oc. s\ddot{u}sp.} \cdot K_{oc}$ şeklinde tahmin edilebilir, burada $F_{oc. s\ddot{u}sp.}$ kuru askıda maddedeki organik karbonun kütle oranıdır.

Deneysel çalışmalardan elde edilen $NOEC_{\ddot{c}ök.}$ değerinin kuru ağırlık cinsinden (mg/kg kuru ağırlık olarak) verildiğine dikkat edilmelidir.

Çökelti ve su arasındaki denge askıda katı-su dağılım katsayısından ($Kp_{s\ddot{u}sp.}$) etkilendiğinden, her bir madde için T kriterinin kendi dağılım katsayısı kullanılarak hesaplanması gerekir.

Suda çözünürlüğü 0.01 mg/L'nin altında olan maddeler için, test maddesinin suda çözünürlük sınırı ile dengede olduğu hesaplanan eklenmiş çökelti konsantrasyonunda bir kronik sınır testi ($C_{\ddot{c}ök., sınır}$) gerçekleştirilebilir.

Denklem 11-2

$$C_{\ddot{c}ök.sınır} = C_{su\ ç\ddot{o}z.} \cdot Kp_{s\ddot{u}sp.}$$

$C_{su\ ç\ddot{o}z.} (mg.L^{-1})$

$Kp_{s\ddot{u}sp.} (L.kg^{-1} \text{ kuru ağırlık})$

$C_{\ddot{c}ökelti, sınır} (mg.kg^{-1} \text{ kuru ağırlık})$

Bu sınır testinde kronik bir etkinin bulunmadığı durumlarda denge dağılımı teorisinin belirli bir durumda geçerli olması koşuluyla, sonuç, maddenin omurgasızlar için pelajik T kriterini karşılamadığının deneysel kanıtı olarak kabul edilebilir (Denge dağılımı yönteminin sınırlarına ilişkin rehberlik için [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7b, Başlık R.7.8.10.1'e bakınız). Bununla birlikte, balıklar ve algler hakkında daha fazla güvenilir toksisite verisi yoksa, pelajik toksisite hakkında nihai bir sonuca varılamaz. Kronik etkiler bulunursa, bu, T'nin bir pelajik testte karşılanabileceğinin bir göstergesidir ve ileri testler yapılmalıdır (ancak, test maddesinin dolaylı etkilere neden olmaması için (örneğin, biyobozunurluğun bir sonucu olarak oksijen tüketimi ile) yüksek konsantrasyonlarda dikkatli olunması gerekir).

R.11.4.1.3.3 QSAR verilerinin kullanımı

Kronik sucul toksisiteyi tahmin eden yalnızca birkaç QSAR modeli mevcuttur, ancak kronik toksisitenin QSAR tahminine ilişkin daha fazla araştırma, tahmin kapasitelerini artırabilir. Bu nedenle, tekniğin mevcut durumunda, QSAR modelleri genellikle T kriterinin kesin bir değerlendirmesi için uygulanabilir görünmemektedir. Ancak, KKDİK Yönetmeliği, Ek 11 çerçevesinde kayıt ettirenin, uygulanabilir olduğunda QSAR modellerini kullanmasına izin verildiği unutulmamalıdır.

R.11.4.1.3.4 Tarama bilgileri ve tarama eşik değerleri

PBT/vPvB değerlendirmesi için yalnızca tarama bilgisi mevcutsa, [Tablo R.11—6](#)'da listelenen tarama kriterleri tarama için kullanılabilir. Bu kriterlerin gösterge niteliğinde olduğu ve bu kriterlerin uygulanmasına ilişkin daha fazla açıklamanın aşağıda verildiği unutulmamalıdır.

Tablo R.11—6: Toksisite için tarama eşik değerleri.

Tarama bilgileri***		Sonuç
Toksisite		
Kısa süreli sucul toksisite (alg, dafnid, balık) *	EC ₅₀ veya LC ₅₀ <0.01 mg/L ****	T kriterinin kesinlikle yerine getirildiği kabul edilir
Kısa süreli sucul toksisite (alg, dafniya, balık)**	EC ₅₀ veya LC ₅₀ < 0.1 mg/L****	Potansiyel olarak T

* Akut testlerden.

** Akut testlerden veya geçerli/uygulanabilir QSAR modellerinden.

*** Tarama değerlendirmeleri, maddenin potansiyel bir PBT/vPvB adayı olup olmadığına ilişkin bir karar verilebilmesi amacıyla her zaman P, B ve T için birlikte düşünülmelidir.

**** Bu eşik değerleri yalnızca sucul ortam için geçerlidir.

Standart bir E(L)C₅₀ toksisite testinden (KKDİK, Ek 7 - Ek 10) elde edilen akut E(L)C₅₀ değeri 0.1 mg/L'den az olduğunda, bir maddenin potansiyel olarak T kriterlerini karşıladığı kabul edilir. Standart toksisite testlerinden elde edilen verilere ilave olarak, güvenilir standart dışı testlerden ve test dışı yöntemlerden elde edilen veriler de mevcut olmaları halinde kullanılabilir. Bu veriler özellikle güvenilirlik, yeterlilik, uygunluk ve eksiksizlik açısından değerlendirilmelidir ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.4'e bakınız).

PBT değerlendirmesi için toksisite kriteri (T) yalnızca akut çalışmalar temelinde kararlaştırılamaz. Tarama eşik değeri karşılanırsa, madde T testine yönlendirilir ve E(L)C₅₀ < 0.01 mg/L olmadığı sürece kronik çalışmalara ihtiyaç vardır. Normalde, kronik verilere bağlı olarak T'ye göre bir sonuç çıkarılabilmesi için test sırası Dafniya ve ardından balıktır³³.

T kriteri kronik alg veya Dafniya verileri tarafından karşılanırsa, kronik bir balık testi gerekli değildir ve bu nedenle gereksiz bir omurgalı hayvan testi olacağı için yapılmamalıdır.

Bazı lipofilik maddeler için ($\log K_{ow} > 4$ ile), test edilen maddenin suda çözünürlük sınırında (veya test edilen en yüksek konsantrasyonda) akut toksisite meydana gelmeyebilir. Bu gibi durumlarda, $NOEC/EC_{10} < 0.01$ mg/L olan kronik toksisite göz ardı edilemez. Bu nedenle, T için bir tarama sonucu çıkarmak mümkün olmayabilir (sucul sonlanma noktaları için karar şemasına bakınız, 2, 5 ve 6. adımlar ve [Şekil R.11-5](#)).

T ile ilgili kesin bilgilerin yokluğunda, çok yüksek lipofilisiteye sahip maddeler için, uzun süreli toksisiteye ilişkin bir *Kanıt Ağırlığı* veya gruplama yaklaşımı, uzun süreli etkilerin meydana gelip gelmeyeceğinin tahmin edilebilmesi amacıyla kullanılabilir. Sucul toksisitenin < 0.01 mg/L'de ortaya çıkmasının beklenmediğine dair ikna edici kanıtlar mevcutsa, kronik testler gerekli olmayabilir. Bu tür kanıtlar, uzman görüşüne ve ilgili bir maddeden ölçülen düşük kronik balık toksisitesi ile birlikte narkotik bir etki şeklini gösteren güvenilir QSAR tahminleri/çapraz okuma/gruplama yaklaşımları dahil olmak üzere verilerin *Kanıt Ağırlığı'na* dayanmalıdır. Destekleyici bilgiler, örneğin defnidlere, algilere veya çökeltide yaşayan türlere ve/veya düşük akut veya kronik memeli ve kuş toksisitesi gibi suda yaşayan türlere ilişkin kronik veriler olabilir.

Bu yaklaşımdan elde edilen veriler, kronik bir testte toksisitenin meydana gelmeyeceğine dair yetersiz kanıt sağlıyorsa, daha fazla T testi düşünülmenden önce P ve B özellikleri hakkında bir sonuç çıkarılmalıdır. Maddenin hem P hem de B olduğu tespit edilirse, kronik bir çalışma gereklidir (test sırası için yukarıya bakınız).

Uygun test organizması seçilirken, alg (akut/kronik), *Dafniya* (akut) ve balık (akut) için mevcut temel toksisite testlerinden elde edilen veriler, test maddesinin olası hidrofobik özellikleri ve dolayısıyla kararlı durumun beklendiği zaman dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Test maddesinin herhangi bir özel etki şekli de dikkate alınmalıdır.

Bir taksonomik grubun diğerlerinden önemli ölçüde daha hassas olduğu sonucuna varılabilir, örneğin, belirli bir etki şekline dair kanıt olduğundan, bu hassas grup, kronik testin gerçekleştirilmesi ve T kriterlerine ilişkin bir sonuç için seçilmelidir. Gruplar arasında hassasiyete ilişkin önemli farklılıkların olduğuna dair kesin bir kanıt bulunamazsa, yukarıda belirtilen test sırası geçerlidir.

İlgili test türleri yukarıdaki paragrafta önerilen yaklaşıma göre seçilirse, test edilen türler için T kriterinde veya T kriterinin altında toksisite olmaması, T üzerinde daha fazla çalışmanın gerekli olmadığını kanıtlar. Bununla birlikte, *Dafniya* veya alg üzerinde uzun süreli bir test 0.01 mg/L'ye yakın ancak bu değerin üzerinde bir NOEC sağlıyorsa, yukarıda belirtilen yaklaşım dikkate alınmadığı sürece maddenin "T olmadığını" doğrulanabilmesi için muhtemelen uzun süreli bir balık çalışmasına ihtiyaç duyulacaktır. Bu tür değerlendirmelerde destekleyici kanıt, akut dafnid testinin çözünürlük sınırından en az bir basamak daha düşük toksisite göstermesi koşulu altında diğer iki trofik seviyeninkinden 10 veya daha büyük bir faktör olan bir akut balık değeri olabilir.

Belirli kimyasal özelliklerin (yüksek yüzeye tutunma veya az çözünürlük gibi) herhangi bir toksisite testini teknik olarak imkansız olmasa bile son derece zahmetli hale getirmesi muhtemeldir. OECD tarafından zor maddelerin toksisite testine ilişkin rehber geliştirilmiştir (OECD, 2000b)³⁵.

³² Akut sonlanma noktasının (72 saatlik EC_{50}) türetildiği aynı 72 saatlik standart testten kolayca elde edilebilmesi sebebiyle kronik alg verileri (yani 72 saatlik NOEC) normalde mevcut olacaktır. Bu nedenle de burada alglerden bahsedilmemiştir.

³³ Bu, alglerin dafnidlerden veya balıklardan önemli ölçüde daha hassas olduğu ve mevcut kronik alg verilerinin 0.01 mg/L NOEC değerinin çok üzerinde olduğu sonucuna varılırsa başka testlerin gerekli olmadığı anlamına gelebilir.

³⁴ Aralık 2016 itibarıyla, OECD "zor test kimyasallarının sucul toksisite testine ilişkin rehber doküman" revizyon aşamasındadır. Gözden geçirilmiş versiyon, suda çözünürlüğü az olan kimyasallar için ve özellikle sıvı/sıvı doyurucu ünitelerin kullanımı ve pasif dozlama ile ilgili ilave önerileri getirecektir.

Teknik zorlukların üstesinden gelmek için önerilerle birlikte bazı örnekler, sorunlu maddelerin değerlendirilmesine ilişkin bölümde verilmiştir (*BG ve KGD Rehberi, Bölüm R.7b'*ye bakınız).

R.11.4.1.3.5 Suya bağlı oranlar (WAF)

Suda çözünürlüğü çok az olan herhangi bir madde için, öncelikle güvenilir ve kararlı bir test konsantrasyonunun oluşturulabilmesi amacıyla tüm çabalar gösterilmelidir. Sadece maddenin özelliklerinden veya orantısız çabalardan dolayı bu mümkün değilse, suya bağlı oranların (WAF) bir testte maruz kalmanın oluşturulabilmesi için son çare olarak kabul edilebilir (OECD, 2000b; Girling ve ark., 1992, ayrıca bkz. [BG ve KGD Rehberi, Bölüm R.7b, Ek R.7.8-1](#)). Test sonuçları, belirli bir maruz kalma süresinden sonra belirli bir olumsuz etkiye neden olan öldürücü veya etkili bir yükleme olarak ifade edilir. Karmaşık çok bileşenli maddeler için, bu test prosedürünün temel avantajı, gözlemlenen sucul toksisitenin, bileşenlerin çok bileşenli çözünme davranışının su yüklemesine karşı yansıtmasıdır. Öldürücü yükleme açısından sucul toksisitenin ifade edilmesi, suda çözünürlük sınırlarında suda yaşayan organizmalar için toksik olmayan bileşenlerden oluşan çok bileşenli maddelerin, daha çözünür olan ve sucul toksisiteye neden olabilecek maddelerden ayırt edilmesini sağlar. Sonuç olarak, bu test prosedürü, suda çözünürlüğü az olan maddelerin bağlı toksisitesinin değerlendirilebilmesi için tutarlı bir temel sağlar. Suya bağlı oranlara dayalı testlerdeki etki konsantrasyonları, (1) yükleme hızlarından hesaplanabilir ve LL₅₀ veya EL₅₀ değerleri olarak belirlenir ve/veya (2) Suya bağlı oranlarda ölçülen test maddesinin kütlesidir ve LC₅₀ ve EC₅₀ değerleri olarak tanımlanır. LL₅₀ veya EL₅₀ değerleri, çözünürlük aralıklarında test edilen saf (yani tek bileşenli) maddeler için belirlenen LC₅₀ veya EC₅₀ değerleriyle karşılaştırılabilir. Benzer şekilde NOEC (Etki Gözlemlenmeyen Konsantrasyon) NOELR (Etki Gözlemlenmeyen Yükleme Hızı) olur.

LL₅₀, EL₅₀ ve NOELR değerlerini belirlemek için kullanılan istatistiksel yöntemler, LC₅₀, EC₅₀ ve NOEC değerlerini belirlemek için kullanılan istatistiksel yöntemlerle aynıdır. Suya bağlı oranlar prosedürü, çevresel zararlılık sınıflandırmasında (akut ve uzun süreli zararlılık sınıflandırması için) kullanılmak üzere benimsenmiştir (OECD, 2000b; UNECE, 2003). 1 mg/L'lik bir madde yüklemesinde gözlenen kronik toksisitenin gözlemlenmediği az çözünür maddeler, ilgili bileşenlerin sucul ortamı için uzun süreli zararlılıklar oluşturmadığını ve dolayısıyla zararlılık sınıflandırmasını gerektirmediğini gösterir (CONCAWE, 2001; UNECE 2003). Suya bağlı oranlar yöntemi, doğası gereği birçok bileşeni test etmektedir. Toksisite görüldüğünde, birkaç bileşen içeren bir test maddesi kullanıldığında bu sorunlu olabilir. Böyle bir durumda, toksisite doğrudan belirli bileşenlere atanamaz, ancak sonuçların yorumlanması (suya bağlı oranların kullanımının son çare olduğu göz önüne alındığında), QSAR değerleri veya yapısal olarak benzer maddeden elde edilen çapraz okuma değerleri gibi diğer veriler kullanılarak desteklenmelidir. Yükleme, toksisite kriteriyle karşılaştırılmaz. Yalnızca suda çözünür oranın analitik doğrulaması durumunda bu tür testler T değerlendirmesinde kullanılabilir.

R.11.4.1.3.6 Test dışı verilerin kullanımı

Değerlendirmenin ilk aşamalarında, akut veya kronik toksisite verilerinin mevcut olmadığı durumlarda, T kriterinin bir tarama seviyesinde değerlendirmesi, [Tablo R.11.6](#)'da tanımlandığı gibi akut sucul toksisite için nicel yapı - aktivite ilişkilerinden (QSAR) elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Uygun olması için, QSAR tahmini, [BG ve KGD Rehberi, Bölüm R.6.1](#)'de açıklanan genel ilkelere uygun olmalıdır. QSAR tahminleri maddenin T için tarama eşik değerlerini (EC₅₀ veya LC₅₀ < 0.1 mg/L) karşıladığını gösteriyorsa uzun süreli test gereklidir. Geçerli QSAR tahmini, akut E(L)C₅₀'nin < 0.01 mg/L olduğunu gösteriyorsa, duruma göre, balık üzerinde doğrulayıcı kronik testin gerekli olup olmadığına karar verilebilir. Alternatif olarak, akut toksisitenin 0.1 mg/L'nin altında olup olmadığını kontrol etmek için önce bir akut balık toksisite sınır testi yapılabilir veya QSAR tahmininin, T kriterinin yerine getirildiğine dair yeterli kanıt sağladığı kabul edilebilir.

Maddenin P ve B kriterlerini karşıladığının doğrulanması halinde, maddenin T kriterlerini karşılayıp karşılamadığının belirlenebilmesi için uzun süreli toksisite testi yapılmalıdır. Alternatif olarak, kronik toksisite için nicel yapı-aktivite ilişkileri (QSAR), eğer geçerliyse, kayıt ettirenin maddenin T kriterini karşıladığı sonucuna varabilmesi için kullanılabilir, ancak normal olarak mevcut QSAR modellerinin belirsizlikleri nedeniyle, "T değildir" sonucuna varabilmesi için kullanılamaz.

Test dışı verilerin kullanımı değerlendirilirken, birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddeler için, ilk olarak Başlık [R.11.4.2.2](#)'de sağlanan uygun değerlendirme yaklaşımını göz önünde bulundurmak önemlidir.

R.11.4.1.4 PBT veya vPvB özelliklerine ilişkin sonuçlar

Kalıcılığın, Biyobirikimin ve Toksisitenin ayrıntılı bir analizi, net bir genel sonuca varılabilmesi için bir araya getirilmelidir. PBT özellikleriyle ilgili mevcut bilgilerin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de listelenen kriterlerle karşılaştırılması için üç sonuç mümkündür.

- (i) **Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır.** Mevcut bilgiler, maddenin özelliklerinin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de verilen belirli kriterleri karşılamadığını veya bilgilerin tüm kriterlerle doğrudan karşılaştırmaya izin vermediğini gösterirse, tarama bilgilerine veya diğer bilgilere bağlı P veya B özelliklerinin bir göstergesi yoktur.
- (ii) **Madde PBT veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır.** Mevcut bilgiler, maddenin özelliklerinin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.2'de listelenen tüm ilgili ve mevcut bilgileri karşılaştıran, uzman görüşü kullanılarak bir Kanıt Ağırlığı tespitine dayanan ve KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de ayrıntılı olarak belirtilen özel kriterleri karşıladığını göstermektedir.
- (iii) **Mevcut veri bilgileri, (i) veya (ii)'nin sonuçlandırılmasına izin vermemektedir.** Madde PBT veya vPvB özelliklerine sahip olabilir. PBT/vPvB değerlendirmesi için daha fazla bilgi gereklidir.

Aşağıdaki alt bölümler, bu sonuçların her birine yol açacak koşullar hakkında daha fazla ayrıntı sunmaktadır. Kayıt ettiren için her bir sonucun önemi Başlık [R.11.3.3](#)'te açıklanmaktadır.

Doğru bir genel sonuca varmanın ön koşulu, Başlık [R.11.4.1.1](#), [R.11.4.1.2](#) ve [R.11.4.1.3](#)'te açıklanan sonlanma noktası değerlendirmelerinin doğru bir şekilde yürütülmesi ve sonuçlandırılmasıdır. İlave olarak, birden çok bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddeler için Başlık [R.11.4.2.2](#)'de açıklanan değerlendirmenin, bir yaklaşım seçme ilkelerinin yerine getirileceği şekilde gerçekleştirilmesi gerekir (ayrıntılar için Başlık [R.11.4.2.2](#)'ye bakınız)). Sonlanma noktası sonuçlarının çok yüksek sayıda (onlarca) kombinasyonu mümkündür. Bir madde birden fazla ilgili bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeriyorsa, genel tablo oldukça karmaşık olabilir. Bu gibi durumlarda, genel sonuç(lar) en iyi tüm ilgili bileşenler, safsızlıklar ve/veya katkı maddeleri (veya ilgili olduğu yerlerde oranlar) için sonuç tabloları sağlayarak sunulabilir.

R.11.4.1.4.1 (i) Madde PBT ve vPvB kriterlerini karşılamamaktadır. Mevcut bilgiler, maddenin özelliklerinin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de verilen belirli kriterleri karşılamadığını veya bilgilerin tüm kriterlerle doğrudan karşılaştırmaya izin vermediğini gösterirse, tarama bilgilerine veya diğer bilgilere bağlı P veya B özelliklerinin bir göstergesi yoktur.

Mevcut verilerin veya (iii) sonucundan sonra elde edilen verilerin analizinin bir sonucu olarak, uygun bir çevresel ortamdaki çevresel bozunma yarı ömrü, sucul türler için BCF veya PBT ile ilgili parametrelerden herhangi birine ilişkin bir kararın verilmesi durumunda, uzun süreli sucul toksisite ve uygun insan sağlığı zararlılık sınıflandırması Ek 13'teki kriterleri karşılamaz.

Çoğu durumda, mevcut bilgiler, Ek 13'teki kriterlerle doğrudan bir karşılaştırmaya izin vermemekle birlikte, maddenin PBT/vPvB olmadığına ilişkin *Kanıt Ağırlığı'na* bağlı uzman görüşü uygulanarak bir kararın verilmesi yeterli kabul edilebilir.

Örneğin, Başlık R.11.4'te sağlanan tarama eşik değerlerinin, tarama bilgisine bağlı olarak herhangi bir belirli sonlanma noktası için karşılanmaması durumunda böyle bir durum söz konusu olacaktır. Ayrıca, aşağıdaki alt başlıklarda tanımlanan kalıcılık veya biyobirikim için tarama eşik değerlerinin karşılanmadığı durumlarda, ileri PBT/vPvB değerlendirmesi, maddenin PBT veya vPvB özelliklerine sahip olmasıyla ilgili endişeleri artıracak iyi gerekçelendirilmiş karşı kanıt eksikliği olduğunda durdurulabilir. Bu durumda kayıt ettiren, (i) sonucunu da çıkarabilir.

Bir maddenin T kriterini karşılamadığı gerçeğinin, PBT/vPvB taraması adımıyla kalan sonlanma noktalarının değerlendirilmesinin durdurulması hususunda yeterli bir temel olmadığı unutulmamalıdır.

Kalıcılık veya yüksek biyobirikim gibi belirli bir özelliğin gerçekten mevcut olabileceğini gösteren izleme verilerine bağlı yeterli kanıtlar gibi ilave bilgilerin mevcut olduğu durumlarda, koruyucu bir yaklaşım izlenmelidir ve (iii) sonucunun çıkarılması gerekebilir (aşağıya bakınız).

(i) sonucunu çıkarırken kayıt ettiren, PBT/vPvB değerlendirmesinde ilgili bileşenlerin, safsızlıkların, katkı maddelerinin veya dönüşüm/bozunma ürünlerinin PBT veya vPvB özelliklerine sahip olmadığına dair hiçbir gösterge olmadığını göstermelidir.

Toksistenin PBT değerlendirmesi için kritik bir parametre olduğu, yani maddenin kalıcı ve biyobirikimli olduğu ancak yetersiz (yalnızca akut geçerli) toksite verisinin mevcut olduğu durumlarda, (kayıt ettiren maddeye "bir PBT veya vPvB gibi" muamele etmeye karar vermediği sürece) daha ileri testlerin yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Bu tür durumlarda, değerlendirici (i) sonucu yerine (iii) sonucunu seçmelidir.

R.11.4.1.4.2 (ii) Madde PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır. Mevcut bilgiler, maddenin özelliklerinin KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 3.2'de listelenen tüm ilgili ve mevcut bilgileri karşılaştıran, uzman görüşü kullanılarak bir Kanıt Ağırlığı tespitine dayanan ve KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, Bölüm 1'de ayrıntılı olarak belirtilen özel kriterleri karşıladığını göstermektedir (KKS'de kullanılan daha özel terminoloji için lütfen "Terminoloji" alt bölümüne bakınız).

Prensip olarak, maddeler, tüm yapısal özellikler için PBT veya vPvB kriterlerini karşıladıkları varsayıldığında, yalnızca PBT veya vPvB olarak kabul edilir. Mevcut verilerin analizinin veya daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu sonucuna varıldıktan sonra elde edilen verilerin ((iii) sonucu) bir sonucu olarak, uygun bir çevresel ortamdaki çevresel bozunma yarı ömrü, sucul türler için BCF veya benzer bir ölçü ve PBT ile ilgili bir karar alınması durumunda, uzun süreli sucul toksite veya uygun bir insan sağlığı zararlılık sınıflandırması karşılanması gereken kriterleri gösterir. Veriler, PBT durumunda üç kriterin de karşılandığını veya vPvB durumunda hem vP hem de vB kriterlerinin karşılandığını göstermelidir. Bu bağlamda, değerlendirici, bir kriterin marjinal olarak yerine getirilmediği ancak diğerlerinin önemli ölçüde aşıldığı durumlarda bile mevcut kanıtlara dayanan ve kanıt ağırlığını dikkate alan bir gerekçeyle dayanarak, belirli durumlarda şu sonuca varabilir: madde Ek 13 kriterlerini karşılamaktadır.

Bir maddenin bir bileşeni, safsızlığı veya katkı maddesi PBT/vPvB özelliklerini yerine getirirse (kayıt ettirenin veya ÇSB'nin değerlendirmesine bağlı olarak), maddenin aynı PBT/vPvB kriterlerini yerine getirdiği sonucuna varılabilmesi için %0.1 (a/a) eşik değeri uygulanır. PBT/vPvB bileşenlerini, safsızlıkları veya katkı maddelerini, maddenin < %0.1 (a/a) bireysel miktarlarında içeren maddeler için normal olarak aynı sonuca varılmasına gerek yoktur. Bu, karışımlardaki PBT ve vPvB maddelerinin dikkate alınabilmesi için kullanılan eşik değeriyle uyumludur (KKDİK Yönetmeliği, Madde 15(2)(b)).

Ayrıca, bir maddenin yapısal olarak benzer olan ve bu nedenle birlikte bir oran olarak düşünülebilecek çok sayıda bileşen, safsızlık veya katkı maddesi < %0.1 (a/a) içerdiği durumlarda, konsantrasyon sınırının oran için geçerli olduğu kabul edilir.

Bu, özellikle bileşenlerin tamamının veya çoğunun < % 0.1 (a/a) konsantrasyonunda mevcut olduğu oldukça kompleks maddeler için ve aynı zamanda değerlendirme çabalarının orantılı kalmasının gerekli olduğu benzer bileşen blokları içeren diğer maddeler için de geçerlidir (daha fazla ayrıntı için lütfen "İlgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünleri" ile ilgili Başlık [R.11.4.1](#)'e ve Başlık [R.11.4.2.2](#)'ye bakınız.

İlave olarak %0.1'in altındaki yüzdelerin özel durumu için gerekli olduğu başka belirli durumlar da olabilir. Daha sonra bu gereklilik, ilgili bileşenin aynı anda bir PBT/vPvB olması gerçeğinden değil; bileşenin, safsızlığın veya katkı maddesinin toksikolojik profili (örneğin, yüksek etki gücüne sahip kanserojen, mutajen veya üreme toksik (CMR)) ve sınıflandırma ve etiketleme hükümleri tarafından yönlendirilir. Bir madde (bileşenleri, safsızlıkları veya katkı maddeleri) bozunursa veya PBT veya vPvB kriterlerini karşılayan dönüşüm/bozunma ürünlerine dönüştürülürse (kayıt ettirenin veya ÇŞB'nin değerlendirmesine bağlı olarak) ve bunlar ilgili miktarlarda oluşturulmuşsa, maddenin PBT veya vPvB kriterlerini karşıladığı sonucuna varılmıştır. Kayıt ettirenin maddesi için "ilgili" dönüşüm/bozunma ürününün tanımı Başlık [R.11.4.1](#)'de verilmektedir. Yetkili kurumlar, PBT/vPvB değerlendirmelerinde ilgili dönüşüm/bozunma olarak gördükleri şeyi duruma göre gerekçelendirmelidir. Bu bölümün sonunda sağlanan terminoloji, maddenin yukarıdaki durumlardan hangisini temsil ettiğini ayırt etmek için PBT/vPvB değerlendirmesine tabi olan maddeye kayıt dosyasında uygulanmalıdır.

Vaka türlerine genel bakış (ii)

PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılaması gereken maddeler için aşağıdaki ayırım kullanılır:

- *Madde PBT/vPvB'dir.* Bu sonuç, tek bileşenli bir kimyasal olduğu ve PBT ve/veya vPvB özellikleri ile %80 konsantrasyonunda veya daha yüksek konsantrasyonda ana bileşene sahip olduğu için çıkarılmıştır;
- *Madde PBT/vPvB'dir.* Bu sonuç, tek bileşenli bir kimyasal madde, iyi tanımlanmış çok bileşenli kimyasal madde veya UVCB kimyasal maddesi olduğu için çıkarılmıştır ve PBT ve/veya vPvB kriterlerini³⁸ karşılayan daha ilgili³⁶ bileşen grubunu/gruplarını³⁷ içerir.
- *Madde PBT/vPvB'dir.* Bu sonuç, bir veya daha fazla bileşenin (bileşen grubunun/gruplarının), maddenin bozunma ürününün/ürünlerinin safsızlığı veya katkı maddesi veya PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılayan maddeye/maddelere dönüştürüldüğü ve bu dönüşüm veya bozuma ürünleri "uygun" miktarlarda oluşturulduğu için çıkarılmıştır³⁶.
- Yukarıdaki türlerin ikisinin veya tamamının kombinasyonu.

Farklı türler arasında risk yönetiminde bir fark olmadığı unutulmamalıdır. Kayıt ettiren için (ii) sonucuna ilişkin yorumlar Başlık [R.11.3](#)'te açıklanmaktadır.

³⁵ "İlgili" başlık [R.11.4.1](#)'de tanımlanmıştır.

³⁶ KKDİK Yönetmeliği, Ek 13'te atıfta bulunulan bileşen", *KKDİK ve SEA Kapsamında Maddelerin Tanımlanması ve İsimlendirilmesi Rehberi'nde* açıklanan "bileşen", "safsızlık" veya "katkı maddesi" anlamına gelir.

³⁷ Terminoloji, KKS'deki Kısım 2.3 terminolojisine karşılık gelir. PBT/vPvB kriterlerini karşılayan bileşen(ler) veya bileşen grubu/grupları, KKS, Başlık 2.3'teki sonlanma noktasına özgü çalışma kayıtlarında belirtilmelidir.

R.11.4.1.4.3 (iii) Mevcut bilgiler, (i) veya (ii)'nin sonuçlandırılmasına izin vermemektedir. Madde PBT veya vPvB özelliklerine sahip olabilir. PBT/vPvB değerlendirmesi için daha fazla bilgi gereklidir.

Kayıt ettiren için her bir sonucun önemi Başlık [R.11.3.3](#)'te açıklanmaktadır.

Bu sonuç, sonlanma noktasına özgü sonuçların aşağıdaki kombinasyonlarından biri veya daha fazlası geçerli olduğunda elde edilir:

Potansiyel P/vP + Potansiyel B/vB + herhangi bir T Sonucu
Potansiyel P/vP + B ancak vB değil + Potansiyel Teko
Potansiyel P/vP + B ancak vB değil + Potansiyel Ttok
Potansiyel P/vP + B ancak vB değil + Teko
Potansiyel P/vP + B ancak vB değil + Ttok
Potansiyel P/vP + vB + herhangi bir T sonucu
Potansiyel P/vP + B/potansiyel vB + herhangi bir T sonucu

P/potansiyel vP + Potansiyel B/vB + herhangi bir T sonucu
P/potansiyel vP + B ancak vB değil + Potansiyel Teko
P/potansiyel vP + B ancak vB değil + Potansiyel Ttok
P/potansiyel vP + vB + herhangi bir T sonucu
P/potansiyel vP + B/potansiyel vB + herhangi bir T sonucu

P ancak vP değil + Potansiyel B/vB + Potansiyel Teko
P ancak vP değil + Potansiyel B/vB + Potansiyel Thh
P, ancak vP değil + Potansiyel B/vB + Teko
P ancak vP değil + Potansiyel B/vB + Ttok

P ancak vP değil + B/vB + Potansiyel Teko
P ancak vP değil + B/vB + Potansiyel Ttok

vP + Potansiyel B/vB + Herhangi bir T sonucu

vP + B + Potansiyel Teko
vP + B + Potansiyel Ttok

Bir maddenin PBT özelliklerine ilişkin verilerin Ek 13'te belirtilen kriterlerle doğrudan (sayısal) bir karşılaştırmaya izin vermediği, ancak yine de tarama verileri gibi diğer verilerden maddenin PBT/vPvB olabileceğine dair göstergelerin bulunduğu durumlarda, o zaman nihai bir sonuca varılabilmesi için hangi bilgilerin gerekli olduğunun düşünülmesi gerekir.

Daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu sonucuna varıldığında, PBT/vPvB özelliklerinin belirlenmesinde kalıcılık kritik bir özellik olduğundan ve bozunma testi omurgalı hayvanların kullanımını içermediğinden, önce maddenin kalıcılığının açıklığa kavuşturulması gerektiği düşünülmelidir.³⁹

Yeni bilgiler mevcut olduğunda, Ek 13'teki kriterlerle karşılaştırma, yukarıda açıklanan ilkelere göre yapılmalı ve maddenin (i) sonucuna (PBT/vPvB değil) veya (ii) sonucuna (yani bir PBT/vPvB'dir) uygun olduğu yönünde bir karara varılmalıdır.

³⁹ Maddenin özelliklerine bağlı olarak, ancak, önce biyobirikim testinin düşünülmesi uygun olabilir. P, B ve T testine genel yaklaşımla ilgili rehberlik Başlık [R.11.4](#)'te verilmektedir.

Bazı durumlarda, gözden geçirilmiş değerlendirme yine daha fazla bilginin oluşturulması gerektiği sonucuna varabilir. İlgili bileşenlerden, safsızlıklardan, katkı maddelerinden veya dönüşüm/bozunma ürünlerinden biri için P ve B özelliklerine sahip olabileceğine dair bir gösterge varsa, kayıt ettiren (iii) sonucuna varmalı ve mevcut bilgiler bileşenin tümüyle ilgili iki nihai sonuçtan birini çıkarmaya izin verene kadar gerekli ilave bilgiler oluşturulur ("ilgili" açıklamalar için Başlık [R.11.4.1](#)'e ve ilgili değerlendirme yaklaşımları için Başlık [R.11.4.2.2](#)'ye bakınız).

Bir maddenin özelliklerine ilişkin net bir kararın verilemediği durumlar olabilir, ancak mevcut bilgilerden maddenin PBT veya vPvB kriterlerini karşılayabileceğine dair göstergeler vardır. Bu durumlarda (iii) sonucu geçerlidir. Örneğin, bir maddenin bilinen bir PBT bileşenini, safsızlığını veya katkı maddesini (veya bunların oranlarını) içermesini beklemek için bir neden varsa, bu, kayıt ettirenin, maddesinin PBT/vPvB bileşenleri/safsızlıklar/katkı maddeleri içermediğini veya maddenin [Başlık R.11.4.1](#)'de belirtilen ilgili eşik seviyelerinin üzerinde PBT/vPvB özelliklerine sahip bozunma/dönüşüm ürünleri üretmediğini yeterince güvenilir bir şekilde belirtmesine olanak tanıyan bir ölçüde karakterize etmenin mümkün olmadığını gösterir.

Son olarak, teknik olarak tarama veya doğrulama seviyesinde test yürütmenin mümkün olmadığı ve bu nedenle (i) veya (ii) sonucunu çıkarmanın mümkün olmadığı durumlar olabilir. Maddenin potansiyel olarak kriterleri karşılama olasılığını ortadan kaldıracak hiçbir gösterge veya gerekçe yoksa, sonuç (iii) çıkarılmalıdır.

R.11.4.2 PBT/vPvB Özelliklerinin Değerlendirilmesi – özel maddelerin özelliklerinin değerlendirilmesi

R.11.4.2.1 Testle ilgili özel hususlar gerektiren maddelerin değerlendirilmesi

Olağanüstü özelliklere (örneğin, çok yüksek emicilik, suda çok az çözünürlük veya yüksek uçuculuk) sahip veya birden fazla bileşenden oluşan maddeler için, PBT/vPvB değerlendirmesinde kalıcılığın, biyobirikimin ve toksisitenin belirlenebilmesi için kullanılan test rehberleri doğrudan uygulanamayabilir. Bunun yerine özel test ve değerlendirme stratejileri geçerli olabilir.

R.11.4.2.1.1 Çok yüksek soğurmaya sahip maddeler

Değerlendirme stratejisi genel olarak güçlü emici maddelere uygulanmalıdır. Örnek olarak, belirli antioksidanlar kullanılmıştır (bkz. Antioksidanların Listesi, [Ek R.11-2](#)).

Genel hususlar

[Ek R.11-1](#)'de sınırlı biyobirikim için göstergeler açıklanmaktadır. Hesaplanan Log K_{ow}'u çok yüksek olan maddeler için (örneğin > 10), biyobirikimde azalma beklenir. Log K_{ow} değerleri > 8, teknik sorunlar nedeniyle güvenilir bir şekilde ölçülemez ve bu nedenle Doğrusal Serbest Enerji İlişkisi (LFER) kavramına bağlı özellik tahmin yöntemleriyle hesaplanması gerekir. Özel bir LFER yöntemini kullanmadan önce, söz konusu maddenin yapısal unsurlarının LFER'in uygulanabilirlik alanı tarafından kapsanma derecesinin kontrol edilmesi gerekir. Örneğin, maddenin karşılık gelen analog karbonu kapsanırken kalay organikleri gibi organometalik maddeler kapsanmayabilir.

10'dan büyük olarak hesaplanan Log K_{ow} değerlerinin sadece aşırı bir hidrofobiklik derecesini belirtmek için kullanıldığını anlamak çok önemlidir. Bu tür değerler nicel bir yaklaşımla kullanılmamalıdır.

Değerlendirme adımları

ADIM 1 Hesaplanan/ölçülen Log K_{ow}

İlgili maddenin hesaplanan/ölçülen Log K_{ow} değeri kontrol edilir/oluşturulur.

ADIM 2 Uygulanacak değerlendirme türü

Log K_{ow} < 10 ise P, B ve T değerlendirmesi Başlık [R.11.4.1](#)'de açıklanan standart yaklaşımı takip etmelidir.

Log K_{ow} > 10 ise, mevcut ekotoksitesi ve/veya memeli verilerinin T kriterlerini karşılayıp karşılamadığı kontrol edilmelidir. T kriterleri karşılanmazsa, aşağıda açıklandığı gibi belirli bir vPvB değerlendirmesi uygulanabilir.

PBT maddeleri için T kriterlerine göre toksisiteyi gösteren Log K_{ow} > 10 verisi ile sonuçlanan bir madde mevcutsa, Bölüm [R.11.4.1](#)'de açıklandığı gibi standart bir PBT değerlendirmesi geçerli olur.

ADIM 3 Log K_{ow} > 10 olan maddeler için vPvB

Değerlendirmesi Adım 3a Kalıcılık kontrolü

Dönüşüm potansiyeli olan maddeler

Madde abiyotik veya biyotik olarak dönüştürülebiliyorsa (örneğin ester grupları, fosfitler veya fosfonitler gibi yapısal kısımlara sahipse, örnek olarak [Ek R.11-2](#),

[Tablo R.11-10](#), Antioksidanlar No. 2, 4, 6-17'ye bakınız) düşük konsantrasyonlarda özel bir biyobozunurluk testinin ve özel bir analizin veya özel bir hidroliz testinin ([BG ve KGD Rehberi](#), [Bölüm R.7b](#), Başlık R.7.9.4'e bakınız), birincil yarı ömür < 40 gün ile dönüşümü göstermek için gerçekleştirilip gerçekleştirilemeyeceği kontrol edilmelidir. Bu tür durumlarda, maddelerin PBT veya vPvB özelliklerine sahip olmadığından emin olmak için dönüşüm ürünlerinin kontrol edilmesi gerekecektir. Madde PBT veya vPvB özelliklerine sahip olmayan maddelere dönüştürülürse, maddenin vPvB kriterlerini karşılamadığı kabul edilebilir. **Bu durumda Adım 3b atlanabilir.**

Sınırlı dönüşüm potansiyeline sahip maddeler

Bir madde, yapıya bağlı olarak kolay bir şekilde dönüştürülemiyorsa (örneğin, ester işlevi yoksa veya dönüşüm hızı çok düşük (biyo)yararlanım ile sınırlıysa), yine de örneğin Catabol (Mekenyen, 2006) kullanılarak metabolik modelin tahmin edilmesi önerilir. İlgili tüm metabolitler için, PBT veya vPvB maddelerine ilişkin kriterleri karşılamadıkları kontrol edilmelidir. Bu maddeler için Adım 3b zorunludur.

Adım 3b: Sınırlı dönüşüm potansiyeline sahip maddeler için biyobirikim kontrolü

$\log K_{ow} > 10$ ile gösterilen düşük biyobirikim potansiyeli ilave bilgilerle desteklenmelidir (bkz. [Ek R.11-1](#) "Sınırlı biyobirikim için göstergeler"). Bu bilgi, biyobirikimin olmadığını veya düşük olduğunu doğrulayan bir hayvan çalışmasının (memeli veya balık) sonuçlarını içerebilir.

Log $K_{ow} > 10$ 'dur ve sınırlı biyobirikim için en az bir ilave gösterge mevcuttur

$\log K_{ow} > 10$ olan bir madde için yukarıda belirtilen en az bir ilave kriter (1. veya 2.) karşılanırsa, potansiyel metabolitlerin PBT veya vPvB olmaması koşuluyla, madde vPvB olarak değerlendirilmemelidir.

Log $K_{ow} > 10$ 'dur ve sınırlı biyobirikim için ilave gösterge bulunmamaktadır

Adım 3b'de belirtilen ilave kriterlerden (1. veya 2.) hiçbirini karşılanmazsa, Başlık [R.11.4.1.2](#)'de açıklanan uygun bir test geçerli olur.

STEP 4 Genel sonuçlar

Log $K_{ow} > 10$ 'dur ve özel bir biyobozunurluk testinde kolay biyobozunurluk doğrulanmıştır

Metabolitler PBT ve vPvB değil ise daha fazla araştırmaya gerek yoktur. Bu durumda (ana) madde vPvB değildir.

Log $K_{ow} > 10$ 'dur ve kolay biyobozunurluk doğrulanmamıştır

Sınırlı biyobirikim için en az bir ilave gösterge yerine getirilirse ve potansiyel metabolitler PBT veya vPvB değilse, o zaman madde vPvB değildir.

Sınırlı biyobirikim için ilave gösterge yerine getirilmezse, [Başlık R.11.4.1](#)'de açıklanan standart bir vPvB değerlendirmesi geçerlidir.

Yukarıdaki değerlendirme stratejisine örnekler [Ek R.11-2](#) "Test sırasında özel dikkat gerektiren maddelerin değerlendirilmesi" başlığı altında verilmektedir.

R.11.4.2.1.2 Oktanolde ve suda çözünürlüğü düşük olan maddeler

Değerlendirme stratejisi, oktanolde ve suda düşük çözünürlüğe sahip ve organizmalardaki birikim için dağılımın lipitlerde hedeflendiği maddelere uygulanabilir olmalıdır. Açıklama amaçlı olarak bazı organik pigmentler örnek olarak kullanılır (bkz. Pigment Listesi, [Tablo R.11-12](#), [Ek R.11-2](#)).

Bu örneklerin, adı geçen pigmentlerin özel nano yapılarına ilişkin özelliklere sahip olmayacağı varsayımı altında sunulduğu not edilmelidir. Varsayımın doğru olup olmadığı, örneklerin amacı ile ilgili değildir.

Genel hususlar**1) Kritik vücut yükü (CBB) kavramı ve oktanolde çözünürlük**

Ek R.11-1 "Sınırlı biyobirikim için göstergelerde" oktanolde çözünürlüğün B değerlendirmesinde (Kritik Vücut Yükü yaklaşımı) ve yaklaşımın sınırlarında nasıl kullanılabileceği açıklanmaktadır.

Oktanol, balık lipidi için makul bir vekil olduğundan, oktanoldeki düşük bir madde konsantrasyonu, azalmış biyokonsantrasyon/biyobirikim potansiyelini gösterebilir. Konsept, mevcut CBB ölçümlerinin belirsizliği için 10'luk güvenlik faktörünü kullanan maddeler için mevcut ölçümlere dayanmaktadır. Bir maddenin özel etki şekli göstermediği ve

$$C_{\text{oktanol}} [\text{mg/L}] < 0.002 [\text{mmol/L}] \times \text{Molekül ağırlığı (g/mol)}$$

Denklem 11-3

değerine sahip olduğu durumlarda önerilir.

Bileşiğin yüksek vücut yükü oluşturma ve biyobirikim potansiyeline sahip olduğu varsayılabilir. Biyobirikimli olması halinde, biyotada önemli etkilere neden olacak seviyelere ulaşma olasılığı düşüktür.

2) Oktanol su dağılımı

Çözünürlüğü çok az olan maddeler için, bir K_{ow} değerinin türetilmesi amacıyla özel yöntemler (örneğin, OECD Test Rehberi 123 yavaş karıştırma yöntemi) mevcuttur. Bununla birlikte, bu yöntem, az çözünürlük ve mevcut analitik yöntemler gibi deneysel sınırlamalar nedeniyle her zaman uygulanabilir değildir.

KOWWin (ABD EPA, 2000) gibi oran bazlı LFER yöntemlerinden türetilen K_{ow} değerleri, genel olarak bu tür maddelerin gerçek K_{ow} 'unu fazla tahmin eder; organik pigmentler ([Tablo R.11-7](#)). K_{ow} değerinin ölçülmesindeki zorlukların üstesinden gelmek için, oktanoldeki (C_o) ve sudaki (C_w) çözünürlük ayrı ayrı belirlenebilir. Bu çözünürlüklerle $\log C_o/C_w$ hesaplanabilir. Bu bölüm $\log K_{ow}$ ile tam olarak aynı değildir, çünkü ikincisi maddenin su ile doymuş oktanolde ve oktanol ile doymuş su içinde dağılmasıyla ilgilidir. Pigment Yellow 12 için, $\log C_o/C_w$ ve ayrıca $\log K_{ow}$ (su ile doymuş oktanol ve oktanol ile doymuş su kullanılarak çözünürlük ölçümlerinden) 2.1 ve 1.8 olarak belirlenmiştir ve dolayısıyla aynı büyüklük sırasındadır (bkz. [Tablo R.11-7](#)). $\log C_o/C_w$ ve $\log K_{ow}$ arasındaki bu tek karşılaştırma daha fazla doğrulama gerektirir, ancak Pigment Yellow 12 için mevcut olan rakamlar şu şekilde yorumlanabilir: oktanoldeki su doygunluğu maddenin oktanoldeki çözünürlüğünü azalttığı ve sudaki oktanol doygunluğu sudaki çözünürlüğü artırdığı için, maddenin $\log K_{ow}$ 'u normalde $\log C_o/C_w$ 'den daha küçük olmalıdır (Pigment Yellow 12, [Ek R.11-2](#), [Tablo R.11-15](#) değerlerine bakınız). Ölçülen bir $\log C_o/C_w = 4.5$, ölçülen $\log K_{ow}$ değerinin < 4.5 olması gerektiği anlamına gelir.

[Tablo R.11-7](#)'de, diğer bazı organik pigmentler için de çözünürlük verileri verilmektedir. Ölçülen $\log C_o/C_w$ bölümünün KOWWIN (ABD EPA, 2000) kullanılarak tahmini $\log K_{ow}$ ile karşılaştırılması, tahmini K_{ow} 'un C_o/C_w 'yi 1 - 8 büyüklük sıralaması arasında aştığını gösterir (daha fazla veri için bkz. [Ek R.11-2](#)).

Tablo R.11—7: Bazı pigmentlerin çözünürlüğü ve C_o/C_w değerlerinin tahmini K_{ow} değerleri ile karşılaştırılması

(ABD EPA, 2000)

Renk İndeksi Adı	Molekül ağırlığı (g/mol)	Ortam sıcaklığında C_o ($\mu\text{g/L}$)	Ortam sıcaklığında C_w ($\mu\text{g/L}$)	Log C_o/C_w	Log K_{ow} (KOWWin)
Pigment Yellow 12	630	48*	0.8	1.8*	7.1
		50	0.4	2.1	
Pigment Red 122	340	600	19.6	1.5	2.5
Pigment Red 168	464	124	10.8	1.1	7.1
Pigment Red 176	573	15	1.9	0.9	7.3
Pigment Violet 23	589	330	25	1.1	9.4

* doymuş çözücülerle ilgili değerler = su ile doymuş oktanol, oktanol ile doymuş su, bu Log C_o/C_w Log K_{ow} 'a karşılık gelir.

3) "B" Değerlendirmesi için kullanılacak İlave Göstergeler

Ek R.11-1 "Sınırlı biyobirikim için göstergeler" bölümünde açıklandığı gibi, düşük biyobirikim potansiyeline ilişkin ilave göstergeler, örneğin bir hayvan çalışmasından (memeli veya balık) elde edilen sonuçlar gibi, organizmaya hiç alımın olmadığını veya düşük alımın olduğunu doğrulayan ve suda ve oktanoldeki çözünürlüğü düşük olan maddeler için de geçerli olabilir.

Değerlendirme adımları

ADIM 1 Oktanolda ve Suda Çözünürlüğü Az Olan Maddeler için Çözünürlük Ölçümleri

Suda çözünürlüğün belirlenmesi için kolon elüsyon yöntemi ve şişe yöntemi mevcuttur (OECD Test Rehberi 105) ancak hangisinin en uygun olduğu kontrol edilmelidir ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7a, Başlık R.7.1.7).

Oktanoldaki çözünürlüğün ölçülmesine ilişkin OECD Rehberi yoktur, ancak uygulamada OECD Test Rehberi 105 yöntemleri uyarlanmış biçimde kullanılabilir.

ADIM 2 B ve T değerlendirme

Maddenin oktanoldeki çözünürlüğü, maddenin molekül ağırlığı kullanılarak yukarıda verilen denklem (1)'e göre kritik vücut yükü (CBB) ile karşılaştırılır.

Sonuç 2A: $C_o < CBB$

Oktanoldaki çözünürlük CBB'nin altındaysa, maddenin maksimum alımının CBB'nin altında olması beklenebilir ve toksisite olası değildir.

İlave olarak, azalmış alımın ve düşük toksisitenin doğrulanabilmesi için hayvan çalışmaları değerlendirilmelidir. Bu durumda madde düşük biyobirikim potansiyeline ve düşük toksisiteye sahiptir.

Sonuç 2B: $C_o > CBB$ and Log $C_o/C_w \leq 4.5$

Oktanoldaki çözünürlüğün CBB'nin üzerinde olması halinde, lipit içindeki maddenin kritik bir konsantrasyonunun birikimi hariç tutulamaz ve yüzeye tutunma hakkında ilave bilgiler gereklidir. Ölçülen çözünürlüklerin Log C_o/C_w sonucu ≤ 4.5 ise (ölçülebilirse/mevcutsa), alımın da azalması beklenir. İlave olarak, azalmış alımın ve düşük toksisitenin doğrulanabilmesi için hayvan çalışmaları değerlendirilmelidir. Bu durumda maddenin düşük biyobirikim potansiyeline sahip olduğu kabul edilebilir.

Sonuç 2C: $C_o > CBB$ and $\text{Log } C_o/C_w > 4.5$

Bu madde için Başlık R.11.4.1'de açıklanan standart bir P, B ve T değerlendirmesi yaklaşımı uygulanmalıdır. B ve T hakkında hiçbir sonuç çıkarılamaz.

İlave olarak, molekül ağırlığı ve molekülün ortalama boyutu ve memeli çalışmalarındaki azalmış alım gibi göstergeler, gerekirse daha fazla kanıt için kontrol edilmeli ve *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılmalıdır.

ADIM 3 2A ve 2B Sonuçları için *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı

Aşama 2 (2A ve 2B) sonuçlarına dayanarak, hayvan çalışmalarındaki C_o , CBB, $\text{Log } C_o/C_w$, olası molekül ağırlığı, D_{maks} (boyut), ekotoksosite ve alım davranışı ile bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı, maddenin bir vPvB veya PBT maddesi olmadığı için kanıtlanması için gereklidir. Bu tür değerlendirmeye ve sonuca ilişkin bir örnek Ek R.11-2'deki "2. Oktanolde ve suda az çözünür olan maddeler için bir değerlendirme stratejisi örneğinde" sunulmuştur.

R.11.4.2.2 Birden fazla bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren maddelerin değerlendirilmesi

KKDİK Yönetmeliği, Ek 13, ilgili bileşenlerin PBT/vPvB değerlendirmesinde dikkate alınmasını gerektirir. Başlık [R.11.3.2.1](#), kayıt ettirenlerin bu konudaki yükümlülüklerini açıklar ve Başlık [R.11.4.1](#) ("İlgili bileşenler, safsızlıklar, katkı maddeleri ve dönüşüm/bozunma ürünleri" altında) ÇŞB'nin "ilgili" terimini yorumlamasını sağlar.

Bu bölüm, birkaç/çok bileşen, safsızlık ve/veya katkı maddesi içeren bir maddenin nasıl değerlendirileceğine dair önerilerde bulunur. Aşağıda yasal metinle uyumlu olarak tüm bunları kapsayacak şekilde "bileşen" terimi kullanılmıştır. UVCB maddelerine özel bir vurgu yapılır, ancak rehberlik, birkaç/birçok ilgili bileşen içeren iyi tanımlanmış maddeler için analogi yoluyla uygulanmalıdır.⁴⁰

Aşağıda kısaca listelenen değerlendirme aşamaları, saf (yani tek bileşenli) maddelerin değerlendirilmesiyle aynıdır ancak değerlendirmenin karmaşıklığından dolayı bazı ilave özellikler içerir. **Ek özellikler kalın olarak vurgulanmıştır** ve ilgili alt başlıklarda tartışılmıştır. Bu ilave özelliklerin amacı, normalde farklı bileşenler hakkında mevcut olan sınırlı bilgileri kullanma yollarını göstererek değerlendirme verimliliğini artırmak ve gerektiğinde daha fazla bilginin oluşturulması için etkili bir strateji oluşturmaya yardımcı olmaktır. Nihayetinde bu, tüm ilgili bileşenleri ayrı ayrı dikkate alma - yani değerlendirme - gibi ayrıntılı seçeneklerden kaçınmaya yardımcı olur.

- **Mevcut bilgilerin toplanması:** KKDİK kapsamındaki herhangi bir maddeye benzer gereklilikler geçerlidir. Bununla birlikte, birden fazla bileşen içeren maddeler için, bileşenlerin kimliği ve özelliklerine ve tüm kimyasal maddeye ilişkin tüm ilgili bilgilerin toplanmasına özel dikkat gösterilmelidir. İlave olarak, toplanan verilerin gerçekte kayıtlı maddeyi ne ölçüde temsil ettiğini değerlendirebilmek için test maddesinin kimliği/bileşimi ile ilgili tüm bilgilerin toplanmasına özel dikkat gösterilmesi gerekir.
- **Değerlendirme:**
 - Madde kimliği ile ilgili mevcut bilgiler kullanılarak tanımlanamayan bileşenlerin/bileşen oranlarının profilinin çıkarılması dahil olmak üzere, PBT/vPvB değerlendirmesi amacıyla **madde bileşiminin ilk profillemesi**
 - Aşağıda açıklanan **değerlendirme yaklaşımlarından** bir veya daha fazlasını kullanarak değerlendirme. Bu bölümde tanımlanan yaklaşımlar ve ilkeler doğru bir şekilde uygulanırsa, [R.11.4.1.1](#), [R.11.4.1.2](#) ve [R.11.4.1.4](#) başlıklarındaki rehberlik, değerlendirme ve testin hedef "varlıklarına" uygulanabilir, ancak ilave olarak birden çok bileşen içeren maddelerin değerlendirilmesinin **özel yönleri** göz önünde bulundurulmalıdır.
 - Gerekmesi halinde, daha fazla bilginin oluşturulması: Belirli bileşenlerin veya bileşenlerin oranlarının kimliğinin daha fazla belirtilmesi amacıyla. PBT/vPvB değerlendirmesinin nihayetinde bileşenlerin karakterizasyonunun veya oranlarının KKDİK Yönetmeliği, Ek 6, Bölüm 2'ye göre kayıtlı maddenin bileşenlerinin tanımlanabilmesi için normalde yeterli ve gerekli olanın ötesinde bir seviyeye karakterizasyonunu gerektirebileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, takip edilecek ayrıntı seviyesi aynı zamanda çabaların uygunluğuna ve orantılılığına da bağlıdır ve bu nedenle duruma bağlıdır.
 - Seçilen bileşen(ler)in/bileşen oranlarının (veya iyi gerekçelendirilmiş durumlarda tüm maddenin) gerekli özellikler için test edilmesi. Çeşitli bileşenler içeren maddeler için uygun **test maddelerinin** seçimi önemlidir.

⁴⁰ UVCB kimyasal maddelerinin, iyi tanımlanmış çok bileşenli ve tek bileşenli maddelerin tanımı için, lütfen [KKDİK ve SEA Kapsamında Maddelerin Tanımlanması ve İsimlendirilmesi Rehberi'ne](#) bakınız..

Ayrıca, normal kademeli test stratejisindeki sıra (önce P, sonra B, sonra T) bazı durumlarda, bu tür verileri oluşturma kolaylığına ve maliyetine ve hayvan refahı hususlarına bağlı olarak değiştirilebilir. Test süreci, örneğin tüm bileşenlerin uygun analitik karakterizasyonu ile en ilgili oranlarının B testi ile P ve B tarama değerlendirmesinden sonra başlar. Bu sonuçlara dayanarak, bozunma ve ekotoksikite testlerinde test edilen özel oranlar daha da daraltılabilir. Bununla birlikte, hayvan refahı ile ilgili hususlar nedeniyle ters test sıralaması uygulanmalıdır, ancak bu, olası B testine ihtiyaç duyulacağı ve ters sıranın hiçbir durumda bozunma testine başlarken neden olacağından daha fazla omurgalı testine yol açmayacağı durumlarda gerçekleştirilmelidir.

- Değerlendirmenin bir sonraki aşaması, gerektiğinde değerlendirme yaklaşımının değiştirilmesini/modifikasyonunu ve gerekirse önceki adımların tekrarlanmasını içerecektir.
- Sonuç (bkz. Bölüm [R.11.4.1.4](#)).

R.11.4.2.2.1 Madde bileşiminin ilk profillemesi

Bileşimin kompleksliği maddeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bazı UVCB kimyasal maddeleri için bile bileşim tam olarak bilinebilir. Diğer UVCB kimyasal maddeleri için ve ayrıca iyi tanımlanmış maddelerin safsızlıklarının büyük oranları için kesin bileşime ilişkin bilgiler sınırlı olabilir.

KKDİK ve SEA Kapsamında Maddelerin Tanımlanması ve İsimlendirilmesi Rehberi, bilinmeyen bileşenlerin, bir kimyasal maddenin tanımlanması için kimyasal yapılarının genel bir tanımıyla mümkün olduğunca rapor edilmesini öngörür. Bu açıklama, maddenin özelliklerinin belirlenmesi açısından amaca uygun olmalıdır. PBT/vPvB değerlendirmesi için, bu bilinmeyen bileşenlerin açıklamasının, PBT/vPvB değerlendirmesini mümkün ve uygulanabilir hale getiren ayrıntı seviyesinde sağlanması gerekir. Bileşenlerin türü ve beklenen değişimi (kimyasal gruplar veya sınıflar açısından) ayrıntı seviyesini belirleyecektir. Örneğin, petrol maddeleri için, mono-aromatikler, n-alkanlar vb. gibi hidrokarbon sınıfı olacaktır. Botanik kökenli UVCB kimyasal maddeleri (örneğin uçucu yağlar) için, "monoterpen" ve "seskiterpen" gibi terpenoid bloklar olabilir, "hidrokarbon", "alkol", "keton" vb. gibi uygun fonksiyonel tanımlayıcılar ve/veya "asiklik", "monosiklik", "bisiklik" vb. gibi karbon iskeletleri ile alt bölümlere ayrılmıştır⁴¹ Analitik yöntemlerin sınırlamaları ve diğer ilgili bilgileri kullanılabilir kılma çabalarının orantılılığı, ulaşılabilir ayrıntı seviyesini tanımlayabilir ve duruma bağlıdır. Bu nedenle, bileşenleri tanımlamak için kullanılacak ayrıntı seviyesi, maddeden maddeye değişecektir ve duruma bağlıdır. Ancak, mevcut ayrıntı seviyesi, mevcut olan kimyasal sınıfların/işlevlerin tanımlanmasına veya mevcut bireysel yapıların modellenmesine izin vermelidir.

Mevcut kimyasalların işlevselliğinin kimliği, molekül ağırlığı aralığı, karbon sayısı aralığı, vb. gibi tanımlayıcılar, özellikler olarak faydalı olabilir. Bazı durumlarda, bu bileşenler en iyi grup olarak bildirilebilir (örneğin, "alkanlar C10-13, kloro" veya "seskiterpen hidrokarbonlar, C₁₅H₂₄"). Hammadde(ler) ve imalat süreci ayrıntıları, madde bileşimi hakkında gerekli bilgilerin oluşturulmasına yardımcı olabilir. Bileşimin yeni yöntemlerle profilinin çıkarılması, örneğin Dimitrov ve ark. (2015), tarafından yapılan çalışmada gözden geçirildiği gibi tarama seviyesinde veri açıklarının doldurulması amacıyla önerilmektedir.

⁴¹ Koku endüstrisi tarafından sağlanan daha fazla rehberlik için lütfen bkz.: <http://echa.europa.eu/support/substance-identification/sector-specific-support-for-substance-identification/essential-oils>

Tanımlanamayan bileşenlerin bir kısmının ilk profil oluşturma stratejisine bir örnek aşağıda verilmiştir:

1. Maddenin karakterize edilmesi/tanımlanması için kullanılan mevcut veriler değerlendirilir. Kimyasal kimlik karakterizasyonu elde edilen bilgiler en yüksek değere sahiptir, ancak bu bilgiler teknik fizibilite nedenleriyle türetilemezse, diğer bilgi kaynakları da kullanılabilir. Örneğin, kaynama noktası aralığı tipik olarak petrol maddelerinin ana tanımlayıcılarından biridir ve diğer daha özel imalat bilgileriyle birlikte kullanılırsa, maddede makul olarak mevcut olacağı tahmin edilebilecek yapıların bir listesini oluşturmak için kullanılabilir. Örneğin petrol maddeleriyle bu, muhtemelen özelleşmiş zincir uzunlukları, dallanma derecesi ve (izo)alkan içeriği, siklik ve aromatik bileşenler dahilindeki hidrokarbon sınıfları olacaktır. Bileşim, aynı zamanda UVCB olan diğer benzer madde sınıfları için (örneğin, birçok yüzey aktif madde, uçucu yağlar, halojenlenmiş mineral yağdan türetilmiş UVCB kimyasal maddeleri) molekül ağırlığının veya zincir uzunluğunun bir fonksiyonu olarak polar olmayan ve polar fonksiyonel grupların dağılımı ile potansiyel olarak tanımlanabilir. Halojenlenmiş UVCB kimyasal maddeleri, halojenasyonun doğasına, zincir uzunluğuna, dallanma derecesine, doygunluğa, siklik ve aromatik bileşenlere ve halojenasyonun derecesine ve doğasına göre tanımlanabilir. UVCB kimyasal maddesinin bileşimini karakterize etmek için hangi yaklaşım kullanılırsa kullanılsın, bilimsel ve teknik bir gerekçe sunulmalıdır.
2. Tam analitik tanımlamanın mevcut olmadığı her oranın temsili yapıları olarak kullanılacak yapılar belirlenir, bu yapıların neden temsilci olarak kabul edildiği detaylandırılır ve mümkünse temsilci olarak kabul edildikleri oranın yaklaşık konsantrasyonları sağlanır.
3. Genel olarak, herhangi bir temsili yapı için oranın % 0.1'den daha az mevcut olduğunu göstermek mümkün değildir, bu nedenle de temsili yapıların oluşturulması gereklidir. Uygulamada bunu başarmak zor olabilir.

R.11.4.2.2.2 Değerlendirme yaklaşımları

Uygulanması önerilen yaklaşımlar aşağıda açıklanmıştır. Bu yaklaşımlar, imal edilen/ithal edilen maddenin tamamı PBT/vPvB değerlendirmesi amacıyla çapraz okuma kriterlerinin aralarında uygulanabildiği bu tür benzer bileşenlerden oluşmadıkça, maddelerin farklı "kısmılarının" (yani bileşenlerin veya bileşen oranlarının) ayrı ayrı değerlendirildiği fikrine dayanmaktadır (bkz. "Değerlendirme oluşumu" ⁴²).

Belirli bir madde için hangi yaklaşım uygun kabul edilirse edilsin, değerlendirme dokümanı seçime ilişkin açık bir gerekçe içermelidir. Çabaların fizibilitesi ve/veya orantılılığı ile ilgili konular, her yaklaşımın altında listelenen teknik unsurlara ilave olarak değerlendirme yaklaşımının seçiminde rol oynayabilir. Bunlar, uygun olduğu durumlarda değerlendirme dokümanında da gerektiği gibi açıklanmalıdır.

Aşağıda açıklanan yaklaşımlar, tüm olası durumları kapsamlı bir şekilde kapsamaz, bu nedenle aşağıda açıklanmayan farklı bir yaklaşımın haklı gösterilebileceği durumlar olabilir.

⁴² SETAC Avrupa 25. Yıl Yıllık Toplantısında Magaud H ve ark. tarafından gerçekleştirilen sunum (3-7 Mayıs 2015 - Barselona, İspanya): Özet 311 şu adreste mevcuttur: https://c.ymcdn.com/sites/www.setac.org/resource/resmgr/Abstract_Books/SETAC-Barcelona-abstracts.pdf).

"Bilinen bileşenler" yaklaşımı

Bu, bir kimyasal maddenin ilgili konsantrasyonlarda belirli bileşenleri içerdiğinin bilindiği durumlarda uygulanabilir, bu bileşenlerin tümünün (v)P, (v)B ve T özelliklerinin en kötü durumunu temsil ettiğinden mevcut bilgilere dayanılarak şüphelenilir ve bu özel bileşenler, izole edilebilir veya ayrı olarak üretilebilir veya test amacıyla başka şekilde elde edilebilir.

Bu yaklaşımda, kimyasal maddenin bilinen bileşenleri öncelikle ayrı ayrı tarama değerlendirmesine tabi tutulur. Bu vesile ile saf (yani tek bileşenli) maddelere uygulanan değerlendirme yaklaşımları (örneğin deneysel veriler, çapraz okuma, QSAR modelleri kullanılarak) uygulanabilir. PBT/vPvB özellikleriyle ilgili olarak (en çok) şüphelenilen belirli bileşenler sonraki adımlarda hedeflenir. Test, gerekli olması halinde bireysel bileşenlerin (veya bunların yerine geçenleri) test maddeleri olarak kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. Seçilen her bir bileşen, kendi P, B ve T durumu için, o bileşenle ilgili mevcut veriler (veya gerekçelendirilmişse, maddeler üzerinde çapraz okuma ile) kullanılarak değerlendirilir. Bir bileşenin başka bir bileşenden daha kolay izole edilebileceği veya imal edilebileceği gerçeği, değerlendirme ve test için bileşen seçiminde bir rol oynayabilir, ancak bu, bu belirli bileşeni test etmek için ana kriter olarak alınmamalıdır. Bir bileşenin test edilmesi ihtiyacı, maddenin (veya ele alınan oranın) genel PBT değerlendirmesi için ilgi seviyesi ve temsil edilebilirliği tarafından yönlendirilmelidir.

Bu yaklaşımda, maddede ≥ 0.1 a/a konsantrasyonunda bulunduğu bilinen bileşenler normal olarak ilgili kabul edilmelidir (konsantrasyon sınırı hakkında daha fazla bilgi için [R.11.4.1](#) başlığına bakınız). İlgili bileşenlerden hiçbirisi bireysel olarak PBT veya vPvB değilse, madde "PBT/vPvB değil" olarak kabul edilebilir. Bu, bilinen tüm bileşenlerin test edilmesi gerektiği anlamına gelmez, ancak maddenin tüm bileşenleri arasında PBT/vPvB özellikleriyle ilgili olarak en kötü durumu temsil eden bilinen bileşenlere odaklanmak için aşamalı değerlendirme ve testler çok önemlidir.

Tersi durumda, ilgili bileşenlerden en az biri P, B ve T veya vP ve vB tarama kriterlerinin kombinasyonunu karşılıyorsa, değerlendirmenin normal P, B ve ardından T testi stratejisini takiben söz konusu bileşenlerin test edilmesine ilerlemesi gerekir. Bileşenlerden bir veya daha fazlasının vPvB veya PBT kriterlerini karşıladığı kanıtlanırsa, tüm (kayıtlı) kimyasal madde "PBT ve/veya vPvB kriterlerini karşılamaktadır" ve bu sonuca neden olan bileşen grubu/grupları dosyada belirtilmelidir.

Bu yaklaşım, örneğin kömür katranının damıtılmasından kaynaklanan maddelerin (örneğin, kömür katranı zifti, yüksek sıcaklık; antrasen yağı) SVHC tanımlamasında uygulanmıştır. Ayrıca, Madde değerlendirmesi altında örneğin fenol, stirenlenmiş (EC 262-975-0) için uygulanmıştır.

Bilinen bileşen yaklaşımının avantajları şunlardır:

- Gerçek testler, saf (yani tek bileşenli) ayrı bir organik madde üzerinde gerçekleştirilir ve gerçekleştirilmesi ve yorumlanması kolaydır;
- Tercih edilen seçenek olmasının yanı sıra, bu yaklaşım, maddelerin çeşitli özelliklere sahip bileşenler içerdiği durumlarda en etkili seçenek olabilir;
- Bazı durumlarda, maddenin bileşimini karakterize etmek, aşağıda açıklanan oran profili oluşturma yaklaşımından daha az çaba gerektirebilir;
- Belirli bileşenler bazı durumlarda zaten özellikleriyle biliniyor olabilir ve bu nedenle değerlendirme çabası azaltılabilir.

Bilinen bileşenlerin - yaklaşımın dezavantajları şunlardır:

- Çoğu durumda, maddenin bileşimini PBT/vPvB değerlendirmesinin başlangıcında karakterize etmek için aşağıda açıklanan "bütün madde yaklaşımına" göre daha fazla analitik yetenek gerektirir;
- Başka türlü mevcut değilse, test için özel bileşen(ler)in sentezini veya başka yollarla üretilmesini (örneğin, laboratuvar sınıfı standartlarının ticari sağlayıcılarından) gerektirebilir;

- Her P, B, T sonlanma noktası için birden fazla test gerektirebilir. Bu, omurgalı testleri için test maliyetlerini ve ihtiyaçlarını artırabilir;
- Test için seçilen herhangi bir temsili bileşenin makul bir en kötü durum olduğuna dair gerekçelendirme gerektirir.

"Oran profili oluşturma" (veya "blok profili oluşturma") yaklaşımı

Bu yaklaşım, kimyasal maddenin kompleksliğinden dolayı, tekli bileşenlerin tam olarak tanımlanması, değerlendirilmesi veya izole edilmesinin mümkün olmadığı, ancak kimyasal maddenin, bileşenlerin yapısal olarak benzer olduğu veya bileşenlerin bozunma, biyobirikim ve toksisite özelliklerinin düzenli bir öngörülebilir modeli izleyeceğinin tahmin edilebileceği kadar benzer olduğu oranlara/bloklara ayrılabilirdiği durumlarda uygulanır ((örneğin, ağırlıkça %50-%52 klor içeriğine sahip C¹⁴ klorlanmış n-alkan).⁴³ Bu yaklaşımın uygulanması için bir ön koşul, PBT/vPvB özelliklerinin oranda aynı olduğunun varsayılmasıdır (bu durumda, orana, PBT/vPvB endişesi ile ilgili olarak tek bir bileşenmiş gibi veya tek bileşenlere göre öngörülebilir bir şekilde davranılmalıdır) veya düzenli ve öngörülebilir bir model izlenebilir. Değerlendirme raporu, bloklardaki bileşenlerin PBT/vPvB değerlendirmesi amacıyla neden yeterince benzer olduğunun kabul edilebileceğini gerekçelendirmelidir. Test amacıyla, uygun test maddesinin/maddelerinin oluşturulması için maddenin bir oranının fiili bir fiziksel oranlaması veya ayrı imalatı gerçekleştirilebilir (daha fazla ayrıntı için, aşağıdaki [R.11.4.2.2.4](#) alt başlığına bakınız).

Farklı oranların değerlendirme yaklaşımının ve dokümantasyonunun yararlı bir yolu, P, B ve T özelliklerine karşı farklı blokların bir matrisidir.

Bu yaklaşımın iki olası değişkenliği aşağıda açıklanmıştır:

- i. Madde kavramsal olarak, yapısal oranlara ve/veya diğer ilgili moleküler tanımlayıcılara bağlı olarak benzer bileşenleri içeren oranlara ayrılmıştır. Aşağıda (ii)'de açıklanan yöntemde olduğu gibi bireysel bileşenlerin (veya vekilin) değil, oranın kendisi test ve değerlendirmenin ana hedefidir.

Bu yaklaşım özellikle kompleks UVCB kimyasal maddelerine uygulanabilir, ancak diğer UVCB kimyasal maddelerine veya iyi tanımlanmış maddelerin büyük safsızlık oranlarına uygulanması da bazı durumlarda uygun olabilir. Bu yaklaşım, önceki yönetmelik altındaki EC numarası 293-728-5 olan ir maddeye PBT değerlendirmesinde ve MSCA'ların devam eden PBT/vPvB değerlendirmelerinde (örneğin, "tetrabütan", EC 292-461-1; orta zincirli klorlu parafinler, EC 287-477-0) uygulanmaktadır.

Bu yaklaşımın bir örneği, maddenin kavramsal olarak aynı bozunma davranışına (örneğin, kolay biyobozunurluk testlerine bağlı olarak) sahip bileşenleri içeren oranlara ayrılmasıdır. Bu oranlar için P değerlendirmesi açıklığa kavuşturulmuştur. Potansiyel olarak P/vP olarak tanımlanan oranlar daha sonra benzer bileşenleri içeren oranlara bölünebilir ve yukarıdaki gibi aynı şekilde değerlendirilebilir ve test edilebilir.

- ii. Sözde **blok yöntemi**: Bu yöntem, bir madde kavramsal olarak değerlendirilecek özelliklere göre çok benzer bileşenler içeren oranlara bölündüğünde uygulanır. Bir oranın içindeki çapraz okuma kriteri, bileşenler arasında uygulanabilir. Oranların her biri için, testin ve değerlendirmenin gerçekleştirildiği bir veya daha fazla temsili bileşen seçilir.

⁴³ Örneğin, madde değerlendirmesine ilişkin bu karara bakınız: <https://echa.europa.eu/documents/10162/d489cc70-7b49-46d8-b208-56e5b738a35e>

Bileşen, test için kolayca elde edilebileceği, bu bileşenle ilgili mevcut verilerin bulunduğu veya oranın en kötü durum PBT özelliklerini temsil ettiği durumlar (orandaki bileşenlerin çapraz okuma sınırları içinde bir P, B ve/veya T özellikleri modelini sergilemesinin beklendiği durumlarda) gibi çeşitli hususlara göre seçilebilir.

UVCB kimyasal maddesinde $\geq \%0.1$ a/a konsantrasyonunda bulunan "oran profillemesi yaklaşımının" tüm bu değişkenliklerindeki oranlar normalde ilgili olarak kabul edilir.

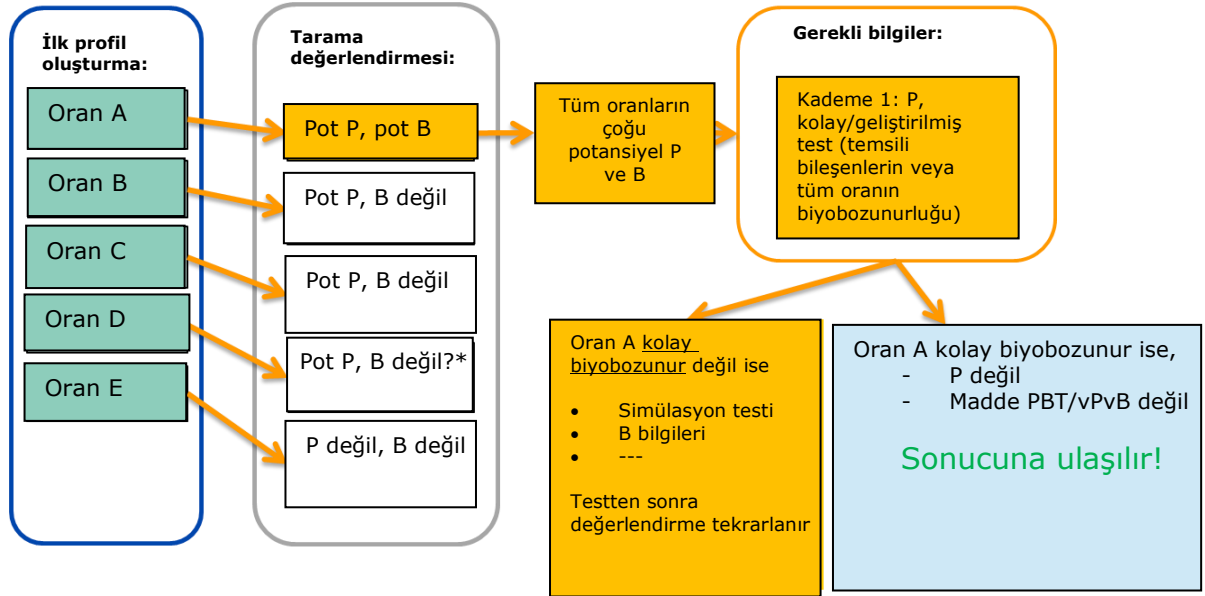
"Oran profili oluşturma yaklaşımının" avantajları şunlardır:

- "Bütün madde yaklaşımına" kıyasla daha hedefli ve daha hassas değerlendirme
- Karmaşık bir maddenin oranı açısından değerlendirilmesi, testin etkili bir şekilde hedeflenmesine olanak tanır;
- Bazı çok karmaşık UVCB kimyasal maddeleri için tek uygulamalı seçenek olabilir;
- "Bilinen bileşen yaklaşımı" uygulanabilir değilse bir iyileştirme seçeneği sunar.

"Oran profili oluşturma yaklaşımının" dezavantajları şunlardır:

- Bazı durumlarda, PBT değerlendirmesinin başlangıcında madde bileşimini karakterize etmek için "bütün madde yaklaşımına" göre daha fazla analitik çaba gerektirebilir;
- Başka türlü mevcut değilse, test için belirli bir maddenin/test maddesinin sentezini veya başka bir şekilde imalatını gerektirebilir (örneğin, hammadde bazı durumlarda reaksiyona girmemiş hammaddeden oluşan bir oranın temsilcisi olarak kullanılabilir);
- Her P, B, T sonlanma noktası için birden fazla test gerektirebilir. Bu, omurgalı testleri için ihtiyaçları artırabilir.
Test için seçilen herhangi bir test maddesinin makul bir en kötü durum olduğunun gösterilmesi gerekir.

Aşağıdaki [Sekil R.11-6](#), oran profili oluşturma yaklaşımının uygulandığı bir UVCB kimyasal maddesinin ilk değerlendirme kademesinin anonimleştirilmiş bir örneğini göstermektedir.



*Tarama değerlendirmesi belirsizliklere neden oluyorsa bunların ele alınması gerekir. Oran A'daki yeni verilerin sonlandırılması için kullanılır (model bulma, oranın çapraz okuması, vs.) veya gerektiğinde Oran D test edilir.

Şekil R.11—6: Oran profillemesinin uygulandığı bir UVCB kimyasal maddesinin ilk değerlendirme kademesi örneği

Bütün madde yaklaşımı

Madde, değerlendirme ve test amacıyla tek bir kimyasal madde olarak kabul edilir. Bu, imalat yöntemi, hammaddeler ve/veya kimyasal bileşim/analizler hakkındaki bilgilere bağlı olarak tüm bileşenlerin değerlendirme için ilgili PBT özelliklerine göre oldukça benzer bir şekilde gerekçelendirilebildiği durumlarda mümkün olabilir.

Dezavantajlar ve sınırlamalar nedeniyle, "bütün madde" yaklaşımının uygulanması, yalnızca bir maddenin tam PBT/vPvB değerlendirmesi için belirli ve sınırlı durumlarda mümkün olabilir. Yukarıda belirtilen yaklaşımlardan birinin uygulanabildiği durumlarda, bunların genel olarak daha şeffaf olmaları ve daha yüksek kesinlikte bilgi sağlamaları sebebiyle 'bütün madde' yaklaşımı yerine kullanılmalıdır. Belirli testler ve belirli sonlanma noktasına özgü değerlendirmeler için, bileşenlerin özelliklerindeki bazı küçük farklılıklara rağmen maddeyi bir bütün olarak ele almak mümkün olabilir. Örneğin, tüm bileşenlerin yapısal olarak benzer olduğu biliniyorsa veya makul bir şekilde varsayılabilirse (örneğin, bilinen kimyasal bileşime ve/veya hammaddelerin ve imalat sürecinin ilgili açıklamasına bağlı olarak, ancak ayrıca bileşenlerin bilinen veya olası kimyasal kimliğine göre) ve bu nedenle de makul ölçüde benzer PBT özelliklerine sahip olması beklenebiliyorsa, maddenin tamamının test maddesi olarak kullanılması düşünülebilir ve böyle bir analizin mümkün olduğu durumlarda bu analiz test dışı veya deneysel verilerle desteklenmelidir.

Maddenin tümü ile yapılan testlerin sonuçlarına göre "PBT/vPvB değildir" sonucuna varıldığı durumlarda, değerlendirmede neden tüm bileşenlerin yapısal olarak yeterince benzer olduğunun ve dolayısıyla PBT özellikleri açısından böyle bir sonucun gerekçelendirilmesi gerekir. Bu tür benzerlik kriterleri için, lütfen [BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.6'ya bakınız.

"Bütün madde yaklaşımı" genel olarak kayıt ettirenler tarafından uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın kullanımının KGR'lerde daha iyi gerekçelendirilmesi gerektiği gözlemlenmiştir.

"Bütün madde yaklaşımının" avantajları şunlardır:

- Kayıtlı maddenin kendisi test için kullanılır ve bu nedenle yeni malzemenin oluşturulmasına gerek yoktur;
- Kayıtlı kimyasal maddenin içindeki bileşenlerin tam kimliğini ihtiyaç duyulan seviyeye getirmek için makul çabalar dahilinde teknik olarak uygulanabilir değilse, tek seçenek olabilir;
- Bazı durumlarda, bütün kimyasal madde tanımlamasına yönelik analitik gereklilikler, bireysel bileşenlerin tanımlanmasından daha basit olabilir.

“Bütün madde yaklaşımının” uygulanmaması gereken durumların bazı dezavantajları ve değerlendirmeleri aşağıda açıklanmıştır:

- Sonuç, tüm madde için tek bir profil sağlar. Bazı durumlarda bu çok yanlış olabilir. Test sonuçları tüm bileşenleri temsil etmeyebilir: Olası hatalı tarama riski, örneğin bir dizi bileşenin temsil edilebilmesi için tek bir log K_{ow} değerinin kullanılması veya bileşenlerin gerçekte yeterince benzer olmadığı durumlarda bir UVCB kimyasal maddesinin kolay biyobozunur olduğunun varsayılması.
- Tüm maddeyi test maddesi olarak kullanan bazı testler güvenilir sonuçlar vermeyebilir (örneğin bileşenlerin fiziko-kimyasal özellikleri önemli ölçüde değişiyorsa, maruz kalma konsantrasyonları bazı durumlarda test rehberine göre geçerli kabul edilen bir şekilde belirlenemeyebilir).
- Mevcut maddenin tümü (bileşenler arasındaki fiziko-kimyasal özelliklerin farklılığından veya bileşimin kısmen bilinemeyeceğinden/belirsiz olabileceğinden/değişken olabileceğinden ve bu nedenle de verilerin kayıtlı maddeyi yeterince temsil ettiğinin gösterilemeyebileceği sebebiyle) test verileri ilgili olmayabilir ve/veya güvenilir olmayabilir ve/veya yorumlanması zor olabilir.
- Ekotoksikite testi için suya bağlı oranlar (WAF) yaklaşımına olan ihtiyacı tetikleyebilir (bkz. Başlık [R.11.4.1.3](#)'teki tartışma).
- İlgili bileşen(ler)in izolasyonu veya sentezi teknik olarak uygun olmayabilir.

Yukarıda açıklanan diğer/birkaç yaklaşımın kombinasyonu

Bir maddenin değerlendirilmesinde çeşitli yaklaşımları birleştirmek için gereken kaynaklar ve zaman açısından en verimli olabilir. Örneğin, kompleks bir UVCB için, maddede her zaman mevcut olan bazı bilinen bileşenlerin bir değerlendirmesinin yapılması gerekli olabilir, ancak aynı zamanda, kalan kısımlar varsa, maddenin bileşiminin geri kalan kısımları için bir oran profilinin oluşturulması gerekli olabilir. Kalan kısımların bilinen bileşenlerden çok farklı olması bekleniyorsa, değerlendirmenin sonucu için bir fark yaratabilirler.

CONCAWE, tüm maddenin test edildiği testlerden elde edilen bilgileri ve blok yaklaşımını kullanan testlerden elde edilen bilgileri birleştiren bir yaklaşım kullanmıştır. Bu yaklaşım [Ek R.11-3](#)'te sunulmuştur.

Değerlendirmenin farklı aşamalarında (örneğin, değerlendirme sırasında madde hakkındaki bilgi ve deneyim artarsa) farklı yaklaşımlar da uygulanabilir.

Özel bir örnek, biyobirikim için, her biri suda çözünürlüğünün altında olan birkaç bileşenin düşük konsantrasyonunda eşzamanlı test yapılması ve teknik olarak uygunsa, numune alınması ve sudaki ve organizmadaki (balık) konsantrasyonlarının analizinin uygun maliyetli bir test seçeneği olabileceğidir. Yaklaşım beslenmeyle ilgili biyobirikim çalışmasında da uygulanabilir. Ayrı oranlar veya bloklar üzerinde veya hatta bazı durumlarda tüm madde üzerinde kullanılabilir. Güvenilir sonuçları elde etmenin bir ön koşulu, her bir bileşenin birlikte oluşmasının, test edilen diğer bileşenlerin biyobirikim davranışını da (örneğin enzim indüksiyonu vb. yoluyla) engellememesidir.

Değerlendirme yaklaşımının seçimi

Son olarak, değerlendirme yaklaşımının seçimi halihazırda mevcut olan verilere bağlı olabilir. Her durumda, tüm (kayıtlı) maddenin test maddesi olarak kullanılmasıyla yürütülen ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar, seçilen değerlendirme yaklaşımına bakılmaksızın, bunların zaten mevcut olduğu durumlarda veri setine her zaman dahil edilmelidir. Bu tür sonuçlar, bazı durumlarda, "bütün madde yaklaşımının" durum için ana değerlendirme yaklaşımı olarak seçilmeyeceği durumlarda bile maddenin profilinin çıkarılmasını destekleyebilir. İlave olarak, "bütün madde yaklaşımı" uygulanmış olsa bile, bireysel bileşenlere ilişkin kolay biyobozunurluk testinin sonuçlarının değerlendirmede dikkate alınması gerekir. Bu gibi durumlarda, bireysel bileşenlere ilişkin sonuçların "bütün madde yaklaşımı" seçimini desteklemesi gerekir. "Bütün madde yaklaşımının" kullanımını desteklemiyorlarsa, başka bir yaklaşımın dikkate alınması gerekecektir.

R.11.4.2.2.3 Özel yönler

P, B ve T'yi değerlendirirken, verilerin test edilmesinde ve yorumlanmasında, test maddesinin konsantrasyonu ile ilgili bir farklılık olduğunu ve bunun çeşitli bileşenler içeren maddelerin değerlendirilmesi için sonuçları olduğunu anlamak önemlidir. Bozunma (dolayısıyla kalıcılık) ve biyobirikim için, test kabındaki maddenin konsantrasyonu, sonlanma noktasının ölçüsü dahilinde değildir (Mackay ve ark., 2001). Bu, konsantrasyon olarak ifade edilen toksisite için geçerli değildir. Bunun P, B ve T'yi değerlendirirken yarattığı etki, aşağıdaki sonlanma noktalarının her birinde tartışılmaktadır.

P, B ve T ile ilgili çalışmaları değerlendirirken, mevcut fiziko-kimyasal verilere ve bunların temsil edilebilirliğine dikkat etmek önemlidir. Örneğin, tüm maddeyle ilgili analitiklerin takip edildiği tüm maddeyle yapılan bir suda çözünürlük veya K_{ow} testi, gerçekten farklı özelliklere sahip olmaları durumunda, bireysel bileşenlerin belirli suda çözünürlüğü veya K_{ow} 'u hakkında (yapısal farklılıklar nedeniyle) bilgi vermez. Bu nedenle, diğer sonuçların değerlendirilmesinden veya daha ileri testlere karar verilmeden önce, seçilen değerlendirme yaklaşımına bağlı olarak bileşenler veya bileşen oranları için temel fiziko-kimyasal verilerin de oluşturulması gerekebilir.

Uygulanabilir olduğu durumlarda, QSAR profili oluşturma, beklenen bileşenlerin potansiyel özelliklerinin taranması için değerlendirme amacıyla ve dolayısıyla daha fazla değerlendirme ve test için hedeflenebilecek en kötü durum oranlarının/bileşenlerinin araştırılması amacıyla genel olarak çok önemlidir. Beklenen bileşenlerin veya oranların temsilcilerinin P, B, T ve ilgili fiziko-kimyasal özelliklerinin QSAR sonuçları, seçilen değerlendirme yaklaşımı ve test maddelerinin gerekçelendirilmesinde genel olarak önemli bir role sahiptir. Unutulmamalıdır ki, bireysel QSAR modeli tahminleri normalde bir kimyasal maddenin çok bileşenli yapısına uyum sağlayamaz, ancak belirli bir kimyasal yapı için (yani, belirli bir zamanda seçilen bir bileşen için) sonuçları temsil ederler. Aksi takdirde, bileşenlerin değerlendirilmesinde QSAR modellerinin kullanımı için, QSAR modellerinin saf (yani tek bileşenli) kimyasal maddelerin değerlendirilmesindeki kullanımıyla aynı ilkeler geçerlidir.

Veri yorumuna ilişkin aşağıdaki özel hususlar, test maddesi ile kayıtlı madde arasında bir ayrımın yapılmasını ön şart olarak kabul eder (elbette, tüm madde yaklaşımında bunlar tek ve aynıdır).

Bir oran profilinin oluşturulması veya bilinen bileşen yaklaşımı için yeni veriler üretildiğinde, en kalıcı bileşenin en biyobirikimli veya toksik olmayabileceği ve bunun tersinin de olabileceği unutulmamalıdır.

(i) Kalıcılık

Pek çok bileşen içeren kompleks maddelerin kalıcılığı, parametreleri ölçen biyobozunurluk test yöntemleri (örneğin, CO₂ gelişimi) kullanılarak kolay bir şekilde değerlendirilemez, çünkü bu testler tüm kimyasal maddenin özelliklerini ölçer ancak bireysel bileşenler hakkında bilgi sağlamaz.

Seçilen test maddesi yeterince benzer yapılardan oluşuyorsa ve sıkı nihai kolay biyobozunurluk testi kriterlerini karşıladığı gösteriliyorsa (28 günde > %60), kompleks maddeleri içeren temel bileşenlerin kalıcı olmasının beklenmediği sonucuna varılabilir (OECD, 2001).

Test maddesinin bileşimi benzer yapılardan oluşmuyorsa veya iyi karakterize edilmemişse, kolay biyobozunur bileşenlerin miktarının genel bozunma yüzdesini ve kolay biyobozunurluk kriterlerini karşılamaya yetecek kadar yüksek olmasına rağmen belirli miktardaki kalıcı olan bileşenleri içerebilir.

(ii) Biyobirikim Potansiyeli

Biyobirikim değerlendirme için de benzer zorluklar geçerlidir.

K_{ow}, QSAR modellerine veya diğer yöntemlere bağlı olarak bireysel bileşenler için tahminler kullanılabilir. Ayrıca SPME veya HPLC gibi çok bileşenli ölçüm teknikleri, biyobirikim potansiyelinin ilk tahminini sağlamak için yararlı olabilir. Örneğin, HPLC kromatogramındaki tüm piklerin log K_{ow} < 4.5 olması durumunda, maddenin tüm bileşenlerinin log K_{ow} < 4.5 olduğu varsayılabilir. Bu tür sonuçların ve tahminlerin yorumlanması için lütfen Başlık R.11.4.1.2'ye bakınız.

(iii) Toksisite

Toksisite, bir konsantrasyon cevabı ile tanımlanır ve biyoyararlanıma bağlıdır. Test edilen madde, cevap ve biyoyararlanım açısından farklılıklara sahip birçok bileşen içeriyorsa, bu yorumlamayı çok zorlaştırır. Örneğin, fiziksel form, tüm maddenin doğrudan test ortamına uygulandığı durumlarda, normal ekotoksisite test rehberlerinde gerekli görüldüğü gibi böyle bir maddenin bireysel bileşenlerinin çözünmesini önemli ölçüde engelleyebilir. Test sistemindeki görünür maruz kalma konsantrasyonları, bireysel bileşenlerin toksisitesi hakkında yanlış yorumlamalara yol açabilir. Bu nedenle, bireysel bileşenlerin fiili maruz kalma konsantrasyonları ile ilgili olarak gözlemlenen (gözlemlenmeyen) etkilerin yorumlanmasına özen gösterilmelidir.

R.11.4.2.2.4 Test maddeleri

Yeni testin gerekli olduğu düşünülüyorsa, test setleri, test dizisi ve test maddesi/maddeleri, sonuçların seçilen yaklaşımla değerlendirmeye en verimli şekilde hizmet etmesi için belirlenmelidir.

Seçilen değerlendirme yaklaşımı ile gerekçelendirilirse, test maddelerinin kayıtlı UVCB kimyasal maddesinden sapmasına izin verilir. Duruma ve amaca bağlı olarak test maddelerinin kendisinin/kendilerinin UVCB kimyasal maddeleri, iyi tanımlanmış çok bileşenli kimyasal maddeler veya tek bileşenli kimyasal maddeler olabileceği unutulmamalıdır.

Test maddesinin/maddelerinin seçimi her zaman maddenin türüne bağlıdır, aynı zamanda PBT/vPvB özelliklerine ilişkin sonuca varılabilmesi için hangi test stratejisinin en verimli olduğuna dair duruma özgü anlayışa da bağlıdır. Ayrıca, çabaların fizibilitesi ve orantılılığı da test maddesinin seçiminde rol oynayabilir. Bazı durumlarda, oran başına bir veya daha fazla test maddesinin paralel veya sıralı testlerde kullanıldığı birkaç test maddesi için belirli bir özellik üzerinde bir testin gerçekleştirilmesi gerekebilir (örneğin, simülasyon bozunma testi).

"Bilinen bileşen yaklaşımında", test maddesi tek bir kimyasal yapıdan oluşur. Maddenin kendisinden özütlenabilir veya bir bileşenin vekili olarak (bileşene benzer bir kimyasal madde) ayrıca sentezlenebilir. Blok yönteminde, test ve değerlendirme için hedeflenen blok başına test maddesi/maddeleri, blok veya vekil maddelerde bileşen(ler) olarak mevcut olan bir veya daha fazla maddeden oluşabilir. Bir bloğun test maddesi aynı zamanda tüm blok veya benzer çok bileşenli madde olabilir. Diğer oran profili oluşturma yaklaşımlarında, test maddesi ya tüm oranın kendisidir ya da oranın bir oranıdır, dolayısıyla her zaman birden fazla bileşenden oluşur. Bu durumda da test maddesi maddeden özütlenabilir veya ayrı olarak sentezlenebilir. Benzer şekilde, oran profili oluşturmada da, kayıtlı maddenin hedef oranının hiçbir özütlemesi veya sentezi mümkün değilse, test maddesi temsili çok bileşenli bir madde/karışım olabilir.

Test maddesinin seçiminin gerekçesi de KGR'de veya ilgili kuruluşun değerlendirme raporunda belgelenmelidir.

Değerlendirme yaklaşımının ve test maddesinin seçimi bazı durumlarda test yönteminin seçimini de etkileyebilir. Örneğin, sulu bir BCF çalışması yalnızca uygulamada bileşenlerin maruz kalma konsantrasyonunun ölçümlerle doğrulanabildiği bir maddeyle yapılabilir. Bir test maddesinin bileşen özelliklerindeki herhangi bir belirsizliğe bağlı farklılıklar (örneğin, fizikokimya özelliklerindeki değişiklik nedeniyle test maddesinin besin peletlerinden sızması gibi) sonuçlar yorumlanırken dikkate alınmalıdır. Bu amaçla, test sisteminde ve/veya farklı test sistemi matrislerinde testin gerçekleştirilmesinden önce, test sırasında ve sonrasında test maddesinin bir GC karakterizasyonu faydalı olabilir.

.

R.11.5 Referanslar

Anon. (2004a) Balık, Beslenme Yoluyla Biyobirikim Çalışması - Temel Protokol, 20 Ocak 2004. PBT çalışması grubu tarafından TC-NES'e sunulan 071121_Bölüm_R.11_Nihai.doc dokümanı.

Anon. (2004b) Balık, Beslenme Yoluyla Biyobirikim Çalışması - Balık beslenme çalışması protokolünün temel dokümanı, 20 Ocak 2004. PBT çalışması grubu tarafından TC-NES'e sunulan 071121_Bölüm_R.11_Nihai.doc dokümanı.

Armitage JM ve Gobas FAPC (2007) A terrestrial food-chain bioaccumulation model for POPs (KOK'lar için karasal besin zinciri biyobirikim modeli). Environ Sci Technol 41:4019-25.

Arnot J, Gouin T ve Mackay D (2005) Practical Methods for Estimating Environmental Biodegradation Rates (Çevresel Biyobozunurluk Hızlarının Tahmin Edilmesi için Uygulamalı Yöntemler), Canadian Environmental Modelling Network, Environment Canada ve Canadian Environmental Modelling Network arasındaki İşbirliği Sözleşmesi'nin kısmen yerine getirilmesinde Environment Canada için Taslak Rehber Raporu.

Arnot JA, Brown TN ve Wania F (2014) Estimating screening-level organic chemical half-lives in humans (İnsanlarda tarama seviyesindeki organik kimyasalların yarı ömürlerine ilişkin tahmin). Environ Sci Technol 48:723-30.

ASTM (2003) E1022-94. Balıklar ve Tuzlu Su Çift Kabuklu Yumuşakçaları ile Biyokonsantrasyon Testleri Yapmak için Standart Rehber. ASTM International, West Conshohocken, PA, ABD.

Banerjee S, Howard PH, Rosenberg AM, Dombrowski AE, Sikka H ve Tullis DL (1984) Development of a general kinetic model for biodegradation and its application to chlorophenols and related compounds (Biyobozunurluk için genel bir kinetik modelin geliştirilmesi ve bunun klorofenollere ve ilgili bileşiklere uygulanması). Environ Sci Technol 18:416-422.

Barracough D, Kearney T ve Croxford A (2005) Bound residues: environmental solution or future problem? (Bağlı kalıntılar: çevresel çözüm mü yoksa gelecekteki sorun mu?) Environ Pollut 133:85-90.

Berellini G, Waters NJ, Lombardo F (2012) In silico Prediction of Total Human Plasma Clearance (Toplam İnsan Plazması Klirensinin İn Silico Tahmini). J Chem Inf Model 52:2069-78.

Bleeker EAJ ve Verbruggen EMJ (2009) Bioaccumulation of polycyclic aromatic hydrocarbons in aquatic organisms (Süclü organizmalarda polisiklik aromatik hidrokarbonların biyobirikimi). RIVM raporu 601779002/2009. Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü, Bilthoven, Hollanda.

Borga K, Kidd KA, Muir DCG, Berglund O, Conder JM, Gobas FAPC, Kucklick J, Malm O ve Powell DE (2012) Trophic magnification factors: Considerations of ecology, ecosystems, and study design (Trophik magnifikasyon faktörleri: Ekoloji, ekosistemler ve çalışma tasarımına ilişkin hususlar). Integr Environ Assess Manag 8:64-84.

Bowmer T, Leopold A, Schaefer E ve Hanstveit R (2006) Strategies for selecting biodegradation simulation tests and their interpretation in persistence evaluation and risk assessment (Biyobozunurluk simülasyon testlerini seçme stratejileri ve bunların kalıcılık değerlendirilmesi ve risk değerlendirmesinde yorumlanması), Çevresel Sürekliliğin Simülasyon Testi (STEP): 4 ve 5 Ekim 2004'te Rotterdam'da düzenlenen iki günlük bir çalıştayın raporu, Atölye Katılımcılarının yorumları için TASLAK, 02 Ekim 2006.

Brooke D ve Crookes M (2012) Depuration rate constant: growth correction and use as an indicator of bioaccumulation potential (Temizleme hızı sabiti: büyüme düzeltmesi ve biyobirikim potansiyelinin bir göstergesi olarak kullanılması). İngiltere Çevre Ajansı, Bristol, İngiltere. Ürün kodu LIT 7371. ISBN: 978-1-84911-283-3

Castro Jiménez J ve Van de Meent D (2011) Accounting for photodegradation in P-assessment of chemicals. (Kimyasalların P değerlendirmesinde ışıkla bozunmanın göz önünde bulundurulması). Environmental Science Raporları, No 381. Nijmegen Radboud Üniversitesi. Nijmegen Radboud Üniversitesi. Hollanda. 45 s.

Crookes M ve Brooke D (2011) Estimation of fish bioconcentration factor (BCF) from depuration data (Arınma verilerinden balık biyokonsantrasyon faktörünün (BCF) tahmini). İngiltere Çevre Ajansı, Bristol, İngiltere.

Debruyne AMH ve Gobas FAPC (2006) A bioenergetic biomagnification model for the animal kingdom (Hayvanlar alemi için bir biyoenerjetik biyomagnifikasyon modeli). Environ Sci Technol 40:1581-7.

Deneer JW, Adriaanse PI, van Griethuysen C ve Boesten JJTI (2015) Estimation of degradation rates in cosm water (Kozma suyunda bozunurluk hızlarının tahmini). Guidance for inverse modelling using TOXSWA (TOXSWA kullanılarak ters modellemeye ilişkin rehberlik). Alterra Wageningen. Alterra Raporu 2679, ISSN 1566-7197. Erişim adresi: <http://edepot.wur.nl/367261>

Dimitrov SD, Georgieva DG, Pavlov TS, Karakolev YH, Karamertzianis PG, Rasenberg M ve Mekenyan OG (2015) UVCB substances: methodology for structural description and application to fate and hazard assessment (UVCB kimyasal maddeleri: davranış ve zararlılık değerlendirmesi için yapısal açıklama ve uygulama için metodoloji). Environ Toxicol Chem 34:2450-62.

31.5.2012 tarihli EC (2012) Commission Communication: Kimyasalların kombinasyon etkileri, Kimyasal karışımlar, COM(2012) 252 final, erişim adresi: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2012/EN/1-2012-252-EN-F1-1.Pdf>

ECB (2003) Yeni bildirilen maddeler için Risk Değerlendirmesine ilişkin 93/67/EEC sayılı Komisyon Direktifi, mevcut maddeler için Risk Değerlendirmesine ilişkin 1488/94 sayılı Komisyon Yönetmeliği (EC) ve biyosidal ürünlerin piyasaya arzına ilişkin Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 98/8/EC sayılı Direktifini destekleyen Risk Değerlendirmesine ilişkin Teknik Rehber Doküman, Kısım II. Erişim adresi: http://echa.europa.eu/documents/10162/16960216/tgdpart2_2ed_en.pdf

ECHA (2015) Oktametilsiklotetrasiloksanın (D4) (EC Numarası: 209-136-7 CAS Numarası: 556-67-2) ve Dekametilsiklopentasiloksanın (D5) (EC Numarası: 208-764-9 CAS Numarası: 541-02-6) kalıcılığı ve biyobirikimi üzerine Üye Devlet Komitesi Görüşü. Erişim adresi: http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/art77-3c_msc_opinion_on_d4_and_d5_20150422_en.pdf

ECETOC (2005) Alternative Testing Approaches in Environment Safety Assessment (Çevre Güvenliği Değerlendirmesinde Alternatif Test Yaklaşımları). Teknik Rapor No. 97, Avrupa Kimyasal Ekotoksikoloji ve Toksikoloji Merkezi, Brüksel, Belçika. Erişim adresi: <http://www.ecetoc.org/technical-reports>

ECETOC (2014) Kimyasalların kanıt ağırlığına bağlı PBT/vPvB değerlendirmesinde dikkate alınması gereken bilgiler (KKDİK Yönetmeliği, Ek 13). Özel Rapor, No. 18., 158 s. Erişim adresi:

<http://www.ecetoc.org/publications/special-reports/>

EFSA (2014) Bitki koruma ürünlerinin aktif maddelerinin ve bu aktif maddelerin topraktaki dönüşüm ürünlerinin DegT50 değerlerinin elde edilebilmesi için laboratuvar ve saha dağılım çalışmalarının değerlendirilmesine ilişkin EFSA Rehber Dokümanı. EFSA Journal 2014; 12(5):3662, 67 s. Erişim adresi: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3662>

Çevre Ajansı (2009) Düşük biyobirikim potansiyeli göstergelerine ilişkin molekül boyutlarının hesaplanması, Çevre Ajansı Bilim Raporu SCHO0109BPGT-E-E. Mayıs ISBN 978-1-84432-978-6. Erişim adresi:

<http://publications.environment-agency.gov.uk/pdf/SCHO0109BPGT-e-e.pdf>

Avrupa Toplulukları (2011) Su Çerçevesi Direktifi için Ortak Uygulama Stratejisi (2000/60/EC). Rehber Doküman No: 27. Çevresel Kalite Standartlarının Oluşturulmasına İlişkin Teknik Rehber. Teknik Rapor - 2011 - 055. Erişim adresi:

<https://circabc.europa.eu/sd/a/0cc3581b-5f65-4b6f-91c6-433a1e947838/TGD-EQS%20CIS-WFD%2027%20EC%202011.pdf>

Fenner K, Scheringer M, MacLeod M, Matthies M, McKone T, Stroebe M, Beyer A, Bonnell M, Le Gall AC, Klasmeier J, Mackay D, Van De Meent D, Pennington D, Scharenberg B, Suzuki N ve Wania F (2005) Comparing estimates of persistence and long-range transport potential among multimedia models (Çoklu ortam modelleri arasında kalıcılık ve uzun mesafeli taşıma potansiyeli tahminlerinin karşılaştırılması). Environ Sci Technol 39:1932-42.

Feron VJ ve Groten JP (2002) Toxicological evaluation of chemical mixtures (Kimyasal karışımların toksikolojik değerlendirilmesi). Food Chem Toxicol 40:825-39.

FOCUS (2014). AB Kayıt Sisteminde Pestisitler Üzerine Çevresel Davranış Çalışmalarından Kalıcılığın ve Bozunma Kinetiğinin Tahmin Edilebilmesine İlişkin Genel Rehber. Bozunma Kinetiği üzerine FOCUS Çalışma Grubu Raporu. 18 Aralık 2014. Versiyon 1.1, 440 s. Erişim adresi:

http://eusoils.jrc.ec.europa.eu/public_path/projects_data/focus/dk/docs/FOCUSkineticsvc1.1D_ec2014.pdf

Gobas FA, de Wolf W, Burkhard LP, Verbruggen E ve Plotzke K (2009) Revisiting bioaccumulation criteria for POPs and PBT assessments (KOK'lar ve PBT değerlendirmeleri için biyobirikim kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi). Integr Environ Assess Manag 4:624- 37.

Goss KU, Brown TN ve Endo S (2013) Elimination half-life as a metric for the bioaccumulation potential of chemicals in aquatic and terrestrial food chains (Sucul ve karasal besin zincirlerindeki kimyasalların biyobirikim potansiyeli için bir ölçüt olarak eliminasyon yarı ömrü). Environ Toxicol Chem 32:1663-71.

Gottardo S, Hartmann NB ve Sokull-Kluttgen (2014) Review of available criteria for non-aquatic organism. Part I. Bioaccumulation assessment (Suda yaşamayan organizmalar için mevcut kriterlerin gözden geçirilmesi. Bölüm 1. Biyobirikim değerlendirilmesi). JRC Science and Policy Reports 26802. Erişim adresi:

http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC91426/i4.nbs_pbt_bioaccumulation_n_non-aquatic_part%20i_online.pdf

Harris JC (1990) Rate of hydrolysis (Hidroliz hızı). Kaynak: Lyman WJ, Reehl WF ve Rosenblatt DH (Editörler), Kimyasal Özellik Tahmin Yöntemleri El Kitabı. Organik bileşiklerin çevresel davranışı, Bölüm 7. Am Chem Soc, Washington DC, ABD.

Hendriks AJ, van der Linde A, Cornelissen G, Sijm DTHM (2001) The Power of Size. 1. Rate Constants and Equilibrium Ratios for Accumulation of Organic Substances Related to Octanol- water Partition Ratio and Species Weight (Boyutun Gücü. Oktanol- Su Dağılım Oranı ve Tür Ağırlığı ile İlgili Organik Maddelerin Birikimi için 1. Hız Sabitleri ve Denge Oranları). Environ Toxicol Chem 20:1399-420.

Hilal SH, Karickhoff SW ve Carreira LA (1995) A rigorous test for SPARC's chemical reactivity models: Estimation of more than 4300 ionization pK_as (SPARC'ın kimyasal reaktivite modelleri için zorlu bir test: 4300'den fazla iyonizasyon pK_a değerlerinin tahmini). Quant Struct Act Relat 14:348-55.

Hoke RA, Huggett D, Brasfield S, Brown B, Embry M, Fairbrother A, Kivi M, Leon Paumen M, Prosser R, Salvito D ve Scroggins R (2015) Review of Laboratory-Based Terrestrial Bioaccumulation Assessment Approaches for Organic Chemicals: Current Status and Future Possibilities (Organik Kimyasallar için Laboratuvar Tabanlı Karasal Biyobirikim Değerlendirmesi Yaklaşımlarının İncelenmesi: Mevcut Durum ve Gelecekteki Olasılıklar). Integr Environ Assess Manag 12:109-22.

Honti ve Fenner (2015) Deriving Persistence Indicators from Regulatory Water-Sediment Studies – Opportunities and Limitations in OECD 308 Data (Düzenleyici Su-Çökelti Çalışmalarından Kalıcılık Göstergelerinin Türetilmesi - OECD 308 Verilerindeki Olanaklar ve Sınırlamalar). Environ Sci Technol 49:5879–86.

Houde M, Muir DCG, Kidd KA, Guildford S, Drouillard K, Evans MS, Wang X, Whittle DM, Haffner D ve Kling H (2008) Influence of lake characteristics on the biomagnification of persistent organic pollutants in lake trout food webs (Göl özelliklerinin göl alabalığı besin ağlarında kalıcı organik kirleticilerin biyomagnifikasyonuna etkisi). Environ Toxicol Chem 27:2169-78.

Ingerslev F ve Nyholm N (2000) Shake-Flask Test for Determination of Biodegradation Rates of ¹⁴C-Labeled Chemicals at Low Concentrations in Surface Water Systems (Yüzey Suyu Sistemlerinde Düşük Konsantrasyonlarda ¹⁴C-İşaretli Kimyasalların Biyobzounurluk Hızlarının Belirlenmesine Yönelik Şişe Çalkalama Testi). Ecotoxicol Environ Saf 45:274-83.

IPCS (2010) Risk değerlendirmesinde fizyolojik tabanlı farmakokinetik modellerin karakterizasyonu ve uygulaması. Uyumlaştırma Projesi Belge No. 9. WHO Press, Cenevre, İsviçre. ISBN 978-92-4-150090-6 (erişim adresi: <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj9.pdf>)

Karickhoff SW, Brown DS ve Scott TA (1979) Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments (Hidrofobik kirleticilerin doğal çökeltilere soğurulması). Water Res 13:241-8.

Kelly BC, Gobas FAPC ve McLachlan MS (2004) Intestinal absorption and biomagnification of organic contaminants in fish, wildlife and humans (Balıklarda, vahşi yaşamda ve insanlarda organik kirleticilerin bağırsak emilimi ve biyomagnifikasyonu). Environ Toxicol Chem 23:2324-6.

Khairy M, Weinstein MP ve Lohmann R (2014) Trophodynamic behavior of hydrophobic organic contaminants in the aquatic food web of a tidal river (Bir gelgit nehrinin sucul besin ağındaki hidrofobik organik kirleticilerin trofodinamik davranışı). Environ Sci Technol 48:12533–42.

Kineey CA, Campbell BR, Thompson R, Furlong ET, Kolpin DW, Burkhardt MR, Zaugg SD, Werner SL ve Hay AG (2012) Earthworm bioassays and seedling emergence for monitoring toxicity, aging and bioaccumulation of anthropogenic waste indicator compounds in biosolids-amended soil (Biyo katılarla değiştirilmiş toprakta antropojenik atık gösterge bileşiklerinin toksisitesinin, yaşlanmasının ve biyobirikiminin izlenebilmesi için solucan biyoanalizleri ve fide oluşumu). Sci Total Environ 433:507-15.

Klasmeier J, Matthies M, MacLeod M, Fenner K, Scheringer M, Stroebe M, Le Gall AC, McKone T, Van de Meent D ve Wania F (2006) Application of multimedia models for screening assessment of long-range transport potential and overall persistence (Uzun mesafeli taşımacılık potansiyelinin ve genel sürekliliğin değerlendirilmesi için çoklu ortam modellerinin uygulanması). Environ Sci Technol 40:53-60.

Kwok ESC ve Atkinson R (1995) Estimation of Hydroxyl Radical Reaction Rate Constants for Gas-Phase Organic Compounds Using a Structure-Reactivity Relationship: An Update (Bir Yapı-Reaktivite İlişkisi Kullanarak Gaz Fazlı Organik Bileşikler için Hidroksil Radikal Reaksiyon Hızı Sabitlerinin Tahmini: Güncelleme).

Atmospheric Environment 29:1685-95. [Nihai Rapordan CMA Sözleşmesi No. ARC-8.0-OR'ye uyarlanmıştır, Statewide Air Pollution Research Center, Kaliforniya Üniversitesi, Riverside, CA 92521]

Lyman WJ, Reehl WF ve Rosenblatt DH (1990) Handbook of Chemical Property Estimation, Environmental Behavior of Organic Compounds (Kimyasal Özelliklerin Tahminine İlişkin El Kitabı, Organik Bileşiklerin Çevresel Davranışı), Amerikan Kimya Derneği, Washington DC, ABD.

Mackay D, Paterson S, Di Guardo A, Cowan CE (1996) Evaluating the Environmental Fate of a Variety of Types of Chemicals Using the EQC Model (EQC Modeli Kullanılarak Çeşitli Kimyasal Türlerinin Çevresel Davranışının Değerlendirilmesi). Environ Toxicol Chem 15:1627- 37.

Mackay D, Arnot JA, Gobas FAPC ve Powell DE (2013) Mathematical relationships between metrics of chemical bioaccumulation in fish (Balıklarda kimyasal biyobirikim ölçümleri arasındaki matematiksel ilişkiler). Environ Toxicol Chem 32:1459-66.

Martin JW, Mabury SA, Solomon KR ve Muir DCG (2003a) Dietary accumulation of perfluorinated acids in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (Genç gökkuşağı alabalığındaki (*Oncorhynchus mykiss*) perflorlu asitlerin besinle birikmesi). Environ Toxicol Chem 22:189-95.

Martin JW, Mabury SA, Solomon KR ve Muir DCG (2003b) Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (Gökkuşağı alabalığındaki (*Oncorhynchus mykiss*) perflorlu asitlerin biyokonsantrasyonu ve doku dağılımı). Environ Toxicol Chem 22:196-204.

McLachlan MS, Czub G, Macleod M ve Arnot J (2011) Bioaccumulation of organic contaminants in humans: a multimedia perspective and the importance of biotransformation (İnsanlarda organik kirleticilerin biyobirikimi: çoklu ortam perspektifi ve biyodönüşümün önemi). Environ Sci Technol 45:197-202.

Mekenyan O (2006) Oasis Catabol Yazılımı, Matematik Bilimi Laboratuvarı, Burgaz, Bulgaristan (<http://oasis-lmc.org/>).

Meylan WM ve Howard PH (1993) User's guide for HYDRO (HYDRO için kullanım rehberi). Syracuse Research Corporation. Environ Sci Center, Syracuse, NY, ABD.

Meylan WM ve Howard PH (1994) User's guide for AOPWIN (AOPWIN için kullanım rehberi). Microsoft Windows 3.1 için Atmosferik Oksidasyon Programı, ® Syracuse Research Corporation. Environ Sci Center, Syracuse, NY, ABD.

Meylan WM ve Howard PH (1993) Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone (Hidroksil radikalleri ve ozon ile organik bileşiklerin atmosferik gaz fazı reaksiyon hızının bilgisayarla tahmini). Chemosphere 26:2293- 99.

Müller M (2005) Study for validation of Models for estimation of Atmospheric Degradation Based on data Set of 768 Substances (768 Maddenin Veri Setine Bağlı Atmosferik Bozunmanın Tahmini için Modellerin doğrulanmasına ilişkin bir çalışma). Nihai rapor. Fraunhofer Inst., Schmallenberg, Almanya.

Nordberg M, Duffus JH ve Templeton DM (2004) Glossary of terms used in toxicokinetics (IUPAC recommendations 2003) (Toksikokinetikte kullanılan terimler sözlüğü (IUPAC önerileri 2003)). Pure Appl Chem 76:1033-82.

Ng CA ve Hungebühler K (2014) Bioaccumulation of perfluorinated alkyl acids: observations and models (Perflorlu alkil asitlerin biyobirikimi: gözlemler ve modeller). Environ Sci Technol 48:4637-48.

OECD (1998) Sucul toksisite verilerinin istatistiksel analizi üzerine OECD çalıştay raporu. Test ve Değerlendirme Serileri, N°10. Çevre Sağlığı ve Güvenliği Yayınları. Test ve Değerlendirme Serileri (ENV/MC/CHEM(98)18). Erişim adresi:

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/mc/chem\(98\)18](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/mc/chem(98)18)

OECD (2000a) Test ve Değerlendirme üzerine OECD Serisi, Sayı 22, Dış ortamdaki monolit lizimetre çalışmalarının performansına ilişkin rehber doküman (ENV/JM/MONO(2000)8). Erişim adresi: http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%2820_00%29&doclanguage=en

OECD (2000b) Test ve Değerlendirme üzerine OECD Serisi, Sayı 23, Zor maddelerin ve karışımların sucül toksisite testi hakkında rehber doküman (ENV/JM/ MONO(2000)6). Erişim adresi: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2000\)6](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2000)6)

OECD (2001) Test ve Değerlendirme üzerine OECD Serisi, Sayı 27, Sucül Ortam için Tehlikeli Kimyasalların Sınıflandırılması için Uyumlaştırılmış Sistemin Kullanımına İlişkin Rehber Doküman (ENV/JM/MONO(2001)8). Erişim adresi: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2001\)8&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2001)8&doclanguage=en)

OECD (2002) Test ve Değerlendirme Üzerine OECD Serisi, Sayı 36, PBT/KOK değerlendirmesi kapsamında genel çevresel sürekliliğin ve uzun süreli taşımanın tahmin edilebilmesi için çoklu ortam modellerinin kullanımına ilişkin OECD/UNEP çalıştay raporu (ENV/JM/MONO(2002)15). Erişim adresi: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2002\)1_5&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2002)1_5&doclanguage=en)

OECD (2006) OECD Bakış Açısı ve LRTP Tarama Aracı 2.0. Yazılım ve El Kitabı, OECD, Paris. Erişim adresi: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-pov-and-lrtp-screening-tool.htm>

OECD (2016) Test ve Değerlendirme Üzerine OECD Serisi, Sayı 232, Pestisitler Üzerine Seriler Sayı 82. Pestisit Karasal Saha Dağılımı Çalışmalarının Yürütülmesine İlişkin Rehber Doküman (ENV/JM/MONO(2016)6). Erişim adresi: <http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO%282016%29&doclanguage=en>

OECD (2017) (Taslak) OECD Test Rehberi 305'in Balık biyobirikimine ilişkin yönleri hakkında rehber doküman. OECD Çevre, Sağlık ve Güvenlik Yayınları, Test ve Değerlendirme Serisi, Paris, Fransa. Erişim adresi: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-on-testing-and-assessment-adopted-guidance-an-dreviewdocuments.htm>

Paris DF ve Wolfe NL (1987) Relationship between properties of a series of anilines and their transformation by bacteria (Bir dizi anilinin özellikleri ile bunların bakteriler tarafından dönüştürülmesi arasındaki ilişki). Appl Environ Microbiol 53:911–6.

Paris DF, Wolfe NL, Steen WC ve Baughman GL (1983) Effect of Phenol Molecular Structure on Bacterial Transformation Rate Constants in Pond and River Samples (Fenolün Molekül Yapısının Göl ve Nehir Örneklerinde Bakteriyel Dönüşüm Hızı Sabitleri Üzerindeki Etkisi). Appl Environ Microbiol 45:1153–5.

Pavan M ve Worth AP (2006) Biyobzounurluk için QSAR Modellerinin İncelenmesi, EUR 22355 EN. Erişim adresi: https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive-toxicology/doc/QSAR_Review_Biodegradation.pdf

Peijnenburg WJGM, de Beer KGM, de Haan MWA, den Hollander HA, Stegeman MHL ve Verboom H (1992) Development of a structure-reactivity relationship for the photohydrolysis of substituted aromatic halides (Yer değiştirmiş aromatik halojenürlerin fotohidrolizi için bir yapı-reaktivite ilişkisinin geliştirilmesi). Environ Sci Technol 11:2116–21.

Pirovano A, Brandmaier S, Huijbregts MA, Ragas AM, Veltman K, Hendriks AJ (2016) QSARs for estimating intrinsic hepatic clearance of organic chemicals in humans (İnsanlarda organik kimyasalların içsel hepatik klirensini tahmin etmek için QSAR modelleri). *Environ Toxicol Pharmacol* 42:190-7.

Princz JI, Bonnell M, Ritchie EE, Velicogna J, Robidoux PY ve Scroggins RP (2014) Estimation of the bioaccumulation potential of a non-chlorinated bisphenol and an ionogenic xanthene dye to *Eisenia andrei* in field-collected soils, in conjunction with predictive in-silico profiling (Tahmine dayalı in silico profil oluşturma ile birlikte, klorlanmamış bir bisfenol ve bir iyonojenik ksanten boyasının tarladan toplanmış topraklardaki *Eisenia andrei*'de biyobirikim potansiyelinin tahmini). *Environ Toxicol Chem* 33:308-16.

SCHER (2008) Yüzey Aktif Maddelerin Anaerobik Bozunması ve Yüzey Aktif Madde Olmayan Organik Bileşenlerin Biyobozunurluğuna İlişkin Görüş, 17 Kasım 2008 tarihinde 26. genel kurulda kabul edilmiştir. Erişim adresi: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_109.pdf

Schoorl M, Hollander A, van de Meent D (2016) SimpleBox 4.0: Kimyasal maddelerin davranışının değerlendirilmesi için bir çoklu ortam kütle dengesi modeli. RIVM Raporu 2015-0161, 90 s. Erişim adresi: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0161.pdf>

Shrestha P, Junker T, Fenner K, Hahn S, Honti M, Bakkour R, Diaz C ve Hennecke D (2016) Simulation Studies to Explore Biodegradation in Water-Sediment Systems: From OECD 308 to OECD 309 (Su-Çökelti Sistemlerindeki Biyobozunurluğu Keşfetmeye Yönelik Simülasyon Çalışmaları: OECD 308'den OECD 309'a). *Environ Sci Technol* 50:6856-64.

Sijm DTHM, Verberne ME, De Jonge WJ, Pärt P ve Opperhuizen A (1995) Allometry in the uptake of hydrophobic chemicals determined in vivo and in isolated perfused gills (İn vivo ve izole yayılmış solungaçlarda belirlenen hidrofobik kimyasalların alımında allometri). *Toxicol Applied Pharmacol* 131:130-5.

Stegeman MHL, Peijnenburg WJGM ve Verboom H (1993) A quantitative structure-activity relationship for the direct photohydrolysis of meta-substituted halobenzene derivatives in water (Meta yer değiştirmiş halobenzen türevlerinin sudaki doğrudan fotohidrolizi için nicel bir yapı-aktivite ilişkisi). *Chemosphere* 5:837-49.

Stevenson FJ (1982) Organic matter reactions involving pesticides in soil (Toprakta pestisit içeren organik madde reaksiyonları). Kaynak: Stevenson FJ (Ed.) *Humus Chemistry: Genesis, Composition, Reactions* (Humus Kimyası: Oluşum, Kompozisyon, Reaksiyonlar). Wiley Interscience Publication, John Wiley & Sons, Chichester, Birleşik Krallık, s. 403-419.

Stroebe M, Scheringer M ve Hungerbühler K (2004) Measures of Overall Persistence and the Temporal Remote State (Genel Kalıcılık ve Uzaktaki Geçici Durum Ölçüleri). *Environ Sci Technol* 38:5665-73.

ABD EPA (2000) K_{ow} için Nicel Özellik Tahmini (KOWWin).

van den Brink NW, Arblaster JA, Bowman SR, Condor JM, Elliott JE, Johnson MS, Muir DCG, Natal-da-Luz T, Rattner BA, Sample BE ve Shore RF (2016) Use of terrestrial field studies in the derivation of bioaccumulation potential of chemicals (Karasal saha çalışmalarının kimyasalların biyobirikim potansiyelinin türetilmesinde kullanılması). *Integr Environ Assess Manag* 12:135- 45.

Webster E, MacKay D ve Wania F (1998) Evaluating environmental persistence (Çevresel kalıcılığın değerlendirilmesi). *Environ Toxicol Chem* 17:2148-58.

Yonezawa Y, Urushigawa Y (1979a) Chemico-biological interactions in biological purification systems V. Relation between biodegradation rate constants of aliphatic alcohols by activated sludge and their partition coefficients in a 1-octanol-water system (Biyolojik arıtma sistemlerinde kimyasal-biyolojik etkileşimler V. Aktif çamurla alifatik alkollerin biyobozunurluk hızı sabitleri ile 1-oktanol-su sistemindeki dağılım katsayıları arasındaki ilişki). *Chemosphere* 8:139-42.

Yonezawa Y ve Urushigawa Y (1979b) Chemico-biological interactions in biological purification systems VI. Relation between biodegradation rate constants of di-n-alkyl phthalate esters and their retention times in reverse phase partition chromatography (Biyolojik arıtma sistemlerinde kimyasal-biyolojik etkileşimler VI. Di-n-alkil ftalat esterlerin biyobozunurluk hızı sabitleri ile ters fazlı dağılım kromatografisinde tutulma süreleri arasındaki ilişki). Chemosphere 8:317-20.

Ekler

- Ek R.11—1:** PBT değerlendirmesine ilişkin sınırlı biyokonsantrasyon göstergeleri
- Ek R.11—2:** Test sırasında özel dikkat gerektiren maddelerin değerlendirilmesi
- Ek R.11—3:** UVCB petrol maddelerinin PBT değerlendirmesi
- Ek R.11—4:** Bentik ve karasal omurgasız türleri (BSAF) ile biyokonsantrasyon çalışmaları

Ek R.11—1: PBT değerlendirmesine ilişkin sınırlı biyokonsantrasyon göstergeleri.

Özet

Bu doküman ilk olarak, maddelerin çevresel güvenliğinin değerlendirilmesinde alternatiflerin kullanımına ilişkin bir ECETOC raporunun bir parçası olarak hazırlanmıştır (ECETOC, 2005). Daha sonra, kalıcı, biyobirikimli ve toksik (PBT) ve çok kalıcı/çok biyobirikimli (vP/vB) maddelere (PBT çalışma grubu) hitap eden TC NES (Yeni ve Mevcut Maddeler için Teknik Komite) alt grubu, önerileri değerlendirmiştir ve bunların bir maddenin bir tarama PBT/vPvB listesine yerleştirilip yerleştirilmeyeceğini ve/veya B/vB olup olmadığını belirlemek için test edilmesi gerekip gerekmediğini belirleme stratejisinin bir parçası olarak kullanılıp kullanılmayacağını kabul etmiştir. Doküman, PBT WG'deki tartışmaların bir sonucu olarak değiştirilmiştir ve sıradaki, PBT'ler üzerinde TC-NES WG tarafından tartışılan metnin son sürümüdür.

Aşağıdaki göstergeler kesin olarak değerlendirilmemelidir, ancak diğer bilgilerle birlikte (örneğin, toksikokinetik ve/veya kronik memeli çalışmalarından elde edilen veriler) değerlendirilmelidir. Çok düşük alımı veya hiç alımın olmadığını ve/veya kronik sistemik toksisite olmadığını gösteren bu tür veriler, aşağıdaki rehber göstergelerin kullanımına olan güveni artıracaktır. PBT'lere ilişkin TC-NES WG, bu nedenle maddeler değerlendirilirken uzman görüşü kullanılarak aşağıdaki geçici göstergeleri duruma göre dikkate alacaktır (her terim, bunların tanımı ve türetilmesinin yanı sıra önerilen değerler daha sonra tartışılacaktır).

Bir madde, bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı dahilinde ve uzman kararı ile aşağıdaki kanıt türleri kullanılarak **B değildir** olarak değerlendirilebilir (yani BCF > 2.000 olması olası değildir):

- 1. 1.7 nm'den büyük ortalama maksimum çap (D_{maks} ortalama) artı 1100'den büyük molekül ağırlığı⁴⁵**
- 2. 4.3 nm'den büyük maksimum molekül uzunluğu (MML) ⁴⁶**
- 3. Oktanol-su dağılım katsayısı, Log₁₀ (Log K_{ow}) > 10**
- 4. Oktanolde ölçülen çözünürlük (mg/L) < 0.002 mmol/L × MW (g/mol) (gözlemlenen toksisite veya diğer biyobirikim göstergeleri olmadan)**

Yukarıdaki 2, 3 ve 4 göstergelerine ilave olarak ve yine bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı dahilinde ve uzman görüşü ile, bir maddenin muhtemelen **vB değildir** (yani BCF > 5.000 olması olası değildir) olarak kabul edilmesi için bir gösterge mevcuttur:

- 1.7 nm'den büyük bir $D_{maks. ort.}$ artı 700'den büyük bir molekül ağırlığı⁴⁵

Yukarıdaki göstergeler kullanılırken, 1 ve 2'nin genel olarak alımın önündeki potansiyel engeller olarak kabul edildiğine dikkat edilmelidir; 3, alım, dağılım ve yararlanılabilirliğin genel bir göstergesi (yani organizmanın lipid içeren kısımlarındaki biyobirikimin) ve dördüncü parametre lipid dokularındaki potansiyel yığın depolamanın göstergesi olarak kabul edilir.

⁴⁴ Lütfen bu Rehber'in ilk revizyonu sırasında TC-NES PBT WG metninde yalnızca yazımsal değişikliklerin yapıldığını unutmayınız.

⁴⁵ Ortalama maksimum çap için 1.7 nm gösterge değerinin OASIS'in D_{maks} tanımlayıcısı kullanılarak elde edildiğini lütfen unutmayınız. Ancak, Çevre Ajansı'ndan (2009) farklı yazılım araçlarının kullanılmasının aynı madde için değişken sonuçlara yol açabileceği görülmektedir.

⁴⁶ Lütfen bu gösterge değerinin küçük bir veri setine dayandığını ve bu Rehber'in ilk revizyonunda (v2.0 - Kasım 2014) danışılan Ortak Uzman Grubu tarafından kararlaştırıldığı üzere bu Rehber'de önerilmeyeceğini unutmayınız.

Balıklarda yüksek biyodönüşüm/metabolizasyon oranının kanıtı, yukarıda belirtilen göstergeleri desteklemek için kullanılabilir. Memeli türlerindeki benzer kanıtlar da düşünülebilir, ancak memeli türlerinin maddeleri balıklardan daha yüksek oranda dönüştürebilmesi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süre maruz kaldıktan sonra balıklarda veya memelilerde önemli miktarda alımın kanıtı, yukarıdaki 1-3 göstergelerinin kullanılmaması gerektiği anlamına gelecektir.

Tartışma

Maddelerin biyokonsantre olma potansiyelinin değerlendirilmesi - azaltılmış veya engellenmiş alıma ilişkin göstergeler

Bir (sucul) organizmadaki bir maddenin biyokonsantrasyonunun (yani BCF) veya biyobirikiminin (yani BAF) büyüklüğü, hayvanın vücudundaki maddenin konsantrasyonunun çevreninkine veya besininkine oranıyla tahmin edilir. BCF veya BAF, bir hayvanın çevresindeki ortamdan veya besinlerden bir madde alındığında meydana gelen dört işlemin sonucudur. BCF, alımın yalnızca sulu maruz kalma yoluyla olduğu süreci ifade eder, BAF birden fazla alım yolunu göz önünde bulundurur. Dört süreç şunlardır:

- Emilim - bir maddenin besin, su, hava, çökelti veya toprak yoluyla alınmasından sonra, biyolojik bir membrandan sistemik dolaşıma taşınması (örneğin, balık solungaçları, bağırsakları, cildi boyunca) (Hodgeson ve Levi, 1994).
- Dağılım - emildikten sonra, bir madde vücutta dolaşım için plazma proteinlerine ve ayrıca yağ veya kemik gibi doku bileşenlerine bağlanabilir. Madde bir dokuda dağılabilir ve toksik bir cevap ortaya çıkarabilir; diğer dokular kalıcı alıcılar veya dolaşıma yavaş salım sağlayan geçici depolar olarak işlev görebilir (Hodgeson ve Levi, 1994).
- Metabolizma - bir dokuya ulaştıktan sonra enzimler maddeyi biyodönüşüme uğratabilir. Faz I sırasında, normalde moleküle, suda çözünürlüğünü artıran ve onu Faz II reaksiyonları için uygun bir substrat haline getiren bir polar grup eklenir. Faz II'de, değiştirilmiş molekül bir endojen substrat ile birleşir ve normal olarak kolay bir şekilde atılır. Metabolizma genellikle bir detoksifikasyon mekanizmasıdır, ancak bazı durumlarda metabolizma ana bileşiği aktive edebilir ve ara ürünler veya nihai ürünler toksisiteye neden olabilir (Hodgeson ve Levi, 1994).
- Boşaltım - benzer özelliklere sahip bir madde (başta suda çözünürlük), endojen atığa aynı mekanizmalarla elimine edilir. Besinsel yararı olan maddeler parçalanabilir ve sonunda CO₂ olarak dışarı verilebilir; uçucu maddeler de doğrudan akciğerler yoluyla solunabilir, plazmada serbestçe çözünür olan polar moleküller böbrek filtrasyonu yoluyla uzaklaştırılır ve idrara geçirilir. Yağda çözünen maddeler konjuge olabilir ve safra (dışkı) ile atılabilir (Hodgeson ve Levi, 1994).

Boşaltıma ilave olarak, diğer eliminasyon işlemlerinin hızları büyüme hızına bağlı seyreltme ile aynı büyüklükte olduğunda organizmanın büyümesi organizmadaki madde konsantrasyonunun azaltılmasıyla ilgili olabilir. Gestasyon veya laktasyon aracılığıyla yavrulara madde transferi yoluyla gerçekleşen eliminasyon da önemli olabilir.

Bu bölüm, bir maddenin emilimini ve dağılımını sınırlayan, bir maddenin alımını, dağılımını veya vücut yükünü yeterince engelleyecek ve böylece BCF'nin hiç sorun olmadığı veya sınırlı bir sorun olduğu varsayılacak çeşitli kimyasal özellikleri açıklamaktadır. Metabolizma, boşaltım süreçleri ve büyüme de BCF/BAF'de bir azalmaya yol açar, ancak bu yazıda tartışılmamıştır.

Düzenleyici kapsam

Bu metin, B veya vB değerlendirmesine odaklanarak, maddelerin Avrupa PBT ve vPvB değerlendirmesi bağlamında görülmelidir. Mevcut durumda, bir maddenin hesaplanmış veya ölçülmüş $BCF > 2.000$ değeri varsa, B kriterini karşılar. Hesaplanan veya ölçülen $BCF > 5.000$ ise, vB kriterini karşılar. Tarama eşik değerine bağlı olarak, bir madde (tahmin edilen) $\log K_{ow} > 4.5$ olduğunda B veya vB olabilir. Bu durumda, bir madde B veya vB için tarama kriterini karşılıyorsa ve aynı zamanda (çok) kalıcı olduğu veya muhtemelen kalıcı olduğu gösteriliyorsa, biyobirikim potansiyelinin daha fazla değerlendirilmesi gerekir. Bu, alım ve metabolizma potansiyeli dikkate alınarak (Q)SAR modellerine ve biyobirikim modellerine göre biyobirikim potansiyelinin eleştirel incelemesini içerebilir (EC, 2003). Böyle bir değerlendirmenin sonucu o kadar belirsiz olabilir ki, maddenin B veya vB olup olmadığını belirlemek için daha fazla biyokonsantrasyon veya biyobirikim testinin yapılması gerekebilir.

BCF'yi belirlemek için deneysel testler

Balıklarda BCF'nin incelenmesine ilişkin standart test OECD Test Rehberi 305'tir (biyokonsantrasyon testi rehberi). Bu rehberde, BCF, 28 güne kadar bir ilk alım fazı ve ardından temiz suda bir arınma fazı ile bir maruz kalma rejimi kullanılarak deneysel olarak tahmin edilmiştir. BCF, C_f/C_w oranından (C_f : kararlı durumda balıktaki test maddesinin konsantrasyonu; C_w : maruz kalma fazındaki (su) test maddesinin konsantrasyonu) veya K_u/K_d oranından (K_u : alım için hız sabiti ve K_d : arınma için hız sabiti; birinci dereceden olması koşuluyla - bir ortam kinetiği geçerlidir) tahmin edilebilir. Maddelerin B veya vB için tarama eşik değerini karşıladığı durumlarda, bu maddelerin çok hidrofobik olması ve suda çok az çözünürlüğe sahip olması muhtemeldir. Bu özelliklerden dolayı, onları bir OECD Test Rehberi 305 çalışması gibi sulu maruz kalma sistemlerinde test etmek çok zor olabilir. Alternatif olarak, yakın zamanda geliştirilmiş bir beslenme testi (Anonim, 2004), besin yoluyla biyobirikim potansiyelinin belirlenmesi veya bir BCF'nin tahmin edilebilmesi için veri üretmek amacıyla kullanılabilir. Bununla birlikte, hidrofobik maddelerin BCF'sini belirlemek için birçok çalışma, sulu maruz kalmanın ardından gerçekleştirilmiştir. Bu tür çalışmaların yorumlanması özenle yapılmalıdır. Bu tür çalışmaların çoğu, OECD Test Rehberi 305'in önceki sürümleri izlenerek gerçekleştirilmiştir ve aşağıdaki olası yabancı unsurları veya eksiklikleri içerebilir:

- Maddelerin taneciğe ve çözünmüş (organik) maddeye emilmesinden kaynaklanan 'gerçek' sulu konsantrasyonun ölçülmesindeki zorluklar;
- Test maddesinin sudaki kararsız konsantrasyonu ve bu nedenle oldukça dalgalı maruz kalma koşulları
- Test maddesinin cam duvarların veya diğer malzemelerin yüzeyine tutunması
- Buharlaştırma
- Test maddesinin suda çözünürlüğünün açıkça üzerindeki konsantrasyonlarda, normalde BCF'nin olduğundan az tahmin edilmesine yol açacak dağıtıcıların veya araçların dahil edilmesi yoluyla test etme
- Bir BCF'nin balık ve sudaki konsantrasyon arasındaki oran olarak, ancak kararlı olmayan koşullar altında belirlenmesi

Moleküler boyutlar ve azaltılmış alım arasındaki ilişkileri araştıran çalışmaların çoğunda, yani beklenenden 'daha düşük' BCF değerlerine bağlı olarak, yukarıda belirtilen bazı eksikliklerin veya yabancı unsurların oluşumunu veya azalmış alımı hariç tutmanın her zaman mümkün olmadığını anlamak önemlidir. Bu nedenle, geçmişte önerilen molekül boyutları veya kütle ile ilgili ve azaltılmış alım olduğunu iddia eden kurallar eleştirel bir şekilde gözden geçirilmelidir.

Bazı çalışmalar, deneysel biyokonsantrasyon çalışmalarına dayanarak azaltılmış bir alım önermiştir. Azaltılmış alım bu durumda genel olarak balık solungaçları yoluyla azaltılmış alım anlamına gelir.

Bu, bağırsak alımı yoluyla, yani diğer alım mekanizmalarının bir rol oynayabileceği besinlerden alımın azalacağı veya hiç alınmayacağı anlamına gelmez. Bununla birlikte, bu ilave alım mekanizmalarının biyobirikimde ne ölçüde rol oynadığı, balıklar ve suda yaşayan omurgasızlar için yetersiz bir şekilde ölçülmüştür. Bununla birlikte, solungaçla nefes alan organizmalar için bile (ancak, özellikle besin zincirinde daha yüksek yırtıcı balıklar için) besin yoluyla önemli ölçüde biriken, oldukça kalıcı ve hidrofobik bazı maddeler için kanıt vardır.

Emilim mekanizmaları

Bir maddenin ilk maruz kalma noktasından hareket veya depolama alanına izlediği yol, bir dizi dokudan geçişi içerir ve her adım, maddenin her biri farklı lipid türleri ve proteinleri içeren birden çok membranöz bariyerden (örneğin, mukoza, kılcık duvar, hücre zarı) geçmesini içerir. Bir bileşiğin çevreden vücuda emilimi için dört ana mekanizma çalışır (Hodgeson ve Levi, 1994):

Pasif taşıma - moleküller hücre zarlarından hücreye yayılır ve hücreler arasında geçiş yapabilirler.

Aktif taşıma - pasif taşıma gibi, çok çeşitli maddelerin emilmesi ve atılması için her iki yönde de çalışır. Bu özel protein veya taşıyıcı aracılı taşıma, temel besinlerin gastrointestinal emilimi için önemlidir. Nadir durumlarda, toksik maddeler hücreye aktif olarak taşınabilir. Bir P-glikoprotein gibi dışarı atılan proteinler, molekülleri hücre dışına gönderir. Bu mekanizmanın özgüllüğü nedeniyle, genel olarak modellenemez.

Filtreleme - küçük moleküller kanallardan geçebilir, ancak molekül ağırlıkları (MW) 100 g/mol'den büyük olan moleküller harihtir. Çoğu bileşiğin bu gözenekler yoluyla sınırlı erişimi vardır; filtrasyon, eliminasyon için emilimden daha önemli kabul edilir.

Endositoz - hücre zarı, zehirli maddeyi yutmak ve zar boyunca aktarmak için zehirli maddenin etrafından akar. Bu mekanizma, yaklaşık 40.000 g/mol MW olan karragenanlar gibi toksik maddeler için izole edilmiş durumlar dışında nadirdir.

Bu ek, çoğu toksik madde için önemli emilim mekanizması olarak pasif taşımaya odaklanmaktadır. Bu mekanizma, bir membranda basit difüzyonu etkileyen fiziko-kimyasal parametreleri belirlemek için yapılan son çalışmalar nedeniyle modellenen tek mekanizmadır.

Molekül özellikleri

Lipinski ve ark. (1997) ilk olarak 2.200'den fazla ilaç geliştirme testi kullanarak bağırsak lümeni boyunca çözünürlüğü ve emilimi etkileyen beş fiziko-kimyasal özelliği tanımlamıştır. Bu özellikler titizlikle gözden geçirilmiştir (Wenlock ve ark., 2003; Proudfoot, 2005), memelilerde emilimin tahmin edilebilmesi için ticari modellerin geliştirilmesi amacıyla kullanılmıştır ve insanlar ile veterinerlik farmasötik endüstrisi tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Balıklarda emilim, dağılım, metabolizma ve boşaltım (ADME) süreçlerinde daha az araştırma yapılmasına rağmen, veriler, aşağıda açıklandığı gibi, tüm omurgalılar arasında önemli benzerlik olduğunu göstermektedir.

"Lipinski'nin 5 Kuralı" az çözünürlük tahminine ve kimyasal yapıdan az emilime veya geçirgenliğe izin verir. Bir madde, 5'ten fazla Hidrojen (H) bağı vericisi, 10 H bağı alıcısı içerdiğinde, molekül ağırlığı > 500 olduğunda ve bir Log K_{ow} > 5'e sahipse, bu maddenin farmakolojik veya toksik cevaba neden olacak kadar yeterli miktarlarda biyolojik membrandan geçmesi olası değildir (Lipinski ve ark., 1997) Wenlock ve ark. (2003), yaklaşık 600 ilave madde üzerinde çalışmış ve emilen bileşiklerin % 90'ının < 4 Hidrojen (H) bağı vericiye, < 7 H bağı alıcıya, < 473 molekül ağırlığına ve Log D < 4.3'e sahip olduğunu bulmuştur. Vieth ve ark. (2004) ve Proudfoot (2005) tarafından gerçekleştirilen daha yeni bir çalışma (2004) daha düşük sayıları desteklemektedir. Molekül yükü ve dönme bağlarının sayısı, bir zardan pasif difüzyon veya hücreler arasındaki difüzyon yoluyla emilimi de etkileyecektir.

Yaklaşık 6.000 madde üzerinde yapılan bu çalışmalar, genellikle bağırsak duvarı boyunca oral olarak alınan ilaçların emilimine odaklanmış olsa da, memelilerin ve balıkların doku yapılarındaki benzerlik, balıklardaki emilimin tahmin edilebilmesi için denklemlerin ve kavramların yeniden uygulanabileceğini belirtmektedir.

Bir dokunun 'sızdırması' veya bir maddenin içinden pasif olarak yayılmasına izin verme yeteneği, trans-epitel elektrik direnci (TEER) kullanılarak ölçülebilir ve doku yeteneklerinin karşılaştırılabilmesi için kullanılabilir. Düşük bir TEER değeri, dokunun daha yüksek emilim potansiyeline sahip olduğunu gösterir. Veriler, balıkların ve memeli bağırsaklarının eşit derecede "sızdıran" olduğunu ve balık solungaçlarının memeli kan beyin bariyerine benzer şekilde daha kısıtlayıcı olduğunu göstermektedir ([Tablo R.11-8](#)). Tablo aynı zamanda P-glikoprotein'in tespit edilip edilmediğini ve dokuda fonksiyonel olarak aktif ve dışa atılan bir protein olup olmadığını da gösterir.

Tablo R.11—8: Doku emilimi potansiyelleri

Doku	P-glikoprotein atımı?	TEER ohm cm ²	Referanslar
Balık bağırsağı	Evet	25-50	Trischitta ve ark. (1999)
Memeli bağırsağı	Evet	20-100	Okada ve ark.. (1977); Sinko ve ark. (1999)
Kan-beyin bariyeri	Evet	400-2000	Borchardt ve ark. (1996)
Balık solungacı	Evet	3500	Wood ve Pärt, 1997
İnsan cildi	Hayır	20.000	Potts ve Guy (1997)

Oktan-ol-su dağılım katsayısı (Log K_{ow})

Dimitrov ve ark. (2002) tarafından kullanılan veritabanının bir değerlendirmesini takiben Log K_{ow} için 10'luk bir sınır önerilmiş olup, *Kanıt Ağırlığı* şemasında kullanılan bir maddenin B/vB olmayabileceği gözlemini desteklemektedir (bkz. [Ek R.11-1 Ek 1](#)).

Log K_{ow} değerinin 8'in üzerinde çok az güvenilir ölçüm değeri olduğu ve bu bölgedeki ölçümlerin çok zor olduğu unutulmamalıdır ([BG ve KGD Rehberi](#), Bölüm R.7a'da Başlık R.7.1.8'e bakınız). Sonuç olarak, 8'in üzerindeki ölçülen değerler, güvenilirlikleri açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu veri eksikliğinin bir sonucudur, Log K_{ow} değerini tahmin eden çoğu model, Log K_{ow} değerini 8'in üzerinde doğrulanmaz. Bu tür tahminler bu nedenle nitel terimlerle değerlendirilmelidir. [Ek R.11-1](#), [Ek 1](#)'de açıklandığı gibi, mevcut sınırlı bilgiye (hem ölçülen Log K_{ow} değerine hem de BCF değerlerine göre) bağlı olarak, 10 veya daha yüksek hesaplanmış bir Log K_{ow} azaltılmış biyokonsantrasyon göstergesi olarak alınır.

Molekül boyutu

Molekül boyutu, tek başına molekül ağırlığından ziyade, molekül şeklini ve esnekliğini açıkça göz önünde bulunduran daha rafine bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Ancak aşağıdaki bölümde belirli tanımlamalara ihtiyaç vardır;

- Maksimum molekül uzunluğu (MML) - molekülün içinde bulunduğu en küçük kürenin, yazıldığı gibi, yani konformerlerini göz önünde bulundurmaya göre
- Maksimum çap, D_{maks} - molekülün yerleştirilebileceği en küçük kürenin çapı. Çoğunlukla bu, özellikle katı moleküller için maksimum molekül uzunluğu ile aynı olacaktır. Bununla birlikte, esnek moleküller değerlendirildiğinde, enerji açısından makul konformerler mevcut olabilir ve bunun için çok farklıdır. Dokümanda, "enerjisel olarak kararlı" konformerler için bu D_{maks} için ortalama değer (yani D_{maks}. ort.) kullanılmıştır.

- (Maksimum) Kesit çapı - molekülün yerleştirilebileceği en küçük silindirin çapı. Yine farklı konformerler, farklı kesit çaplarına sahip olacaktır.

Bu tanımlar, hesaplamaları için kullanılabilecek yazılım örnekleri ile birlikte bu Ek'in Ek 2'sinde grafiksel olarak gösterilmiştir.

Tartışmalarda, çeşitli değerlere atıfta bulunulmasına rağmen, PBT WG ilk olarak bu değerlerin muhtemelen deneyim ve mevcut veriler arttıkça değişeceğini ve ikinci olarak bir molekülün $D_{maks.}$ için gerçek değerinin kullanılan konformere ve kullanılan yazılımın derecesine bağlı olduğunu kabul etmiştir. Verileri yorumlarken bu belirsizliklerin dikkate alınması gerekir.

Oppenhuizen ve ark. (1985), sulu maruz kalmanın ardından 0.95 nm'lik solungaç membran geçirgenliği için sınırlayıcı bir molekül boyutu bulmuştur. Poliklorlu naftalinler (PCN) üzerine yaptıkları çalışmada, biyokonsantrasyon, artan hidrofobiklik (yani klorlama derecesi), klorlu benzenlerin ve bifenillerin alımıyla karşılaştırılabilir alım ve eliminasyon hızı sabitleriyle artmıştır. İncelenen PCN türdeşleri için, BCF değerleri artan hidrofobiklik ile daha yüksek Log K_{ow} değerlerine (> 105) ulaşmıştır. Daha yüksek K_{ow} değerlerinde daha fazla artış gözlenmemiştir. Hepta- ve oktakloronaftalenler için balıklarda tespit edilebilir konsantrasyonlar bulunmamıştır. Biyokonsantrasyon artışının yokluğunun, hepta- ve oktakloronaftalenlerin solungaç lipit membranına nüfuz edememesine bağlı olduğu, bu bileşiklerin molekül boyutundan dolayı ilave klor atomlarının sterik engellenmesiyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür.

Bir molekülün biyolojik (lipit) membranı geçme yeteneğini sınırlayan enine kesit çapı olarak 0.95 nm'lik bir sınır önerilmiştir.

Anliker ve Moser (1987), balıklarda azo pigmentlerinin biyokonsantrasyon sınırlarını ve bunların dağılım katsayısı ile sudaki ve oktanoldeki çözünürlükleri ile ilişkisini incelemiştir. Bir tetrakloroizozindolinon tipinin ve bir fenil azo-2-hidroksi-naftoikasit tipinin oktanoldeki az çözünürlükleri sırasıyla < 1 mg/L ve < 0.1 mg/L olmuştur. Kesit çapları sırasıyla 0.97 nm ve 1.68 nm olarak tespit edilmiştir.

Bu maddeler için hesaplanan yüksek Log K_{ow} değerine rağmen, deneysel olarak belirlenen Log BCF değerleri sırasıyla 0.48 ve 0.70 bulunmuştur. Yüksek Log K_{ow} ve düşük BCF'nin bu belirgin tutarsızlığının açıklaması, bu pigmentlerin n-oktanoldeki düşük çözünürlükleri (bir sonraki alt bölüme bakınız) ve büyük molekül boyutları ile belirlenen sınırlı emilimi ve yağ (lipit) depolama potansiyelidir.

Anliker ve ark. (1988), balıklardaki deneysel BCF değerlerinin bilindiği 23 dağıtıcı boyarmadde, iki organik pigment ve bir floresan beyazlatıcı ajanı değerlendirmiştir. Karşılaştırma için on altı halojenlenmiş aromatik hidrokarbon dahil edilmiştir. Moleküllerin boyutunu parametre haline getirebilmek için iki özellik seçilmiştir: moleküllerin molekül ağırlığı ve kuvvet alanı hesaplamaları ile optimize edilmiş biçimlendirmeler üzerinde ölçülen ikinci en büyük van der Waals çapı (Oppenhuizen ve ark., 1985). Dağıtıcı boyarmaddelerin hiçbirisi, hatta Log $K_{ow} > 3$ değerine sahip son derece lipofilik olanlar bile, balıklarda önemli ölçüde birikmemiştir. Büyük molekül boyutlarının, biyolojik membranlardan etkili geçişlerini önlemek ve bu nedenle maruz kalma sırasında alımlarını sınırlandırmak için önerilmiştir. Anliker ve ark. (1988), molekül ağırlığı 450'den büyük olan 1.05 nm'nin üzerindeki ikinci en büyük enine kesitin organik renklendiriciler için biyokonsantrasyon eksikliğini ortaya koyacağını öne sürmüştür. Deneyler sulu çözünürlüğü aşan maruz kalma konsantrasyonlarında gerçekleştirildiğinden, bu makalelerde BCF değerlerinin gerçek değerine ilişkin bazı şüpheler ortaya çıksa da, veriler daha büyük moleküllere ilişkin azaltılmış alım için altta yatan hipotezi desteklemektedir.

Molekül boyutlarını ele alan diğer çalışmalar arasında Oppenhuizen ve ark. (1987), zincir uzunluğunun değişkenlik gösterdiği doğrusal ve halkalı polidimetilsiloksanlar (PDMS veya "silikonlar") ile yapılan bir dizi biyobirikim ve biyokonsantrasyon çalışmalarına dayanarak, 4.3 nm'den büyük bir maddenin, solungaçlardan veya bağırsakta membranları hiç geçmeyeceğini öne sürmüştür. Böylesine büyük maddelerin geçişine izin vermek pek olası değildir çünkü bu, lipit zarının tüm iç kısmının bozulacağı anlamına gelir. Balıkta 1.050 molekül ağırlığına sahip maddelerden biri bulunduğundan, molekül ağırlığı azalmış alımı açıklamamıştır. Bu maddelerin enine kesit çapları, güçlü bir şekilde biyobirikim yapabilen PCB maddelerinin kesit çaplarından daha küçük veya bunlara eşit olduğundan, bu

maddelerin azaltılmış alımını tek başına açıklamayabilir.

Opperhuizen ve ark. (1987) ayrıca Hardy ve ark. (1974) kodlamada C₂₇H₅₆'dan daha uzun alkanlar için uzun zincirli alkanların alımının bozulduğunu belirtmiştir. Bu zincir uzunluğu, azaltılmış alımın gözlemlendiği PDMS türünün uzunluğuna eşit olan 4.3 nm'lik bir molekül boyutuna, yani molekül uzunluğuna karşılık gelir.

Loonen ve ark. (1994), poliklorlu dibenzo-p-dioksinlerin ve poliklorlu dibenzofuranların biyokonsantrasyonunu incelemiştir ve yanal olarak yer değiştirmiş (2,3,7,8 ikame edilmiş) olanların biyokonsantre olduğunu, yanal olarak yer değiştirmemiş olanların biyokonsantre olmadığını bulmuştur. Bunun ana nedeni metabolizmaya atfedilmiştir (daha önce Opperhuizen ve Sijm, 1990 ve Sijm ve ark., 1993b tarafından rapor edilmiştir), ancak düşük lipit çözünürlüğü ve düşük membran geçirgenliğinin de gözlenen BCF'lerin azalmasında rol oynadığı düşünülmüştür. Biriktirmeyen yapıların tümü, 0.95 nm'lik etkili enine kesit çapını aşmış olacaktır.

Enine kesiti > 0.95 nm olan bazı maddelerin biyokonsantrasyon eksikliği, sınırlı membran geçirgenliği ile açıklansa da, bir dizi başka çalışma, büyük kesitlere sahip kirleticilerin (örneğin, bazı ilgili dioksin ve PBDE türlerinin) balıklar ve diğer türler tarafından alındığını göstermiştir. Bu nedenle, BCF/BAF azalmasının ne zaman gerçekleştiğini açıklamak için basit bir parametre yeterli olmayabilir. Dimitrov ve ark. (2002, 2003, 2005) BCF tahminlerinde molekül ağırlığını, boyutunu ve esnekliğini kullanarak bu kavramı ele almak için daha mekanik bir yaklaşım geliştirmeye çalışmıştır.

Dimitrov ve ark. (2002) tarafından yapılan bir incelemede, Log K_{ow} 5.0 olan bileşiklere ilişkin maksimum çap için 1.5 nm'lik bir eşik değeri, D_{maks. ort.}, Log BCF > 3.3 olan maddeleri Log BCF < 3.3 olan maddelerden ayırt edebilir.

> Bu kritik değer, hücre zarının yapısıyla karşılaştırılabilir olduğu, yani bir hücre zarının lipit çift tabakasının kalınlığının yarısı kadar olduğu belirtilmiştir. Bu, iki katmandan pasif difüzyondan kolaylaştırılmış difüzyona veya aktif taşımaya geçiş mekanizmasındaki olası bir değişimle tutarlıdır. Daha sonraki bir inceleme yazısında Dimitrov ve ark. (2003) bu parametreyi çok çeşitli maddelerle ilgili deneysel verileri değerlendirmek için kullanmıştır. Vardıkları sonuç, D_{maks. ort.} değeri 1.5 nm'den büyük olan bir maddenin BCF > 5.000 olmayacağı, yani vB maddeler için AB PBT kriterlerini karşılamayacağı yönündedir. Daha yakın zamanlarda, Dimitrov ve ark., (2005) yayınlanan veri setinin daha fazla değerlendirilmesinin ardından bu değeri 1.7 ± 0.02 nm'ye revize etmiştir. Bu D_{maks.} için mutlak değerin, daha fazla değerlendirme ve yüksek kaliteli BCF değerleri içeren veri tabanının oluşturulması ile değişmesi muhtemeldir.

Mevcut durumda 1.7 nm'lik bir değer önerilmektedir, ancak daha fazla deneyim ve veri ile bu değer değişebilir. Aslında, alıntı yapılan çeşitli makalelerde (Dimitrov ve ark., 2002, 2003 ve 2005) kullanılan BCF verilerinin ve özellikle testin şüphesiz zor olduğu daha büyük moleküller için verilerin kritik kalite ve güvenilirlik için gözden geçirilmesi tavsiye edilir. Bu sınırlara ilişkin daha fazla değerlendirme, yüksek kaliteli BCF verileri içeren CEFIC LRI veri tabanının yayınlanmasının ardından da yapılmalıdır.

Varılan Sonuç: Yine net bir sınır yok gibi görünecektir. Deneysel sonuçların yorumlanmasındaki belirsizlikler kabul edilirken, aşağıdakilerin yapılması tavsiye edilir:

- Muhtemelen B değil: > 1.7 nm'lik bir D_{maks. ort.} artı 1100'den büyük molekül ağırlığı
- Muhtemelen vB değil: > 1.7 nm'lik bir D_{maks. ort.} artı 700'den büyük molekül ağırlığı
- Muhtemelen B değil ve muhtemelen vB değil: 4.3 nm'lik maksimum molekül uzunluğu, alımın önemli ölçüde azaldığını veya olmadığını gösterebilir. Bu kriter daha eski çalışmalara ve sınırlı sayıdaki kimyasal sınıflarına dayanıyor gibi görünmektedir ve daha fazla vaka çalışması gerçekleştirilene kadar dikkatle ele alınmalıdır;

Oktanolda çözünürlük

Bir maddenin oktanoldeki çözünürlüğünü indirgenmiş BCF/BAF ile ilişkilendiren bir değere sahip olma kavramı iki düşünceden türetilmiştir: birincisi, oktanol balık lipitleri için makul bir vekildir ve ikincisi, bir maddenin oktanoldeki çözünürlüğü azalmışsa (bu nedenle lipitte uyarılma yoluyla), bu, azalmış bir BCF/BAF ile sonuçlanabilir.

İlki oldukça iyi anlaşılmıştır ve gerçekten de Log K_{ow} kullanarak BCF'yi tahmin etmek için modellerin çoğunun temelini oluşturur. Ayrıca, oktanolde çözünürlük (veya daha iyisi, n-oktanol/su çözünürlüğü oranı) bazı küçük molekül boyutlu nötr bileşiklerin biyolojik membranlar yoluyla taşınmasını karakterize edebilir (Józan ve Takács-Novák, 1997).

Bir madde oktanolde (S_{okt}) ve suda az çözünürlüğe (S_w) sahip olduğunda, ortaya çıkan S_{okt}/S_w oranı, bunun BCF/BAF'ın büyüklüğünü nasıl etkilediğine dair net bir fikir olmadan çok düşükten çok yükseğe değişebilir. Yine de, oktanolde çok az bir çözünürlüğün, suda yaşayan bir organizmada yalnızca düşük vücut yüklerinin oluşabileceğinin bir göstergesi olarak kullanılabileceği tartışılabilir (ancak bu, diğer alım mekanizmaları için ve biyobirikimin maddenin lipofilikliği ile ilişkili olmadığı durumlarda (örneğin, proteinlere bağlanma olduğunda) geçerli olmayabilir).

Chessells ve ark. (1992), lipit çözünürlüğünün hidrofobik bileşiklerin biyokonsantrasyonu üzerindeki etkisini incelemiştir ve süper hidrofobik bileşikler (Log K_{ow} > 6) için artan K_{ow} değerleri ile lipit çözünürlüğünde bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bunun BCF değerlerinin azalmasına yol açtığı öne sürülmüştür. Banerjee ve Baughman (1991), Log K_{ow} BCF ilişkisine azaltılmış oktanol/lipit çözünürlüğü için bir terim ekleyerek, oldukça hidrofobik maddeler için biyokonsantrasyon tahminini önemli ölçüde geliştirebileceklerini göstermiştir.

Vücut yükleri

PBT maddeleri için ele alınması gereken biyobirikimin anlamlı etkileri, örneğin AB TRD'de olduğu gibi (ECB, 2003), organizmalarda endişeye yol açabilecek maksimum konsantrasyonları belirlemektir.

Akut etkiler için kritik vücut yükleri (CBB) kavramı, özellikle narkoz etki şekli yoluyla etki eden maddeler için oldukça iyi oluşturulmuştur (McCarty ve Mackay, 1993; McCarty, 1986). Son zamanlarda bu kavram hakkında bir dizi inceleme yapılmıştır (Barron ve ark. (1997, 2002), Sijm ve Hermens (2000) ve Thompson ve Stewart (2003)). Bu incelemeler şu şekilde özetlenmiştir:

- Özellikle özel olarak etkili maddeler ve kronik etkiler için, genel CBB değerleri ile ilgili kararların alınabileceği çok az veri mevcuttur;
- CBB değerleri için deneysel veriler, hem belirli etki biçimleri içinde hem de belirli bir toksik etki biçimine sahip maddeler için önemli farklılıklar göstermektedir. Değişkenlik, en az toksik madde türü (narkotik maddeler) için bir basamak gibi görünmektedir, ancak aynı tür özel toksik etki içindeki maddeler için birkaç basamağa kadar uzanmaktadır. Kritik vücut yüklerindeki (CBB) değişkenliğin çoğu muhtemelen tür hassasiyetlerindeki, biyodönüşümündeki, lipit içeriğindeki farklılıklar, ölçümlerin organ, tüm vücut veya lipit ile ilgili olup olmadığı ve maddenin bir etki şekli kategorisine doğru bir şekilde atanıp atanmadığı ile açıklanabilir;
- Bu incelemelerde yer alan verilerin bir kısmının kalite açısından kontrol edilmesi ve özellikle açık bir şekilde yorumlanması gerekir
 - Toplam radyo etikete dayalı çalışmalar ve
 - İstatistiksel bir NOEC'nin (EC₁₀) ve/veya bir doz cevabı eğrisinin oluşturulmadığı testlerden türetilen hiçbir etki verisi içermeyen çalışmalar.

Buna rağmen, belirli toksik etki şekilleri için CBB değerlerinin aralıklarını gruplamak biraz dikkat gerektirebilir. Bu, narkoz etki şekilleri için daha kolaydır ve daha özel olarak hareket eden maddelere doğru ilerleyen hatalara giderek daha eğilimli hale gelir.

Tablo R.11-9 üç bilgi kaynağını özetlemektedir:

1. ***Sijm (2004) - McCarty ve Mackay (1993), Van Wezel ve Opperhuizen (1995) ve Sijm ve Hermens (2000) olmak üzere üç referansa bağlı olarak yaklaşık tek bir değere ulaşmak için uzman değerlendirmesi görüşü.***
2. ***Thompson ve Stewart (2003) - bir literatür taramasına bağlı olarak, narkoz etki şeklinin üzerindeki veri aralığı raporlarından çıkarılmıştır.***
3. ***Barron ve ark. (2002) - Barron ve ark. (2002) tarafından Şekil 10'a bağlı olarak.***

Sijm'in uzman görüşünü belirtilen aralıklarla ve ilgili yayınlardaki rakamlarla karşılaştırırken, seçilen değerlerin aralıkların/verilerin yaklaşık olarak orta noktasında olduğu açıktır. Bununla birlikte, kullanılacak gerçek CBB değerine karar verilirken açıkça çok fazla değişkenlik ve bu nedenle belirsizlik vardır. 0.001 mmol/kg yaş ağırlık (solunum inhibitörleri için orta nokta) değerinin seçilmesi, en toksik maddeler haricinde tüm etki şekilleri için yaklaşık korumaya izin verir. Bu seçimin mantığı, en özel toksik etki şekli ile hareket eden maddelerin muhtemelen toksik (T) olması ve dolayısıyla acil bir endişe kaynağı olmak için yeterince biyobirikim yapmasıdır.

Tablo R.11—9: Çeşitli Kritik Vücut Yüğü (CBB) aralıklarının özeti - öldürücülük (mmol/kg yaş ağırlık)

Etki şekli ve kaynağı	Narkoz	AChE inhibitörleri	Solunum inhibe ediciler
Sijm (2004)	2	0.01	0.001
Thompson ve Stewart (2003)	2-8	0.000001 – 10	0.000001 – 10
Barron ve ark. (2002)	0.03 – 450	0.00004 – 29	0.00002 - 1.1 (CNS nöbet ajanları)
McCarty ve Mackay (1993)	1.7 – 8	0.05 - 2.7	0.00005 - 0.02 (CNS nöbet ajanları)

0.001 mmol/kg yaş ağırlık değerinde seçilen CBB'yi normalize eden ve %5'lik bir lipit içeriğini varsayan lipit, 0.02 mmol/kg lipit veya 0.02x molekül ağırlığı mg/L lipit olan lipit normalize bir CBB verir.

Bununla birlikte, kullanılması gereken CBB'ye karar vermede yer alan belirsizlik göz önüne alındığında, tür farklılıklarını ve organ-vücut farklılıklarının göz önünde bulundurulabilmesi için 10'luk bir uygulama faktörünün lipit/oktanol içindeki bu çözünürlüğe uygulanarak 0.002 x molekül ağırlığı cinsinden oktanolde çözünürlük değerinin elde edilmesi önerilir. Bu, molekül ağırlıkları 500 ve 1.000 olan maddeler için sırasıyla 1 mg/L ve 2 mg/L n-oktanol (veya lipit) oktanolde çözünürlük anlamına gelir.

Sonuç: Bir maddenin oktanolde (0.002 x molekül ağırlığı) mg/L'den daha düşük bir çözünürlüğe sahip olduğu durumlarda, bileşiğin yüksek vücut yükleri oluşturma ve biyobirikim potansiyeline sahip olduğu varsayılmalıdır. Biyobirikimli olması halinde, biyotada önemli etkilere neden olacak seviyelere ulaşma olasılığı düşüktür.

Balık veya memeli toksisitesi veya toksikokinetik çalışmaları mevcut olduğunda, tümü kronik toksite veya zayıf emilim etkinliği göstermediğinde ve bir maddenin oktanolde az çözünürlüğe sahip olması durumunda, başka biyobirikim testine gerek kalmaz ve madde B değildir, vB değildir olarak atanabilir. Teoride, böyle bir madde suda yaşayan organizmalarda uzun sürelerden sonra toksik etkiler ortaya çıkarabilir. Ancak böyle bir şeyin olma ihtimali çok düşük olacaktır.

Mevcut başka çalışmalar olmadığında ve bir maddenin oktanolde az bir çözünürlüğe sahip olması durumunda, biyobirikim testine karar verilirken diğer bilgi türlerinin (kalıcılık, molekül boyutu) dikkate alınması gerekebilir. Bu değerlendirmede yararlı olabilecek diğer düzenlemeler için yukarıda tartışılan nitelikteki testlere ihtiyaç duyulursa, bu durumda biyokonsantrasyon testine duyulan ihtiyaç yeni veriler elde edildiğinde değerlendirilebilir.

Daha fazla düşünülmesinin gerektiğine ilişkin diğer göstergeler

İki gösterge, molekül boyutu ve lipit çözünürlüğü, düşük biyokonsantrasyon için en sık belirtilen fiziksel sınırlamalardır. Bununla birlikte, bir maddenin biyokonsantrasyonunun, Log K_{ow} > 4.5 olmasına rağmen, sınırlı mı yoksa azalmış mı olduğunu belirtmek için kullanılabilecek başka göstergeler de vardır. Bunlar şunları içerir:

Biyodönüşüm ve bu bilgilerin kullanımının iyileştirilmesi için açıkça geliştirilmeye ihtiyaç duyması TF raporu, ECETOC, 2005'te (de Wolf ve ark., 1992, 1993; Dyer ve ark., 2003) tartışılmıştır;•

Düşük alım için diğer göstergeler, bunlar örneğin şunları içerebilir:•

- cilt geçirgenliğinin gözlemlenmemesi (bu, balıklardaki alımdan önemli ölçüde daha az olduğu kanıtlanmadan tek başına ele alınmaz)
- uzun süreli memeli çalışmalarında çok düşük alım ve/veya
- uzun süreli memeli ve/veya ekotoksiste (balık) çalışmalarında düşük kronik sistemik toksiste

Bu yaklaşımların her ikisi de, sınırlı veya azalmış biyokonsantrasyonun gösterilme potansiyelleri için daha fazla araştırma ve incelemeden fayda sağlayacaktır. Mevcut bilgi seviyesine bağlı olarak, düşük biyokonsantrasyonu tahmin etmek için bu tür göstergelerin tek başına kullanılması tavsiye edilmese de, bu sonuca varıldığında diğer göstergelere destekleyici bilgi olarak hareket edebilirler.

Referanslar

Anliker R ve Moser P (1987) The limits of bioaccumulation of organic pigments in fish: Their relation to the partition coefficient and the solubility in water and octanol (Balıklarda organik pigmentlerin biyobirikim sınırları: Dağılım katsayısı ile sudaki ve oktanoldeki çözünürlükleri ile ilişkileri). *Ecotoxicol Environ Saf* 13:43-52.

Anliker R, Moser P ve Poppinger D (1988) Balıklarda boyarmadde ve organik pigmentlerin biyobirikimi. Hidrofobiklik ve sterik faktörlerle ilişkiler. *Chemosphere* 17:1631-44.

Anonim (2004) Fish, Dietary Bioaccumulation Study Protocol, based on a version adapted by the TC NES subgroup on PBTs of the original protocol developed for and used by ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc (EMBSI) (TC NES alt grubu tarafından ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc (EMBSI) için geliştirilen ve kullanılan orijinal protokolün PBT'leri üzerinde uyarlanan bir versiyona dayanan Balık, Beslenme Biyobirikim Çalışması Protokolü).

Barron MG, Anderson MJ, Lipton J ve Dixon DG (1997) Evaluation of critical body residue QSARs for predicting organic chemical toxicity to aquatic organisms (Suda yaşayan organizmalar için organik kimyasal toksisitenin tahmin edilebilmesi amacıyla kritik vücut kalıntısı nicel yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi). *SAR QSAR Environ Res* 6:47-62.

Barron MG, Hansen JA ve Lipton J (2002) Association between contaminant tissue residues and effects in aquatic organisms (Suda yaşayan organizmalardaki kontamine edici doku kalıntıları ve bu kalıntıların etkileri arasındaki ilişki). *Rev Environ Contam Toxicol* 173:1-37.

Banerjee S ve Baughman GL (1991) Bioconcentration factors and lipid solubility (Biyokonsantrasyon faktörleri ve lipid çözünürlüğü). *Environ Sci Technol* 25:536-9.

Bureau S, Zebuhr Y, Broman D ve Ishaq R (2004) Biomagnification of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) studies in pike (*Esox lucius*), perch (*Perca fluviatilis*) and roach (*Rutilus rutilus*) from the Baltic Sea (Baltık Denizi'nden turna balığı (*Esox lucius*), levrek (*Perca fluviatilis*) ve hamam böceklerinde (*Rutilus rutilus*) poliklorlu bifenillerin (PCB) ve polibromlu difenil eterlerin (PBDE) biyomagnifikasyonu). *Chemosphere* 55:1043- 52.

Chessells M, Hawker DW ve Connell DW (1992) Influence of solubility in lipid on bioconcentration of hydrophobic compounds (Lipitteki çözünürlüğün hidrofobik bileşiklerin biyokonsantrasyonuna etkisi). *Ecotoxicol Environ Saf* 23:260-73.

de Wolf W, de Bruijn JHM, Seinen W ve Hermens JLM (1992) Influence of biotransformation on the relationship between bioconcentration factors and octanol-water partition coefficients (Biyodönüşümün biyokonsantrasyon faktörleri ile oktanol-su dağılım katsayıları arasındaki ilişkiye etkisi). *Env Sci Technol* 26:1197-201.

de Wolf, W, Seinen W, Hermens JLM (1993) Biotransformation and toxicokinetics of trichloroanilines in fish in relation to their hydrophobicity (Balıklarda trikloroanilinlerin

hidrofobikliğine bağlı olarak biyodönüşüm ve toksikokinetik). Arch Environ Contam Toxicol 25:110-7.

Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD ve Mekenyan OG (2002) Predicting bioconcentration factors of highly hydrophobic chemicals. Effects of molecular size (Yüksek hidrofobik kimyasalların biyokonsantrasyon faktörlerinin tahmini. Moleküler boyutun etkileri). Pure and Applied Chemistry 74:1823-30.

Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD ve Mekenyan OG (2003) Bioconcentration potential predictions based on molecular attributes - an early warning approach for chemicals found in humans, fish and wildlife (İnsanlarda, balıklarda ve vahşi yaşamda bulunan kimyasallar için erken uyarı yaklaşımı olan moleküler özelliklere bağlı biyokonsantrasyon potansiyeli tahminleri). QSAR Comb Sci 22:58-68.

Dimitrov SD, Dimitrova NC, Parkerton T, Penye M, Bonnell M ve Mekenyan O (2005) Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. (Kimyasalların biyobirikim potansiyelinin belirlenmesine ilişkin temel model). SAR QSAR Environ Res 16:531-54.

Dyer SD, Bernhard MJ ve Versteeg DJ (2004) Identification of an *in vitro* method for estimating the bioconcentration of surfactants in fish (Balıklarda yüzey aktif maddelerin biyokonsantrasyonunu tahmin etmek için *in vitro* bir yöntemin tanımlanması). ERASM nihai raporunda, s. 1-66 Brüksel, Belçika (<http://www.erasm.org/study.htm>).

EC (2003) Yeni bildirilen maddeler için Risk Değerlendirmesine ilişkin 93/67/EEC sayılı Komisyon Direktifi, mevcut maddeler için Risk Değerlendirmesine ilişkin 1488/94 sayılı Komisyon Yönetmeliği (EC) ve biyosidal ürünlerin piyasaya arzına ilişkin Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 98/8/EC sayılı Direktifini destekleyen Teknik Rehber Doküman'ın 2. Baskısı. Avrupa Komisyonu Resmi Yayınlar Bürosu, Lüksemburg. Erişim adresi: http://echa.europa.eu/documents/10162/16960216/tgdp2_2ed_en.pdf

ECETOC (2005) Alternative Testing Approaches in Environment Safety Assessment (Çevre Güvenliği Değerlendirmesinde Alternatif Test Yaklaşımları). Teknik Rapor No. 97, Avrupa Kimyasal Ekotoksikoloji ve Toksikoloji Merkezi, Brüksel, Belçika (erişim adresi: <http://www.ecetoc.org/technical-reports>).

Hardy R, MacKie PR, Whittle KJ ve McIntyre AD (1974) Discrimination in the assimilation of n- alkanes in fish (Balıklarda n-alkanların asimilasyonundaki ayırım), Nature 252:577-8.

Hodgeson E ve Levi PE (1994) Mevcut: Introduction to Biochemical Toxicology (Biyokimyasal Toksikolojiye Giriş). Appleton & Lange (Eds) Norwalk, CT, ABD. s. 11-48; 75-131; 177-192.

Józan M ve Takács-Novák K (1997) Determination of solubilities in water and 1-octanol of nitrogen-bridgehead heterocyclic compounds (Azot köprülü heterosiklik bileşiklerin su ve 1-oktanol içindeki çözünürlüklerinin belirlenmesi). Int J Pharm 159:233-42.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW ve Feeney PJ (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings (İlaç keşfi ve geliştirme ayarlarında çözünürlüğün ve geçirgenliğin tahmin edilmesi için deneysel ve hesaplamalı yaklaşımlar). Adv Drug Deliv Rev 23:3-25.

Loonen H, Tonkes M, Parsons JR, Govers HAJ (1994) Bioconcentration of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans in guppies after aqueous exposure to a complex PCDD/PCDF mixture: Relationship with molecular structure (Kompleks bir PCDD/PCDF karışımına sulu maruz kalmadan sonra lepisteslerde poliklorlu dibenzo-p-dioksinlerin ve poliklorlu dibenzofuranların biyokonsantrasyonu: Molekül yapısı ile ilişki). Aquatic Toxicol 30:153- 69.

McCarty LS (1986) The relationship between aquatic toxicity QSARs and bioconcentration for some organic chemicals (Bazı organik kimyasallar için sucul toksisiteye ilişkin nicel yapı aktivite ilişkileri ve biyokonsantrasyon arasındaki ilişki). Environ Toxicol Chem 5:1071-80.

McCarty LS ve MacKay D (1993) Enhancing ecotoxicological modeling and assessment (Ekotoksikolojik modellemenin ve değerlendirmenin geliştirilmesi). Environ Sci Technol 27:1719-28.

OECD (2012) Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü. Kimyasalların test edilmesine yönelik OECD Rehberleri No. 305. Balıklarda Biyobirikim: Su ve Besin Yoluyla Maruz Kalma. Paris.

Opperhuizen A, van der Velde EW, Gobas FAPC, Liem DAK ve van der Steen JMD (1985) Relationship between bioconcentration in fish and steric factors of hydrophobic chemicals (Balıklardaki biyokonsantrasyon ile hidrofobik kimyasalların sterik faktörleri arasındaki ilişki). Chemosphere 14:1871-96.

Opperhuizen A, Damen HWJ, Asyee GM ve van der Steen JMD (1987) Uptake and elimination by fish of polydimethylsiloxanes (Silicones) after dietary and aqueous exposure (Besinle ve sulu maruz kalmadan sonra balıklar tarafından polidimetilsiloksanların (Silikonlar) alımı ve eliminasyonu). Toxicol Environ Chem 13:265-85.

Opperhuizen A ve Sijm DTHM (1990) Bioaccumulation and biotransformation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in fish (Balıklarda poliklorlu dibenzo-p-dioksinlerin ve dibenzofuranların biyobirikimi ve biyodönüşümü). Environ Toxicol Chem 9:175-86.

Proudfoot JR (2005) The evolution of synthetic oral drug properties (Sentetik oral ilaç özelliklerinin gelişimi). Bioorg Med Chem Lett 15:1087-90.

Rekker RF ve Mannhold R (1992) İlaç lipofilitesinin hesaplanması, VCH, Weinheim (şu adresten alıntı yapılmıştır: <http://www.voeding.tno.nl/ProductSheet.cfm?PNR=037e>)

Sijm DTHM ve Hermens JLM (2000) Dahili etki konsantrasyonları: Organik kimyasallara ilişkin biyobirikim ve ekotoksikite arasındaki bağlantı, Mevcut: Çevre Kimyası El Kitabı, Beek B (Ed) Cilt 2-J. Biyobirikim. New Aspects and Developments, s. 167-99.

Sijm DTHM, Wever H ve Opperhuizen A (1993) Congener specific biotransformation and bioaccumulation of PCDDs and PCDFs from fly ash in fish (Balıklarda uçucu külden PCDD maddelerinin ve PCDF maddelerinin benzer özel biyodönüşümü ve biyobirikimi). Environ Toxicol Chem 12:1895-907.

Sijm DTHM (2004) PBT maddeler hakkında TCNES alt grubunun bazı üyeleriyle kişisel iletişim.

TRD (2003) Risk Değerlendirmesine İlişkin Teknik Rehber Dokümanı, Kısım II, EUR 20418 EN/2, Avrupa Kimyasallar Bürosu.

Thompson RS ve Stewart KM (2003) Critical Body Burdens: a review of the literature and identification of experimental data requirements (Kritik Vücut Yükleri: literatürün gözden geçirilmesi ve deneysel veri gereksinimlerinin belirlenmesi), BL7549/B, CEFIC-LRI.

ABD EPA (1999) Kalıcı, biyobirikimli ve toksik yeni kimyasal maddeler kategorisi. Feb Reg 64:60194-60204.

Van Wezel AP ve Opperhuizen A (1995) Narcosis due to environmental pollutants in aquatic organisms: residue-based toxicity mechanisms and membrane burdens (Suda yaşayan organizmalarda çevresel kirleticilerden kaynaklanan narkoz: kalıntı bazlı toksisite mekanizmaları ve membran yükleri). Crit Rev Toxicol 25:255-79.

Vieth M, Siegel MG, Higgs RE, Watson IA, Robertson DH, Savin KA, Durst GL ve Hipskind PA (2004) Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs (Pazarlanan oral ilaçların karakteristik fiziksel özellikleri ve yapısal kısımları). J Med Chem 47:224-32.

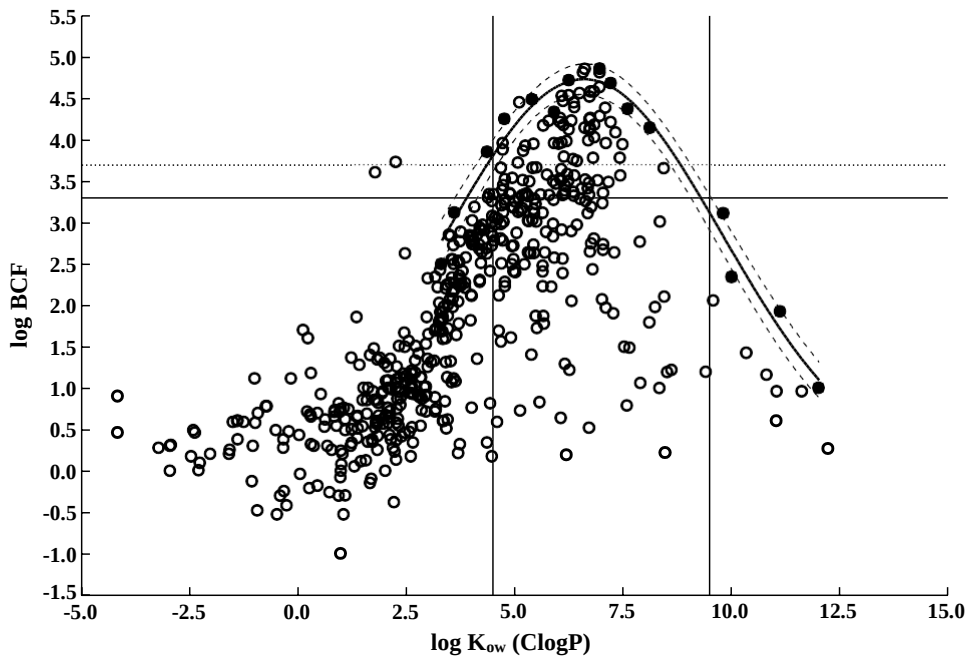
Wenlock MC, Austin RP, Barton P, Davis AM ve Leeson PD (2003) A Comparison of Physiochemical Property Profiles of Development and Marketed Oral Drugs (Geliştirilen ve Pazarlanan Oral İlaçların Fizyokimyasal Özellik Profillerinin Karşılaştırması). J Med Chem 46:1250-6.

Ek R.11—1 Ek 1**PBT-DEĞERLENDİRMESİNDEKİ B KRİTERİ İÇİN LOG K_{ow} SINIR DEĞERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

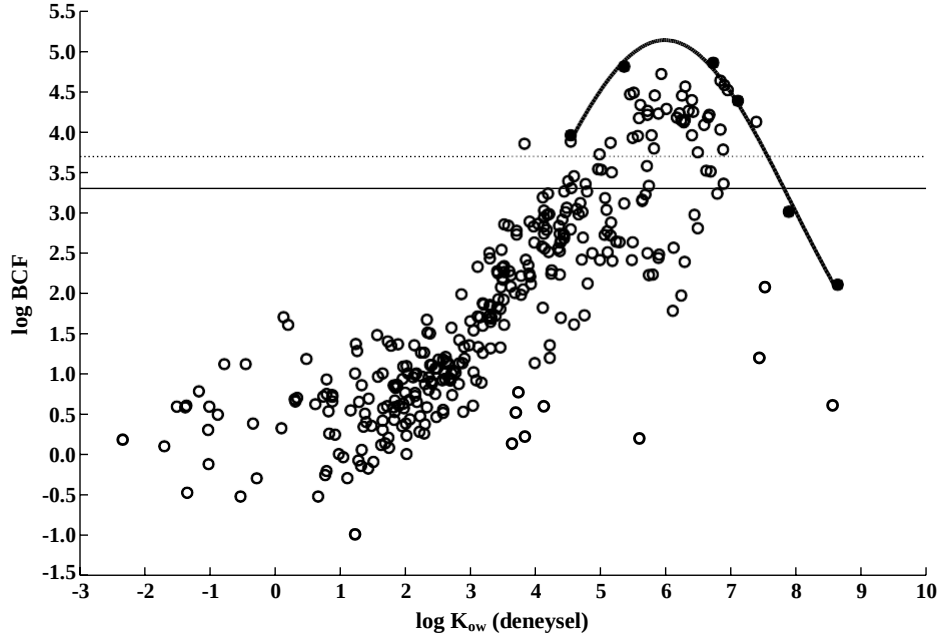
Aşağıdaki değerlendirme, D_{maks.} ort. göstergelerinin geliştirilmesinde kullanılan aynı veri setine dayanmaktadır (Dimitrov ve ark., 2005, ana makaleye bakınız). Veri seti, yayınlanmasından bu yana Dimitrov tarafından genişletilmiştir. Bu, bu alıştırma için kullanılan veri kümesidir. Sınır değerinin geliştirilmesi için kullanılan veritabanı ile ilgili olarak, veritabanının ExxonMobil ve MITI'den elde edilen iki veri setinden oluştuğunun farkına varılması önemlidir. MITI verilerinden bir kalite değerlendirmesi yapılmıştır (Dimitrov ve ark. tarafından yapılan çalışmada açıklandığı gibi) ve sonuç olarak değerlendirilen veriler tüm MITI verilerini içermez ve TC-NES PBT WG tarafından güvenilir olarak kabul edilmeyebilecek değerler içerebilir. ExxonMobil'den elde edilen deneysel veriler, balık besleme çalışmalarından elde edilmiştir, ancak yalnızca Log K_{ow} değeri < 7 olan maddeleri kapsamaktadır. Bu nedenlerle, BCF ile ilgili CEFIC LRI Gold Standard veri tabanı mevcut olduğunda bu göstergenin (ve ana dokümanda yer alanların) yeniden değerlendirilmesi önerilir.

[Şekil R.11—7](#), [Şekil R.11—8](#) ve [Şekil R.11—9](#)'daki uydurulmuş çizgiler BCF veri setinin alt kümelerine dayanmaktadır ve yüksek K_{ow} değerlerine sahip maddeler için sınırlı bir biyokonsantrasyon potansiyelini göstermek için kullanılmaktadır. Ancak, Log K_{ow} değerinden BCF'nin tahmin edilebilmesi için bir QSAR olarak kullanılmazlar (bkz. [BG ve KGD Rehberi](#), [Bölüm R.7c](#), Başlık R.7.10).

Log K_{ow} değeri 9.3'ten yüksek olan maddeler için (CLogP'ye göre) maksimum BCF değerinin 2000'e eşit olduğu tahmin edilmiştir. Bu alıştırma için %95 güven aralığı 9.5'tir ([Şekil R.11-7](#)).

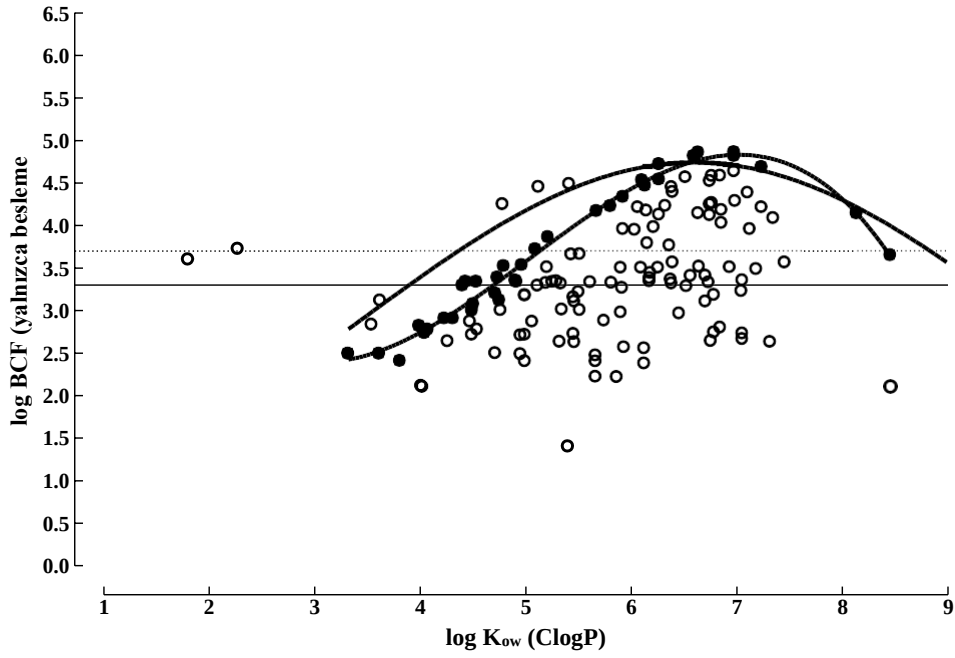
**Şekil R.11—7: Log BCF'ye karşı hesaplanan log K_{ow}.**

[Şekil R.11—8](#), ölçülen $\log K_{ow}$ değerlerine göre mevcut BCF verilerini gösterir. HPLC ile yapılan tahminler dışında $\log K_{ow}$ 8.5'in üzerinde hiçbir deney mevcut değildir. Bu, bunun $\log K_{ow}$ (yani yavaş karıştırma ve kolon elüsyonu) belirlemesi için mevcut en son tekniklerin sınırı olduğu inancını destekler.



Şekil R.11—8: Log BCF'ye karşı ölçülen $\log K_{ow}$.

$\log K_{ow}$ değeri çok yüksek olan maddelere sulu maruz kalmanın gerçekleştirilmesinin önemi ve deneysel zorlukları sorgulanmalıdır. Bu nedenle, hesaplamanın yalnızca besleme deneylerinden elde edilen BCF'lerle tekrarlanmasına karar verilmiştir ([Şekil R.11-9](#)). Çok hidroforik bileşikler için veriler sınırlıdır ve $\log K_{ow}$ değerleri 7'nin üzerinde hesaplanan maddeler için 15 değer vardır. Bu 15 maddenin hiçbirisi, [Şekil R.11-8](#)'deki parabolik ilişki ile karşılaştırıldığında, 6.5 ve 7.0 olan $\log K_{ow}$ değerleri arasındaki en yüksek BCF değerleri ile aynı BCF seviyesine ulaşmamıştır. Bu 15 maddeden üç madde $\log K_{ow}$ değerlerini 8'in üzerinde hesaplamıştır, biri vB maddesi ve biri B maddesidir (vB'ye çok yakındır).



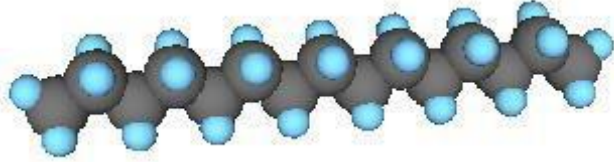
Şekil R.11—9: Besleme çalışmalarından oluşturulmuş Log BCF'ye karşı hesaplanan log K_{ow}.

Özetle, [Şekil R.11-7](#)'den [Şekil R.11-9](#)'a kadar olan sonuçlar, B kriterinin Log K_{ow} değeri 10'dan yüksek olan maddeler için tetiklenmesinin olası olmadığını göstermektedir. Ana makalede açıklanan diğer göstergelerde olduğu gibi, 10'dan daha yüksek bir Log K_{ow} değeri, diğer göstergelerle birlikte bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılmalıdır.

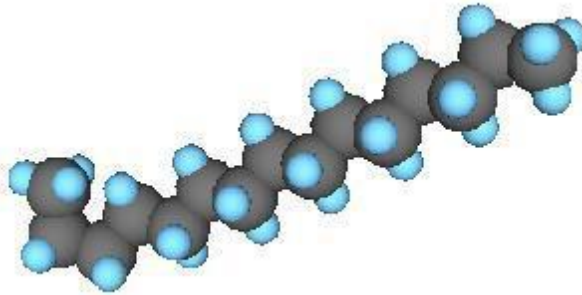
Ek R.11—1 Ek 2**ANA BELGEDE KULLANILAN MOLEKÜL BOYUTLARI İÇİN GRAFİK TANIMLARI**

- Maksimum molekül uzunluğu (MML) - molekülün içinde bulunduğu en küçük kürenin, yazıldığı gibi, yani konformerlerini göz önünde bulundurmeyen çapı
- Maksimum çap, D_{maks} - molekülün yerleştirilebileceği en küçük kürenin çapı. Çoğunlukla bu, özellikle katı moleküller için maksimum molekül uzunluğu ile aynı olacaktır. Bununla birlikte, esnek moleküller değerlendirildiğinde, enerji açısından makul konformerler mevcut olabilir ve bunun için çok farklıdır. "Enerjik olarak kararlı" konformerler için ortalama D_{maks} . (yani $D_{maks. ort.}$) değeri kullanılır.
- (Maksimum) Kesit çapı - molekülün yerleştirilebileceği en küçük silindirin çapı. Yine farklı konformerler, farklı kesit çaplarına sahip olacaktır.

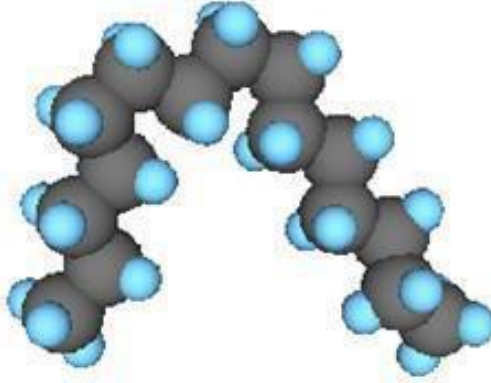
Konformer 1 ($H_o = -84.5$ kcal/mol), $D_{maks} = 21.4$; $D_{eff} = 4.99$; $D_{min} = 4.92\Delta$



Konformer 2 ($H_o = -71.8$ kcal/mol), $D_{maks} = 19.8$; $D_{eff} = 6.63$; $D_{min} = 5.12\Delta$



Konformer 3 ($H_o = -68.5$ kcal/mol), $D_{maks} = 14.0$; $D_{eff} = 11.5$; $D_{min} = 5.52\Delta$



Örnek Yazılımlar

OASIS

$D_{maks. ort.}$ değerini hesaplamak için molekülün konformasyonel analizinin yapılması gerekir. Bu, her konformer için $D_{maks.}$ ve ardından konformerler arasındaki ortalama $D_{maks.}$ değerleri tahmin edilerek yapılır. Moleküllerin konformasyonel uzayını temsil eden enerjik olarak kararlı konformerler oluşturmak için bir OASIS yazılım modülü kullanılır. Yöntem, moleküllerin konformasyonel uzayını en iyi şekilde temsil etmek için son sayıda yapısal olarak çeşitli konformerler üreten genetik algoritmaya (GA) dayanmaktadır (Mekenyan ve ark., 1999 ve 2005). Bu amaçla algoritma, üretilen konformerler arasındaki 3B benzerliği en aza indirir. GA'nın uygulanması, problemi ile algoritmanın deterministik olmayan karakterine rağmen, büyük ve esnek moleküller için bile hesaplama açısından uygulanabilir hale getirir. Geleneksel GA'nın aksine, bir konformerin uygunluğu bireysel olarak değil, yalnızca ait olduğu popülasyonla bağlantılı olarak ölçülür. Yaklaşım aşağıdaki stereokimyasal ve konformasyonel serbestlik derecelerini ele alır:

- asiklik tek ve çift bağlar etrafında döndürülme,
- stereomerkezlerin ters döndürülmesi,
- doymuş halkalarda serbest köşelerin döndürülmesi,
- piramitlerin iki veya üç doymuş halkanın birleşimine yansıması.

Son ikisi, polisiklik yapıların yapısal çeşitliliğini kapsayacak şekilde açıklanmıştır. Algoritmalarından herhangi biri tarafından gerilmiş konformerler elde edildiğinde, empoze edilen geometrik kısıtlamaların olası ihlalleri, elektrostatik terimlerin çıkarıldığı kesik kuvvet alanı enerjisi benzeri bir işleve bağlı bir gerilim azaltma prosedürü (psödo moleküler mekanik; PMM) ile düzeltilir (Ivanov ve ark., 1994). Geometri optimizasyonu ayrıca kuantum-kimyasal yöntemlerle tamamlanır. MOPAC 93 (Stewart, 1990 ve 1993), AM1 Hamiltonian kullanılarak çalıştırılmıştır. Daha sonra, formasyon ısı (DH_{fo}), konformer ile ilişkili formasyon ısısından (DH_{fo}) daha yüksek olan konformerler, bu konformerleri kullanıcı tanımlı eşik değerine göre minimum mutlak enerji ile (20 kcal/mol (veya 15 kcal/mol) aralığında olacak şekilde) elimine etmek için taranır (Wiese ve Brooks, 1994). Daha sonra, moleküler simetri ve geometri yakınsamasına bağlı konformasyonel eşenerjilik, kullanıcı tarafından tanımlanan bir torsiyon açısı çözünürlüğü içinde tespit edilir.

Bir Molekülün 3 Boyutlu Boyutunun Hesaplanması

Bir moleküler modelleme programı (örneğin, Molecular Modeling Pro), hesaplama için başlangıç noktası olarak bir 2D moleküler yapı kullanır.

1. adımda program, Molecular Modeling Pro'da yerleşik olarak bulunan MOLY Minimizer'i kullanarak en az gerilmiş 3D uyumlu konformerleri hesaplar. Normalde, gerilimin bu şekilde en aza indirilmesi, çok sayıda adım gerektirir. Gerilim enerjisi en aza indirilirse, programın 2. adımı 3B moleküler boyutları (x uzunluk, y genişlik, z derinlik) hesaplar (örneğin, Angstrom cinsinden). Bu x, y, z boyutlarına dayanarak Molecular Modeling Pro, bir D_{maks} olarak kullanılabilen global maksimum ve minimum değerlerini hesaplayabilir.

OECD QSAR Araç Kutusu

Mevcut durumda geliştirilmekte olan bu kaynağın gelişimi, kimyasal yapıların ve ilgili bilgilerin, CAS numaralarının vb. bir veritabanını içerecektir. Mevcut durumda, ilgili bilgilere dahil edilenin, OASIS tarafından türetilen ve bir 2D yapıya dayanan hesaplanmış bir D_{maks} olacağı anlaşılmaktadır. Bu türden bir değer, son derece dikkatli bir şekilde ve yaklaşımın olası faydasına ilişkin bir gösterge olarak kullanılmalıdır. Bu aşamada, bu değer, tam metinde açıklandığı gibi türetilmiş bir $D_{maks. ort.}$ ile aynı şekilde kullanılması tavsiye edilmez.

Referanslar

Ivanov JM, Karabunarliev SH, Mekenyan OG (1994) 3DGEN: A system For an Exhaustive 3D Molecular Design (3DGEN: Kapsamlı 3 Boyutlu Moleküler Tasarım İçin Bir Sistem). J Chem Inf Comput Sci 34:234-43.

Mekenyan OG, Pavlov T, Grancharov V, Todorov M, Schmieder P ve Veith G (2005) 2D-3D Migration of Large Chemical Inventories with Conformational Multiplication (Konformasyonel Çarpma ile Büyük Kimyasal Envanterlerin 2D-3D Göçü). Application of the Genetic Algorithm (Genetik Algoritmanın Uygulanması). J Chem Inf Model 45:283 -92.

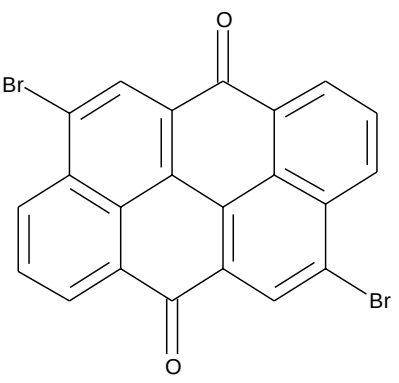
Mekenyan OG, Dimitrov D, Nikolova N ve Karabunarliev S (1999) Conformational Coverage by a Genetic Algorithm (Genetik Algoritma ile Konformasyonel Kapsama). Chem Inf Comput Sci 39:997-1016.

Stewart JJP (1993) MOPAC 93. Fujitsu Limited, 9-3, Nakase 1-Chome, Mihama-ku, Chiba-city, Chiba 261, Japonya ve Stewart Computational Chemistry. 15210 Paddington Circle, Colorado Springs, Colorado 80921, ABD.

Stewart JJP (1990) MOPAC: A semi empirical molecular orbital program (Yarı deneysel bir moleküler yörünge programı). J Comput-Aided Mol Des 4:1-105.

Wiese T ve Brooks SC (1994) Molecular modelling of steroidal estrogens: novel conformations and their role in biological activity (Steroidal östrojenlerin moleküler modellenmesi: yeni konformasyonlar ve biyolojik aktivitedeki rolleri). J Steroid Biochem Molec Biol 50:61-72.

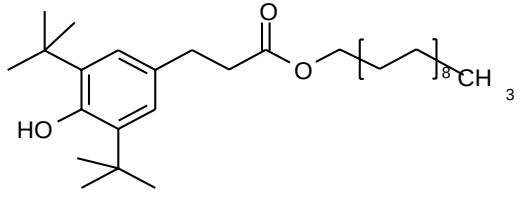
Ek R.11—1 Ek 3**ÖRNEKLER - SINIRLI BİYOBİRİKİM İÇİN GÖSTERGELERİN KULLANIMI****Örnek R.11-1**

Gösterge: n-oktanolde çözünürlük		
İsim	Pigment Red 168	
CAS No.	4378-61-4	
Molekül ağırlığı (g/mol)	464	
C _o (µg/L)	124	
CBB (µg/L)	928	
C _o < CBB	EVET	
Log C _o /C _w	1.1	

Not:

Pigment Red 168'in n-oktanol çözünürlüğü, düşük biyobirikim potansiyelinin bir göstergesi olan Kritik Vücut Yükünün (CBB) oldukça altındadır. İlave olarak Log C_o/C_w (oktanol /su) 1.1'dir, bu da biyolojik membrandan düşük alım anlamına gelir.

Örnek R.11-2

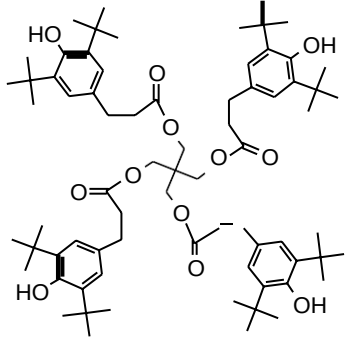
Gösterge : K _{ow} > 10		
İsim	ODBPA	
CAS No.	2082-79-3	
Molekül ağırlığı (g/mol)	531	
Log K _{ow}	13.4	

Not:

ODBPA azalmış bir biyobirikim potansiyeline sahiptir. Düşük madde konsantrasyonundaki bir biyobozunurluk testinde ve özel madde analizinde kolay biyobozunurluk elde edilebilir. Oluşan dönüşüm ürünleri PBT ve vPvB değildir.

Örnek R.11-3

Gösterge : Ortalama Boyut > 17A ve MW > 1100 g/mol ARTI Log K_{ow} > 10

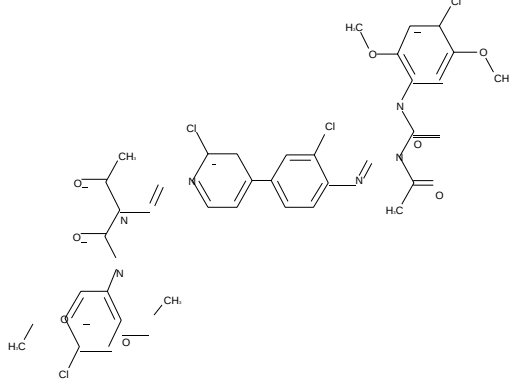
İsim	PETP	
CAS No.	6683-19-8	
Molekül ağırlığı (g/mol)	1178	
Ortalama boyut (A)	17.9	
log K _{ow}	19.6	

Not:

Göstergelerin ortalama boyutu > 17A ve MW > 1100 g/mol karşılanmıştır (madde **B olarak kabul edilmez**). İlave olarak Log K_{ow} > 10'dur, bu da biyoabirakim potansiyelinin düşük olduğu anlamına gelir. Daha fazla bilgi için [Ek R.11-2](#), Örnek R.11-6'ya bakınız.

Örnek R.11-4

Gösterge : Ortalama Boyut > 17A ve MW > 700 g/mol ARTI Oktanolde çözünürlük

İsim	Pigment Red 83	
CAS No.	5567-15-7	
Molekül ağırlığı (g/mol)	818	
Ortalama boyut (A)	20	
C _o (µg/L)	9	
CBB (µg/L)	1636	
C _o < CBB	EVET	

Not:

Gösterge ortalama boyutu > 17A ve MW > 700 g/mol karşılanmıştır (madde **vB olarak kabul edilmez**). İlave olarak, oktanolde çözünürlük Kritik Vücut Yükünün (CBB) çok altındadır, bu da biyobirakim potansiyelinin düşük olduğu anlamına gelir.

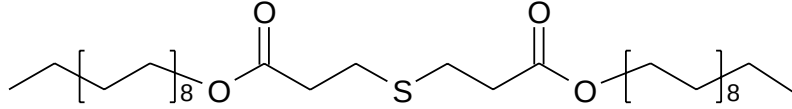
Ek R.11—2: Test sırasında özel dikkat gerektiren maddelerin değerlendirilmesi

Tablo R.11—10: Antioksidanların listesi (Ullmann, 1995'ten)

Antioksidan türü	CAS No.	Molekül Ağırlığı (g/mol)	hesaplanan K_{ow} (KOWWin)
Kısıtlanmış Fenoller			
1 Fenol, 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metil-(BHT)	128-37-0	220	5.1
2 Benzenpropanoik asit, 3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksi-, oktadesil ester	2082-79-3	531	13.4
3 Fenol, 4,4', 4"-[(2,4,6-Trimetil-1,3,5-benzotriil)tris(metilen)]	1709-70-2	775	17.2
4 Benzenpropanoik asit, 3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksi-, 2,2-bis[[3-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksifenil]-1-oksopropoksi]metil]-1,3-propandiil ester	6683-19-8	1178	19.6
Aminler			
5 1,4-Benzendiamin, N-(1-metiletil)-N'-fenil-	101-72-4	226	3.3
Fosfitler ve Fosfonitler			
6 2,4,8,10-Tetraoksa-3,9-difosfaspiro 5.5 undekan, 3,9-bis(2,4-bis(1,1-dimetiletil)fenoksi -	26741-53-7	605	10.9
7 12H-Dibenzo[d, g][1,3,2]dioksafofosfin, 2,4,8,10-tetrakis(1,1-dimetiletil)-6-floro-12-metil-(9CI)	118337-09-0	487	12.8
8 12H-Dibenzo[d, g][1,3,2]dioksafofosfin, 2,4,8,10-tetrakis(1,1-dimetiletil)-6-[(2-etilheksil)oksi]-	126050-54-2	583	14.9
9 2,4,8,10-Tetraoksa-3,9-difosfaspiro 5.5 undekan, 3,9-bis(oktadesiloksi)-	3806-34-6	733	15.1
10 Fenol, 2,4-bis(1,1-dimetiletil)-, fosfit (3:1)	31570-04-4	647	18.1
11 Fenol, nonil-, fosfit (3:1) (TNPP)	26523-78-4	689	20.1
12 Fosfonöz asit, [1,1-bifenil]-4,4-diilbis-, tetrakis[2,4-bis(1,1-dimetiletil)fenil] ester	38613-77-3	1035	27.2
Organosülfür bileşikleri			
13 Propanoik asit, 3,3'-tiyobis-, didodesil ester	123-28-4	515	11.8
14 Propanoik asit, 3,3-tiyobis-, ditetradesil ester	16545-54-3	571	13.8
15 Propanoik asit, 3,3'-tiyobis-, dioktadesil ester	693-36-7	683	17.7
16 Disülfür, dioktadesil	2500-88-1	571	18.6
17 Propanoik asit, 3-(dodesiltiyo)-, 2,2-bis[[3-(dodesiltiyo)-1-oksopropoksi]metil]-1,3-propandiil ester	29598-76-3	1162	24.8
Oksamitler			
18 Benzenpropanoik asit, 3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksi-, 2-[3-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksifenil]-1-oksopropil]hidrazid	32687-78-8	553	7.8

1. Yüksek Log K_{ow} Değerine Sahip Maddelerin Değerlendirilmesine İlişkin Örnekler**Örnek R.11-5****Propanoik asit, 3,3'-tiyobis-, dioktadesil ester, CAS No. 693-36-7****Tablo R.11—11: Antioksidanın özellikleri**

Parametre	Değer
Molekül ağırlığı (g/mol)	683
Suda çözünürlük (mg/L)	<< 1
Log K _{ow} (hesaplanan)	17.7
Kolay biyobozunur (OECD Test Rehberi 301B)	Hayır
T kriterleri karşılanmıştır	Hayır

Yapı**ADIM 1 Hesaplanan / ölçülen Log K_{ow}**Hesaplanan log K_{ow} 17.7'dir**ADIM 2 Uygulanacak değerlendirme türü**Log K_{ow} > 10'dur ve Adım 3'teki vPvB Değerlendirmesi uyarınca T kriterinin karşılanmadığı anlamına gelir**ADIM 3 vPvB****Değerlendirmesi Adım 3a****Kalıcılık kontrolü**

Maddenin iki ester bağı vardır. Esterin parçalanması 2 mol 1-oktadekanol (1) ve 1 mol 3,3'-ditiyobispropionik aside (2) yol açacaktır. Her iki madde de kolay biyobozunurdur, bu nedenle PBT veya vPvB maddeleri değildir. Antioksidanın kendisi, klasik bir OECD Test Rehberi 301B Sturm testinde, normal yüksek madde konsantrasyonlarında, esterlerin parçalanabilmesine rağmen, kolay biyobozunur değildir. Nedeni, maddenin çok düşük biyoyararlanımıdır. Biyobozunurluk hızı bu nedenle çözünme hızı tarafından kontrol edilir. Kolay biyobozunurluk testi (OECD Test Rehberi 301D Kapalı Şişe Testi) düşük konsantrasyonlarda karıştırılarak gerçekleştirildiğinde, kolay biyobozunurluk sağlanabilir. Bu durumda değerlendirme 3a adımıyla tamamlanır.

Sonuç

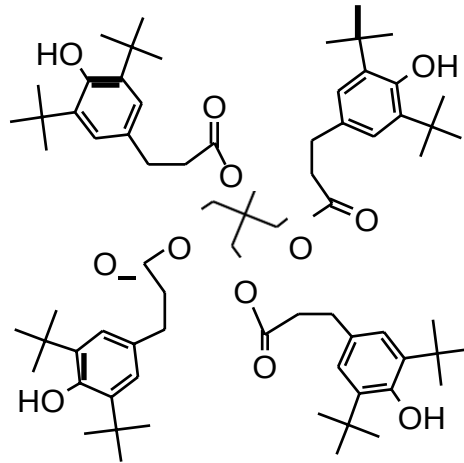
Antioksidan, kolay biyobozunurluk testinde kolay biyobozunur olmayan metabolitlere dönüştürülebilir. Bu nedenle, Propanoik asit, 3,3'-tiyobis-, dioktadesil ester (CAS No. 693-36-7 maddesi), bir vPvB maddesi değildir.

Örnek R.11-6

Benzenpropanoik asit, 3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksi-, 2,2-bis[[3-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksifenil]-1-oksopropoksi]metil]-1,3-propandiil ester, CAS No. 6683-19-8

Tablo R.11—12: Antioksidanın özellikleri

Parametre	Değer
Molekül ağırlığı (g/mol)	1178
Suda çözünürlük (µg/L)	<< 1
Log K _{ow} (hesaplanan)	19.6
Kolay biyobozunur (OECD Test Rehberi 301B)	Hayır
T kriterleri karşılanmıştır	Hayır

Yapı**ADIM 1 Hesaplanan / ölçülen Log K_{ow}**

Hesaplanan log K_{ow} 19.6'dır

ADIM 2 Uygulanacak değerlendirme türü

Log K_{ow} > 10'dur ve Adım 3'teki vPvB Değerlendirmesi uyarınca T kriterinin karşılanmadığı anlamına gelir

ADIM 3 vPvB**Değerlendirmesi Adım 3a****Kalıcılık kontrolü**

Maddenin 4 ester bağı vardır. Esterin parçalanması 4 mol 3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksi-benzenepropanoik asit (1) ve Pentaeritrol (2) ile sonuçlanacaktır. Asit (1) kolay biyobozunur değildir, ancak bir değerlendirmede (1) bir PBT maddesi olmadığı gösterilmiştir. Pentaeritrol (2) kolay biyobozunurdur ve bu nedenle bir PBT veya vPvB maddesi değildir. Antioksidanın kendisi, klasik bir OECD Test Rehberi 301B Sturm testinde, normal yüksek madde konsantrasyonlarında, esterlerin parçalanabilmesine rağmen, kolay biyobozunur değildir. Bunun nedeni, maddenin biyoyararlanımının çok düşük olmasıdır. Biyobozunurluk hızı bu nedenle çözünme hızı tarafından kontrol edilir.

Antioksidanın son derece düşük suda çözünürlüğü nedeniyle, daha düşük madde konsantrasyonunda kolay biyobozunurluk testi, kolay biyobozunurluğa yol açmayacaktır. Bu durumda, değerlendirmenin adım 3b ile devam etmesi gerekir.

ADIM 3b: Biyobirikim kontrolü

Destekleyici bilgiler

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar

a) OECD Test Rehberi 305 BCF Çalışması

Maddenin suda çözünürlüğün üzerinde test edilmesi, ancak düşük biyobirikim göstermesi sebebiyle Çalışma geçersiz kabul edilmiştir.

b) Hayvan ADE Çalışmaları

Yüzeye tutunma, Dağılım ve Eliminasyonlar (ADE) Radyoaktif etiketli materyal ile yapılan çalışmalar, maddenin düşük yüzeye tutunmasını göstermektedir. Yüzeye tutunan radyoaktivite büyük olasılıkla başlangıç maddesidir

Molekül Ağırlığı (MW) ve boyut kriterleri

$D_{maks.} > 1.7$ nm ve $MW > 700$ g/mol karşılanmıştır, madde 1.79 nm $D_{maks.}$ ve 1178 (g/mol) molekül ağırlığına (MW) sahiptir

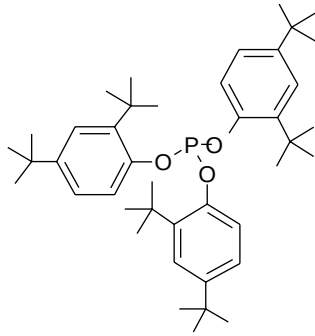
Sonuç

Antioksidanlar ester bağlarına sahip olmalarına rağmen, kolay biyobozunurdur, maddenin çok düşük (biyo)yararlanımından dolayı biyobozunurluk elde edilemez. Ancak, $\log K_{ow} > 10$ 'a bağlı olarak düşük biyobirikim potansiyelini destekleyen birkaç bilgi mevcuttur. Maddenin düşük yüzeye tutunmasını gösteren hayvan çalışmaları (balık ve sıçan) mevcuttur. İlave olarak, düşük biyobirikim potansiyeli için molekül ağırlığı ve boyutu kriterleri de yerine getirilmiştir (bkz. Ek 1 "Sınırlı Biyobirikime İlişkin Göstergeler").

Biyobirikim potansiyeli ve olası metabolitlerle ilgili mevcut bilgilere dayanılarak, bir Kanıt Ağırlığı yaklaşımında antioksidanın bir vPvB maddesi olmadığı sonucuna varılabilir.

Örnek R.11-7**Tris(2,4-di-tert-bütilfenil)fosfit, CAS No. 31570-04-0 Tablo****R.11—13: Antioksidanın özellikleri**

Parametre	Değer
Molekül ağırlığı (g/mol)	632
Suda çözünürlük (mg/L)	<< 1
Log K _{ow} (hesaplanan)	18.1
Kolay biyobozunur (OECD Test Rehberi 301B)	Hayır
T kriterleri karşılanmıştır	Hayır

Yapı**ADIM 1 Hesaplanan / ölçülen Log K_{ow}**

Hesaplanan log K_{ow} 18.1'dir

ADIM 2 Uygulanacak değerlendirme türü

Log K_{ow} > 10'dur ve Adım 3'teki vPvB Değerlendirmesi uyarınca T kriterinin karşılanmadığı anlamına gelir

ADIM 3 vPvB**Değerlendirmesi Adım 3a****Kalıcılık kontrolü**

Maddenin üç ester bağı vardır. Esterin parçalanması 3 mol 2,4-ditertbütülfenol (1) ve 1 mol fosfit (2) ile sonuçlanacaktır. (1) PBT veya vPvB maddesi değildir (AB, 2005) ve (2) inorganik bir tuzdur ve PBT veya vPvB maddesi değildir. Antioksidanın kendisi, klasik bir OECD Test Rehberi 301B Sturm testinde kolay biyobozunur değildir. Metabolik nedenlerden dolayı, daha düşük konsantrasyonlarda bile kolay biyobozunurluk elde edilemeyebilir. Ancak radyoaktif etiketli materyalin kullanıldığı düşük konsantrasyondaki hidroliz, abiyotik dönüşüme neden olabilir.

ADIM 3b: Biyobirikim kontrolü

Log K_{ow} > 10'dur, ancak sınırlı biyobirikime ilişkin başka bir gösterge yerine getirilmemiştir.

ADIM 4 Genel sonuç

Bu durumda, maddeler düşük konsantrasyonlarda bile kolay biyobozunur olmadığından ve sınırlı biyobirikim için hiçbir ilave gösterge bulunmadığından, Log K_{ow} > 10 göstergesi sınırlı değere sahiptir.

Bu durumda ileri bozunma testleri geçerlidir.

Tablo R.11—14: Pigmentlerin oktanolde ve suda çözünürlüğü, narkotik etki şekli için kritik vücut yükü ve Log C_{oktanol} / C_{su} (ETAD, 2006)

Pigment sınıfı	Renk indeksi	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Oktanold e çözünürlük C _o (µg/L)	Kritik Vücut Yükü (CBB) (µg/L)	C _o <CBB	Suda çözünürlük C _w (µg/L)	Log C _o /C _w
Antantron	P.R. 168	464	124	928	EVET	10.8	1.1
Antraknon	P.R. 177	444	70	888	EVET	230	-0.5
Benzimidazolon	P.R. 176	573	15	1146	EVET	1.9	0.9
Benzimidazolon	P.R. 208	524	83	1048	EVET	3.2	1.4
Benzimidazolon	P.Y. 151	381	210	762	EVET	17.8	1.1
b-Naftol	P.O. 5	338	1760	676	HAYIR	7	2.4
b-Naftol	P.R. 53:1 (tuz)	445	1250	890	HAYIR	1250	0.0
BONA *	P.R. 48:2 (tuz)	461	170	922	EVET	650	-0.6
BONA	P.R. 57:1 (tuz)	426	850	852	EVET	1800	-0.3
Diarilid Sarısı*	P.Y. 12	630	48	1260	EVET	0.8	1.8
Diarilid Sarısı	P.Y. 12	630	50	1260	EVET	0.4	2.1
Diarilid Sarısı	P.Y. 13	686	22	1372	EVET	0.8	1.4
Diarilid Sarısı	P.Y. 14	658	3	1316	EVET	analitik problemler	
Diarilid Sarısı	P.Y. 83	818	9	1636	EVET	analitik problemler	
Diketopirolopirrolle Pigmenti (DPP)	P.R. 254	357	30	714	EVET	analitik problemler	
Dioksazin	P.V. 23	589	330	1178	EVET	25	1.1
Disazo Yoğunlaşması	P.Y. 93	937	200	1874	EVET	110	0.3

BONA = beta oksinaptoik asit

* oktanol su ile doyurulur, su oktanol ile doyurulur

Tablo R.11-14 (devamı) Pigmentlerin oktanolde ve suda çözünürlüğü, narkotik etki şekli için kritik vücut yükü ve Log C_{oktanol} / C_{su} (ETAD, 2006)

Pigment sınıfı	Renk indeksi	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Oktanold e çözünürlük C _o (µg/L)	Kritik Vücut Yükü (CBB) (µg/L)	C _o <CBB	Suda çözünürlük C _w (µg/L)	Log C _o /C _w
Disazopirazolon	P.O. 13	624	51	1248	EVET	1.4	1.6
İzoindolinon	P.Y. 110	642	315	1284	EVET	230	0.1
Monoazo Sarısı	P.Y. 74	386	740	772	EVET	7.6	2.0
Naftol AS	P.R. 112	485	3310	970	HAYIR	9.8	2.5
Naftol AS	P.R. 170	454	225	908	EVET	11.9	1.3
Perinon	P.O. 43	412	13	824	EVET	7.2	0.3
Perilen	P.R. 149	599	< 12	> 1198	EVET	analitik problemler	
Perilen	P. Black 31	599	96	1198	EVET	analitik problemler	
Perilen	P.R. 179	576	< 10	> 1152	EVET	< 8	0.1
Perilen	P.R. 224	392	< 100	> 784	EVET	< 5	1.3
Ftalosiyanin mavisi, metal içermez	P. Blue 16	515	< 10.1	> 1030	EVET	< 10	0.0
Ftalosiyanin	P.G. 7	1127	< 10	> 2254	EVET	< 10	0.0
Ftalosiyanin	P.B.15	576	< 7	> 1152	EVET	< 7	0.0
Kinakridon	P.R. 122	340	600	680	EVET	19.6	1.5
Kinakridon	P.V. 19	312	1360	624	HAYIR	10.3	2.1
Kinoftalon	Pigment Yellow 138	694	225	1388	EVET	10	1.4

2. Oktanolde ve suda çözünürlüğü az olan maddeler için bir değerlendirme stratejisi örneği

Örnek Pigment Yellow 12, CAS No. 6358-85-6

Tablo R.11—15: Pigment Yellow 12 Verileri

Parametre	Değer
Molekül ağırlığı (g/mol)	630
Suda çözünürlük (µg/L)	0.4
Oktanolde çözünürlük (µg/L)	50
CBB (µg/L)	1260
$C_o < CBB$	EVET
$\log C_o/C_w$	2.1
$\log C_o/C_w < 4.5$	EVET
Sucul ekotoksosite $L(E)C_{50}$ (mg/L)	$>> 0.1$
^{14}C Farmakokinetik erkek sıçan	Alım yok Dışkı yoluyla tam atılım

ADIM 1 Oktanolde ve Suda çözünürlük ölçümüOktanolde çözünürlük 50 µg/L ve Suda çözünürlük 0.4 µg/L, $\log C_o/C_w = 2.1$ **ADIM 2 B ve T Değerlendirmesi** $C_o < CBB$ ve $\log C_o/C_w < 4.5$ Ne CBB aşımı ne de membran yoluyla alım olasıdır. Sıçan ^{14}C Farmakokinetik çalışması, alımın azaldığını doğrulamaktadır.**ADIM 3 Kanıt ağırlığı yaklaşımı** C_o , $\log C_o/C_w$ ve farmakokinetik verilere bağlı bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında, Pigment Yellow 12'nin bir vPvB maddesi olmadığı ve başka bir testin geçerli olmadığı sonucuna varılabilir.**Referanslar**

ETAD (2006) Pigmentlerin Oktanolde ve Suda çözünürlük ölçümleri, ETAD Üyesi firmalar tarafından gerçekleştirilmiştir, Veri sahibi ETAD'dır.

Ullmann (1995) Endüstriyel Kimya Ansiklopedisi, Antioksidanlar Bölümü.

Ek R.11—3: UVCB petrol maddelerinin PBT değerlendirmesi

UVCB petrol maddeleri, [Başlık R.11.4.2.2](#)'de sunulan diğer UVCB kimyasal maddeleri ile aynı prensipler kullanılarak değerlendirilir. Bununla birlikte, UVCB kimyasal maddeleri için PBT değerlendirmesi ilkelerinin geliştirilmesi sırasında, petrol maddelerinin bileşimi ve davranışına ilişkin mevcut bilgiler, diğer UVCB türleri hakkında mevcut bilgilerden daha geniştir ve bu nedenle, petrol maddelerini değerlendirmek için belirli bir metodolojinin geliştirilmesi geçerli olmuştur. Aşağıdaki alt bölümler, bu tür bilgilerin nasıl kullanılabileceğini açıklamaktadır. Sunulan özel değerlendirme yoluna CONCAWE tarafından geliştirilen hidrokarbon blok yöntemi denir. Uygun olması halinde, diğer UVCB kategorileri için benzer bir değerlendirme yolu kullanılabilir.

Adım 1: Petrol maddesinin karakterizasyonu

Petrol maddeleri, doğal ham petrollerden türetilmeleri ve bunların üretiminde kullanılan arıtma prosesleri nedeniyle genel olarak değişken bileşimli, kompleks hidrokarbon karışımlarıdır. Pek çok petrol maddesi çok yüksek tonajlarda bir dizi teknik özellikle ve nadiren de olsa karakterize edilebilmişse belirli maddelerin kesin kimyasal bileşimi ile üretilir. Bu maddelerin tipik olarak damıtma temelinde ayrılabilmesi sebebiyle, teknik özellikler genellikle bir kaynama noktası aralığını içerir. Bu kaynama aralıkları, karbon sayısı aralıkları ile ilişkilirken, orijinal ham petrolün doğası ve rafineri işlemi, mevcut hidrokarbon yapılarının türlerini etkiler. Çeşitli petrol maddesi akışları için oluşturulan CAS adlarının tanımları, nihai rafineri süreci dahil olmak üzere genel olarak şu ayrıntıları yansıtır; kaynama aralığı; karbon sayısı aralığı ve mevcut baskın hidrokarbon türleri.

Çoğu petrol maddesi için, kimyasal bileşimin karmaşıklığı, tam bir karakterizasyonun elde edilebilmesi için yaygın analitik metodolojinin kapasitesinin ötesinde olacak şekildedir. Tipik maddeler, ağırlıklı olarak düz ve dallanmış zincir alkanların karışımlarından, tekli ve çoklu naftenik halka yapılarından (genellikle alkil yan zincirlerle), tekli ve çoklu aromatik halka yapılarından (genellikle alkil yan zincirlerle) oluşabilir. Hidrokarbon bileşenlerin moleküler ağırlıkları arttıkça, olası yapıların (izomerik formlar) sayısı ve karmaşıklığı üstel olarak artar.

Petrol maddelerinin PBT değerlendirmesi amacıyla, gerektiğinde ve uygun olduğunda GCxGC'nin mevcut olduğu analitik bir yaklaşımın kullanılması önerilir. Bu yöntem, Total Petroleum Hydrocarbon'a dayanan daha genel yöntemlerin (örneğin, TNRCC Yöntemi 1005) aksine, mevcut yapıların tam türüne göre daha kesin olmada yardımcı olabilecek yüksek bir çözünürlük sunar (Forbes ve ark., 2006). GCxGC yönteminin yalnızca yaklaşık 30 karbonlu bileşikler için kullanılabileceği konusunda uyarıda bulunması sebebiyle, petrol maddelerinin bileşimini karakterize etmek için başka yöntemler de kullanılabilir.

Bu adımın sonucu, bloğun petrol maddesine % katkısını içeren bir hidrokarbon blok matrisi olmalıdır. Bu karakterizasyon, alkanlar, izoalkanlar, naftenikler, aromatikler vb. içeren yapıların geniş açıklamalarını içerecek şekilde GCxGC ile genişletilecektir.

Adım 2: Değerlendirme

Bir sonraki adım, değerlendirilen petrol maddesinin/maddelerinin kalıcılığı, biyobirikimi ve toksisitesi hakkındaki mevcut bilgileri toplamaktır. Bunun bir kategorinin parçası olarak yapıldığı durumlarda, bir kategorinin analitik karakterizasyonunu da içerebilecek iyi bir gerekçelendirmeye ihtiyaç olacaktır. Verilerin değerlendirilmesi, petrol maddelerinin ne ölçüde karakterize edildiği veya tanımlandığı, izlenen protokol türü ve ilgili sonlanma noktaları için elde edilen bilgilerin kalitesi dahil olmak üzere, herhangi bir veri incelemesinde olduğu gibi benzer çizgileri takip edecektir.

Kalıcılık (P)

P değerlendirmesinin ilk kısmı, mevcut verileri incelemek ve özellikle araştırılan petrol maddesi/maddeleriyle ilgili verilerin tüm bileşimi temsil edip edemeyeceğini belirlemeye çalışmak olacaktır. Başlık [R.11.4.2.2](#)'de belirtildiği gibi "bütün madde" yaklaşımını uygulamak için sağlanan ilkeler ve Başlık [R.11.4.1.1](#)'de (Kalıcılık) tartışılan unsurlar dikkate alınmalıdır. Maddenin tamamının bu ilkeler altında kolay biyobozunurluğa uğradığına dair ikna edici kanıtların olduğu durumlarda, makul olarak, bireysel bileşenlerin kalıcı olma ihtimalinin düşük olduğu varsayılabilir.

Kolay biyobozunurluk için yeterli kanıt yoksa veya madde bileşimi, tüm kimyasal maddeye ilişkin verilerin yorumlanabilmesi için yeterince homojen değilse (yani bilinen veya varsayılan bileşenler yapısal olarak çok farklıysa), o zaman değerlendirme bir sonraki aşamaya geçmelidir. Bu, ya gerçekleştirilen kimyasal analizden ya da değerlendirilen petrol maddeleriyle ilgili diğer bilgi kaynaklarından tipik yapıların oluşturulmasını içerir. Örneğin, Redman ve ark. (2012, 2014), petrol maddelerinin hidrokarbon bloklarını değerlendirmek için 1500'den fazla yapının nasıl mevcut olduğunu açıklamaktadır. Yapılar, izoparafinik, normal parafinik, mono-naftenik (1-halkalı sikloalkanlar), di-naftenik (2-halkalı sikloalkanlar) ve poli-naftenik, mono-aromatik, di-aromatik ve aromatik (3 - 6 halkalı sikloalkanlar) sınıfları ve karışık aromatik/naftenik hidrokarbonları içeren hidrokarbon türlerinin geniş bir aralığını kapsar. Bu yapıların tahmin edilen kaynama noktasını mevcut analitik bilgilerle ilişkilendirerek, bu yapıların petrol maddesinde potansiyel olarak mevcut olan türleri temsil ettiği bir dizi blok üretilebilir.

Değerlendirme daha sonra bilinen herhangi bir bireysel bileşenle (örneğin, benzen, heksan, pristan vb.) ilgili mevcut bozunma yarı ömrü bilgileri değerlendirilerek devam ettirilebilir. Bu bilgiler, çok çeşitli potansiyel yapılar oldukları ve nadiren izole edildikleri veya üretildikleri için normalde test edilmemiş olan bireysel yapıların çoğu hakkında şu anda mevcut olan nispeten sınırlı bilgiler nedeniyle petrol UVCB maddelerinin değerlendirilmesi için her durumda yetersiz olacaktır. Sonuç olarak, bilgilerin tahmine bağlı modellerden elde edilen verilerle desteklenmesi gerekecektir.

Hidrokarbonlar için, çevresel bozunmanın yarı ömürlerinin değerlendirilmesi için düşünülebilecek iki QSAR modeli ve potansiyel metabolitlerin değerlendirilmesi için kullanılabilecek üç OSAR modeli mevcuttur:

- Howard ve ark. (2005), çevredeki bir hidrokarbonun bozunma yarı ömrünü tahmin eden bir model tanımlamaktadır. Model, test/eğitim setleriyle ilgili bilgiler dahil olmak üzere iyi tanımlanmıştır. Modeli kullanırken, değerlendirilen yapıların uygun şekilde kapsanmasını sağlamak için eğitim ve test setlerinin değerlendirilmesi tavsiye edilir. Bu model EPISUITE'te BIOHCWIN adı altında ücretsiz olarak mevcuttur.
- Dimitrov ve ark. (2007) ayrıca CATABOL'u (Jaworska ve ark., 2002) birinci dereceden katabolik dönüşümlerin varsayımlarıyla birleştiren yeni bir modeli açıklamaktadır. Eğitim ve test setleri, petrol maddelerinin yanı sıra EAWAG BBD (<http://eawag-bbd.ethz.ch>) gibi halka açık internet siteleri de dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan derlenen gözlemlenen katabolik yollarla ilgili bilgileri içerir.
- Son olarak, potansiyel bozunma metabolitlerinin neden olduğu herhangi bir endişenin olmadığını göstermek için (önceki değerlendirmelerin tümü birincil biyobozunurluğu ele almaktadır), mevcut bilgilerin toplanması ve potansiyel bozunma metabolitlerinin ilgili PBT özelliklerinin tahminlerinin yapılması önerilir. CATABOL, böyle bir yaklaşımın ticari bir modelleme sistemine uyarlanması bir örneğidir (Jawoska ve ark., 2002).

Bu değerlendirmeler endişe verici yapılar veya bloklar olduğunu gösterirse, değerlendirme ya ana raporda açıklandığı gibi yeni bilgilerin oluşturulmasına geçirilebilir ya da değerlendirilen blokların kalıcı olarak kabul edilebileceği sonucuna varılabilir ve biyobirikim değerlendirmesine geçilebilir.

Biyobirikim (B)

B değerlendirme, petrol UVCB maddeleriyle ilgili iyi kalitede deneysel verilerin bulunma ihtimalinin çok düşük olması dışında, esasen P değerlendirmesi için açıklananla aynı süreci takip eder. Bunun yerine, B değerlendirmesinin, biyobirikim potansiyelleri için bireysel yapıları ele alma olasılığı daha yüksektir. Bu, P değerlendirmesinde olduğu gibi, blokların veya bireysel bileşenlerin B özellikleri hakkında bir sonuca varılabilmesi için mevcut deneysel kanıtların olduğu yerlere değinmekle başlayacaktır.

Bir yargıya varılabilmesi için deneysel verilerin yetersiz olduğu durumlarda, sürecin devam ettirilebilmesi için birkaç QSAR modeli mevcuttur. Bunlar, [BG ve KGD Rehberi](#), [Bölüm R.7c](#), [Başlık R.7.10.3.2](#)de ve bu Rehber dokümanda Ek R.11-1, Ek 1'de tartışılmaktadır. Bu QSAR modellerinden elde edilen tahminlerin mevcut deneysel bilgilerle değerlendirilmesi, biyokonsantrasyon potansiyelleri (veya belirli yapılar değerlendirilirse) ile ilgili endişelerin olduğu blokların tanımlanmasına yol açmalıdır. Deneysel balık biyobirikim verilerinin kullanılması, omurgasızlar dahil diğer kaynaklardan elde edilen verilere tercih edilir, çünkü balık biyobirikim verileri, standart test yöntemlerinin/rehberlerinin bunların belirlenebilmesi için kullanıldığından genellikle daha güvenilirdir. Balık biyobirikim verileri, bazı hidrokarbonlar için önemli olabilecek balıklardaki biyodönüşümün etkisini içerir. Bu tür veriler aynı zamanda daha yüksek trofik seviyelerde besin zinciri magnifikasyon potansiyelinin var olup olmadığına dair göstergeler sağlar. Trofik seviyede biyomagnifikasyon veya seyreltme hakkında daha fazla bilgi içeren bu tür veriler, bileşenlerin biyobirikimi ile ilişkili daha uzun süreli belirsizliklerin var olup olmadığını göstermek için bir *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımında kullanılabilir.

Toksisite (T)

Bir petrol maddesi içindeki tüm bireysel bileşenlerin toksisitesinin değerlendirilmesi, birçok durumda son derece zor veya uygulamada imkansız olacaktır. Suya Bağlı Oranlar (WAF) metodolojisi kullanılarak tüm madde değerlendirmesi sınıflandırma amaçları için kabul edilmiş olsa da (OECD, 2001), bu bilginin T değerlendirmesi için kullanımı sorunludur.

Petrol maddeleri için, polar olmayan narkoz etki şeklini varsayan önceki çalışmalara dayanarak PETROTOX modeli geliştirilmiştir (Redman ve ark., 2012) (yani, temel toksisite, McGrath ve ark., 2004; 2005). Petrol maddelerinin ve hidrokarbon bloklarının akut ve kronik ekotoksitesini tahmin etmek için geliştirilen bu modelin zararlılık kısmının altında yatan denklemler, deneysel veri bulunmadığında bireysel yapıların tahmin edilen temel toksisitesinin ele alınması için kullanılabilir.

T özelliğine ilişkin nihai sonuç için, mevcut durumda uzun süreli ekotoksositeye ilişkin uygun tahmin araçları bulunmadığından uzun süreli toksisite testi sonuçlarının genel olarak gerekli olduğu unutulmamalıdır. Tahmin araçları yine de testlerin tasarlanması ve deneysel sonuçların yorumlanması için destekleyici araçlar olarak kullanılabilir. Deneysel balık toksisite testlerine başlamadan önce, maddenin T_{memeli} kriterlerini karşılayıp karşılamadığına dair sağlam bir sonuca varılmasına izin veren verilerin mevcut olup olmadığı dikkate alınmalıdır (bkz. Başlık [R.11.4.1.3](#)).

Nasıl ilerlenir

Hem P hem de B özellikleri için bir endişe gösteren bileşenler veya bloklar olduğunda, bu özellikler hakkında daha yüksek kademeli bilgilerin oluşturulması ihtiyacı vardır.

Bu sonucun istisnaları, bloklardaki özel bileşenler veya temsili yapılar hakkında T kriteri için hiçbir endişe göstermeyen ve P ve B özelliklerinin vPvB özelliklerini göstermediği sonucuna varıldığında yeterli ekotoksikolojik verilerin bulunması durumunda olabilir.

Referanslar

Dimitrov S, Pavlov T, Nedelcheva D, Reuschenbach P, Silvani M, Bias R, Penye M, Düşük L, Lee C, Parkerton T ve Mekenyan O (2007) A Kinetic Model for Predicting Biodegradation (Biyobozunurluk Tahmini için Kinetik Bir Model). SAR QSAR Environ Res 18:443-57.

Dimitrov S, Dimitrova N, Parkerton T, Comber M, Bonnell M, Mekenyan O (2005). Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. (Kimyasalların biyobirikim potansiyelinin belirlenmesine ilişkin temel model). SAR QSAR Environ Res 16(6):531-54.

Ellis LBM, Roe D ve Wackett LP (2006) Minnesota Üniversitesi Biyokataliz/Biyobozunurluk Veritabanı: Nucleic Acids Res 34:D517-D521.

Forbes S, Eadsforth C, Dmytrasz B, Penye M ve King D (2006) Application of comprehensive two-dimensional gas chromatography (GCxGC) for the detailed compositional analysis of gas- oils and kerosines (Gaz yağlarının ve kerosinlerin ayrıntılı bileşim analizi için kapsamlı iki boyutlu gaz kromatografisinin (GCxGC) uygulanması) - SETAC Den Haag.

Howard P, Meylan W, Aronson D, Stiteler W, Tunkel J, Comber M, Parkerton T (2005) A new biodegradation prediction model specific to petroleum hydrocarbons (Petrol hidrokarbonlarına özgü biyobozunurluğun yeni bir tahmin modeli), Environ Toxicol Chem 24:1847-60.

Jaworska J, Dimitrov S, Nikolova N ve Mekenyan O (2002) Probabilistic assessment of biodegradability based on metabolic pathways: catabol system (Biyobozunurluğun metabolik yollara bağlı olasılıksal değerlendirilmesi: katabol sistemi). SAR QSAR Environ Res 13:307-23.

McGrath JA, Parkerton TF ve Di Toro DM (2004) Application of the narcosis target lipid model to algal toxicity and deriving predicted no effect concentrations (Narkoz hedef lipid modelinin alg toksisitesine uygulanması ve öngörülen etki gözlemlenmeyen konsantrasyonunun türetilmesi). Environ Toxicol Chem 23:2503-17.

McGrath JA, Parkerton TF, Hellweger FL ve Di Toro DM (2005) Validation of the narcosis target lipid model for petroleum products: gasoline as a case study (Petrol ürünleri için narkoz hedef lipid modelinin doğrulanması: bir vaka çalışması olarak benzin). Environ Toxicol Chem 24:2382-94.

OECD (2001) Test ve Değerlendirme Üzerine OECD Serisi, Sayı 27, Sucul Ortam için Zararlı Kimyasalların Sınıflandırılması için Uyumlaştırılmış Sistemin Kullanımına İlişkin Rehber Doküman. ENV/JM/MONO(2001)8 (erişim adresi: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2001\)8 &doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2001)8 &doclanguage=en)).

Redman AD, Parkerton TF, McGrath JA ve Di Toro DM (2012) PETROTOX: Petrol maddeleri için bir sucul toksisite modeli. Environ Toxicol Chem 31:2498-2506.

Redman AD, Parkerton TF, Penye Makinesi MH, Paumen ML, Eadsforth CV, Dmytrasz B, King D, Warren CS, den Haan K, Djemel N (2014) PETRORISK: a risk assessment framework for petroleum substances (PETRORISK: petrol maddeleri için bir risk değerlendirme çerçevesi). Integr Environ Assess Manag. 10(3):437-48.

TNRCC (2001) TNRCC Yöntemi 1005, TOPLAM PETROL HİDROKARBONLARI, Texas Natural Resource Conservation Commission, Revizyon 03, 1 Haziran 2001.

ABD EPA (2012) Tahmin Programları Microsoft® Windows, v.4.11 için Interface Suite™ ABD Çevre Koruma Ajansı, Washington, DC, ABD.

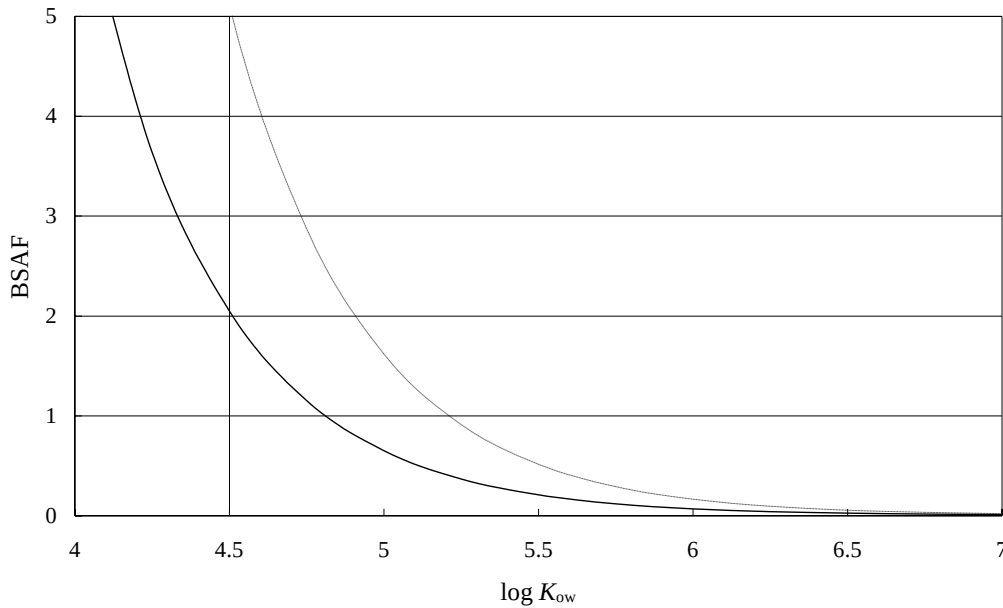
Ek R.11—4: Bentik ve karasal omurgasız türleri (BSAF) ile biyokonsantrasyon çalışmaları

Bentik ve karasal omurgasız türleri üzerinde yapılan biyokonsantrasyon çalışmalarından elde edilen verilerin mevcut olması durumunda, yüksek bir biyobirikim potansiyeli için gösterge olarak kullanılabilirler. Bu çalışmaların sonuçları, biyotadan toprağa/çökeltiye birikim faktörü (BSAF) olarak ifade edilir. BSAF ile BCF değerlerinin karşılaştırılabilmesi için, BCF değerlerinin normal olarak yağ ağırlık cinsinden rapor edilmesi sebebiyle, çok düşük lipid içeriğine sahip bir tür kullanılmışsa dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, lipid bağlayıcı madde için mümkün olan her zaman lipid normalizasyonu (%5 lipid içeriğine kadar) yapılmalıdır.

BSAF ve BCF arasındaki ilişki, BCF'nin B veya vB kriteriyle değiştirilebileceği aşağıdaki denklemde açıklanmıştır.

$$B \text{ belirlemesi için } BSAF = \frac{BCF (\text{lipit})}{K_{oc}} = \frac{2000/0.05}{K_{oc}} \text{ veya } \frac{5000/0.05}{K_{oc}}$$

2 değerini aşan 4.5 Log K_{ow} değerine sahip bir madde için karasal veya bentik (normalize lipid ve organik karbon) BSAF değeri, gözenek suyu konsantrasyonuna bağlı olarak 2000 ve daha yüksek bir BCF'nin göstergesidir. Log K_{ow} değeri 4.5 olan bir maddeye benzer şekilde 5'ten yüksek BSAF değeri, BCF'nin gözenek suyu konsantrasyonuna bağlı olarak 5000 değerini aştığının bir göstergesidir.



Şekil R.11—10: Lipit ve organik karbonla normalize edilmiş BSAF değerleri ile B ve vB kriterinin bir göstergesi olarak log K_{ow} arasındaki ilişki.

Düz çizgi 2000 gözenek suyundan bir BCF değeri (% 5 lipid) ile hesaplanır, kesikli çizgi 5000 BCF değeri ile hesaplanır. Log K_{oc} , Karickhoff ve ark. (1979) tarafından Log $K_{oc} = \text{Log } K_{ow} - 0.21$ denklemine göre hesaplanmıştır.

Log K_{ow} ile artan soğurma nedeniyle, 2000 ve 5000 olarak hesaplanan BCF değerleri için BSAF değerleri hızla azalır. Bu nedenle, Log K_{ow} değeri 5.5'i aşan bir madde için, 0.5 ve üzeri sıradaki bir BSAF değeri, yüksek biyobirikim potansiyelini gösterir.

Bununla birlikte, daha düşük BSAF değerlerinin, birkaç karıştırıcı faktör nedeniyle B ve vB değerlendirmesi bağlamında yorumlanması zordur. Hidrofobiklik ile birlikte soğurma ve biyokonsantrasyon artar ve aynı şekilde olması gerekmediğinden, soğurma, toprak ve madde özelliklerine bağlı önemli bir parametredir.

Biyokonsantrasyon, $\text{Log } K_{ow}$ değerinden beklenene kıyasla azaltılabilir, ancak 0.1 ve daha düşük BSAF değerleri bile gözenek suyu konsantrasyonuna bağlı BCF değerinin, yüksek oranda hidrofobik maddeler için güçlü şekilde artırılmış soğurma nedeniyle 5000'i aşmayacağı anlamına gelmez. Ayrıca, karbonlu malzemelerde soğurma önemli bir rol oynayabileceğinden, soğurma $\text{Log } K_{ow}$ 'dan beklenenden daha yüksek olabilir. Bunun yanı sıra, bu düşük BSAF değerleri için, BSAF değerlerinin belirlenmesinde organizmalarda gerçek alım ve yüzeye tutunma veya bağırsak içeriğinin müdahalesi arasında ayrım yapmak genellikle zordur.

Sonuç olarak, 0.5 ve üzeri lipit ve organik karbonla normalize edilmiş BSAF değerleri, yüksek biyobirikimin bir göstergesidir. Bazı durumlarda, bu değerler, özellikle gözenek suyu konsantrasyonları hakkında güvenilir deneysel veriler mevcutsa ve sistem dengede ise, maddeyi B ve vB olarak değerlendirmek için kendi başına yeterli kanıt olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, daha düşük BSAF değerleri kullanılmamalıdır, çünkü çökeltiden veya topraktan düşük alım, düşük bir sucül BCF değeri anlamına gelmez.

