**BİLGİ GEREKLİLİKLERİ VE KİMYASAL**

**GÜVENLİK DEĞERLENDİRMESİ**

**REHBERİ**

**Bölüm R.4: Mevcut Bilgilerin Değerlendirilmesi**

**ÇEVRE VE ŞEHİRCİLİ BAKANLIĞI**

**Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü**

**Kimyasallar Yönetimi Dairesi Başkanlığı**

**YASAL UYARI**

İşbu belge, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik sorumluluklarını ve bunların nasıl yerine getirilebileceğini açıklamak suretiyle Yönetmeliğe ilişkin hususlara rehberlik etmektedir. Bununla beraber, anılan Yönetmeliğin tek gerçek referans olduğu ve işbu belgede yer verilen bilgilerin yasal tavsiye niteliğinde olmadığı hatırlatılır. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı işbu belgenin içeriğine ilişkin hiçbir yükümlülük kabul etmemektedir.

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

<https://kimyasallar.csb.gov.tr>

***Bilgi gerekliliği ve kimyasal güvenlik değerlendirmesi rehberi***

***Bölüm R.4: Mevcut Bilgilerin Değerlendirilmesi***

**ÖNSÖZ**

Bu doküman Kimyasalların Kaydı, Değerlendirmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (KKDİK) kapsamında madde özellikleri, maruz kalma, kullanım ve risk yönetim önlemleri ve kimyasal güvenlik değerlendirmesine ilişkin bilgi gerekliliklerini açıklamaktadır. Tüm paydaşlara KKDİK kapsamında yükümlülüklerini yerine getirmek için yaptıkları hazırlıklarda yardım etmeyi amaçlayan bir dizi rehber dokümandan biridir. Bu dokümanlarda bir dizi temel KKDİK sürecinin yanı sıra sanayi ya da yetkili kurumlar tarafından KKDİK kapsamında kullanılması gereken belirli bazı bilimsel ve / veya teknik yöntemlere detaylı bir şekilde yer verilmektedir.

Bu rehber dokümanlar Çevre ve Şehircilik Bakanlığının Kimyasallar Yardım Masası web sitesinden (http://kimyasallar.csb.gov.tr) erişim sağlanabilir. Yeni rehber dokümanlar 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.

**KKDİK Yönetmeliğini kaynak gösterme kuralı**

KKDİK Yönetmeliği kaynak olarak gösterildiğinde**, tırnak içinde italik yazı karakteri** şeklinde belirtilir.

**Terimler ve Kısaltmalar Tablosu**

Bölüm R.20’e bakınız.

**Yol gösterici**

Aşağıdaki şekil, Rehber dokümanda kısım R.4’ün kapsamını göstermektedir.

***Tekrarla***

h

h

e

R4

Bilgi: Mevcut- Gerekli/İsteniyor

Zararlılık Değerlendirmesi

Maruz Kalma Değerlendirmesi

Madde 15(4) kriterleri?

v

Dur

Risk Karakterizasyonu

KGR’de belgele

Risk kontrol edildi mi?

GBF yoluyla MKS ile iletişime geç

e

İçindekiler

[R.4. MEVCUT BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 6](#_Toc433786566)

[R.4.1. Bilginin uygunluğu 7](#_Toc433786567)

[R.4.2. Bilginin güvenilirliği 8](#_Toc433786568)

[R.4.3. Bilginin yeterliliği 10](#_Toc433786569)

[R.4.3.1. İnsan ile ilgili olmayan veriler 10](#_Toc433786570)

[R.4.3.2. Test dışı veriler 14](#_Toc433786571)

[R.4.3.3. İnsan ile ilgili veriler 17](#_Toc433786572)

[R.4.4. Kanıt Ağırlığını da içeren mevcut tüm bilgilerin değerlendirilmesi 19](#_Toc433786573)

[Kaynakça 21](#_Toc433786574)

Tablolar

[Tablo R.4- 1 OECD GD 34'ten türetilen geçerli kılma kriterleri 12](#_Toc433722363)

[Tablo R.4- 2 Geçerli kılma öncesi çalışmaya giriş için ECVAM kriterlerine göre uygunluk değerlendirme kriterleri (Curren ve ark, 1995) 13](#_Toc433722364)

# MEVCUT BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu bölüm, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik’in (KKDİK) Ek 6-11 bağlamında toplanan mevcut bilgilerin nasıl değerlendirileceği konusunda yol göstermeyi amaçlamaktadır. Bilgiler, KKDİK amacı için *eksiksiz ve kaliteli* olmaları yönünden:

1. KKDİK Ek 11 uygulanmasını da içeren KKDİK Ek 7-10’da tanımlanmış olan tonaj ile başlatılan belirli yükümlülükleri karşılayıp karşılamadığını ve,
2. CMR, PBT ve vPvB değerlendirmelerini de kapsayan zararlılık sınıflandırması ve risk değerlendirmesi için uygun olup olmadığını belirlemek için değerlendirilmelidir.

Pratikte bu değerlendirme, bilgi gerekliliklerinin mevcut bilgilerle önceden yerine getirilip getirilmediğini belirlemek için, genellikle kanıta dayalı bir yaklaşımla yapılmaktadır. Eğer durum böyle değilse, bilgi açıkları tanımlanmalı ve bunlara yönelik uygun girişim(ler)de bulunulmalıdır.

*Veri kalitesinin* değerlendirilmesi, zararlılık/risk değerlendirmesi ve Sınıflandırma&Etiketleme (S&E) amaçları için ve ayrıca iki temel öğe olan *uygunluk* ve *güvenilirlik* açısından bilginin *yeterliliğinin değerlendirilmesini* kapsamaktadır. Bu terimler Klimisch *ve ark* (1997) tarafından aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (ayrıca bkz. OECD, 2005a):

**Uygunluk** – verilerin ve testlerin özel bir zararlılık belirlemesi veya risk tanımlaması için yeterli olduğu dereceyi kapsamaktadır.

**Güvenilirlik** – bir test raporunun veya yayının, tercihen standardize edilmiş metodolojiyle ilişkili olan mevcut kalitesini ve bulguların netlik ve inandırıcılıklarının kanıtını göstermek için deneysel işlemin ve sonuçlarının açıklanma yollarını değerlendirir. Bir verinin güvenilirliği verinin üretilmesi için kullanılan test yönteminin güvenilirliği ile yakından ilişkilidir (bkz. Kısım R.4.2).

**Yeterlilik** – verinin zararlılık/risk değerlendirme amaçları için yararlılığını tanımlar. Her bir sonlanma noktası için birden fazla çalışma olduğunda en büyük ağırlık en uygun ve güvenilir olana verilmektedir. Her bir sonlanma noktası için, anahtar çalışmalar için sağlam özetlerin hazırlanması gerekmektedir*.*

*Uygunluk* ve *güvenilirlik* terimleri test metodolojisi bağlamında da kullanılmaktadır (bkz. OECD GD 34 (OECD, 2005b)). Bir çalışmanın nasıl yürütüldüğünün ve sonucunda uygunluğunun ve güvenilirliğinin bilinmesi, daha sonra yapılan bilgi değerlendirmesi için önkoşuldur.

Bilginin eksiksiz olması, mevcut bilgi ile KKDİK gereğince istenen ve maddenin tonaj seviyesi için kayıt bilginin karşılaştırılması sonucunda verilen karar anlamına gelmektedir.

Her bir madde hakkındaki mevcut bilgiler, KKDİK gereğince kayıt gerekliliklerinin yerine getirilmesi için gereken kesinlik ve doğruluk düzeyi ile ilişkili olarak değerlendirilmelidir; yeni verinin üretilmesinin bu kayıt kararının verilmesini etkileyip etkilemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer bir deyişle, bütün bilgiler *amaç için yeterli* olmalıdır.

KKDİK Ek 11 Kısım 1.2’de söz edilen *Kanıt Ağırlığı* yaklaşımı, rehber testlerden, rehber olmayan testlerden ve diğer bilgi türlerinden standart test rejiminin uyarlanmasını doğrulayacak mevcut bilgileri bir araya getirir.

## Bilginin uygunluğu

Mevcut verilerin uygunluğunu değerlendirmek için örneğin aşağıdaki durumlar göz önünde bulundurulabilir:

-Test edilen madde, kayıt ettirilecek maddeyi temsil ediyor mu?

-Uygun örnekler çalışılmış mı?

-Maruz kalma yolu popülasyon için uygun mu?

-Uygun doz/konsantrasyonlar test edildi mi?

-Sonlanma noktasını etkileyen kritik parametreler yeterince dikkate alındı mı?

Prensip olarak insan verileri insan toksisitesi hakkındaki bilginin en uygun kaynağıdır. Bu çalışmaların güvenilirliği ile ilgili kısıtlılıklar olabileceğinden, insanlara olan etkilere uygun olup olmadıkları hakkında bir sonuca varmak için bunlar normal olarak hayvan, *in vitro* ve diğer bilgiler ile birlikte dikkate alınır.

Laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalardan elde dilen verilerin insanlara uygunluğunun değerlendirilmesine yardımcı olması açısından bu tür bilgiler göreceli olarak kısıtlı olmalarına rağmen, hem insanlar hem de toksisite testlerinde kullanılan hayvan türlerinin toksikokinetikleri hakkındaki bilgiler (eğer varsa) kullanılır. Toksikokinetiklerin değeri ve kullanımı hakkında daha fazla rehber Kısım R.7.12’de verilmiştir.

Normal olarak, insan sağlığı zararlılık değerlendirmesi için, (*olumsuz) etkinin gözlemlenmediği seviye (NO(A)EL)* veya *(olumsuz) etkinin gözlemlendiği en düşük seviye (LO(A)EL)* veya laboratuvar hayvanlarındaki olumsuz etkiler için bir *kıyaslama dozu* (BMD) ekstrapolasyonu altındaki sınırlarda maddeye maruz kalan insanlarda olumsuz etkilerin ortaya çıkamayacağı varsayılan bir maruz kalma düzeyine (DNEL) göre yapılır. Belirlenebilen bir eşiği olmayan etkilere yol açan maddeler için, örneğin genotoksik karsinojenler, etkiler olmadan bir maruz kalma düzeyi belirlemek mümkün olmayabilir; bu durumlarda dış kestirim, insanlar için çok düşük risk düzeyini temsil eden bir maruz kalma düzeyine göre yapılır (DMEL). Bu endekslerin türetilmesi ve kimyasal güvenlik değerlendirmelerinde uygulanması ile ilgili daha fazla rehberlik için, bkz. Bölüm R.8.

Yüzey suları, tortu ve toprak gibi çevresel bölümler için bir *öngörülen etkinin gözlenmediği konsantrasyon* (PNEC), *etki* *gözlenmeyen* en düşük *konsantrasyonuna* (NOEC) veya marjinal etkilere yol açan *etki konsantrasyonuna* (ECx) dayanarak değerlendirme faktörlerinin uygulanması ile elde edilir. Bu endekslerin türetilmesi ve kimyasal güvenlik değerlendirmelerinde uygulanması ile ilgili daha fazla rehberlik için, bkz. Bölüm R.10.

Eğer veriler mevcutsa, hayvan çalışmalarında doz-yanıt ilişkisi (veya sadece tek doz test edilmişse etkinin şiddeti) de risk değerlendirmesi işleminin bir parçası olarak değerlendirilecektir. İnsanlarda veya çevrede gözlenen olumsuz etkilerin özel bir maruz kalma düzeyinde oluşup oluşmayacağı sonucuna varılacağı durumlarda, risk tanımlama evresinde her iki durum da dikkate alınır.

Verilerin, bir etkinin türe özel olduğunu düşündürmesi durumunda, yani bir türe ait çalışmalar sırasında gözlenen etkiler diğer türlerde, özellikle insanlarda, gözlenmiyorsa, maddeye maruz kalan insanlarda özel bir etkinin beklenmediği sonucunu doğrulamak için net, iyi belgelenmiş kanıta ihtiyaç vardır (örn. Erkek farelerin böbreklerinde hidrokarbona bağlı hafif nefropati).

Genel olarak, *in vitro* test sonuçları, hayvan verilerinin insanlar için uygunluğunun yorumunu kolaylaştırmak veya bir maddenin etki mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için *diğerleri ile birlikte* kullanılabilecek tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır. *In vitro* verinin türüne ve *in vivo* etkileri öngörebilirliğine dayanarak bu tür veriler laboratuvar hayvanlarına ait test verilerine alternatif olarak veya bu tip testlere izin verilip verilmeyeceği konusundaki kararının önemli bir dayanağı olarak da kullanılabilir.

## Bilginin güvenilirliği

Çalışmanın kalitesi, yöntem, sonuçların raporlanması ve verilen kararlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Mevcut verilerin kalitesindeki farklılıkların nedenleri arasında, güncel olmayan test rehberlerinin kullanımı, test maddesinin doğru tanımlanmaması (saflık, fiziksel özellikler, vb. açısından), o zamandan bu yana düzeltilmiş olan taslak tekniklerin/işlemlerin kullanımı ve şimdi önemli olduğu anlaşılmış olan belirli sonlanma noktası bilgilerinin kaydedilmemiş veya ölçülmemiş olması sayılabilir. Ayrıca, bilginin kötü raporlanması ve kötü kalite güvencesi de diğer nedenler olabilir.

Klimisch *ve ark.* (1997), fiziko-kimyasal ve çevresel akıbet ve davranış çalışmalarının da dahil edilebileceği, özellikle toksikolojik ve ekotoksikolojik çalışmalara ait verilerin güvenilirliğini değerlendirmek için bir skorlama sistemi geliştirmiştir:

**1 = sınırsız güvenilirlik:** “genel olarak geçerli ve/veya uluslararası kabul görmüş test rehberlerine göre oluşturulmuş (tercihen GLP’ye göre yapılmış) veya içerisinde belgelen test parametrelerinin özel (ulusal) test rehberlerine dayandığı [...] veya içerisinde tanımlanan tüm parametrelerin bir rehber yöntem ile çok yakından ilişkili/karşılaştırılabilir olduğu çalışmalar veya veriler [...].”

**2 = sınırlı güvenilirlik:** “içerisinde belgelenen test parametrelerinin özel test rehberi ile tam olarak uyumlu olmadığı fakat veriyi kabul etmek için yeterli olduğu veya içerisinde bir test rehberi kapsamında sınıflandırılamayan incelemelerin tanımlandığı ancak iyi belgelenmiş ve bilimsel olarak kabul edilebilir çalışmalar veya veriler [...] (çoğunlukla GLP’ye göre yapılmamış).”

**3 = güvenilir değil:** “ölçüm sistemi ve test maddesi arasında uyumsuzluklar olan veya kullanılan organizma/test sistemlerinin maruz kalma açısından uygun olmadığı (örn. fizyolojik olmayan uygulama yolları) veya kabul görmeyen bir yönteme göre yapılmış veya oluşturulmuş, değerlendirme için yeterli belgelenmemiş ve uzman kararı için ikna edici olmayan çalışmalar veya veriler [...].”

**4 = sınıflandırılamayan:** “yeterli deneysel ayrıntı veremeyen ve sadece kısa özetlerde veya ikincil literatürlerde (kitaplar, derlemeler, v.s) yer almış çalışmalar veya veriler [...].”

Bu tip skorlama gereçlerinin, örn., sözü edilen *Klimisch kodları,* kullanımı bilginin sıraya konmasını ve daha ileri incelemeler için organize edilmesini sağlamaktadır. Bu da, ölçülmüş veya tahmin edilmiş sonlanma noktasını dikkate alarak en uygun olanın üzerinde durmak demektir. Güvenilirliğin değerlendirilmesi uluslararası standartları referans olarak kullanarak ve bir takım resmi kriterleri dikkate alarak yapılmaktadır. Bilginin skorlanması, örn. Klimisch kodlarına göre, güvenilir olmayan bütün verileri, değerlendirilen sonlanma noktaları ile ilgili olası uygunluğu nedeniyle, daha sonra uzman kararı ile dikkate alınmanın dışında bırakılmamalıdır.

Genel olarak, güvenilir olmayan bazı tür veriler (yani, değerlendirme için yetersiz belgeleme olması) ve güvenilirlik sınıflamasının yapılması mümkün olmayan veriler sadece destekleyici veri olarak kullanılabilir.

Mevcut birçok madde için elverişli bilgilerin en azından bir kısmı İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) koşulları ve test yöntemlerinin standardizasyonu öncesi oluşturulabilmiş olmalıdır. Bu tip bilgiler hala KKDİK amaçları açısından faydalı olabilirken, hem veriler hem de kullanılan yöntem güvenilirliklerinin belirlenmesi açısından değerlendirilmelidir. Bu tip bir değerlendirme, belirlenmiş kriterleri izleyerek kanıta dayalı karar vermeyi gerektirir ve belirli bir veri setinin kullanımının gerekçelendirilmesi açısından şeffaf olmak zorundadır. KKDİK Madde 14.3 şöyle demektedir: “*Maddelerle yapılacak testlerin, maddelerin içsel özellikleri hakkında bilgi üretmesi gerektiğinde, testler 11/12/2013 tarih ve 28848 (2. Mükerrer) sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Maddelerin ve Karışımların Fiziko-kimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik uyarınca yürütülür. Kimyasal maddelerin içsel özelliklerine yönelik bilgiler, ek-11’de belirtilen koşulların yerine getirilmesi halinde diğer test yöntemleri doğrultusunda da elde edilebilir.”*

Değerlendiricinin veri güvenliğini değerlendirirken dikkate alması gereken anahtar noktalar aşağıda verilmiştir:

* Laboratuvarın test yöntemini uygulayabileceğinin kanıtı
* Referans maddelerin olduğu kadar test maddesinin kaynağının da saflığı/katışıklığı belirtilmelidir;
* Çalışmanın ham verilerinin kullanılabilirliği
* Çalışmanın yeterli bir tanımı olmalı, yani, tam bir test raporu veya genel kabul görmüş bilimsel standartlara uygun olması gereken test işleminin yeterince ayrıntılı tanımı. Bu durumlarda, bilgi güvenilir olarak kabul edilebilir;
* Veri oluşturmak için kullanılan test işleminin kabul edilen test yöntemine veya genel kabul görmüş bilimsel standartlara göre belirgin olarak farklı bulunduğu veya verinin güvenilirliği tam olarak ortaya konamadığı durumlarda, eğer çalışma güvenilir ise değerlendirici bilginin, örneğin destekleyici bilgi olarak, kullanılıp kullanılamayacağına karar vermek zorundadır.
* Aşağıdaki faktörler, bu verilerin KKDİK yükümlülüklerini yerine getirmek için kullanılmasının kabul edilebilir olduğunu desteklemek için *diğerleriyle birlikte* kullanılabilirler:
  + Madde hakkında mevcut diğer çalışmalar ve ölçümler bulunmaktadır ve söz konusu veriler bunlarla uyumludur,
  + Örneğin aynı yapı aktivitesi profiline sahip izomerler, homologlar, ilgili öncüler, yıkım ürünleri veya diğer kimyasal analoglar hakkında başka çalışmalar bulunmaktadır ve söz konusu veriler bunlarla uyumludur,
  + KKDİK’in gerektirdiği sonuç için ilgilenilen sonlanma noktası hakkında karar almak için yaklaşık bir değer yeterlidir;
* Kritik destekleyici bilginin (örn. Test edilen türler, maddenin kimliği ve doz işlemi) bildirilmediği durumlarda verilerin KKDİK amacı açısından güvenilir olmadığı düşünülmelidir.

Prensip olarak, aynı kriterler, yayınlanmış literatürde bildirilen test verileri için de geçerlidir; elde edilen bilgilerin genişliği bildirilen verilerin güvenilirliği hakkında karar vermek için temel sağlayacaktır. Genel olarak, hakemli dergilerde yayınlanmış makaleler diğerlerine göre tercih edilmektedir. Yüksek kalitedeki derlemeler, özetler veya alıntı yayınlar destekleyici bilgi olarak kullanılabilir.

## Bilginin yeterliliği

Yeterlilik, bilginin zararlılık ve risk değerlendirme amacı açısından yararlılığını, diğer bir deyişle, mevcut bilgilerin kayıt ettiren kişinin (a) maddenin sınıflandırma kriterlerini karşılayıp karşılamadığı, (b) potansiyel bir PBT/vPvB olup olmadığı ve (c) risk değerlendirme amacıyla uygun DNEL/PNEC değerlerinin türetilip türetilemeyeceği konusunda net bir karara varmasını sağlayıp sağlamadığını tanımlamaktadır. İstenen amaç için test sonuçlarının yeterliliğinin değerlendirilmesi ve belgelenmesi KKDİK gereğince, her bir etki açısından mevcut (bir kaç) test sonuçlarının bulunabildiği fakat bazıları veya hepsinin mevcut standartlara göre yürütülmemiş olabilen maddelerin varlığı durumunda özellikle önemlidir. Her bir sonlanma noktası için birden fazla çalışma bulunması durumunda en fazla ağırlık en uygun ve en güvenilir olana verilmektedir. Her bir sonlanma noktası açısından anahtar çalışma için sağlam özetlerin hazırlanması gerekmektedir. Bilimsel karar, bilginin yeterliliğinin değerlendirilmesinde ve anahtar çalışmanın belirlenmesinde önemli bir prensiptir.

Elverişli olabilecek bilginin türü test dışı verileri (sonuncusu (Q)SAR tahminleri veya gruplandırma yaklaşımı ile elde edilmiş olan yapısal olarak ilişkili maddeler hakkındaki veriler anlamına gelmektedir), *in vitro* verileri, laboratuvar hayvanlarını ve insanları da içeren canlı organizmalar hakkındaki verileri veya ekosistemler (veya bölümleri) hakkındaki diğer verileri kapsamaktadır.

### İnsan ile ilgili olmayan veriler

Bilginin yeterliliğinin değerlendirilmesi (uygunluğu ve güvenilirliği) hakkında yukarıda gösterilen yol daha çok fiziko-kimyasal özellikler ile ilgili testler, hayvan çalışmaları, bitki ve mikroorganizma çalışmalarından elde edilen bilgilerle ilgilidir. In vitro sistemlerde oluşturulan veriler ile ilgili bazı özel rehberler aşağıda verilmiştir.

#### In vitro veriler

*In vitro* bilgilerin yeterliliğini değerlendirirken yöntemlerin kendi başlarına uygunluğu ile bu yöntemlerle elde edilmiş verilerin yeterliliğini ayırt etmek önemlidir.

In vitro yöntemlerin KKDİK çerçevesinde kullanımı

*Uygun in vitro* test yöntemleri, en azından, uluslararası kabul edilmiş test geliştirme kriterlerine göre yeterince iyi geliştirilmiş olanlardır, örn. yöntemin geçerli kılma öncesi sürece girişinin Avrupa Alternatif Yöntemlerin Geçerliliği Merkezi (ECVAM)’nin kriterlerini karşılaması (detaylar için bkz. Tablo R.4-2). Hayvanların Korunması ve Refahı İçin Toplum Hareketi çerçevesinde JRC-IHCP-ECVAM’da, önerilen *in vitro* test yöntemlerini hedeflenen amaç için uygunlukları ve geçerlilikleri açısından değerlendiren bir referans laboratuvar (CORRELATE) kurulmuştur.

Günümüzde, *in vitro* yöntemlerin aşağıda belirtilen iki kategorisi KKDİK gereğince uygun olarak belirtilmektedir:

* Geçerliliği kabul edilmiş yöntemler (örn. Cilt aşınması için *in vitro* testler ve *in vitro* genotoksisite testleri, örn, Ames salmonella typhimurium mutajenite testi) ve
* Uluslararası kabul görmüş geçerli kılma öncesi kriterlerini karşılayan *in vitro* testler (örn. Geçerli kılma öncesi işlemlere giriş için ECVAM kriterlerinin karşılanması).

Tam olarak geçerli bir *in vitro* analizi neyin oluşturduğu hakkında net tanımlamalar mevcuttur. Bu kriterler OECD GD 34 (OECD, 2005b; ayrıntılar için bkz. Tablo R.4-1) içerisinde ayrıntılı olarak belirtilmiş ve ilk olarak ECVAM ve ECB tarafından oluşturulmuş, daha sonra ise ECVAM tarafından düzenlenmiştir (Hartung *ve ark*, 2004).

In vitro yöntemlerle elde edilmiş yeterli bilginin kullanımı

*İn vitro* çalışmalardan elde edilen yeterli bilgiler iki şekilde kullanılabilir: birincisi, geçerli ve kabul görmüş bir *in vitro* testten elde edilmiş mevcut bilgiler tamamen veya kısmen hayvan testlerinin yerine geçebilir; ikincisi, uygun bir *in vitro* yöntemden elde edilmiş bilgiler KKDİK Ek 11’de belirtildiği şekilde standart test rejimini uyarlamak için kullanılabilir.

Geçerliliği kabul edilmiş in vitro testlerden elde edilen bilgiler kısmen veya tamamen hayvan testlerinin yerine geçebilir

KKDİK Tüzüğü Madde 23 (1), omurgalı hayvanlarda testin sadece son çare olarak yapılacağını belirtmektedir. Uluslararası kabul görmüş geçerli kılma prensiplerine (OECD GD 34 (OECD; 2005b)) göre, bir kez bilimsel olarak geçerli olduğu kabul edildiği takdirde, *in vitro* testler, test yönteminin geçerli kılınmasının ve uyarlamasının hangi amaçla yapılmış olduğuna bağlı olarak tamamen veya kısmen bir *in vivo* testin yerine geçebilir. Kabul için temel kriterlerden biri, sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi amacıyla yapılan test(ler) kullanılarak elde edilen bilgilerin yeterliliğidir.

*Uygun in vitro yöntemlerden türetilen bilgiler*

Ek 11 Kısım 1.4, henüz bilimsel olarak geçerli olduğu kabul edilmemiş fakat *uygun* olarak tanımlanmış *in vitro* yöntemlerin sonuçlarının kullanılmasının yolunu açmaktadır; yani, yöntemler uluslararası test geliştirme kriterlerine göre, örn. yöntemin geçerli kılma öncesi işlemlere girişi için ECVAM kriterleri, iyi geliştirilmiştir (standart test rejiminin uyarlanması açısından *in vitro* test kullanımı ile ilgili tartışma için bkz. Tablo R.4-2 ve Kısım R.5.2.1.4).

Tablo R.4- 1 OECD GD 34'ten türetilen geçerli kılma kriterleri

|  |  |
| --- | --- |
| **İlgili terimler** | **Dikkate alınacak karar kriterleri** |
| Test yöntemi için gerekçe | Aşağıdakilerle ilgili net açıklama:  - Bilimsel temel  - Düzenleme amacı  - Test yöntemi için gereksinim |
| Test yönteminin sonlanma noktası ile ilgilenilen (biyolojik) fenomen arasındaki ilişki | Ölçülen etkilerin bilimsel uygunluğunun tanımı  Özel etki tipi veya ilgilenilen toksisite ile mekanik (biyolojik) veya ampirik (bağıntılı) ilişki |
| Test yöntemi için ayrıntılı protokol | Ayrıntılı protokol ve SOP:  - Materyallerin tanımı  - Ne ölçülüyor  - Nasıl ölçülüyor  - Veriler nasıl analiz edilecek  - Değerlendirme için karar kriterleri  - Kabul edilebilir test performansı için kriterleri de içerecek şekilde |
| Referans maddeleri kullanılarak test yönteminin performansı (doğruluk değerlendirmesi) | Kodlandırılmış işlem çerçevesinde ölçülen yeterli sayıda referans maddesi  Oluşturulan referans maddeleri için referans veri ve referans sonuçlar |
| Performans değerlendirmesi | Performans değerlendirmesi:  - Dikkate alınan örneklerden uygun bilgiler  - Mevcut olan uygun toksisite test verisi ile ilgili olarak |
| Laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası çoğaltılabilirlik | Aşağıdakiler hakkında mevcut veri  -Tekrarlanabilirlik ve çoğaltılabilirlik  -Sağlamlık (değişkenlik) |
| Uygunluk | - Yöntemin öngörme kapasitesinin gösterilmesi  - uygulanabilirlik alanının kesin bir tanımı |
| Test yönteminin veri kalitesi | Geçerliliği destekleyen bütün verilerin kaliteli durumlardan, örn. GLP, GCCP, elde edildiğinin kanıtı |
| Verinin uygunluğu | - Bütün ham veriler uzman incelemesi için uygun olmalı  - Halkın ulaşabileceği ayrıntılı yöntem protokolü |

*In vitro testlerden elde edilen bilgiler mekanik bir anlayış sağlayabilir*

Gelişmiş *in vitro* analizlerden elde edilen bilgiler risk değerlendirme sürecine yardımcı olacak ve bilgilendirecek değerli bilgiler sağlayabilir. Örneğin, toksikogenomik gibi yeni teknolojilerin ortaya çıkışıyla birlikte bir madde veya madde sınıfının potansiyel toksisitesinin özgün etki mekanizmasını (moleküler yolak) değerlendirmek için tasarlanmış hücre dizimlerine izin veren yeni olanaklar ortaya çıkmaktadır. Bu tip bilgilerin önemi gelecekte giderek artacaktır.

*In vitro testlerden elde edilen bilgilerin yeterliliği*

Alternatif test verilerinin KKDİK gerekliliklerini yerine getirmek açısından yeterliliklerinin değerlendirilmesi (kullanılıp kullanılmayacakları ve nasıl kullanılacaklarına karar vermek için) daha önce tartışılmış olan genel kriterlere göre olacaktır, örn. geçerli kalite ölçümleri, yani bilgilerin kayıt kararlarına göre uygunluk, güvenilirlik ve eksiksiz olmasını ne şekilde göz önüne alacaklar. Bu da, çalışmanın ne kadar iyi raporlandığını, test maddesinin ne kadar iyi tanımlandığını ve değerlendirilen sonlanma noktası açısından bilgi gerekliliklerinin ne kadar yerine getirildiğini içermektedir.

Tablo R.4- 2 Geçerli kılma öncesi çalışmaya giriş için ECVAM kriterlerine göre uygunluk değerlendirme kriterleri (Curren ve ark, 1995)

|  |  |
| --- | --- |
| **İlgili hususlar** | **Dikkate alınacak karar kriterleri** |
| Amaç ve amaçlanan kullanım | * İstenen amacın ve bilimsel temelin tanımı * İstenen amacın istenen kullanıma uyması * Yöntemin düzenleme testi ve/veya 3Rs bağlamındaki konumu |
| Diğer *in vivo/in vitro* testler ile test için gerekliliğin kanıtı, gelişme seviyesi | Gelişme seviyesi, insan verisi, *in vivo*, test dışı ve *in vitro* verilerin tam ve öz sunumu  Gelişme seviyesine göre önerilen test yönteminin, zayıflığı ve kısıtlılıkları da dahil, katkısı için ağırlıklı karar;  örn. Daha iyi güvenilirlik: doğruluk, duyarlılık, özgünlük, sağlamlık, tanımlanmış performans  örn. Daha iyi uygunluk: öngörme kapasitesi, uygulanabilirlik alanı |
| Tanımlanmış sonlanma noktasına yönelik | 1. *İn vivo* durum için uygunluğun gösterilmesi 2. Veri analizinin tanımı ve yorumu |
| Başka bir laboratuvarda yapılması için yeterince ayrıntılı yazılı dokümanın olması | Yöntem protokolü:   1. Eksiksiz ve okunabilir 2. Yapılabilir ve taşınabilir 3. Seçilmiş model ve ölçüm performansı açısından SOP standardize edilmiş |
| Referans maddeleri, test materyalleri ve ilişkili sonuçlar | 1. Referans maddelerinin, test materyallerinin ve kontrollerin tanımı 2. Kalibrasyon ve veri yorumu dahil ölçüm sürecinde seçim, kimlik ve kullanım |
| Bir dizi test materyali kullanılarak yapılan testten elde edilen veriler | 1. Yukarıdaki referans maddeleri ve test materyallerinin ölçümü ile elde edilen veriler 2. Test performans değerlendirmesi |
| GLP ve GCCP (İyi Hücre Kültürü Uygulaması) durumlarına göre yöntem geliştirilmesi | Veri kalitesi hakkında açıklama |
| Yöntemin nasıl oluşturulduğunun özeti ve uygunluğu için biyolojik temel | 1. Yukarıdaki maddelere katkısı olan herhangi bir belgenin listesi 2. Fikri mülkiyet hakları hakkında açıklama ve fikri mülkiyet hakları için herhangi bir koruma varlığının araştırılması |

### Test dışı veriler

Test dışı veriler, SARs ve QSARs (ikisi birlikte (Q)SARlar olarak bilinir) gibi hesaplama yöntemleriyle veya gruplama yaklaşımları (analog ve kimyasal kategori yaklaşımları) ile elde edilen verileri tanımlamaktadır.

#### (Q)SAR verisi

KKDİK Madde 14 (1)’e göre, “*Maddelerin içsel özellikleri konusundaki bilgiler, ek-11 ile belirtilen koşulların karşılanması kaydıyla, test dışında yollarla üretilebilir. Özellikle insan toksisitesi bakımından bilgiler mümkün olduğunca omurgalı hayvanları içeren testler dışında, in vitro yöntemler ya da niteliksel veya niceliksel yapı-aktivite ilişkisi modelleri gibi alternatif yöntemlerin kullanılmasıyla ya da yapısal açıdan ilişkili maddelerden edinilen bilgiler gruplandırma ya da çapraz okuma kullanılarak üretilecektir. Ek-11, üçüncü bölümde belirtilen maruz kalma ve uygulanan risk yönetimi önlemleri hakkındaki bilgilerce desteklendiği takdirde, ek-8 8.6 ve 8.7 başlıkları ve ek-9 ve ek-10 uyarınca gereken testler yapılmayabilir.”*

KKDİK Ek 11 aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi durumunda (Q)SAR’ların sonuçlarının test yerine kullanılmasına olanak sağlamaktadır:

* Bilimsel geçerliliği yapılmış (Q)SAR modellerinden elde edilen sonuçlar,
* (Q)SAR modelinin uygulanabilirlik alanı içerisinde kalan maddeler,
* Sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi için yeterli olan sonuçlar ve
* Uygulanan yönteme dair yeterli ve güvenilir belge sağlanması.

QSAR modelleri ve geçerlilikleri hakkında bilgi sağlamak üzere bir veri tabanı geliştirilmiştir (JRC QSAR Model Veritabanı (QMDB) <http://qsardb.jrc.it>). (Q)SAR sonuçları, test gereksiniminin yerini tutmalarının yanı sıra, bazı durumlarda daha başka testler gerektiğini de gösterebilmektedir.

KKDİK Ek 11 koşullarını uygulamak için, (Q)SAR model geçerliliği ile münferit (Q)SAR tahmininin güvenilirliği ve yeterliliğini ve modeller ve öngörüleri ile ilişkili belgelerin uygunluğunu birbirinden ayırmak önemlidir (ayrıntılı açıklama için bkz. Kısım R.6.1).

Farklı KKDİK sonlanma noktaları için geçerli (Q)SARların ne ölçüde elverişli olduğu değişmekte olup gelişmekte olan bir durumdur; yani, aşağıda belirtilen OECD geçerli kılma prensiplerine göre gittikçe artan sayıda modeller nitelendirilmekte ve belgelenmektedir. Belirli sonlanma noktaları için (Q)SARların durumları hakkında bilgiler Bölüm R.7’de verilmiştir.

Geçerli (Q)SARlar, (Q)SAR tahmininin güvenilirliğini belirlemek için ilgilenilen madde için uygulanabilirlikleri açısından ve QSAR tahmininin yeterliliğini belirlemek için de yönetmelik amacına uygunlukları açısından değerlendirilmelidir. QSAR tahmininin yeterliliği (bkz. Kısım R.6.1.5.4), model ile oluşturulan bilginin eksiksizliği kadar (Q)SAR modelinin uygunluğunu ve güvenilirliğini ve ilgilenilen madde için öngörüsünü dikkate almaktadır.

Geçerli bir (Q)SAR, uluslararası kabul görmüş olan OECD (Q)SAR modelleri için geçerli kılma prensiplerine göre nitelendirilmiş ve belgelenmiş bir modeldir. Bu prensiplere göre, yönetmelik kullanımı için önerilen bir (Q)SAR modeli tanımlanan sonlanma noktası ile ilişkili olmalıdır (prensip 1), model algoritmasının şeffaflığını sağlamak için net bir algoritma olmalıdır (prensip 2), tanımlanmış bir uygulanabilirlik alanı olmalıdır (prensip 3) ve iç performans ve öngörülebilirliğin uygun ölçütleri olmalıdır (prensip 4). Modele güvence katmak için eğer mümkünse mekanik bir yorum da sağlanmalıdır (prensip 5).

Birlikte düşünüldüğünde, bu beş prensip (Q)SAR modellerinin kavramsal yapısının temelini oluşturmaktadır.

(Q)SARların OECD geçerlilik prensiplerine göre nasıl nitelendirilecekleri hakkındaki ön rehber bu belgede bulunmaktadır (bkz. Kısım R.6.1) Bu rapor, daha sonra OECD Üye Ülkeleri ve Komisyonu tarafından küçük değişikliklerle OECD GD (OECD, 2007) olarak kabul edilmiştir.

Bilimsel olarak geçerli bir QSAR modelinin öngörüsünün güvenilir olup olmadığı ve diğerleri arasından, maddenin uygulanabilirlik alanı içerisinde olup olmamasına bağlıdır (bkz. Kısım R.6.1.5.3). Uygulanabilirlik alanının değerlendirilmesi şunları içerebilir: 1) tanımlayıcı alan – tanımlanan aralığa düşen kimyasalın tanımlayıcı değerleri; 2) yapısal parça alanı – model eğitim setinde belirtilmemiş kimyasal içerik parçaları; 3) mekanik alan – modelin uygulanabilir olduğu diğer kimyasallar ile aynı etki mekanizmasına göre davranan ilgili kimyasal; ve 4) metabolik alan – değişime uğramış veya metabolize olmuş ilgili kimyasal ve bunun ana bileşene olan güveni nasıl etkilediği.

QSAR Modeli Raporlama Formatı (QMRF), (Q)SAR model özelliklerinin OECD geçerli kılma prensiplerine göre şeffaf ve tutarlı bir şekilde belgelenmesini sağlamak için geliştirilmiştir. QMRFları hakkında daha fazla bilgi Kısım R.6.1.9’da verilmiştir. Özellikle, JRC QSAR Model Veritabanı (JRC QMDB) QSAR modelleri ve bunların geçerlilikleri hakkında kalitesi gözden geçirilmiş bilgi havuzu olarak geliştirilmektedir. Bu veri tabanında, QSAR modelleri karşılık gelen QMRFları ile eşleştirilecektir. Bir QMRF geliştirmeden önce ruhsatlandıran kişinin bunun JRC QMDB’de veya diğer uygun kaynaklarda (örn. OECD QSAR Yazılımı2) olup olmadığını kontrol etmesi gerekmektedir. Eğer bilinen bir model için uygun bir QMRF henüz yoksa beş geçerlilik prensibini uygulayarak ve sonuçları belgeleyerek yeni bir tane geliştirmek gerekecektir. QMRF’ın genel formatı tanımlanmış olduğundan model hakkında uygun bilgilerle bunu doldurmak yeterli olacaktır. ECB, yeni QMRFların oluşturulmasını kolaylaştırmak için bir QMRF düzenleyici geliştirmiştir.

Bir (Q)SAR modelinin deneysel verilerin yerine kullanılması için geçerli olması gerekmekte fakat yeterli olmamaktadır. (QSAR) modelinin ilgilenilen maddeye de uygulanabilir olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. (Q)SAR modelinin bir QMRF formunda raporlanması gerekiyorken, münferit model öngörüleri (Q)SAR Öngörü Raporlama Formatına (QPRF) göre belgelenmelidir. QPRFlar hakkında daha fazla bilgi Kısım R.6.1.10 ve JRC QMDB’de verilmiştir.

Modelin tahmininin istenen amaç için güvenilir olup olmadığını belirlemek açısından (Q)SAR QMRFler ve QPRFler sırasıyla (Q)SARlar ve tahminleri hakkındaki bilgilerin belgelenmesi ve raporlanması açısından önemli gereçlerdir. Deneyim kazanıldıkça bu raporlama formatlarının gelişebileceği dikkate alınmalıdır.

QMRF ve QPRF içerisindeki bilgiler, bir öngörünün sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi amacı için yeterli olup olmadığı değerlendirileceği zaman kullanılmalıdır. Değerlendirmenin ruhsat bağlamını da dikkate alması gerekecektir. Bu şu anlama gelmektedir, QSAR geçerliliği ve QSAR tahmin güvenilirliğinin değerlendirilmesi öngörünün eksiksizliğinin değerlendirilmesini yani bilginin ruhsat açısından bir karar oluşturmada yeterli olup olmadığını eğer değilse hangi ek bilgilerin (deneysel) gerektiğini içeren ruhsat amaçlarına uygunluğunun değerlendirilmesiyle tamamlanması gerekmektedir. Karar, duruma bağlı olarak alınacaktır (öncelikle endüstri daha sonra bir Temsilci Komitesi ile çalışan yetkililer tarafından). Daha ayrıntılı rehber için bkz. Kısım R.6.1.

(Q)SAR öngörüleri veri tabanlarından (öngörülerin önceden var olduğu ve belgelenmiş olduğu) elde edilebilir veya mevcut yöntemlerin uygulanması yoluyla yeniden oluşturulabilir. İkinci durumda özelleşmiş uzmanlık gerekebilir.

QSAR modelleri, QMRF, QPRF, biçimlendiriciler ve örnekler hakkında güncel bilgilere JRC QMDB: <http://qsardb.jrc.it> adresinden ulaşılabilir.

#### Gruplama yaklaşımıyla elde edilen veriler

Bir maddenin olası özellikleri ile ilgili kararlar, gruplandırma yöntemini uygulayarak bir veya daha fazla sayıda benzer maddenin özelliklerine dayanarak da alınabilir. Bu yöntemlerle ilgili ayrıntılar Kısım R.6.2.’de verilmiştir.

KKDİK Ek 11 Kısım 1.5 maddelerin gruplandırılması ve çapraz okuma yaklaşımlarının kullanılması ile ilgili rehberler sağlamaktadır.

Bu Kılavuzda yer alan kategori yaklaşımı ve analog yaklaşım terimleri kimyasalları gruplandırma teknikleri için kullanılıyorken, çapraz okuma terimi her iki yaklaşımdaki veri açıklarını kapatma tekniği için ayrılmıştır. Analog yaklaşım bazen, gruplandırma çok az sayıdaki kimyasala dayandığı zaman kullanılmaktadır. Bir kimyasal kategori, fiziko-kimyasal ve insan sağlığı ve/veya çevresel toksikolojik özellikleri ve/veya çevresel akıbet özellikleri benzer olan veya yapısal benzerliklerinden (veya diğer benzerlik özelliklerinden) dolayı düzenli bir model takip eden kimyasallar grubudur. Prensip olarak, kimyasal kategoride genellikle daha fazla üye bulunmakta olup sonlanma noktaları genelinde eğilimlerin saptanmasına izin vermektedir.

(Q)SARlarda olduğu gibi, gruplandırma yaklaşımı da bir etkinin hem varlığını hem de yokluğunu göstermek için kullanılabilir.

Gruplandırma yaklaşımları, ilgili bütün sonlanma noktaları açısından grubun tüm üyelerinin test edilmesi gerekliliğini ortadan kaldırmakta ve böylece maliyeti ve hayvan testlerini azaltmaktadır. Ek faydaları Kısım R.6.2’de tanımlanmıştır.

Bir kategori yaklaşımı kullanarak kimyasalların değerlendirilmesi onların bireysel olarak değerlendirilmesi yaklaşımından farklılık göstermektedir, çünkü her kimyasalın kategori içindeki etkileri tek başına her hangi belirli bir maddenin ölçülen verilerinden daha çok kategorinin bir bütün olarak değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır.

Kategori yaklaşımı, bütün benzer maddelerin (bazen her bir maddeyi tanımlayarak bazen de onları jenerik bir grup olarak bırakarak) madde ile aynı özelliklere sahip olduğunun kabul edildiği Türkiye ve AB sınıflandırma sistemi kapsamında başarıyla uygulanmaktadır. Kategoriler, OECD HPV Kimyasallar Programı ([www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar](http://www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar)) bağlamında da geliştirilmiştir. Bir kimyasal kategori içerisindeki veri açıkları üç genel yaklaşımdan bir veya daha fazlasını uygulayarak doldurulabilir: a) çapraz okuma; b) eğilim analizi (yani, kategorinin altta yatan verilerinden amaçlı olarak geliştirilmiş iç modellerin kullanımı); ve c) dış modellerin kullanımı (örn. QSARlar, Nicel Aktivite-Aktivite İlişkisi (QAARlar) ve kategori bağlamında özel olarak geliştirilmemiş uzman sistemleri).

Çapraz okuma bir veri açığı doldurma tekniği olup, bir hedef kimyasal için öngörüde bulunmak üzere bir şekilde benzer olduğu düşünülen bir veya daha fazla kaynak kimyasal hakkındaki bilgiler kullanılmaktadır. Çapraz okuma hem analog yaklaşım hem de daha geniş olan kategori yaklaşımı bağlamında veri açığını doldurmak için kullanılabilir.

Kimyasal kategori yaklaşımı, doğası gereği, bir Kanıt Ağırlığı yaklaşımıdır, çünkü tahminleri ve deneysel verileri bir araya getirmekte ve uzman kararı içermektedir. Kategori yaklaşımı aynı zamanda stratejik test yolu da sağlamaktadır. Bu yaklaşımdaki en büyük zorluk kategorinin kendisini (altta yatan gerekçesi/mekanik temeli) özellikle de sınırlarını tanımlamakta yatmaktadır.

Daha geniş kategori yaklaşımının, az sayıda maddeleri karşılaştırmanın daha kısıtlı ve geçici bir yolu olan basit analog yaklaşımlardan daha sağlam olduğu düşünülmektedir. Bir kategoride gruplandırılan olası kimyasalların sayısı arttıkça belirli sonlanma noktaları için hipotez geliştirme potansiyeli ve kategori içerisindeki eğilimler ile ilgili genellemeler de artacak ve böylece değerlendirmenin sağlamlığını arttıracaktır.

Kategori yaklaşımını uygularken bir maddenin güvenilirliğinden daha çok tüm kategorinin sağlamlığı değerlendirilir (çünkü bazı durumlarda münferit maddeler aykırı davranışlar gösterebilirler). Bu nedenle, yaklaşımın yeterliliğinin (uygunluk ve güvenilirlik) ilgilenilen her madde için değerlendirilmesi gerekmektedir.

Gruplandırma yaklaşımları, bir dizi koşulun karşılanmış olması şartıyla, KKDİK içerisindeki bilgi gerekliliklerini yerine getirmek için doğrudan kullanılabilir. Her ne kadar KKDİK gruplandırma yaklaşımları için geçerliliğinin gerektiğinden net olarak bahsetmese de, bilimsel gerekçe sağlamak ve kullanılan gruplandırma yaklaşımının ruhsat amaçları (sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi) için yeterli olduğunu göstermek için endüstriyel kayıt ettirenlerin gruplandırma yönteminden faydalanması gerekecektir. Gruplandırma yaklaşımlarının yeterliliğinin nasıl gösterileceği hakkında rehber Kısım R.6.2.4.1’da verilmiştir. Ayrıca, gruplandırma yaklaşımının, Kısım R.6.2.6’da da tanımlandığı şekilde, uygun bir raporlama formatında belgelenmesi gerekmektedir.

### İnsan ile ilgili veriler

İnsanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve kullanımı, hayvan verilerine göre güvenilirlik konusunda daha ayrıntılı ve derinlemesine bir kritik değerlendirme gerektirir (WHO, 1983). Dört majör insan verisi öne sürülebilir (1) maruz kalan popülasyonda analitik epidemiyoloji çalışmaları, (2) tanımlayıcı veya ilişki epidemiyoloji çalışmaları, (3) olgu sunumları ve (4) nadiren, gönüllü insanlarda gerekçelendirilmiş vaka kontrol çalışmaları.

Analitik epidemiyoloji çalışmaları (1) insanlarda maruz kalma ile biyolojik etki belirteçleri, kronik etkilerin erken bulguları, hastalık oluşumu veya mortalite gibi etkiler arasındaki ilişkiyi belirlemek için faydalı olup risk değerlendirmesi için en iyi veriyi sağlayabilir. Çalışma tasarımları aşağıdakileri içermektedir:

* Vaka-kontrol (vaka-imlem) çalışmaları, özel bir etkiye sahip olan (vaka) ve olmayan (kontroller/imlemler) bir grup bireyin belirlendiği ve yakın veya daha uzak bir geçmiş zamandaki maruz kalma farklılıklarını belirlemek için karşılaştırıldığı;
* Kohort çalışmaları, çeşitli şekilde maruz kalmış veya maruz kalmamış bir grup bireyin belirlendiği ve zaman içinde etki oluşumu açısından gruplar arasındaki farklılıkların çalışıldığı;
* Kesitsel çalışmalar, zaman içinde belirlenen bir noktadaki morbiditenin eşzamanlı maruz kalmayla ilişkili olarak değerlendirilebilmesi için bir popülasyonun (örn. İşgücü) çalışılması.

Epidemiyolojik kanıtın belirli sağlık etkileri açısından gücü, diğerleri arasından analizin tipine ve yanıtın büyüklüğüne ve özgüllüğüne bağlıdır. Bulgulardaki güven, farklı koşullarda aynı ajana maruz kalmış topluluklarda yürütülmüş birkaç bağımsız çalışmadan karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesiyle artmaktadır. Genel olarak, kohort çalışmalar vaka-kontrol çalışmalarına göre daha güçlü kanıtlar sağlamaktadır, çünkü maruz kalma, çalışmada yer alan kişilerin sağlık durumları veya sonuçlarından bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Nedensel bir ilişkiyi destekleyen diğer özellikler ise doz-yanıt ilişkisinin varlığı, zaman içerisinde tutarlı bir ilişki ve (biyolojik) akla yatkınlıktır.

Epidemiyoloji çalışmalarının yeterliliğini değerlendirme kriterleri vaka ve kontrol gruplarının (vaka-kontrol çalışmaları) uygun seçimi ve tanımlanması, maruz kalmanın yeterli tanımlanması, hastalık oluşumu için yeterli izlem süresi (kohort çalışmalarda), etkinin geçerli tespiti, yanlılıkların ve karışıklığa neden olan faktörleri uygun şekilde dikkate alınmasını içermektedir. Çalışmaların yeterliliğinin değerlendirilmesi eğitimli epidemiyologlar tarafından yapılmalıdır.

Hem epidemiyolojik çalışmalardaki belirsizliklere hem de insan topluluğu içinde ve topluluklar arasında maruz kalma ve sağlık sonuçları arasındaki ilişkide görülen geçek değişkenlere bağlı olarak, epidemiyolojik kanıtın mevcut durumu sistematik olarak gözden geçirilmeli ve eğer mümkünse birleştirilmelidir. Kanıtların Ağırlığı yaklaşımı, (a) çalışmalar arasındaki heterojeniteyi (kaynağını) belirlemek ve (b) risk tahminlerinin istatistiksel istikrarını arttırmak için epidemiyolojik verilere dayanarak risk değerlendirmesi yapmak için esastır. Epidemiyolojik verileri birleştirmek ve kısaltılmak için en iyi seçenek katkısı olan çalışmaların orijinal veri setlerinin birleştirilmiş analizidir. Yayınlanmış çalışma sonuçlarına dayanan bir meta-analiz iyi fakat kısmen daha kısıtlayıcı bir alternatiftir.

Risk değerlendirmesi amacıyla epidemiyolojik kanıtların değerlendirilmesi ve kullanımı ile ilgili kapsamlı bir rehber Kryzanowski ve ark. (WHO 2000) tarafından sağlanmıştır.

Tanımlayıcı epidemiyoloji çalışmaları (2) insan topluluklarındaki hastalık oranları arasındaki farkları yaş, cinsiyet, ırk ve zamansal veya çevresel koşullardaki farklılıklarla ilişkili olarak inceler. Bu çalışmalar, daha ileri çalışma alanlarının belirlenmesi açısından faydalı olup risk belirlemesi için faydalı değillerdir. Tipik olarak bu çalışmalar sadece zaman içerisinde veya farklı coğrafik konumlardaki hastalık oluşum modellerini veya eğilimlerini belirleyebilmekte fakat nedensel ajanı veya insanın maruz kalma derecesini belirleyememektedir.

Olgu sunumları (3) bir maddeye maruz kalan kişide veya bir grup kişide ortaya çıkan belirli bir sağlık durumunu tanımlamaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında gözlenemeyen etkileri ortaya koymaları durumunda özellikle daha uygun olabilmektedirler. Bu tip birçok çalışmada, maddenin kimliği ve saflığı, maruz kalma, maruz kalan kişinin sağlık durumu ve hatta bildirilen belirtiler gibi kritik konular hakkında bilgiler yetersiz olmaktadır; bu nedenle, olgu sunumlarının güvenilirliği ve uygunluğu çok iyi belirlenmelidir.

Mevcut olmaları durumunda, düşük maruz kalmalı toksikokinetik çalışmalar da dahil, iyi yürütülmüş, kontrollü, gönüllü insanlarda yapılmış maruz kalma çalışmaları (4) da risk belirlemesinde kullanılabilir. Ancak, bireylerin kasti maruz kalmaları konusundaki uygulama ve etik çekinceler nedeniyle az sayıda deneysel insan toksisite çalışması bulunmaktadır. Bu tip çalışmalar, örn., bir tıbbi ürünün ruhsatlandırılması için yapılan çalışmalar, insanları içeren tıbbi araştırmalar için genel etik ilkeleri tanımlayan Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’ne göre yapılmak zorundadır (Dünya Tıp Birliği, 2000).

İyi tasarlanmış bir deneysel çalışmanın kriterleri çift-kör çalışma tasarımı, randomize kontrol grubunun bulunması, yeterli maruz kalma süresi ve bir etkiyi tespit etmek için yeterli sayıda kişiyi içermektedir. Daha küçük bile olsa mevcut benzer çalışmaların bir meta analizi de iyi bir seçenektir.

Gönüllü insanlarda test yapılmasından şiddetle vazgeçilmekte olduğu vurgulanmaktadır, fakat iyi kalitede mevcut veri bulunması durumunda, iyi gerekçelenmiş durumlarda, uygun olarak kullanılmalıdır.

## Kanıt Ağırlığını da içeren mevcut tüm bilgilerin değerlendirilmesi

KKDİK mevzuatı kapsamında, Kanıt Ağırlığı (WoE) denilen yaklaşım madde özellikleri hakkında karar verme sürecinin bir bileşeni olup dolayısıyla kimyasal güvenlik değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır.

WoE terimi ne bilimsel olarak iyi tanımlanmış bir terimi ne de tanımlanmış gereçler ve işlemler ile karakterize kabul görmüş, biçimlendirilmiş bir kavramı oluşturmaktadır (Weed, 2005). Bununla birlikte, güncel yaşamda herkes Kanıt Ağırlığı mantığının önemine aşinadır ve temel mekanizması sağduyu meselesi olarak kabul edilebilir.

Kanıta dayalı bir yaklaşım, daha önceki adımlarda elde edilmiş ve bir araya getirilmiş mevcut bilgilerin farklı parçalarının göreceli değerlerinin/ağırlıklarının değerlendirilmesini içerir. Bu noktaya kadar, bilginin her bir parçasına bir değer verilmesi gerekmektedir. Bu ağırlıklar/değerler ya biçimlendirilmiş bir işlem kullanarak objektif bir yol ile veya uzman kararı ile verilebilir. Mevcut kanıta verilen değer verilerin kalitesi, sonuçların/verilerin tutarlılığı, etkilerin doğası ve şiddeti, belirlenen ruhsat sonlanma noktası açısından bilgilerin uygunluğu gibi birçok faktörden etkilenecektir. Her durumda, uygunluk ve güvenilirlik ve amaç için yeterlilik göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaliteyi belirlemek için gereken gereçler Klimisch skorunu (toksikolojik çalışmalar için ayrıca bkz. Kısım R.4.2), Hill’deki epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesi için Hills kriterlerini (1965), kimyasalların endokrin potansiyellerine göre sıraya konmasını (Calabrese e ark, 1997) ve ekolojik riskin değerlendirilmesini (Menzie ve ark, 1996) içermektedir.

Kanıta dayalı bir yaklaşım, bilgi elemanlarını tartmak için net kuralların belirlenmiş olduğu durumlarda biçimlendirilmiş karar şemalarını ifade edebilir. Her bir bileşenin kalitesi belirlendikten/sıralandıktan sonra ikinci adım bütün bilgi parçalarının göreceli değerleri veya ağırlıklarıyla birlikte bütünleştirilmesi, karşılaştırılması ve bir araya getirilmesi ve bir karara varılması olmalıdır. Sıklıkla buna uzman kararı da dahildir.

GHS kapsamında, kanıta dayalı yaklaşım sınıflandırmada ön plana çıkarılmıştır. Bir sonlanma noktası ile ilgili sınıflandırmanın belirlenmesine katkıda bulunabilecek mevcut bütün bilgiler bir arada değerlendirilir. İnsanlara ait epidemiyolojik veriler ve olgu sunumları ve uygun bilgi sağlayan subkronik, kronik ve belirli hayvan çalışması sonuçları ile birlikte belirli çalışmalar vs. gibi bilgiler de dahil edilir.

KKDİK içerisinde, test dışı kaynaklardan elde edilen özellikle bir sonlanma noktasına yönelik verilerin değerli bilgiler sağladığı durumlar da olacaktır. Ayrıca, belirli bir KKDİK sonlanma noktası hakkında yetersiz veri parçalarının bulunabileceği durumlar olacağını beklemek de mantıklıdır. Örneğin, bir kimyasal hakkında, bazı eksikliklerinden dolayı (örn., küçük boyutta grup, yetersiz sayıda doz grupları, yetersiz parametreler, vs.) hiçbirinin kabul edilebilir olmadığı birkaç tekrarlanmış doz çalışmaları olabilir. Ancak, toplu olarak farklı çalışmalar, yaklaşık aynı doz ve zamanda aynı hedef organdaki etkileri göstermektedir. Eğer bu tip verilerin değerlendirilen KKDİK sonlanma noktasını yeterli olarak tanımladığını göstermek için bir gerekçe verilmişse, bu sonlanma noktası hakkında daha fazla bilgiye gerek olmayabilir.

Kanıtn Ağırlığı duruma bağlı olarak kullanılır. Gerekli olan bilginin miktarı ve alınması gereken kararın önemi arasındaki ilişkiden ve aynı zamanda bu bilgi hakkındaki kararın yanlış olma olasılığından ve bunun sonuçlarından etkilenir. Kanıta dayalı yaklaşımın ne kadar güvenilir, sağlam ve şeffaf bir şekilde kullanıldığını belgelemek ve anlatmak önemlidir.

# Kaynakça

Calabrese, E. J., Baldwin, L. A.,Kostecki, P.T.,&Potter,T.L. (1997). A toxicologically based weight-of-evidence methodology for the relative ranking of chemicals of endocrine disruption potential. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 26, 36–40.

Curren, Southee, Spielmann, Liebsch, Fentem and Balls M. (1995) - The Role of Prevalidation in the Development, Validation and Acceptance of Alternative Methods - ECVAM Prevalidation Task Force Report 1. ATLA, 23, 211-217.

Hartung T., Bremer S., Casati S., Coecke S., Corvi R., Fortaner S., Gribaldo L., Halder M., Hoffmann S., Roi A., Prieto P., Sabbioni E., Scott L., Worth A. and Zuang V. (2004) - A Modular approach to the ECVAM principles on test validity. Altern Lab Anim, 32, 5, 467-472.

Hill, A. B. (1965).The environment and disease: Association or causation? Journal of the Royal Society of Medicine, 58, 295–300.

Klimisch H., Andreae M. and Tillmann U. (1997) - A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharm, 25, 1-5.

Menzie,C., Henning,M. H., Cura, J., Finkelstein, K., Gentile, J., Maughan, J., Mitchell, D., Petron, S., Potocki, B., Svirsky, S., & Tyler, P. (1996). Special report of the Massachusetts weight-of-evidence workgroup: A weight-of-evidence approach for evaluating ecological risks. Human Ecological Risk Assessment, 2, 2, 277–304.

OECD (2005a) – Manual for Investigation of HPV Chemicals. Chapter 3 – Data Evaluation. Organization for Economic Co-operation and Development.

OECD (2005b) - Guidance Document n°34 on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. Organization for Economic Co-operation and Development.

OECD (2007) – Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Models. OECD Series on Testing and Assessment No. 69. ENV/JM/MONO(2007)2.

Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France. 154 pp. http://www.oecd.org/document/30/0,2340,en\_2649\_34365\_1916638\_1\_1\_1\_1,00.html.

Weed D. (2005) - Weight of evidence: a review of concept and methods. Risk Anal, 25, 6, 1545-1557.

WHO (1983) Guidelines on Studies in Environmental Epidemiology. Environmental Health Criteria, Report 27. Geneva, Switzerland.

WHO (2000) Working Group report on Evaluation and use of epidemiological evidence for environmental health risk assessment: WHO Guideline Document. Environm Health Perspect, 108, 997-1002.

World Medical Association (2000). Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Association (WMA) General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.