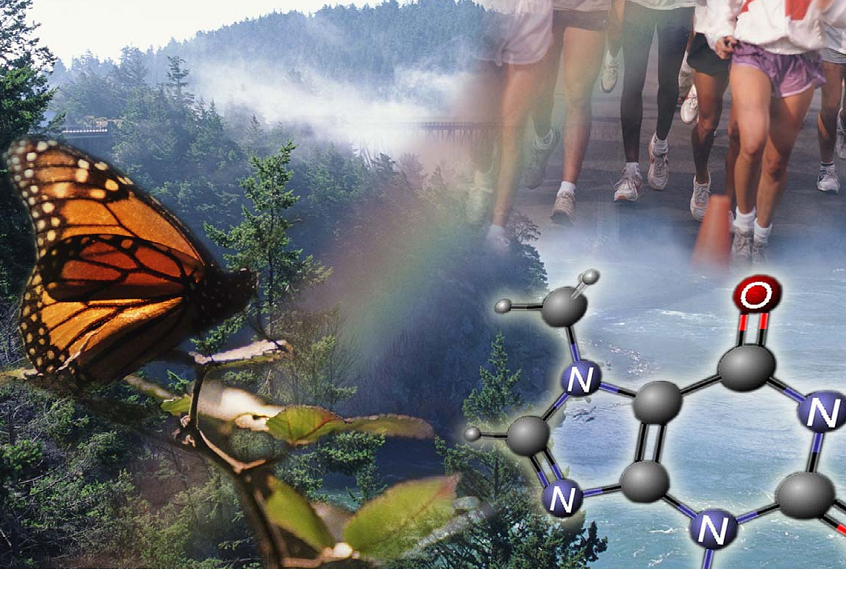
**BİLGİ GEREKLİLİKLERİ VE KİMYASAL**

**GÜVENLİK DEĞERLENDİRMESİ**

**REHBERİ**

**Bölüm R.6: QSAR ve Kimyasalların Gruplandırılması**



**ÇEVRE VE ŞEHİRCİLİK BAKANLIĞI**

**Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü**

**Kimyasallar Yönetimi Dairesi Başkanlığı**

**YASAL UYARI**

İşbu belge, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (KKDİK) 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.6: QSAR ve Kimyasalların gruplandırılması***

**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.5’in kapsamını göstermektedir.

***Tekrarla***

e

h

h

R6

Bilgi: Mevcut- Gerekli/İsteniyor

Zararlılık Değerlendirmesi

Maruz Kalma Değerlendirmesi

Zararlı veya PBT?

v

Dur

Risk Karakterizasyonu

KGR’de belgele

Risk kontrol edildi mi?

GBF yoluyla MKS’yi ilet.

e

İçindekiler

[R.6. QSARLAR VE MADDELERİN GRUPLANDIRILMASI REHBERİ 7](#_Toc434566840)

[R.6.1. QSARlar hakkında rehber 7](#_Toc434566841)

[R.6.1.1. (Q)SAR kavramının açıklaması 8](#_Toc434566842)

[R.6.1.2. (Q)SARlar ve gruplandırma yaklaşımlarının kullanımı için KKDİK çerçevesi 8](#_Toc434566843)

[R.6.1.3. (Q)SARların geçerliliği, uygulanabilirliği ve kabulü 10](#_Toc434566844)

[R.6.1.4. QSARların yasal kullanımı - güncel deneyim 15](#_Toc434566845)

[R.6.1.5. QSARların yasal amaçlı kullanımı – KKDİK çerçevesi 20](#_Toc434566846)

[R.6.1.6. QSAR Raporlama Formatları 29](#_Toc434566847)

[R.6.1.7. Test dışı verilerin kullanılmasında aşamalı yaklaşım 32](#_Toc434566848)

[R.6.1.8. (Q)SARların uygulanması için hesaplamalı yazılımlar 42](#_Toc434566849)

[R.6.1.9. QSAR Model Raporlama Formatı (QMRF) 56](#_Toc434566850)

[R.6.1.10. QSAR Öngörü Raporlama Formatı (QPRF) 65](#_Toc434566851)

[R.6.1.11. (Q)SARlar hakkında rehberlik için kaynakça 68](#_Toc434566852)

[R.6.2. Kimyasalların Gruplandırılması Hakkında Rehber 72](#_Toc434566853)

[R.6.2.1. Kimyasal kategori yaklaşımının açıklanması 73](#_Toc434566854)

[R.6.2.2. Kimyasal kategorilerde veri açığı kapatma yaklaşımları 85](#_Toc434566855)

[R.6.2.3. Analog yaklaşımı uygulamak için aşamalı yaklaşım hakkında rehberlik 98](#_Toc434566856)

[R.6.2.4. Kategoriler oluşturmak için aşamalı yöntem hakkında genel rehberlik 105](#_Toc434566857)

[R.6.2.5. Özel kategori tipleri için rehberlik 117](#_Toc434566858)

[R.6.2.6. Analog ve kategori değerlendirmeleri için Raporlama Formatları 134](#_Toc434566859)

[R.6.2.7. Fosfonik asit bileşikleri ve alkali metal tuzları kullanarak vaka çalışması 140](#_Toc434566860)

[R.6.2.8. Kimyasalların gruplandırılması hakkında rehberlik için kaynakçalar 147](#_Toc434566861)

ŞEKİLLER

[Şekil R.6- 1 Birbiri ile ilişkili (Q)SAR geçerliliği, güvenilirliği, uygulanabilirliği, düzenlemeye uygunluğu kavramları 15](#_Toc434566862)

[Şekil R.6- 2Kimyasalların yasal değerlendirmelerinde test dışı yaklaşımların kullanımı için akış çizelgesi 35](#_Toc434566863)

[Şekil R.6- 3 Bir kimyasal kategori ve veri açığı kapatmak için bazı yaklaşımların grafiksel simgesi. 78](#_Toc434566864)

[Şekil R.6- 4 QSAR/QAAR için grafiksel gösterim. 84](#_Toc434566865)

[Şekil R.6- 5 Analog yaklaşım için aşamalı yöntem 106](#_Toc434566866)

[Şekil R.6- 6 Kategori geliştirmek için aşamalı prosedür 109](file:///C:\Users\isil.orhan\Desktop\R6.docx#_Toc434566867)

[Şekil R.6- 7 Kategori geliştirilmesi için aşamalı yöntem 109](file:///C:\Users\isil.orhan\Desktop\R6.docx#_Toc434566868)

TABLOLAR

[Tablo R.6- 1 Moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında sık kullanılan yazılım paketleri 46](#_Toc434566869)

[Tablo R.6- 2 Analog arama için internet tabanlı yazılımlar 105](#_Toc434566870)

[Tablo R.6- 3 Data Matrisi, Analog Yaklaşım 137](#_Toc434566871)

[Tablo R.6- 4 Veri Matrisi, Kimyasal Kategori 140](#_Toc434566872)

[Tablo R.6- 5 Kategori üyeleri 143](#_Toc434566873)

[Tablo R.6- 6 HEDP için safsızlık profili 143](#_Toc434566874)

[Tablo R.6- 7 Fizikokimyasal özellikler ve çevresel davranış 144](#_Toc434566875)

[Tablo R.6- 8 Ekotoksisite sonlanma noktaları 146](#_Toc434566876)

# QSARLAR VE MADDELERİN GRUPLANDIRILMASI REHBERİ

Daha önceki bölümler Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik ’in (KKDİK) yorumlanması ve uygulanması ile ilgili tavsiyeler sunmuş olup, bir kimyasalın Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince kayıt edilmesi için gereken tüm uygun bilgilerin bulunması, birleştirilmesi ve değerlendirilmesi işlemlerinin hepsini ayrıntılı olarak vermiştir. Bu bölümde, kimyasalların temel özelliklerinin değerlendirilmesini kolaylaştıran QSAR ve gruplandırma gibi test dışı yaklaşımlar hakkında daha ayrıntılı bir rehber hazırlanmıştır. Tüm bu yaklaşımlar omurgalılarda yapılacak ek testlere olan gereksinimi en aza indirirken insan sağlığını ve çevreyi koruma hedefine ulaşma yönünde mevcut bilgilerin genişletilmesi ve yorumlanmasında ve yeni test yöntemleri için odak noktaları ve çalışma tasarımları geliştirilmesinde bir rol oynamaktadır.

## QSARlar hakkında rehber

Bu doküman sadece (Q)SARların (uzman sistemler) kullanımı ile ilgili genel değerlendirmeleri içermektedir. Maddelerin gruplandırılmaları hakkında genel rehber (kimyasal kategorilerin geliştirilmesi ve analog çapraz okuma) Kısım R.6.2’de bulunmaktadır.

Bu rehber:

a) bir (Q)SAR modelinin geçerliliğinin nasıl saptandığını

b) bir (Q)SAR modelinin yasal amaçlar açısından yeterliliğinin nasıl saptandığını

c) bir (Q)SAR modelinin yasal kullanımının nasıl belgelendiği ve gerekçelendirildiği

d) (Q)SAR modelleri hakkında bilgilerin nerede bulunacağını kapsamaktadır

(d) şıkkı ile ilgili olarak bu rehber, şu an mevcut olan asıl uzman sistemlerinin ve test dışı yöntemlerin Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince uygulanmasında BT gereçlerinin sağlanması için yapılmakta olan girişimleri tanımlamaktadır.

Belirli (Q)SARlar (veya uzman sistemler) ve gruplandırma yaklaşımlarının sonlanma noktasına özgü birleştirilmiş test stratejileri (ITS) bağlamında kullanımları bu kapsamda yer almamaktadır. Bu özgün rehber, her bir sonlanma noktasına özgü bölümlerde bulunmaktadır.

Hesaplamalı toksikoloji alanı ((Q)SARlar dahil) hızla ilerlemekte olduğundan ve hesaplamalı yaklaşımların (raporlanmaları dahil) yasal kullanımı ile ilgili deneyimler artmakta olduğundan, bu rehber doküman sürekli gelişen bir sürecin bir basamağı olarak düşünülmelidir.

### (Q)SAR kavramının açıklaması

Test dışı veriler üç temel yaklaşımla oluşturulabilir: a) çapraz okuma ve kimyasal kategori oluşturmayı içeren gruplandırma yaklaşımı; b) (nicel) yapı-aktivite ilişkileri ((Q)SARs); ve c) uzman sistemler. Tüm test dışı yöntemlerin gelişimi ve uygulanması benzerlik prensibine, yani, benzer bileşikler benzer biyolojik aktiviteye sahiptir hipotezine dayanmaktadır.

SARlar ve QSARlar birlikte (Q)SARlar olarak tanımlanırlar, kimyasal yapıları ile ilgili bilgilerden yola çıkarak bileşiklerin fiziko-kimyasal, biyolojik (örn. toksikolojik) ve çevresel davranış özelliklerini nitel veya nicel olarak öngörmek için kullanılan kavramsal modellerdir. Her iki terim aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

Bir **SAR**, bir (alt)yapıyı ilgilenilen özellik veya aktivitenin varlığı veya yokluğu ile ilişkilendiren nitel bir ilişkidir. Altyapı, bitişik olarak bağlanmış atomlar veya hep birlikte özellik veya aktivite ile ilişkili olan bağlanmamış atomların diziliminden oluşabilir.

Bir **QSAR** ise, kimyasal yapıdan türetilmiş bir veya daha fazla nicel parametreyi bir özellik veya aktivitenin (örn., bir (eko)toksikolojik sonlanma noktası) nicel ölçümü ile ilişkilendiren bir matematiksel modeldir (sıklıkla istatistiksel bir korelasyon). QSARlar sürekli veya kategorik sonuçlar üreten nicel modellerdir.

(Q)SAR terimi her zaman aynı şekilde kullanılmamaktadır: bazı durumlarda nicel terimi sonlanma noktasının doğası anlamında kullanılmakta iken bazı durumlarda parametrelerin ve modelin doğası anlamında kullanılmaktadır. Yukarıdaki tanımlamalarda yansıtıldığı gibi ikinci şekildeki kullanım önerilmektedir. Diğer bir deyişle, QSAR içerisindeki nicel terimi öngörüde bulunmak için kullanılan parametre(ler)nin doğası anlamına gelmektedir. Nicel bir parametrenin varlığı nicel bir modelin geliştirilmesini sağlar. Bu tip bir model nitel veya nicel sonlanma noktasını öngörmede kullanılabilir.

QSAR modelinde kullanılan parametreler (moleküler) tanımlayıcılar olarak da adlandırılmaktadır.

QSARların geliştirilmesinde en çok kullanılan teknikler regresyon analizleri, nöral kümeler ve sınıflandırma yöntemleridir. Regresyon analizi örnekleri arasında sıradan en küçük kareler, çoklu en küçük kareler ve kısmi en küçük kareler yöntemleri bulunmaktadır. Sınıflandırma yöntemi örnekleri ise diskriminant analizi, sınıflandırma ağaçları ve benzerlik analizinin mesafe tabanlı yöntemleridir. Uzman sistemleri farklı bir model grubu olup SARların, QSARların ve veri tabanlarının kombinasyonundan oluşur (örnekler için bkz. Kısım R.6.1.6).

### (Q)SARlar ve gruplandırma yaklaşımlarının kullanımı için KKDİK çerçevesi

Omurgalı testlerinin son çare olarak yapılması ve test yapılmadan (gerekmeden) önce tüm seçeneklerin değerlendirilmesi zorunluluğu KKDİK Madde 23 (1) içerisinde belirtilmiştir. Bu, kimyasal bir gruplandırma yöntemi olan (Q)SARlardan elde edilen bilgilerin de dahil olduğu, bir maddenin fiziko-kimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik özellikleri hakkındaki mevcut tüm bilgilerin bir araya getirilmesini gerektirmektedir.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Madde 14 (1), testler, (Q)SARlar veya diğer yollarla bilgi oluşturulmasının temel kurallarını ortaya koymaktadır.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Ek 11, testin gerekli görünmediği durumlarda (Q)SARların ve gruplandırma yöntemlerinin kullanımını öngörmektedir, çünkü testler (omurgalı) dışındaki yollarla da aynı düzeyde bilgi elde edilebilir. (Q)SARların kullanımı ile ilgili olarak, Ek 11’de aşağıdaki ifade yer almaktadır:

*“Geçerlilik taşıyan nitel veya nicel yapı-aktivite ilişkisi modellerinden ((Q)SAR’lar) elde edilen sonuçlar, belirli zararlılık özelliğinin olup olmadığını gösterebilir. Aşağıdaki koşullar yerine getirildiği takdirde deney yapmak yerine (Q)SAR‘ların sonuçları kullanılabilir:*

* *Elde edilen sonuçların, bilimsel geçerliliği kanıtlanmış bir (Q)SAR modeline ait olması,*
* *Maddenin, (Q)SAR modelinin uygulama alanına denk düşmesi,*
* *Sonuçların, sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi için yeterli olması ve*
* *Kullanılan yöntemin dokümantasyonunun yeterli ve güvenilir şekilde gerçekleştirilmesi.”*

Bu ifade, birtakım koşulların yerine getirilmesi şartıyla, (Q)SARlar ile elde edilmiş bilgilerin deneysel verilerin yerine kullanılabileceği prensibini vurgulamaktadır.

İdeal bir durumda (Q)SAR sonuçları, eğer amaç için uygun, güvenilir ve yeterli olarak kabul edilmişlerse ve eğer uygun[[1]](#footnote-1) bir şekilde belgelenmişlerse, kendi başlarına yasal amaçlar için kullanılabilir. Uygulamada bu konulardan bir veya daha fazlası belirsiz olabilir, fakat bu durum (Q)SAR tahmininin, (Q)SAR hakkındaki bilgi eksikliğinden doğan belirsizliklerin ek bilgilerle telafi edildiği Kanıt Ağırlığı yaklaşımı bağlamında kullanılmasını engellemez. Uygunluk, güvenilirlik ve yeterlilik kavramları, (Q)SARlar ile ilgili olduğundan, Kısım R.6.1.3 içerisinde ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Uygun belgelemenin sağlanması hakkında rehber Kısım R.6.1.6’da verilmiştir.

Prensip olarak, (Q)SARlar birkaç şekilde kullanılabilir, şöyle ki:

1. Önceliklendirme prosedürlerinde kullanılması için bilgi sağlamak;
2. Deneysel bir test veya test stratejisinin deneysel tasarımına yol göstermek;
3. Mevcut test verisinin değerlendirmesini iyileştirmek;
4. Mekanik bilgi sağlamak (örneğin, kimyasalların kategorilere ayrılmasını desteklemek için kullanılabilecek olan);
5. Zararlılık ve risk değerlendirmesi için gereken veri açığını tamamlamak;
6. Sınıflandırma ve etiketleme için gereken veri açığını tamamlamak;
7. PBT veya vPvB değerlendirmesi için gereken veri açığını tamamlamak.

İlk dört uygulama (a-d) QSARların daha genel yasal uygulamaları olup son üç uygulama (e-g) daha çok Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik ’e özgüdür.

Bazı durumlarda (Q)SARlar test verilerinin yerine kullanılabiliyorken, diğer durumlarda modeller deneysel verilere tamamlayıcı bilgi sağlamak için kullanılacaklardır. Uygulamada, (Q)SAR bilgilerinin en sık kimyasal kategoriler ve Entegre Test Stratejileri (ITS) kapsamındaki deneysel verileri tamamlamak için kullanılacağı öngörülmektedir. Ancak, uygun ve güvenilir modellerin giderek daha ulaşılabilir olması ve kullanımlarındaki deneyimlerin daha yaygın hale gelmesiyle (Q)SARların giderek artan bir şekilde doğrudan test verileri yerine kullanılması beklenmektedir.

(Q)SAR ve gruplandırma yaklaşımlarını birleştirerek test dışı verilerin kullanımında aşamalı yaklaşım Kısım R.6.1.7’da önerilmiştir.

### (Q)SARların geçerliliği, uygulanabilirliği ve kabulü

Daha önce de belirtildiği gibi, (Q)SAR sonuçlarının deneysel veriler için kabul edilebilir bir alternatif olması için birçok koşulun karşılanması gerekmektedir. Bu bölümün amacı, (Q)SAR modellerinin geçerliliği, uygulanabilirliği ve kabul edilebilirliği ile ilgili bazı temel kavramları açıklamaktır.

Modellerin, kimyasalların yasal değerlendirmeye tabi tutulabilmeleri için *bilimsel olarak geçerli veya* *geçerli kılınmış* olmaları gerektiği konusunda yaygın bir görüş birliği vardır. Geçerli kılınma kavramı yasal mevzuatlara ve yönetmeliklere dahil edildiğinden, ne anlama geldiğinin net olarak belirtilmesi ve geçerli kılma sürecinin ne gerektireceğinin tanımlanması önem taşımaktadır.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik’in amacı için, (Q)SAR model geçerliliği uluslararası kabul görmüş OECD (Q)SARları geçerli kılma prensiplerine uygun olarak değerlendirilmelidir. Bunlar OECD Üye Ülkeler ve Komisyon tarafından Kasım 2004’de kabul edilmiştir (bkz. aşağıya). Geçerli kılma çalışmasının kendisi bir kişi veya kuruluş tarafından yürütülebilir, fakat (Q)SAR verilerinin kayıt ettirme sürecinde kullanılması için durumu tartışması gereken kişi kimyasalı sanayide kayıt ettiren kişidir (yani imalatçı veya ithalatçı). Bu durum Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik ’in bir anahtar prensibi olan kimyasalların güvenli kullanımının gösterilmesi sorumluluğu sanayidedir ilkesi ile uyumludur. (Q)SARların geçerliliğinin gösterilmesi ihtiyacı, modellerin geçerliliğinin bazı *in vitro* testlere uygulanan işlem gibi resmi geçerli kılma işlemiyle yapılacağı anlamına gelmemektedir. (Q)SAR bilgilerinin kullanılmasının gerekçesi, Kısım R.6.1.6’da açıklanan QSAR Raporlama Formatının kullanımına dayanmalıdır. (Q)SAR geçerlilik prensipleri, (Q)SARların yasal amaç için değerlendirilmesinde faydalı oldukları düşünülen bilgi türlerini tanımlamaktadır. Prensipler, kavramsal çerçevenin temelini oluştururlar fakat (Q)SARların yasal amaçlı kabulü için kendi içlerinde kriter sağlamazlar. Test dışı verilerin kullanılacağı çok fazla kavrama bağlı çerçeve dikkate alındığında, eğer imkansız değilse, pragmatik bir şekilde tanımlamak için sabit kriterler zor olacaktır. Bunun yerine, yaparak öğrenme yaklaşımı ve öğrenilenlerin belgelenmesi yoluyla deneyim ve ortak bir anlayış elde edilmelidir (bkz. Kısım R.6.1.5).

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince, (Q)SARlar için resmi bir onaylama işlemi olmayacaktır. (Q)SAR modellerinin özellikleri hakkında oluşturulan ve kayıt dosyaları ile yetkililere iletilen bilgiler (Kısım R.6.1.6’da tanımlanan raporlama formatları kullanılarak) bir bütün olarak ele alınarak madde hakkındaki bilgilerin yasal amaç açısından yeterli olup olmadığına karar vermede temel olarak kullanılacaktır. Bu süreç, verilerin (test dışı veriler dahil) sanayide kayıt ettiren kişi tarafından ilk kabulünü ve ardından yetkililer tarafından duruma bağlı olarak değerlendirilmesini içerecektir. Akran-gözden geçirmesi yapılmış belgeleri de içeren (Q)SAR modelleri hakkındaki bilgiler <http://qsardb.jrc.it> internet sitesinde bulunan JRC QSAR Model Veri tabanı dahil değişik kaynaklardan elde edilebilir.

#### OECD’nin (Q)SAR onaylama prensipleri

Kimyasal tehlike ve risk değerlendirmesi bağlamında (Q)SAR modellerini geçerli kılma açısından uyumlu bir tanıma doğru ilk adım, 4-6 Mart 2002 tarihinde Portekiz Setubal’de toplanan Uluslararası Kimya Dernekleri Konseyi (ICCA) ve Avrupa Kimya Sanayi Konseyi (CEFIC) (Jaworska ve ark. , 2003; Eriksson ve ark. , 2003, Cronin ve ark. , 2003) tarafından düzenlenen “İnsan Sağlığı ve Çevresel Sonlanma Noktaları Açısından QSARların Yasal Kabulü” çalıştayında atılmıştır.

Bu çalıştay sırasında, (Q)SARların geçerli kılmanın belirlenmesi için altı prensipli bir set önerilmiştir.

Daha sonra, OECD tarafından kurulan bir Uzman Grubu, literatür tabanlı model ve uzman sistemlerdeki modeller de dahil olmak üzere bir dizi farklı (Q)SARlara uygulayarak bu altı prensibin (Setubal prensipleri olarak anılan) geniş bir değerlendirmesini yürütmüşlerdir (OECD, 2004). Bu değerlendirmeye dayanarak, (Q)SARlar hakkında OECD Uzman Grubu bu altı prensibi yeniden düzenlemiş ve beş prensipli bir set oluşturmak için iki prensibi bir başlık altında toplamıştır. Kasım 2004’de, 37. Kimyasallar Komitesi ve Kimyasallar, Pestisitler ve Biyoteknoloji Çalışma Grubu ortak toplantısı bağlamında bu beş prensipli set OECD Üye Ülkeler ve Avrupa Komisyonu tarafından politik düzeyde benimsenmiştir.

OECD (Q)SARı geçerli kılma prensipleri sırasıyla şunları belirmektedir:

*“ (Q)SAR modellerinin yasal amaçlar açısından kabullerini kolaylaştırmak için aşağıdaki bilgilerle ilişkili olmalıdır:*

1. *tanımlanmış bir sonlanma noktası;*
2. *net bir algoritma;*
3. *tanımlanmış bir uygulanabilirlik alanı;*
4. *uygun uyum iyiliği, sağlamlık ve öngörülebilirlik ölçüleri*
5. *mekanik bir yorum, eğer mümkünse.”*

Prensip 1’e göre, bir (Q)SAR modeli, ölçülebilen ve dolayısıyla modellenebilen herhangi bir fiziko-kimyasal özellik, biyolojik etki (insan sağlığı veya ekolojik) ve çevresel davranış parametreleri anlamına gelen *tanımlanmış bir sonlanma noktası* ile ilişkili olmalıdır. Bu prensibin amacı, bilinen bir model tarafından öngörülen sonlanma noktasındaki şeffaflığı sağlamaktır, çünkü bilinen bir sonlanma noktası farklı deneysel protokoller ve farklı deneysel koşullarda da belirlenebilir.

Prensip 2’ye göre, bir (Q)SAR modeli net bir algoritma ile ifade edilmelidir. Bu prensibin amacı, model algoritmasının tanımındaki şeffaflığı sağlamaktır.

Prensip 3’e göre, bir (Q)SAR modeli *tanımlanmış bir uygulanabilirlik alanı* ile ilişkili olmalıdır. Bir uygulanabilirlik alanı tanımlama gerekliliği, (Q)SARların, modellerin güvenilir öngörüler üretebileceği kimyasal yapılar, fiziko-kimyasal özellikler ve etki mekanizmaları açısından kısıtlılıklar ile kaçınılmaz olarak ilişkili olan indirgeyici modeller olduğu gerçeğini ifade etmektedir.

Prensip 4’e göre, bir (Q)SAR modeli *uygun uyum iyiliği, sağlamlık ve öngörülebilirlik ölçümleri* ile ilişkili olmalıdır. Bu prensip, iki tip bilgi sağlama gereksinimini ifade etmektedir: a) modelin bir eğitim seti kullanarak belirlenen iç performansı (uyum düzeyi ve sağlamlık ile ifade edilen); ve b) modelin uygun bir test seti kullanarak belirlenen öngörülebilirliği.

Prensip 5’e göre, bir (Q)SAR bu tip bir yorumun yapılabildiği her yerde bir *mekanik yorum* ile ilişkili olmalıdır. Açıkça, bilinen bir (Q)SARın mekanik bir yorumunu yapmak her zaman mümkün değildir, bu da OECD uzman Grubunun bu prensibe *eğer mümkünse* ifadesini eklemeyi tercih etmesinin sebebidir. Dolayısıyla bu ilkenin amacı, bir modelde kullanılan tanımlayıcılar ile öngörülen sonlanma noktası arasında mekanik ilişki saptamak olduğunu ve her hangi bir ilişkinin belgelendiğini kesinleştirmektir. Mekanik bir yorum mümkün olduğunda, 1-4 arasındaki prensiplere dayanarak önceden oluşturulan modelin güvenini güçlendirebilir.

Avrupa Kimyasallar Bürosu (ECB) tarafından bu OECD prensiplerinin (Worth et al, 2005) yorumlanması ile ilgili pratik bir rehber doküman oluşturulmuştur. Bu doküman, küçük bir takım değişikliklerden sonra OECD geçici QSAR grubunun Haziran 2006’daki toplantısında kapsamlı bir şekilde kabul edilmiştir. Döküman (OECD, 2007) Aralık 2006’daki Ortak Toplantı ile benimsenmiş olup halka açıktır.

#### R.6.1.3.2 (Q)SAR modelinin geçerliliği

OECD Tehlike Değerlendirmesi için Yeni veya Güncellenmiş test Yöntemlerinin Geçerliliği ve Uluslararası Kabulü Hakkında Rehber Dökümanına (OECD, 2007) göre, geçerli kılma terimi aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

*“…belirli bir yaklaşım, yöntem, işlem veya değerlendirmenin güvenilirliği ve uygunluğunu tanımlanan bir amaç için ortaya koyan işlemler”*

(Q)SARlar bağlamında bu tanımlama oldukça soyut olup OECD geçerli kılma prensipleri ile ilgili olarak yorumlamak zordur. Dolayısıyla, kimyasalların yasal değerlendirmesinde kullanımı amaçlanan (Q)SAR modellerinin pratik olarak geçerli kılınması için aşağıdaki işlevsel tanım önerilmiştir (Worth ve ark , 2005 ve 2006): “bir (Q)SARın geçerli kılınması, modelin performansını ve mekanik yorumlamasını belirli bir amaç için yapan işlemdir.”

Bu tanımda, tanımlanmış sonlanma noktası ve uygulanabilirlik alanı ile ifade edildiği gibi, bir modelin *performansı* uyum iyiliği, sağlamlık ve öngörme yeteneği anlamına gelmekte iken, *amaç* (Q)SARın bilimsel amacı anlamına gelmektedir. Tanımın ilk bölümü (*performans*) *istatistiksel olarak geçerli kılma* anlamına gelirken, ikinci bölüm (mekanik yorum) tanımlayıcıların (mevcut olduğunda) fiziksel veya kimyasal yorumu ve tanımlayıcıları sonlanma noktasına bağlayan hipotezlerin kurulması anlamına gelmektedir.

Bu tanım, hep birlikte modelin geçerliliğini (güvenilirlik ve uygunluk) yansıtan beş geçerli kılma prensibini kapsamaktadır[[2]](#footnote-2).Geçerliliğin uygunluk bölümü model tanımlayıcılarının öngörülen sonlanma noktasına mekanik uygunluğu olarak düşünülebilir. Bu da, modelin mutlaka yasal amaç için uygunluğu demek olmayan *bilimsel uygunluğu* olarak kabul edilebilir. Bir (Q)SARın *yasal amaç için uygunluğu*, öngörülen sonlanma noktasının yasal amaç için gereken bilgiler ile alakalı faydasını ifade etmektedir. Bir (Q)SAR belirlenen sonlanma noktası için uygun olmadan da geçerli olabilir. Diğer bir deyişle, bir (Q)SARın bilimsel amacının olası bir yasal uygulama ile ilişkili olması gerekmemektedir. Gerçekte, bilimsel literatürde bu tip birçok (Q)SAR bulunabilir, çünkü birçok durumda modeller akıldaki belirli yasal gereksinimlerine göre geliştirilmemişlerdir.

#### (Q)SAR öngörüsünün güvenilirliği

Geçerli bir (Q)SAR, modelin tanımlanmış bir doğruluk (güvenilirlik) seviyesi ile tahminlerde bulunduğu uygulanabilirlik alanlarından en az bir tanesi ile ilişkili olacaktır. Kendi uygulanabilirlik alanı içerisinde kimyasallara uygulandığında, modelin *güvenilir sonuçlar* vereceği kabul edilir. Model güvenilirliğinin eşsiz bir ölçütü bulunmamaktadır ve bu dökümanda (Q)SAR güvenilirliği için herhangi bir kriter önerilmemiştir. Model güvenilirliği, modelin uygulandığı bağlama bağlı olarak göreceli bir kavram olarak düşünülmelidir. Diğer bir deyişle, daha fazla veya daha az derecede bir güvenilirlik belirlenmiş yasal amaçlı uygulama için yeterli olabilmektedir. Bu da, uygulanabilirlik alanının yasal bağlama göre tanımlanabileceğini göstermektedir.

Eğer bir model uygulanabilirlik alanı dışındaki bir kimyasala uygulanırsa, tahmin edilen sonucun amaç açısından yeterince güvenilir olmaması mümkündür. Bu nedenle, modelin ilgilenilen kimyasala uygulanabilirliğini belirlemek önemlidir.

#### (Q)SAR öngörüsünün yeterliliği

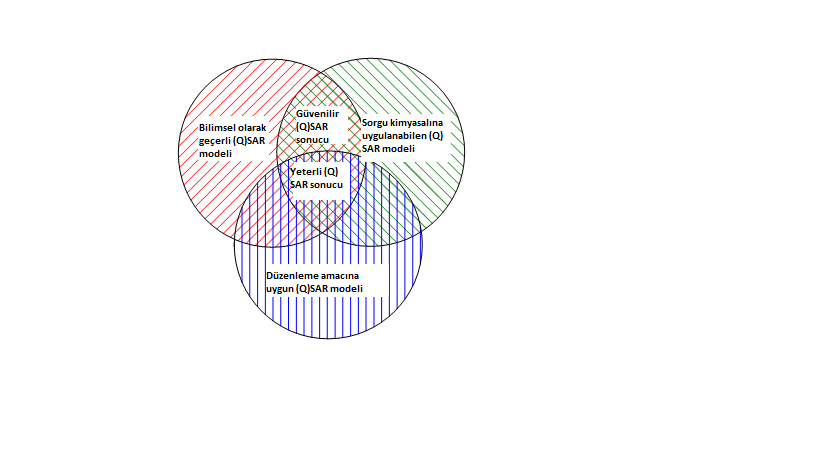
(Q)SAR geçerli kılmak için OECD ilkeleri bir modelin bilimsel geçerliliğine (uygunluk ve güvenilirlik) odaklanmaktadır. Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik, ek durumları da kapsayan (Q)SAR sonucunun yeterliliğinin (yani (Q)SAR modeli ile oluşturulan tahminin yeterliliğinin) gösterilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Kısaca, bir (Q)SAR modelinin belirlenen yasal amaç açısından yeterli olması için aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi zorunludur:

1. tahmin geçerli (uygun ve güvenilir) bir model ile oluşturulmalıdır
2. model, ilgilenilen kimyasala gereken güvenilirlik düzeyinde uygulanabilir olmalıdır
3. model sonlanma noktası yasal amaç için uygun olmalıdır

Bu koşullar Şekil R.6-1’de gösterilmiştir. Bu koşullar kimyasal değerlendirme bağlamında uygulanırken tüm bilgilerin eksiksizliğinin göz önünde bulundurulması da gerekmektedir (bkz. Kısım R.6.1.5).

Eğer kayıt ettiren kişi deneysel veri yerine (Q)SAR verisi kullanmak isterse, (Q)SAR sonuçlarının yeterliliği uygun QSAR Raporlama Formatları (Kısım R.6.1.6) kullanılarak belgelenmelidir. Bu raporlama formatlarının, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Ek 11’de belirtildiği gibi, *uygulanan yöntemin* *yeterli ve güvenilir olarak belgelenmesinin* sağlanmasında kayıt ettiren kişiye yardımcı olması amaçlanmıştır.



Şekil R.6- 1 Birbiri ile ilişkili (Q)SAR geçerliliği, güvenilirliği, uygulanabilirliği, düzenlemeye uygunluğu kavramları

Halkalar (Q)SAR modellerini gösterirken, kesişim alanları belirli özellikteki (Q)SAR sonuçlarını göstermektedir. Bir (Q)SAR sonucunun belirlenen kimyasal açısından güvenilir olması için bu sonuç, ilgili kimyasal için de uygulanabilir olan bilimsel olarak geçerli bir (Q)SAR ile elde edilmelidir. Bu (Q)SAR tahmini, öngörülen sonlanma noktasının yasal amaç için uygun olup olmadığına ve tahminin amaç için yeterince güvenilir olup olmadığına bağlı olarak yeterli olabilir veya olmayabilir (amaca uygun).

### QSARların yasal kullanımı - güncel deneyim

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince bir (Q)SAR verisinin kabul edilebilirliği hakkında rehber geliştirmek için faydalı bir başlangıç noktası mevcut AB mevzuatı kapsamında kabul edilmiş uygulamaları anlamaktır. Tabii ki bu yalnızca bir başlangıç noktasıdır, çünkü Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik, test dışı verilerin kullanımı açısından farklı yaklaşımlara dayanmaktadır.

(Q)SARların, AB programları dahil farklı yasal programlar kapsamında kullanımlarına dair örnekler TAPIR raporunda (ECB, 2005) verilmiştir. Güncel bir OECD raporu (OECD, 2006a) da OECD Üye Ülkelerinde yapılmış vaka çalışmalarını belgelemektedir. Ayrıca, ECB de test dışı yöntemlerin başlıca yasal gruplar (TC NES, TCC&L ve PBT WG) içinde değerlendirildiği durumların özetlerini derlemektedir. Şu anda farklı çalışma grupları tarafından gözden geçirilen bu araştırmalar, (Q)SARların (ve özellikle gruplandırma yaklaşımlarının) AB yönetmelik programları çerçevesinde oldukça yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. Ancak, sonuçta neden belirli bir test dışı yaklaşımın kabul edildiğinin veya edilmediğinin mantığını içeren belgeler oldukça azdır.

Bu bölüm, (Q)SARların güncel AB mevzuatı kapsamında ne şekilde kullanılmış olduğunun bir özetini sunmaktadır.

#### (Q)SARların risk değerlendirmesi için kullanımı

Var Olan Maddeler Düzenlemesi (ESR) kapsamında, risk değerlendirme amacı için veri gerekliliği genellikle test yapılarak karşılanmıştır. Ölçülen değerler her zaman tahminlere tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bazı koşullarda test dışı verilerin yasal kabulü gerçekleşmektedir.

Temel fiziko-kimyasal özellikler için (Q)SAR öngörüsü rutin olarak kullanılmamaktadır, çünkü ESR temel bir fiziko-kimyasal veri setinin sağlanmasını gerektirmektedir. Öngörüler genellikle deneysel verilerin tamamlanması için kullanılmaktadır. Ancak, birkaç durumda deneysel veri yerine tahminler kullanılmıştır; örnekler arasında, test yapılmasında pratik zorluklar olması nedeniyle V6 (2,3- Bis(klorometil)trimetilen bis(bis(2-kloretil) fosfat) buhar basıncı ve hiç veri olmaması nedeniyle trikloretilen yıkım ürünü olan diklorasetik asit buhar basıncı bulunmaktadır. Diğer istisna durumlar ise, belirli yapısal uyarıların olmamasının test yapmamak için bir gerekçe olarak kullanıldığı patlayıcı ve oksitleyici özellikler içindir. Aynı söylem bazen yüzey geriliminin ve bazı yanıcılık testlerinin yapılmamasını haklı göstermek için de kullanılmıştır; örnekler arasında V6 ve TCPP (Tri(2-kloro-1-metiletil) fosfat)) bulunmaktadır.

QSAR tahminleri, organik maddelerin anahtar çevresel davranış parametrelerinin öngörüsü için, kısmen bu parametreleri deneysel olarak belirlemek zor ve/veya pahalı olduğundan, kısmen de bilgiler yasal tekliflerde normal olarak istenmediğinden, rutin olarak kullanılmaktadır. Örneğin, AOPWIN programı (Syracuse Araştırma Kurumu (SRC), NY, ABD) atmosferik bozunma oranı sabitlerinin oluşturulması için kullanılmış, logKow ise organik karbon-su üleştirme katsayısının (Koc) öngörücüsü olarak kullanılmıştır. Birkaç kimyasal için (örn. trikloretilen, nonilfenol) ölçülmüş birçok özellik yerine QSARdan üretilmiş BCF değerleri kullanılmıştır.

Ancak, eğer madde yüksek oranda soğunur ise (daha az bulunduğundan), tortu ve topraktaki bozunma oranları hükmen azalmış olarak kabul edilmekte ve bu da Kp değerine (Kow veya Koc’dan türetilen) bağlı olmaktadır. Bu da, TGD ve EUSES kapsamında doğrudan uygulanan bir çeşit SARdır. Dahası, QSAR model öngörüleri, bozunabilirlik ve çevresel davranış ile ilişkili diğer özelliklerle ilgili olarak SCCP & MCCP gibi seçilmiş çoklu bileşeni olan maddelerin özelliklerine ilişkin duyarlılık analizlerinde kullanılmıştır.

Ekotoksikolojk sonlanma noktaları için, TGD (EC, 2003) birkaç QSAR önermektedir. Bu QSARlar, genellikle bu tip verilerin sağlanması teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda (örn., 1,3-butadien), ara sıra test verilerinin yerine kullanılmıştır. Daha sık olarak ise QSAR tahminleri, alg, balık ve Su pireleri üzerindeki akut ve kronik toksisiteler hakkındaki deneysel verileri tamamlamak amacıyla kullanılmıştır. QSAR tahminleri, veriler bu iki tür için var olup üçü için mevcut olmadığı durumlarda ekotoksisite testlerinin etki mekanizması ve göreceli duyarlılıkları hakkında tartışma oluşturmak, böylece PNEC oluşturmak için daha az değerlendirme faktörü kullanılmasını haklı çıkarmak ve bir veya daha fazla kronik testten (örn. stiren, trikloroetilen, nafatalin) kaçınmak için kullanılmıştır.

Test dışı yöntemler insan sağlığına olan etkiler için nadiren kullanılmaktadır ve kullanıldıklarında ise QSARdan ziyade genellikle gruplandırma şeklindedirler. Diğer durumlarda, QSAR sonuçları, deneysel verileri tamamlamak için kullanılmaktadır (örn. 1,2,4-triklorobenzenin östrojen reseptörü bağlama yetisinin bir QSAR analizi).

Kısaca, risk değerlendirmesi bağlamında, (Q )SAR ve çapraz okuma yaklaşımları aşağıdaki amaçlar için kullanılmıştır:

* teknik olarak test yapmak mümkün olmadığında veri elde etmek. Örnekler arasında V6 (2,3-Bis(klorometil)trimetilen bis(bis(2-kloretil) fosfat, 1,3-butadien sucul toksisitesi) buhar basıncı bulunmaktadır;
* öncelikli olmayan madde için veri olmadığında veri sağlamak için (örn. kompleks maddelerin bozunma ürünleri ve bileşenleri için);
* ölçülmüş verilerin güvenilirliğini değerlendirmeye yardımcı olmak (ara sıra bir dizi değerler arasından deneysel değer seçimini destekleyerek);
* çoklu bileşenli maddeler içerisinden bir dizi bileşenin özelliklerini tahmin etmek. Bu tür maddeler için (örn. klorlu parafinler), risk değerlendirilmesinde kullanılmak üzere temel özelliklerin tek deneysel değerleri (buhar basıncı, Kow ve Koc). Ancak, bir dizi bileşen için tahmin edilen değerler ek olarak duyarlılık analizi bilgisi olarak da kullanılmıştır;
* tek başına veya deneysel verilerle birlikte, sınıflandırma ve etiketleme amacı açısından çevresel etkiler hakkında bilgi sağlamak (örn. 67/548/EEC sayılı Direktif Ek I’in çevresel sınıflandırmayı da kapsaması için yenilendiğinde);
* çevresel davranış verilerini tahmin etmek, özellikle de ayrışma davranışı ve abiyotik bozunma (örn. atmosferik oksidasyon ve hidroliz);
* reaktif yapıların eksikliğine bağlı olarak bazı test gereksinimlerine karşı çıkmak (örn. patlayabilirlik, ozon tüketici etkiler ve hidroliz);
* sıra dışı test isteme gereksinimini gerekçelendirmek (örn. atmosferik maruz kalmaya bağlı bitki toksisitesi);
* PNEC oluşturulması için daha az değerlendirme faktörü kullanılmasına gerekçe oluşturmak ve kronik test gereksiniminden kaçınmak için ekotoksisite testlerinde etki mekanizması ve göreceli duyarlılık hakkında tartışma sağlamak;
* tutulum şekli (örn. çökelti testlerinde) veya toksikokinetik (e.g. dermal emilim) hakkında destekleyici bilgi sağlamak için kullanılmaktadır.

#### (Q)SARların sınıflandırma ve etiketleme için kullanımı

67/548/EEC sayılı Direktif Ek I’de yer alan güncel AB sınıflandırması, AB Üye Ülkeleri yetkililerinin sınıflandırma hakkında fikir birliğine vardığı bir ortak karar sürecine göre gerçekleştirilmiştir. Ancak, 67/548/EEC sayılı Direktif Ek VI’da yer alan sınıflandırma kriterleri, kimyasalları 67/548/EEC sayılı Direktif Madde 6 kapsamında geçici olarak sınıflandırmak ve etiketlemek için üretici ve/veya ithalatçı tarafından da uygulanmaktadır, ve bir takım sanayi sektörü kimyasalların kendi sorumlulukları altında kendi kendine sınıflandırılması için rehber yayınlamıştır. Sanayi tarafından kendi kendine sınıflandırma, her bir kimyasal ile ilgili yetersiz test verisinin sınıflandırma yapılamayacağı anlamına gelmesi nedeniyle önemlidir, çünkü özgün sınıflandırma kriterleri geniş anlamda test verisine dayanmaktadır. Tehlike sınıflandırmasının olmaması da bu durumlarda yanıltıcı olabilir, çünkü bu durum kimyasalın zararlı doğasına bağlı olmak zorunda değildir.

(Q)SARların kendi kendine sınıflandırmada kullanılması

Kendi kendine sınıflandırma işlemini desteklemek için Danimarka EPA tarafından tehlikeli maddelerin kendi kendine sınıflandırılması hakkında bir tavsiye listesi yayınlanmıştır. Önerilen zararlılık sınıflandırmaları listesi, aşağıdaki sonlanma noktaları için Danimarka EPA tarafından sağlanan veya geliştirilen (Q)SAR modellerinden elde edilen öngörüler kullanılarak türetilmiştir: akut oral toksisite, cilt hassasiyeti, mutajenite, karsinojenite ve sucul çevre için zararlı. QSAR modelleri, EINECS içinde yaklaşık 47000 farklı organik madde açısından öngörüde bulunmak için kullanılmıştır. Danimarka Tavsiye Listesi, bir veya daha fazla tehlikeli özellik için önerilen sınıflandırmalar ile birlikte 20624 kimyasal madde içermekte olup internet üzerinden erişilebilir (<http://glwww.mst.dk/homepage>). Danimarka (Q)SAR veri tabanına (yukarıda tanımlanan) aynı zamanda <http://ecbqsar.jrc.it> adresinden de ulaşılabilir.

(Q)SARların AB sınıflandırmasında 67/548/EEC sayılı Direktife göre kullanılması

AB Etiketleme Rehberi (Ek VI) geniş ölçüde deneysel test sonuçlarının yorumuna dayalı kriterleri içermektedir. Bununla birlikte, Ekte yer alan Kısım 1.6.1 geçerli (Q)SARların sınıflandırma ve etiketlendirmede kullanılabileceğini aşağıdaki ifadeyle kabul etmektedir:

“Maddelerin sınıflandırılması ve etiketlenmesi için gerekli veriler elde edilebilir: … uygun olduğu durumlarda, geçerli kılınmış yapı-aktivite ilişkilerinin sonuçları ve uzman kararı da dikkate alınabilir.”

Ek VI’da QSAR kullanımı, uzun dönem sucul tehlikenin (biyobirikim) sınıflandırılmasında öngörülmüş log Kow değerlerinin kullanılmasıyla gösterilebilir. Seçilmiş biyobirikim öngörücüsü (balık BCF) ile ilgili geçerli bir test verisi bulunmaması durumunda, QSARın söz konusu kimyasal için geçerli kabul edilmiş olması koşuluyla, BFC değeri bir QSAR kullanılarak veya log Kow değerine dayalı bir karar kuralı (deneysel veya hesaplanmış) kullanılarak hesaplanabilir. Log Kow değerine dayalı sınıflandırmalar deneysel BFC verilerine dayalı olanlardan daha konzervatiftir (yani, daha fazla kimyasalın sınıflandırılmasında log Kow tabanlı tetikleyici sonuçların uygulanması).

Doksanlı yılların başında AB Tehlikeli Maddeler Listesinin (Ek I) güncellenmesiyle QSARlar çevresel tehlikelerin sınıflandırılmasında kullanılmıştır. ECB, her bir Ek I girişi için sucul toksisite ve (hazırlıksız) biyobozunumun QSAR tahminlerini oluşturmuştur. Bazı durumlarda, deneysel veri olmadığında, QSAR verileri doğrudan sınıflandırmanın temeli olarak kullanılmaktadır (Hansen ve ark, 1999; Loonen ve ark, 1997). Diğer durumlarda, QSAR tahminleri deneysel veriler ile birlikte kullanılmaktadır.

SARların Ek VI’da kullanımları, aksi kanıtlanmadıkça, izosiyanatın solunum hassaslaştırıcısı olabileceği varsayımı ile gösterilebilir. Benzer şekilde, eğer kanıtlar başka türlü düşündürmüyorsa, organik peroksidazlar da cilt tahriş ediciler olarak varsayılır. Ayrıca, hassaslaştırıcı veya karsinojen oldukları bilinen yapısal analogların çapraz okunması da hassaslaştırma ve karsinojenite açısından sınıflandırmada destekleyici kanıt olarak kullanılabilir

#### (Q)SARların PBT (vPvB) değerlendirmesinde kullanımı

PBT (kalıcı, biyobirikimli ve toksik) ve vPvB (çok kalıcı ve çok biyobirikimli) potansiyelinin değerlendirmesi (bundan sonra PBT değerlendirilmesi olarak anılacaktır) ayrı olarak ele alınmaktadır, çünkü AB’de ve Türkiye’de bu tip potansiyelin tanımlanması sınıflandırma veya etiketleme işleminin bir parçası değildir.

PBT değerlendirmesi, TGD’de önerilen strateji ve kriterlere uygun olarak ve Avrupa Komisyonu’nun PBT ve vPvB maddelerin yönetimi için geçici stratejisi çerçevesinde yürütülmüştür (EC, 2001). Çalışma, TCNES’in bir alt grubu olan PBT çalışma grubu tarafından yürütülmüştür.

Genel olarak, QSARlar deneysel verilerle birlikte kullanılmış olmakla birlikte, deneysel verilerin olmadığı veya güvenilmez olarak kabul edildiği durumlarda PBT adaylarının seçiminde tek başlarına ve PBT durumlarını doğrulamak veya reddetmek için deneysel verilerle birlikte de kullanılmışlardır. Kalıcılık, biyobirikim ve toksisite (sucul ve memeli) açısından hem QSAR hem de deneysel verilerin kullanımına dayalı bir başlangıç tarama egzersizi, tonajları ≥ 1000 metrik ton içerisinde yer alan 125 aday PBT seçilmesine neden olmuştur. Bu tarama egzersizi, İngiltere, Kuzey Ülkeleri, Danimarka, Almanya ve ECB’den girdilere dayanmaktadır. Bu girdilerin çoğu tonajı ≥ 1000 t/y olan maddelerle ilgili olup hem test verilerinin hem de QSAR öngörülerinin kullanımını içermektedir. Danimarka girdisi ise ≥ 10 t/y tonaj bantları ile ilgili olup sadece QSAR öngörülerini uygulamıştır.

Sadece QSAR tahminlerine dayanarak PBT adaylarının belirlenmesi için TGD kriterleri, tarama test verilerini kullanımı için olanlarla benzer olup aynı değildir. QSAR öngörülerine dayanarak aday PBTlerin seçimi için rehber kriterler ve bu kriterler arasındaki ilişki ve tarama test verileri için olanlar RIP 3.2 (PBT) – kısım R.11.1.2’de verilmiştir.

Daha sonra, aday PBTlerin hem mevcut deneysel verileri hem de QSAR öngörülerini kullanarak Kanıt Ağırlığı yaklaşımı ile değerlendirilmesi birçok kimyasalın listeden ayıklanmasına neden olurken, diğerlerini PBT olarak onaylamış veya daha ileri değerlendirmeler için hedef göstermiştir.

Süreklilik açısından, Danimarka EPA tarafından geliştirilmiş olan MultiCASE modeline ek olarak EPI Grubu (SRC, NY, ABD) içerisinde bulunan EPIWIN modelleri kullanılmıştır. Ayrıca, hidrokarbonların bozunumunu öngörmek için yakın zamanda geliştirilmiş olan BIOHCWIN modeli ve CATABOL da birkaç vakada uygulanmıştır.

Biyobirikim için, TGD BCF modeli yanı sıra BCFWIN modeli de kullanılmıştır ve birkaç vakada MCASE programı olan METABOL ile metabolizma öngörüsü yoluyla desteklenmiştir. Dahası, biyobirikim potansiyelleri nedeniyle PBT adaylarının daha ileri değerlendirmeden ayıklanması için moleküler boyuta dayalı yeni önerilen kriterlerin kullanımı kabul edilmiştir. Maddenin uzunluğu veya çapı bazı belirleyici kesme değerlerinin üzerinde ise, bu kriterler, balıklarda yüksek biyobirikim olmadığına dair ampirik fakat nadir kanıtlara dayanmaktadır. Tutulumun yapısal engelinin (yüksek biyobirikimin olmaması anlamına gelen) değerlendirmesini yapmak için aday maddenin uzunluğunun ve çapının, aday molekülün çeşitli konformerlerini de dikkate alarak 3D olarak ölçülmesi gerekmektedir.

Toksisite açısından QSARlar, test verilerinin genellikle alg, balık ve Su piresinden bir veya ikisi için mevcut olup kalanlar için mevcut olmadığı durumlarda kısa dönem sucul toksisite için kullanılmıştır. QSARlar memeli toksisitesi, üreme toksisitesi ve mutajenite açısından da önerilmiş fakat T(toksik) olarak atamak açısından kesinleşmemişlerdir. Çapraz okuma durum bazında kullanılmış olup, aynı zamanda gruplandırma yaklaşımı da kullanılmıştır (örn., ortak bir maddeye bağlı farklı fonksiyonel grupların olduğu ve biyobirikimdeki farklılıklardan sorumlu oldukları düşünülen diarilid pigmentleri). Tek maddelere ek olarak, QSARlar (ve deneysel veriler) çok bileşenli karışımların bileşenlerinin PBT kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarını değerlendirmek için de kullanılmışlardır.

### QSARların yasal amaçlı kullanımı – KKDİK çerçevesi

#### (Q)SAR sonuçlarının yeterliliğini değerlendirme basamakları

Bir (Q)SAR sonucunun bir test sonucu yerine kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesi üç ana basamağa ayrılabilir:

1. Modelin bilimsel geçerliliğinin (uygunluk ve güvenilirlik) bir değerlendirmesi
2. Modelin ilgili kimyasala uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi ve her bir model öngörüsünün güvenilirliği
3. Yasal karara varmak için, bilginin yasal kararı vermek için yeterli olup olmadığı demek olan eksiksizliğinin, ve eğer değilse, hangi ek (deneysel) bilgilerin gerektiğinin tespiti de dahil, bilginin yeterliliğinin değerlendirilmesi.

Bir deneysel testin yerine tam olarak geçebilmesi için bu üç durumun hepsinin yerine getirilmesi gerekmektedir. Bazı bilgi elemanlarının eksik olduğu durumlarda (Q)SAR sonuçları Kanıt Ağırlığı yaklaşımı bağlamında kullanılabilirler (bkz. Kısım R.6.1.5)

#### Model geçerliliğinin değerlendirilmesi

(Q)SARları kullanırken, (Q)SARların bir model olduğu ve dolayısıyla kaçınılmaz olarak bir dereceye kadar belirsizlikle ilişkili oldukları unutulmamalıdır. Bu belirsizlik öncelikle iki farklı nedenden kaynaklanmaktadır: a) girilen verinin doğasındaki değişkenlik ve b) bir modelin gerçeği sadece kısmi olarak temsil edebileceği (diğer bir deyişle, kimyasalın tüm olası mekanizmalarını ve tiplerini modellemeyeceği) gerçeğinden kaynaklanan belirsizlik. Bu belirsizliğe rağmen, (Q)SARın sadece bir model olmadığı aynı zamanda temelde bir veri setiyle de ilişkili olduğu hatırlanmalıdır. Bu veri setinin bir sembolü olarak, model, belirsizliği tüm kimyasalların üzerinde bir ortalamaya getirmektedir. Böylece, bir model tahmininin bir ölçümden daha doğru olması mümkün olmaktadır.

Bir modelin geçerliliği OECD Geçerli Kılma Prensipleri doğrultusunda değerlendirilmelidir (OECD, 2004; Worth ve ark., 2005; OECD, 2007). Bu prensipler, bir (Q)SAR modelinin özelliklerinin tanımlanması ve değerlendirilmesi için sistematik bir çerçeve sağlamaktadır.

Bir modelin tanımlanmış bir sonlanma noktası açısından değerlendirilmesi

Bir (Q)SARın güvenilirliğini etkileyen faktörlerden biri de eğitim setinde kullanılan deneysel test verilerinin doğasıdır. Bu nedenle, temel deneysel veriler hakkındaki bilgiler modelin şeffaflığını anlamlı ölçüde arttırmaktadır. Bir (Q)SAR modelinin geliştirilmesinde ideal fakat nadir bir senaryo, iyi kontrollü maruz kalma durumları ile iyi tanımlanmış tek bir test protokolü tarafından oluşturulmuş verileri kullanmaktır. Eğer eğitim seti verileri tek bir laboratuvardan elde edildiyse, test verilerindeki laboratuvarlar arası farklılıklar ortadan kaldırılmış olduğundan (Q)SAR modeli üzerindeki istatistiksel performansı maksimize edebilir. Eğer veriler bir çok laboratuvardan elde edildiyse, laboratuvarlar arası değişkenliğe bağlı olarak model performansı azalabilir[[3]](#footnote-3). Ancak, uygulanan test yöntemlerindeki değişkenliklere ve daha fazla laboratuvardan elde edilen verilerin kullanılmasına bağlı olarak, eğitim seti verilerinde bulunan değişken verilerin gerçek dünya durumlarını daha gerçekçi yansıttığı da tartışılabilir. Bir sonlanma noktası ile ilgili test verileri, tipik olarak, benzer fakat aynı olmayan test yöntemlerini kullanan birçok laboratuvardan elde edilen test sonuçları kullanılarak oluşturulur. Diğer bir deyişle, test işlemlerindeki küçük değişiklikler ve laboratuvarlar arası farklılıklar dolaylı olarak model içine eklenmektedir. Genel olarak daha yüksek bir performans, sıklıkla daha net tanımlanmış bir biyolojik sonlanma noktasına sahip (Q)SAR modelleri için ve daha az değişken test verilerine dayanarak elde edilebilir. Bu rehberde, tek veya çok laboratuvardan elde edilen verilerin kullanımı veya model gelişimindeki aynı sonlanma noktası ile ilgili test yöntemlerindeki değişikliklerin kabul edilmesi yönünde bir tercih belirtilmemiştir. Önemli olan nokta, kullanıcının bilgilendirilmiş bir değerlendirme yapabilmesi için verinin doğasının ve kaynağının iyi belgelenmesidir.

Bir modelin net bir algoritma açısından değerlendirilmesi

Bir modelinin geçerliliğini kesin bir şekilde ortaya koymak için, hem (Q)SAR yöntemi hem de temel veriler şeffaf ve uygun olmalıdır. Yani, belgeleme modelin parametrik hale getirilmesi sırasında kullanılan bileşiklerden ve modelin doğru uygulanması ile algoritma üzerinden sağlanmalıdır. Örneğin, her bir parametre (tanımlayıcı) ölçülmeli mi (eğer öyle ise, hangi deneysel protokole göre) yoksa hesaplanmalı mı (eğer öyle ise, hangi algoritmaya/programa göre) bilmek gerekmektedir. Eğer hesaplanmış tanımlayıcılar kullanılırsa, modelin doğru uygulanması ile ilgili rehber sağlamak için ek bilgiler gerekebilir; örneğin, molekülün iyonizasyon ve konfigürasyon durumu.

Ücretsiz ve çoğunlukla ticari bazı (Q)SAR araçları, eğer varsa, tam bir şeffaflığa nadiren sahiplerdir. Diğer bir deyişle, OECD prensiplerine göre eksiksiz bir bilgi setinin bulunması mümkün görünmemektedir. Bu durumun bu tür modellerin kullanımı için engel oluşturması gerekmemelidir, çünkü modelin öngörülebilirliğini araştırılmakta olan kimyasala benzer bileşiklerle karşılaştırmak mümkün olmalıdır. Derek (Greene ve ark , 1999) ve TOPKAT (Enslein, 1988) gibi ticari amaçla geliştirilmiş bazı uzman sistemler için, yazılım programlarında eğitim setleri ve bir dereceye kadar da algoritmalar saklıyken, her iki sistem de karşılaştırmayı desteklemek için bazı bilgiler sağlamaktadır. Derek, temsili örnek kimyasallar ve kullanılan SAR için mekanik temelin açıklamalarını sağlamaktadır. TOPKAT ise ilgili kimyasalın kendi eğitim veri setinde olup olmadığını belirtmekte ve dolayısıyla test verileri ile ilişkili veri tabanını içerisindeki benzer kimyasalların aranmasına ve bulunmasına olanak sağlamaktadır. Diğer ticari sistemlerin (örn. MCase) de benzer işlevsellikleri bulunmaktadır.

Bir modelin tanımlanmış uygulanabilirlik alanı açısından değerlendirilmesi

Modeli geçerli kılmada önemli bir konu da modelin kullanılabilirlik alanının tanımlanmasıdır (Netzeva ve ark , 2005). (Q)SAR modelleri belirli kimyasallar hakkındaki değişken bilgilere dayanmaktadır ve bu nedenle modellerin güvenilirlikle kullanılabileceği kimyasal yapılar, fiziko-kimyasal özellikler ve etki mekanizması açısından kısıtlılıklara sahiptirler. (Q)SAR modellerinin uygulanabilirlik alanlarını formüle etmenin yollarının doğru bir analizi verilmiştir (Netzeva ve ark, 2005; Jaworska ve ark, 2005; Nikolova ve Jaworska, 2003; Dimitrov ve ark, 2005). Belirlenmiş bir model için tek veya mutlak bir uygulanabilirlik alanı olmadığı vurgulanmıştır. Genel olarak, uygulanabilirlik ve öngörülebilirlik arasında bir değiş tokuş söz konusudur. Bu nedenle, uygulanabilirlik alanının dikkatlice tanımlanması ve alanın tanımlanması için kullanılan yaklaşımın belgelenmesi önemlidir. Bir modelin öngörme kesinliğini tahmin ederken uygulanabilirlik alanı dikkate alınmalıdır. Bu durum ADMET özelliklerinin (Tetko ve ark, 2006) öngörüsü ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Uygulanabilirlik alanının tanımlanması için istatistiksel ve matematiksel yöntemlerin geliştirilmesi güncel araştırmaların aktif bir alanıdır.

Bir modelin istatistiksel özellikleri açısından değerlendirilmesi

Bir modelin doğasında olan belirsizliğin sonucu olarak, bir (Q)SAR modelinin istatistiksel olarak geçerli kılınması toplam gelişiminin bir parçasıdır. Bir modelin istatistiksel özellikleri, uyum derecesi, sağlamlık ve öngörme kabiliyeti açısından değerlendirilebilir.

Regresyon modelleri için uyumun iyiliği, mümkün olduğunca 1’e yakın olması gereken çoklu korelasyon katsayısı R2’ye ve mümkün olduğunca küçük olması gereken tahminin standart hatasına dayanmaktadır. R2, modelin eğitim setini matematiksel olarak ne kadar iyi üretebileceğini ölçer, fakat kendi başına model geçerliliği için yetersiz bir ölçüttür. Genel olarak R2, eğer eklenen değişkenler bağımlı değişkenin açıklanmamış varyansının azaltılmasına katkıda bulunmazsa, modele ek öngörücü değişkenler eklenmesiyle yükseltilebilir. Dolayısıyla R2 değeri dikkatli kullanılmalıdır. (Q)SAR modelleri ile ilgili R2 tabanlı karar alınmasında esnek olmayan kriterlerin tanımlanması tavsiye edilmemektedir, çünkü sonlanma noktasında temel deneysel hata ne kadar fazlaysa R2nin de o kadar düşük olması beklenmektedir. QSAR modellerinin belirsizliğini karakterize etmek için kullanılan diğer bir istatistik ise, sonlanma noktasının ölçülen ve öngörülen değerlerinden hesaplanan ortalama karesel hata (MSE)dır. Bu hata, deneysel verilerdeki temelde bulunan hata ile karşılaştırılabilir.

Veri için gereğinden fazlaymış gibi görünen modellere de dikkatle yaklaşılmalıdır. Bunu kontrol etmenin bir yolu model hatasını (tahminin standart hatası) deneysel veride doğal olarak bulunan hata ile karşılaştırmaktır. Tahminin standart hatası, regresyon doğrusu hakkında gözlenen değerlerin dağılımını ölçmektedir. Tahminin standart hatası ne kadar küçükse öngörünün güvenilirliği o kadar yüksek olmaktadır. Ancak, biyolojik verinin deneysel hatasından daha küçük standart hata olmaması önerilmektedir, çünkü bu durum modelin gereğinden fazla olduğunun bir belirtisidir. Temel prensip, tahmin edilen veriler dayandıkları deneysel verilerden daha doğru olmamalıdır[[4]](#footnote-4).

Sınıflandırma modelleri açısından, uyum düzeyi sıklıkla Cooper istatistiği de denilen yöntemle ifade edilmektedir: duyarlılık, özgüllük, uyum, pozitif ve negatif kestirim ve yanlış pozitif ve negatif sınıflandırma oranları. Sınıflandırma tabanlı QSARlar hakkında bu istatistiğe dayanarak karar almak için esnek olmayan kriterler tanımlanması önerilmemektedir, çünkü temel deneysel verilerin kalitesinde değişkenlik bulunmaktadır. Dahası, bu istatistikler bir model hakkında yargıya varmak için tek başına kullanılmamalıdır, çünkü toplam model performansının farklı yönlerini yakalamaktadırlar. Örneğin, bir sınıflandırma modeli düşük duyarlılığa sahip olabilir (yani, bilinen pozitif kimyasalların küçük bir yüzdesini doğru olarak saptar) fakat aynı zamanda yüksek pozitif kestirime de sahip olabilir (yani, model, hemen mutlaka doğru olan bir pozitif kestirim yapar). Bu tip bir model, hepsi değilse de bazı pozitif kimyasalların model ile güvenilir olarak tespit edilebileceği varsayımına dayanarak bir sıralı bir test yaklaşımında faydalı olacaktır. Diğer bir deyişle, bir model, sadece Cooper istatistiklerinden biri zayıf diye reddedilmemelidir. Sınıflandırma modelleri aynı zamanda veri için gereğinden fazla olabilir ve fazla olması ayrılacak olan gruplardan birinin küçük olması durumunda özel bir tehlike yaratacaktır.

Nitel doğalarından ötürü SARlar için geçerli kılma belirli yaklaşımların kullanımını gerektirebilir; örn., öngörülen sonlanma noktası için deneysel verileri içeren bir veri setine benzerlik analizinin uygulanması. Prensip olarak her bir SARı geçerli kılmak mümkün iken, elde edilen bilgiler yeterli değildir. Bu nedenle, SARların pratikte ne şekilde kullanıldığını göz önünde bulundurmak önemlidir. Örneğin, bir uzman sistemden gelen her bir yapısal uyarı bir öngörüde bulunmak için birlikte kullanılırlar. Böyle bir durumda, uyarılar, bütün kuralları birlikte değerlendirerek ve kullanımlarındaki herhangi bir hiyerarşiyi dikkate alarak entegre bir yaklaşımla geçerli kılınmalıdır.

SARlar potansiyel bir tehlikeyi (veya artmış tehlikeyi) uyarmak amacıyla kullanıldıklarında, tehlikeli bir kimyasal işlevsel olarak o şekilde bilinmiyor olabileceğinden, uyarının yokluğunun her zaman tehlike yokluğu anlamına gelmeyeceği uyarısı yapılmalıdır. Bir tehlike, başka şekilde uyarıcı olduğu bilinmeyen fonksiyonel gruplar molekül içerisinde birbirine yakın göründüğü zaman ortaya çıkabilir veya belirli (reseptör) bir etkileşimi başlatacak şekilde yer alabilir. Uyarı eğer bir molekül içerisinde fark edilirse, hem aktifleştirerek hem de etkisizleştirerek, iki şekilde de düzeltilebilir ve bu nedenle de durumsal temelde bir değerlendirme önerilmektedir.

İstatistiksel olarak geçerli kılmanın en kesin hali harici geçerli kılmadır; yani, eğer bu bileşiklerin öngörülecek madde sınıfını temsil ettiği gösterilirse harici madde seti (yani, modelin kurulması için kullanılmamış olan maddeler) kullanmaktır. Ancak, eğer harici geçerli kılma mümkün değilse, model sağlamlığının ve öngörü gücünün göstergelerini belirlemek için çapraz geçerli kılma ve permutasyon testleri gibi dahili geçerli kılma teknikleri kullanılabilir (Eriksson ve ark, 2001). Çapraz olarak geçerli kılınmış bir regresyon katsayısı (genellikle Q2 olarak anılır) veri setinin bir takım alt kümelere bölünmesi ve daha sonra bu alt kümelerin hepsi değil ama bir kısmı ile bir dizi model geliştirilerek hesaplanmaktadır. Model gelişimi dışında bırakılan alt küme ise modelin istatistiksel performansını değerlendirmek için kullanılır. Bu durum, geliştirilen her “paralel” model için tekrarlanır ve hesaplanan Q2 bütün modellerin ortalama performansını yansıtır. Bilimsel açıdan, bir Q2 >0,5 genellikle iyi ve bir Q2 >0,9 çok iyi olarak kabul edilir, fakat bu rehberler kesinlikle belirli durumlara bağlıdır (Eriksson ve ark, 2003). Çapraz geçerli kılma, birini dışarıda bırak (LOO), çoğunu dışarıda bırak (LMO), randomizasyon, tabakalı randomizasyon ve önyükleme gibi yaklaşımlar kullanılarak çeşitli şekillerde yapılabilir; daha fazla bilgi başka kaynaklardan bulunabilir (Eriksson ve ark , 2001; Efron ve Gong, 1983; Gramatica, 2004). Model geliştirici için var olan dahili geçerli kılma yaklaşımlarının çeşitliliği seçilen yaklaşımın belgelenmesinde şeffaflık gerektiğinin altını çizmektedir.

Bir harici geçerli kılma, aynı kimyasal alana ait istatistiksel olarak anlamlı sayıda yeni bileşikler bulunmasının mümkün olduğu durumlarda yapılabilir (Gramatica, 2004). Harici geçerli kılma sıklıkla model geliştirici tarafından model geliştirme sürecinin bir parçası olarak yapılmaktadır. Bu durumda, harici geçerli kılma mantıksal olarak mevcut girdileri eğitim seti (model geliştirme ve uyumun iyiliği değerlendirmesi için) ve bir geçerli kılma seti veya test setine (öngörebilirliği değerlendirmek için) ayırarak gerçekleştirilir. Sadece eğitim seti kimyasalları kullanılarak geliştirilmiş olan model, daha sonra, modelin öngörme kabiliyetini doğrulamak için geçerli kılma setine uygulanır. Harici bir Q2 daha sonra geçerli kılma setinin ölçülmüş ve öngörülmüş değerleri kullanılarak hesaplanabilir. Bu yaklaşım sadece, eğer ayırma, bileşiklerin iyi tanımlanmış ve mantıklı bir şekilde bölüştürülmesi yoluyla gerçekleştirilmiş ise modelin öngörülebilirliği için güvenilir bir belirti sağlayabilir, çünkü harici test seti modelin uygulanabilirlik alanı için temsil edici olmalıdır. Harici geçerli kılma yaparken test seti, kesinlikle QSAR modeli geliştirmek için kullanılmamalıdır, çünkü bu, mevcut toplam veri sayısının azalması anlamına gelmektedir. Bu durum, toplam test verilerinin sayısının az olduğu durumlarda önemli olabilir. Dolayısıyla, eğitim seti ve test seti bileşiklerinin seçimine çok dikkat edilmelidir. Uygulamada, harici geçerli kılma için kullanılan veriler geçerli kılınmış modeli geliştirmek için de sıklıkla kullanılırlar. Bu durumlarda, geçerli kılma istatistiklerinin geliştirilen (muhtemelen kullanılan) son modele atfedilemeyeceğini akılda tutmak önemlidir. Harici geçerli kılmada çoklu seçmeler yapılabileceği gerçeği seçilen yaklaşımın şeffaf olarak belgelenmesinin öneminin altını çizmektedir. Çapraz geçerli kılmanın ve harici geçerli kılmanın göreceli değerleri akademik literatürde tartışılmıştır. Örneğin, deneysel veri setlerinin geçerli kılma işlemlerinin ve eğitim setine ve test setine ayrılmasına yaklaşımların karşılaştırılması, (Gramatica, 2004; Golbraikh ve ark , 2002; Golbraikh ve Tropsha, 2002; Kraker ve ark , 2006)’da bulunabilir.

Bir modelin mekanistik yorumu açısından değerlendirilmesi

Bir (Q)SAR modelinin geçerliliğini oluştururken, güvenilirlik modelin istatistiksel özellikleri ile ilişkili olabilirken, uygunluk modelin mekanik yorumu ile ilişkili olabilir. Bir mekanik yorum, fiziksel/kimyasal/biyolojik anlamın modelde kullanılan belirteçlere tahsis edilmesi ve belirteçler ile öngörülen sonlanma noktası arasındaki ilişkinin açıklanması anlamına gelmektedir.

Bir (Q)SARın mekanik temelinin anlaşılması, diğer geçerli kılma prensiplerine dayanarak modelin güvenini arttırır ve bazı durumlarda uygulanabilirlik alanının değerlendirilmesinin bütünleyici bir yönüdür. Bir sonlanma noktası için çoklu modeller arasında bir seçim varlığında, etki şekli veya etki mekanizmasının belirlenmesi[[5]](#footnote-5) uygun model seçimi ve daha az güvenilir öngörüler sağlayabilecek modellerin çıkartılması için gerekli bir önkoşul olabilir (Schultz ve ark, 2006).

Modellerin yeni (Q)SAR yaklaşımlarına dayalı değerlendirilmeleri

Prensip olarak, (Q)SARı geçerli kılma prensipleri, nöral ağ modelleme gibi yeni geliştirilmiş yaklaşımlar kullanılarak geliştirilmiş olan modellere de uygulanabilir. Son yıllarda, Kohonen nöral ağları ve ters yayılımlı nöral ağlar QSAR modellemesinde önemli gereçler haline gelmiştir. Bu tip modellerin geçerli kılınması, modelin eğitim objelerini ne kadar iyi tanıdığını değerlendiren hatırlama kabiliyeti testi ve çapraz geçerleme işlemi (LOO ve LMO) kadar harici geçerleme açısından da yapılmaktadır. OECD prensiplerinin bir nöral ağa uygulanması Vracko ve ark. (2006) tarafından gösterilmiştir. Bu vaka çalışması, ters yayılım nöral ağ kullanılarak elde edilen bir QSAR modelinin OECD prensiplerinin çoğunu yerine getirdiğini göstermektedir.

Diğer bir QSAR modelleme yaklaşımı da 3D QSAR, özellikle de CoMFA (Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi) ve CoMSIA (Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik Endeksleri Analizi)dir. Bunlar, bağlayıcı protein etkileşimleri gibi moleküler etkinin mekanizmasını anlamak için bir anlayış sağlamak açısından faydalıdırlar. CoMFA ve CoMSIA QSAR modelleri PLS (Kısmi en küçük kareler) yöntemi ile oluşturulur. Bu yöntemlerin performansı genellikle çapraz geçerli kılınmış Q2, optimum bileşen sayısı (Nopt) ve kestirimin çapraz geçerli kılınmış standart hatası (SEPCV) yönünden ifade edilmektedir. Modeller aynı zamanda, harici geçerli kılma uygulanarak da geçerli kılınabilir.

Ortak görüş modeli yaklaşımları (veya takım yaklaşımları) çoklu QSAR modelleri ile oluşturulmuş sonuçlara dayanarak ortak kestirim yaparlar. Ortak görüş modelinde temel düşünce, tek modele göre çoklu modellerin, kimyasal yapı ve ilgili sonlanma noktası arasındaki ilişkinin daha fazla yönleri hakkında etkin bir tanımlama yapacağıdır (Golbraikh ve ark, 2003). Bu yaklaşımların geliştirilmesi ve uygulanması bir aktif araştırma alanıdır. Günümüzde, bu yaklaşımların yasal bağlamda ne şekilde kullanılacağı hakkında kesin bir rehber vermek mümkün değildir.

#### Münferit model öngörüsünün güvenilirliğinin değerlendirilmesi

QSAR sonuçlarının kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesi için model geçerliliğinin değerlendirilmesi gerekli fakat yeterli bir adım değildir. Modelin geçerli olduğunun kabul edildiğini varsayarak, ikinci ve önemli adım, belirli bir bileşik için öngörünün güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Sorulmakta olan soru şudur: “Bu QSAR ilgilenilen bileşik için uygun mudur?” Bu sıradan bir soru olmayıp aşağıdaki sorulara ayrılabilir:

1. Modelin tanımlanmış uygulanabilirlik alanına göre, ilgilenilen kimyasal model kapsamında mıdır?
2. Tanımlanmış uygulanabilirlik alanı yasal amaç için uygun mudur?
3. Model, ilgilenilen kimyasala benzer kimyasalları ne kadar iyi öngörmektedir?
4. Diğer bilgiler de dikkate alındığında modelin tahmini mantıklı mıdır?

Soru 1’i ele alırsak, bir modelin uygulanabilirlik alanının aşağıdaki yollardan bir veya daha fazlası ile tanımlanabileceğinin akılda tutulması önemlidir:

- tanımlayıcı alan (kimyasalın tanımlayıcı değerleri belirlenmiş aralıkta mı?)

- yapısal parça alanı: kimyasal, model eğitim setinde belirtilmemiş parçalar mı içermektedir? - mekanik alan: ilgilenilen kimyasal, modelin uygulanabilir olduğu diğer kimyasallar ile aynı etki şekline veya mekanizmasına göre mi hareket etmektedir (örn. gözlenen biyolojik etkiden bir ligand-reseptör etkileşiminin sorumlu olduğu varsayılmaktadır)?

- metabolik alan: ilgilenilen kimyasal dönüşüm geçirdi mi veya metabolize oldu mu ve bu, ana bileşen öngörüsüne olan güveni ne şekilde etkilemektedir?

Açıkça, model alanının tanımı ne kadar net ise bu sorulara yanıt vermek de o kadar kolay olacaktır. Uygulamada bu bilgilerin hepsi mevcut olmayacaktır.

Soru 2, güncel olarak mevcut modellerin mevcut yasal gereksinimlere göre yapılmamış olmasından kaynaklanmaktadır ve kaçınılmaz bir şekilde öngörünün bağlamına bağlı olarak faydalı olabilen veya olamayan sapmalar içermektedir. Bir model belirli tip kimyasallar (örn., ölçülenlerle çok yakın eşleşen eğitim maddeleri için değerleri hesaplamak açısından en iyi hale getirilmiş bir model) veya belirli bir tip öngörü (örn., negatifleri doğru tanımlamak pahasına pozitifleri doğru tanımlaması için en iyi hale getirilmiş bir model) doğrultusunda saptırılabilir. Bu tür sapmalar modelin geçerliliğini etkilemezken belirli amaçlar için uygulanabilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle bu sapmalar hakkındaki bilgiler modelin uygun olup olmadığı veya ne şekilde uygun olduğunu belirlemesinde kullanıcıya yardımcı olabilir. Örneğin, biyobozunmayı öngören birçok QSAR kolay biyobozunabilirliği öngörecek doğrultuda saptırılmıştır. Bu tip modellerle oluşturulan öngörüler hazır olmayan biyobozunabilirliği öngörmek için muhafazakar bir şekilde kullanılabilir, fakat biyobozunabilirliğin öngörüsü güvenilir olmayabilir. Diğer bir örnek ise, belirli kimyasal sınıflar için geliştirilmiş (Q)SARlar ile ilgilidir. Bazı sınıflar için modeller geliştirilmiş olup bu tip sınıflardan kimyasalları öngörme açısından yasal gereksinim bulunmamaktadır. Diğer sınıflar için ise düzenleme bulunmakta fakat model bulunmamaktadır. Bu nedenle, en ideal durumda, (Q)SAR uygulanabilirlik alanları ile ilgilenilen yasal envanter arasında iyi bir eşleşme olacaktır.

Soru 3, bir modelin, ilgilenilen bileşiğe benzer bir veya daha fazla analog bileşikler için veya hakkında ölçülmüş değerler bulunan bileşikler için öngörü becerisini kontrol etmek suretiyle uygun olup olmadığını kontrol etmek için basit bir yol sağlamaktadır. Bu analoglar modelin eğitim setinden (eğer mevcutsa) ve/veya ek veri setlerinden seçilebilir. Soru 3’ün ele alınması, (Q)SAR öngörüsünün güvenilirliğini desteklemek için bir çapraz okuma söyleminin etkin olarak kullanılmasıdır. Analog veri kullanılırken, ölçülen sonlanma noktasının kalitesini etkileyebilecek faktörlerin dikkate alınması önemlidir (örn., moleküler ağırlık, suda çözünürlük, uçuculuk ve iyonik ayrışma). Çapraz okuma yeterliliği hakkında yargıya varmak açısından rehberlik Kısım R.6.2.3.1’de bulunabilir.

Soru 3 için benzerlik ölçüsünün seçimi önemlidir. Eğer benzerlik QSARlarda bulunan tanımlayıcılar ile değerlendirilirse söylem gereksiz yere tekrarlanır, çünkü bu temele dayanarak benzer olarak tanımlanmış yapılar muhtemelen benzer öngörülere sahiptirler. Dolayısıyla, bu tip analogların seçimi söz konusu sonlanma noktası ile ilişkili özel tartışmalar kullanılarak durum bazında gerekçelendirilmelidir.

Soru 4 ile ifade edilen daha genel bir kontrol ise öngörülen değerin mantıklı görünüp görünmediğidir. Bu kaçınılmaz bir şekilde, açık olarak akılcı hale getirilmesi gereken bir uzman kararı gerektirmektedir. İlgilenilen madde için (muhtemelen analogları için de) hesaplanmış değer(ler)i ilgilenilen sonlanma noktası açısından ölçülmüş olanlara çapraz gönderme yapmak bir yaklaşım uygulanabilir. Örneğin, hesaplanmış >300°C kaynama noktası düşük olarak ölçülmüş buhar basıncı ile korelasyon göstermelidir.

Genel olarak, yukarıda sözü edilen değerlendirmelere dayanarak, QSAR tahmininin güvenilirliğinin Kanıt Ağırlığı yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu değerlendirmelerin mutlaka sabit bir sırada uygulanması gerekmese de aşamalı bir yaklaşım faydalı olabilir. Örneğin, cilt hassaslaştırma için (Q)SAR model öngörülerinin güvenilirliğini belirlemek için aşamalı bir yaklaşım, bu değerlendirmelerin birçoğunu da içerecek şekilde yakın zamanda önerilmiştir (Dimitrov ve ark, 2005).

Alanlar ticari QSAR araçlarında daha fazla veya daha az şekilde karakterize edilmiştir. Örneğin Derek’de, uyarının ilgili bileşik için tam olarak uygun olup olmadığına karar vermek için kimyasal yargı gerekmesine rağmen, bileşiğin uyarıyı başlatan özel yapısal bir özelliği olup olmadığına karar vermek göreceli olarak basittir. TOPKAT kapsamında, ilgilenilen bileşiğin modelin uygulanabilirlik alanı içerisinde olup olmadığı konusunda bir değerlendirme elde etmek mümkündür (hem parça hem de tanımlayıcı boşluk açısından). TOPKAT aynı zamanda ilgilenilen kimyasalın kendi veri tabanında olup olmadığını da işaretlemekte ve benzer bileşenleri ilişkili test verileriyle yeniden düzene koymaktadır. Model tahmini, uygulanabilirlik alanının değerlendirilmesi ve diğer benzer analoglar, bilinen öngörü sonuçlarının güvenilirliğini belirleyebilmesi açısından kullanıcı için destekleyici bilgi paketini oluştururlar.

#### Yeterliliğin değerlendirilmesi

Değerlendirmenin üçüncü ve son adımı, yasal gereklilikler ve test dışı verilerin, gerek tek başına gerekse diğer bilgilerle birlikte (test verileri dahil), bu gereklilikleri ne dereceye kadar yerine getirdiğini dikkate almaktadır. Bilgisayar tabanlı tahmin araçlarının giderek daha fazla ulaşılabilir olmalarına rağmen, bu araçların (Q)SAR kabul işlemini kolaylaştırması istenmekte, bir uzman görüşü ile sanayi ve yetkililer arasındaki diyalog gereksiniminin yerini dolduramamaktadır. Geçerli kılma sonuçlarını, yasal amacı ve kanıt ağırlığı kararlarının kullanılmasını dikkate almadan (Q)SAR tahminlerinin otomatik olarak kullanılması önerilmemektedir. Mevcut deneyimlere dayanarak, (Q)SAR tahminlerinin yasal amaç için ne şekilde kullanılacağına dair ayrıntılı bir rehber sunmanın mümkün olmadığı söylenmektedir. Aslında, bu çizgi doğrultusunda bazı girişimler yapılmak zorunda olsa da, kabul edilen uygulamaları parmak hesabına göre sistemleştirmenin ne dereceye kadar mümkün olduğu tartışmalıdır.

Önerilen yaklaşımda, test dışı verilerin yasal amaç için kullanımı ile ilgili deneyim yaparak öğrenme yaklaşımı kullanılarak elde edilmeli ve öğrenilenler referans amaç için örnek olacak şekilde belgelenmelidir. Bu şekilde, test dışı yöntemlerin genel olarak Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince daha fazla kullanımı için imkanlar optimize edilirken, uzun bürokratik ve resmi kabul şemalarından da kaçınılmış olacaktır.

Şu anda, (Q)SARların kabulü ile ilgili sadece kısıtlı bir rehber sunulabilir. Ancak, TAPIR raporunda açıklanmış şekliyle iki önemli prensip ana hatlarıyla belirtilebilir (ECB, 2005):

- orantılılık prensibi, gerekli olan bilgi miktarı ile kararın şiddeti arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. Örneğin, bir maddeyi cilt tahriş edici olarak sınıflandırmak için gereken veri ile kıyaslandığında o maddenin yasaklanması için daha fazla veri gerekmektedir. Diğer bir örnek ise, eğer değer yasal bir karar noktasına (örn. sınıflandırma için 1’e yakın bir kesme noktası veya risk katsayısı) yakınsa, genellikle her hangi bir veri noktasında, (Q)SAR öngörüsü dahil, daha yüksek bir doğruluk veya güven gerekmektedir;

- dikkat prensibi[[6]](#footnote-6) (veya konzervatiflik) gerekli olan bilgi miktarı ile bilginin yanlış olmasına dayanarak alınan kararın (olası) sonuç(larını)unu ifade etmektedir. Örneğin, eğer veride daha fazla belirsizlik varsa ve/veya yanlış olmanın sonucu ne kadar şiddetliyse verinin güvenli maruz kalma düzeylerinin değerlendirilmesi için gereken yaklaşım o kadar konzervatif olacaktır (yani, güvenlik sınırı veya yüksek değerlendirme faktörleri kullanılır).

Bu iki prensibin (test verilerine de uygulanabilir) sonucu olarak, bilimsel geçerlilik ve yasal kabul edilebilirlik arasındaki ilişki sabit olmayıp verilen karara göre değişiklik göstermektedir.

Kısaca, belirli yasal amaçlar için (Q)SARların bireysel kabulü konusunda ortak bir anlayış oluşturmak için daha fazla çalışmak ve tartışmak faydalı olacaktır. Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Ek 11 gereğince örnekler şeklinde belgelenecek olan bu rehber orantılılık, dikkat ve tutarlılık ilkelerini dikkate almalıdır.

#### (Q)SAR verilerinin KKDİK gereğince kabulü

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (KKDİK) gereğince (Q)SAR kabul süreci, durumsal zeminde sanayi tarafından ilk kabulünü ve daha sonra yetkililer tarafından değerlendirmeyi kapsayacaktır. AB ve OECD tarafından güncel olarak benimsenenlerle aynı şekilde resmi bir benimseme süreci olacağı öngörülmemiştir. Diğer bir deyişle, (Q)SAR yöntemlerinin resmi, yasal olarak bağlayıcı bir listesi olacağı öngörülmemiştir. QSAR modelleri ve bunların öngörüleri için standart raporlama formatları Kısım R.6.1.6’da bulunmaktadır

### QSAR Raporlama Formatları

#### (Q)SARlar hakkında uygun belgeleme gereksinimi

KKDİK Ek 11’e göre, test verisi yerine (Q)SARların kullanımı için koşullardan birisi, uygulanan yöntemin yeterli ve güvenilir bir şekilde belgelenmesidir. Burada uygun terimi, KKDİK Ek 11’de yeterli ve güvenilir belgeleme ile söylenmek istenilenin yerine kullanılmıştır. Günümüzde, uygun belgelenmiş (Q)SARların geniş bir özeti bulunmamaktadır. Avrupa Birliğindeki kimyasallar mevzuatının yasal amaçlarına uygun (Q)SAR modellerinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla değerlendirilen (Q)SARların veri tabanını oluşturmak için inisiyatif almıştır. Bu veri tabanına (JRC QSAR Model Veri tabanı) internet sitesinden (<http://qsardb.jrc.it>) ücretsiz olarak ulaşılabilmektedir.

Daha geniş uluslararası bağlamda, JRC QSAR Model Veri tabanının içeriği, şimdi OECD’nin liderlik ettiği bir proje olan (Q)SAR Uygulama Yazılımı’nda da kullanılabilecektir. (Q)SAR Uygulama Yazılımının, QSAR modellerinin farklı yasal çerçevelerde de kullanılmasını destekleyen, sık kullanılan sonlanma noktaları için tahminler sağlayarak ve tahmin edilen verilerin yorumu hakkındaki rehberle birlikte bir gereçler seti olması amaçlanmıştır.

(Q)SARların uygun olarak belgelenmesi için gereklilik, (Q)SARlar için hangi bilgilerin gerektiği ve bu bilgilerin nasıl yapılandırılacağı tartışmasına yol açmıştır. (Q)SAR modelleri ve öngörüleri ile ilgili anahtar bilgilerin özetlenmesi ve yapılandırılmasını sağlamak için standart bir çerçeve oluşturmak amacıyla çeşitli (Q)SAR Raporlama Formatları (QRFlar) geliştirilmektedir. Raporlama formatları (Q)SAR yaklaşımlarının kullanımının kısıtlanması veya hangi yöntemlerin kullanılacağını dayatmak anlamına gelmeyip, (Q)SARların kullanımı ile ilgili bilgilendirilmiş seçimler yapılabilmesi ve aynı bilgilerin kayıt ettirenler ve Çevre ve Şehircilik Bakanlığı için de geçerli olması için basitçe yeterli ve güncel bilgi sağlamak anlamına gelmektedir.

#### Çeşitli QSAR Raporlama Formatları (QRFlar)

Farklı tip (veya düzeyde) bilgileri kapsaması açısından üç farklı raporlama formatı önerilmiştir[[7]](#footnote-7). Belirli bir (Q)SAR modelinin açıklaması (yani, algoritmanın, OECD prensiplerine göre gelişiminin ve geçerli kılınmasının açıklaması) (Q)SAR Modeli Raporlama Formatında (QMRF) bulunacaktır. Bu, model kullanılarak yapılmış herhangi bir değerlendirme çalışmasından elde edilmiş bilgiler kadar, modeli geliştiren ve/veya öneren kimse(ler)nin verisini de içermelidir. (Q)SAR Öngörü Raporlama Formatı (QPRF) ise, belirli bir maddeye belirli bir modeli uygulayarak bir tahminin nasıl oluşturulduğunu açıklayacaktır. Bu da, sonlanma noktası, modellenen maddenin tam bir tanımı, modellenen madde ile belirlenen uygulanabilirlik alanı arasındaki ilişki ve yakın analoglarının kimliklerini de içeren model öngörü(leri)sü hakkında bilgileri kapsamalıdır. Diğer önemli bir bilgi parçası ise, öngörülen sonlanma noktası ile ilgilenilen yasal sonlanma noktası arasındaki ilişkidir: öngörülen sonlanma noktasının ilgilenilen yasal sonlanma noktası olmaması durumunda birincinin ikinci ile olan alakası açıklanmalıdır.

Bilinen bir kimyasalın toplam değerlendirmesinde QSAR tahminlerini diğer bilgi kaynakları (örn., in vitro ve in vivo test verileri) ile birleştirmek çoğunlukla faydalı olacaktır. Bu veri birleştirmesi, olasılıkla kanıtın toplamı değerlendirmesinden daha iyi olan Kanıt Ağırlığı değerlendirmesine dayanmalıdır, çünkü gerçekte konu, ağırlıkların münferit bilgi parçalarına eklenmesi değildir. QSAR Çalışma Grubu bu birleştirme düzeyinin özel bir raporlama formatında (Kanıt Toplamını Raporlama Formatı (TERF) veya Kanıtın Ağırlığı Raporlama Formatı (WERF) adı verilen) belgelenmesi gerektiği fikrini tartışmıştır.

Toplu olarak raporlama formatının bu üç düzeyi, (Q)SARlar ve belirli bir sonlanma noktası için uygulanan diğer yaklaşımların kullanımı hakkında ve yeterli ve eksiksiz bilgi elde etmek için gerekli olduğu düşünülen başka testleri gerekçelendirmek açısından kapsamlı bir açıklama sağlamaktadır.

QRFlar, sanayi ile Bakanlık yetkilileri arasında (Q)SAR bilgilerinin etkin ve şeffaf değişimini sağlayan bir iletişim aracı olarak düşünülmelidir. İdeal olarak, bu raporlar kayıt dosyalarına eklenmelidir.

Formatların yapısı daha ileri tartışmaları gerektirmektedir. Ancak, şeffaflığı, tutarlılığı ve kabul edilebilirliği sağlamak için tasarlanmalıdır:

**Şeffaflık**: Yöntemler, öngörüler ve gerekçe hakkındaki bilgiler (tahminler), sonuçların yorumunu kolaylaştırmak için net olarak raporlanmalı ve açıklanmalıdır. İdeal olarak, bu bilgilerin hepsi açık ulaşım alanında olmalıdır.

**Tutarlılık**: Farklı yaklaşımlara ait bilgiler, kullanılan farklı modellerin ve yapılan farklı öngörülerin karşılaştırılabilmesini sağlamak için ortak bir formatta raporlanmalıdır.

**Kabul edilebilirlik**: Raporlar, bilinen bir madde veya sonlanma noktası için (Q)SAR bilgilerinin yeterliliği ve eksiksizliğini değerlendirmek için gerekli tüm uygun bilgiyi içermelidir. Aynı zamanda denetlenebilir olmalıdır, yani, gerekçe açık bir şekilde bir yasal kararla ilişkilendirilir.

QMRF ve QPRF’ın bu güne kadar geliştirilmiş haliyle genel şekilleri aşağıda açıklanmıştır. Ayrıca, gruplandırma yöntemleri için çapraz okuma ve kategori formatları geliştirilmiştir (bkz. Kısım R 6.2.6 ). Nihai TERF (veya WERF) içerikleri, test ve test dışı verilerin nasıl birleştirileceğinin anlaşılması için gösterilen ilerlemeye dayanacak olup, bu konuda daha fazla tartışmaya gerek vardır.

KKDİK gereğince, raporlama formatları KKS klasörlerine ekli dosyalar halinde Bakanlığa teslim edilebilir. Bazı durumlarda, kayıt ettiren kişinin daha önceden var olan raporlama formatına atıfta bulunması yeterli olabilir (örn, <http://qsardb.jrc.it> sitesinden RC QSAR Model Veri tabanı aracılığıyla ulaşılabilir).

#### (Q)SAR Modeli Raporlama Formatı (QMRF)

QMRF, (Q)SAR modellerinin sağlam özetlerinin derlemesi ve bunlara karşılık gelen geçerli kılma çalışmaları için bir çerçeve oluşturmaktadır. Bu formatın yapısı, (Q)SAR modelinin OECD prensiplerine uygunluğunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli belgeleri içerecek şekilde tasarlanmıştır.

QMRF, modelin kaynağı, tipi, gelişimi, geçerli kılınması ve olası uygulamaları hakkında bilgiler içermektedir. QMRF içerisinde yer alan bilgi grupları (Q)SARların yasal amaçla değerlendirmelerini kolaylaştırmak için kullanılmalıdır, bu nedenle de QMRFın yapısı, (Q)SAR modellerinin yasal amaç doğrultusunda geçerli kılınması için OECD prensiplerini olabildiğince yansıtacak şekilde düzenlenmektedir. QMRFda her bir OECD prensibi bir dizi alanla ilişkilidir; QMRF’yi oluşturan farklı kısımlar aşağıda Kısım R.6.1.9’da kısa açıklamalar şeklinde listelenmiştir.

QMRF Kısım 3.2. (bkz. Kısım R.6.1.9.1) daha önceden belirlenmiş bir listeden bir sonlanma noktası seçilmesini gerektirmektedir. Kısım R.6.1.9.2, dört tip etkiye göre gruplandırılmış sonlanma noktalarının listesini göstermektedir: fiziko-kimyasal, çevresel davranış, ekotoksikolojik ve insan sağlığı.

Hem eğitim hem de test setlerinde yer alan kimyasalların kimlikleri hakkında bilgiler de QMRFna (eğer mümkünse) dahil edilebilir: a) Kimyasal Ad (IUPAC); b) Kimyasal Ad (IUPAC olmayan); c) CAS Sayısı; d) SMILES (Basitleştirilmiş Moleküler Girdi Hattı Giriş Sistemi); e) InChI (IUPAC Uluslararası Kimyasal Belirleyici); f) Mol dosyası; g) Yapısal formül; e) Bağımlı değişken için değerler; f) Tanımlayıcılar için değerler.

Ticari modellerde eğitim ve test setleri (veya bunun parçaları) tescillidir ve son kullanıcıdan gizlenmiştir. Tescilli bilginin gizliliğini henüz devam ettirmekte olan ticari modellerde yeterli şeffaflığın nasıl sağlanacağı konusu tartışılmalı ve çözülmelidir.

QMRF, AB QSAR Çalışma Grubu, geçici OECD grubu ve diğer ilgili taraf/kişilerden elde edilen girdilerle gelişmektedir[[8]](#footnote-8). Tartışılan belirli konuların bir kısmı şöyledir:

- Belirli bilgilerin (örn. algoritma, eğitim seti) gizli olduğu durumlarda modellerin raporlarının şeffaf ve eksiksiz olduğundan nasıl emin olunur.

- Farklı bütün (Q)SAR modellerini barındırabilen esnek bir QMRF nasıl uygulanır.

- Modelin OECD (Q)SAR geçerli kılma prensiplerine uygunluğunu etraflıca değerlendirmek için QMRF kapsamında gerekli olan çözümün düzeyi.

Yukarıda belirtildiği gibi, ECB, değerlendirilmiş (Q)SARların ücretsiz ulaşılabilecek bir envanterini (JRC QSAR Model Veri tabanı) oluşturmaya başlamış olup, bu envanter yasal amaca uygun geçerli (Q)SAR modellerini belirlemeye yardımcı olacaktır. Bu nedenle, ECB, QMRFlarının oluşturulmasını, depolanmasını ve indirilmesini yönetecek bir uygulamayı yürürlüğe koymaktadır. İnternet tabanlı bir ara yüz, QMRFların uygun okunabilir bir formatta bulunabilmesine ve bir QMRFin, örneğin bir excel formatında, sunumuna olanak sağlayacaktır.

#### (Q)SAR Öngörü Raporlama Formatı (QPRF)

Belirli bir maddenin belirli bir modelle değerlendirilmesini açıklayacak bir çerçeve, QMRFnı referans olarak alan QPRF ile sağlanacaktır. Öngörünün sonucu, QPRF içerisinde bazı gerekçelerle sunulmaktadır. Öngörünün güvenilirliği de değerlendirilmeli ve sunulmalıdır.

Öngörülerin güvenilirliğini sıralayan ve Klimisch (1997) analoğu olan bir şema test dışı veriler açısından yanıltıcı olabilir ve bu nedenle de faydasız gibi görünmektedir. Bu, test dışı verilerin genellikle diğer bilgilerle birlikte Kanıt Ağırlığı yaklaşımı içerisinde kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, münferit bir tahminin güven düzeyi yüksek oranda bağlam bağımlıdır ve yalnızca modelin geçerliliği ve performansına değil, aynı zamanda diğer verinin uygunluğu ve kalitesine de dayanmaktadır. QPRF yapısı gelişmektedir. Bir ön teklif Kısım R.6.1.10’da verilmiştir.

#### Sonuçlar

Bu bölüm, test dışı yöntemlerin KKDİK gereğince uygun şekilde belgelenmesini kesinleştirmeyi amaçlayan raporlama formatlarını geliştirmek için yapılmakta olan çalışmaları sunmuştur. QSAR Çalışma Grubu tarafından daha fazla uyarlamalar önerilmiş olmasına rağmen, QMRF, OECD düzeyinde önceden geniş olarak tartışılmış ve karara bağlanmıştır. QPRF gelişimin erken evresinde iken, TERF (WERF) için gereklilik halen tartışmalıdır. Bu raporlama formatlarına ek olarak, çapraz okuma ve kategori yaklaşımları için de eşdeğer formatlar bulunmaktadır (bkz. Kısım R.6.2.6). Raporların mevcut şekilleriyle kalmasındansa, daha fazla deneyim kazanıldıkça geliştirilmeleri gerekmektedir.

### Test dışı verilerin kullanılmasında aşamalı yaklaşım

#### Yasal gerekliliklerin hesaplamalı yazılımlarla karşılanması

Kısım R.6.1.8’da en sık kullanılan (Q)SAR araçları incelenmiştir. Hepsi olmasa da mevcut bazı yazılımların Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (KKDİK) gerekliliklerini karşılamak için faydalı olacağı beklenmektedir. Bazı yazılımlar faydalı olacak iken tescilli olmaları nedeniyle geniş ölçüde ulaşılabilir değildirler.

Ücretsiz erişilebilen (Q)SAR yazılımlarına sınırlı ulaşım nedeniyle, sonuçta KKDİK süreci içerisinde tüm paydaşlar için (özellikle sanayi, yetkililer ve Bakanlık) ulaşılabilir olması gereken şeffaf ve açık kaynaklı bir dizi yazılım geliştirilmesine ihtiyaç vardır. KKDİK’in yerine getirilmesi için gereken temel işlevsellik, ideal olarak, farklı gereksinimlerin (işlevsellikler) farklı (fakat karşılıklı olarak uyumlu) bileşenler aracılığı ile sağlandığı Karar Destek Sistemi (DSS) içerisinde yer almalıdır. Böyle bir DSS’nin farklı bileşenleri, kullanıcının yapılandırılmış iş akışı bağlamında test dışı bilgiler üretebilmesine ve KKDİK yasal hedefleri için bilgilerin uygulanabilirliği hakkında rehber elde etmesine olanak sağlamalıdır.

Bu bölüm, Kısım R.6.1.8’de anlatılanlar da dahil, farklı ticari ve halka açık yazılımların, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik için test dışı veri üretilmesine olanak sağlayan DSS’ye nasıl entegre edileceği hakkında ECB düşüncesine yer vermektedir. Bu bölümün amacı, çok çeşitli yelpazedeki farklı yazılımların tek bir iş akışı bağlamında nasıl kullanılacağını göstermektir. Bu iş akışının gelişimi ve ilerlemesi devam etmektedir.

#### Test dışı verilerin oluşturulması ve kullanımında yapılandırılmış iş akışı

Test dışı verilerin oluşturulması ve kullanımı için önerilen iş akışı, çok çeşitli Bilgi Teknolojileri (IT) yazılımlarının ve veri tabanlarının işlevselliğinden yararlanan bir dizi işlem içermektedir. Bu yazılımlardan bazıları hali hazırda mevcut iken diğerlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu bölümde iş akışının tarifi, sürecin farklı aşamaları ile ilişkili olarak kullanılabilecek faydalı yazılımları belirlemeye çalışmaktadır, fakat çok fazla sayıda uygulamanın olması nedeniyle sadece bazılarından söz edilmektedir.

Önerilen aşamalı yaklaşım, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Ek 11’de belirtilmiş olan test dışı yöntemlerin kullanılmasındaki genel gereklilikleri (örn., bir madde için bir QSAR öngörüsü (Q)SAR modelinin uygulanabilirlik alanı içerisinde olmalı ve uygulanan yöntemle ilgili uygun bir belgeleme sağlanmalıdır) karşılamasında kayıt ettiren kişiye yardım etmeyi amaçlamaktadır.

İş akışı Şekil R.6-2’de özetlenmiş olup aşağıdaki aşamaları içermektedir:

Aşama 0: Bilgi toplama

Aşama 1: Ön analiz

Aşama 2: Sınıflandırma şemalarının kullanımı

Aşama 3: Yapısal uyarıların aranması

Aşama 4: Ön değerlendirme

Aşama 5: Çapraz okuma

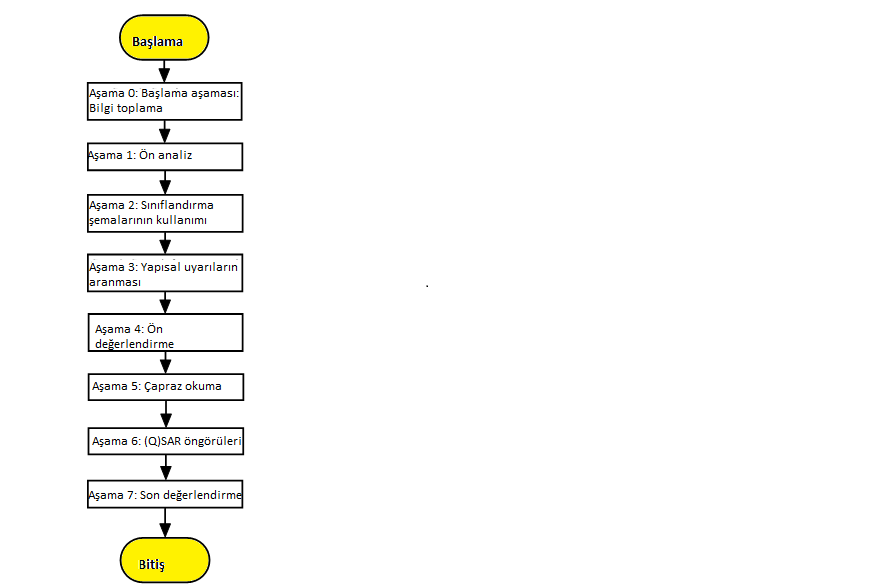
Aşama 6: (Q)SAR öngörüleri

Aşama 7: Son değerlendirme

İş akışının çeşitli aşamaları aşağıda ayrı kısımlarda açıklanmaktadır. Kullanıcı iş akışı boyunca ilerledikçe bir Çalışma Matrisi ortaya çıkacaktır. Çalışma Matrisi iş akışı sırasında toplanan tüm bilgileri depolayacaktır. Farklı sıralar farklı bileşikler ile ilgili bilgileri depolamakta ve farklı sütunlar da özel bilgi tiplerini ifade etmektedir (örn., fiziko-kimyasal özellikler).

Kullanıcının özel ve bağlam-bağımlı gereksinimlerini karşılamak için uyarlanabilmesi açısından, iş akışının esnek olmasının amaçlandığı vurgulanmaktadır. Örneğin, maddeye, ilgilenilen sonlanma noktasına ve yasal amaca bağlı olarak bazı aşamaların atlanması veya bunların farklı sıralarda yapılması daha etkili olabilir. Ancak, eğer bazı aşamalar belirli kimyasallar ve sonlanma noktaları için faydalı bilgiler sağlamazsa, toplam değerlendirmenin güvenini arttıracağından tüm aşamaların dikkate alınması önerilmektedir.

Aşağıdaki rehber, tanımlanmış bir dizi durumda dönüşüp dönüşmediğinden bağımsız olarak, her bir kimyasalın potansiyel bir dönüşümün (biyotik veya abiyotik) konusu olduğu varsayımına dayanmaktadır. Ana bileşik terimi, ilgilenilen temel bileşik (ana) ile potansiyel ürünlerini birbirinden ayırmak için kullanılmıştır.

****

Şekil R.6- 2Kimyasalların yasal değerlendirmelerinde test dışı yaklaşımların kullanımı için akış çizelgesi

Başlangıç aşamasında, deneysel olarak belirlenmiş ve tahmin edilmiş özellikler ile ilgili bilgi toplanır. Aşama 1, hem ilgilenilen madde hem de dönüşüm (kimyasal veya metabolik) ürünleri için beklenen reaktiflik, tutulum ve akıbet profillerinin bir ön analizini içermektedir. Aşama 2, ilgilenilen sonlanma noktası hakkındaki sınıflandırma şemalarını (mevcut olduğunda) kullanarak bileşiğin olası biyolojik aktivitesi hakkında daha fazla bilgi talep etmektedir. Aşama 3, ilgilenilen kimyasal(lar) içerisinde yapısal uyarı varlığının araştırılmasını içermektedir. Aşama 4, beklenen tutulum, toksisite ve akıbet profilinin bir ön değerlendirmesini kapsamaktadır. Aşama 5, gruplandırma yaklaşımlarının kullanımını araştırırken Aşama 6 (Q)SARları kullanmaktadır. Son olarak, Aşama 7’de toplam bir değerlendirme yapılmaktadır. Belirlenen maddeye, ilgilenilen sonlanma alanına ve yasal amaca bağlı olarak bazı aşamalar atlanabilir veya farklı sırada uygulanabilir.

#### Aşama 0 – Bilgi toplama

KKDİK gereğince bilgi gerekliliklerini değerlendir.

İş akışı, geniş ölçüde tonaj-bağımlı ve KKDİK gereğince Ek 7-10’da belirtilmiş olan bilgi gerekliliklerini dikkate alarak başlar.

Değerlendirme için temsil edici bir yapı seç

Maddenin kompozisyonu (ana kimyasal bileşik, diğer bileşikler, saflıklar) net bir şekilde tanımlanmalıdır ve çalışma için özel bir bileşik seçilir. Bu işlem gereklidir, çünkü (Q)SAR yöntemleri ve kategori/çapraz okuma yaklaşımlarından elde edilen öngörü, bunların tek ve iyi tanımlanmış bir yapı (genellikle, SMILES kodu şeklinde iki yönlü bir yapısal formül) ile beslenmesiyle elde edilir. Saflık/safsızlık profili daha sonraki aşamada deneysel ve test dışı veriler arasındaki ayrımları açıklamak için faydalı olabilir. Çok bileşenli maddelerin (karışımlar) olması durumunda, eğer tek bir yapının yeterli olmayacağı düşünülüyorsa iki veya daha fazla yapıyı modellemek gerekebilir.

Çok bileşenli maddelerde, her bir bileşik için benzer bir iş akışı uygun olabilir. Uygun bileşenlerin seçimi belirlenen maddeye, ilgilenilen sonlanma noktasına ve yasal durumlara bağlı olacaktır.

Ana bileşiğin yapısını doğrula

Eğer ana bileşik CAS veya EC numarası ile tanınıyorsa, öngörü oluşturma sürecinde kullanılması için yapısının elde edilmesi gerekmektedir (örn. SMILES kodu şeklinde). Bu, bir *Yapı Dönüştürücü* yazılım kullanılarak yapılabilir. Eğer yapısı biliniyorsa, yapısal bilginin CAS numarası veya ismi ile uyumlu olduğunun doğrulanması önemlidir. Bu aşamada kullanılabilecek bazı çevrimiçi yazılımlar şu şekildedir:

* ChemID (Ulusal Tıp Kütüphanesi), CAS numarasını, kimyasal adını kontrol etmek ve karşılık gelen olası yapıyı belirlemek için kullanılabilir.
* Ambit (IdeaConsult Ltd), CAS’ı SMILES’a çevirmek için kullanılabilir.
* CAS SciFinder (ticari), kimyasal ad ve yapısal bilgiler ile eşleşen CAS kayıt numaraları için eksiksiz bir kaynaktır.
* (Q)SAR Uygulama Yazılımı CAS’ı SMILES’a çeviren kütüphaneleri içerecektir.

Ana bileşik hakkında mevcut verileri topla

Ana bileşik hakkında mevcut kimyasal veriler (fiziko-kimyasal özellikler ve toksisite verileri dahil), ECB internet sitesi aracılığıyla erişilebilir olan Avrupa Kimyasal Maddeler Bilgi Sistemi ESIS’ten ve Avrupa Kimyasallar Ajansının web sitesinden alınabilir.

(Q)SAR Uygulama Yazılımı, mevcut deneysel verilerle (örn. AQUIRE veri tabanından sucul toksisite verileri) birlikte kalıcı bir veri tabanı içerecek ve kullanıcının eksik deneysel sonuçları kalıcı veri tabanına eklemesine olanak sağlayacaktır.

Ayrıca, test dışı verilerin kullanımı ESIS üzerinden sorgulanabilecek olan aşağıdaki veri tabanlarının kullanımından fayda görecektir:

**(Q)SAR Modeli Veri tabanı (QMDB)**: bu veri tabanı, (Q)SARların sağlam özetleri açısından, örn., sonlanma noktası veya kimyasal ile aranabilecek bir envanter olacaktır. Kimyasal ile arama, söz konusu kimyasalın bazı modellerin eğitim veya test setleri arasında bulunup bulunmadığı hakkında bilgi sağlayabilecektir. QMDB, değerlendirilmiş ve (Q)SAR Model Raporlama Formatlarında (QMRFları) belgelenmiş modeller hakkında bilgi sağlayacaktır;

**(Q)SAR Öngörüsü Veri tabanı (QPDB)**: QMDB içerisinde belgelenen modeller değişik kimyasallar açısından öngörü oluşturmak için kullanılabilir. Bu öngörüler, bunları oluşturmak için kullanılan modellerin kesin özeti ile ilişkilendirilmek üzere (Q)SAR Öngörü Veri tabanında saklanacaktır. QMDB, her bir öngörü için uygun (Q)SAR Öngörü Raporlama Formatları (QPRFları) ile eşleşme sağlayacaktır;

**Kimyasal Kategoriler Veri tabanı:** mevcut kategorilerin bir envanteri, kategori/çapraz okuma yaklaşımlarını uygulamak açısından faydalı olacaktır. Bu veri tabanı, öngörü üretmek için kullanılan belirli bir kategorinin yeterli şekilde belgelenmesi için gerekli tüm bilgileri içermelidir. (Q)SAR Uygulama Yazılımı (Q)SAR modelleri, Kimyasal Kategoriler kitaplığı ile (Q)SAR öngörü veri tabanını içerecektir. ESIS üzerinden ulaşılabilir bilgilerin (Q)SAR Uygulama yazılımında da ulaşılabilir olmasını garanti etmek için çabalar devam etmektedir.

Harici veri tabanlarını ara

Harici veri tabanları, ana bileşiğin fiziko-kimyasal, toksikolojik, ekotoksikolojik özellikleri ile ilgili ek bilgi elde etmek için aranabilir. Faydalı harici veri tabanlarının bir listesi Kısım R.6.1.8’de bulunmaktadır.

Farklı çevrimiçi veri tabanlarına ara yüzle erişebilen ve ilgilenilen bileşik hakkındaki mevcut bilgilerin tamamının tüm veri tabanlarından tek hamlede alınabilmesine olanak sağlayan bir yazılım çok faydalı bir uygulama olacaktır. Böyle bir aracın (Q)SAR Uygulama Yazılımına eklenmesi için girişimler yapılacaktır.

Çalışma matrisi oluştur ve bilgi açıklarını belirle

Önceki aşamalarda toplanan her bir bilgi parçası, iş akışı sürecinin gittikçe artan bir özeti olarak kullanılan İş Matrisi (WM) içerisinde tutulacaktır. Böylece daha sonra, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik bilgi gerekliliklerini toplanan bilgilerle karşılaştırarak bilgi açığını belirlemek mümkün olacaktır.

Mevcut bilgileri aramak, gerektiği zaman belirli bilgi açıklarını da dikkate alarak geliştirilir.

Daha sonra, test dışı verinin gerekli olduğu ve (Q)SAR yöntemleri ve kategori/çapraz okuma yaklaşımları aracılığıyla oluşturulabilen bir sonlanma noktası seçilir, yasal amaç açısından verilerin ne şekilde yorumlanacağı hakkında rehberle birlikte, test dışı verileri elde etmek için aşama 1-7 arasından bir veya daha fazlası izlenir. Ayrıca, bilgi gerekliliklerinde özel olarak belirtilmemiş, fakat bununla birlikte yasal değerlendirmelerine katkıda bulunacak (Q)SAR verisi aşama 1-7 izlenerek elde edilebilir.

#### Aşama 1 – Reaktiflik, tutulum ve davranışın ön analizi

Reaktiflik, tutulum ve davranışın ön analizi mevcut bilgilere ve fiziko-kimyasal veriler kullanılarak yapılan çıkarsamalara dayanmaktadır.

Ana bileşiğin reaktifliği hakkında bilgi topla

Bu aşamada, ana bileşiğin reaktifliği/kararlılığı hakkında bilgi toplanır/oluşturulur. Ana bileşiği de içeren, biyotik ve abiyotik reaksiyonlarla ilgili mevcut bilgiler hakemli yayınlardan ve aşağıdaki kaynakları da içeren mevcut yazılımlardan ve veri tabanlarından alınır:

- CAS SciFinder (ticari)

- MDL Reaksiyon veri tabanı (ticari)

- TIMES (ticari) LMC, Bulgaristan, Bourgas Üniversitesi tarafından geliştirilmiştir.

- Catabol (ticari) LMC, Bulgaristan, Bourgas Üniversitesi tarafından geliştirilmiştir

- KEGG

- METEOR, Lhasa (ticari)

- META, MCASE (ticari)

- HYDROWIN, EPIWIN’in bir parçası olarak (sadece hidroliz için)

Kimyasalların metabolik davranışını incelemek için çok fazla ücretsiz bilgisayar yazılımı yoktur. Olası metabolitlerin bir listesini oluşturabilecek ücretsiz bir yazılım geliştirmek çok faydalı olacaktır ve ECB tarafından planlanmaktadır. (Q)SAR Uygulama Yazılımı çok sayıda kimyasal için tahmin edilen metabolik yolların haritasını içerecektir.

Ana bileşiğin kararlılığı/reaktifliği, parçaları ve moleküler orbital enerjiyi (HOMO, LUMO gibi) de analiz ederek tahmin edilebilir. Günümüzde bu tip bir analiz deneyimli kimyagerler tarafından yapılmakta olup, reaktivitenin basit, tanımlayıcı temelli öngörüsünü yapabilecek yazılımlara şiddetle ihtiyaç vardır.

İş Matrisi, harmanlanmış bilgiler temelinde güncellenmektedir. Metabolitler ve reaksiyon ürünleri hakkındaki bilgilerle birlikte ek satırlar eklenmektedir.

Tutulum ve davranışın ön analizi

Beklenen reaktifliğin, tutulumun ve davranışın bir ön değerlendirmesi, ana bileşiği de içeren abiyotik ve biyotik reaksiyonlarla ilgili bilgiler temelinde yapılmaktadır. Aşağıdaki değerlendirmeler dikkate alınmalıdır:

- moleküler ağırlık, boyut, log Kow, elektrik şarjı ve kararlılık/reaktiflik parametreleri tutulumu ve sonuçta toksisiteyi ne şekilde etkilemektedir

- iyonizasyonun uygun pH’da (pKa’nın rolü) gerçekleşip gerçekleşmeyeceği ve bu etkinin tutulumu, toksisiteyi ve akıbeti etkileyip etkilemeyeceği

- ana bileşik için nasıl (tip(ler) reaksiyonlar) bir kimyasal reaktiflik beklenmektedir

- hangi metabolitler ve reaksiyon ürünleri (örn., hidroliz ürünleri) oluşmaktadır

Uygun sorgulama bileşiklerini seç

Tutulum ve davranışın ön analizi, ilgili sonlanma noktasının modellenmesi için hangi bileşiğin (lerin) (ana bileşik ve/veya reaksiyon ürünleri ve/veya metabolitler) uygun olduğunu belirlemek için kullanılmaktadır. Uygun sorgulama bileşikleri belirlendikten sonra her bir bileşik için Aşama 2-6 uygulanır.

#### Aşama 2 – ilgilenilen sonlanma noktası için sınıflandırma şemaları kullan

Bileşiğin olası biyolojik aktivitesi ile ilgili daha fazla bilgi, ilgilenilen sonlanma noktası için sınıflandırma şemaları (mevcut olduğunda) kullanılarak elde edilebilir. Örneğin, Verhaar ve ark. (1995) ile Russom ve ark. (1997)nın sınıflandırma şemaları akut balık toksisitesini değerlendirmede kullanılabilir. Cramer ve ark. (1978) tarafından geliştirilen sınıflandırma şeması ise, bir bileşiğin olası sistemik toksisitesini değerlendirmede faydalıdır. Verhaar ve Cramer sınıflandırma şemaları, Ideaconsult Ltd. (Sofya, Bulgaristan) tarafından geliştirilmiş ücretsiz bir uygulama olan ve ECB internet sitesinden erişilebilen Toxtree içerisinde otomatikleştirilmiştir.

#### Aşama 3 – ilgilenilen sonlanma noktası için yapısal uyarıları ara

Bu aşamada, ilgilenilen sonlanma noktası için yapısal uyarılar (mevcut olduğu durumda) aranmaktadır. Daha sezgisel olmaları ve daha kolay otomatize edilmelerine bağlı olarak, 2D SAR yaklaşımlarının daha kolay kullanılabilmelerine rağmen, hem 2D hem de 3D yapısal uyarılar kullanılabilir. Bu tip bir analizi gerçekleştirmek için bir takım ticari yazılımlar bulunmaktadır:

- Derek, Lhasa, (ticari)

- MCASE (ticari)

- Leadscope (ticari)

Test dışı verilerin kullanımı, literatürde bulunan (örn., göz tahrişi/aşınması ve cilt tahrişi/aşınması için BfR kuralları) çok çeşitli SAR modellerini kodlayarak uygulanan ücretsiz yazılımlarla kolaylaşacaktır. (Q)SAR Uygulama Yazılımı, birçok sonlanma noktası için birçok yapısal uyarı içerecek ve kullanıcıya kendi yapısal uyarılarını ekleme olanağı sağlayacaktır.

#### Aşama 4 – beklenen tip reaktiflik, tutulum, toksisite ve davranışın ön değerlendirmesi

Uzman kararı gerektiren bu aşamada, tüm uygun sorgu bileşiklerine uygulanan Aşama 1-3 sonuçları kullanılarak, ana bileşiğin beklenen reaktiflik/tutulum/toksisite/davranış profilinden oluşan bir ön değerlendirme yapılmaktadır.

Aşama 1’deki ön analiz (fiziko-kimyasal özellikler, metabolitler, reaksiyon ürünleri), ilgili organizma (veya doku) veya çevresel bölüm için maruz kalma olasılığının değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Aşama 2’nin uygulanması, bileşiğin toksik etki şeklini sınıflandırmaya yardımcı olabilir. Bu bilgi, ileri aşamalarda hangi (Q)SAR modelinin uygulanması gerektiği değerlendirilirken faydalı olmaktadır. Aşama 2 aynı zamanda, değerlendirilmeyen eşik tahminlerinin, yani altındaki değerlerde insan sağlığı veya çevresel türler için kayda değer riskin bulunmadığı maruz kalma düzeylerini öngörmek açısından, yapılmasına yardımcı olmaktadır.

Aşama 3’ün uygulanması (SARlar) hangi tehlikelerin var veya yok olabileceğini belirlemeye yardımcı olabilir.

Bu değerlendirme basamağı, daha sonraki aşamaların uygulanmasıyla desteklenecek olan zararlılık ve risk değerlendirme stratejisinin tanımlanmasına da yardımcı olmalıdır.

Aşama 4’ün sonuçları da daha ilerideki başvurular açısından güncelleme için kullanılmaktadır.

#### Aşama 5 – Çapraz okuma

Uygun bir sorgulama bileşiği seç

Bir çapraz okuma (veya analog) yaklaşım kullanarak tüm sorgulama bileşikleri için veri açıklarını doldurmaya yönelik bu aşama (bir veya daha fazla kaynak kimyasal için sonlanma noktası bilgileri olması durumunda) hedef kimyasal için sonlanma noktası öngörüsünü yapmak için kullanılmaktadır. Çapraz okuma benzer bileşiklerin belirlenmesine dayanmaktadır.

Aşama 5a. Sorgulama bileşiklerinin mevcut bir kategoriye ait olup olmadığını belirle

Sorgulama bileşiğinin analoglarını bulmanın doğrudan yolu, bileşiğin bir üye olarak listelenebileceği mevcut kategorileri gözden geçirmektir. Kimyasal kategoriler, fiziko-kimyasal ve toksikolojik özelliklerinin benzer olması muhtemel olan veya yapısal benzerlikten dolayı düzenli bir örüntü izleyen kimyasal gruplarıdır. Bu yapısal benzerlikler aşağıdaki parametrelerden herhangi birinde veya hepsinde öngörülebilir bir örüntü oluşturabilir: fiziko-kimyasal özellikler, çevresel davranış ve çevresel etkiler, insan sağlığı etkileri.

Bileşik açık bir şekilde üye olarak listelenmese bile, söz konusu bileşiği mevcut bir kategoriyle eşleştirmek için uzman bilgisi kullanmak da mümkündür.

Mevcut kategorilerin ulaşılabilir bir veri tabanı olması bu aşama için faydalı olacaktır. (Q)SAR Uygulama Yazılımı, bir sorgu bileşiğinin önceden bir kategorinin parçası olarak değerlendirilip değerlendirilmediği veya mevcut kategori ile (örn., OECD HPV Kimyasalları Programı kapsamında değerlendirilen bir kategori veya US-EPA’nın yeni kimyasal bildirim şeması ve HPVC uyarma programı içerisinde tanımlanan bir kategori) ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği konusunda kullanıcıyı bilgilendirecektir. Eğer ilgilenilen bileşik mevcut herhangi bir kategoriye ait değilse veya herhangi birisiyle mantıklı olarak ilişkilendirilemiyorsa, bir benzerlik değerlendirmesi yapılır (Aşama 5b).

Aşama 5b. Benzerlik değerlendirmesi

Eğer bileşiği mevcut bir kategoriyle ilişkilendirmek mümkün değilse, benzer bileşikler benzerlik değerlendirme işlemi uygulanarak belirlenebilir (ikili benzerlik veya bir gruba benzerlik). Aslında, yeni ve değerli bilgiler elde edilebileceğinden, analogları aramak her zaman yardımcıdır (eğer kimyasal, mevcut bir kategori ile ilişkilendirilebilse bile). Bu aşama, yeni bir kategorinin temelini oluşturabilecek çoklu analogların belirlenmesine yol açabilir. Analogları belirlemek için kullanılan yazılımlar:

- Analog Belirleme Metodolojisi (AIM ) (US-EPA tarafından geliştiriliyor)

- AMBIT (Ideaconsult Ltd)

- Danimarka (Q)SAR Veri tabanı

- ChemFinder

- ChemID Plus Advanced

- Leadscope (ticari)

- Superfragment (BioByte Inc. tarafından geliştiriliyor)

- Toxmatch (ECB tarafından geliştiriliyor)

Bir gruplandırma tipinde (tanımlayıcı tabanlı gruplandırma olarak adlandırılabilir), analogların yapısal benzerlikleri Temel Bileşen Analizi (PCA) veya örüntü tanıma yaklaşımları (örn., Kohonen nöral haritaları) gibi istatistiksel yaklaşımlarla araştırılabilir. Öncelikle, tüm analoglar için çok çeşitli tanımlayıcılar oluşturulur (yapısal, topolojik ve geometrik tanımlayıcılar, moleküler bağlanırlık endeksi, fiziko-kimyasal özellikler); ikinci olarak, benzerlikleri, eğilimleri ve olası aykırılıkları gözlemek için uygun bir çizim (örn., PCA çizimi) elde edilir.

İkinci tip gruplandırma (sonlanma noktası tabanlı gruplandırma olarak da adlandırılabilir), tüm analoglar ve ilgili sonlanma noktaları için oluşturulabilen farklı QSAR öngörülerinden faydalanmaktadır. Bu bilgi, eğilimleri, eğilimlerdeki kırılma noktalarını ve dolayısıyla olası alt kategorileri öngörmek için uygulanabilir. QSAR yöntemleriyle oluşturulan öngörüler ve eğilimler mümkün olduğu ölçüde deneysel verilerle karşılaştırılarak doğrulanmalıdır.

(Q)SAR Uygulama Yazılımı, halka açık, tanımlayıcı tabanlı bir dizi gruplandırma yöntemi içerecektir. Aynı zamanda, hem kalıcı veri tabanlarından elde edilen deneysel sonuçlarla hem de (Q)SAR kütüphanesinde bulunan (Q)SAR modellerinden elde edilen tahmin sonuçlarıyla kullanıcının sonlanma noktası tabanlı gruplandırma yapmasına da olanak sağlayacaktır. Bu iki tip gruplandırmanın uygulaması ile ilgili daha fazla rehbere ihtiyaç vardır.

Benzerlik değerlendirme işlemi, detayları ileride kullanılmak üzere bir veri tabanında rahatlıkla saklanabilen yeni bir kategorinin gelişmesine neden olabilir. Kategorinin oluşturulmasının arkasında yatan gerekçe, raporlama formatında bulunması ve veri tabanında muhafaza edilmesi gereken bilginin önemli bir parçasıdır.

Analoglar için bilgi topla ve iş matrisini güncelle

Uygun analoglar için deneysel veriler gerektiği şekilde toplanır ve daha sonraki çapraz okuma yaklaşımında kullanılmak üzere iş matrisinde muhafaza edilir. Analoglar hakkındaki toksikolojik bilgiler, (Q)SAR Öngörü Veri tabanı gibi mevcut kurum içi veri tabanlarından ve harici veri tabanlarını sorgulayarak elde edilebilir.

Çapraz okuma uygula ve iş matrisini güncelle

Sorgulama bileşiği için sonlanma noktası bilgisi uygun analoglara karşılık gelen bilgiler kullanılarak elde edilebilir. İş Matrisi çapraz okuma sonuçları ile güncellenir ve analogların uygunluğu uygun raporlama formatında belgelenir.

Eğer çapraz okuma yaklaşımı sorgulama bileşiği için uygun ve güvenilir tahminler sağlamada başarısız olursa, aramayı analoglar için genişletmek yararlı olabilir. Analog arama, aynı sorgu bileşiğini kullanarak veya ek sorgu bileşikleri seçerek genişletilebilir.

#### Aşama 6 – (Q)SAR

Bu aşamada, toksisite/davranış/tutulum için öngörüler (Q)SAR modelleri veya bu modellere dahil edilebilen uzman sistemler kullanılarak oluşturulabilir.

İlgilenilen sonlanma noktası için mevcut tahminleri al

Sorgu bileşiği için tahminler doğrudan (Q)SAR Öngörü Veri Tabanından, uygun raporlama formatları, sırasıyla (Q)SAR Öngörü raporlama Formatları ve (Q)SAR Model Raporlama Formatları, ile birlikte alınabilir. Öngörülerin geçerli ve uygulanabilir modellerden elde edilmesi önemlidir.

Uygun (Q)SARları belirlemek için (Q)SAR model envanterine başvur

Eğer (Q)SAR Öngörü Veri Tabanı sorgulama bileşiği hakkında öngörü içermiyorsa, (Q)SAR Model Veri Tabanında uygun (Q)SAR modelleri aranabilir. Önceki aşamalarda toplanan bilgiler (örn., sınıflandırma şemalarından elde edilen bilgiler) QSAR sonuçlarının güvenilirliğini değerlendirmek açısından çok önemli olan uygun bir örnek seçmek için faydalı olabilir. Eğer geçerli (Q)SAR model(ler)i bulunabilirse, sorgulama bileşiğinin model(ler)in uygulanabilirlik alanına girip girmediğinin doğrulanması önemlidir. Bu değerlendirme uygun yazılımlar kullanılarak yapılabilir (örn., AmbitDiscovery).

Uygun (Q)SARları belirlemek için diğer kaynaklara başvur

Eğer, sorgulama bileşiği için uygun (Q)SAR modelleri kurum içi kaynaklardan elde edilemiyorsa, yani (Q)SAR Model Veri Tabanı ve (Q)SAR Öngörü Veri tabanı (veya (Q)SAR Uygulama Yazılımı), diğer modeller literatürden, harici veri tabanlarından ve yazılımlardan veya uzmanlara danışarak aranabilir. Eğer sorgulama bileşiği modelin uygulanabilirlik alanı içindeyse, yani model bileşik için güvenilir bir öngörü oluşturabilecekse, model detayları (Q)SAR Model Raporlama Formatında belgelenmelidir.

Sorgulama bileşiğine uygun modelleri bulmak için ne kadar çaba harcanacağı, sorgulama bileşiğinin ana bileşiğin akıbet/toksisite/tutulumunun son değerlendirmesindeki önemine bağlıdır.

Uygun (Q)SAR modelleri İş Matrisini güncellemek için kullanılan öngörüleri oluşturmak için kullanılmaktadır ve bunların sorgulama bileşiğine uygulanması (Q)SAR Öngörü Raporlama Formatları aracılığıyla belgelenmektedir. Gerekli görülüyorsa, ek (Q)SAR Öngörü Raporlama Formatları derlenerek QMDB’ye eklenir.

Eğer sorgulama bileşiği için uygun ve güvenilir öngörüler oluşturulamazsa, uygun (Q)SARlar için ek arama yapmak yararlı olabilir. Birden fazla uygun ve güvenilir öngörü olması durumunda (yani, birden fazla yeterli model bulunmuş), ve eğer öngörüler aynı sonuca götürmüyorsa, farklı öngörülerin göreceli güvenilirliklerinin değerlendirmesi faydalı olabilir.

#### Aşama 7 – Toplam değerlendirme

Son aşamada, ilgilenilen kimyasal ve sonlanma nokta(lar)sı için Aşama 1-6 sonuçlarının toplam değerlendirmesini elde etmek için uzman kararı gerekmektedir. Ana bileşiğin toksisitesi tüm sorgulama bileşikleri (metabolitler, reaksiyon ürünleri, analoglar) için elde edilen bilgiler kullanılarak değerlendirilir.

Toplam değerlendirmede mevcut tüm verilerden faydalanılmalıdır (test ve test dışı veriler). Karar teorisine dayalı karar analiz yazılımları çoklu seçenekleri değerlendirmek ve kullanıcının en iyi karara varmasına yardımcı olmak açısından faydalı olabilir.

Toplam değerlendirme, iş akışı içerisinde uygulanan farklı modellerin geçerliliği ile ilgili bilgiyi de dikkate almalıdır.

Bu çeşit verilerin birleştirilmesi ile ilgili deneyim göreceli olarak hala yetersizdir ve ayrıntılı rehber sağlanmadan önce karar analiz yöntemlerinin uygulanması hakkında daha fazla araştırma gerekmektedir.

### (Q)SARların uygulanması için hesaplamalı yazılımlar

(Q)SARların gelişmesi ve uygulanması ile ilgili halka açık ve ticari çok çeşitli hesaplamalı yazılımlar geliştirilmiş veya geliştirilmektedir. Bu yazılımlar, veri yönetimi ve veri madenciliği, tanımlayıcı oluşturulması, moleküler benzerlik analizi, analog arama ve zararlılık değerlendirmesini de içeren (Q)SAR ilişkili bir dizi görevleri içermektedir.

Bu yazılımlar arasında QSAR-tabanlı uzman sistem, kimyasal toksisite öngörüsünün doğrudan kimyasal yapıdan elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Hepsi, verilerden türetilen kurallarla birlikte bazı deneysel toksisite verilerine dayalıdır. Kurallar, uzman kararına (Dearden, 2003; Dearden ve ark., 1997) ve/veya istatistiksel tümevarıma dayanmaktadır (örn,. QSARlar).

QSAR kuralına dayalı sistemlere örnek TOPKAT ve MCASE’dir. Bilgi tabanlı sistemler arasında Derek, OncoLogic® ve HazardExpert bulunmaktayken, TIMES ve ECOSAR gibi diğer sistemler hibrid sistemlerdir.

Bu bölüm, (Q)SAR analizi için iyi bilinen hesaplamalı yazılımların bazılarını gözden geçirmektedir. Herhangi bir (Q)SAR modelinde olduğu gibi, bilinen bir yazılımın bağımsız olarak deneysel veriler yerine kullanılması amaçlanıyorsa, temel model OECD geçerli kılma prensiplerine göre karakterize edilmeli (Kısım R 6.1.3) ve uygun raporlama formatları kullanılarak belgelenmelidir (Kısım R.6.1.6). Seçilmiş modeller için QSAR raporlama formatlarına  <http://qsardb.jrc.it> internet sitesinde JRC QSAR Model Veri tabanından ulaşılabilir.

#### Moleküler tanımlayıcılar

Moleküler tanımlayıcılar hesaplamalı kimyada temel rol oynamaktadırlar. Kimyasalların farklı özelliklerini tanımlamak, aynı kimyasalın farklı kimyasal yapılarını veya farklı şekillerini karşılaştırmak ve yapıyla aktiviteyi bağdaştırmak (yani, QSARlar geliştirmek) için kullanılırlar. QSARlarda moleküler tanımlayıcılar, bağımlı bir değişkeni öngörmek için kullanılan bağımsız değişkenler olarak kullanılırlar (örn., ilgilenilen yasal bir sonlanma noktası). Eğer bir sonlanma noktası için uygun bir tanımlayıcı belirlenmişse bunlar da bu sonlanma noktası için kullanılan çapraz okumanın yeterliliğini desteklemek için kullanılabilir ( Kısım R.6.2.2.1 ve kısım R.6.2.3.1).

Bir moleküler tanımlayıcı şu şekilde tanımlanmıştır (Todeschini ve Consonni, 2000): “bir molekülün sembolik temsilinde kodlanmış olan kimyasal bilgiyi kullanışlı bir sayıya çeviren mantık veya matematiksel işlemin en son bulgusu veya bir moleküler özelliği ölçen standartlaştırılmış bazı deneylerin sonucu”.

Bu tanımda kullanışlı kelimesi, sayının moleküler özelliklerin yorumuna anlayış getirmesi ve/veya sayının diğer başka özelliklerin öngörüsü için QSAR modelinde yer aldığı anlamında alınabilir.

Daha basit bir şekilde, bir moleküler tanımlayıcı, moleküler yapıların bir sayısal formda temsil edilme yolunu sağlamaktadır. Sayı teorik bir özellik olabileceği gibi (örn., büyüklük veya şekil ile ilgili) ölçülebilir bir özellik de olabilir.

Son yıllarda, moleküllerin fiziko-kimyasal ve biyolojik özelliklerini öngörmek için farklı teorilerden ve yaklaşımlardan elde edilmiş bir dizi moleküler tanımlayıcı önerilmiştir. Bir moleküler tanımlayıcının bilgi içeriği, kullanılan moleküler sembole ve bunun hesaplanması için tanımlanan algoritmaya bağlıdır. Aşağıdaki sınıflandırma sık kullanılmaktadır:

- 0D (sıfır boyutlu)

- 1D (tek boyutlu)

- 2D (iki boyutlu)

- 3D (üç boyutlu)

**Sıfır boyutlu (0D)** tanımlayıcılar en basit ve en sık kullanılan tanımlayıcılar olup bir bileşiğin moleküler dizilimini yansıtırlar ve atom tipleri veya bağlarının hesaplanmasından elde edilirler. Bu tanımlayıcılara örnek olarak moleküler ağırlık, atomik dizim indeksleri ve atomik sayım tanımlayıcıları verilebilir. Bunlar çok kolay ve hızlı bir şekilde hesaplanır ve sonuç olarak sıklıkla veri tabanı taramalarında kullanılırlar. Ancak, yüksek ölçüde yozlaşma eğilimleri vardır (yani, farklı moleküller için eşit değerler) ve izomerleri veya kiraliteyi ayırt edemezler.

**Tek yönlü (1D)** tanımlayıcılar, moleküldeki yapısal parçaların sayımından elde edilen basit tanımlayıcılardır. Yerel bilgi sağlamalarından (yani, yapısal parçalar arasındaki olası etkileşimleri dikkate almazlar) kaynaklanan kısıtlılıklarına rağmen, veri tabanı aramalarında da kullanılırlar.

**İki yönlü (2D)** tanımlayıcılar, farklı yöntemlerle hesaplanan çok çeşitli tanımlayıcıları kapsamaktadır. Molekülün topolojik sembolüne uygulanan algoritmalardan türetilmekte (moleküler grafik) ve bu nedenle de bazen topolojik tanımlayıcılar olarak isimlendirilmektedirler. Moleküler grafikleri temsil eden matrislere cebirsel işleçler uygulayarak elde edilirler ve değerleri tepe numaralandırması veya etiketlemesinden bağımsızdır. Bu tanımlayıcıların örnekleri Balaban indeksi, Zagreb indeksi, Gutman Moleküler Topolojik İndeks, Wiener W indeksi, Kier simetri indeksi, Randic biçim indeksi, 2D Petitjean biçim indeksini içermektedir. Bu tanımlayıcıların bir avantajı, SMILES sembollerinden hızla türetilebilmeleridir, çünkü en iyi hale getirilmiş yapılara gereksinim duymazlar. Molekülün büyüklük, biçim, simetri, dallanma ve dairesellik gibi yapısal özelliklerinden bir veya daha fazlasına karşı hassastırlar, atomun tipi ve bağ çeşitliliği ile ilgili bilgileri kodlayabilirler ve izomerleri ayırt edebilirler. Olası bir dezavantajı, bu tanımlayıcılardan bazılarının yorumunun her zaman net olmamasıdır, fakat çoğu, hacim ve yüzey alanı gibi moleküler özellikler ile ilişkilidir.

**Geometrik veya üç boyutlu (3D)** tanımlayıcılar daha karmaşık bir moleküler tanımlayıcı sınıfını içermektedir. Bunlar geometrik sembollerden türetilmektedir, yani, atomların 3D uzamdaki (yani, atomların atomik (x,y,z) koordinatları) göreceli pozisyonları hakkında bilgi içermektedirler. Geometrik tanımlayıcılar daha fazla bilgi ve ayırıcı güç sağlamaktadır. Örnekler arasında yüzey alan parametreleri, 3D-Wiener indeksi, 3D-Balaban indeksi, ortalama geometrik mesafe derecesi, yerçekimsel indeksler, WHIM tanımlayıcıları ve GETAWAY tanımlayıcıları sayılabilir. Yüksek bilgi içeriklerine rağmen geometrik tanımlayıcıların kullanımı ile ilgili bazı çekinceler vardır. Geometriye optimize edilmiş yapılar (örneğin, MDL mol dosyaları, Hyperchem doyaları, SDF, Sybyl Mol2 dosyaları, MacroModel dosyaları kullanarak) ve bu nedenle de bunları türetmek için şeffaf olarak açıklanmış yazılımlar gerektirirler. Dahası, esnek moleküller için birkaç moleküler şekil mevcut olabilir, bu da faydalanılabilir fakat daha karmaşık hale gelmiş yeni bilgilerle sonuçlanır. Çoğu geometrik tanımlayıcılar, molekül karşılaştırılabilirliğini elde etmek için sıralı kurallara ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenlerle, bu tanımlayıcılar hızlı veri tabanı taramasına uygun değillerdir. Temel kullanımları moleküler yapılar ve reseptör aracılı biyolojik aktiviteler arasındaki ilişkinin aranmasıdır.

Moleküler tanımlayıcıların hesaplanması için bir dizi ticari yazılım programları geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları Tablo R.6-1’da alfabetik sırada verilmiştir. .

Tablo R.6- 1 Moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında sık kullanılan yazılım paketleri

|  |  |
| --- | --- |
| Yazılım | Açıklama |
| Accord for Excel  Accelrys Inc., San Diego, CA, ABD | Kimyasal yapıları ele almak için Accord Kimya Motoru kullanan ve bir kayıttaki bileşiğin yapısına dayanarak kimyasal hesaplamalar yapmak için bir dizi eklenti içeren bir yazılımdır.  <http://www.accelrys.com/products/accord> |
| ADAPT  Prof.P.C. Jurs, PennState Üniversitesi, Üniversite Park, PA 16802, ABD | Tanımlayıcı oluşturma (topolojik, geometrik, elektronik ve fiziko-kimyasal tanımlayıcılar), değişken seçimi, regresyon ve yapay nöral ağ modellemesi içeren bir QSAR yazılımıdır.  <http://zeus.chem.psu.edu> |
| CODESSA  Semichem Inc. – 7204 Mullen, Shawnee, KS 66216, ABD | Regresyon modelleme ve değişken seçimi için yazılımlar içeren, birkaç topolojik, geometrik, yapısal, termodinamik, elektrostatik ve kuantum-kimyasal tanımlayıcısının hesaplanması.  <http://www.semichem.com> |
| DRAGON  Talete srl, via Pisani 13, 20124 Milano, İtalya | Moleküler geometrilerden (topolojik, geometrik, WHIM, 3D-MoRSE, moleküler profilleri) birkaç moleküler tanımlayıcı setinin hesaplanması.  <http://www.talete.mi.it> |
| GRIN/GRID  Moleküler Keşif Ltd. – West Way House, Elms Parade, Oxford  OX2 9LL, İngiltere | Grid noktalarındaki GRID ampirik kuvveti hesaplar. |
| HYBOT-PLUS  Prof. O. Raevsky – Rusya Bilim Akademisi, IPAC. | Hidrojen bağlarının ve serbest enerji faktörlerinin ölçülmesi.  <http://www.ipac.ac.ru/qsar/index.htm> |
| MOLCONN-Z  Prof. L.H. Hall – 2 Davis Street, Quincy, MA 02170, ABD | MOLCONN-X’in halefi olan MOLCONN-Z elektrotopolojik ve ortogonalize endeksler dahil, en çok bilinen topolojik tanımlayıcıları hesaplar. Son sürüm: 3.0.  <http://www.eslc.vabiotech.com/molconn/manuals/310s/preface1.html> |
| OASIS  Matematiksel Kimya Laboratuvarı. Prof. O. Mekenyan –Bourgas Üniversitesi, 8010 Bourgas, Bulgaristan | Sterik, elektronik ve hidrofobik tanımlayıcıların ölçülmesi.  <http://www.oasis-lmc.org> |
| POLLY  Prof. S. Basak -  Minnesota Üniversitesi, 5013 Miller Trunk  Highway, Duluth, MN 55811, ABD | Topolojik bağlanırlık endeksinin hesaplanması. |
| SYBYL/QSAR  Tripos Inc. – 1699 South Hanley Rd., St.Louis, MO 63144-2913, ABD | Birkaç QSAR yazılımları da dahil, EVA tanımlayıcıları, CoMFA ve CoMSIA  Alanlarının hesaplanması için SYBYL modülü.  <http://www.tripos.com> |
| TSAR    Accelrys Inc., Sa n Diego, CA, ABD (Önceden, Oxford Molecular Ltd, İngiltere) | Moleküler ve yerine geçen özellik ölçümü ile birlikte istatistik ve veri tabanı fonksiyonları. TSAR 3D paketi içerisinde.  <http://www.accelrys.com> |

Aşağıdaki bölümler çeşitli halka açık veya ticari hesaplamalı yazılımlar/veri tabanlarını kısaca gözden geçirmektedir. Her bir yazılımın, belirli sonlanma noktalarının yasal açıdan değerlendirmeleri için kullanımı ve yorumu hakkında rehberlik yapmak bu belgenin kapsamı dışındadır.

#### CEFIC tarafından geliştirilmiş hesaplamalı yazılımlar

Ambit

Ambit (<http://ambit.acad.bg>), araştırılabilir veri tabanları ile gruplandırma ve uygulanabilirlik alanı değerlendirme yazılımları da dahil QSAR uygulamaları ve veri yönetimi için ücretsiz bir yazılımdır. AMBIT veri tabanı kimyasal yapıları, CAS gibi belirleyicilerini, INChI sayılarını, moleküler tanımlayıcılar gibi özelliklerini, tanımlayıcılarla birlikte deneysel verileri ve literatür kaynakçalarını muhafaza etmektedir. Veri tabanı, QSAR modellerini de muhafaza edebilir. Ayrıca bu yazılım, bir grup 2D ve 3D moleküler tanımlayıcı oluşturabilir. Arama seçenekleri; isim, CAS numarası, SMILES, altyapı ve yapı tabanlı benzerlik ve kimyasal belirleyici (deneysel özellik, moleküler tanımlayıcı) ile arama arasındaki yelpazede yer almaktadır. AMBIT Buluşu, çok çeşitli yöntemler önererek kimyasal gruplandırma yapar ve QSAR uygulanabilirlik alanını değerlendirir: tanımlayıcı boşluğa dayanan istatistiksel yöntemler; Verhaar ve Cramer sınıflandırma şemaları gibi mekanik anlayışa dayalı yaklaşımlar ve yapısal benzerliğe dayalı birkaç yaklaşım. Ambit, CEFIC LRI projesinin sağladığı kaynak ile Ideaconsult Ltd (Sofya, Bulgaristan) ve Procter & Gamble (Dr Joanna Jaworska) tarafından ortaklaşa geliştirilmiştir.

#### ECB tarafından geliştirilmiş/uygulanan hesaplamalı yazılımlar

Danimarka QSAR veri tabanı

Danimarka Çevre Koruma Ajansı (EPA), çok geniş bir yelpazede yer alan farklı sonlanma noktaları için yaklaşık 166000 organik kimyasal için 70 model ile yapılan (Q)SAR öngörüleri için bir veri tabanı oluşturmuştur. Bu veri tabanının indirilmiş versiyonunun internetten ulaşılabilir versiyonu (1.1.2004 itibari ile) <http://ecbqsar.jrc.it> adresinde bulunmaktadır. Modelin uygulanabilirlik alanı içinde mi yoksa dışında mı olduğuyla ilişkili olarak bütün MultiCase öngörüleri hakkında basit evet/hayır beyanı ile birlikte her bir kimyasal için yaklaşık 60 model öngörü içermektedir. Yapı (altyapı/tam eşleşme) arama, kimlik (CAS sayısı, isim) arama ve parametre (sonlanma noktası) arama dahil, farklı tip aramalar mümkündür. (Q)SAR modelleri, fiziko-kimyasal özellikler, davranış, ekotoksisite, emilim, metabolizma ve toksisite için sonlanma noktalarını kapsamaktadır.

Toxtree

ECB sözleşmesi kapsamında Ideaconsult Ltd. tarafından geliştirilmiş olan Toxtree, yapısal kurallar uygulayarak farklı tipte toksik zararlılıkları tahmin eden ücretsiz ulaşılabilen bir uygulamadır (http://ecb.jrc.i t/qsar/qsar-tools). Toxtree, Verhaar şeması (Verhaar *ve ark*, 1995) ve Cramer karar ağacı (Cramer *ve ark.*, 1978) uygulama seçeneklerini de içermektedir.

Cramer sınıflandırma şeması (ağacı), Toksikolojik Kaygı Eşiği (Cramer *ve ark.*, 1978) tahmini yapmak için kimyasalların yapılandırılması açısından muhtemelen en iyi bilinen yaklaşımdır. Ağaç, test için önceliklerin oluşturulması için öncelikle kimyasal yapılara ve toplam insan alımı tahminlerine dayanmaktadır. İşlem, metabolik etkisizleştirme ve etkinleştirme, toksisite verileri ve geleneksel gıdaların bir bileşeni veya bir endojen metabolit olarak bir maddenin varlığı için bilinen yolları kullanmaktadır. Maddeler aşağıdaki üç sınıftan birinde sınıflandırılırlar:

**Sınıf 1**, bilinen metabolik yola ve düşük oral toksisite düzeyi düşündüren zararsız son ürünlere sahip basit kimyasal yapıdaki maddeleri kapsamaktadır;

**Sınıf 2,** orta derecedeki maddeleri kapsar. Sınıf 1’deki maddelerden daha zararlı maddelere sahipken Sınıf 3’deki gibi toksisite düşündüren yapısal özellikler içermezler;

**Sınıf 3,** ilk bakışta güvenli olduğu izlenimine izin vermeyen hatta belirgin bir toksisite düşündüren yapılara sahip maddeleri içermektedir.

Verhaar şeması, sucul organizmalara olan akut toksisite için kimyasalların etki şeklini dört gruba ayırmak için yaygın olarak kullanılan bir şemadır: kutupsuz narkotikler, kutuplu narkotikler, reaktif kimyasallar ve özel etkili kimyasallar (Verhaar *ve ark*., 1995).

Toxmatch

Kimyasal benzerlik sıklıkla yapısal benzerlik olarak algılanmaktadır, fakat kimyasalları fiziko-kimyasal, topolojik, geometrik ve yüzey özelliklerine göre karakterize etmek için birçok yöntem bulunmakta olup, bu sayısal semboller sözde benzerlik indeksleri kullanılarak karşılaştırma yapılması için elverişlidirler. Dolayısıyla, benzerlik indeksleri, benzerlik indekslerinin özel bir durumunu temsil eden alt yapıların varlığına dayanmaktadır. ECB, genel ve sonlanma noktasına özel kategorilerin geliştirilmesini kolaylaştırabilen benzerlik ölçümlerinin farklı tiplerini kodlayacak bir yazılım aracı olan Toxmatch’in geliştirilmesi için talimat vermiştir. Yazılım, çapraz okumayı kolaylaştırmak için olduğu kadar ilgilenilen kimyasalın mevcut kategorilerle karşılaştırılması için de bir işlevsellik içerecektir. Cilt hassaslaştırması, cilt tahrişi, sucul toksisite ve biyobirikim dahil birkaç sonlanma noktası kullanılarak bir prototip geliştirilmektedir.

JRC QSAR Model Veri tabanı

Halen geliştirilmekte olan JRC QSAR Model Veri tabanı, ilgilenilen kimyasalları (Q)SAR modellerinin sağlam özetlerinin bir toplamı ile ilişkilendirmek için arama yapılabilen bir yazılım olacaktır. Özetler, standart bir (Q)SAR Model Raporlama Formatı (QMRF) kullanılarak bir araya getirilmektedir. JRC QSAR Model Veri tabanına <http://qsardb.jrc.it> adresinden çevrimiçi erişim için web tabanlı ara yüzü olan bir veri tabanı kullanılacaktır. Kimyasal (CAS veya EC numarası, yapı), sonlanma noktası, tanımlayıcılar ve modelin yetkilisi gibi farklı arama seçenekleri mümkün olacaktır.

DART

ECB sözleşmesi kapsamında Talete srl (Milano, İtalya) tarafından geliştirilen DART (Sıralama Teknikleri ile Karar Analizi), kimyasalların risk değerlendirmesi için öncelik sıralamasının desteklenmesinde kullanımı kolay bir yazılımdır. DART içerisinde, kabaca toplu düzende (veya çift skorlama) ve kısmi düzende sıralama (Hasse diyagramı tekniği) olarak ikiye ayrılan farklı sıralama çeşitleri uygulanmaktadır. Sıralama yöntemleri deneysel ve/veya tahmin edilen verilere uygulanabilir.

Bu yöntemler, kimyasalların birden fazla kriter temelinde sıralanması için kullanılabilir. Toplu düzende sıralama yöntemleri durumunda, farklı kriter değerleri bir küresel sıralama indeksi ile birleştirilir ve kimyasallar sıralama indeksinin sayısal değerine göre ardışık olarak dizilir. Bu, her bir kriterin (değişkenin), her bir kimyasalın gerçek değerini 0 ile 1 arasında bir değere dönüştüren keyfi bir fonksiyon kullanılarak bağımsız olarak dönüştürülmesini gerektirmektedir. DART içerisinde, kullanıcıya sıralama işleminde kullanılan her bir kriter için en iyi durumu açıkça tanımlayabilme olanağı sağlayan toplam 19 farklı tipte fonksiyon uygulanmaktadır. Bir ağırlıklandırma şeması da uygulanmaktadır. Algoritmaların hepsi eksik veri varlığında da uygulanabilir. Yazılım, kullanıcıya temel istatistikleri oluşturmak için olanak tanır ve analizlerin sonuçlarını görüntülemek için kolay kullanımlı grafiksel bir kullanıcı ara yüzü sağlar. Daha gelişmiş özellikler, dejenerasyon, kararlılık ve ayırıcı güç açısından birkaç sıralama indeksinin hesaplanmasını içermektedir.

#### OECD tarafından geliştirilmekte olan hesaplamalı yazılımlar

QSAR Uygulama Yazılımı

Pilot versiyonu halen geliştirilmekte olan OECD QSAR Uygulama Yazılımı, mevcut bir dizi aracı birleştiren bir uygulama olduğu kadar bir kullanıcıya aşağıdakileri yapma olanağı sağlayan mevcut (Q)SAR modellerinin bir kütüphanesi olacaktır:

- Tekli kimyasallar için tahmin yapmak ve kullanıcının tahmin etmek istediği uygun sonlanma noktaları için uygun alanı kapsayan tüm modeller için tüm (Q)SAR tahminlerinin sonucunu almak.

- kullanıcının tahminin hangi yasal amaç için kullanılabileceğine karar verebilmesi için OECD geçerli kılma prensiplerine göre geçerli kılınmış model hakkında özet bilgi almak. (Q)SAR modelleri, OECD geçerli kılma prensipleri doğrultusunda geçerli kılındıkları hakkında bilgi ile birlikte üye ülkelerden geldiği sürece yazılıma eklenecektir.

- (Q)SAR tahminleri ile birlikte analogların bir listesini almak.

- Metabolit etkinleştirme/detoksifikasyon bilgileri için tahminler almak.

Yazılım, bu bölümde tanımlanan bir dizi halka açık aracı birleştirecek ve halen OECD düzeyinde tartışılmakta olan esnek iş akışına göre bunları kullanıcı için ulaşılabilir duruma getirecektir. Kullanıcı, yazılımı, Kısım R.6.2.3 ve kısım R.6.2.4’de açıklanan aşamalı yaklaşımı uygulamak için kullanabilecektir.

#### US-EPA tarafından geliştirilen hesaplamalı yazılımlar

AIM

Analog Belirleme Metodolojisi (AIM), halka açık test verileri olan kimyasal analogları belirleyerek çapraz okuma ve kimyasal gruplandırmayı kolaylaştırmak amacıyla ABD Çevre Koruma Ajansı tarafından geliştirilmiştir. AIM, yapıya dayalı olarak kimyasal analogları belirleyen web tabanlı bir bilgisayar yazılımıdır. Yazılım aynı zamanda kullanıcıya yakın ilişkili kimyasal(lar) hakkında halka açık deneysel veri için imleç veya bağlantılar da sağlamaktadır.

AIM, halka açık bazı toksisite verileri olan 31031 bileşiği içeren geçerli bir veri tabanından kimyasal analogları belirlemektedir. AIM, analog bileşikleri belirlemek için, önceden tanımlanmış 645 parça ve düzeltme faktörü içeren bir seti kullanarak parça temelli bir arama yöntemi ve farklı tip yapısal özellikler için belirlenmiş kurallar ve izin verilebilir yer değiştirme örüntüsü doğrultusunda yapıları yerleştirmek için bir “üç-geçiş” arama stratejisi uygulamaktadır. AIM içerisinde, yapı, SMILES veya CAS numarası ile arama yapılabilmesine rağmen kimyasal ad ile yapılamamaktadır.

Yazılım, bazı tip toksisite verisine sahip analogları belirlemek için basit bir yol sağlamakta, fakat iade edilen analogları kategorize etmemekte veya sıralamamaktadır. Bu yaklaşım, hangi yapının ‘uygun’ olduğu değerlendirilen sonlanma noktasına bağlı olarak değişebileceğinden, belirli bir analoğun belirli bir değerlendirme için ne zaman uygun olduğunun belirlenmesini kullanıcının ihtiyacına bırakmıştır.

Mevcut test verilerine bağlantı imleçleri şeklinde ulaşılabilir. Veri, herhangi bir şekilde yapılandırılmamış olup, analiz için Excel veya diğer yazılımlara indirilemez. Bazı bağlar genel internet sayfalarını işaret etmektedir, örn., RTECS ana sayfası; böylece mevcut bilgiyi alabilmek için kullanıcının uygun lisansları alması gerekebilir. Diğer bağlantılar kullanıcıyı doğrudan veri kaynağına götürmektedir. Böylece imleç, kimyasal için bir kayıt olduğunu bildirmekte fakat her zaman özel tip verinin mevcut olduğunu göstermemektedir.

AIM, kullanıcıların çoklu kimyasalları hızlı bir şekilde kategorize etmelerine, mevcut kaynaklara odaklanmaya, çapraz okumayı kolaylaştırmaya ve akıcı bir değerlendirme egzersizine olanak sağlar.

OncoLogic®

Kanser Uzman Sistemi veya OncoLogic® kimyasalların kansere neden olma potansiyellerini değerlendiren bir uzman sistemdir. OncoLogic®, EPA Kirlilik Önleme ve Toksik Ofisi (OPPT) ile LogiChem, Inc. arasındaki işbirliği anlaşması kapsamında geliştirilmiştir. Kimyasalların karsinojenite potansiyellerini, SAR analiz kurallarını uygulayarak ve etki mekanizması hakkında ne bilindiğini ve epidemiyolojik insan çalışmalarını da dahil ederek öngörmektedir. OncoLogic®, çıkarsama çizgisini tıpkı insan uzmanların yapabileceği gibi gösterme yeteneğine de sahiptir. Bileşiğin yapısı hakkında uygun bilgi sağladıktan sonra, potansiyel karsinojenite hakkında değerlendirme ve değerlendirme sonuçlarına ulaşmak için bilimsel çıkarsama üretilir. Bu bilgiler, kimyasalın kanser oluşturma potansiyeli ile ilgili ayrıntılı gerekçe sağlar. Kanser Uzman Sistemi, lifleri, metalleri, polimerleri ve farklı kimyasal yapılara sahip organik kimyasalları değerlendiren dört alt sistemden oluşmaktadır. OncoLogic® Kanser Uzman Sistemi, daha önceden yalnızca LogiChem, Inc. tarafından dağıtılmıştır. US-EPA yakın zamanda sistem haklarını satın almış ve bugün halka ücretsiz dağıtımı için sistemi güncellemektedir (Dr Yin-tak Woo ile iletişim kurarak elde edilebilir; e-posta: woo.yintak@epa.gov).

ECOSAR

ECOSAR, kimyasalların sucul organizmalara (balık, su piresi, yeşil algler) toksisitesini öngörmek için sınıfa özel, log Kow tabanlı bir dizi QSAR kullanmaktadır. QSARlar, sanayi tarafından ABD Çevre Koruma Ajansına (US-EPA) gönderilmiş olan ölçülmüş test verilerine dayanarak kimyasal sınıflar için geliştirilmiştir. ECOSAR, birkaç durumda uyarılar üretmektedir (örn. suda çözünürlük çok az olduğunda veya öngörü eğitim setindeki log Kow sınırları dışındaysa). Yazılım US-EPA’dan ücretsiz elde edilebilir. (<http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm> adresinden indirilebilir).

EPI Suite

EPI (tahmin programı ara yüzü) Suite programı, çevresel ve fiziksel/kimyasal özelliklerin öngörüsü hakkındaki bir dizi tahmin modelini uygun bir ara yüzde bir araya getirmektedir. EPI Suite US-EPA internet sitesinden ([http://www.epa.gov/oppt/e xposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/e%20xposure/pubs/episuite.htm)) ücretsiz olarak elde edilebilir. Bu modeller KowWin (log Kow tahmini için ), AopWin (gaz fazı reaksiyon hızının öngörüsü için), HenryWin (Henry Kanunu sabiti için), MPBPVP (erime noktası, kaynama noktası ve buhar basıncını öngörmek için), WsKow (suda çözünürlük ve log Kow tahmini için), Hydro (belirli organik sınıflar için hidroliz hızı sabitlerini tahmin etmek için), DermWin (dermal geçirgenlik katsayısının (Kp) tahmini için), ECOSAR (yukarıda açıklandı) ve BCFWin (biyoyoğunlaşma faktörünü tahmin etmek için) içermektedir. EPI Suite, bir kimyasalın model bir nehir veya gölden atmosfere uçuculuk hızını olduğu kadar kanalizasyon arıtma tesisinde beklenen akıbetini ve III. düzey uçuculuk modelini de tahmin eder.

Ticari yazılımlar

Çok çeşitli ticari yazılımlar bulunmaktadır, bunlardan birkaçı aşağıda açıklanmıştır. Mevcut yazılımların bazıları bir ECETOC Çalışma Kolu (ECETOC, 2003) tarafından değerlendirilmiştir.

Leadscope®

Leadscope®, Leadscope Inc. ( <http://www.leadscope.com>) tarafından geliştirilmiş ve ticari amaçla kullanılmış bir veri yönetim ve veri madenciliği aracıdır. Ek veri setleri ithal etmek ve 27000 kimyasal parmak izi temelinde mevcut veri tabanlarıyla karşılaştırmak mümkündür. Kimyasalların ve verilerin kümelenmesi, yapısal kuralların çıkarılması, QSAR modellerinin geliştirilmesi ve kimyasal kategorilerin geliştirilmesi gibi işlevselliklere olanak tanımak için bir dizi istatistiksel algoritmalar da yerleştirilmiştir. Fonksiyonel grupları, kimyasal gruplandırmayı ve farmakoforları temsil eden 27000’den fazla kimyasal parmak izi içeren eşsiz bir kimyasal hiyerarşiye sahiptir.

Yazılım, toksisite veri tabanı ve/veya bilinen ilaç veri tabanı ile birlikte satın alınabilir. Toksisite veri tabanı, FDA PAFA Veri tabanı, ABD Ulusal Toksikoloji Programı (NTP), RTECS® ve DSSTox Karsinojenite Potansiyeli Veri tabanı (CPD B) da dahil bir çok kaynaktan 160000den fazla kimyasal yapıyla ilgili bilgi içermektedir. Veri tabanı, subkronik karaciğer, karsinojenite, genetik toksisite, üreme ve tahriş gibi akut ve çoklu doz çalışmalarını da içeren bir dizi sonlanma noktasını kapsamaktadır. Veri tabanında, yapı (alt yapı veya benzerlik), çalışmanın tipi, toksik etki, türler, cinsiyet, dozaj, maruz kalmanın süresi ve hangi yolla maruz kalındığı kullanılarak arama yapılabilir. Sonuçlar incelenebilir ve Excel dosyası gibi uygun formatlarda verilebilir.

Derek

Derek, yapı-toksisite ilişkisi hakkında bilgi ile etki mekanizması ve metabolizmayı anlama gerekliliğinin önemi ile birlikte oluşturulmuş bir bilgi tabanlı uzman sistemidir (EC, 2001; Sanderson ve Earnshaw, 1991; Judson, 2002). Kar amacı gütmeyen bir hayır kurumu olan Lhasa Ltd. tarafından geliştirilmiş ve pazarlanmaktadır (<http://www.lhasalimited.org>).

Derek içerisinde çok çeşitli toksikolojik sonlanma noktasını kapsayan 504’den fazla uyarı bulunmaktadır. Bir uyarı toksikofordan (toksisiteden sorumlu olduğu bilinen veya düşünülen bir alt yapı) oluşmakta olup literatür kaynakçaları, yorumlar ve örnekler ile ilişkilidir. Derek bilgi tabanı çok geniş bir yelpazede yer alan toksikolojik sonlanma noktalarını kapsamakta, fakat asıl gücü mutajenite, karsinojenite ve cilt duyarlaştırılmasında yatmaktadır. Derek’de yer alan bütün kurallar ya bir kimyasal sınıfın etki mekanizması ile ilişkili hipotezlere veya gözlenmiş genel ilişkilere dayanmaktadır. Kuralların geliştirilmesinde kullanılan bilgiler, yayınlanmış verileri ve sanayideki toksikolojik uzmanlar, düzenleyici kişiler ve akademiden önerileri içermektedir. Toksisite öngörüleri iki işlemin bir sonucudur. Program önce, sorgulanan yapıdaki bilgi tabanlı eşleştirilmiş toksikoforlarda herhangi bir uyarı olup olmadığını kontrol eder. Daha sonra çıkarsama motoru bir yapının toksik olma olasılığını değerlendirilir. Güvencenin dokuz düzeyi bulunmaktadır: kesin, olası, mantıklı, çelişkili, şüpheli, beklenmedik, imkansız, açık, karşı çıkılmış. Çıkarsama modeli aşağıdaki bilgileri dikkate almaktadır: a) toksikolojik sonlanma noktası; b) sorgulanan yapıdaki toksikoforlarla eşleşen uyarılar; c) sorgulanan yapı için hesaplanmış fiziko-kimyasal özellik değerleri; ve d) bilgi temeli kapsamında sorgulanan yapı ve destekleyici örnek arasında kesin eşleşme varlığı.

Diğer bir Derek uygulaması ise, hem ana bileşik hem de metabolitleri için toksisite öngörülerine olanak sağlamak için Meteor sistemi ile birleşmesidir.

HazardExpert

HazardExpert, CompuDrug Limited (<http://www.compudrug.com>) tarafından geliştirilmiş Pallas yazılımının bir modülüdür. Toksisite öngörülerinin yanında, logP and pKa hesaplaması aracılığıyla bileşiğin biyoyararlılığını ve biyobirikimini de dikkate alır. Sistemin olağan bilgi temeli, US-EPA (Brink ve Walker, 1987) raporuna ve CompuDrug Limited tarafından toplanan bilimsel bilgiye dayanmaktadır. Programın kural tabanlı sistemi açık mimariye sahiptir ve kullanıcıya toksisite tahmininin dayandığı veriyi anlama, genişletme, düzenleme veya optimize etme olanağı sağlar. Aşağıdaki sonlanma noktalarını kapsamaktadır: onkojenite, mutajenite, teratojenite, membran tahrişi, duyarlaştırma, immünotoksisite ve nörotoksisite. Programın bir kullanım alanı da, MetabolExpert system (Pallas yazılımının bir diğer modülü) ile bağlantılı olarak ana bileşiğin ve metabolitlerinin toksisitesini öngörmektir.

TOPKAT

TOPKAT, Accelrys, Inc ( http://www.accelrys.com) tarafından geliştirilmiş, çok farklı sonlanma noktaları için bir takım QSAR modellerini kapsayan bir istatistiksel sistemdir. Güncel olarak, aşağıdaki sonlanma noktaları için 16 modül bulunmaktadır: aerobik biyobozunabilirlik, Ames mutajenite, *Daphnia magna* EC50, gelişimsel toksisite, yassı kafalı golyan balığı LC50, FDA kemirgen karsinojenitesi, NTP kemirgen karsinojenitesi oküler tahriş, logKow, tavşan cilt tahrişi, sıçan kronik LOAEL, sıçan inhalasyon toksisitesi LC50, sıçan Maksimum Tolere edimiş Doz (MTD), sıçan oral LD50, cilt duyarlaştırma ve *Kanıtın Ağırlığı* kemirgen karsinojenite (Cronin *ve ark*, 2003).

TOPKAT modelleri tipik olarak, literatürden elde edilmiş geniş bir toksikolojik bilgi veri setinin analizine dayanmaktadır. Kullanılan moleküler tanımlayıcılar yapısal (örn. moleküler kütle, biçim, simetri), topolojik ve elektrotopolojik endeksleri içermektedir. QSARlar, sürekli sonlanma noktaları için regersyon analizi kullanılarak, kategorik veriler için farklılık analizi kullanılarak geliştirilmiştir (Enslein, 1988). TOPKAT küme modunda da çalışmaktadır. Patentli Optimal Öngörü Boşluğu (OPS) geçerli kılma yöntemi uygulayarak öngörüdeki güveni tahmin etmektedir. OPS, modelin uygulanabilir olduğu eşsiz birçok değişkenli tanımlayıcı boşluğudur. Sorgu, bilinen bir model için OPS kapsamında olduğunda, öngörünün doğru olma olasılığı modelin çapraz geçerli kılınmış istatistiksel performansı kadar iyidir.

Yöntemlerin CASE ailesi

CASE metodolojisi ve bütün değişkenleri Klopman ve Rosenkranz (<http://www.multicase.com>) tarafından geliştirilmiştir. Çok çeşitli sonlanma noktaları ve donanım platformu için birçok model bulunmaktadır. CASE modellerinin birçok formu vardır ve sonlanma noktası ve donanım platformuna bağlı olarak yazılım farklı olarak CASE, MULTICASE, MCASE, CASETOX ve TOXALERT olarak adlandırılmaktadır.

CASE yaklaşımı parça tabanlı bir teknoloji kullanmaktadır (Klopman ve Chakravarti, 2003). Bir dizi kimyasal ve onların toksisite verilerinden oluşan bir veri tabanının hiyerarşik istatistiksel analizine dayanmaktadır. Program, çoğunlukla aktif molekülde bulunan ve bu nedenle büyük olasılıkla gözlenen etkiden sorumlu alt yapıları ortaya çıkarmaktadır. Başlangıçta, eğitim seti içerisindeki istatistiksel olarak en anlamlı alt yapıyı belirler. En büyük biyofor olarak etiketlenen bu parça, olası en fazla sayıdaki aktif molekülün etkisinden sorumlu görünmektedir. Bu biyoforu içeren aktif moleküller daha sonra veri tabanından çıkarılırlar, kalanlar ise bir sonraki biyoforu belirlemek üzere yeni bir analize gönderilirler. İşlem, ya eğitim seti içindeki tüm moleküllerin etkileri açıklanana ya da anlamlı başka alt yapı bulanamayana kadar tekrarlanır. Program daha sonra, belirli bir biyofor içeren her bir molekül seti için, modülatör olarak adlandırılan ve konjenerik moleküllerin indirgenmiş setleri içinden QSAR türetmek için kullanılacak ek parametreler belirler.

Modülatörler, biyofora atfedilebilir etkiyi anlamlı olarak arttıran veya ortadan kaldıran, HOMO/LUMO enerjileri, logP, suda çözünürlük, hidrojen verici/alıcılarının konumu, biyofor bakımından biyofilik olan merkezler, vs. gibi bazı alt yapılardan veya fiziko-kimyasal parametrelerden oluşmaktadır. QSARlar daha sonra bu modülatörlerle gerçekleştirilmektedir. Eğitim işlemi sırasında programın elde ettiği bilgi daha sonra eğitim seti içinde yer almayan yeni kimyasalların biyolojik aktivitelerini öngörmek için kullanılabilir (ECETOC, 2003). Program, karsinojenite, mutajenite, teratojenite, tahriş, gelişimsel toksisite, akut toksisite ve biyobozunurluğun da dahil olduğu bir çok sonlanma noktasını kapsamaktadır.

TIMES

Doku Metabolizma Uyarıcısı (TIMES), seçilmiş metabolitlerin toksisitesini öngörmede metabolik uyarıcılar (bkz. Kısım R.6.1.8.6.) ve QSAR modellerini aynı platformda bir araya getirir. TIMES platformu, metabolik aktiviteyi açıklarken cilt duyarlaştırılması, mutajenite, kromozomal sapmalar ve kimyasalların ER/AR bağlama eğilimlerini öngörmek için kullanılmışlardır (<http://www.multicase.com>). Yakın zamanda, sucul türlere olan toksisiteyi öngörmek için modeller dahil etmiştir (OASIS/TIMES). OASIS/TIMES, iki tip toksikokimyasal alan açısından akut toksisiteyi modellemek için bir yaklaşım kullanır: geri dönüşebilir (kovalent olmayan) etkili kimyasallar ve geri dönüşemez kovalent biyoreaktif kimyasallar.

TerraQSAR™

TerraQSAR™ (<http://www.terrabase-inc.com>), organik bileşiklerin biyolojik etkilerini ve fiziko-kimyasal özelliklerini öngörmek için kullanılan hesap programlarının bir derlemesidir. Bir olasılıksal nöral ağ (PNN) metodolojisi kullanarak geliştirilen mevcut modeller şunlardır: *Daphnia magna* için DM 24 hr EC50, E2-RBA östrojen reseptör bağlayıcı eğilim (RBA), yası kafalı golyan balığı (*Pimephales promelas* ) için FHM 96-h LC50, log P oktanol/su üleşim katsayısı, OMAR fare ve sıçan oral LD50, RMIV sıçan ve fare intravenöz LD50 ve SKIN (cilt tahrişi için potansiyel bir model).

#### Metabolizmanın değerlendirmesine yardımcı yazılımlar ve veri tabaları

Metabolizmanın değerlendirilmesinde yardımcı olmaları amacıyla çok çeşitli veri tabanları ve yazılım gereçleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıdaki paragraflarda vurgulanmıştır. Daha ayrıntılı bilgi için literatür derlemeleri mevcuttur (Payne, 2004). Bu yazılımların kullanımı ve yorumlanması ile ilgili rehberlik bu belgenin kapsamı dışındadır.

COMPACT

Kimyasal toksisitenin bilgisayarla optimize edilmiş moleküler parametrik analizi (COMPACT) sistemi Surrey (UK) Üniversitesi’nde Lewis ve iş arkadaşları (Lewis, 2001 ve 2003) tarafından geliştirilmiştir. COMPACT, zenobiyotiklerin enzim substrat kompleksleri oluşturma ve sitokrom P450lerin CYP1A ve CYP2E alt aileleri tarafından metabolik aktivasyona uğrama yeteneklerini değerlendiren modüllere sahiptir. Sistem temel olarak Surrey Üniversitesindeki grup tarafından kurum içi kullanılmakta olup, ticari veya kamu kullanımı mevcut değildir.

META

META sistemi, Klopman ve Tu (1999) tarafından Case Western Reserve Üniversitesinde (OH, ABD) geliştirilen ticari bir yazılımdır. Potansiyel enzimatik atakların yerini ve bu tip metabolik dönüşümlerle oluşan kimyasalların doğasını öngörme yetisine sahip bir uzman sistemdir. Program, zenobiyotik metabolizma alanında uzman kişiler tarafından, bilinen metabolik yolakları öngörmek için yapılmış biyodönüşüm işlemcilerinin sözlüklerini kullanmaktadır. Bir sorgulama yapısı girilir ve program, saptanan fonksiyonel gruplara göre biyodönüşüm işlemcisi uygular. Her bir biyodönüşümden sonra, kararsız atom dizilimlerini saptamak için reaksiyon ürünü üzerinde kuantum mekanik hesaplamaları kullanılarak bir kararlılık kontrolü yapılır. Program daha sonra, oluşan kararlı metabolitleri değerlendirir ve atılabilir oldukları düşünülen suda çözünür metabolitler oluşana kadar bunları daha da fazla dönüştürmek için girişimde bulunur.

MetabolExpert

MetabolExpert, bir veri tabanı, bir bilgi temeli ve birkaç öngörü aracından oluşan ticari bir yazılımdır (Darvas, 1987). Temel biyodönüşüm veri tabanı, uzmanlar tarafından literatürden türetilmiş olan *eğer öyleyse* kuralları şeklinde geliştirilen 179 biyodönüşüm içermektedir.

Meteor

Meteor, sorgulanan kimyasal yapının metabolik akıbetini öngörmek için yapı-metabolizma kurallarını bilgi temelli kullanan ticari bir yazılımdır. Sistem, Lhasa Ltd. (Leeds, UK) tarafından geliştirilmiş ve pazarlanmakta olup toksisite öngörüsü için Derek sisteminden dönüştürülmüştür (Greene *ve ark*, 1999). Meteor’un biyodönüşüm kuralları, reaksiyon veri tabanına basit girişlerden daha çok genel reaksiyon tanımlayıcılarıdır. Meteor, fazla öngörüyü sınırlandırmak için, yüksek düzeyde çıkarsama belleği kullanan sayısal olmayan kanıtlama sistemine dayalı birleştirilmiş çıkarsama motoruna sahiptir. Çıkarsama modeli sisteme oluşan biyodönüşüm olasılığını değerlendirme ve potansiyel olarak rekabet eden biyodönüşümler arasında karşılaştırma yapma olanağı sağlamaktadır. Kullanıcı, bir dizi mevcut arama düzeylerindeki sorguları analiz etmeyi seçebilir. Yüksek olasılık düzeyinde, sergilemek için sadece daha olası biyodönüşümler gerekmektedir. Bu sistem aynı zamanda, kullanıcıların kendi (şahsi) kurallarını ekleyebilmeleri için bilgi temelli bir editöre sahiptir. Metabolik ağaç aranabilir ve belirli moleküler kütlesi veya moleküler formülü olan metabolitler vurgulanabilir. Oluşturulan ağaç aynı zamanda yapısal olarak da aranabilir. Münferit biyodönüşümler kapsamlarının genellenmiş grafiksel açıklamaları ile izlenebilirler. Silsileleri otomatik olarak oluşturmak ve münferit olarak seçilmiş biyodönüşümden metabolitler oluşturmak mümkündür. Sadece faz I veya faz II biyodönüşümleri aramak da mümkündür. Ayrıca, meteorun, düşük lipofilik özelliklerinden dolayı oluşması muhtemel olmayan biyodönüşümleri belirlemek için ClogP ile bir bağlantısı da bulunmaktadır.

CATABOL

CATABOL, kimyasalların biyobozunabilirliklerinin kantitatif değerlendirmesi için, biyobozunurluk yolaklarını uyararak ve kimyasalların biyobozunurluk yolakları boyunca stabil bozunmuşların fiziko-kimyasal ve toksik sonlanma noktalarını öngörerek mekanik bir yaklaşım uygulamaktadır. CATABOL’ün kalbi, hiyerarşik olarak dizilmiş münferit dönüşümlerin (abiyotik ve enzimatik reaksiyonlar) bir kütüphanesini içeren biyobozunabilirlik uyarıcısıdır. Katabolik dönüşümler, eğitim setindeki her bir kimyasal için uzmanlar tarafından öngörülen en mantıklı metabolik yolaklardan türetilmektedir. Dönüşüm olasılıkları, 500’den fazla kimyasalın belgelenmiş yolaklarını en iyi şekilde yeniden üretmek için ayarlanmaktadır. CATABOL’ün güncel gelişimleri farklı zaman dilimlerindeki biyobozunumun boyutunu öngörmeye yöneliktir.

TIMES

Doku Metabolizma Uyarıcısı (TIMES), biyodönüşümler ve abiyotik reaksiyonlar hakkında kapsamlı bir kütüphaneden geliştirilmiş olan kuralları kullanarak bir sorgulama molekülünden mantıklı biyodönüşüm yolakları üretmeyi amaçlayan sezgisel bir algoritmadır (Meykenyan ve ark, 2004). Dönüşüm olasılıkları belirli referans durumlara ayarlanabilmektedir ve TIMES ile metabolit oluşturulması en muhtemel olanlarla sınırlandırılabilir veya en az olasılağa sahip olanları içerecek şekilde genişletilebilir ve suda çözünürlük, log Kow ve diğer fiziko-kimyasal özellikleri de dikkate alarak, oluşturulan metabolitlerin miktarını öngörmeye olanak sağlar.

MDL Metaboliti

MDL Metaboliti (<http://mdli.com>) göz atmak için bir ara yüz içeren ticari bir veri tabanıdır. Veri tabanı, belirli ana bileşikler için yapısal metabolik veri tabanı girişlerini bir araya getirmek için birçok çalışmadan alınan bilgileri kullanır. Odak zenobiyotik bileşikler ve tıbbi ilaçların biyodönüşümüdür. Deneysel veriler *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan alınır. Yapısal bilgilere ek olarak, veri tabanı, enzim bilgileri, tür bilgileri, fizyolojik aktivite, ana bileşik toksisitesi, biyoyararlanım, analitik metodoloji, uygulama yolu, atılım yolları, kantitatif ve kalitatif randıman, ana bileşiğin CAS sayısı, ve orijinal literatür referanslarını da içermektedir.

Accelrys Biyodönüşüm veri tabanı

Accelrys Inc’dan CD ROM olarak alınabilen bu ticari veri tabanı, farmasötikleri, zirai mücadele ilaçlarını, gıda katkılarını ve çevresel ve endüstriyel kimyasalların da dahil olduğu kimyasal elemanların biyodönüşümünü kapsamaktadır. Veri tabanı, orijinal alıntılar, test sistemleri ve genel arama için çok çeşitli anahtar sözcüklerle dizinleştirilmiş ve birçok kitapta tüm yönleri ile çapraz başvuru yapılmıştır (Hawkins, 1996).

KEGG

Gen ve Genomlar için Kyoto Ansiklopedisi (KEGG), Kyoto Üniversitesi ve Tokyo Üniversitesi (<http://www.genome.jp/kegg>) tarafından geliştirilen ücretsiz bir biyobilgi kaynağıdır. KEGG projesi Mayıs 1995’de genomik bilgi ve üst düzey fonksiyonel bilgi arasındaki ilişkinin temel prensiplerini ve pratik uygulamalarını anlamak için bir yazılım sağlama niyetiyle başlamıştır.

KEGG: a) yolak ve kompleksler gibi moleküler etkileşim ağları hakkında bilgi sağlayan PATHWAY veri tabanı; b) genom sıralama projeleri ile oluşturulan genler ve proteinler hakkında bilgi oluşturan GENES veri tabanı; c) kimyasal bileşikler ve metabolik yolak hakkında bilgiler sağlayan LIGAND veri tabanı; d) EX PRESSION ve BRITE veri tabanlarında az miktarda deneysel gen dışavurum verileri; ve e) tam genomlar içindeki bütün protein kodlayan genler arasındaki aminoasit dizilim benzerlikleri hakkında bilgi içeren SSDB veri tabanından oluşmaktadır.

Minnesota Üniversitesi Biyokataliz/Biyobozunurluk Veri tabanı

Minnesota Üniversitesi Biyokataliz/Biyobozunurluk Veri tabanı (UM-BBD, <http://umbbd.ahc.umn.edu>) birincil antropojenik maddelerin mikrobiyal katabolizmaları hakkında bileşik, enzim, reaksiyon ve yolak bilgileri içermektedir. Yaklaşık on yıldan fazla süredir internet üzerinden ulaşılabilmektedir ve 4 yolaktan hemen hemen 150 yolağa çıkmıştır. Şimdi 900den fazla bileşik, 600den fazla enzim, 1000den fazla reaksiyon ve yaklaşık 350 mikroorganizma girişi hakkında bilgi içermektedir.

Yolak bilgilerinin yanı sıra, Biyokimyasal Periyodik Tablo (<http://umbbd.ahc.umn.edu/periodic>) ve bir Biyobozunum Yolağı Öngörü Sistemi (PPS) (<http://umbbd.ahc.umn.edu/predict>) de bulunmaktadır.

### QSAR Model Raporlama Formatı (QMRF)

#### QMRF – versiyon 1.2[[9]](#footnote-9)

Lütfen ilgilenilen model için QMRF üzerindeki alanları doldurunuz. Eğer alan sizin tanımladığınız modele uygun değilse veya istenilen bilgiyi alamıyorsanız, lütfen “bilgi yok” olarak yanıtlayınız. Sağladığınız bilgi seti (Q)SARların yasal değerlendirmelerini kolaylaştırmak için kullanılacaktır. Bu amaçla, QMRFın yapısı, (Q)SAR modellerinin yasal amaçları için, OECD geçerli kılma prensiplerini olabildiğince çok yansıtacak şekilde düzenlenmiştir. Sizi, bir dizi QMRF alanında size yardımcı olabilecek OECD “Yapı-Aktivite İlişki modellerinin Geçerli kılınması Hakkında Rehber Döküman”a başvurmaya davet ediyoruz (OECD, 2007).

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | **QSAR tanımlayıcısı** |
| 1.1. | **QSAR tanımlayıcısı (başlık):** *Uygun anahtar sözcüğü içeren model için kısa ve belirleyici bir başlık bul. Olabilecek bazı anahtar sözcükler: modellenen sonlanma noktası (alan 3.2’de belirtildiği gibi, önerilir), modelin adı, modelleyenin adı, modeli kodlayan yazılımın adı. Örnekler: “Biyobozunum için BIOWIN 1”;*  *“TOPKAT Cilt Tahrişi Asiklikleri (Asitler, Aminler, Esterler) MOD v SEV Modeli”.* |
| 1.2. | **İlişkili diğer modeller:** *Eğer uygunsa, mevcut QMRF’da tanımlanan model ile ilişkili herhangi bir model belirle. Örnek: TOPKAT Cilt Tahrişi Asiklikleri (Asitler, Aminler, Esterler) NEG/MLD v MOD/SEV Modeli” 1.1’de söz edilen: “TOPKAT Cilt Tahrişi Asiklikleri (Asitler, Aminler, Esterler) MOD v SEV Modeli” ile ilişkilidir.* |
| 1.3. | **Modeli kodlayan yazılım:** *Eğer uygunsa, modeli uygulayan yazılımın adını ve versiyonunu belirt. Örnekler: “BIOWIN v. 4.2 (EPI Suite)”; “TOPKAT v. 6.2”.* |
| 2. | **Genel bilgiler** |
| 2.1. | **QMRF tarihi:** *QMRF düzenleme tarihini bildir (ay/yıl). Örnek: “5 Kasım 2006”.* |
| 2.2. | **QMRFı yazan(lar) ve iletişim bilgileri:** *QMRF (QMRFın ilk versiyonu) üzerinde yazan(lar)ın adını ve iletişim bilgilerini göster.* |
| 2.3. | **QMRF güncelleme(ler)sinin tarihleri:** *Bütün QMRF güncellemelerinin tarihini (gün/ay/yıl) göster. QMRF, yeni bilgilerin eklenmesi (örn. kısım 7’ye yeni geçerlilik çalışmalarının eklenmesi), bilgilerin düzeltilmesi gibi birçok nedenle güncellenebilir.* |
| 2.4. | **QMRF güncelleme(ler)si:** *QMRF güncelleyen yazar(lar)ının adını ve iletişim bilgilerini göster (bkz. alan 2.3) ve hangi kısımların ve alanların değiştirildiğini listele.* |
| 2.5. | **Model geliştirici(ler) ve iletişim bilgileri:** *Model geliştirici(ler)nin/yazan(lar)ın adını ve ilgili iletişim bilgilerini göster; mümkünse yazışmadan sorumlu yazarın iletişim bilgilerini bildir.* |
| 2.6. | **Model gelişimi ve/veya yayın tarihi:** *Mevcut QMRFda tanımlanan modelin duyurulduğu/yayınlandığı yılı bildir.* |
| 2.7. | **Temel bilimsel makale ve/veya yazılım paketlerine başvurular:** *Eğer varsa, orijinal makalelere temel bibliyografik başvuru(lar)ı, model gelişimini ve /veya yazılım uygulamasını açıklayarak bildir. Orijinal deneysel veriler ve ilgili modeller gibi diğer herhangi bir başvuru 9.2 “Bibliyografi” alanında bildirilebilir.* |
| 2.8 | **Model hakkındaki bilginin bulunabilirliği:** *Modelin tescilli olup olmadığını göster ve eğer mümkünse, model hakkında hangi tür bilginin açıklanamayacağını veya bulunmadığını belirt (örn., eğitim ve harici geçerli kılma setleri, kaynak kodu ve algoritma). Örnek: “Model tescilli değil fakat eğitim ve test setleri yok”; “Model tescilli ve algoritma ve veri setleri gizli”* |
| 2.9 | **Tam olarak aynı model için başka bir QMRF bulunması:** *Tanımlamakta olduğunuz mevcut model için başka bir QMRF olduğunun farkındaysanız veya şüpheleniyorsanız bildirin. Eğer mümkünse diğer QMRFları belirtin.* |
| 3. | **Sonlanma noktasının tanımlanması – OECD Prensip 1**  *PRENSİP 1: “TANIMLANMIŞ BİR SONLANMA NOKTASI". SONLANMA NOKTASI, ölçülebilen dolayısıyla da modellenebilen herhangi bir fiziko-kimyasal, biyolojik veya çevresel etki anlamına gelmektedir. PRENSİP 1’in amacı (bir (Q)SAR tanımlanmış bir sonlanma noktası ile ilişkili olmalıdır) belirli bir modelle öngörülen sonlanma noktasının netliğini garantilemektir, çünkü bilinen bir sonlanma noktası farklı deneysel protokollerle farklı deneysel koşullar altında belirlenebilmektedir. Bu nedenle, (Q)SAR tarafından modellenen deneysel sistemin belirlenmesi önemlidir.* |
| 3.1 | **Türler:** *Modellenen sonlanma noktası için türleri göster.* |
| 3.2. | **Sonlanma noktası:** *Daha önceden tanımlanmış sınıflandırma içerisinden sonlanma noktasını seçiniz (fiziko-kimyasal, biyolojik veya çevresel etki). Eğer önceden tanımlanmış sınıflandırma ilgili sonlanma noktasını içermiyorsa, “Diğer”i seçiniz ve sonlanma noktasını bir sonraki alan 3.3’de bildiriniz.* |
| 3.3. | **Sonlanma noktası hakkında yorum:** *Modellenen sonlanma noktasını belirleyecek herhangi bir bilgiyi bu alana ekleyiniz. Eğer uygunsa sonlanma noktasını daha sonra belirleyin; örn. tür, nesil, cinsiyet, yaş veya yaşam evresi gibi test organizmasına göre; test süresi ve protokole göre; sonlanma noktasının ayrıntılı doğasına göre, v.s. eğer önceden tanımlanmış sınıflandırmada listelenmemişse ilgili sonlanma noktasını da burada belirtebilirsiniz (bkz. alan 3.2) veya aynı modelle modellenen ikinci bir sonlanma noktası hakkında bilgi ekleyebilirsiniz. Örnek: Nitrat radikal bozunma hız sabiti: kNO3*. |
| 3.4. | **Sonlanma noktası birimleri:** *Ölçülen sonlanma noktasının birimlerini belirle.* |
| 3.5. | **Bağımlı değişken:** *Modellenen bağımlı değişken ile ölçülen sonlanma noktası arasındaki ilişkiyi belirle, çünkü iki nicelik de farklı olabilir. Örnek: Modelleme amacı için bütün hız sabitleri (yani, Nitrat radikal bozunma hız sabiti KNO3) logaritmik birimlere dönüştürülmüş ve pozitif değerler elde etmek için -1 ile çarpılmıştır. Bağımlı değişken: -log (kNO3) dür.* |
| 3.6. | **Deneysel protokol:** *Deneysel veri setinin toplanması sırasında izlenen özel bir protokole (veya protokollere) için faydalı olan herhangi bir atıfta bulun .* |
| 3.7. | **Sonlanma noktası verisinin kalitesi:** *Test verisi seçimi ve değerlendirmesi hakkında ulaşılabilir bilgi sağlayınız ve modeli geliştirmek için kullanılan veri kalitesinin açıklamasını da dahil ediniz. Bu, test verisinin değişkenliği ile ilgili bilgi sağlanmasını içermektedir, yani, tekrarlanabilirlik (zaman içinde değişkenlik) ve yeniden üretilebilirlik (laboratuvarlar arasındaki değişkenlik) ve hata kaynakları (test sonuçlarını etkileyebilecek karıştırıcı faktörler).* |
| 4. | **Algoritmayı tanımlamak – OECD Prensip 2**  *PRENSİP 2: “NET BİR ALGORİTMA”. Bir sonlanma noktasının (Q)SAR tahmini, kimyasal yapıyı açıklayan bir yapısal parametre takımına bir ALGORİTMA uygulanmasının sonucudur. PRENSİP 2’nin amacı (bir (Q)SAR net bir algoritmayla ilişkili olmalıdır), kimyasal yapı ve/veya fizikokimyasal özellikler hakkındaki bilgilerden bir sonlanma noktası için öngörüler oluşturan moel algoritmanın şeffaflığını garanti eder. Bu bağlamda, algoritma herhangi bir matematiksel denklem, karar kuralı veya biçimlendirilmiş modelleme yaklaşımının sonuçları anlamına gelmektedir.* |
| 4.1. | **Modelin tipi:** *Modelin tipini belirtiniz (örn, SAR, QSAR, Uzman Sistem, Nöral Ağ, vs.).* |
| 4.2. | **Net algoritma:** *Tanımlayıcılardan öngörü üretmek için kullanılan algoritmayı (sadece algoritmayı) bildir; algoritma hakkında daha fazla yazılı bilgi bu kısmın aşağıda belirtilen alanlarında veya destekleyici bilgi olarak bildirilebilir (bkz. alan 9.3). Eğer algoritma çok fazla uzun ve karmaşık ve bu nedenle de burada bildirilemiyorsa, algoritmanın detaylı olarak anlatıldığı bir makale veya belgeyi bu alana referans olarak ekleyiniz. Bu materyal destekleyici bilgi olarak iliştirilebilir.* |
| 4.3. | **Modeldeki tanımlayıcılar:** *Modelde yer alan tanımlayıcıların sayısını ve adını veya tanımlayanı belirtin. Bu bağlamda, tanımlayıcılar, örn. fiziko-kimyasal parametreler, yapısal parçalar anlamına gelmektedir.* |
| 4.4. | **Tanımlayıcı seçimi:** *Başlangıçta elemeden geçirilen tanımlayıcıların/karar kurallarının sayısını ve tipini (adını) göster, tanımlayıcıları seçmek için kullanılan yöntemleri açıkla ve modeli bunlardan geliştir.* |
| 4.5. | **Algoritma ve tanımlayıcı oluşturmak:** *Her bir tanımlayıcıyı oluşturmak için kullanılan algoritma ve modeli (yaklaşımı) türetmek için kullanılan yaklaşımı açıkla.* |
| 4.6. | **Tanımlayıcı oluşturmak için yazılım adı ve versiyonu:** *Tanımlayıcıları oluşturmak için kullanılan yazılımın adını ve versiyonunu belirt. Eğer uygunsa, tanımlayıcıyı oluşturmak için yazılımda seçilen özel ortamı bildir.* |
| 4.7. | **Tanımlayıcılar/Kimyasal oran:** *Aşağıdaki oranı bildir: eğer mevcutsa, tanımlayıcıların sayısının kimyasalların sayısına (eğitim setinden kimyasallar) oranı. Mevcut değilse nedenini açıkla.* |
| 5. | **Uygulanabilirlik alanının tanımlanması – OECD Prensip 3**  *PRENSİP 3: “TANIMLANMIŞ BİR UYGULANABİLİRLİK ALANI”. UYGULANABİLİRLİK ALANI modelin bilinen bir güvenilirlikle öngörü yapabildiği tepki ve kimyasal yapı alanı anlamına gelmektedir. İdeal olarak, uygulanabilirlik alanı modelin yapısal, fiziko-kimyasal ve tepki alanlarını ifade etmelidir. KİMYASAL YAPI (x değişkeni) alanı, fiziko-kimyasal özellikler ve/veya yapısal parçalar hakkındaki bilgilerle ifade edilebilir. TEPKİ, (y değişkeni) öngörülen herhangi bir fiziko-kimyasal, biyolojik veya çevresel etki olabilir. PRENSİP 3’e göre, bir (Q)SAR tanımlanmış bir uygulanabilirlik alanı ile ilişkili olmalıdır. Eğer uygulanabilirlik alanını belirlemek için birden fazla yöntem kullanılmışsa, Kısım 5 gerektiği kadar çok tekrar edilebilir (örn., 5.a, 5.b, 5.c, vs).* |
| 5.1. | **Modelin uygulanabilirlik alanının tanımlanması:** *Modelin bilinen bir güvenilirlikle öngörülerde bulunduğu tepki ve/veya kimyasal yapı alanını tanımlayınız. Eğer uygunsa: a) sabit veya olasılıksal sınırların uygulanabilirlik alanını tanımlayıp tanımladığını; b) yapısal özelliklerin, bir tanımlayıcının veya bir tepki alanının uygulanabilirlik alanını tanımlayıp tanımlamadığını; c) SAR durumunda, uygulanabilirliği ile ilgili sınırların bir tanımının olup olmadığını (alt yapının uygulanabilir olduğu kimyasal sınıf ile ilgili alınma ve/veya dışlanma kuralları); d) SAR durumunda, altyapının moleküler çevresinin modülarite etkisini tanımlayan kuralların olup olmadığını; e) QSAR durumunda, QSARın uygulanabilir olduğu tanımlayıcı değişken aralığını tanımlayan alınma ve/veya dışlanma kuralları olup olmadığını; f) QSAR durumunda, QSARın uygulanabilir olduğu yanıt değişken aralığını tanımlayan alınma ve/veya dışlanma kuralları olup olmadığını; g) eğitim setindeki kimyasalların tanımlayıcı değerlerinin model ile öngörülen sonlanma noktası değerleri ile ilişkili olarak nasıl dağılım gösterdiğinin (grafiksel) bir ifadesi olup olmadığını tartışınız.* |
| 5.2. | **Uygulanabilirlik alanını belirlemek için kullanılan yöntemler:** *Modelin uygulanabilirlik alanını belirlemek için kullanılan yöntemleri tanımlayınız.* |
| 5.3. | **Uygulanabilirlik alanını belirlemek için kullanılan yazılımın adı ve versiyonu:** *Uygulanabildiği durumlarda, uygulanabilirlik alanı yöntemini uygulamak için kullanılan yazılımın adını ve versiyonunu belirtiniz. Uygun ise, yöntemin uygulanması için yazılım içinde seçilen özel konumu bildiriniz.* |
| 5.4. | **Kullanılabilirliğin sınırları:**  *Uygulanabilirlik alanını tanımlayan, örneğin, alınma ve/veya dışlanma kurallarını tanımlayınız (sabit veya olasılıksal sınırlar, yapısal özellikler, tepki alanı).* |
| 6. | **Uygunluk düzeyi ve sağlamlığın tanımlanması– OECD Prensip 4**  *PRENSİP 4: “UYUM İYİLİĞİ, SAĞLAMLIK VE ÖNGÖREBİLİRLİK İÇİN UYGUN ÖLÇÜMLER”. PRENSİP 4, modelin performansını belirlemek için geçerli kılma ihtiyacını ifade etmektedir. UYUM İYİLİĞİ ve SAĞLAMLIK modelin içsel performansı anlamına gelmektedir.* |
| 6.1. | **Eğitim setinin elde edilebilirliği:** *Eğitim setinin bir şekilde elde edilebildiğini (örn., bir makalede yayınlanmış, modeli uygulayan yazılımın içine eklenmiş, veri tabanında muhafaza edilmiş) ve destekleyici bilgi olarak mevcut QMRFna eklendiğini gösteriniz (alan 9.3). Eğer elde edilemiyorsa, nedenini açıklayınız. Örnek: “Elde edilebilir ve eklenmiştir” “Elde edilebilir fakat eklenmemiştir”; “Veri seti tescilli olduğu için elde edilememektedir”; “Veri seti alınamamaktadır”.* |
| 6.2. | **Ulaşılabilir eğitim seti bilgileri:** *Aşağıdaki eğitim seti bilgilerinin destekleyici bilgi olarak bildirilip bildirilmediğini gösteriniz (bkz. alan 9.3): a) Kimyasal adlar (ortak adlar ve/veya IUPAC adları); b) CAS numaraları; c) SMILES; d) InChI kodları; e) MOL dosyaları; f) yapısal formül; g) Diğer herhangi bir yapısal bilgi.* |
| 6.3. | **Eğitim setinde her bir tanımlayıcı değişken için veriler:** *Eğitim setinin tanımlayıcı değerlerinin erişilebilir olup olmadığı ve destekleyici bilgi olarak eklenip eklenmediğini bildiriniz (bkz. alan 9.3).* |
| 6.4. | **Eğitim setindeki bağımlı değişken (tepki) için veriler:** *Eğitim setinin bağımlı değişkenlerinin erişilebilir olup olmadığı ve destekleyici bilgi olarak eklenip eklenmediğini bildiriniz (bkz. alan 9.3).* |
| 6.5. | **Eğitim seti hakkında diğer bilgiler:** *Eğitim seti hakkında diğer uygun bilgileri gösteriniz (örn. eğitim setindeki bileşiklerin sayısı ve tipi (örn. pozitif ve negatif sonuçları öngören modeller için, eğitim setindeki pozitiflerin ve negatiflerin sayısı)).* |
| 6.6. | **Modellemeden önce verilerin ön işlenmesi:** *Ham verilerin modellemeden önce ön işlemden geçip geçmediğini gösteriniz (örn. tekrarlanan değerlerin ortalamasının alınması); eğer evet ise, hem ham verilerin hem de işlenmiş verilerin verilip verilmediğini bildiriniz*. |
| 6.7. | **Uyum iyiliği için istatistikler:** *Uyum iyiliği istatistiklerini bildiriniz (r2, ayarlanmış r2, standart hata, duyarlılık, özgüllük, yanlış negatifler, yanlış pozitifler, öngörü değerleri vs).* |
| 6.8. | **Sağlamlık – “birini dışarıda bırak” çapraz geçerli kılma ile elde edilmiş istatistikler:** *Uygun düşen istatistikleri burada bildiriniz.* |
| 6.9. | **Sağlamlık – “çoğunu dışarıda bırak” çapraz geçerli kılma ile elde edilmiş istatistikler:** *Karşılık gelen istatistikleri, veri setini ayırmak için stratejileri (örn., rastgele), dışarıda bırakılan bileşiklerin yüzdesi ve çapraz geçerli kılma sayısını burada bildiriniz.* |
| 6.10. | **Sağlamlık – Y-karıştırması ile elde edilen istatistikler:** *Uygun düşen istatistikleri ve tekrarlama sayısını burada bildiriniz.* |
| 6.11. | **Sağlamlık – önyükleme ile elde edilen istatistikler:** *Uygun düşen istatistikleri ve tekrarlama sayısını burada bildiriniz.* |
| 6.12. | **Sağlamlık – diğer yöntemlerle elde edilen istatistikler:** *Uygun düşen istatistikleri burada bildiriniz.* |
| 7. | **Öngörebilirliğin tanımlanması– OECD Prensip 4**  *PRENSİP 4: “UYUM İYİLİĞİ, SAĞLAMLIK VE ÖNGÖREBİLİRLİK İÇİN UYGUN ÖLÇÜTLER”. PRENSİP 4 modelin performansını oluşturmak için geçerli kılma gerekliliğini ifade etmektedir. ÖNGÖREBİLİRLİK, model için harici geçerli kılma anlamına gelmektedir. QMRF içinde daha fazla geçerli kılma çalışmasının bildirilmesi gerekiyorsa Kısım 7 gerektiği kadar çok tekrarlanabilir (örn., 7.a, 7.b, 7.c, vs).* |
| 7.1. | **Harici geçerli kılma seti için elde edilebilir bilgiler:** *Harici bir geçerli kılma setinin elde edilebilir olup olmadığı ve destekleyici bilgi olarak mevcut QMRFna eklenip eklenmediğini göster (alan 9.3). Eğer elde edilemiyorsa nedenini açıklayınız.* |
| 7.2. | **Harici geçerli kılma setinin her bir tanımlayıcısı için veriler:** *Harici geçerli kılma seti için aşağıdaki bilgilerin destekleyici bilgi olarak bildirilip bildirilmediğini göster (bkz.alan 9.3): a) Kimyasal adlar (ortak adlar ve/veya IUPAC adları); b) CAS numaraları; c) SMILES; d) InChI kodları; e) MOL dosyaları; f) Yapısal formül; g) Herhangi bir diğer bilgi.* |
| 7.3. | **Harici geçerli kılma seti için bağımlı değişken bilgileri:** *Harici geçerli kılma setinin tanımlayıcılarının bir şekilde elde edilebilir olup olmadığını ve destekleyici bilgi olarak eklenip eklenmediğini gösteriniz (bkz. alan 9.3).* |
| 7.4. | **Harici geçerli kılma seti ile ilgili diğer bilgiler:** **Harici geçerli kılma seti için bağımlı değişken bilgileri**: *Harici geçerli kılma setinin bağımlı değişken değerlerinin bir şekilde elde edilebilir olup olmadığını ve destekleyici bilgi olarak eklenip eklenmediğini gösteriniz (bkz. alan 9.3).* |
| 7.5. | **Harici geçerli kılma seti ile ilgili diğer bilgiler**: *Geçerli kılma seti ile ilgili diğer herhangi bir bilgiyi gösteriniz. Örnek: “ 56 bileşikli harici geçerli kılma seti eklenmiştir”.* |
| 7.6. | **Test setinin deneysel tasarımı:** *Test seti oluşturmak için kullanılan herhangi bir deneysel tasarımı gösteriniz (örn. modellemeden önce kimyasalların rastgele ayrılması ile, modellemeden sonra literatür taraması ile, modellemeden sonra ileriye dönük deneysel test ile, vs.).* |
| 7.7. | **Öngörebilirlik – Harici geçerli kılma ile elde edilen istatistikler:** *İlgili istatistikleri burada bildiriniz. Sınıflandırma modelleri durumunda yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarını gösteriniz.* |
| 7.8. | **Öngörebilirlik – Harici geçerli kılma setinin belirlenmesi:** *Harici geçerli kılma setinin uygulanabilirlik alanı için yeterince geniş ve temsil edici olup olmadığını tartışınız.*  *Örneğin, geçerli kılma test seti için tanımlayıcıyı ve tepki aralığı veya alanını eğitim seti için olanlarla karşılaştırarak açıklayınız. Burada, model (eğitim seti) ile öngörülen kimyasalların tanımlayıcı değerleri test setinin tanımlayıcı değer aralığı ile karşılaştırılmalıdır. Ayrıca, eğitim setindeki kimyasalların tepki oranlarının dağılımı ile test setinin tepki değerlerinin dağılımı da karşılaştırılmalıdır.* |
| 7.9. | **Modelin harici geçerli kılınması hakkında yorumlar:** *Harici geçerli kılma işlemi hakkında diğer herhangi bir faydalı yorumu ekleyiniz.* |
| 8. | **Mekanik bir yorum sağlamak– OECD Prensip 5**  *PRENSIP 5: “EĞER MÜMKÜNSE BİR MEKANİK YORUM”. PRENSİP 5’e göre bir a (Q)SAR, eğer mümkünse, bir mekanik yorum le ilişkili olmalıdır.* |
| 8.1. | **Modelin mekanik temeli:** *Modelin mekanik temeli hakkında bilgi veriniz (eğer mümkünse). SAR durumunda, altyapıyı içeren moleküllerin özelliklerinin altında yatan moleküler özellikleri açıklamak istiyor olabilirsiniz (örn. altyapısal özelliklerin nasıl nükleofil veya elektrofil gibi etki ettiğinin veya bir reseptör bağlayıcı bölgenin tamamını veya bir kısmını nasıl oluşturduğunun tanımı). QSAR durumunda, kullanılan tanımlayıcıların fiziko-kimyasal yorumunu (eğer mümkünse) vermek istiyor olabilirsiniz (biyolojik aktivitenin bilinen mekanizması ile uyumlu olarak). Eğer mekanik bir yorum sağlamak mümkün değilse nedenini açıklamaya çalışınız.* |
| 8.2. | **Önceden veya sonradan yapılan bir mekanik yorum:** *Modelin mekanik temelinin önceden mi (yani, modellemeden önce, eğitimsel yapıların ve/veya tanımlayıcıların ilk setinin daha önceden tanımlanmış etki mekanizmasına uyacak şekilde seçilmiş olduğunu garantileyerek) yoksa sonradan mı (yani, modellemeden sonra, eğitim yapılarının ve/veya tanımlayıcıların son setini yorumlayarak) belirlendiğini gösteriniz*. |
| 8.3. | **Mekanik yorum hakkında diğer bilgiler:** *Daha önceki alanlarda (8.1 ve 8.2) tanımlanan (sözde) mekanik yorum ile ilgili, mekanik temeli destekleyecek herhangi bir referans gibi herhangi başka bir faydalı bilgiyi bildiriniz.* |
| 9. | **Çeşitli bilgiler** |
| 9.1 | **Yorumlar:** *Tanımlanan model ile ilgili yasal değerlendirmeleri kolaylaştıracak diğer uygun ve faydalı yorumları (örn. diğer ilişkili modeller, modelinin bilinen uygulaması) buraya ekleyiniz. Farklı tiplerde yasal kararlar için model öngörüsü kullanılarak uygun deneyim elde edildiyse ekleyiniz (uygun olduğu durumlarda referansları da dahil ederek).* |
| 9.2 | **Bibliyografi:** *Model gelişimi ile doğrudan ilişkili olan diğer faydalı referansları bildiriniz (model gelişimini anlatan referanslar alan 2.7’de bildirilmiştir).* |
| 9.3 | **Destekleyici bilgi:** *Bu QMRFna destekleyici bilgi eklenip eklenmediğini (örn. harici belgeler) gösteriniz ve içeriğini ve kullanımını belirtiniz.17* |
| 10. | **JRC QSAR Model Veri tabanı özeti**  *Özet bölümü JRC Veri tabanına özeldir. Eğer model QSAR model veri tabanına eklenmesi için JRC’ye gönderilmişse bu özet QMRF gönderisinden sonra derlenecektir. QMRF yazarı özet bölümünün herhangi bir alanını doldurmak zorunda değildir.* |
| 10.1 | **QMRF numarası:** *JRC QSAR Model Veri tabanında yayınlanan herhangi bir QMRF için ayrı bir numara (sayısal kimlik) verilecektir. Numara aşağıdaki bilgileri kodlamaktadır: QMRFda tanımlanan modeli (alan 4.2’den alındığı şekilde), modeli uygulayan yazılımı (alan 1.3’den alındığı şekilde), aynı model ve aynı yazılımın versiyonunu (alan 2.4’de bulunan bilgilerden alındığı şekilde) ve QMRFın yazarını (alan 2.2’den alındığı şekilde). Numara, JRC Veri tabanına yüklenen ve burada muhafaza edilen her QMRF için tektir.* |
| 10.2 | **Yayınlanma tarihi:** *JRC QSAR Model Veri tabanında yayınlanma tarihi (gün/ay/yıl) burada bildirilir.* |
| 10.3 | **Anahtar sözcükler:** *Mevcut QMRF ile ilişkili herhangi bir anahtar sözcük burada bildirilir.* |
| 10.4 | **Yorumlar:** *örn., güncellemeler ve destekleyici bilgiler ile ilgili yorumlar burada bildirilir.* |

#### Sonlanma noktası sınıflandırması

QMRF içinde bulunan önceden tanımlanmış sonlanma noktaları aşağıdaki gibidir:

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | **Fizikokimyasal etkiler** |
| 1.1. | Erime noktası |
| 1.2. | Kaynama noktası |
| 1.3. | Suda çözünürlük |
| 1.4. | Buhar basıncı |
| 1.5. | Yüzey gerilimi |
| 1.6. | Oktanol-su ayrışım katsayısı (Kow) |
| 1.7. | Oktanol-su dağılım katsayısı (D) |
| 1.8. | Oktanol-hava dağılım katsayısı (Koa) |
| 1.9. | Hava- su dağılım katsayısı (Henry kanunu sabiti, H) |
| 1.10. | Çözülme sabiti |
| 2. | **Çevresel davranış parametreleri** |
| 2.1. | Kalıcılık: Suda abiyotik bozunma  a. Hidroliz,  b. Oksidasyon,  c. Diğer |
| 2.2. | Kalıcılık: Havada abiyotik bozunma (Fototransformasyon)  a. Doğrudan fotoliz  b. Dolaylı fotoliz (OH-radikal reaksiyon, ozon-radikal reaksiyon, diğer) |
| 2.3. | Kalıcılık: Biyobozunma  a. Hazır/hazır olmayan biyobozunurluk  b. Biyobozunma zaman dilimi (birincil, en yüksek bozunma) |
| 2.4. | Biyobirikim  a. BCF balık  b. BCF diğer organizmalar |
| 2.5. | Biyobirikim  a. BAF balık  b. BAF diğer organizmalar |
| 2.6 | Organik karbon-soğurma üleştirme katsayısı (organik karbon; Koc) |
| 2.7. | Toprakta yüzeyde tutunum/salınma |
| 2.8. | Çökeltide yüzeyde tutunum/salınma |
| 2.9. | Vejetasyon-su üleştirme katsayısı |
| 2.10. | Vejetasyon-hava üleştirme katsayısı |
| 2.11. | Vejetasyon-toprak üleştirme katsayısı |
| 3. | **Ekotoksik etkiler** |
| 3.1. | Su piresine akut toksisite (hareketsizleştirme) |
| 3.2. | Alglere akut toksisite (katsal büyüme hızının inhibisyonu) |
| 3.3. | Balıklara akut toksisite (öldürücülük) |
| 3.4. | Su pirelerine uzun dönem toksisite (öldürücülük, üreme inhibisyonu) |
| 3.5. | Balıklara uzun dönem toksisite (yumurta/kese kavrulması, yavrularda büyümenin inhibisyonu, erken yaşam evresi, tam yaşam döngüsü) |
| 3.6. | Mikrobiyal inhibisyon (etkinleştirilmiş atık solunum inhibisyonu, azotlama inhibisyonu, diğer) |
| 3.7. | Toprak mikroorganizmalarına toksisite (C-mineralizasyon inhibisyonu, N-mineralizasyon inhibisyonu, diğer) |
| 3.8. | Solucanlara toksisite (yaşama, büyüme, üreme) |
| 3.9. | Bitkilere toksisite (yapraklar, tohum çimlenmesi, kök uzaması) |
| 3.10. | Toprak omurgasızlarına toksisite (yaşama, büyüme, üreme) |
| 3.11. | Çökelti organizmalarına toksisite (yaşama, büyüme, üreme) |
| 3.12. | Kuşlara toksisite  a. Kısa dönem toksisite (beslenme, gavaj, diğer)  b. Uzun dönem toksisite (yaşama, büyüme, üreme) |
| 4. | **İnsan sağlığı etkileri** |
| 4.1. | Akut inhalasyon toksisitesi |
| 4.2. | Akut oral toksisite |
| 4.3. | Akut cilt toksisitesi |
| 4.4. | Cilt tahrişi/aşınması |
| 4.5. | Akut fotoirritasyon |
| 4.6. | Cilt hassaslaştırma |
| 4.7. | Solunum hassaslaştırma |
| 4.8. | Foto hassaslaştırma |
| 4.9. | Göz tahrişi/aşınması |
| 4. 10. | Mutajenite |
| 4.11. | Fotomutajenite |
| 4.12. | Karsinojenite |
| 4.13. | Fotokarsinojenite |
| 4.14. | Tekrarlayan doz toksisitesi |
| 4.15. | In vitro üreme toksisitesi (örn. embriyo kök hücreleri gibi hücre kültürlerinde embriyotoksik etkiler) |
| 4.16. | In vivo pre-natal-gelişimsel toksisite |
| 4.17. | In vivo pre-, peri-, post natal gelişim ve/veya fertilite (1 veya 2 gen. çalışma veya arttırılmış 1 gen. çalışma) |
| 4.18. | Endokrin etki  a. Reseptör-bağlayıcı (reseptörü belirt)  b. reseptöre bağlayıcı ve gen ekspresyonu (reseptörü belirt)  c. Diğer (örn. hormon sentezi veya regülayonunda rol oynayan belirli enzimlerin inhibisyonu, enzim(ler)i ve hormonu belirt) |
| 5. | Toksikokinetikler |
| 5.1. | Cilt geçişi |
| 5.2. | Oküler zar geçişi |
| 5.3. | Gastrointestinal emilim |
| 5.4. | Kan-beyin bariyeri geçişi |
| 5.5. | Plasental bariyer geçişi |
| 5.6. | Kan-testis bariyeri geçişi |
| 5.7. | Kan-akciğer bariyeri geçişi |
| 5.8. | Metabolizma (metabolik klerens dahil) |
| 5.9. | Protein-bağlayıcı |
| 5.10 | DNA-bağlayıcı |
| 6. | Diğer |

### QSAR Öngörü Raporlama Formatı (QPRF)

#### QPRF – versiyon 1.1[[10]](#footnote-10)18

Lütfen, QPRF alanlarını öngörü ve öngörünün yapıldığı madde hakkındaki bilgilerle doldurunuz. Verdiğiniz bilgiler, KKDİK amacıyla ilgili olarak öngörünün yeterliliğini (model sonucu) değerlendirmeyi kolaylaştırmak için kullanılacaktır.

Bir öngörünün yeterliliği aşağıdaki durumlara bağlıdır: a) **(Q)SAR modeli bilimsel olarak geçerlidir**: bilimsel geçerli kılma OECD (Q)SAR geçerli kılma prensiplerine göre yapılmaktadır; b) **(Q)SAR modeli sorgulanan kimyasal için uygulanabilirdir**: bir (Q)SAR, eğer sorgulama kimyasalı modelin tanımlanmış uygulanabilirlik alanı içindeyse uygulanabilirdir; c) **(Q)SAR sonucu güvenilirdir**: uygulanabilirlik alanında bulunan bir kimyasala uygulanan geçerli bir (Q)SAR güvenilir sonuçlar verir; d) **(Q)SAR modeli KKDİK için uygundur**: öngörülen sonlanma noktası doğrudan veya özel bir yasal amaç için bir dış kestirim izlenerek, olasılıkla diğer bilgilerle birlikte, kullanılabilir.

Bir (Q)SAR öngörüsü (model sonucu) eğer güvenilir ve uygun ise, ve kanıtın ağırlığı değerlendirmesinde ulaşılabilir bilgilerin toplamına bağlı olarak, yeterli kabul edilebilir (bkz. QPRF Kısım 4).

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | **Madde**  *Bu kısım, (Q)SAR öngörüsünün yapıldığı maddenin tanımlanmasını amaçlamıştır.* |
| 1.1. | **CAS numarası**: *CAS numarasını bildiriniz.* |
| 1.2 | **EC numarası**: *EC numarasını bildiriniz.* |
| 1.3. | **Kimyasal adı**: *Kimyasalın adını bildiriniz (IUPAC ve CAS adlarını)* |
| 1.4. | **Yapısal formül:** *Yapısal formülü bildiriniz.* |
| 1.5. | **Yapı kodları**:  *Modelin çalıştırılması için kullanılan yapı kodu dahil, madde ile ilgili mevcut yapısal bilgileri bildiriniz. SMILES veya InChI kodu kullandıysanız, aşağıda uygun olan alanda bildiriniz. Eğer herhangi başka bir format kullandıysanız (örn. mol dosyası), lütfen uygun yapısal sembolleri destekleyici bilgi olarak ekleyiniz.*   1. *SMILES: Maddenin SMILES’ını bildiriniz (bunun model öngörüsü için kullanılan olup olmadığını belirtiniz).* 2. *InChI: Maddenin InChI kodunu bildiriniz (bunun model öngörüsü için kullanılan olup olmadığını belirtiniz).* 3. *Diğer yapısal ifadeler: Öngörünün oluşturulması için başka bir yapısal temsil kullanıldıysa belirtiniz. Bu bilginin destekleyici bilgi olarak eklenip eklenmediğini belirtiniz. Örnek: “mol dosyası kullanıldı ve destekleyici bilgilere eklendi”.* 4. *Sterokimyasal özellikler: Maddenin stero-izomer olup olmadığını ve sonuçta atomlarının uzaydaki oryantasyonuna bağlı olan özelliklere sahip olup olamayacaklarını belirtiniz. Madde ile ilgili öngörülerin güvenilirliğini etkileyebilecek sterokimyasal özellikleri tanımlayınız, örn. cis-trans izomerizm, kiral merkezler. Bu özellikler yukarıda bahsedilen yapısal temsillere eklenir mi?* |
| 2. | **Genel bilgiler**  *Mevcut QPRF’ın derlemesi ile ilgili genel bilgiler bu kısımda sağlanmaktadır.* |
| 2.1. | **QPRF tarihi**: *QPRF’ın derleme tarihini bildiniz. Örnek: Ocak 2007.* |
| 2.2. | **QPRF yazarı ve iletişim bilgileri**: *QPRF yazarının iletişim bilgilerini bildiriniz.* |
| 3. | **Öngörü**  *Bu kısımda sağlanan bilgiler modelin bilimsel geçerliliği (OECD (Q)SAR modellerini geçerli kılma prensiplerinde tanımlandığı gibi) ve öngörünün güvenilirliği hakkındaki değerlendirmeleri kolaylaştıracaktır. Model hakkında ayrıntılı bilgi, OECD prensiplerini olabildiğince çok yansıtabilmesi için düzenlenmiş olan karşılık gelen QMRFda muhafaza edilmektedir. QMRF ve QPRFlarının tamamlayıcı olduğunu ve bir QPRFın her zaman tanımlanmış bir QMRF ile ilişkili olduğunu hatırlayınız.* |
| 3.1. | **Sonlanma noktası (OECD Prensip 1)**   1. **Sonlanma noktası:** *Modelin öngörü sağladığı sonlanma noktasını tanımlayınız (bu bilgi QMRF içerisindeki alan 3.2 ve 3.3’de yer alan bilgi ile örtüşmelidir). Örnek: “Nitrat radikal bozunma hızı sabiti KNO3”.* 2. **Bağımlı değişken:** *Modelleme amacıyla tanıtılan herhangi bir dönüşüm dahil, modelin öngörü sağladığı bağımlı değişkenleri bildiriniz (bu bilginin QMRF içerisindeki alan 3.5’de yer alan bilgi ile örtüşmesi gerektiğini dikkate alınız). Örnek: “-log (KNO3)”.* |
| 3.2. | **Algoritma (OECD Prensip 2)**   1. **Model ve alt model adı**: *Öngörü yapılmak için kullanılan modeli belirtiniz ve imkan dahilinde uygun olan QMRFda muhafaza edildiği şekliyle adını bildiriniz; QMRF içerisinde modelin adı QSAR tanımlayıcısı alanında bildirilir. Örnekler: “Biyobozunma için BIOWIN”; TOPKAT Cilt Tahrişi Modeli”. Eğer mevcut ise, belirli kimyasala uygulanabilen belirli alt model veya algoritmayı tanımlayınız. Örnekler: “BIOWIN 1”; TOPKAT Cilt Tahrişi Asiklikleri (Asitler, Aminler, Esterler) MOD v SEV Modeli”; “ECOSAR esterler modeli”.* 2. **Model versiyonu:** *Uygun ise, modelin ve alt modelin numarasını ve/veya tarihini belirtiniz.* 3. **QMRFna atıf**: *Öngörüyü yapmak için kullanılan model hakkında bilgileri muhafaza eden QMRF hakkında uygun bilgi sağlayınız. Bilginin olası faydalı parçaları: elde edilebilirlik, kaynak, QMRF referans numarası (eğer varsa). Örnekler: “ ‘Biyobozunum için BIOWIN 1’ adı verilen uygun QMRF JRC QSAR Model Veri tabanından indirilmiştir”; “ ‘TOPKAT Cilt Tahrişi Asiklikler (Asitler, Aminler, Esterler) MOD v SEV Modeli’ adı verilen uygun QMRF yeni derlenmiştir”.* 4. **Öngörülen değer (model sonucu):** *Modelin sorgulanan kimyasala uygulanmasıyla elde edilen öngörülen değeri (birimleriyle birlikte) bildiriniz. Derek for Windows gibi uzman sistemler için, başlatılan uyarıyı mantığı ile birlikte bildiriniz. Örnek: “ aromatik amin - mutajenite, mantıklı”.* 5. **Öngörülen değer (yorumlar):** *Sonuç nitel (örn., Evet/hayır) veya yarı-nicel (örn., düşük/orta/yüksek) ise, sınıflandırma için temel olarak alınan kesme değerlerini açıklayınız. Öngörülen değeri bildirirken, dönüşümlere dikkat ediniz (örn., Öngörü log birimleri olarak yapılmışsa, antilogaritmik fonksiyon uygulayınız).* 6. **Öngörü için girdi:** *Öngörüyü oluşturmak için ne tür girdiler kullanıldığını belirtiniz (SMILES, mol dosyası, grafiksel ara yüz, vs.). Lütfen, öngörüyü oluşturmak için kullanılan yapı kodunu sağlayınız (Eğer önceden kısım 1.5’de bulunmuyorsa).* 7. **Tanımlayıcı değerler**: *Uygun olduğu durumlarda, sayısal tanımlayıcılar için değerler (deneysel veya hesaplanmış veri) bildiriniz ve öngörüyü yapmak için hangi değerlerin kullanıldığını belirtiniz.* |
| 3.3. | **Uygulanabilirlik alanı (OECD prensip 3)**   1. **Alanlar:** *Sorgulanan kimyasalın karşılık gelen QMRFda tanımlandığı şekilde modelin uygulanabilirlik alanında olup olmadığını tartışınız (QMRF kısım 5, Uygulanabilirlik alanının tanımlanması – OECD Prensip 3). Eğer uygulanabilirlik alanının değerlendirilmesi için ek yazılım/yöntemler kullanılmışsa onlar da bu kısımda belgelenmelidir. Aşağıdakilerle ilgili tartışmayı da ekleyiniz:*   *i. tanımlayıcı alan*  *ii. yapısal parça alanı (örn., kimyasalın model eğitim setinde gösterilmemiş parçalar içerip içermediğini tartışınız)*  *iii. mekanizma alanı (kimyasalın, kullanılan model ile ilişkili etki mekanizmasına göre etki ettiği biliniyor veya öyle düşünülüyor olup olmadığını tartışınız)*  *iv. metabolik alan, eğer uygunsa*   1. **Yapısal analoglar:** *Eğitim veya test setinde mevcut olan veya diğer kaynaklardan erişilebilen yapısal analogları listeleyiniz (bu durumda, yapısal analogları nasıl elde ettiğinizi 19 ve niye analog olarak kabul edildiklerini açıklamanız gerekmektedir). Her bir analog için CAS numarasını, yapısal formülü, SMILES kodunu ve kaynağını (örn., eğitim seti, test seti veya diğer kaynak) bildiriniz. Bir uzman sistem için (Derek for Windows veya TOPKAT), örnek bileşikler veya deneysel verileriyle birlikte yapısal olarak ilişkili analoglar sağlanmalıdır*. 2. **Yapısal analoglar ile ilgili düşünceler:** *Analoglar için öngörülen veya deneysel verilerin, değerlendirilen kimyasalın öngörüsünü nasıl desteklediğini tartışınız.* |
| 3.4. | **Öngörünün belirsizliği (OECD prensip 4)**  *Eğer mümkünse, uygun bilgileri de dikkate alarak bu kimyasal için öngörünün belirsizliği hakkında yorum yapın (örn. Deneysel sonuçların değişkenliği).* |
| 3.5. | **Öngörülen sonucu destekleyen modele göre kimyasal ve biyolojik mekanizmalar (OECD prensip 5).**  *Bu belirli kimyasal için model öngörüsünün mekanik yorumunu tartışınız. Yapısal uyarılara dayalı bir uzman sistemi için (örn. Derek for Windows, Oncologic TM), ateşlenen yapısal alarmın mantığı bulunmalıdır.* |
| 4. | **Yeterlilik (opsiyonel)**  *Bu bilgiler, (Q)SAR öngörüsünün (sonuç) yeterliliği hakkındaki değerlendirmeleri kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Bir (Q)SAR öngörüsü, özel bir yasal amaca göre yeterince güvenilir ve uygun olup olmadığına bağlı olarak yeterli olarak kabul edilebilir veya edilmeyebilir (“amaca uygun”). Öngörünün yeterliliği, aynı zamanda, diğer bilgilerin elde edilebilir olmasına da bağlıdır ve kanıtın ağırlığı değerlendirmesi ile belirlenir.* |
| 4.1. | **Yasal amaç:** *Kısım 3’de tanımlanan öngörünün kullanıldığı yasal amacı açıklayınız.* |
| 4.2. | **Model sonucunun yasal yorumuna yaklaşım**: *Öngörülen sonucun belirli yasal amaç ışığında nasıl yorumlanacağını tanımlayınız (örn. Bir algoritma veya düzenleyici kriter uygulayarak). Bu, bağımlı değişkenlerin birimlerinin çevrilmesini gerektirebilir (örn. log molar ünitesinden mg/l’ye). Aynı zamanda, diğer bir algoritmanın, bir değerlendirme faktörünün veya düzenleyici kriterin de uygulanmasını ve kanıtın ağırlığı değerlendirmesiyle ek bilgilerin kullanımını veya değerlendirilmesini gerektirebilir.* |
| 4.3. | **Sonuç:** *Tanımlanmış yasal amaca göre modelin yorumlanmasının sonucunu bildir.* |
| 4.4. | **Karar:** *Yasal bir karar için sonucun yeterli olarak kabul edilip edilmediği veya ek bilgi gerekip gerekmediği hakkında bir değerlendirme bulundurunuz (eğer böyle ise, bu ek bilgi ne olmalıdır).* |

### (Q)SARlar hakkında rehberlik için kaynakça

Brink RH, Walker JD. (1987). EPA TSCA ITC Interim Report. Dynamic Corporation, Rockwille, 6/4/1987.

Cramer GM, Ford RA, Hall RA (1978). Estimation of toxic hazard – a decision tree approach. Food and Chemical

Toxicology 16 , 255-276.

Cronin MTD, Walker JD, Jaworska JS, Comber MHI, Watts CD, Worth AP (2003). Us e of quantitative structure-activity relationships in international decision-making frameworks to predict ecologic ffects and environmental fate of chemical substances. Environmental Health Perspectives 111, 1376-1390.

Cronin MTD, Jaworska JS, Walker JD, Comber MHI, Watts CD, Worth AP (2003). Use of quantitative structure-activity relationships in international decision-making framew orks to predict health eff ects of chemical substances.

Environmental Health Perspectives 111, 1391-1401.

Darvas F (1987). MetabolExpert, an expert system for predicting metabolism of substances. In QSAR in Environmental Toxicology. Kaiser K, ed. Riedel, Dordrecht, The Netherlands. Pp 71-81.

Dearden JC, Barratt MD, Benigni R, Bristol DW, Combes RD, Cronin MTD, Judson PM, Payne MP, Richard AM, Tichy M, Worth AP, Yourick JJ (1997). The development and validation of expert systems for predicting toxicity. The report and recommendations of an ECVAM/ECB workshop (ECVAM workshop 24). ATLA 25, 223-252.

Dearden J. (2003). In silico prediction of drug toxicity. Journal of Computer-Aided Molecular Design 17, 119-127.

Dimitrov S, Dimitrova G, Pavlov T, Dimitorva N, Patlewicz G, Niemala J, Mekenyan O (2005). A stepwise approach for defining the applicability domain of SAR and QSAR models. Journal of Chemical Information and Computer Science 45 , 839-849.

EC (2001). An interim strategy for management of PBT and vPvB substances. Joint Meeting of the Competent Authorities for the Implementation of Council Directive 67/548/EEC (New Substances) and Council Regulation (EEC) 793/93 (Existing Substances). ENV/D/432028/01. NOTIO/36/2001. DG Environment, Brussels.

EC (2003). Technical guidance documents on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on risk assessment for existing substances, and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. EUR 20418 EN. European Co mmission, Joint Research Centre, Ispra, Italy.

ECB (2005). Scoping study on the development of a technical guidance document on information requirements on intrinsic properties of substances. Report prepared by CEFIC, DK-EPA, Environmental Agency of Wales and England,

ECETOC, INERIS, KemI and TNO. Europe an Chemicals Bureau, Joint Research Centre, European Commission, Ispra, Italy. Accesible from: <http://ecb.jrc.it>

ECETOC (2003). (Q)SARs: Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management appli cations. Technical Report No. 89, Brussels, Belgium.

Efron B, Gong G (1983). A leisurely look at the bootstrap, the jackknife, and crossvalidation. The American statistician 37, 36-48.

Enslein K (1988). An overview of stru cture-activity relationships as an alternative to testing in animals for carcinogenicity, mutagenicity, dermal and eye irritation, and acute oral toxicity. Toxicological Industrial Health 4 , 479-498.

Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N (2001). Multi and megavariate data analysis-Principled and applications. Umea, Sweden: Umetrics AB.

Eriksson L, Jaworska JS, Worth AP, Cronin MTD, Mc Dowell RM, Gramatica P (2003). Methods for reliability, uncertainty assessment, and applicability evaluations of classification and regression based QSARs. Environmental Health Perspectives 111, 1361-1375.

Gini G. (2005). Scoping Study for the Development of an Internet Based Decision Support System For (Quantitative) Structure Activity Relationships. Final report of JRC contract 22518-2004-11 F11ED ISP IT. European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Euro pean Commission, Ispra, Italy. <http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS-/QSAR/Final_report_DSS_scoping.pdf>

Golbraikh A, Tropsha A. (2002). Beware of q2! Journal of Molecular Graphics & Modelling 20, 269-276.

Golbraikh A, Shen M, Xiao Z, Xiao YD, Lee KH, Tropsha A (2 003). Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models. Journal of Computer Aided Molecular Design 17, 241-253.

Gramatica P (2004). Evaluation of different statistical approaches for the validation of quantitative structure-activity relationships. Final report for JRC Contract ECVA-CCR.49 6576-Z. European Chemical s Bureau, Joint Research Centre, European Commission, Ispra, Italy. <http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/QSAR/Report_on_QSAR_validation-_methods.pdf>

Greene N, Judson P, Langowski J, Marchant CA (1999). Knowledge based expert systems for toxicity and metabolism prediction: DEREK, StAR and METEOR. SAR & QSAR in Environmental Research 10, 299-313.

Hansen B., Hart J. & Loonen H. (1999). QSARs and SARs in EU Hazard Identification and Risk Assessment. Proceedings of the 8th. International Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs) in the Environmental Sciences. SETAC, 1998.

Hawkins DR. (1996). Biotransformations. Volumes 1-7, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.

Jaworska JS, Comber M, Auer C, van Leeuwen CJ (2003). Summary of a workshop on regulatory acceptance of (Q)SARs for human health and environmental endpoints. Environmental Health Perspectives 111, 1358-1360.

Jaworska J., Nikolova-Jelia zkova N & Aldenberg T (2005). Review of methods for QSAR applicability domain estimation by the training set. ATLA 33 , 445-459.

Judson PN (2002). Prediction of toxicity using DEREK for Windows. Journal of Toxicological Sciences 27 , 278.

Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U (1997). A systematic approach for eval uating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25 , 1-5

Klopman G, Tu MH (1999). META - a program for the prediction of products of mammalian metabolism of xenobiotics. In Drug Metabolism, Databases in High Throughput Testing during Drug Design and Development. Erhardt PW, ed. Blackwell, Oxford, UK. pp. 271-276.

Klopman G, Chakravarti SK. (2003). Screening of high production volume chemicals for estrogen receptor binding activity (II) by the MultiCASE expert system, Chemosphere 51, 461-468.

Kraker JJ, Hawkins DM, Basak SC, Natarajan R, Mills D. (2006). Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) modeling of juvenile hormone activity: Comparison of validation procedures. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, baskıda.

Lewis DVF (2001). COMPACT: a structural approach to the modelling of cytochromes P450 and their interactions with xenobiotics. Journal of Chemical Technology and Biotechnology 76, 237-244.

Lewis DVF (2003). Quantitative structure-activity relationships (QSARs) within the cytochrome P450 system: QSARs describing substrate binding, inhibition and induction of P450s. Inflammopharmacology 11, 43-73.

Loonen H, Hansen B, Hart J, Karcher W (1997). Application of QSAR in hazard and risk assessment. Presentation at Seventh Annual Meeting of SETAC-Europe. Amsterdam, The Netherlands, April 6 - 10, 1997.

Mekenyan OG, Dimitrov S, Schmieder P, Veith G (2004). A systematic approach to simulating metabolism in computational toxicology. I. The TIMES heuristic modelling framework. Current Pharmaceutical Design 10, 1273-1293.

Netzeva TI, Worth AP, Aldenberg T, Benigni R, Cronin MTD, Gramatica P, Jaworska JS, Kahn S, Klopman G, Marchant CA, Myatt G, Nikolova-Jeliazkova N, Patlewicz GY, Perkins R, Roberts DW, Schultz TW, Stanton DT, van de Sandt JJM, Tong W, Veith G, Yang C (2005). Current Status of Methods for Defining the Applicability Domain of (Quantitative) Structure-Activity Relationships. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 52. ATLA 33 155-173.

Nikolova N, Jaworska J (2003). Approaches to measure chemical similarity - a review. QSAR & Combinatorial Science 22, 1006-1026.

OECD (2004). The Report from the Expert Group on (Quantitative) Structure Activity Re lationship ([Q]SARs) on the Principles for the Validation of (Q)SARs. OECD Series on Testing and Assessment No. 49. ENV/JM/MONO(2004)24. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France. 206 <http://www.oecd.org/document/23/0,2340,en_2649_34365_33957015_1_1_1_1,00.html>

OECD (2006b). Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. Organisation of Economic Cooperation and Development. Paris, France. <http://www.oecd.org/document/-30/0,2340,en_2649_34365_1916638_1_1_1_1,00.html>

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>

Payne MP. (2004). Computer-based methods for the prediction of chemical metabolism and biotransformation within biological organisms. In Predicting Chemical Toxicity and Fate . Cronin MTD, Livingstone DJ, eds. CRC Press, Boca Raton, FL, USA. pp. 205-227.

Russom CL, Bradbury SP, Broderius SJ, Hammermeister DE, Drummond RA (1997). Predicting modes of toxic action from chemical structure: Acute toxicity in the fathead minnow (Pimephales promelas). Environmental Toxicology and Chemistry 16 , 948–967.

Sanderson DM, Earnshaw CG (1991). Computer prediction of possible toxic action from chemical structure. The DEREK system. Human Experimental Toxicology 10, 261-273.

Schultz TW, Yarbrough JW, Koss SK (2006). Identification of reactive toxicants: structure-activity relationships for amides. Cell Biology and Toxicology 22, 339-349.

Tetko IV, Bruneau P, Mewes HW, Rohrer DC, Poda GI (2006). Can we estimate the accuracy of ADME-Tox predictions? Drug Discovery Today 11 , 700-707.

Todeschini R, Consonni V (2000). Handbook of Molecular Descriptors, Wiley-VCH, Weinheim.

Verhaar HJM, Mulder W, Hermens JLM (1995). QSARs for ecotoxicity. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part 1: Gene ral outline and procedure. Hermens, J.L.M. (Ed), Report prepared within the framework of the project “QSAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment”, an international project of the Environmental; Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.

Vracko M, Bandelj V, Barbieri P, Benfenati E, Chaudhry Q, Cronin M, De villers J, Gallegos A, Gini G, Gramatica P, Helma C, Mazzatorta P, Neagu D, Netzeva T, Pavan M, Patlewicz G, Randic M, Tsak ovska I, Worth A (2006). Validation of counter propagation neural network models for predictive toxicology according to the OECD principles: a case study. SAR & QSAR in Environmental Research 17, 265-284.

Worth AP, Bassan A, Gallegos A, Netzeva TI, Patlewicz G, Pavan M, Tsakovska I, Vracko M (2005). The Characterisation of (Quantita tive) Structure-Activity Relationships: Preliminary Guidance. JRC report EUR 21866 EN. European Chemicals Bur eau, Joint Research Centre, European Commission, Ispra, Italy. <http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/QSAR/QSAR_characterisation_EUR_21866_EN.pdf>

Worth AP, Bassan A, de Bruijn J, Gallegos Saliner A, Net zeva TI, Patlewicz G, Pavan M, Tsakovska I, Eisenreich S (2006). The role of the European Chemicals Bureau in promoting the regulatory use of (Q)SAR methods. SAR and QSAR in Environmental Research 18, 111-125.

## Kimyasalların Gruplandırılması Hakkında Rehber

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince, Ek 11 maddelerin gruplandırma yaklaşımı ile değerlendirilmelerine olanak sağlamaktadır.

Rehber, önce bir kategorinin ne olduğunu ve belgenin daha iyi okunmasına olanak sağlayacak uygun kavramları açıklamaktadır (Kısım R.6.2.1). Kategoriler için mekanik temeller açıklanmakta ve bir kategori kullanılarak elde edilen avantajlar tanımlanmaktadır. Kısım R.6.2.1 aynı zamanda, (Q)SAR ve kategoriler arasındaki yakın ilişkiyi hem kavramlar hem de (Q)SARın veri değerlendirmesi ve açık kapatma için kullanımı açısından açıklamaktadır. Kısım R.6.2.2 veri açığının kapatılması için kullanılan temel yaklaşımları tanımlamaktadır: çapraz okuma, eğilim analizleri ve QSARlar. Kısım R.6.2.1 ve Kısım R.6.2.2 sırasıyla analoğun bilimsel ve metodolojik arka planı ve kategori yaklaşımları hakkında bilgi sağlıyorken, Kısım R.6.2.3 ve kısım R 6.2.6 daha çok, analogların oluşturulması ve belgelenmesi için pratik konulara ve kimyasal kategori yaklaşımlarına odaklanmaktadır. Kısım R.6.2.3 ve kısım R.6.2.4 ayrı ayrı, rehberin sadece parçalarının kullanılabilmesine olanak sağlayarak rehber dökümanın modüler şekilde kullanılabilmesi için analog çapraz okuma ve kimyasal kategoriler için aşamalı işlemler hakkında rehberlik sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Bu nedenle, metinlerin birçok kez tekrar edilmesi faydalı olmuştur. Kısım R.2.5, belirli tip kategoriler ile gösterilmesi gereken belirli konuları düzenlemektedir. Son olarak, Kısım R.6.2.6’da kimyasal kategorilerin belgelenmesi için bir Kategori Raporlama Formatı önerilmektedir.

### Kimyasal kategori yaklaşımının açıklanması

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince her bir madde için test gereklilikleri Ek 6-10’da gösterilen özel bilgi gerekliliklerine dayanmaktadır. Alternatif bir yaklaşım olarak, Ek 11, kimyasalların sadece madde bazında değil kategoriler halinde gruplandırarak da değerlendirilmelerine olanak sağlamaktadır.

Bu rehberde, kategori yaklaşımı ve analog yaklaşım terimleri kimyasalları gruplandırmak için kullanılan teknikleri tanımlamak için kullanılırken, çapraz okuma terimi her bir yaklaşımdaki veri açıklarını kapatmak için kullanılan teknikler için ayrılmıştır. Bir kimyasal kategori, fiziko-kimyasal ve insan sağlığı ve/veya çevresel toksikolojik özellikleri ve/veya çevresel akıbet özellikleri benzer olabilen veya yapısal benzerlik (veya diğer benzerlik özellikleri) nedeniyle düzenli bir örüntü izleyen kimyasallar grubudur. Prensip olarak, kimyasal kategoride daha fazla üye bulunmaktadır ve sonlanma noktaları genelinde eğilimlerin saptanmasına olanak sağlar. Bir kategoride gruplanan olası kimyasalların sayısı arttıkça, belirli sonlanma noktası için hipotez geliştirme ve kategori içinde eğilimler hakkında genelleme yapma potansiyeli da artacak, böylece değerlendirmenin sağlamlığı da artacaktır. Analog yaklaşım terimi, gruplandırmanın, özelliklerin eğiliminin belirgin olmadığı, çok az sayıda kimyasala dayanarak yapıldığı zaman kullanılır.

Kimyasal kategorileri, ortak yapısal özellikleri olan bir dizi kimyasalın niteliklerinin fiziko-kimyasal özellikler, daha da önemlisi, toksikolojik (insan sağlığı/ekotoksisite) etkiler veya çevresel akıbet özellikleri içerisinde uyumlu bir eğilim göstereceği hipotezine dayanarak seçilmektedir. Ortak davranış veya uyumlu eğilimler genellikle temel ortak etki mekanizması veya etki mekanizmasının kategorinin farklı üyeleri genelinde tutarlı bir şekilde yoğunluk değişiklikleri sergilediği durumlar ile ilişkilidir.

Bir kategori yaklaşımının kullanılması, kategorinin en azından bazı üyelerinde ortak olan özellikleri belirlemenin mümkün olduğu anlamına gelmektedir. Yaklaşım, kategori genelinde özelliklerin olası eğilimlerinin tanımlanmasına temel oluşturmaktadır. Sonuç olarak, ölçülmüş verilerin kullanımını test edilmemiş benzer kimyasallara kadar genişletmek mümkün olmakta, sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi için güvenilir tahminler daha fazla test ihtiyacı olmaksızın yapılabilmektedir. Ayrıca, kullanım ve maruz kalma ile ilgili bilgilerle birlikte, kategorinin beklenen etkileri hakkında bilgi, sadece ek testlere gerek olup olmadığını değil, aynı zamanda yapılmak istenen testin doğası ve kapsamı hakkında da karar vermeye yardımcı olacaktır.

Kategori yaklaşımı kullanılarak kimyasalların değerlendirilmesi bireysel olarak değerlendirilmelerinden farklılık göstermektedir, çünkü bireysel kimyasalların kategori içerisindeki etkileri, her bir özel madde için ölçülmüş verilere dayanmaktan çok, kategorinin bir bütün olarak değerlendirilmesi temelinde belirlenmektedir. Sonlanma noktası için verisi olmayan bir kategori üyesi için veri açığı, diğer bir veya daha fazla kategori üyesinin çapraz okunması dahil bir çok şekilde kapatılabilir. Bazı durumlarda, üyenin eksik verisini yeterince tanımlayabilmek için, çapraz okuma prensibini kullanarak sadece bir üyeden veri kullanmak faydalı olabilir. Kategori yaklaşımı, maddelerin bireysel olarak test edilmesine bir alternatif olması ve sonuç olarak da hayvan testlerinin kullanımını azaltması nedeniyle önemlidir.

#### Kimyasal kategori yaklaşımının faydaları

Çok fazla sayıda kimyasalın bir kategori olarak değerlendirilmesi tek bir bileşik olarak değerlendirilmesinden, birçok nedenle daha etkin ve doğru olabilir:

- bir veya daha fazla kimyasaldan elde edilen veriler diğer kimyasallar için ara değer kestirimi veya dış kestirim yapılabilir, böylece her kimyasal için her sonlanma noktasını test etme ihtiyacı azalır;

- mevcut veriler ek testlere gerek duyulmadan diğer kimyasallara da uygulanabildiğinden, hayvan testi kullanımı azalmaktadır;

- kategori değerlendirmesi, bir bileşik hakkındaki verilere kıyasla daha çok miktarda veriye dayanmaktadır;

- bileşiklerin bir kategorinin üyeleri olarak tanımlanması, bileşiğin aksi takdirde gözden kaçabilecek potansiyel etkilerini anlamayı sağlamaktadır;

- kategori yaklaşımının kullanılması, standart test protokolleri uygulandığında teknik zorluklar gösterebilmeleri açısından sıklıkla zor oldukları düşünülen bileşiklerin değerlendirilmesinde önemli avantajlar sağlayacaktır (örnekler Hart, 2007; Comber ve Simpson, 2007’de verilmiştir);

- yaklaşım, hayvan modellerinin insanlardaki etki açısından her zaman güvenilir öngörü sağlamadığı durumlarda da değerli bir gereçtir (örnekler Hart, 2007’de verilmiştir),

- birçok durumda, kategori testi, her bir kimyasal için yapılan ve tebligat, gönderme ve ekleme gerektiren bireysel testlerden daha erken tamamlanabilir,

- daha fazla etkinlik elde etmek için, çeşitli küresel programlarda belirtilmiş olan kimyasalların eklenmesiyle kategori önerileri genişletilebilir,

- kategori yaklaşımında her kimyasalın her sonlanma noktası için test edilmesi gerekmemektedir. Daha ziyade, kategori için toplam veri, zararlılık değerlendirmesi açısından yeterli destek sağlamak zorundadır. Tüm veri seti eksik veri için zararlılık tahminine de olanak sağlamak zorundadır,

- bir kategori yaklaşımı, kimyasalların bir kategori içerisinde gruplandırılmasının biyolojik olabilirliğini daha iyi değerlendirmeye olanak sağlamaktadır.

Bir kategori yaklaşımı, veri açıklarını belirlerken ve sonuçta gerekli olduğu düşünülen veri ihtiyacını doldururken anlamlı etkiler ve faydalar da sağlayabilir. Bir kategori testi, kategori içerisindeki her kimyasal için her veriyi doldurmaktansa, grubu bir bütün olarak tanımlamak için planlanmaktadır. Bu, ticari ilgi duyulan bireysel kimyasallar hakkında veri toplamak için plan yapılmasından test perspektifi açısından daha etkin bir yaklaşımı yansıtmaktadır. Kategorinin biyolojik etkileri ile ilgili bilgi, sadece testin gerekli olup olmadığı için değil, aynı zamanda yürütülen testin doğası ve kapsamı ile ilgili karar vermeye de yardımcı olacaktır. Her bir kategori üyesinin belirli bir özelliği (örn., akut oral toksisite) olmadığı hakkında doğrulama arandığında, gerekli doğrulama için basit bir sınır testi yeterli olabilir. Kategorinin her bir üyesinin bir etkisi olduğu beklendiğinde (örn., cilt tahrişi veya aşınma), öngörülen etki için basit bir *in vitro* test yeterli bir doğrulama sağlayabilir.

Kategori yaklaşımı kullanmanın bir diğer faydası da, kategori içerisindeki bir kimyasal grubunda gözlenen etkilerin biyolojik temelinin değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. Bir kimyasal kategori üyelerinin varsayılan ortak bir etki mekanizmasını paylaştıkları bilindiğinde, kategorideki güven veri açıklarını kapatmak için kullanılan çapraz okuma yaklaşımı ile ilişkili olandan anlamlı olarak daha fazladır. Bu güven, kategorideki kimyasal sayısı arttıkça artmaktadır. Geniş bir kategori için[[11]](#footnote-11), belirli zararlılıkların hem varlığı hem de yokluğu belirlenebilir. Bu da, kategorinin her bir üyesinin niteliklerinin gerekli güvenceyle belirlenebileceği bir zemin sağlamaktadır. Özellikle de çok sayıda fonksiyonel grup içeren kimyasallar ile daha kısıtlı karşılaştırmalar için aynı düzeyde güven elde etmek zordur. Veri açıklarını kapatmak için kullanılan çapraz okuma tekniklerine kıyasla, bir kategori yaklaşımı anlamlı avantajlar sağlamaktadır, çünkü niteliklerdeki eğilimi analiz etmek mümkündür. Çapraz okuma teknikleri, sıklıkla doğaçlama temelli olarak kimyasal analoglar arasında yaygın olarak kullanılmaktadır (örn., OECD HPV Kimyasallar Programı, AB Mevcut Kimyasallar Programı içerisinde veya AB içinde Sınıflandırma ve Etiketleme için) ve yaygın olarak kullanılmaya devam edilecekleri öngörülmektedir. Bununla birlikte, bu Rehberin hazırlanmasındaki en önemli düşünce, bu doğaçlama yaklaşımların sonuçlarda daha fazla güven sağlayabilecek daha geniş kapsamlı yaklaşımlarla değiştirilmesidir. Analog yaklaşımlar için rehber Kısım R.6.2.3’da, kategori oluşturma hakkında rehber ise Kısım R.6.2.4’de bulunmaktadır.

#### İlgili kavramların açıklanması

Gruplandırma veya kimyasal gruplandırma terimi aynı anda birden fazla kimyasalın değerlendirilmesi için genel yaklaşımı ifade etmektedir. Bir kimyasal kategori oluşturulmasını veya çapraz okuma uygulanabilecek bir kimyasal analoğun belirlenmesini içerebilir. Bu belgede, daha özgün olan kimyasal kategori ve analog yaklaşım terimleri kullanılmaktadır.

Bir kimyasal kategori, fiziko-kimyasal ve insan sağlığı ve/veya çevresel toksikolojik nitelikleri ve/veya çevresel akıbet özellikleri benzer olabilen veya yapısal benzerliklerinin bir sonucu olarak düzenli bir örüntü izleyen bir grup kimyasaldır. Benzerlikler aşağıdakilere dayanıyor olabilir:

- ortak fonksiyonel grup(lar) (örn., aldehid, epoksit, ester, belirli metal iyonu);

- ortak unsurlar veya kimyasal sınıflar, benzer karbon aralığı sayıları. Bunlar sıklıkla, Bilinmeyen veya Değişken kompozisyondaki maddeler, Kompleks Reaksiyon Ürünleri veya Biyolojik maddeler (UVCB maddeleri) olarak bilinen kompleks maddelerdir.

- kategori genelinde artımlı ve sabit değişim (örn. zincir uzunluğu kategorisi) sıklıkla fiziko-kimyasal özelliklerde gözlenir, örn. kaynama noktası aralığı;

- fiziksel veya biyolojik süreçler aracılığıyla yapısal olarak benzer kimyasallar ile sonuçlanacak ortak öncülerin ve/veya yıkım ürünlerinin oluşma olasılığı (örn. asit/ester/tuz gibi ilişkili kimyasalların incelenmesi için metabolik yolak yaklaşımı).

Kategoriler, sadece yapı (veya diğer benzer özellik) temelinde sistematik olarak geliştirilebilir. Birçok durumda kimyasal kategori oluşumunun, kategoriyi destekleyen şirketler konsorsiyumu ile hangi kimyasalların üretildiğine ve/veya değerlendirmenin hangi yasal bağlamda yapılmakta olduğuna bağlı olduğu da fark edilmiştir. Bu değerlendirmeler bir kategori oluşumunu meşru bir şekilde etkiliyorken, kategorinin bilimsel analizinden bağımsızdırlar.

Bir kimyasal kategori içerisindeki veri açıkları çapraz okuma, eğilim analizi ve QSARlar ile doldurulabilir. Çapraz okuma, bir kimyasalın sonlanma noktası hakkındaki bilgileri, bir şekilde benzer olduğu (yapısal benzerlik ve benzer nitelikler ve/veya etkiler temelinde) düşünülen diğer bir kimyasalın sonlanma noktası verilerini kullanarak öngörmek için kullanılan bir tekniktir. Belirlenmiş bir kategori sonlanma noktası için kategori üyeleri sıklıkla bir etki içinde bir eğilim (örn. artan, azalan veya sabit) ile ilişkilidir ve bir eğilim analizi kategori üyelerinin verilerine dayanan bir model kullanarak gerçekleştirilebilir. Eğer incelenmekte olan kategori daha geniş bir QSAR alt kategorisi ise, veri açıkları harici bir QSAR modeli kullanarak da kapatılabilir. Daha fazla bilgi Kısım R.6.2.2’de verilmiştir.

Çapraz okuma, kategori yaklaşımı bağlamında bir veri açığı kapatma tekniği iken, karşılaştırmaların çok az sayıda kimyasala dayanarak yapıldığı veri açığı kapatma durumunda da kullanışlı bir gereçtir. Kategori yaklaşımının en basit örneği iki kimyasal arasındaki karşılaştırmadır. Bu tip bir değerlendirme sıklıkla çapraz okuma olarak adlandırılır ve bu, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Ek 11’de kullanılan terimdir. Bu yaklaşım, farklı değerlendirme programları altında kimyasalların değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır, bu yaklaşım büyük ölçüde doğaçlama temelinde kullanılmasına rağmen, rehberin dayandırılabileceği birçok örnek bulunmaktadır. Kategori yaklaşımı ile benzer birçok özellik paylaşılıyorken, çok sınırlı sayıda kimyasalın değerlendirilmesi daha geniş ve sistematik olarak oluşturulan kategorilerin değerlendirilmesine kıyasla bir dizi farklılıklar ortaya koymaktadır ve bu konuda çok daha az deneyim bulunmaktadır. Karışıklığı önlemek açısından, veri açığını kapatmak için büyük ölçüde çapraz okuma kullanarak çok sınırlı sayıda kimyasalın değerlendirilmesi, bu rehberde analog yaklaşım olarak tanımlanmaktadır. Böylece, çapraz okuma terimi, Kısım R.6.2.2’de açıklanmış olan veri açığı kapatma tekniği ile sınırlıdır.

Analog yaklaşımda, bir kimyasala ait sonlanma noktası bilgisi, bir şekilde (sıklıkla yapısal benzerlik ve benzer nitelikler ve/veya etkiler) benzer oldukları düşünülen diğer bir kimyasal için aynı sonlanma noktasını öngörmek için kullanılır. Bir analog yaklaşımın nasıl kullanılacağı hakkında genel rehber Kısım R.6.2.3’de bulunmaktadır.

Bir kimyasal kategori, kategori üyelerini içeren bir matris ile ve karşılığı olan nitelik ve/veya etki verileri seti (kategori sonlanma noktaları) ile açıklanabilir (bkz. Şekil R.6-3). Kategorilerin nasıl yapılacağı hakkında genel rehber Kısım R.6.2.4’de, farklı tip kategoriler için özgün rehber ise Kısım R.6.2.5’de bulunmaktadır.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Kimyasal 1 | Kimyasal 2 | Kimyasal 3 | Kimyasal 4 |  |
| Yapı | xxxxxxxxx | xxxxxxxxx | xxxxxxxxx | xxxxxxxxx |  |
| Özellik 1 |  |  |  |  | SAR/çapraz okuma |
| Özellik 2 |  |  |  |  | Ara değer kestirimi |
| Özellik 3 |  |  |  |  | Dış kestirim |
| Etki 1 |  |  |  |  | SAR/çapraz okuma |
| Etki 2 |  |  |  |  | Ara değer kestirimi |
| Etki 3 |  |  |  |  | Dış kestirim |

Şekil R.6- 3 Bir kimyasal kategori ve veri açığı kapatmak için bazı yaklaşımların grafiksel simgesi.

 Mevcut veri noktası  Eksik veri noktası

Şekil R.6-3’de gösterildiği gibi, veri boşluğu doldurma, test edilmiş olan bir kimyasaldan test edilmemiş diğer bir kimyasala çapraz okuma ile yapılabilir. Genel olarak, kategori üyeleri arasında ara değer kestirimi dış kestirime tercih edilmektedir; bu, Kısım R.6.2.2.2’da daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Eğilim analizi içeren diğer yaklaşımlar, (Q)SARlar/Uzman sistemler de Kısım R.6.2.2 kapsamındadır. Bu veri doldurma tekniklerinin analog yaklaşım içerisinde uygulanması ile ilgili rehber Kısım R.6.2.3’de ve daha geniş kategori yaklaşımı içerisinde uygulanması ise Kısım R.6.2.4’da verilmiştir. Bu yaklaşımın kullanımını bildirmek için kullanılan veri matrisi örnekleri Kısım R.6.2.6’da gösterilmiştir.

Kategori üyeliği

İdeal bir durumda, bir kategori ilk oluşturulduğunda tüm potansiyel üyeleri içerir. Uygulamada bu ideal duruma ulaşmak zor olacaktır. Örneğin, bir kategori dahil edilebilecek bütün tekli bileşikleri içerse bile, kategoride bulunan bileşiklerin bir karışımını içeren kompleks maddeler olan ek ticari ürünleri tam anlamıyla içermeyebilir.

Pratik değerlendirmeler kategoride bulunan kimyasalların seçimini sıklıkla etkileyecektir. Kategoriler çoğunlukla Yüksek Üretim Hacimli Kimyasallar programı bağlamında geliştirildiğinden, belirli bir kategoride yer alan kimyasalların seçimi, kategori içerisindeki kimyasalların yüksek hacimde üretildiği gerçeği ile yönlendirilecek ve yüksek oranda kategoriyi destekleyen şirketler konsorsiyumu tarafından hangi kimyasalların üretildiğine bağlı olacaktır.

Ancak, kategorinin, kategori değerlendirmesinde yer almayan şirketler tarafından piyasaya sürülen diğer maddeler kadar, yüksek hacimlerde üretilmeyen veya aslında ticari olarak tam anlamıyla mevcut olmayan bileşikleri de kapsayacağı dikkate alınmalıdır. Kategoriye eklenen resmi olarak değerlendirilmemiş maddeler, daha önce vekil maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu maddeler, üretim hacimlerinin değişmesi durumunda daha sonra değerlendirilebileceğinden, bu terim bu rehberde kullanılmamaktadır.

Potansiyel üyelerini büyük ölçüde içeren kategorilerin değerlendirilmesinin önemli potansiyel avantajları vardır. Kategori değerlendirmesi diğer maddelerin sonradan eklenmesinden daha az etkilenebildiği için, değerlendirmeden elde edilen sonuçlar daha sağlam olma olasılığına sahiptir ve hayvan testlerini veya diğer testleri sınırlandırma açısından potansiyel avantajı çok daha fazladır.

Yetkililere incelemeleri için gönderilen kimyasal kategoriler, yukarıda açıklanan hususlar nedeniyle sıklıkla potansiyel üyelerin hepsini içermediğinden, gönderilen maddelere ait mevcut verilere dayanarak değerlendirilirler. Eğer daha sonra kimyasallardan hangisinin kategorinin tanımı ve gerekçesine uyduğu belirlenirse, kategori bu ek kimyasallar açısından yeniden değerlendirilmek zorunda kalabilir.

Bir madde potansiyel olarak birden fazla kategoriye ait olabilir. Örneğin, çok fonksiyonlu bir bileşik A fonksiyonuna bağlı bir kategoriye aitken, B fonksiyonuna bağlı başka bir kategoriye de ait olabilir. Bileşiklerin nitelikleri her iki fonksiyonel grupların varlığından etkilenecektir.

Kategorilerin ve bir kategorideki her bir bileşiğin değerlendirilmesi

Bir kategori yaklaşımının başarılı kullanımı, üretim hacimlerinden veya kategori değerlendirmesini yapan şirket tarafından üretilip üretilmediklerine bakılmaksızın kategorinin bütün üyelerinin zararlılıklarının tanımlanmasına ve karakterize edilmesine (nitel veya nicel) neden olacaktır.

Ancak, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince maddeler bireysel bazda kayıt edildikleri için, maddeler hakkındaki veriler kaydı desteklemek için kategoriye dahil edilecekse bile, bir kategori değerlendirmesi tam olarak kategori değerlendirmesine dahil edilen münferit maddelerin hepsinin Bakanlığa kayıt ettirildikleri sonucunu doğurmamaktadır.

Eğer bir madde değerlendirilir ve daha sonra mevcut kategorinin bir üyesi olarak tanımlanırsa, hem kategori değerlendirmesi ışığı altında bu maddenin verileri, hem de ek maddenin verisi ışığı altında kategorinin değerlendirilmesi gerekecektir. Eğer ilk kategori değerlendirmesi yeterince sağlamsa, ek verinin ilk değerlendirme sonucunu anlamlı olarak etkilemesi olası değildir. Bir kategorinin ek üyelerinin daha sonra belirlenmesi herhangi bir zamanda olabileceğinden, olabildiğince çok potansiyel kategori üyesinin ilk değerlendirmeye alınmış olduğunun garantilenmesi teşvik edilmelidir. Bu da, değerlendirmenin daha sonra ek veriler nedeniyle olabilecek potansiyel düzeltmeleri en aza indirmek için yeterince sağlam olduğunu garantilemektedir.

Deneyimler, birçok durumda mevcut kategorinin alt veya üst ucunda olan yeni kimyasalların tanımlandığını göstermiştir. Bu durumlarda, kimyasalların o kategoriye ait olup olmadıklarını doğrulamak için ek testler gerekli olabilir. Böyle durumlarda, test yapılıp yapılmamasına karar vermek için en iyi profesyonel karar ve Kanıt Ağırlığı (bkz. Kısım R.6.2.2.4) birlikte kullanılır.

Bir maddenin mevcut kategorinin bir üyesi olup olmadığını belirlerken (fakat henüz bu şekilde listelenmemişken) uygulanabilirlik alanı kavramı faydalı olabilir. Bir (alt) kategorinin uygulanabilirlik alanı (AD), yapısal gereklilikleri ve (alt)kategori üyeleri için güvenilir tahminler yapılabilecek fiziko-kimyasal, çevresel akıbet, toksikolojik veya ekotoksikolojik özelliklerin sınırlarını belirleyecektir. Örneğin, karbon zincir uzunluğunun C2’den C12’ye çıkması ile artan akut sucul toksisite eğilimi olabilir, daha sonrasında ise herhangi bir sucul toksisite gözlenmemektedir çünkü zincir sayısının artmasıyla suda çözünürlük azalmaktadır. Dolayısıyla, sucul toksisite için uygulanabilirlik alanı C2’den C12’ye kadar olacaktır.

Alt kategoriler

Bazı durumlarda, kategorinin hepsi olmasa da bazı üyeleri için bir etki söz konusu olabilir. Bir örnek, glikol esterleridir; kategorinin daha alttaki üyeleri üreme toksisitesi gösterirken daha üstteki üyeleri göstermezler. Diğer durumlarda, kategori sonuçta oluşan etkilerin farklı sınıflandırmalara yol açtığı sabit bir eğilim gösterebilir. Örnekler arasında alifatik eterler sayılabilir; burada, sucul toksisite kategorinin daha alttaki üyeleriyle bir sucul toksisite sınıflandırmasına yol açmak için yetersizdir fakat daha yüksek üyelerle bu etki için sınıflandırmaya yol açabilmektedir (Hart ve Veith, 2007).

Bu durumlarda, kategoriyi alt kategorilere ayırmak yardımcı olabilir. Bir alt kategorinin, fiziksel durumda sıvıdan katıya bir değişiklik ve tutulumda bir azalmadan sorumlu olabilmesi için zincir uzunluğu için kesim noktası 6-8 olarak ifade edildiğinde, OECD HPV programı ( <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) içerisinde rastlanan örnekler mono-, di-, tri-, tetra-, ve penta- etilen glikolleridir. C9’dan C13’e okso alkoller için, artan zincir uzunluğuyla birlikte özelliklerde net eğilimlerin görüldüğü biraz farklı bir yaklaşım kullanılmıştır (Caley ve ark., 2007). Çevresel zararlılıklar için, iki kategori üyesi diğer beş üyeye göre daha yüksek ekotoksisite sergilemiş, dolayısıyla da değerlendirmede bir alt kategori oluşturmuştur. Uzun zincirli alkoller için (C6-22 birincil alifatik alkoller) artan zincir uzunluğuyla birlikte suda çözünürlükte azalma ve lipofilisitede artma gözlenmiş ve akut sucul toksisite için C13-C14 arası, kronik etkiler için ise C15 civarında bir kesme değerine yol açmıştır. C>18 durumunda biyobozunurluk azalmaktadır. Toksisite ve biyobozunurluk eğilimlerine dayanarak sucul toksiste için GHS sınıflandırma kriterleri kullanılarak üç ayrı alt kategori tanımlanabilir.

Alt kategoriler, çoğunlukla sonlanma noktasına özgü birçok nedenden dolayı ortaya çıkabilir:

- kategorinin bazı üyeleri belirli bir sonlanma noktası için bir zararlılık sınıflandırmasının kriterlerini karşıladığı, fakat kategorinin diğer üyelerinin başka birini karşıladığı şeklinde kategori genelinde çeşitli şiddette olan bir etki. Bu kategori tanımları nitel (yani, çeşitli derecelerde zararlılık potansiyeline veya farklı yasal sınıflandırmalara sahip olabilirler) veya nicel (sonlanma noktasının sayısal değerleri kırılma noktasının her iki tarafına ait değerleri içerir) olabilir.

- etkide bir zirve veya eğilimde bir kırılma noktasının olduğu bir etki de alt kategorilerin oluşmasına yol açabilir.

- bir eğilim analizinin bir alt kategoriye uygulanıp kategorinin tamamına uygulanamaması da mümkündür. Alt kategoriler kavramı kategori yaklaşımın pratikliğini ve esnekliğini geliştirmek için kullanıma sunulmuş olup kategori yaklaşımının bilimsel temelinin yerini alamaz.

#### Kimyasal kategorilerin mekanik temeli

Bir kimyasallar kategorisi, ortak etki mekanizmasının varsayımına dayanarak kategorinin tüm üyeleri için belirli bir etkinin varlığını, yokluğunu veya değişimini sıklıkla gösterecektir. Bunun, birçok alifatik hidrokarbonlar, alifatik aminler, nitriller, aldehidler, alkoller ve eterler için farklı kimyasal kategorilere uygulanabileceği umulmaktadır (Jäckh, 200 7). Daha fazla örnek OECD HPV kimyasallar Programından bulunabilir (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>).

Bir kategorinin verileri ortak bir etki mekanizmasından beklenen etkilerden bir veya daha fazla istisna içermekteyse, kategorinin toksikolojik verilerinin gözden geçirilmesi davranıştaki farklılığı açıklayabilmelidir. İstisnaları kategori dışında tutmak kategorinin bilgi içeriğini dolayısıyla da sağlamlığını azaltacaktır. Bu tip dış etkiler, kategori içerisinde (toksik) etki mekanizmaları için bir anlayış geliştirmenin öneminin altını çizmektedir.

Bir kategori birden fazla temele dayanarak da gerekçelendirilebilir; örneğin, hem zincir uzunluğu hem de metabolik yolak kategorisi (Caley ve ark., 2007). Çok sayıda gerekçe olması kategori güvenini arttıracaktır. Bu artmış güven geniş ölçüde, ortak toksik etki mekanizmasının gerektiği gibi belirlenmiş olduğuna dair ayrıntılı kanıtın bir sonucudur.

Prensip olarak bir kategori sonlanma noktasına özgü değildir, çünkü kategori genelindeki yapısal değişikliklerin, uyumlu ve tutarlı bir şekilde her bir üyenin tüm nitelik spektrumunu etkileyecek değişikler üretmesi beklenmektedir. Bir kategori genelindeki değişiklikler, her bir parametre için saf, tamamen rastgele bir farktan ziyade ilgili farkların bir sonucu olacaktır. Ancak pratikte, potansiyel olarak ilgili niteliklerin hepsi olmasa da bazıları için eğilimleri ve değişiklikleri belirlemenin mümkün olduğu fark edilmiştir, dolayısıyla da tüm ilişkili etkileri belirlemek için bir kategori yaklaşımı kullanmak mümkün olmayabilir.

Bir örnek, metabolik yolak yaklaşımının kullanılması olup, kategori yaklaşımı sistemik etkilerle ilişkili sonlanma noktaları için ortak toksikolojik mekanizmaları gösterebilecek iken, ana bileşiğe bağlı lokal etkileri (cilt ve diğer zarlar üzerindeki) öngöremeyebilir [bkz. Örneğin, monoetilen glikol eterler ve asetatları kategorisi veya dietilen glikol eterler ve asetatları (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) (Caley ve ark., 2007)].

Bazı bileşik serileri için, serilerin en alt veya en üst uçları etkilerde belirgin değişikler gösterebilir. Serilerin en alt ucunda metil analoğu sıra dışı niteliklere sahip olabilir. Örnekler, metil alkol ve etil alkol arasında akut toksisite açısından gösterilen fark ve tereyağı sarısı ve bunun homoloğu arasında veya metilkarbamat ve etilkarbamat arasında karsinojenite açısından gösterilen farklardır. Bu, metil grubunun metabolizmasının karboksilat oluşumu ile ilgili olabileceği benzen ve tolüen arasındaki karsinojenite farkı gibi, metabolizmadaki belirli farklılıkların bir sonucu olabilir (Jäckh, 2007). Bir kırılma noktasının varlığı etki şeklinde bir değişiklik olduğunu veya kategori genelinde sabit bir eğilimin etkisini gösterebilir. Homolog bir organik bileşik serisinde sıklıkla bir kırılma noktası bulunmaktadır, örn., karbon zinciri uzadıkça ve çözünürlük azaldıkça sucul toksisitenin kaybolması gibi.

Ortak etki mekanizmasının önemi, hangi kimyasalların kategorinin uygun üyeleri olacağına karar vermek için de bir faktördür. Kimyasal yapıdaki değişiklikler hem toksikokinetiği (tutulum ve biyoyararlanım) hem de toksikodinamiyi (örn. reseptörler ve enzimlerle etkileşimler) etkileyebilir. Örneğin, karboksilat veya sülfat fonksiyonunun ortaya çıkışı biyoyararlanımı ve memeli toksisitesini sıklıkla azaltmaktayken, yerine geçen halojenler lipofilisiteyi arttırma eğilimi gösterir ve toksikolojik etkiyi arttırır (Örnekler için bkz. Worth ve ark., 2007). Tiyoller ve esterler eter etkisinin değerlendirilmesi için uygun analoglar olarak düşünülmemektedir (Örnekler için bkz. Hart ve Veith, 2007).

#### Kimyasal kategori yaklaşımının uygulanması

Kimyasal zararlılık ve risk değerlendirilmesine yaklaşımın maddelerin bireysel değerlendirilmesine dayandığı durumlarda (örn. yeni maddelerin bildirimi için alınan yaklaşımlar) test gereklilikleri, birincil olarak kimyasalın üretim hacmine dayanmaktadır

Kısım R.6.2.1.2’de belirtildiği gibi, kategoriler sıklıkla Yüksek Üretim Hacimli Kimyasallar (HPVC) programı bağlamında geliştirildikleri için, belirli bir kategorinin seçimine kategori içindeki yüksek hacimlerde üretilmiş kimyasalların varlığı rehberlik etmiştir. Ancak, bir kategorinin HPV dışı (veya aslında, ticari olarak bulunabilir olmak zorunda olmayan) kimyasallar da içerebileceği akılda tutulmalıdır. Bu kimyasallar halen kategorinin üyeleri olup kategorinin niteliklerinin bir bütün olarak değerlendirilmesi için yapılan daha ileri testler için uygun adaylar olabilirler.

Bir kategorinin oluşumu birçok durumda kategoriyi destekleyen şirketler konsorsiyumu tarafından hangi kimyasalların üretildiğine de bağlıdır. Farklı sanayi sektörleri kategori değerlendirmelerinde işbirliği yapabilirler. Bu rehber, temel niteliklere dayanarak tüm uygun üyeleri alırken kullanma modeli/maruz kalmayı hariç tutmanın sanayi için bir engel olduğunun farkındadır. Kullanıma, dolayısıyla kimyasal kategorinin her bir üyesi için risk değerlendirmelerinin sonuçlarına bağlı olarak, konsorsiyumun farklı üyeleri için zararlılık bilgisi açısından farklı gereksinimler olabilir. Bu nedenle, bu yaklaşımı alırken sanayinin özendiriciler veya net kazançlar geliştirmesi önemlidir, çünkü konsorsiyum için diğer üreticiler/yapımcılarla uygun destek ve bilgi kontrolü yapmak arzu edilir bir durum olacaktır.

#### Bir kimyasal kategorinin sağlamlığı

Kimyasal kategori yaklaşımı, test edilmemiş kimyasalların veri açıkları diğer kategori üyelerinin bilgileri ile kapatıldığı zaman oldukça faydalı olabilir. Ancak, özellikle de kategori bir çok üyeye sahipse, eğilim analizi ‘aşikar’ bir eğilim göstermiyorsa ve/veya farklı tür bilgilerin (örn, hesaplamalı veriler olduğu kadar deneysel veriler) farklı sonuçlara yol açması kategori genelinde mevcutsa, yaklaşım her zaman doğrudan olmayabilir. Sanayinin kendi kategori yaklaşımını Destekleyen Üye Ülkeyle tartışma şansına sahip olduğu OECD HPVC programı deneyimi bu işbirliğinin çok yardımcı olduğunu göstermiştir. Ruhsat talep eden kişilerin ‘uygun yasal organlar’a kimyasal kategori yaklaşımı hakkında danışabilme olasılıkları devam etmektedir. OECD HPVC programının bir parçası olan maddeler için OECD, sanayi ve OECD üye ülkeleri arasındaki işbirliğini desteklemeye devam edecektir. Bir kimyasal kategorinin sağlamlığı

Bir kategorinin sağlamlığına birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Faydalı hususlar:

a) kategorinin kategori içerisindeki üye sayısı ve mevcut veriler ile karakterize üyeliğini,

b) kategorinin yoğunluğu ve dağılımını (hem temsil edilen kimyasallar hem de mevcut veri açısından),

c) kapsamındaki her sonlanma noktası için temel deneysel verinin kalitesini,

d) kategoriyi belirli bir sonlanma noktası açısından desteklediği varsayılan mekanik temeli,

e) harici hesaplamalı yaklaşımlar ile tahmin edilen verinin kalitesini içerebilir.

Mevcut belge kimyasal kategorilerin geçerli kılınması açısından kriter sağlamamaktadır. Bunun yerine bu belge, kimyasal kategorilerin sağlamlığının nasıl optimize edileceği ve her bir kategorinin gerekçelendirilmesinin nasıl belgeleneceği konusunda rehberlik yapmaktadır.

#### Kategoriler ve QSARlar arasında karşılıklı bağımlılık

Kimyasal kategori ve QSAR kavramları birbirlerine güçlü bir şekilde bağlıdır. Kimyasal kategorileri oluşturma ve sonrasında test edilmemiş üyelerin eksik bilgilerinin tahmini için birkaç kategori üyesine ait ölçülen verilerin kullanılması kavramı QSAR uygulamasının sağduyusudur. Bu kavramın QSAR ile çok uyumlu olmasının nedeni kategoriler kavramının bu geniş tanımının ve QSARın tarihsel tanımının tek ve aynı olmasıdır (bkz. Şekil R.6-4).

Bir Nicel Yapı-Aktivite İlişkisi (QSAR) kimyasal yapının sayısal ölçümü ve/veya fiziko-kimyasal niteliği ile bir etki/aktivite arasındaki nicel (matematiksel) ilişkidir (Şekil R.6-4). QSARlar sıklıkla regresyon denklemleri şekline bürünürler ve sürekli ölçek veya kategorik ölçek üzerinde bulunan etkiler/aktiviteler hakkında öngörüde bulunabilirler. Dolayısıyla, QSAR terimi içerisindeki nitelendirici nicel, öngörülen sonlanma noktasının doğası değil ilişkinin doğası anlamına gelmektedir. Bir QSAR örneği bir omurgasız türüne (Tetrahymena pyriformis) olan akut toksisitenin, kimyasalın parçalara ayrılma davranışının (log Kow değeri) tanımlayıcı olduğu bir regresyon denklemi ile öngörülmesidir (Schultz ve ark., 2002).

Benzer şekilde, Nicel Aktivite-Aktivite İlişkisi (QAAR) de matematiksel bir ilişki olup aynı veya farklı türlerde olabilen iki biyolojik sonlanma noktası arasındaki ilişkidir (Şekil R.6-4). QAARlar, bir sonlanma noktasının etki mekanizması veya şekli hakkında elde edilen bilginin farklı türler içindeki aynı sonlanma noktalarına veya aynı tür içerisinde benzer sonlanma noktalarına da uygulanabileceği varsayımına dayanmaktadır, çünkü altta yatan başlıca süreç aynıdır (örn, parçalara ayrılma, reaktivite, enzim inhibisyonu). QAARlar eğilim analizi uygulama ve veri açığı kapatma gereçleri bulundurmaktadır[[12]](#footnote-12).

Bir QSAR, kimyasal yapı ve/veya fiziko-kimyasal niteliklerden diğer niteliklere veya aktivitelere harici kestirim yapabilir. Bir QAAR ise bir aktiviteden ilişkili diğer bir aktiviteye harici kestirim yapabilmektedir.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Kimyasal 1 | Kimyasal 2 | Kimyasal 3 | Kimyasal 4 |
| Yapı | xxxxxxxxx | xxxxxxxxx | xxxxxxxxx | xxxxxxxxx  QAAR  QSAR |
| Özellik 1 |  |  |  |  |
| Özellik 2 |  |  |  |  |
| Etki 1 |  |  |  |  |
| Etki 2 |  |  |  |  |
| Etki 3 |  |  |  |  |

Şekil R.6- 4 QSAR/QAAR için grafiksel gösterim.

 Mevcut veri noktası  Eksik veri noktası

Kategori ve/veya QSARlar/QAARlar oluşturmak arasındaki ortak bilimsel dayanak, ortak yapısal özellikler temelinde bir kez gruplandırılmış olan kimyasalların kimyasal nitelikler ve biyolojik zararlılıkları açısından sabit eğilimler gösteren kimyasal sınıflar haline gelmeleridir. Ayrıca, kimyasal aktivitedeki bu eğilimler, QSARlar ile ifade edilen kimyasal yapıdaki eğilimlerle sıklıkla doğrudan bağlantılıdır.

Birçok durumda QSARlar, kimyasalların ölçülmüş aktiviteleri ile sonuçlanan kilit mekanik süreçlerin nicel modelleridir. Bu mekanik anlayışın önemi iki katlıdır. Birincisi, yapı-aktivite ilişkisi, QSAR modelinin güvenilirliğini ve nedenselliğini arttıran hipotez testi içi faydalı modeller sağlamaktadır. İkinci olarak, mekanik anlayış, QSAR modelinin güvenilir uygulanabilirlik alanı için mekanizma sınırlarını tanımlayan bir dizi yapısal gereklilik olarak açıklanabilir.

Kategoriler kavramı, toksisite mekanizmasının yapısal gerekliliklerini tanımlamada pratik ve güçlü bir yaklaşım sağlamaktadır. Kimyasallar ilk olarak, dahil edilen kimyasallar ile yansıtılan uzman kararı kullanılarak birlikte gruplandırılırlar. Daha sonraki tartışma, ölçülen verilere dayanarak bazı kimyasalların benzerliğini, anormal davranışa ait kanıtları veya bazı kimyasalların birden fazla kategoriye uygun olduğunu düşündüren kimyasal dayanaklar hakkındaki diğer bilgileri sorgulayabilir. Bir kimyasal kategorinin sınırlarını tanımlamak için uzman kararının dikkatle kullanılması, test edilmemiş kimyasalların değerlerini tahmin etmede QSAR modellerinin veya diğer modellerin güvenilir şekilde uygulanabilmesi açısından çok önemlidir. Hangi kimyasalların kategoriye alınacağının ve hangi kimyasalların alınmayacağının resmi bir tanımı, iyi tanımlanmamış alanlara sahip QSAR modellerinin kullanımından daha güvenilir tahminlere yol açacaktır. Uzman kararları, diğerleri tarafından da değerlendirilebilmeleri için, şeffaf bir şekilde açıklanmalıdır.

Bir QSAR tahmini kimyasal hakkındaki varsayımın ve öngörünün bir sonucudur. Varsayım, kimyasalın baskın etkileşim mekanizmasına aittir, dolayısıyla bir QSAR modelinin seçilmesine neden olmaktadır. Öngörü ise, kimyasal yapının belirli etkileşim mekanizması içerisindeki yoğunluğu veya gücünün nicel tahminidir. Hem mekanizma tahmini hem de öngörü toplam QSAR tahmininin güvenilirliği ile ağırlıklı olarak ilgilidir.

Ancak, belirli bir kimyasal için uygun QSAR modeli seçimindeki hatalar, QSAR modelinin gücü ile ilişkili olandan daha fazladır. Örneğin, ekotoksisite çalışmalarında bazı fenoller polar narkotikler iken bazıları değildir, bazıları ayırıcılar iken bazıları elektrofiliktir. Her bir mekanizmanın QSAR modeli kıyaslanabilir belirsizliğe sahiptir, fakat ikinci mekanizmanın gücü, polar narkotiklerden daha yüksek büyüklük sıraları olabilir. Dolayısıyla, bir kategori yaklaşımının kullanımı, QSAR tahminlerinin modelin doğru seçimine yardımcı olarak mekanik olarak geçerli modellere dayandığını kesinleştirmektedir.

Kategorideki eğilimleri ifade etmek açısından (dahili) QSARların ve eğilimler için ek destek sağlamak için (harici) QSARların kullanımı hakkında daha fazla bilgi sırasıyla Kısım R.6.2.2. ve kısım R.6.2.2.3’de verilmiştir.

Bir kimyasal kategori içerisinde, zararlılığın belirlenmesi ile sınıflandırma ve etiketleme arasındaki birincil fark, sınıflandırma ve etiketlemenin düzenleyici tarafından belirlenmiş risk yönetimi eşikleri bağlamında yapılıyor olmasıdır. Risk yönetimi eşiğini basitçe, bir zararlılık belirlemesi test rehberindeki pozitif test sonucu olarak tanımlamak mümkündür ve kategorinin büyük bir kısmının benzer şekilde sınıflandırılacağı umulmaktadır. Ancak, risk yönetimi eşiği, belirli bir zararlılık sonlanma noktası için geniş bir aralıkta yer alan olası güçlü değerler içinde belirli bir değerse, bazı üyelerin bu eşiğin altında veya üstünde kalacağını fakat yine de kimyasal kategoriye ait olacağını beklemek mantıklı olacaktır. Sınıflandırma ve etiketleme için QSAR modelleri, ya gücü tahmin etmek veya gücün risk yönetimi eşiğinin altında mı yoksa üstünde mi olacağını tahmin etmek için tasarlanabilir.

Tahmin yöntemleri, bir kimyasaldan diğerine harici kestirim için, ölçünün basit moleküler ağırlık, karbon atomu sayısı veya kimyasalların fiziko-kimyasal niteliklerine bağlanabilecek benzer parametreler olduğu homolog kimyasal serilerde daha çok işe yaramaktadır. Ancak, kategorinin üyelerinin basit homolog seriler olmadığı durumlarda, ölçülmüş değerlerden eksik değerlere harici kestirim için üyeler genelinde eğilimi öngören bazı parametrelerin belirlenmesi esastır. Örneğin, buhar basıncı eterlerin akut inhalasyon toksisitesi (LC50) ile mekanik olarak ilişkilidir, çünkü bu, kimyasalın kan ve dokulardaki termodinamik aktivitesinin yerine geçmektedir (Hart ve Veith, 2007); fakat karbon sayısı veya moleküler ağırlık ile doğrudan ilişkili değildir, çünkü dallanmanın derecesi kategori üyeleri arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Karbon sayısı kullanılarak yapılacak bir tahmin, bu kategori içerisinde savunulabilir harici kestirimler üretemeyecektir. Aksine, buhar basıncı, sonuçların ölçülmüş değerlerden eksik değerlere harici kestirimleri için daha güvenilir bir yöntemdir.

Tahminde hangi parametrenin kullanılacağı ile ilgili kaygıya ek olarak, ölçülmüş ve ölçülmemiş kimyasallar arasındaki yapısal farklılıkları toksisitede bir farklılığa oranlamak için oransallık faktörü hakkında bir varsayımda bulunmak da gerekmektedir. Örneğin, eterlerin akut inhalasyon toksisitesi (LC50) oransallığı 1.0 olan buhar basıncı ile artmazken oransallığı 0.7 olan buhar basıncıyla artmaktadır (Hart ve Veith, 2007’den alınan örneklere bakınız).

QSAR modellerinin kategori içerisinde daha özenli kullanılmasının avantajları, tahminin, harici kestirim ve oransallık faktör(ler)ünün şeffaf terimlerle kolaylıkla gerekçelendirildiği mekanik modelin geniş bağlamına dayandırılabilmesidir.

### Kimyasal kategorilerde veri açığı kapatma yaklaşımları

Kimyasal için uygun, güvenilir ve yeterli deneysel veri olmaması, zararlılık ve/veya risk değerlendirmesinin sonuçlandırılması için doldurulması gereken bir veya daha fazla veri açıklarıyla sonuçlanır. Bu bölümde, veri açığını doldurmak için kullanılan aşağıdaki test dışı teknikler açıklanmaktadır:

- çapraz okuma

- eğilim analizi ve dahili modellere dayanan hesaplamalı yöntemlerin kullanımı

- Harici modellere dayanan hesaplamalı yöntemlerin kullanımı

Prensip olarak, bu teknikler bir etkinin varlığını veya yokluğunu göstermek için kullanılabilir. Belirli durumlarda, belirli bir kimyasalı değerlendirmek için bu tekniklerin uygulanması, kategori içerisindeki bir veya daha fazla kimyasal için test verisinin oluşturulmasından fayda sağlayabilir. Diğer bir deyişle, stratejik testler ile ek deneysel veri oluşturulması bu belgede faydalı olabilir, model terimi kimyasalların niteliklerini tahmin etmek için biçimlendirilmiş herhangi yöntem anlamına gelmekte olup, tipik olarak QSAR, QAAR veya uzman sistemi anlamına gelmektedir. Bu modeller, yeterince yüksek kalitede veriye dayandıklarında sadece veri açığı doldurmak için faydalıdır. Bu özellikle, modelin sınırdaki maddeleri yorumlamak için kullanıldığı durumlarda önemlidir.

Bu üç tekniğin kullanımı aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Ancak, bu üç teknik sonraki kısımlarda ayrı ayrı açıklanmakla birlikte, her üç yaklaşım için birçok ortak elementin bulunduğu da bilinmelidir. Her üç teknik de, hem analog yaklaşım hem de daha geniş kategori yaklaşımı bağlamında çeşitli derecelerde uygulanabilirliğe sahiptir. Güncel uygulamalardan elde edilen deneyimler, bu üç teknikten birincisinin, nitel veya nicel çapraz okuma kullanımının, yasal amaçlar için geçerli bir yaklaşım olarak zaten yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. SARlar, QSARlar, QAARlar ve uzman sistemlere dayalı hesaplamalı yaklaşımlar da veri açığı kapatmak için bir temel sağlayabiliyorken, deneyler, bu tahminlerin kabul edilebilmesi için destekleyici ek verilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

#### Çapraz okuma

Çapraz okuma tekniğinde, bir kimyasal hakkındaki sonlanma noktası bilgisi, bir şekilde benzer olduğu düşünülen (genellikle yapısal benzerlik temelinde) diğer kimyasal için aynı sonlanma noktasını öngörmek için kullanılmaktadır. Prensip olarak çapraz okuma, fiziko-kimyasal özellikleri, çevresel akıbeti, insan sağlığı etkilerini ve ekotoksisiteyi nitelendirmek için kullanılabilir. Çapraz okuma, bu sonlanma noktalarından herhangi biri için nitel veya nicel olarak yapılabilir. Pratikte, temel fiziko-kimyasal nitelikler için çapraz okuma genellikle önerilmemektedir, çünkü güvenilir veri normal olarak bulunmalı veya kolayca elde edilebilmelidir, hayvanların kullanımını içermez ve kimyasalın değerlendirilmesi için anahtar bilgi sağlar. Ancak zaman zaman, özellikle UVCBler için bu tekniklerin kullanılması gerektiğinde uygulamada problemler olabilir.

Bir kimyasal grubunda veri açığını doldurmak için çapraz okuma aşağıdaki yollarla uygulanabilir:

- birden bir (tek bir kimyasal için tahmin yapmak için kullanılan bir analog)

- çoktan bire (tek bir kimyasal için tahmin yapmada kullanılan iki veya daha fazla analog)

- birden çoka (iki veya daha fazla kimyasal için tahminde bulunmak için kullanılan bir analog)

- çoktan çoka (iki veya daha fazla kimyasal için tahminde bulunmak için kullanılan iki veya daha fazla analog)

İkiden fazla kimyasal içeren analog yaklaşım ve sonraki bölümde açıklanmış olan daha kapsamlı kategori yaklaşımı kullanılarak yapılan karşılaştırmalar arası geçiş mutlaka isteğe bağlıdır. Aşağıda, çapraz okuma için verilmiş olan rehberlik hem Kısım R.6.2.3’de açıklanan analog yaklaşıma hem de Kısım R.6.2.4’da açıklanan kategori yaklaşımına atıfta bulunmaktadır.

Bir kategori yaklaşımının sağlamlığının bir analog yaklaşımın sağlamlığından oldukça fazla olmasının beklendiği bilinmelidir, çünkü bir kategori içerisindeki herhangi bir kimyasalın değerlendirilmesinin temeli daha geniş olup bu tip geniş bir yaklaşımda daha fazla sayıda ölçülmüş veri bulunmaktadır. Bir kategori yaklaşımı, tahminlerin sağlamlığı açısından kendi içerisinde ek bilgiler sağlayacağından, sonraki kısımlar özellikle analog yaklaşım kullanımı için daha uygun olan destek bilgi hakkında rehberlik içermektedir.

Bir tahmin yapmak için kullanılan bir kimyasal, kaynak kimyasal olarak bilinirken, sonlanma noktası tahmin edilen bir kimyasal ise hedef kimyasal olarak bilinir.

Çapraz okuma nitel veya nicel olabilir. Nitel çapraz okumada, hedef kimyasal için bir özellik/aktivite varlığı (veya yokluğu) sonucuna bir veya daha fazla kaynak kimyasal için aynı özellik/aktivitenin varlığı (veya yokluğu) ile ulaşılır. Nitel çapraz okuma ‘evet/hayır’ yanıtını verir. Nicel çapraz okumada ise, bir veya daha fazla kaynak kimyasalın özelliğinin bilinen değer(ler)i hedef kimyasalın aynı özelliğinin bilinmeyen verilerini tahmin etmek için kullanılır. Nicel çapraz okuma, doz-yanıt ilişkisi gibi bir sonlanma noktası için nicel veriler elde etmek için kullanılmaktadır.

Çoğunlukla kimyasallar arasındaki yapısal benzerlikler ve özellikler ve/veya aktiviteler çapraz okuma için bir temel olarak kullanılırlar. Böylece, sonlanma noktası bilgisi yapısal bir analogdan çapraz okunur. Bir yapısal analog, yapısal benzerlikten dolayı fiziko-kimyasal ve toksikolojik özellikleri hedef kimyasal ile benzer olabilen bir kaynak kimyasaldır. Benzerlik aşağıdakilere bağlı olabilir:

- ortak bir fonksiyonel grup (örn, aldehid, epoksit, ester, metal iyonu). Bir örnek, OECD HV Kimyasallar Programında değerlendirilen etilen glikoller kategorisidir.(<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>),

- fiziksel veya biyolojik bir işlem sonucu oluşan ortak bir öncül ve/veya yıkım ürünü (metabolik yolak benzerliği). Bu, asit/ester/tuz gibi ilgili kimyasalları incelemek için kullanılmaktadır. Örnekler, benzidin veya diğer karsinojenik aromatik aminler gibi karsinojenik bileşiklere dayalı belirli azo boyaları olup, burada karsinojenik aromatik aminler boyanın metabolize olması ile oluşurlar.

Kimyasallar arasındaki analoji, ortak etki mekanizması ve kimyasal (veya biyokimyasal) reaktivitedeki benzerlikler temel alınarak da belirlenebilir. Prensip olarak, çapraz okuma yaklaşımını kullanarak özellik/etki varlığını veya yokluğunu öngörmek mümkündür. Negatif bir sonuçtan çapraz okuma test tasarımını sağlayan bir pozitif sonuç kadar eşit geçerlilikte ve ikna edici sayılmakta olup test edilen konsantrasyonlar vb. yeterli olarak seçilmiştir. Örneğin, kategorinin test edilmiş olan tüm kimyasallarının mutajenik olmadığı gösterilmişse ve test edilmemiş kimyasalın kesinlikle o kategoriye ait olduğuna dair bilimsel gerekçe varsa, test edilmemiş kimyasalların da mutajenik olmadığını varsaymak gerekçelendirilmiş olmaktadır. Ancak, kullanılan mutajenite test sistemi kimyasallar grubunun genotoksisitesini göstermek için uygun değilse, kategorinin mutajenik olmayacağı yönünde bir sonuca ulaşmak geçerli olmayacaktır. Negatif bulguların çapraz okunması veya AB risk değerlendirmesi ve sınıflandırma ve etiketleme çalışmasında etki olmaması ve OECD HPV Programı ile ilgili çok geniş bir deneyim bulunmaktadır. Örneğin, orta zincirli klorlu parafinlerin ESR risk değerlendirmesinde, genotoksisite, düşük akut dermal toksisite yokluğu ve deri duyarlaştırma potansiyelinin yokluğu açısından destekleyici kanıt olarak kısa zincirli klorlu parafinlerin verileri kullanılmıştır. Negatif bulguların çapraz okumalarının yeterli şekilde gerekçelendirilmesi özellikle önemlidir. Bir çapraz okuma, analoglar arasındaki nicel eğilim ortaya konabildiğinde en sağlamdır.

Az sayıda kimyasal hakkında (analog yaklaşım) çapraz okuma gerçekleştirmek için aşamalı bir yaklaşım Kısım R.6.2.3’de verilmiştir. Bu yaklaşımın daha geniş kategori yaklaşımında veri açığının doldurulması için kullanılması Kısım R.6.2.4’de gösterilmiştir.

a) Nitel veya nicel çapraz okuma seçimi

Gerekli olan çapraz okumanın tipine karar vermeden önce, veri açığının neden kapatıldığını ve ne tip bir veri gerektiğini belirlemek önemlidir. Belirli bir değer mi gerekmekte yoksa sonlanma noktasının bir eşiğe veya zararlılık kuşağı/kesimine karşı kontrol edilmesi mi gerekmektedir (örneğin, sınıflandırma kuşağı?). Çapraz okuma bugüne kadar çok farklı nedenlerle kullanılmıştır. Örneğin:

- Belirli bir sonlanma noktası için veri açığını kapatmak- hem eşik, hem de eşik dışı değerler için[[13]](#footnote-13)

- Bir değerlendirme durumunu azaltmak için veya PNEC oluşturmak için[[14]](#footnote-14)

- Daha sonraki testler için bir düşünce belirlemek[[15]](#footnote-15)

- Sınıflandırma ve etiketlemeyi çapraz okumak için[[16]](#footnote-16)

Nicel mi yoksa nitel çapraz okuma mı kullanılacağına karar vermek için özelliğin doğası da dikkate alınmalıdır. Bu, sayısal veya kategorik bir ölçekte gösterilmelidir. Çoğu durumda, risk değerlendirmesi için NOEC veya NOAEL, çevresel yarılanma ömrü veya üleşim katsayısı gibi belirli bir değer gerekmektedir. Normalde, nicel çapraz okuma ile elde edilen sayısal bir değer gerekmektedir. Bir zararlılık değerlendirmesi yürütülürken, PBT değerlendirmesi yaparken veya sınıflandırma ve etiketlemeyi belirlerken genellikle maddenin özel zararlılık kriterlerini karşılayıp karşılamadığı bilinmek istenir. Zararlılığın nitel çapraz okuma ile belirlenmesi yeterli olabilir.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince, çapraz okumanın sonucu, belli duruma bağlı olarak, sınıflandırma ve etiketleme, risk değerlendirmesi veya hem nitel hem de nicel çapraz okuma ihtiyacını belirleyen PBT (vPvB) değerlendirmesi için yeterli olmalıdır.

Çapraz okuma bir kategori bağlamında uygulandığında ortaya çıkan bir durum da, farklı kategori üyeleri için sonuçlar aynı genel sonlanma noktası ile ilgili olarak farklı test yöntemleri veya türler için de uygun olmalıdır. Örneğin, üreme toksisitesi durumunda, bazı kategori üyeleri için sadece tarama çalışmaları uygun olabilirken, diğer üyeler için iki-jenerasyon çalışmaları uygun olabilir. Kategori yaklaşımından elde edilen sonuçlar risk değerlendirmesi ve sınıflandırma için faydalı olmak zorunda olduğu için, temel sonuçlarla ilişkili belirsizlik ortaya çıkarılmalıdır. Bir kategorinin üyeleri için tahmin edilen sonuçların kapsamı kategorinin diğer üyelerinin temel verilerinin kapsamını geçemez, yani, eğer genotoksisite içinse, kategorinin bazı üyeleri için sadece in vitro sonuçlar uygundur (kaynak kimyasal), deneysel sonuçları eksik olan kategori üyeleri için (hedef kimyasal) sadece in vitro genotoksisite hakkındaki kararlara ulaşılabilir. Bir sonlanma noktası için temel deneysel sonuçların kapsamı (örn, tarama testlerinin ve üst sıra testlerin sonuçlarının bir karışımı) değişirse, hiç deneysel sonuçları olmayan kategori üyeleri için tahmin edilen sonuçların kapsamını netleştirmek gerekmektedir. Her bir bileşik için mevcut verilere bakmaksızın kategorinin tüm üyeleri için aynı zararlılık belirlenmesine yol açabilecek tüm verilere Kanıt Ağırlığı yaklaşımını uygulamak mümkündür.

b) Nitel çapraz okuma

Nitel çapraz okumada, bir özelliğin varlığı veya yokluğu ile ilgili sonuca bir veya daha fazla analoğun belirlenmiş özelliğinden ulaşılmaktadır. Nitel çapraz okumanın esas uygulandığı yer zararlılık belirleme olup, genellikle hedef kimyasal(lar)ın kaynak kimyasal(lar) ile aynı zararlılık kategorisine alınmasıyla sonuçlanmaktadır.

Çapraz okumayı destekleyen tartışmalar normal olarak uzmanın (eko)toksokilojik kararlarına dayanmaktadır. Bu kararın verilmesinde birkaç faktör dikkate alınabilir. Ortak özellik veya etkiden ortak alt yapının sorumlu olduğu varsayımı, altyapı ile kimyasal yapının diğer bölümleri arasındaki etkileşimlerden etkilenebilir. Diğer bir altyapı özelliği/etkisi nitel (varsayımın yanlış olabileceği durumda) veya nicel (yani, madenin özelliği gösterebileceği dereceyi değiştirmek) olarak değiştirebilir. Bir örnek, biyobozunurluk ve toksisiteyi etkileyebilen karbon zincirinin dallanma derecesindeki değişiklikler olabilir. Altyapılar arasındaki etkileşimlere ek olarak bir veya daha fazla tam-molekül özelliklerindeki farklılıklar ortaklık varsayımını değiştirebilir (örn, aköz çözünürlükteki farklılıklar sucul toksisite için sınıflandırmanın çapraz okumasını etkileyebilir). Bu faktörler bir uzman kararı işlemi ile belirlenir. SCHER (2006) ile değerlendirilmiş misk keton için karsinojenitenin çapraz okuması bir örnektir.

Eğer yasal sınıflandırma, özelliği veya etkiyi ifade etmek için kullanılıyorsa kimyasalın gücündeki nicel bir değişiklik sınıflandırma eşiğine bağlı olarak farklı bir sınıflandırmayı gerektirecektir. Örneğin, mevcut verilerdeki eğilime dayanarak kaynak ve hedef kimyasalların gücü arasında bir farklılıktan şüpheleniliyorsa, genellikle nitel bir çapraz okuma yaklaşımındansa nitel bir yaklaşım gerekli olacaktır. Bu özellikle, hedef kimyasalın kaynak kimyasaldan daha katı bir sınıflandırmaya sahip olduğu durumda önemlidir. Sınıflandırma kriterlerinin nicel kopmadan daha çok mevcut kanıtların gücüne dayandığı durumlarda farklı bir sınıflandırma düşünülebilir. Ayrıca, doğrudan ve dolaylı bir etki arasındaki farklar, hedef kimyasalın kaynak kimyasaldan farklı sınıflandırılmasına yol açabilir. Benzidin azo-boyaları kategori 2 karsinojenler olarak sınıflandırılırken, benzidinin kendisinin kategori 1 karsinojen olarak sınıflandırılması bir örnektir.

c) Nicel çapraz okuma

Bir hedef kimyasal için belirli bir özelliğin belirlenmesine ek olarak, nicel çapraz okumada, kaynak kimyasal(lar) için bir özelliğin bilinen değeri hedef kimyasalın aynı özelliğinin bilinmeyen değerini tahmin etmek için de kullanılır.

Nicel çapraz okumayı uygularken eksik veri noktalarını tahmin etmenin dört genel yolu vardır:

- bir kaynak kimyasalın sonlanma noktası değerini kullanarak, örn, bir (alt)kategorideki en yakın analog[[17]](#footnote-17)

- iki veya daha fazla kaynak kimyasalın uygun deneysel sonuçlarını hedef kimyasala göre ayarlamak için dahili bir QSAR kullanarak[[18]](#footnote-18)

- iki veya daha fazla kimyasalın sonlanma noktası değerlerini işleyerek (örn, ortalama alarak, en çok temsil eden değeri alarak)

- en yakın analoğun en ılımlı değerini veya (alt)kategorideki en ılımlı değeri alarak[[19]](#footnote-19)

Nicel çapraz okuma, tipik olarak fiziko-kimyasal olarak benzer maddelere ait verileri (örn, benzer kaynama aralığı, karbon aralığı, kompozisyonu olan maddeler) veya anahtar/majör bileşenlerin verilerini uygulayarak kompleks maddeler/UVCBler için de kullanılabilir. Ancak, bu dikkatlice yapılmalıdır, belki de aralık gösterilmesi için daha uygundur ve UVCBlerin davranışlarını yönlendirecek anahtar yapıların anlaşılmasını gerektirmektedir. Bu konu Bölüm R.6.2.5.5’de daha fazla tartışılmıştır.

Risk değerlendirmesinde, sonlanma noktasına bağlı olarak, Öngörülen Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon (PNEC) veya Türetilmiş Etki Gözlenmeyen Seviye (DNEL) elde etmek için bir doz tanımlayıcısı nicel temel olarak kullanılır. PNEC veya DNEL türetmekte belirsizliğin çeşitli kaynaklarını açıklamak için doz tanımlayıcısının sayısal değerine bir değerlendirme faktörü uygulanır (PNEC’lerin ve DNEL’lerin türetilmesi rehberi için bkz. Bölüm R.8 ve R.10).

Bir risk değerlendirmesi yürütülürken, hedef kimyasal için DNEL veya PNEC türetmek için, gerekçelendirilmiş olması koşuluyla, bir NOAEL, NOEC, veya C10 gibi diğer bir etki konsantrasyonu çapraz okunabilir. DNEL veya PNEC türetilirken kimyasala ait elverişli verilerin aralığı dikkate alınmak zorunda olduğundan PNEC veya DNELin kendisinin kaynaktan hedef kimyasala çapraz okunması önerilmemektedir. Bir PNEC veya DNEL türetmek için kullanılan değerlendirme faktörünün büyüklüğü, mevcut veriden birlikte elde edilebileceği güvene bağlıdır. Genel olarak, daha düşük değerlendirme faktörleri daha geniş ve daha uygun veri setleri ile kullanılabilirler.

Çapraz okunmuş bir sonlanma noktasına dayanarak bir DNEL veya PNEC türetirken çapraz okumanın sağlıklı olduğu ve hedef kimyasalın kaynak kimyasaldan daha güçlü olma olasılığının olmadığı kesinleştirilmelidir. Çok kaynak kimyasalın ve sonuçta çapraz okuma için bir dizi olası değerin olduğu durumlarda en ılımlı (en düşük) değerin kullanılması çapraz okumadaki belirsizliği açıklamak için yeterli olabilir. Özellikle, hedef kimyasalın kaynak kimyasaldan daha düşük biyoyararlanıma sahip olduğu durumlarda çapraz okumanın ılımlı olma olasılığı vardır. Eğer çapraz okumada, dolayısıyla ondan türetilmiş DNEL veya PNEC’de herhangi bir belirsizlik varsa, bu sonlanma noktası için test yapmak gerekli olabilir.

CAS 85535-85-9 orta zincirli klorlu parafinlerin ESR risk değerlendirmesinde, orta zincirli klorlu parafinler için hiç kronik balık testi olmamasına rağmen, omurgasızların daha duyarlı olduğunu dolayısıyla PNEC sucul türetmek için değerlendirme faktörünü 50’den 10’a düşürdüğünü göstermek için kısa zincir klorlu parafinlerin sucul toksisite verileri kullanılmıştır.

Bugüne kadar, DNEL’lerin insan sağlığı risk değerlendirmesinde kullanıldığına dair bir deneyim yoktur, bu nedenle DNEL kullanımı ile ilgili bir kez deneyim kazanıldığında DNEL türetilmesinde çapraz okuma verilerinin kullanılması hakkında daha fazla rehber geliştirilmelidir. Farklı kimyasalların göreceli güçlerinin zararlılık belirlemesi (kriterlerin nicel kırılma içerdiği durumlarda) veya risk değerlendirmesi (tahmin edilen PNEC/DNELe dayanarak) kararlarını etkilemek için yeterli büyüklükte olduğuna dair kaygılar olması durumunda, özellikle kategori genelindeki farklılıkları göstermek için tasarlanmış ek testler düşünülebilir.

d) Çapraz okuma uygulaması için sonlanma noktalarının seçimi

Prensip olarak çapraz okuma, fiziko-kimyasal özellik, çevresel akıbet parametresi, insan sağlığı etkisi veya ekotoksikolojik etki olup olmadığına bakılmaksızın herhangi bir özellik veya sonlanma noktası için uygulanabilir.

Pratikte çapraz okuma, temel fiziko-kimyasal özellikler (örn, suda çözünürlük, log Kow) için desteklenmemektedir, çünkü bu özellikler bir kimyasalın değerlendirilmesinde, özellikle çevresel özelliklerin değerlendirilmesinde, anahtar bilgi sağlamaktadır ve normal olarak, deneysel veriler veya geçerli QSAR öngörüleri mevcut (veya makul bir şekilde elde edilebilir) olmalıdır.

e) Çapraz okuma gerçekleştirirken dikkate alınacak genel hususlar

Çapraz okumanın tipine bakılmaksızın birçok faktörü göz önünde bulundurmak önemlidir (Hanway ve Evans, 2000):

- kimyasalın veri noktasının çapraz okumanın amacına uygun ve güvenilir olup olmadığı. Eğer çapraz okuma verileri en yeni OECD test yöntemleri kullanılarak üretilmemişse, yöntemin kalitesinin ve uygunluğunun dikkate alınması özellikle önemlidir.

- kaynak ve/veya hedef kimyasalın çok fonksiyonlu bir bileşik olup olmadığı ve bu nedenle ek işlevselliğin çapraz okumanın güvenilirliğini etkileyip etkilemeyeceği.

- Hedef ve kaynak kimyasalların saflık ve safsızlık profillerinin belirlenmesi gerekmektedir. Kaynak kimyasalların toplam toksisitesine etki edebilecek safsızlıkların belirlenmesine ve kimyasal kategorinin, dolayısıyla çapraz okumanın, sağlamlığı açısından bu safsızlıkların yol açacağı sonuçların tartışılmasına ihtiyaç vardır. Eğer tüm kategori üyeleri aynı tür safsızlığa sahipse çapraz okuma üzerinde bununla ilgili bir etki göstermeyebilirler. Eğer bir kategori üyesinde biyolojik olarak çok aktif bir safsızlık varsa (örn, CMR maddeleri) fakat diğer üyelerde yoksa bu kategori üyesine bağlı sonuçlar çapraz okuma için uygun olmayabilir.

- Hedef ve kaynak kimyasalların fiziko-kimyasal özelliklerinin, özellikle de fiziksel formun, moleküler ağırlığın, suda çözünürlüğün, parçacık büyüklüğünün ve yapının[[20]](#footnote-20), üleştirme katsayısı ve buhar basıncının karşılaştırılması benzerlikleri hakkında faydalı bilgiler sağlar.

- Maddelerin, devreye giren farklı metabolik yolaklar da dahil, olası toksikokinetiklerinin mümkün olduğu durumlarda dikkate alınması gerekmektedir.

- Ek test gereksinimi, kapsamı ve tipi hakkında karar bildirmesi açısından, mümkün olan durumlarda geçerli (Q)SARlardan elde edilmiş bilgiler kullanılabilir.

UVCBler (Kısım R.6.2.5.5 ) durumunda, belirli bir grup içindeki UVCBler arasındaki farkın farklı etkilere yol açıp açmayacağı, temel yapısal ailelerin iç tutarlığı ve aksiyon veya reaksiyonun benzerlik varsayımı da akılda tutularak dikkate alınmalıdır.

f) Destekleyici bilgiler

Çapraz okuma için gerekçenin güçlendirilmesi açısından destekleyici bilgiler sağlanması önemlidir. Dolayısıyla, özellik/sonlanma noktasının çapraz okunmasına ek olarak, sonlanma noktası ile ilgili ek özelliklerin de kaynak ve hedef kimyasallar arasında benzer olduğunun gösterilmesi faydalıdır. Bu tip özellikler sonlanma noktasının belirleyicileri olarak biliniyor veya şüpheleniliyor olabilirler veya bunlar sınırlayıcı faktörler olabilir.

Kaynak kimyasalın uygun moleküler özellikleri hedef kimyasalınkilerle kıyaslanabilir değerde olmalıdır. Uygun moleküler özelliklerin seçimi, çapraz okumanın yapıldığı sonlanma noktasına bağlıdır. Bu özelliklerin belirlenmesi de uzman bilgisine veya QSAR modellerindeki sonlanma noktaları için yararlı öngörücüler oldukları bulunmuş olan özelliklerin (tanımlayıcılar) kullanılmasına dayandırılabilir.

Çapraz okunan sonlanma noktasına bakılmaksızın, tekli maddeler durumunda dikkate alınacak yararlı hususlar olarak aşağıdakiler sıralanabilir:

- bir kimyasalın davranışını etkileyebilecek ek fonksiyonel grupların veya yerlerine geçecek olanların varlığı veya yokluğu.

- fiziko-kimyasal profillerde benzerlikler (örn, moleküler ağırlık, log Kow, suda çözünürlük).

- diğer toksikolojik ve/veya ekotoksikolojik verilerdeki benzerlikler.

- maddelerin, devreye giren farklı metabolik yolakların olasılığını da içeren olası toksikokinetikleri mümkün olduğu durumlarda dikkate alınmalıdır.

- ek test gereksinimi, kapsamı ve tipi hakkındaki kararları bildirmek için mümkün olduğu durumlarda geçerli (Q)SARlardan elde edilen bilgiler kullanılabilir.

Bir çapraz okuma yaklaşımı için ikna edici söylemlerin olduğu durumlarda, istenmeyen bir sınıflandırmayı kaldırmak veya bir sınıflandırmayı onaylamak için omurgalılar üzerinde yapılacak testlerle yeni veri üretilmesi ihtiyacı, güçlü ve ikna edici tartışmaları gerektirmelidir. Bu tip durumlarda, eğer test verileri ölçülen değerin tahmin edilenden oldukça farklı olduğunu gösterirse, çapraz okuma ve sonuçta ortaya çıkan kategori, eğer yapılabiliyorsa, dikkatlice yeniden incelenmelidir. Bir Kanıt Ağırlığı analizi (Kısım R.6.2.2.4), çapraz okumanın mı yoksa test verilerinin mi şüpheli olduğunu belirlemek için kullanılabilir.

g) Çevresel sonlanma noktaları için destekleyici bilgiler

Uygun destekleyici bilgileri nelerin oluşturduğu çapraz okuma yapılan sonlanma noktasına bağlıdır. Ancak, çevresel dağılımı ve akıbeti belirleyen temel fiziko-kimysal özellikler (örn, moleküler ağırlık, log Kow gibi dağılım katsayısı, suda çözünürlük) genellikle işe yarayacaktır. Parçacık büyüklüğü ve yapı30 da uygun olabilir.

Örneğin, bir sucul toksisite durumunda, kaynak ve hedef kimyasallar arasındaki log Kow ve suda çözünürlük benzerlikleri çapraz okumayı desteklemek için kullanılabilir, çünkü etki narkoz mekanizması aracılığı ile oluşuyorsa log Kow’un sucul organizmalardaki toksisitenin belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Eğer kimyasalın narkotik olmayan bir etki modeli ile etki ettiği biliniyor veya şüpheleniliyorsa, ek özellikler yararlı destek bilgiler sağlayabilir. Örneğin, AB’deki yeni kimyasallar ile deneyimler, Su piresinde akut toksisite gibi testlerin diğer verilerin çapraz okumasının mümkün olduğu hakkında ek güvence sağlayabileceğini düşündürmektedir, yani, eğer kaynak kimyasal ile hedef kimyasal arasında toksisite farklılıkları bulunursa diğer sonlanma noktaları için başka testler daha uygun olabilir (Hanway ve Evans, 2000). Su piresi akut toksisite testi, sucul toksisitenin kıyaslanabilirliği hakkında iyi bir doğrulama sağlayarak hayvan refahı konusundaki endişelerin azalmasına sebep olmuştur.

Dahası, sucul toksisite sonlanma noktalarının çapraz okunması durumunda, hem kaynak hem de hedef kimyasalların sonuçları (balık, omurgasızlar ve algler) karşılaştırılmalıdır. Örneğin, balık için bir akut toksisitenin çapraz okuması varsayılan bir etki modeline dayanıyorsa ve eğer bu etki modeli omurgasızlara ve alglere de uygulanabiliyorsa, kaynak ve hedef kimyasallar açısından omurgasızlar ve algler için elde edilen sonuçlar çapraz okumanın uygulanabilirliğini doğrulamalıdır.

h) İnsan sağlığı sonlanma noktaları için destekleyici bilgiler

Uygun destekleyici bilgileri nelerin oluşturduğu insan sağlığı sonlanma noktasının çapraz okunmasına bağlı olacaktır. Ancak, biyokinetik ve biyoyararlanımı belirleyen fiziko-kimyasal özellikler (örn, moleküler ağırlık, log Kow gibi dağılım katsayısı, suda çözünürlük, pH, buhar basıncı, viskozite) genellikle yararlı olacaktır. Parçacık büyüklüğü ve yapı da uygun olabilir.

Genelde, güncel uygulama ağırlıklı olarak uzman kararına dayanmaktadır. İhtiyaç duyulan destekleyici tedavinin tipi ve miktarı ilgi duyulan sonlanma noktasına bağlı olarak değişebilir.

Hedef kimyasalın misk ketonu olduğu durumda, karsinojenite için çapraz okuma, kaynak kimyasal olarak misk ksilen verilerine dayanabilir (SCH ER, 2006). Çapraz okuma için dikkate alınacak önemli hususlar:

- misk keton (hedef kimyasal) misk ksilen (kaynak kimyasal) ile benzer fiziko-kimyasal özelliklere sahiptir

- her iki kimyasal arasında yapısal benzerlikler bulunmaktadır

- her iki kimyasal da mutajenite açısından test edilmiştir; hiçbir kimyasal genotoksik değildir.

- her iki nitro miskler de sitokrom P450 2B1 indükleyicisidir

Ancak, karaciğerdeki sitokrom P450 aktivitesi üzerine misk ksilenin etkisi misk ketonun etkisinden farklıdır. Hem misk ksilen hem de misk keton CYP 2B gen ekspresyonunu indüklüyorken, indüklenmiş sitokrom P450 2B proteini misk ksilen uygulamasından sonra etkinleştirilmiş formda bulunmakta olup daha düşük CYP 2B1 ilişkili katalitik aktivite ile sonuçlanmaktadır. Kimyasal yapısına bağlı olarak, misk ketonu bir enzim inhibe edici p-amino metabolite indirgenemez ve bu nedenle farelerde CYP 2B enzimini indükler fakat etkisizleştiremez. Dolayısıyla, misk keton uygulamasından sonra yüksek düzeyde aktif sitokrom P450 2B bulunmaktadır.

- misk ksilenin hem farelerde hem de sıçanlardaki etki şekli benzer gibi görünmekte iken, sitokrom P450 indüksiyon örüntüsünde bazı türe özgü farklılıklar misk keton ile gözlenmektedir.

- farelerde misk ksilene bağlı karaciğer tümörlerinin oluşumunda ve tekrarlanan misk keton uygulanmasına bağlı toksisite gelişiminde enzim indüksiyonunun rolü tam olarak aydınlatılmamıştır.

- hem misk ksilenin hem de misk ketonun, kemirgenlerdeki karaciğer tümörlerini genotoksik olmayan bir etki şekli ile indükleyen ve aynı zamanda da bir sitokrom P450 2B indükleyicisi olan fenobarbitalle benzer etkileri vardır.

- sitokrom P450 2B indüksiyonunun karaciğer tümörlerinin misk ksilen ile indüklenmesinin etki şekline uygun olduğunu varsayarsak, misk ketonun bu enzimin bir indükleyicisi olması nedeniyle enzim indüksiyonu ve fiziko-kimyasal ve yapısal özelliklere dayanarak çapraz okuma yapmak çapraz okuma temeli olarak yeterli olabilir. Misk keton ile enzim indüksiyonunun mekanizması hakkında daha detaylı bilgi bulunmamaktadır.

Kimyasal reaktivite, cilt hassasiyeti veya mutajenite gibi bazı sonlanma noktaları için faydalı destek bilgiler sağlayabilir. Cilt hassaslaştırma için bir kimyasalın karşılaşmak zorunda olduğu gerekli engellerden birisi bir cilt proteini ile kararlı bir ilişki kurmasıdır. Bunun, kimyasalın bir elektrofil gibi proteinin de bir nükleofil gibi davrandığı kovalent bir ilişki olduğu düşünülmektedir. DNAnın nükleofili temsil ettiği bir durumda, mutajenite açısından benzer bir analoji uygundur. Elektrofilik bir aktiviteyi nicelendiren bir deneysel sistem cilt hassasiyeti (Aptula ve ark., 2006) veya mutajenite (Benigni ve ark., 2005) için çapraz okumayı desteklemek açısından faydalı olacaktır.

İn vitro veriler de faydalı destek bilgi sağlayabilir. Örneğin, eğer akut memeli toksisitesinin çapraz okunduğu durumda, eğer akut sistemik etkilerin altında sitotoksik etkiler yatıyorsa, kaynak ve hedef kimyasalların in vitro sitotoksisite benzerliklerine başvurmak uygun olabilir. İn vitro sitotoksik etki ile akut sistemik toksisite arasındaki ilişkiler birçok çalışmacı tarafından incelenmiştir (örn., Clemedson ve ark., 2002).

#### Dahili modellere dayalı eğilim analizi ve hesaplamalı yöntemler

Belirlenmiş bir kategori sonlanma noktası için, kategori üyeleri sıklıkla bir eğilim (örn, artan, azalan veya sabit) ile ilişkilidir. Eğilim, moleküler kütle, karbon zinciri uzunluğu veya diğer bazı fiziko-kimyasal özelliklere bağlı olabilir. Daha geniş kategorilerde tek bir sonlanma noktası için, dolayısıyla da alt kategoriler için, birkaç farklı ilişki kurulabilir. Bir eğilimde dönüş noktasını belirleyen bir kimyasal, kırılma noktası kimyasalı olarak adlandırılmaktadır (bkz. Kısım R.6.2.1.2 ). Bir eğilimin zıt uçları arasına ve güvenilir kabul edilen ara değer kestirimi içerisine düşen kategori üyeleri bekçi (sınır) kimyasallar olarak adlandırılmaktadır.

Bir kimyasallar grubunun davranışları içerisinde sabit eğilimlerin gösterilmesi kimyasal kategorinin istenilen niteliklerinden biridir ve bütün kimyasallar için ortak bir mekanizmanın kullanıldığının göstergelerinden biridir. Kategori içinde bazı kimyasallar ölçülmüş değerlere sahipse ve sabit bir eğilim gözlenirse, veri açığını kapatmak için ölçülmüş değerlerden basit ölçekleme yolu ile eksik değerler tahmin edilebilir.

Kimyasallar genelinde bilinen bir sonlanma noktasının deneysel verilerinde bir eğilimin gözlenmesi (artan, azalan veya sabit) ara değer kestirimi ve muhtemelen dış kestirim için de bir temel olarak kullanılabilir (bkz. Şekil R.6-3). Ara değer kestirimi, bir üye için bir değerin, tanımlanmış kategori spektrumu içerisinde o üyenin her iki tarafında bulunan üyelerin ölçülmüş değerlerini kullanarak tahmin edilmesi iken, dış (harici) kestirim, kategori sınırında veya sınıra yakın olan bir üye için bir değerin dahili kategori üyelerinin ölçülmüş değerleri kullanılarak tahmin edilmesidir. Ölçülmüş analoglar arasında ara değer kestirimi, ölçülmüş verinin güvenilirliğine bağlı olarak daha güvenilir bir sonuç verebilir.

Ara değer kestirimi, değerler serisi monotonik (hepsi artan veya azalan) olduğunda veya monotonik olmadığında (örn, parabolik) yapılabilir. Bu koşullarda, mevcut verinin eğilimi açıklayacağı boyut öngörüdeki güveni belirleyecektir.

Genel olarak, kategori üyeleri arasında ara değer kestirimi dış kestirime tercih edilmektedir. Ancak, kategorinin birkaç üyesi için veri mevcutken sınır kimyasallar için veri açığının bulanabilme durumu olabilir. Bu durumda dış kestirim faydalı olacaktır. Açıkça kurulmuş bir eğilime dayanarak yapılan dış kestirimin analogların çapraz okunmasına göre veri açığını kapatmada belirgin şekilde daha sağlam olacağı akılda tutulmalıdır. Veri açıklarını kapatmak için kullanılan herhangi bir dış kestirimin sağlamlığı tüm kategorinin genel değerlendirmesi ile yakın ilişkide olacaktır.

Verideki eğilimi oluştururken laboratuvar ve deneysel değişiklikler dikkate alınmalıdır. Benzer türler/suşlar, sonlanma noktaları ve test protokolleri karşılaştırılmalıdır. Bir eğilimden sapmalar açıkça belirlenmeli ve sapmaların olası nedenleri kategori analizinde sergilenmelidir.

Prensip olarak, eğilim analizi uygulayarak bir özelliğin/etkinin varlığını veya yokluğunu öngörmek mümkündür. Kategori yaklaşımı, kategori üyeleri arasında nicel bir eğilim saptanabildiği takdirde en sağlam olmaktadır. Belirli bir sonlanma noktası çalışmasında bir kimyasal madde için gözlenen toksik etkilerin yokluğu (özellikle, test edilen bazı dozlarda etki görülmemesi nedeniyle doz ilişkisi kurulamadığında) daha fazla değerlendirmeyi gerektirir ve bu koşullarda verilerin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. O sonlanma noktası için yanıt yokluğunun mekanik anlayış temelinde açıklanabildiği veya testlerin bir bütün olarak kategori için bir etkinin yokluğunu gösterip gösteremediği durumları birbirinden ayırmak önemlidir.

Kategori ne kadar genişse, eğilimde ara değer kestiriminin veya dış kestirimin güvenilirliğini etkileyebilecek kırılmaların olma olasılığı da o kadar fazladır. Kategorinin bazı üyeleri arasında eğilimde bir kırılmanın gözlenmesi bir uyarı işaretidir, fakat mutlaka farklı eğilimdeki kimyasalların farklı toksisite yolakları sergilediğinin bir işareti değildir. Biyoanaliz ölçümleri sıklıkla sadece dar bir aralıktaki kimyasal özellikler için karşılaştırılabilir nitelikte olup, farklı farmakodinamik faktörlerin farklı kimyasalların biyoanaliz sonuçlarını kontrol etmesiyle sonuçlanmaktadır. Ölçülmüş verilerdeki eğilimlerin çift doğrusal veya çoklu doğrusal doğası, eğer gözlenmişse, kategorinin belirli üyelerinin sonlanma noktasının şiddetini ölçeklendirme yöntemlerini sınırlandırmak için kullanılabilir.

Eğilim kırılmasının gözlenmesi bir kategorinin üyelerinin zararlılık sınıflandırmasındaki farklılıkları ile karıştırılmamalıdır. Farklı sınıflandırma bantlarını ayıran kesim eğilimin en uç değerleri arasında olduğunda kategorinin üyeleri farklı şekilde sınıflandırılacaktır. Eğer kategorinin tüm üyeleri o özellik için görüş birliğine varılmış idari kesimin altında veya üzerinde özelliklere sahipse, kategoriyi oluşturmanın yeterliliğine karar vermede eğilim analizi faydalı olabilir, fakat eğilimdeki belirgin kırılmalar sınıflandırmada farklılıklara yol açmayacaktır.

Burada gösterilen resmi eğilim analiz tipinin kullanımı ile ilgili mevcut deneyimler oldukça azdır. Ancak, bu yaklaşıma dayalı tartışmaların eksik verileri tahmin etmek için kabul edilebilir olduğuna ve bu tekniğin sağlam bir tahmin için bir temel sağladığına inanmak için iyi bir neden vardır.

Özel bir sonlanma noktasına ait veriler, kategori üyelerinin özelliklerini açıklayan bir QSAR oluşturmak için kullanılabilir. Bir Nicel Yapı-Aktivite İlişkisi (QSAR), kimyasal yapının sayısal ölçümleri veya fiziko-kimyasal özellikleri ile bir etki/aktivite arasındaki nicel (matematiksel) ilişkilidir. QSARlar sıklıkla regresyon denklemleri şeklini alırlar ve sürekli ölçek veya kategorik ölçek üzerinde bulunan etkiler/aktiviteler hakkında tahminde bulunabilirler. Dolayısıyla, QSAR terimindeki nitelendirici nicel, öngörülen sonlanma noktasının doğası değil ilişkinin doğası anlamına gelmektedir.

QSARa bir örnek, bir omurgasız türüne (Tetrahymena pyriformis) olan akut toksisitenin, kimyasalın dağılım davranışının (log Kow değeri) bir tanımlayıcı olduğu regresyon denklemi yoluyla tahmin edilmesidir (Schultz ve ark., 2002).

Bir eğilim, aynı zamanda nicel aktivite-aktivite ilişkisi (QAAR) şeklinde de ifade edilebilir. Bir Nicel Aktivite Aktivite İlişkisi (QAAR) aynı veya farklı türlerde bulunabilen iki biyolojik sonlanma noktası arasındaki matematiksel ilişkidir. QAARlar, bir sonlanma noktası için elde edilen etki mekanizması veya etki şekli hakkındaki bilgilerin farklı türlerdeki aynı sonlanma noktasına veya aynı türdeki benzer sonlanma noktasına da uygulanabileceği varsayımına dayanmaktadır, çünkü altta yatan temel süreç aynıdır (örn, üleştirme reaktivitesi, enzim inhibisyonu).

Böylece, değerlendiricinin temelde yatan tüm verilere şeffaf bir şekilde ulaşabilir olması avantajıyla birlikte, bir kimyasal kategori, farklı sonlanma noktaları için dahili QSARlar seti olarak görülebilir. Bu tip modeller, kategori içerisindeki eğilimlere nicel bir açıklama getirebilirler ve dahili QSARlar (veya QAARlar) olarak bilinirler, çünkü kategori üyelerinin deneysel verilerinden doğrudan türetilirler. Bu modeller göreceli olarak küçük bir veri setine dayanmaları bakımından aynı zamanda yerel modeller olmaları da muhtemeldir. Örneğin, bu tip bir dahili model, OECD HPV Kimyasallar Programı kapsamında değerlendirilen uzun zincirli alkoller (C6-22 birincil alifatik alkoller) kategorisinin akut toksisitesi için geliştirilmiştir (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>).

Bu tip modeller, bir kimyasaldan diğerine dış kestirim ölçütünün basit moleküler ağırlık, karbon atom sayısı veya kimyasalların fiziko-kimyasal özelliklerine eklenebilecek benzer bir parametre olduğu homolog kimyasal serilerinde en iyi sonucu vermektedir. Ancak, kategori üyelerinin basit homolog bir seri olmaması durumunda, ölçülmüş verilerden eksik verilere dış kestirim yapabilmek için üyeler genelinde eğilimi öngören bazı parametrelerin oluşturulması gerekmektedir. Örneğin, buhar basıncı eterlerin akut inhalasyon toksisitesi (LC50) ile mekanik olarak ilişkilidir (Hart, 2007), çünkü kan ve dokulardaki termodinamik aktivitenin yerini tutmaktadır; fakat karbon sayısı veya moleküler ağırlıkla doğrudan ilişkili değildir, çünkü dallanmanın derecesi kategori üyeleri arasında belirgin olarak farklılık göstermektedir. Karbon sayısı kullanılarak yapılan bir yaklaşım bu kategori içerisinde savunulabilir dış kestirimler üretemeyecektir. Aksine, ölçülen değerlerden eksik değerlere dış kestirim yapmak için buhar basıncı daha güvenilir bir parametredir.

#### Harici modellere dayalı hesaplamalı modeller

Bu rehberde, harici model terimi yukarıdaki kısımda değinilen dâhili modelden farklı olarak kullanılmıştır ve kategori oluşturma işleminin bir parçası olarak geliştirilmemiş herhangi bir modeli (QSAR, QAAR veya uzman sistem) tanımlayabilir. Eğer bir kategorideki veri açıklarını kapatmak için bu tip modeller kullanılıyorsa, bunların, kategori içinde kullanılanlardan daha geniş aralıktaki kimyasallardan elde edilmiş deneysel verilere dayanması gerekmektedir. Bu tip harici modeller, dayandıkları veriler kategoridekilere kıyasla göreceli olarak daha çok sayıda kimyasaldan geldiği için aynı zamanda “küresel modeller” olarak da bilinirler. Bu bakımdan, değerlendirilen kategori bu geniş QSARın alt kategorisidir. Özel (Q)SARların bireysel sonlanma noktaları için elverişliliği ve kullanımı ile ilgili daha fazla rehberlik diğer bölümlerde bulunmaktadır, örn. R.6.1.8.

**DENEYSEL VERİ EKLEMEK İÇİN HESAPLAMALI YÖNTEMLERİN KULLANIMI**

Harici modelle yapılan öngörüler eğilim için ek destek sağlamak amacıyla kullanılabilir (güven, model tahmininden daha çok deneysel veriye atfedilmesine rağmen). Öngörünün uygulanabilir olması için güvenilir olarak kabul edilmesi gerekir ve kategorinin diğer üyeleri veya analog için de uygun olan öngörülen değer ile deneysel verinin karşılaştırması dikkate alınmalıdır. Örneğin, bir parabolik QSAR, artan moleküler ağırlıklı kimyasallar serisi genelinde biyoyoğunlaşma faktörü (BCF) değerlerindeki eğilimi karakterize etmek için kullanılabilir.

Diğer durumlarda model öngörüleri, bir eğilimden sapmış olan kategori üyelerini belirlemek ve gerekçelendirmek için kullanılabilir. Örneğin, bir QSAR veya uzman sistem, farklılıkların biyolojik inandırıcılığını da düşünerek doğrulanmaları gerekse de, bir serideki belirli kimyasalların metabolizmaya bağlı olarak anormal davranışları olduğunu gösterebilir.

Eğer tek bir madde için çok sayıda deneysel veri bulunmaktaysa, hesaplamalı modelin sonucu geçerli bir veri noktasını seçmek için faydalı olabilir.

Bir veya daha fazla hesaplamalı modelin sonucu, tek bir madde için deneysel ölçümdeki güveni arttırmak için kullanılabilir. Örneğin, ESR kapsamında, iki QSAR modeliyle tahmin edilmiş biyobozunurluk sonuçları akrilaldehid için hazır biyobozunurluğun deneysel gözlemini desteklemek için kullanılmıştır (Tsakovska ve Worth, 2007).

#### Kanıt Ağırlığı Görüşü

Zararlılık veya risk değerlendirmesinde kullanılan verilerin yasal amaç için uygun, güvenilir ve yeterli olması gerektiğinden, değerlendirmeyi mevcut bilgilerin tamamına dayandırmak, yani Kanıt Ağırlığı (WoE) görüşünü uygulamak gerekmektedir. WoE değerlendirmesi tahmin edilmiş verilere (bir veya daha fazla test dışı yaklaşım uygulanarak elde edilmiş) olduğu kadar deneysel verilere de dayandırılabilir. Çoğu durumda, tahmin edilmiş veriler, mevcut deneysel verilerdeki güveni desteklemek ve arttırmak için kullanılabilirken, bazılarında bu tip veriler deneysel verinin yerine kullanılabilir.

Zararlılık ve risk değerlendirmelerinde WoE görüşünün nasıl kullanılacağına dair rehber Bölüm R.6.2.3’de ve OECD HPV Kimyasalların İncelenmesi Kitapçığında bulunmaktadır (OECD, 2007b).

### Analog yaklaşımı uygulamak için aşamalı yaklaşım hakkında rehberlik

Bu bölüm, öncelikle, tek veya kısıtlı sayıdaki bileşiklerin eksik verilerinin analog yaklaşım kullanılarak nasıl tahmin edileceği hakkında rehberlik sağlamaktadır.

Bu rehberlik öncelikle, biçimlendirilmemiş yaklaşımlar kullanılarak analog yaklaşım uygulamasındaki geniş çaplı mevcut deneyimlere dayanmaktadır. Ancak, bu rehberlik aynı zamanda, işlemi kolaylaştırmak için bilgisayar tabanlı yöntemlerin nerede dahil edileceği ile ilgili göstergeler de sağlamaktadır. Analog değerlendirme için, içerisine biçimlendirilmiş hesaplamalı yaklaşımların da eklenebileceği aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir.

AB’de, sınıflandırma ve etiketleme grubunda analog yaklaşım kullanılarak çapraz okuma uygulaması ile ilgili oldukça fazla deneyim bulunmaktadır (Bkz. Tapir son rapor Ek 9: ECB, 2005; Comber ve Simpson, 2007; Gallegos Saliner ve ark. , 2007; Hart, 2007; Hart ve Veith, 2007; Schoeters ve Verougstraete, 2007). Daha yakın zamanda, Mevcut Kimyasalların risk değerlendirmesinde (ESR programı; (Tsakovska ve Worth, 2007) ve Yeni Maddelerin Bildiriminde (NONS programı; Hanway ve Evans, 2000) ek deneyimler kazanılmıştır.

OECD HPV programı içinde ve US-EPA tarafından da analog yaklaşımın kullanılması ile ilgili oldukça fazla deneyim bulunmaktadır (Bkz. Tapir son rapor Ek 9: ECB, 2005). Çapraz okuma, OECD HPV Kimyasallar Programı kapsamında 1998’den bu yana yaygın olarak uygulanmaktadır. Analog verilerine dayanarak ilk zararlılık değerlendirmelerinin yayınlanmış örnekleri arasında: izobutanol (CAS No 78-83- 1), p-klorotoluen (C AS No 106-43-4) ve metiltriasetoksilen bulunmaktadır (CAS No 4253-34-3). Bu ilk değerlendirmeler UNEP Kimyasallardan elde edilebilir (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html>).

Bu deneyimlerin çoğu, ya AB Teknik Komitesine veya OECD’ye danışma bağlamında yer almış olup uzman kararı kullanımı konusunda Üye Ülkelerin uzmanları arasındaki fikir birliğini yansıtmaktadır.

AB’deki mevcut uygulama sıklıkla uygun bir analoğun genel olarak belirlenmesine dayanmaktadır. Karşılaştırmaya temel sağlamak için potansiyel herhangi bir analog veriden zengin olmak zorunda olduğundan, analoğun seçimi normal olarak oldukça sıradandır. Birçok durumda seçim, aynı üretici tarafından üretilmiş bir analog veya ayrıntılı yasal değerlendirmelerden (OECD HPV programı veya AB ESR programı) veya açık literatürden bulunabilen bir analog hakkındaki verinin kullanılabilirliği ile yönetilmektedir. Örneğin, AB ESR programı kapsamında ETBE verileri, MTBE ve TAME için toplanan verilerle karşılaştırılarak tahmin edilmiştir (Tsakovska ve Worth, 2007).

Analog yaklaşım kapsamında biçimlendirilmemiş yöntemler kullanılarak çapraz okumanın önümüzdeki birkaç yıl daha veri açığını kapatmak için sıklıkla kullanılan bir yöntem olmaya devam edeceği öngörülmektedir. Yaparak öğrenme yaklaşımına dayanarak, bu yaklaşımın uygulanmasıyla elde edilen deneyimler gelecekte bu rehberin daha fazla gelişmesine neden olacaktır.

Tekli maddeler veya hakim bileşenlerin olduğu karmaşık maddeler durumunda, biçimlendirilmemiş yaklaşımlarla çapraz okuma genellikle hedef kimyasala veya analoğuna (veya bunların her birinin kendi yıkım ürünlerine) özgü kimyasal altyapının belirlenmesini ve aşağıdaki varsayımları içermektedir:

a) nitel çapraz okuma durumunda, ilgili kimyasalın (hedef kimyasal) bir özelliğinin/aktivitesinin var olduğu (veya yok olduğu) sonucuna analog (kaynak kimyasal) için aynı özellik/aktivitenin varlığı (veya yokluğu) ile ulaşılır.

b) nicel çapraz okuma durumunda, analoğun (kaynak kimyasal) bir özelliğinin bilinen değeri ilgilenilen kimyasalın (hedef kimyasal) aynı özelliğinin bilinmeyen değerini tahmin etmek için kullanılabilir. Toksikolojik bir etki durumunda (insan sağlığı veya ekotoksikolojik) bu varsayım, her iki kimyasalda ortak olan etkinin gücünün benzer olduğunu veya düzenli bir örüntü izlediğini gösterir.

Karmaşık maddeler durumunda karşılaştırma yapmak için dayanak farklı olabilir. Örneğin, belirli işlem akışından türetilen karmaşık maddeler ortak bir yapıya sahip olabilir.

Belirli bir çapraz okuma için ortaklık varsayımı ile ilişkili belirsizliğin derecesi hakkında karar vermek kısıtlı bilgilerle zor olabilir. Olabilecek en sağlam çapraz okumanın sağlanması için kaynak ve hedef kimyasallar arasında diğer uygun özellikler de karşılaştırılmalıdır.

#### Analog yaklaşım içerisinde çapraz okumanın uygulanması için aşamalı yöntem

Aşağıdaki aşamalı yaklaşım önerilmekte olup, esnek olduğu ve tek olası yaklaşım olmadığı da kabul edilmelidir. Şekil R.6-5’de gösterilmiştir.

Aşama 1: Potansiyel analogların belirlenmesi

Hedef kimyasalın karşılaştırılabileceği verilere sahip kaynak kimyasallar olarak potansiyel analogların belirlenmesi için birçok farklı olası yol bulunmaktadır.

Birçok durumda, kaynak kimyasalın seçimi basittir. Aynı şirket (veya şirketler sektörü) tarafından benzer kullanımlar için üretilmiş olan benzer kimyasallar sıklıkla potansiyel analoglar olarak kullanılmaktadır. Bu durumda, hiçbir resmi seçim tekniği kullanılmamaktadır.

Ancak, daha resmi bir arama stratejisi karşılaştırma için potansiyel ek analoglar gösterebilir, dolayısıyla da çapraz okumanın sağlamlığını arttırabilir. Çapraz okumaya dahil edilen kimyasalların sayısı arttıkça bu yaklaşım gelecek bölümde açıklanan kategoriler için kullanılan yaklaşıma daha yakın olacaktır. Bu nedenle, başlama noktalarından biri, kimyasalın bir analog ile en iyi şekilde değerlendirilip değerlendirilmediğini veya daha geniş bir kategori yaklaşımının kullanılmasının gerekip gerekmediğini dikkate almaktır. Seçimi etkileyecek bir faktör de, kimyasalın zaten değerlendirilmiş olan bir kategorinin üyesi olup olmadığıdır. Diğer bir faktör ise, belirlen analogların sayısıdır: eğer anlamlı sayıda analog belirlenmişse, bir sonraki bölümde belirtildiği gibi, daha geniş bir kategori yaklaşımı gerekçelenmiş olacaktır.

US-EPA tarafından değerlendirilen kategoriler ile ilgili bilgilere aşağıdaki internet adresinden ulaşılabilir: <http://www.epa.gov/opptintr/newchems/pubs/chemcat.htm>.

OECD HPV Kimyasallar Programı kapsamında değerlendirilen kategorilerle ilgili bilgilere aşağıdaki internet adresinden ulaşılabilir: <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/> .

AB kapsamında değerlendirilen kategorilerle ilgili bilgi kaynakları tek değildir. Ancak, Tapir son raporu (ECB, 2005), Gallegos Saliner ve ark. (2007) ve Tsakvoska ve Worth (2007) kaynaklarından da bilgi alınabilir.

Birçok sanayi sektörü, sağlık ve çevresel zararlılık özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere gruplandırma prensiplerini uygulamışlardır. Gruplandırma mantığı içeren örnekler arasında; petrol maddeleri (Concawe, 2001), boyalar ve pigmentler (ETAD, 2001), klorlu parafinler (CPIA, tarih yok), sürfaktanlar (CESIO, 2000, 2003) hidrokarbon çözücüler (HSPA, 2002), akrilat reçineler (UV/EB Akrilat Reçineler, 2003), petrol katkı maddeleri (ATC, 2000a, b) ve bitumen (Eurobitume, 2002) (Bkz. Tapir son raporu Ek 9: ECB, 2005) sayılabilir.

JECFA, USHPV, Kanada Çevre ve Sağlık DSL Programı ile SPORT kapsamında tat ve koku vericiler için, RIFM kapsamında koku etken maddelerinin güvenlik değerlendirmeleri için kategorizasyon yaklaşımı uygulanmıştır (Salvito, 2007).

Analog seçimindeki hesaplamalı yöntemler, elektronik altyapı arama ile birlikte uzman bilgisi ve moleküler benzerlik endeksleri kullanan otomatik yazılımlardır (örn, Tanimoto benzerlik endeksi). Moleküler benzerlik kavramının hakim kullanıcıları olan ilaç endüstrisi, benzerlik yöntemlerine çok geniş bir uygulama alanında yer vermektedir, örn, sanal tarama, emilimin, dağılımın, metabolizmanın, atılımın ve toksisitenin (ADME/Tox) tahmini ve fiziko-kimyasal özelliklerin (çözünürlük, oransallık, v.s.) kestirimi. Bu teknikler bu bağlamda yaygın olarak kullanılmamış olmakla birlikte, karşılaştırma için uygun kaynak kimyasallar aranırken bu tip tekniklerin kullanımı dikkate alınmalıdır.

Muhtemel analog arama yazılımlarının ayrıntısız bir listesi Tablo R. 6-2’da verilmiştir.

Belirleme stratejisi bir araştırma işlemidir ve çapraz okuma mantığının bir elemanı olma niyetinde değildir. Eğer çok fazla sayıda analog belirlenirse, gelecek bölümde açıklanacak olan kategoriler yaklaşımının kullanılması önerilmektedir. Bir kategori yaklaşımı, kategori içerisindeki bireysel bütün kimyasallar için mevcut olan kümülatif veriden yararlanacağı için, bu yaklaşımın kullanılmasının her hangi bir bireysel kimyasal için geniş çaplı veri talebini azaltacağı da akılda tutulmalıdır.

Maddenin ve yapısal analoğunun yapısal benzerlikleri ile birlikte saflık ve safsızlık profillerinin de belirlenmesi gerekmektedir. Herhangi bir çapraz okuma kararının ana temeli, analogların benzer etkileri olduğunun mantıklı beklentisi için kimyasal yapılarının yeterince yakın olması olmalıdır. Yapılar ne kadar farklıysa bu tip bir kestirim yapmanın güveni de o kadar düşük olacaktır. Genel olarak, biyolojik olarak aktif fonksiyonel grupların varlığında, herhangi bir biyolojik aktivitenin etkilenmemesi için bunlar her iki yapıda da olmalı ve aynı yapısal yerleşimde bulunmalıdır.

Saflık veya safsızlıktaki farklılıkların toplam toksisiteyi (Hanway, 2000) ne derece etkileyeceği gösterilmeli ve teknik olarak mümkün olduğunda da dışlanmalıdır.

Aşama 2: Analoglar için verilerin bir araya getirilmesi

Seçilmiş kaynak analoglar için yayınlanmış ve yayınlanmamış veriler, standart fiziko-kimyasal özellikler, çevresel akıbet ve taşınma özellikleri, ekotoksikolojik ve toksikolojik etkiler açısından bir araya getirilmelidir. Standart fiziko-kimyasal özellikler arasında fiziksel durum, moleküler ağırlık, log Kow ve diğer dağılım katsayıları (örn, Henry Kanunu katsayısı, toprak organik karbon dağılım katsayısı), sucul çözünürlük, parçacık büyüklüğü ve yapı30, buhar basıncı, erime noktası ve kaynama noktası olarak sayılabilir. Bu fiziko-kimyasal özellikler çevresel dağılım, akıbet ve biyoyararlılık hakkında temel bilgi sağladıkları için çapraz okuma için de sıklıkla destekleyici bilgiler sağlayabilirler. Verileri bir araya getirme, hem deneysel hem de test dışı yöntemlerle toplanmış veriler dahil, mevcut bütün verileri içermelidir.

Eğer çok fazla sayıda analog belirlenirse daha geniş bir kimyasal kategori oluşturulmasının düşünülmesi önerilmektedir (bkz. Kısım R.6.2.4). Eğer bu yapılamıyorsa, örn., uygulama nedeniyle, (Q)SARlar gibi hesaplamalı yazılımlar veri setini en yakın analogların alt-setine indirgemeye yardımcı olabilir, örn., hedef kimyasala benzer özelliklerin tahmin edildiği homologlar (bkz. Kısım R.6.2.2.1 ).

Ayrıntılı olarak değerlendirilmiş birçok yüksek hacimli kimyasallara ait veriler önceden bulunmaktadır. OECD tarafından değerlendirilen maddelere ait verilere OECD (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) ve Birleşmiş Milletler’in ( [http://www.chem.unep.ch/irp tc/sids/OECDSIDS/sidspub.html](http://www.chem.unep.ch/irp%20tc/sids/OECDSIDS/sidspub.html)) internet adreslerinden ulaşılabilir.

AB’de değerlendirilen kimyasallar hakkında bilgilere ECB internet sitesinden ulaşılabilir (<http://ecb.jrc.it>).

Kimyasalların çevresel ve insan sağlığı etkileri hakkında bilgiler internet yoluyla erişilebilen birçok veri tabanında bulunabilir. Internet bağlantılarını da içeren bu veri tabanları Avrupa Kimyasallar Bürosu tarafından bir araya getirilmiştir (<http://ecb.jrc.it/QSAR/information_sources/information_databases.php>).

Aşama 3: Yeterlilik açısından mevcut verilerin değerlendirilmesi

Verilerin OECD HPV Kimyasallar programı, AB risk değerlendirme programı veya diğer karşılaştırılabilir kaynaklar gibi hakemli kaynaklarda bulunduğu durumlarda, veriler normal olarak daha fazla değerlendirilmeden kullanılabilir.

Diğer durumlarda, mevcut deneysel veriler yeterlilik açısından Bölüm R.4’e göre veya SIDS Dosyası için OECD Veri Kalitesi Belirleme Rehberini kullanarak değerlendirilmelidir (bkz. OECD HPV Kimyasallar İnceleme Kitapçığı Kısım 3.1).

Eğer çapraz okuma verileri, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince gerekli olduğu şekilde en yeni test yöntemleri kullanılarak üretilmemişse, özellikle yöntemin kalitesi ve uygunluğunun dikkatlice göz önünde bulundurulması önemlidir (Hanway ve Evans, 2000).

Aşama 4: Veri elverişliliğinin bir matrisini oluştur

Hedeflenen sonlanma noktası ve ilgili diğer sonlanma noktaları için veri elverişliliğinin bir matrisi oluşturulmalıdır (örnek için bkz. Kısım R.6.2.7). Matris ilgilenilen kimyasalı (hedef kimyasal) ve analog(lar)ını (kaynak kimyasal(lar)) içermelidir. Eğer çok analog belirlenmişse, uygun bir sıraya dizilmelidirler (örn., moleküler ağırlıklarına göre). Sıralama, grup içerisinde bir eğilimi veya ilerlemeyi yansıtmalıdır. Matris hücreleri verinin elverişli olup olmadığını göstermelidir. Eğer mümkünse, hücreler mevcut güvenilir anahtar çalışma sonuçlarını da göstermelidir.

Aşama 5: Analog yaklaşımın yeterliliğini değerlendir ve veri açıklarını kapat

Bugün, bir analoğun verilerinin veri açığını kapatmak için kullanılıp kullanılamayacağına nasıl karar verileceği hakkında sadece sınırlı bir rehberlik sağlanabilmektedir ve karar büyük ölçüde uzman kararı olmaya devam etmektedir. Benzer olarak, veri açıklarının nicel olarak çapraz okuma ile nasıl doldurulabileceği hakkında net bir rehber bulmak da mümkün değildir.

Ancak, analog yaklaşım kullanarak yapılan çapraz okuma sonuçlarını değerlendirirken Kısım R.6.2.2.1’de gösterilen faktörleri dikkate almak gerekmektedir. Kısım R.6.2.2.1’de (f, g ve h alt kısımları) tartışılmış olan destekleyici kanıtlar da dikkate alınmalıdır.

Mümkün olduğu durumlarda, diğer sonlanma noktalarının çapraz okuması bilinen veya şüphelenilen etki şekli dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Çapraz okumanın uygulanabilirliği, etki şeklinin benzer olma olasılığı bulunan diğer sonlanma noktaları için hem kaynak hem de hedef kimyasal ile ilgili mevcut veriler dikkate alınarak da değerlendirilebilir. QSAR öngörüleri, hem eksik veriyi öngörmek hem de mevcut deneysel veriler ile öngörüleri karşılaştırmak suretiyle çapraz okumanın uygulanabilirliğini değerlendirmede de faydalıdır.

Bir moleküler formül veya yapı ile gösterilemeyen kimyasallar, karmaşık maddenin bileşenlerine ve karmaşık madde ve/veya bileşenlerine ait mevcut verilere bağlı olarak duruma özgü bir zeminde ele alınabilir.

Eğer bir çapraz okumanın uygun olduğu düşünülüyorsa, hedef kimyasal(lar) için eksik veriler, Kısım R.6.2.2’deki rehbere göre kaynak kimyasal(lar)a ait veriler kullanılarak değerlendirilebilir.

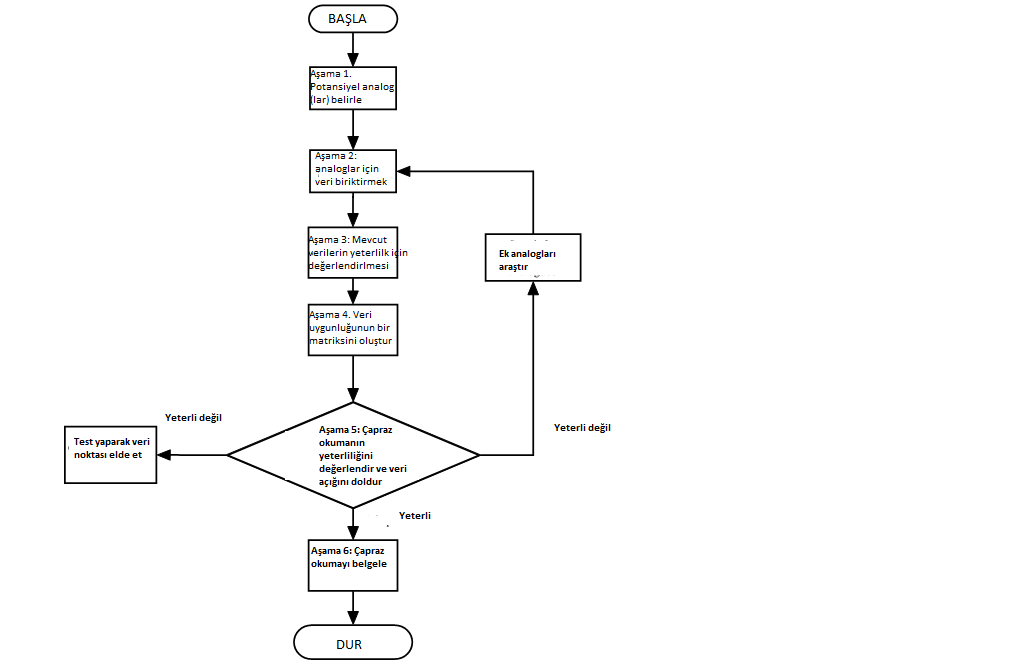
Eğer çapraz okumanın uygun olmadığı düşünülüyorsa, üç seçenek bulunmaktadır. Alternatif analogların belirlenmesi gerekebilir- aslında en iyi analoglar bile uygun deneysel veriye sahip olmayabilir, dolayısıyla veri elde etmek için düşük kaliteli analogları seçmek gerekebilir- veya daha geniş bir kategori yaklaşımının kullanılması düşünülebilir. Bilgiyi doğrudan test ile almak da gerekli olabilir (Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik Ek 11 ile sağlanan seçenekler uygun olmadığı zaman).

Aşama 6: Analog yaklaşımı belgele

Eğer çapraz okumanın uygun olduğu düşünülüyorsa, yaklaşımın test yerine kullanılabileceğini gerekçelendirmek için yaklaşım uygun bir formata göre belgelenmelidir (bkz. Kısım R.6.2.6 ). Çapraz okuma için gerekçelendirme gerekçenin bir açıklamasını ve uygun bütün destekleyici bilgilerle birlikte değerlendirmeyi de içermelidir. İdeal olarak, uygun olmayan çapraz okuma örnekleri de belgelenmelidir.

Tablo R.6- 2 Analog arama için internet tabanlı yazılımlar

|  |  |
| --- | --- |
| **Internet Aracı & Web sitesi** | **Yorumlar** |
| AIM | US-EPA Analog Belirleme Metodolojisi  Hedef kimyasallar kadar yapısal analoglar için de deneysel toksisite verileri, halka açık bağlantılar  2007 başından beri halka açık olması nedeniyle  31 031 kayıt içermektedir  CAS numarası, SMILES ve (alt) yapı ile arama yapılabilir  (daha fazla bilgi için bkz. Kısım R.6.1.8) |
| Ambit  <http://ambit.acad.bg> | QSAR modellerinin uygulanabilirlik alanlarının tanımlanması için yazılımları da içeren kimyasal veri tabanları ve fonksiyonel yazılımlar  IdeaConsult Ltd tarafından geliştirilmiştir  Halka açık  463 426 kayıt içermektedir  Kimyasal ad, CAS numarası, SMILES ve  (alt)yapı ile arama yapılabilir  (daha fazla bilgi için bkz. Kısım R.6.1.8) |
| ChemFinder  <http://www.chemfinder.com> | Halka açık ve aboneli bilimsel veri tabanları  Kimyasal ad, eş anlamlar, CAS numarası, formül, kimyasal yapı (tam eşleşme, alt yapı, benzerlik aramaları), toksikolojik ve fiziko-kimyasal özellikler gibi çok farklı parametreler ile arama yapılabilir |
| ChemID Plus  <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus> | ABD Ulusal Tıp Kitaplığı (NLM)’dan halka açık veri tabanı.  379 000’den fazla kayıt içerir  Kimyasal ad ve CAS numarası ile arama yapılabilir |
| Zararlılıkli Maddeler Veri tabanı (HSDB)  <http://toxnet.nlm.nih.gov> | Ulusal Tıp Kitaplığı (NLM) Toksikoloji Veri Ağı (TOXNET) üzerinde halka açık toksikoloji veri tabanı  Meslektaş incelemesinden geçmiş 4800’den fazla kayıt  Kimyasal ad, parça adı, CAS numarası, konu terimleri ile arama yapılabilir |
| Danimarka (Q)SAR Veri tabanı  <http://ecbqsar.jrc.it> | DK EPA tarafından geliştirilmiş QSAR veri tabanının halka açık versiyonudur ve ECB web sitesinden ulaşılabilir  166 000 kayıt içerir  Kimyasal ad, CAS numarası, sonlanma noktası ve (alt) yapı ile arama yapılabilir  (daha fazla bilgi için Kısım R.6.1.8.) |
| Leadscope  <http://www.leadscope.com> | Ticari veri tabanı ve (Q)SAR işlevsellikleri  Kimyasal ad, (alt)yapı, toksik etki, çalışma tipi ve deneysel koşullar ile arama yapılabilir  (daha fazla bilgi için Kısım R.6.1.8) |
| SciFinder  <http://www.cas.org/SCIFINDER> | Bilimsel literatür ve patentlerden alınmış geniş bir kimyasal ve biyokimyasal bilgi koleksiyonuna ulaşmak için ticari ve internetle erişilebilir bir portal.  Kimyasal ad, (alt) yapı, biyolojik dizi ve reaksiyon ile olduğu gibi arama konusu, yazar ve şirket ile de arama yapılabilir. |

****

Şekil R.6- 5 Analog yaklaşım için aşamalı yöntem

### Kategoriler oluşturmak için aşamalı yöntem hakkında genel rehberlik

Kimyasal kategoriler, kategorinin her bir üyesi için daha fazla test yapılmadan sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi açısından yeterli tahminler yapılabilmesi için, zararlılık hakkında bilgi elde etme hedefine bireysel kimyasallar için mevcut tüm deneysel verileri değerlendirerek ulaşırlar. Kategorideki kimyasalların benzer veya öngörülebilir bir şekilde davrandığı yönündeki kategori değerlendirmesini destekleyecek yeterli deneysel veri bulunuyorsa, kimyasalları değerlendirmek için ek test yapmak yerine Tablo R. 6-5’de açıklanan ilişkisel özellikler kullanılabilir. Eğer bulunmuyorsa: a) sınırlı ve hedeflenmiş test yapmak; b) kategori hipotezini değiştirmek (dolayısıyla da üyeler ve/veya sonlanma noktaları açısından kategorinin uygulanabilirliğini değiştirmek); veya c) eğer olmuyorsa, son çare olarak kategori hipotezinden vazgeçmek gerekebilir.

Bu rehberin geliştirilmesine hazırlanırken uygulanan kimyasal kategorilerin kullanımının gözden geçirilmesi sonucunda kimyasal kategorilerin kullanımı ile öğrenilen ana derslerin aşağıdakiler olduğuna karar verilmiştir:

1. 2006 yılı itibarı ile, 42 farklı kategorideki 240 kimyasal için ilk zararlılık değerlendirmeleri OECD üye ülkeler tarafından kimyasal kategori yaklaşımı kullanılarak kabul edilmiştir. Bu nedenle kimyasal kategori yaklaşımının yasal amaçlar için yaygın olarak kabul gördüğü düşünülebilir.

2. Günümüzde, OECD HPV Kimyasallar Programı kapsamında bir yılda değerlendirilen maddelerin üçte birinden fazlası kimyasal kategoriler kullanılarak değerlendirilmekte ve üye ülkelerdeki deneyimlerin artmasıyla birlikte bu oranın önümüzdeki birkaç yıl içerisinde anlamlı bir artış göstereceği tahmin edilmektedir.

3. US HPV Sorgulama Programı için sonuçlandırıldığı şekliyle, kimyasal kategoriler hem çevresel hem de insan sağlığı sonlanma noktaları sonuçlarını tahmin etmek için kullanılabilir.

Bu bölümdeki rehber, kategorilerin oluşturulması için aşamalı bir yaklaşım belgelemektedir. Mevcut uygulama, hesaplamalı olmayan yöntemlerin kullanılmasına dayanmaktadır. Ancak rehber, kategori oluşturulmasını desteklemek için bu süreçteki hangi farklı aşamalarda hesaplamalı yöntemlerin kullanılabileceğini de içermektedir. Bu hesaplamalı yazılımların işlem süresince gerekli olan uzman kararı gereksinimini destekleyebildiği fakat yerine geçemediği vurgulanmıştır. Bu yazılımların kullanımının kategori yaklaşımında yardımcı olduğu düşünülmekte iken, az veya hiç yasal önceliği olmayan yaklaşımların kullanımının ilgili yasal yetkili ile yakın işbirliği içerisinde kullanılması gerektiği bilinmelidir.

Bu bölüm, kategori oluşturmanın zararlılık belirleme ve risk değerlendirmede rutin olarak kullanılan uzmanlığın kullanılmasıyla yürütülebileceği anlayışıyla okunmalıdır. Ancak, mevcut kimyasalların çok fazla sayıda ve çok farklı olduğu bilindiğinden ve şekillendirilebilecek kategorilerin genişletilmesi ile de yapılabileceğinden, kimyasal kategorilerin nasıl geliştirileceği ve değerlendirileceği katı kurallarla sınırlandırılamaz. Bu bölüm daha çok, sağlam ve iyi gerekçelendirilmiş kategoriler oluşturmak için kimyasal özellikler ve aktiviteler ve uygun olduğunda metabolizma ve etki mekanizması hakkındaki bilgilerin nasıl bir araya getirilmesi ve uzman kararı ile birleştirilmesi gerektiğini ve her bir kategori için gerekçelendirmenin belgelenmesi için rehberliği açıklamaktadır. Yaparak öğrenme yaklaşımına dayanarak, bu yaklaşımın uygulanmasıyla kazanılan deneyim bu rehberin gelecekte daha fazla gelişmesine neden olacaktır.

#### Kimyasal kategorilerin oluşturulması için aşamalı yöntem

Bir kategorinin sonuçlarını kullanmak için bir kimyasal kategorinin sağlam olduğunun gösterilmesi ve bu nedenle belirli tip bilginin de ortaya konması gerekmektedir. Bu bilgiyi sistematik ve şeffaf bir şekilde toplamak için ise aşamalı bir yöntem izlenmesi önerilmektedir (Şekil R.6-6). Bilgiyi en etkin şekilde toplamak için alternatif yollar olabileceğinden, genel şema esnek olarak kabul edilmelidir.

Esnekliğe ihtiyaç duyulmasının sebeplerinden birisi, kategori oluşumunda farklı başlangıç noktalarının olabileceğidir. Örneğin, tekli kimyasal veya küçük bir kimyasallar grubu ile başlamak ve daha geniş bir kategori kurmak için analogların belirlenmesi istenebilir. Alternatif olarak, tanımlanmış bir kimyasallar seti (örn, önceden sınıflandırılmış madde saptama listesi) ile başlamak ve bunları gruplandırmak ve ilgili ek analogları bulmak için yollar bulmak istenebilir.

Bir grup maddeler için kategori oluşturmayı düşünmeden önce ilk adım kimyasal(lar)ın önceden değerlendirilmiş bir kategorinin tanımlanmış üyesi olup olmadığının belirlenmesi olmalıdır. Mevcut kategoriler ile ilgili bilgi kaynakları:

- US-EPA: <http://www.epa.gov/opptintr/newchems/pubs/chemcat.htm>

- OECD: <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>

- Birleşmiş Milletler: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html>

Birçok sanayi sektörü, sağlık ve çevresel zararlılık özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere gruplandırma prensibini uygulamaktadır. Gruplandırma gerekçelerini de içeren örnekler arasında petrol maddeleri (Concawe 2001), boyalar ve pigmentler (ETAD, 2001), klorlu parafinler (CPIA, tarih bulunmuyor), sürfaktanlar (CESIO, 2000, 2003) hidrokarbon çözücüleri (HSPA, 2002), akrilat reçineler (UV/EB Akrilat Reçineler, 2003), petrol eklentileri (ATC, 2000a, b) ve bitumen (Eurobitume, 2002) sayılabilir (bkz. Tapir son raporu Ek 9: ECB, 2005).

Kategorizasyon yaklaşımları, JECFA, USHPV, Kanada Çevre ve Sağlık DSL Programı ile SPORT ve RIFM koku etken maddelerinin güvenlik değerlendirmeleri kapsamında tat ve koku vericilere (Salvito, 2007) uygulanmıştır.

KKDİK kapsamında maddelerin belirlenmesi ve kimliklerinin açıklanması *madde belirlenmesi Rehberinde* verilmiştir.

Şekil R.6- 6 Kategori geliştirmek için aşamalı prosedür

DUR

Aşama 8: Bitmiş kategoriyi ve gerekçesini belgele

Kategori yaklaşımı fizibil olmayabilir.

Yeterli

Yetersiz

Aşama 2: Her bir kategori üyesi için veri biriktir

Aşama 3: Mevcut verileri yeterlilik açısından değerlendir

Aşama 4: Veri uygunluğunun matrisini oluştur

Üyeleri ve/veya sonlanım noktalarını ekleyerek ve/veya çıkartarak kategoriyi düzenle

Aşama 5: Kategorinin ön değerlendirmesini yap ve veri açıklarını doldur

Aşama 7: Kategorinin ileri değerlendirmesini yap

Aşama 6: Test öner ve yap

BAŞLA

Aşama 0: Kimyasalın önceden tanımlanmış uygun bir kategorinin üyesi olup olmadığını kontrol et

Aşama 1:Kategorinin hipotezini ve tanımını oluştur ve kategorinin her bir üyesini belirle

BAŞLA

EVET

HAYIR

EVET, fakat yeni veriler var

Yetersiz

Yetersiz

Şekil R.6- 7 Kategori geliştirilmesi için aşamalı yöntem

Eğer kimyasal önceden değerlendirilmiş bir kategorinin üyesi ise, yeni kategoriye dahil edilmesi gerekçelendirilmelidir. Kimyasalı değerlendirirken kategorinin değerlendirilmesine başvurmak ve kimyasalın kategori içerisindeki pozisyonunu dikkate alarak kategorinin fikir birliğine varılmış sonuçlarına başvurmak genellikle yeterli olmaktadır. Bazı sonlanma noktaları için yeni verilerin varlığında, bu veriler mevcut kategoriyi doğrulamak için kullanılabilir ve sonuçlara bağlı olarak kategorinin değiştirilmesine yol açabilir.

**Aşama 0**: Kimyasalın mevcut bir kategorinin üyesi olup olmadığını kontrol et

Bazı durumlarda uygun bir kategori bulunabilir, fakat ilgilenilen kimyasal kategori içerisine özellikle dahil edilmemiş olabilir. Örneğin, sadece birkaç HPV kimyasalını içeren bir kategorinin değerlendirilmiş olduğu durumlar olabilir. Bu durumda, yeni tanımlanmış kategorinin üyelerini ilgilenilen kimyasalı da içerecek şekilde genişletmek uygun olabilir. Bu şekilde bir kategorinin genişletilmesinin sonuçları hakkında daha fazla rehberlik için bkz. Kısım R.6.2.1.2.

**Aşama 1**: Kategori hipotezi ve tanımı geliştir ve kategori üyelerini belirle

Bir kategori geliştirilmesindeki ilk adım, önerilen kimyasal gruplandırması için bir temel oluşturmaktır. Kategori tanımı, kapsam dahilindeki bütün maddeleri ve sonlanma noktalarını sıralamalıdır. Kimyasal kategori tanımlamaları, ortak fonksiyonel gruba sahip kimyasal sınıfları (örn, epoksitler) veya kategori genelinde artan veya sabit bir değişim gösteren kimyasalları ifade etmektedir (örn, zincir uzunluğu kategorisi).

Kimyasal yapı çoğunlukla başlangıç noktası olmasına rağmen, bir kategori tanımı aynı zamanda bir etki mekanizması (örn, polar olmayan narkotikler) veya belirgin bir özellik ile ilişkili kimyasallar grubunu da ifade edebilir. Uygulamada, bu belirgin özellik büyük ölçüde kimyasal yapıyla ilişkilidir. Örneğin, hidrokarbon çözücüler durumunda, ürünler temel hidrokarbon yapısına –alifatik veya aromatik- dayanarak, daha sonra da kaynama aralıkları, karbon sayıları ve diğer özelliklere dayanarak kategorilere ayrılmaktadır. Bazı durumlarda, alifatik hidrokarbon kategorileri, normal veya dallanmış alifatikler gibi belirgin alifatik yapıya dayanarak daha alt kategorilere ayrılmaktadır (IHSC, 2004/2005).

Bazı kategoriler metabolik yolak açısından tanımlanmıştır, yani her bir metabolik aşamada kategori içerinde farklı üyeler oluşturan aşamalı metabolik yolaklara sahiptirler. Bu tip kategorilerin nasıl değerlendirilmiş olduğu ile ilgili daha ayrıntılı örnekler Kısım R.6.2.5.2’de gösterilmiştir.

Ayrıca, kategori tanımı, bir kimyasalın kategori içerisine dahil edilmesini gerektiren moleküler yapıyı, karbon zincir uzunluğu, işlevsellik ve kimyasal veya metabolit eşdeğerlilik konularını da içerecek şekilde açıklamalıdır.

Bu kısıtlama sadece mutlaka gerekli olduğu durumlarda kullanılmak zorunda olmasına rağmen, söz konusu madde için gereken bütün sonlanma noktalarından daha ziyade belirli bir sonlanma noktası veya sonlanma noktaları seçmesi için bir kategori geliştirmek veya önermek olasıdır. Özellikle, kategori ile ilgili olduğu beklenebilen bütün sonlanma noktaları da eklenmelidir. Bir kategori altta yatan ortak bir etki mekanizması hipotezine dayandığı için, kapsam dahilindeki sonlanma noktalarının aralığı ne kadar genişse kategori yaklaşımından elde edilecek sonuçlar da o kadar sağlam olacaktır.

Kategori hipotezi aşağıdakilere de değinmelidir:

- hep birlikte üyeler arasında bir ilişki yaratan özellikler ve/veya aktivitelerdeki benzerlikler (analojiler) veya eğilimler. Bu özellikler kategori üyelerini bir arada tutan parametreler olarak da kabul edilebilir.

- çapraz okuma ve eğilim analizinin belirli örnekleri (ara değer kestirimi ve dış kestirim) ve kullanılmış olan herhangi bir özgün hesaplamalı yöntem.

- belirlenen sonlanma noktası açısından kategori üyeleri için güvenilir tahminlerin yapılabileceği aralığı belirleyen alınma ve/veya dışlanma kurallarının bir seti. Bu kurallar bir sonlanma noktası için uygulanabilirlik alanı olarak açıklanabilmekte ve kategori üyeliğinin kategorinin mevcut tanımına açıkça dahil edilmemiş kimyasallara kadar genişletilmesine bir gereç sağlamaktadır.

Kategorinin temeline bağlı olarak, kategorinin her bir üyesi belirlenmektedir. Birçok durumda, bu genel ve sistematik olmayan bir temelde yapılmaktadır. OECD HPV ve AB ESR programlarında kimyasallar sıklıkla bariz yapısal benzerlikleri temelinde gruplandırılmışlardır (örn, ftalat esteri, petrolden türetilmiş kompleks maddeler grubu, metal bileşikler).

Kategoriler sıklıkla Yüksek Üretim Hacimli Kimyasallar Programı bağlamında geliştirildiklerinden belirli bir kimyasal kategoriye dahil olan kimyasalların seçimi, normal olarak, kategorideki kimyasalların yüksek hacimde üretildikleri gerçeği ile yönlendirilmektedir. Ancak, bir kategorinin yüksek hacimde üretilmeyen maddeleri (veya aslında, mutlaka ticari olarak bulunması gerekmeyen maddeleri) de içerebileceği akılda tutulmalıdır. Bu kimyasallar aynı zamanda kategorinin haklı üyeleridir ve bazı durumlarda, kategorinin bir bütün olarak özelliklerinin değerlendirilmesinde test için uygun adaylar olabilirler.

Birçok durumda bir kategori oluşması, kategoriyi destekleyen şirketler konsorsiyumu tarafından hangi kimyasalların üretilmiş olduğuna bağlı olmuştur. Ancak, bir kategorinin birkaç farklı şirket tarafından üretilmiş maddeleri de içerebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, uygun destekleyici bilgi elde etmek için bir konsorsiyum oluşturulmasını (örn, sanayi sektör grubuna dayalı) düşünmek açısından bu yaklaşımı kullanmak isteyen endüstriler için önemlidir.

Ancak, bir kategori geliştirirken, bu pragmatik kriterleri karşılamadığı için başlangıçta seçilmemiş olan ek kimyasalların dahil edilme olasılığı ciddi olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Kayıt dosyaları hazırlanmakta olan kimyasalların değerlendirilmesinde yardımcı olacak bu kimyasallar hakkında veriler bulunabilir. Bu kimyasalların dahil edilmesi kategorinin sağlamlığını arttıracak ve bu kimyasalların gelecek bir zamanda eklenmesi durumunda özellikle değerlendirilmekte olan kimyasallar hakkındaki sonuçların değiştirilebileceği olasılığını azaltacaktır.

Kategori üyelerinin bir listesini hazırlamak için, basit manüel yaklaşımların kullanılmasından otomatik bilgisayar tabanlı analog arama yöntemlerin kullanımına kadar değişen çok fazla yaklaşım bulunmaktadır.

Karbon sayıları 2 ile 6 arasındaki düşük moleküler ağırlıklı eterler kategorisi oluşturmak için eterlerin kapsamlı bir listesinin hazırlanmasında bu bileşikler için SMILES gösterimlerinin bir permütasyonu kullanılmıştır (bkz. Hart ve Veith, 2007). Bu yaklaşım hızlı ve basit olma avantajına sahiptir, fakat yaklaşımla ilgili dezavantajlar da bulunmaktadır. SMILES gösterimlerinin sistematik kullanımı, bir kategorinin olası tüm üyelerinin dahil edilmiş olduğunu kesinleştirecek olup her bir üyenin sistematik adları yapılardan türetilebilecektir. Ancak, maddelerin CAS numaralarını ek çalışma yapmadan belirlemek çoğunlukla zordur. Üretim süreci kategori aralığı boyunca değişiklikler gösterebilir, bu da değişen karmaşıklığa sahip ticari ürünlerin oluşmasına ve karbon saylarına bağlı olarak potansiyel olarak farklı safsızlık profillerine yol açabilir. Düşük karbon sayılı eterlerin çoğu tekli bileşikler olarak üretilirken, yüksek karbon sayılı eterlerin birçoğu değişen bileşenlerle birlikte kompleks maddeler olarak üretilirler. Bu ticari bileşikler kendi CAS numaralarına sahip olabilirler ve mevcut veriler, yapıları temelinde belirlenmiş bireysel bileşiklerden daha ziyade sadece ticari olarak üretilmiş kompleks maddeler için mevcut olabilir.

Yeni kategori önerileri durumunda, hesaplamalı yöntemler kategori hipotezinin (gerekçe) gelişimine ve kategorinin sonlanma noktası ve üyeleri açısından tanımlanmasına yardımcı olabilir. Hesaplamalı yöntem(ler)in seçimi incelemenin başlangıç noktasına bağlı olabilir. Örneğin kullanıcı, birçok kaynaktan verileri kullanarak bir kategori oluşturma isteğiyle tekli bir kimyasaldan veya küçük bir kimyasallar grubundan başlayabilir (aşağıdan yukarıya veya sistematik yaklaşım). Yardımcı olabilecek yazılımlar Derek (LHASA Ltd, UK) gibi uzman sistemleri veya Leadscope (Leadscope Inc, ABD) veya AIM (US-EPA) gibi Kısım R.6.1.8’da açıklanmış olan diğer yazılımları içermektedir. Ayrıca, öncellikle bilinen bir altyapının yerine geçenlerin olası bir permutasyonunun, belirlenmesi için birleşimsel yöntemler de bulunmaktadır. Bunu yapabilecek yazılımlara örnekler TSAR veya Cerius2’dir. Kısım R.6.2.3 içindeki Tablo R. 6-2’da çok çeşitli bilgisayar tabanlı analog arama yazılımları özetlenmiştir. Bazı durumlarda, bu teknikler, her bir bileşenin özelliklerini tahmin etmeyi zorlaştıran birden fazla izomer içeren bileşikleri belirleyebilir (örnek için bkz. Worth ve ark., 2007). Ancak, bu hesaplamalı yazılımların kullanımı ile ilgili deneyimler hala yetersiz olup yakın gelecekte daha fazla rehberlik geliştirilmesi gerekmektedir.

Bir kategoriyi tanımlarken, tüm potansiyel kategori üyelerinin mümkün olduğunca kapsamlı olarak açıklanmış olması önemlidir. Kategorinin potansiyel üyeleri için ilgili tüm CAS numaraları seçilmelidir. Bazı maddeler için birden fazla CAS numarası olabilir ve çalışmalar farklı CAS numarası altında bildirilmiş ilgili veri içerebilir. Tarihi bildirim hatalarından dolayı, bir maddeyi açıklamak için kullanılan CAS numarası maddeyi pazarlandığı şekliyle doğru olarak açıklayamayabilir. Kategori üyelerinin CAS numaraları, bu envanterler maddenin pazarlamasında hangi CAS numarasının kullanıldığını dolayısıyla da hangi CAS numaraları için ek verilere ulaşılabileceğini gösterebileceğinden, farklı kimyasal envanterlere göre de kontrol edilmelidir (örn. TSCA, AB, Gümrükler Envanteri).

Tüm potansiyel kategori üyeleri için saflık ve safsızlık profilleri ile ilgili bilginin moleküler yapının ayrıntıları ile aynı zamanda toplanmış olması önemlidir. Ayrı saflık ve safsızlıklar toplam toksisiteyi etkileyebilir. Örneğin, bir kategori üyesi, diğer maddelerde bulunmayan ve dolayısıyla kategori içerisindeki diğer maddelerin toksisitesi ile ilgili karar verilmesini zorlaştıran veya imkansızlaştıran belirgin bir toksik saflık içerebilir. Bu nedenle, kategori üyelerinin benzer saflık profili olması veya farklı olması durumunda ayrı saflık profillerinin etkisinin bilinmesi önemlidir.

Aşama 2: Her bir kategori üyesi için veri topla

Kategorinin her bir üyesi için, fiziko-kimyasal özellik(ler), çevresel akıbet parametre(ler)si, toksikolojik (insan sağlığı) ve ekotoksisite (çevresel) etki(ler)si hakkında yayınlanmış ve yayınlanmamış veriler bir araya getirilmelidir. Bu, elverişli ve uygun olan tüm verileri içermeli ve belirlenmiş bir program kapsamında zorunlu olan sonlanma noktaları ile sınırlı olmamalıdır (örn, metabolizma ve kanser çalışmaları uygun olmakla birlikte OECD HPV Kimyasallar Programı içerisinde SIDSnin bir parçası değildir). Tahmin edilen verinin uluslararası kabul görmüş bir değerlendirmeye dahil edildiği bazı durumlarda, bu tahminler ciddi olarak değerlendirilen diğer verilerle aynı zeminde dahil edilebilirler.

Aşama 2’de açıklanan hesaplamalı yöntemler (Kısım R.6.2.3) de bir veya daha fazla veri tabanına dahil edilmiş analogları (ve uygun düşen verileri) belirlemek için kullanılabilirler. Bir dizi olası kimyasal belirlendikten sonra, verilerinin ulaşılabilir olduğu kimyasalları belirlemek için bir veya daha fazla veri tabanında arama yapılabilir. Analoglar için veri toplanması hakkında rehberlik Kısım R.6.2.3.1’de de verilmiştir.

**Aşama 3**: Mevcut verileri yeterlilik açısından değerlendir

Mevcut veriler, Bölüm R.4’e göre veya OECD SIDS Dosyaları için Veri kalitesinin Belirlenmesi Rehberi kullanılarak yeterlilikleri açısından değerlendirilmelidir (bkz. OECD HPV Kimyasalları İnceleme Kitapçığı Kısım 3.1).

Bir kategori için mevcut verilerin değerlendirilmesinde, bireysel bileşikler için test sonuçları değerlendirilirken uygun olmayan birkaç ek faktör etkili olacaktır.

Aynı sonlanma noktası için farklı tipte veriler mevcut olabilir. Bir kategori üyesine ait tahmin edilmiş sonuçların kapsamının kategorinin diğer üyeleri için altta yatan verilerin kapsamını geçemeyeceği açıktır; yani, genetoksisite için, kategorinin bazı üyeleri (kaynak kimyasallar) için sadece in vitro veriler mevcut olup, deneysel sonuçları eksik olan kategori üyeleri için (hedef kimyasallar) de sadece in vitro genotoksisite hakkındaki sonuçlar ulaşılabilir olacaktır. Bir sonlanma noktası için altta yatan deneysel sonuçların kapsamı değişirse (örn., tarama testi ve yüksek aşama test sonuçlarının bir karışımı), deneysel hiçbir sonucu bulunmayan kategori üyeleri için tahmin edilmiş sonuçların kapsamını netleştirmek gerekmektedir. Tüm verilere Kanıtın Ağırlığı yaklaşımı uygulamak mümkün olabilir, bu da, bireysel bileşiklerin mevcut verilerine bakılmaksızın kategorinin tüm üyeleri için aynı zararlılığın belirlenmesine neden olacaktır.

Belirli bir sayıyla tanımlanmış bir kesme münferit bileşikler için farklı sonuçlara götürebilir. Bu tip veriler, bileşiklerin kategori genelinde altta yatan eğilimleri yansıtacak şekilde değerlendirildiklerini kesinleştirmek için dikkatlice çalışılmalıdır. Örneğin, bir seri bileşik, kategorinin bazı üyeleri için sınırda pozitif tahriş etkisi gösterirken diğerleri için sınırda negatif etki gösteren verilere neden olabilir. Veriler, (a) tüm kategori genelinde bir eğilimi yansıtıp yansıtmadıkları veya (b) deneysel verilerdeki belirsizliklerin bileşiklerin farklı alt kategorilere ayrılmasını (bu örnekte bazı kategori üyelerinin tahriş edici olarak sınıflandırılması bazılarının ise sınıflandırılmaması) gerekçelendirip gerekçelendirmediğine karar vermek için dikkatlice değerlendirilmelidir. Eğer ikinci seçenek biyolojik olarak en mantıklı açıklama olarak kabul edilirse, değerlendirmenin sonucu bazı durumlarda, izole edilen verilerin basit değerlendirmesine dayanandan daha farklı sonuçlara yol açacaktır. Dolayısıyla sınırda bir pozitif etki, kategorideki diğer bileşiklere ait kanıtların ışığında negatif bir etki olarak yorumlanabilir. Benzer şekilde, sınırda bir negatif etki tüm kategoriye ait verileri dikkate alarak pozitif değerlendirilmiş olarak yorumlanabilir.

Verilerin olası kırılma noktaları gösterdiği durumlarda, bunların özellikler ve etkilerdeki gerçek değişiklikler olduğunu ve farklı laboratuvarlarda, farklı zamanlarda, farklı hayvan suşları vb. ile yürütülen testlerin sonuçlarının karşılaştırmasına bağlı olmadığını kesinleştirmek için veriler değerlendirilmelidir.

Bir veri seti belirgin olarak aykırı bir değer içerebilir, yani, deneysel verilerin diğer kategori üyelerinde görülmeyen bir etkinin varlığını gösterdiği durumda bu bir kategori üyesidir. Bu farklılık gerçek olabilir ve belirgin bir maddeye uygun özel durumlar hakkında kanıt sağlayabilir (örn, diğer düşük alkanlarla kıyaslandığında hekzanın kronik ve üreme toksisitesi). Sonuçların kategori genelinde etki mekanizmasındaki gerçek bir farklılığı yansıtıp yansıtmadığını veya sonuçların sorgulanması gerekip gerekmediğini ortaya koymak için bu tip sonuçlar özel bir dikkatle değerlendirilmelidir.

**Aşama 4:** Veri elverişliliğinin bir matrisini oluştur

Kategori üyelerinin uygun bir sırada dizilmiş olduğu (örn, moleküler ağırlığa göre) bir veri elverişliliği matrisi (kategori sonlanma noktalarına karşılık üyeler) yapılmalıdır. Üyelerin dizimi kategori içerisinde gözlenen herhangi bir eğilimi veya ilerlemeyi yansıtmalıdır. Matrisin hücreleri verilerin elverişli olup olmadığını göstermelidir. Eğer mümkünse, hücreler aynı zamanda güvenilir anahtar çalışma sonuçlarını da göstermelidir (bir örnek için bkz. Kısım R.6.2.7).

**Aşama 5**: Kategorinin bir ön değerlendirmesini yap ve veri açıklarını doldur

Aşağıdakilerin olup olmadığını değerlendirmek için kategorinin bir ön araştırması yapılmalıdır:

- kategorinin mantığı desteklenmiştir, yani, kategori gerçekte Aşama 1’de doğru kabul edilen eğilimlerin bir veya daha fazlasını göstermektedir; ve

- kategori, değerlendirmenin amacı için yeterince sağlamdır (yani, kategori üyeleri hakkında yeterli, uygun ve güvenilir bilgiler içermektedir).

- Kategorinin mantığı, bazı sonlanma noktaları için uygun değerlendirmeye neden olup bazıları için olamayacağından, bu değerlendirme her bir sonlanma noktası için yapılmalıdır.

- Bu değerlendirme büyük ölçüde bir uzman kararıdır. Kategorinin mantığının ve belirli yasal amaç için sağlamlığının belirlenmesi herhangi bir sonlanma noktasının veri açıklarını kapatmak için seçilen yaklaşımla yakından ilişkilidir ve burada, Kısım R.6.2.2’de çapraz okuma, eğilim analizi ve harici QSARlar için rehber dikkate alınmalıdır.

- eğer ilk değerlendirme her iki kriterin belirli bir sonlanma noktası için yeterli olduğunu gösteriyorsa, veri açıkları Kısım R.6.2.2’ye göre doldurulabilir ve kimyasal kategori sonlandırılıp belgelenebilir.

- bu tekniklerin uygulanmasında kategorinin hangi temelde oluşturulduğunun arka planı tekniklerin seçildiği ve uygulandığı şekilde yansıtılmalıdır. Dolayısıyla, verilerin grup genelinde tek tip özelliği işaret ettiği bazı etkiler için mevcut verilerin çapraz okunması normal olarak uygun kabul edilecektir. Sucul toksisitede Log Kow’daki değişikliğe bağlı ve narkotik etki mekanizmasına dayanan bir eğilimin olduğu diğer durumlarda, veri açıkları kategori için geçerli bir QSAR verisi ile doldurulabilir. Alternatif olarak kategori, kategori içerisindeki kırılma noktaları tarafından belirlenen birkaç alt kategoriye bölünebilir ve üyeler her bir alt kategori dahilinde değerlendirilebilir.

Eğer ilk kategori bu kriterlerin ikisini de sağlamıyorsa aşağıdaki seçenekler düşünülebilir:

- Verilerin ileri incelemesi grup içindeki sınırlı sayıda kimyasal için bir etki örüntüsü olduğunu düşündürüyorsa, analiz de kategorinin değiştirilmesini, örn., alt kategorilere bölünmesini, düşündürecektir (aşama 1’e dönünüz).

- Yeterli veri yoksa fakat yapı tabanlı kategori bir veya daha fazla sonlanma noktası için güvenilir ise, bu sonlanma noktaları için halen bir kategori yaklaşımı teklif edilebilir. Bazı sonlanma noktaları için bazı kimyasal kategori üyelerinin test edilmesi gerekli olmaya devam edecektir (Aşama 6’ya gidiniz). Test için kimyasalların ve sonlanma noktalarının seçimi bilimsel olarak motive edilmelidir, fakat hayvan refahını ve özellikle daha pahalı sonlanma noktaları için finansal kaygıları da dahil etmek olasıdır.

- Belirlenen sonlanma noktası için yeterli veri bulunuyor fakat belirgin bir örüntü yoksa teklif edilen kategori uygun olmayabilir ve böylece bu sonlanma noktası için geriye kalan bütün kategori üyelerinin test edilmesi gerekebilir (yani, kategori iptal edilir).

**Aşama 6:** Test yap ve/veya teklif et

Eğer ön değerlendirme kategorinin mantığını destekliyorsa (yani, örüntü veya eğilim gözlenmişse), fakat kategori tüm kategori üyelerinin değerlendirilmesi için yeterli, uygun ve güvenilir bilgi içermiyorsa test yapmak veya önermek gerekebilir.

Ek testler teklif edilirken birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

- bir kategori farklı üretim hacimlerine sahip bileşikler içerebileceğinden, standart bilgi gereklilikleri (örn., Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik için Ek 6-10’da şart koşulanlar) bir kategori içerisinde bileşikten bileşiği değişiklik gösterebilir. Ancak, kategorinin gerçek zararlılıklarını belirlemek için önerilen testin düşük tonajlı kategori üye(ler)sinde yapılması için güçlü bilimsel nedenler olabilir. Hangi durumlarda test teklifleri Bakanlığa sunulmalıdır.

- Test seçimi kategorinin ön değerlendirme sonuçlarından etkilenecektir.

- Belirli bir sonlanma noktası açısından kategorinin herhangi bir üyesi için hiç veri bulunmuyorsa, dikkatlice seçilmiş sınırlı sayıda kategori üyesinin tam testi uygun kabul edilebilir

- Belirli bir etkinin varlığını veya yokluğunu gösteren veriler önceden varsa, testler, test için seçilen bileşiklerin özelliğin eğiliminden dolayı öngörülen etkileri gösterdiğine dair kanıt sağlamak için seçilebilir. Dolayısıyla, kategori içerisinde örn., cilt tahrişinin öngörüldüğü bir madde için basit bir in vitro test, etkinin doğrulanması için yeterli olacaktır.

Kimyasal kategoriler için test planları kategorinin tanımını, mantığını ve veri elverişliliği matrisini içermeli ve her bir kategori üyesine ait Dosya ile birlikte olmalıdır.

Bir kategori tanımını destekleyen gerekçe olabildiğince basit ve şeffaf olmalıdır ve mevcut verilerin ve önerilen test verilerinin, hiçbir verisi veya önerilen testi olmayan diğer kategori üyeleri için ara değer kestirimi veya dış kestirim yapılmasına neden olanak tanıdığı açıklanmalıdır. Kategorinin gerekçesi, Kısım R.6.2.6’da açıklanmış olan Kategori Raporlama Formatında belgelenmelidir.

Test planının, mevcut verilerin yeterliliğini ve önerilen testin kategoriyi yeterli bir şekilde nasıl tanımlayacağını özetlemesi gerekmektedir.

Veri matrisi test planının faydalı bir bölümü olup, elverişli verilerin dikkate alınması ve sunulması için bir gereç sağlamaktadır. Sonlanma noktaları matrisin satırlarıdır. Eğer toksisitenin, kategori üyeleri aralığının bir ucundan diğer ucuna düzenli bir örüntü içerisinde değişmesi bekleniyorsa (örn., yüksek toksisiteden düşük toksisiteye), test için seçilen örnekler toksisitenin her iki ucunu da parantez içine almalıdır. Eğer kategori genişse, testin yapılması ve/veya toksisite aralığının ortasındaki bir veya daha fazla üye için verilerin elverişli olması gerekecektir. Bir özellik için eğilimdeki herhangi bir değişiklik, kategorinin veya alt kategorinin sonuçta oluşan alt kümeleri için sınırları belirlemek açısından komşu hücrelerdeki veriler ile birlikte olmalıdır. Sütunların kategori üyeleri olduğu varsayımıyla, doldurulması veya boş bırakılması gereken sütünların ve hücrelerin sayısı hakkında bir kural yoktur. Matrisin kabul edilebilirliği kategori içerisindeki üyelerin sayısına, sonlanma noktasına ve ara değer kestirimi ve dış kestirimin güvenine bağlı olacaktır.

Test etmek için seçilen bir örnek, pazarlanan maddeyi herhangi bir üretim safsızlığını da içerecek şekilde temsil etmelidir.

Kategori test planının, belirli bireysel bir bileşiğin özelliklerinden daha ziyade bir bütün olarak grubun özellikleri hakkında bilgi sağlamayı amaçladığı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, bir kategori test planı hiç önemi olmayan veya az ticari önemi olan test maddelerini anahtar maddeler olarak belirleyebilir. Bazen bu durum kimyasalların özellikle bu amaç için sentez edilmesini gerektirmekle birlikte, bu yaklaşım, bireysel olarak ticari olarak elverişli kimyasallara dayalı daha konvansiyonel test stratejisine göre hem harcama hem de test için kullanılan hayvan sayısı açısından daha ekonomik olmaya devam etmektedir.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince, (Bakanlığa)testin teklif edilmesinin gerekip gerekmediği, aranılan bilginin Ek 7 veya 8 (test yapılabilir) veya Ek 9 veya 10 (test önerilmelidir)da yer alan standart bilgi gerekliliklerinin bir parçası olup olmadığına bağlıdır. Kayıt ettirenlerin hangi maddelerin kategoriye alınması gerektiğine karar vermesi gerekmektedir. Ancak, bir test önerisinin gönderilmesinin gerektiği durumlarda, eğer madde gerekli veri elemanlarını zaten bulunduran bir kategoriye aitse, Bakanlık bu madde için test önerisini kabul etmemeye karar verebilir.

**Aşama 7:** Kategorinin daha ileri değerlendirmesini yap

Yeni test verileri oluşturulmuşsa, kategori yenilenmeli ve Aşama 5’de vurgulanan kriterlerin sağlanıp sağlanmadığını ve bu nedenle de kategorinin sonlandırılıp sonlandırılamayacağı ve belgelenip belgelenemeyeceğini belirlemek için değerlendirilmelidir.

Eğer sonuçlar kategoriyi desteklerse, test safhası tamdır ve kimyasal kategori sonlandırılabilir ve belgelenebilir. Geriye kalan veri açıkları Kısım R.6.2.2’deki rehberliğe göre kapatılabilir.

Eğer sonuçlar kategoriyi desteklemiyorsa, daha ileri testler yapılabilir, kategori üyeleri değiştirilebilir (örn., kategoriyi uygun bir şekilde bölmek) veya kategori önerisinin hepsi birlikte düşürülebilir. Sonuncusu, her bir kategori üyesi için tüm uygun sonlanma noktalarının doldurulması için testin daha sonra yapılacağını göstermektedir.

**Aşama 8:** Sonlanan kategoriyi belgele

Tamamlanan kategori uygun bir raporlama formatı şeklinde belgelenmelidir (önerilen format için bkz. Kısım R. 6.2.6).

Bir moleküler formül veya yapı ile gösterilemeyen kimyasallar, maddenin bileşenlerine ve madde ve/veya bileşenlerinin mevcut verilerine bağlı olarak tek tek ele alınmalıdır.

Bir kategori tamamlanmış olarak kabul edilebilirken, daha sonra yeni verilerin ve/veya deneyimlerin ışığında değiştirilebilir. Örneğin, kategori ek kimyasallar eklenerek genişletilebilir, hatta bir veya iki kimyasal çıkarılarak yeniden tanımlanabilir.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince, bir kategori yeni kayıtlara dayanarak düzeltilebilir. Eğer bu yeni test önerilerine yol açarsa ve eğer bu belirli madde gerekli veri elemanlarını zaten bulunduran bir kategoriye aitse, Bakanlık bu belirli madde için test önerisini kabul etmemeye karar verebilir.

#### Kimyasal kategori üyeleri için dosya hazırlanmasında IT yazılımları

Kimyasal kategori üyeleri için dosya hazırlamak ve kimyasal kategorileri belgelemek için IT yazılımları geliştirilmiştir, örn. KKS veya HPVIS.

HPVIS, US HPV Sorgulama Programı bağlamında US-EPA tarafından geliştirilmiştir.

KKS ise, dosyaların Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince gönderilmesi için önerilmiştir.

Her iki yazılım da, tekli maddeler için dosya hazırlanmasına odaklanırken, maddelerin ya basit analoglara ya da daha kompleks kimyasal kategorilere gruplandırılmasına olanak sağlar.

### Özel kategori tipleri için rehberlik

Bu bölümde, bazı özel kimyasal kategori tipleri için rehberlik bulunmaktadır. Bu bölümde açıklanan kategorilerin sadece her zaman oluşturulan veya yaratılan kategoriler olmayabileceği vurgulanmalıdır.

#### Zincir uzunluğu

Zincir uzunluğu kategorileri, kategori genelinde zincir uzunluğunda artımlı ve genellikle sabit bir artış gösterirler. Böyle olmadığına inanmak için bilimsel olarak gösterilmiş iyi bir neden olmadıkça her bir kategori üyesinin aynı toksik etki şeklini gösterdiği varsayılır. Örnekler arasında, her bir kategori üyesinin bir metilen grupla ( − CH2 − birimi) farklılık gösterdiği alfa olefinlerin homolog serileri ve CH2 CH2O grup sayısında artımlı bir artışın olduğu etilen glikoller sayılabilir. OECD HPV Kimyasallar Programı çerçevesinde değerlendirilen zincir uzunluğu kategorileri alfa olefinler (CAS No: 592-41-6, 111-66-0, 872-05-9, 112-41-4, 1120-36-1), daha yüksek olefinler (CAS No: 25264-93-1, 25339-56-4, 25377-83-7, 27215-95-8, 25339-53-1, 25378-22-7, 85535-87-1, 629-73-2, 112-88-9) veya monoetilenglikol eterleridir (CAS No: 2807-30-9, 111-76-2, 112-25-4) (UNEP Kimyasallar, 2006).

Zincir uzunluğu ile tanımlanan kategoriler genel olarak moleküler ağırlıkta ve suda çözünürlük veya log Kow gibi diğer fiziko-kimyasal özelliklerde artımlı bir artış gösterirler. Ancak, bütün özellikler zincir uzunluğu ile doğrusal bir ilişki göstermeyecektir ve bu eğilimler hakkında varsayımlar yapılırken dikkatli olunmalıdır. Birçok homolog seri için artan log Kow, aynı zamanda suda çözünürlük de azalırken, artmış balık toksisitesine yol açacaktır. Sıklıkla, çözünürlüğün ifade edilemeyecek kadar az olduğu bir nokta bulunmaktadır. Örneğin, alfa olefinlerde C8 ve C10 zincir uzunlukları arasında balıklara akut toksisitenin artık görülmediği belirgin bir kesme noktası vardır. Benzer olarak, artan eğilimde bir moleküler ağırlık da emilimin azalmasıyla birlikte azalan sistemik toksisiteye neden olacaktır. Zincir uzunluğu arttıkça kategori üyelerinin fiziksel durumlarında değişme olabilir.

Hem dallanmış zincirli kimyasalları hem de düz zincirli kimyasalları içeren bir kategori değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Bazı sonlanma noktaları açısından dallanmanın derecesinin eğilim üzerine etkisi olmayabilirken (örn., sucul toksisite) diğer sonlanma noktaları açısından anlamlı farklılıklar beklenebilir (örn., biyobozunma). Eğilimde farklılıkların gözlendiği bu sonlanma noktaları açısından değerlendirilmeye sağlam bir gerekçelendirme sağlamak için kategorinin alt kategorilere bölünmesi yardımcı olabilir.

Bir zincir uzunluğu kategorisinin sınırlarını seçerken dikkatli düşünülmelidir. Yukarıda açıklanan kesim noktaları yararlı sınırlar sağlayabilir. Bir zincir uzunluğu kategorisinin potansiyel kapsamı ve boyutu belirli bir üretici veya konsorsiyumun kapsadığından daha geniş olabilir. Mümkün olduğu durumlarda, HPV kimyasalları olması gerekmeyen fakat seri içine uyan iyi karakterize edilmiş maddeler dahil edilmelidir. Bir zincir kategorisinin uç üyelerini test etmenin uygun olmadığı durumlar olabilir. Örneğin, eğer mevcut veriler toksisite kesiminin seri içerisinde erken oluştuğunu gösteriyorsa, uçtaki üyeyi bu sonlanma noktası için test etmek gerekmeyebilir.

QSARlar kategoriyi gerekçelendirmek ve veri açıklarını kapatmak için kullanılabilirler. Genel olarak, bir zincir uzunluğu kategorisinin her iki ucundaki maddeler için bütün sonlanma noktalarının tercihen test verileri ile karşılanmış olması gerekmektedir. Bu da, verilerin diğer kategori üyeleri için dış kestiriminden daha ziyade ara değer kestirimine izin verecek ve tahmindeki güveni arttıracaktır. Örneğin, etilen glikollere ait kategoride sucul toksisiteyi öngörmek için lineer regresyon kullanılmış, toksisitenin artan zincir uzunluğuyla birlikte azaldığı gösterilmiş ve elverişli deneysel verilerden elde edilen sonuçla kategori üyelerinin düşük toksisitesini daha fazla desteklenmiştir. Zincir dallanmasının uzunluğunda ve derecesinde değişiklikler olması gibi birden fazla değişkenin olduğu kategoriler için, yapılan ara değer kestirimlerine güven sağlamak açısından daha fazla kategori üyesine ihtiyaç duyulabilir.

Diğer örnekler, yağ asitleri ve alkil sülfatlar gibi kategorilerde gruplandırılabilen oleokimyasal türevlerdir. Bu kategoriler tek zincirli kimyasallar içerebileceği gibi, farklı zincir uzunluğuna sahip değişen miktarda kimyasalları içeren karışımları da içerebilir. Karışımlardaki her bir zincir uzunluğu molekülünün göreceli miktarı, çoğunlukla türetilmiş oldukları doğal yağların ve petrolün zincir uzunluğunu yansıtmaktadırlar. Kategori kimyasalları sadece -CH2-CH2 – birim sayıları ile birbirlerinden farklılaştıkları için, bu kategoriler çok homojen olup aşağıda açıklandığı gibi özelliklerin gücünde kategori genelindeki değişimlerde sabit bir örüntü sergilerler.

#### Metabolik yolaklar

Bir metabolik serinin temelinde yatan hipotez, ana kimyasalın, ilgilenilen kimyasallar olan alttaki kan metabolitlerine ardışık yıkımıdır. Ana bileşik ile yapılan zararlılık belirleme çalışmaları daha sonra, birincil ve ikincil alt metabolitlerin sistemik kan düzeyleri ile ilişkili olan zararlılıkları belirlemek için kullanılabilir ve bir kez nicelleştirildikten sonra, birincil ve ikincil metabolitlerin kendilerine doğrudan maruz kalmayı kullanan çalışmaların yerine kullanılabilirler. Belirli bazı durumlarda, ana bileşik bariyer doku (örn., akciğer veya bağırsak dokusu) içerisinde o kadar hızlı metabolize olur ki, ilk birincil metabolitler kanda bulunan baskın kimyasallar olurlar. Bu koşullar altında, birincil metabolitin kendisiyle yapılan zararlılık belirleme çalışmalarının verileri ana bileşiğe ait zararlılığın belirlenmesinde kullanılabilir. PBPK veya PBPD modelleri kategorinin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Metabolik yolak yaklaşımı bazı toksikolojik sonlanma noktaları için tutulmaktadır. Fiziko-kimyasal özellikler, çevresel akıbet ve ekotoksisite için ana bileşik hakkındaki bilgilerin değerlendirilmesi gerekecektir. OECD HPV Kimyasallar Programı kapsamında değerlendirilen metabolik yolak örnekleri izobutil izobutirat (CAS No 97-85-8) veya trimellitik anhidrid (CAS No 552-30-7) (UNEP Kimyasallar, 2006)dir.

Bir metabolik seri oluşturulurken karşılaşılan ilk teknik konular, oluştuğu varsayılan metabolizmanın, kapsamı içerisinde kimyasalın değerlendirildiği programın gerekliliklerinden bağımsız olarak mı oluştuğunun belirlenmesidir. Bunun, bir metabolik kategori oluştururken daha fazla ilerlemeden yapılması gerekmektedir ve tercihen *in vivo* olarak belirlenmelidir. Belirli durumlarda, metabolik yolakların belirlenmesine yardımcı olması açısından *in vitro* metabolik çalışmalar kullanılabilir, fakat kesin kanıt tüm hayvanlar içinde yürütülmelidir. Birincil ve ikincil metabolitler ya kanda ya da dokuda tespit edilmelidir. Kan veya dokuda kolaylıkla belirlenemeyen birincil ve ikincil metabolitler, bilgilerin kullanımı üzerine bazı kısıtlamalar getirilmeden metabolik seri yaklaşımının adayları olmamalıdır.

İkinci teknik konu, metabolik işlemleri açıklamak için gereken kanıtın düzeyi ile ilgilidir. Ana kimyasal ile birincil ve ikincil metabolitlerin *in vivo* maruz kalma durumunda doğrudan kandan ölçülmeleri önerilen standarttır. Ana kimyasala maruz kalındıktan sonra birincil ve ikincil metabolitlerin kan kaynaklı düzeyleri olacağını varsaymak için gereken kanıtın durumsal zeminde belirlenmesi gerekecektir. Belirli metabolik işleyişler her yerde mevcuttur ve iyi anlaşılmıştır ve bunların her durumda *in vivo* deney yapmadan da olabileceği varsayılabilir. Diğer metabolik işleyişler normal metabolizmanın parçası değildir veya enzim indüksiyonu gerektirirler. Bu metabolik işleyişler iyi karakterize edilmemiş olabilir ve birincil ve ikincil metabolitlerin kan düzeyleriyle ilgili özgün *in vivo* kanıtlar olmadan varsayılmamalıdır.

Üçüncü teknik konu kategori oluşturulması için metabolik yaklaşıma bir kısıtlama getirmektedir. Metabolik kategori düşüncesi sadece ana bileşiğin ve/veya birincil ve ikincil metabolitlerin sistemik kan düzeyleriyle ilişkili zararlılıklerin belirlenmesinde faydalıdır. Temasın etki yerine dayalı (örn., göz, cilt, solunum yolu tahrişi, gastrik mukoza tahrişi) zararlılık değerlendirmesi çalışmalarının diğer sonlanma noktaları metabolik kategori mantığı kullanılarak ele alınamaz. Temas etkilerinin bu yerleri genellikle söz konusu kimyasalın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır ve bu nedenle ana bileşen ile birincil ve ikincil metabolitler arasında çok büyük farklılık gösterebilir. Ayrıca, benzersiz yapısal özellikleri (örn, cilt veya solunumun duyarlaştırılması) belirleyen veya fiziksel kimyasal özelliklere dayanan (örn, uçuculuk ve LC50 değerleri) testler metabolik kategorinin bir parçası olarak düşünülmemelidir, çünkü bu özellikler metabolik serinin değişik üyeleri arasında benzer olmayabilir.

Metabolik kategoriler yaklaşımının ek bir kısıtlılığı da metabolizma ve toksikokinetik deneylerin ana bileşikler ile yürütülmesi zorunluluğudur. Bu tip çalışmalar çoğu derleme programlarında istenmemektedir ve bu nedenle, normal olarak gerektiği düşünülenden daha fazla ek işlerin yapılması için kimyasalın bir destekçiye ihtiyacı olacaktır. Ancak, kapsanan tasarrufların (kullanılan hayvan sayısı, test harcamaları), metabolik kategorinin her bir üyesi için sistemik toksisitenin her bir sonlanma noktası için üretilen verilerle kıyaslandığında dikkate değer olabileceğinin farkında olunmalıdır. Sistemik kan düzeylerine bağlı zararlılıkleri belirlemekle ilgilenen tarama düzeyi değerlendirmeleri açısından, tanımlayıcı toksikokinetik kanıt sağlamak veya zararlılık belirleme çalışmalarının birincil ve ikincil metabolitler için uygun kabul edilmeleri için bir toksikolojik model geliştirmek gerekli olmamalıdır.

Metabolik kategori toksisite verilerini kullanmanın ek bir avantajı da, belirli durumlarda, bir kimyasalın yüksek sistemik kan düzeylerine birincil veya ikincil metabolitlerin doğrudan uygulanmasından daha ziyade metabolik yollarla ulaşılabilir olmasıdır. Örneğin, eğer bir madde aşındırıcı ise veya sınırlı uçuculuğa sahipse, birincil veya ikincil metabolitin hayvana doğrudan verilmesindense ana bileşiğin verilmesini takiben yüksek kan düzeyleri görülebilir.

Kısım R.6.2.4.1’de açıklanmış olan aşamalı yönteme göre bir metabolik yolak kategorisi geliştirilirken aşağıdaki özel konular dikkate alınmalıdır.

**Aşama 1**: Ana bileşenden birincil ve ikincil metabolite geçiş hakkında tanımlayıcı bilgi sağla. Bu bilgi aynı zamanda, tercihen hem ana bileşik hem de birincil ve ikincil metabolitler açısından kan veya doku için bir süreç verisini içermelidir.

**Aşama 2**: Metabolizma deneyi, birincil ve ikincil metabolitlerin gerçekte oluşup oluşmadığını, kan ve/veya doku içerisinde fark edilir düzeylere ulaşıp ulaşmadıklarını ve ana materyal için toksikokinetik parametreleri belirleyip belirlemediklerini belirlemek için incelenmelidir. Örneğin, ana kimyasalın atılımı için eğer mümkünse T1/2 saptanmalıdır. Eğer ana kimyasalın birincil metabolite metabolizması hızlı ise ve bariyer dokular içerisinde oluştuğu düşünülüyorsa, ana kimyasala maruz kalma ile ilişkili zararlılıkları belirlemek için birincil metabolitin zararlılık belirleme çalışmalarının kullanılması uygun olabilir.

**Aşama 3**: Benzer toksisite sonlanma noktaları için ana kimyasal veya birincil veya ikincil metabolitlerle yürütülmüş uygun zararlılık belirleme çalışmaları varsa, bu çalışmalar bu maddelerin toksisitelerinin benzer olup olmadığını görmek açısından incelenmelidir. Söz konusu metabolik serilerle ilgili veriler elverişli değilse ve bir çalışma tasarlanacak ve yürütülecekse ana bileşik test edilmelidir, böylece tüm kategori üyelerinin kan düzeyleri mevcut olacaktır. Metabolik kategoriye dayanak sağlayan toksikokinetik ve metabolik deneylerin sağlam özetleri hazırlanmalı ve ana kimyasal, birincil ve ikincil metabolitler dosyasına eklenmelidir. Ana kimyasalın ve birincil ve ikincil metabolitlerin göreceli kan düzeylerini ayrıntılı olarak gösteren bir tablo da eklenmelidir.

**Aşama 5**: Eğer tek amaç zararlılık belirlemesi ise, ana kimyasala ve birincil ve ikincil metabolitlere maruz kalma arasında nicel bir karşılaştırma genellikle gerekli değildir. Belirli durumlarda nicel farklılıkların zararlılık belirlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (örn, C6-C8 alkanların metabolizmasında). Risk değerlendirme amaçları için nicel bir analiz gerekli olabilir, örn, ek toksikokinetik analiz (bir model hazırlanması dahil) uygun olabilir.

Ana bileşiğin birincil ve ikincil metabolitlere dönüşümü söz konusu test örnekleri ile gösterilemiyorsa, metabolik yaklaşım çevresel toksisite sonlanma noktaları için kullanılmamalıdır. Memeliler içerisinde dış kestirim yapmak uygun olabilirken, amfibiler ve balık veya böcekler ve diğer türler arasında dış kestirim yapmak, bu türlerde bulunan farklı metabolik süreç ve enzimlerden dolayı uygun olmayabilir.

Diğer yandan, metabolik yolakların altında yatan kavram çevresel bozunma süreci için kullanılabilir. Örneğin, sucul test sistemlerinde hızla hidrolize uğrayan bir madde için (yarılanma ömrü <1 saat) sucul toksisite sonlanma noktası yıkım ürünü(ler)nün sonuçları ile kapsanabilir (OECD, 2000).

#### Kimyasal reaksiyon ürünleri ve çok bileşenli maddeler

Kategoriler, düzenli bir şekilde ilişkili olan bir dizi kimyasal reaksiyon ürünü veya çok bileşenli maddeler (MCS) için geliştirilebilir. Farklı kimyasallara dayanan kategorilerde olduğu gibi, reaksiyon ürünleri veya MCS içeren kategorilerde, hepsi için olmamakla beraber bazı bireysel maddeler için test gerekebilir.

OECD HPV programı kapsamında değerlendirilen birkaç kategori, çok bileşenli maddeler ile ilgilenen faydalı vaka çalışmaları sağlamaktadır. Daha fazla bilgiye (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) adresinden ulaşılabilir. Etilen Glikoller kategorisi için, zincir uzunluklarının bir karışımı olan PEG 200 verileri insan sağlığı değerlendirmeleri için kullanılmıştır. Çizgisel alkilbenzen sulfonatlar kategorisi açısından, hem ticari ürünler (karışımlar) hem de saf C13 ve C14 homologları için veri bulunmaktadır. Saf homologlar ticari karışımlardan daha fazla toksisite göstermektedir, fakat saf homologlara ait veriler ticari olarak sağlanmadığı için değerlendirme önerilerini yönlendirmek için kullanılmamıştır (Caley *ve ark*., 2007). Bikarbonat Özel Kategorisi SIAM 22ye sunulmuş ve amonyum bikorbanota odaklanarak saf bileşiklere ait bilgileri kullanarak reaksiyon karışımlarını değerlendirme hakkında ilginç bir örnek sağlamıştır. Ticari madde sodyum bikarbonat, sodyum karbonat ve amonyum bikarbonatın reaksiyon karışımıdır. Her üç bileşen için de sucul toksisite verileri vardır. Amonyum karbonat en toksik madde olup, değerlendirme de bu nedenle bikarbonatın çözülmesi sonucu suya salınan amonyum iyonlarına ve amonyum çeşitlemesi ve toksisitesi üzerine pH etkisine odaklanmıştır (Caley *ve ark*., 2007). Amonyum iyonu, sucul toksisite belirteci olarak etkin bir şekilde kullanılmıştır (ayrıca bkz. Kısım R.6.2.5.5).

Diğer bir örnek ise, teknik C7-C9 ftalat ester karışımlarının üreme toksisitesidir. Orto ftalat esterleri durumunda, C4-C6 iskeletine (yani, yan zincirdeki en uzun dalın uzunluğu) sahip ftalatlar üreme sistemine toksik iken >C6 iskeletine sahip olanların toksik olmayabileceğine dair net kanıtlar vardır. Bu nedenle, hem üst hem de alt homologlar içeren ftalat ester karışımları açısından karışımın üreme toksisitesinin kapasitesi/gücünün karşım içindeki alt homologlara (C4-C6 iskeleti) dayanacağı varsayılmıştır. Gerçekte, çok fazla miktarda alt homolog içeren kompleks karışımlar için gözlenmiş olan benzer fakat daha az, alt homologlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha az ciddi üreme toksisite etkisidir. Bu nedenle, bu tip karışımları değerlendirirken sadece karışımdaki baskın homoloğu veya farklı homologları (yan zincir, iskelet uzunluğu) belirlemek yeterli olmayıp, bu farklı homologların miktarının ve özelliklerinin de değerlendirilmesi gerekecektir (Fabjan *ve ark*., 2006).

Maddelerin kompozisyonları ve fiziko-kimyasal özellikleri MCS ile ilgilenirken dikkate alınması gereken faydalı hususlardır.

#### İzomerler

İzomerler, aynı moleküler formüle fakat farklı moleküler dizilime sahip kimyasallardır. Birkaç tip izomer olmakla birlikte, tipik olarak dikkate alınacak olan ikisi yapısal ve geometrik olanlardır.

*Yapısal izomerler* atom dizilimlerinde farklılıklar olan moleküllerdir. Yapısal izomerler arasında:

- zincir izomerleri: Örneğin, aynı veya farklı uzunluğa veya değişen dallanma örüntüsüne sahip hidrokarbon zincirleri (ayrıca bkz. Kısım R.6.2.5.1).

- pozisyonel izomerler: Örneğin, zincir boyunca pozisyonu değişen bir fonksiyonel gruba sahip hidrokarbon zincirleri. Örnek: 1-büten ve izobüten.

- fonksiyonel grup izomerleri: Bu izomerlerin moleküler formülleri aynıdır fakat farklı fonksiyonel gruplara sahiptirler. Örnekler: 1- butanal ve 2-butanon, her ikisinin de moleküler formülü C4H10Odür. Bu izomerlerden her biri bir karbonil grubu (C=O) içerse de iki farklı kimyasal sınıfı temsil ederler: butanal bir aldehitken butanon bir ketondur. Bu tip yapısal izomerlerin aynı kategori içerisinde düşünülmesi pek olası değildir, çünkü fonksiyonel izomerler çok farklı kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olabilirler. Fonksiyonel izomerler bu rehberliğin kapsamına alınmamıştır.

*Steroizomerler* atomik bağları aynı fakat uzaydaki atomik dizilimleri farklı olan izomerik moleküllerdir. Bir steroizomerizm tipi geometrik (cis-trans) izomerizmdir.

*Geometrik* *(veya cis-trans) izomerler* bir çift bağ veya bir halka varlığında oluşurlar. Bu tip yapılarda bağ dönüşü kısıtlı olduğundan atomlar sürekli, bağın aynı (cis) veya zıt (trans) tarafında olabilirler. Örneğin, cis-2-büten ve trans-2-bütenin her biri dönüş yapamayan çift bağın bir tarafında karbon grubuna sahiptirler, böylece karbon grupları ya molekülün aynı tarafında (*cis*) veya karşı tarafındadır (*trans*).

*Enantiyomerler* birbirleriyle yansıma aracılığıyla ilişkili iki streroizomerdir: birbirlerinin ayna görüntüleridir. Birindeki her bir steromerkez diğerinde tam tersi bir yapıya sahiptir. Birbirlerinin enantiyomeri olan iki bileşik, polarize ışığı döndürdükleri yön ve diğer bileşiklerin optik izomerleri ile nasıl etkileştikleri hariç, aynı fiziksel özelliklere sahiptir. Doğada, aminoasitler gibi en kiral biyolojik bileşiklerin bir enentiyomeri bulunmaktadır. Sonuç olarak, bir bileşiğin farklı enantiyomerleri oldukça farklı biyolojik etkilere sahip olabilirler.

Enentiyomerlerin etkilerindeki derin farklılıkları gösteren bir örnek talidomiddir. Optik “R” isomeri etkin bir sedatifken, optik “S” izomeri, doğum sırasında bu ilacı kullanan annelerin bebeklerinde ciddi doğum defektlerine neden olan bir teratojendir.

Steroizomerler benzer veya farklı kimyasal veya toksikolojik özelliklere sahip olabilirler. Birçok kimyasal reaksiyonda aynı şekilde davranabilseler de, örneğin, biyolojik sistemlerdeki enzim özgüllüğünün tamamen farklı olabileceği iyi bilinmektedir, dolayısıyla bu tip maddelerde dikkatli olmak gerekmektedir. Bu özgüllüğe bir örnek, fonksiyonel grupların yönelimine bağlı olarak metabolize olabilen veya olmayabilen belirli karbonhidratlardır. Bunlar, enentiyomer olmayan steroizomerler olarak tanımlanan *diasteroizomerlere* örnektir (yani, birbirlerinin ayna görüntüsü değillerdir). Diasteromerler farklı özelliklere ve farklı reaktivitelere sahip olabilirler.

İzomerler için geçerli olduğundan, tahmin tekniklerinin kullanımı için iki genel prensip vardır:

- İlintililik: Veri açığı olan veya verileri olan madde(ler) benzerdir, öyle ki, fiziko-kimyasal, biyolojik ve toksikolojik özelliklerinin öngörülebilir bir şekilde benzer davranacağı veya tanımlanmış bir aralıkta mantıklı bir seyir göstereceği beklenmektedir. Bu benzer tavır veya mantıklı seyir mevcut deneysel verilerle gösterilmelidir. Tahmini desteklemek için deneysel verilere ek olarak QSAR modelleri ve eğilim analizi de kullanılabilir.

- Yapısal benzerlik: Veri açığı olan madde(ler) referans maddelere göre küçük artımlı yapısal farklılıklara sahiptirler veya her ikisi arasındaki farkın özelliği yeterince etkilemeyeceği beklenebilir, öyle ki, doğru olarak öngörülemeyebilir. Bu benzer özellik mevcut deneysel verilerle gösterilmelidir. Tahmini desteklemek için deneysel verilere ek olarak QSAR modelleri ve eğilim analizi de kullanılabilir.

Yapısal izomerler kategorisi içerisinde, tahminin bir sonlanma noktası için uygun olmadığı örnekler olabilir. İzomerlere ait iki kategori ile bir örnek gösterilmiştir: pentanlar ve hekzanlar. Pentanlar yaygın olarak izomerler olarak tanımlanabilmekle birlikte, gerçekte üç tip hidrokarbonu temsil ederler; normal alkanlar, dallanmış alkanlar ve siklik alkanlar. n-pentan, 2-metilbütan, 2,2-dimetilpentan ve siklopentanın potansiyel biyobozunurlukta belirgin farklılıklar gösterdikleri bilinmektedir. n-Pentan ve 2-metilbütan kolaylıkla biyobozunmaya uğrayabilirken, 2,2-dimetilpentan ve siklopentan zayıf olarak biyobozunurlar. Bu nedenle, pentan izomerler diğer sonlanma noktaları açısından bir kategori olarak kabul edilmeye devam edilseler de, zayıf biyobozunurluğu olan pentanların biyobozunurluklarını kolay biyobozunurluğa sahip pentanların sonuçlarını kullanarak tahmin etmek zordur. Böyle bir durumda, iki pentan grubunun potansiyel biyobozunurluklarının kategori bağlamında ayrı ayrı karakterize edilmesi gerekecektir. Benzer şekilde, n-hekzanlara maruz kalma ile ilişkili insanlardaki periferik nörotoksisitenin diğer hekzan izomerlerine maruz kalınması ile de oluştuğu gösterilememiştir. Bu nedenle, bu etkinin bir hekzan izomer kategorisi içerisinde tartışılması n-hekzanı diğer izomerlerden dışlayacaktır.

Bütenler ve karışımlarının kategorisine dayanarak aşağıdaki prensipler türetilmiştir:

- eğer veriler benzer ise ve/veya verileri olan ve olmayan izomer(ler)in yapıları benzer ise, seçilmiş izomer(ler)in özellikleri bir kategori içindeki diğer izomer(ler)e veya izomerik karışıma çapraz okunabilir.

- özelliklerin izomerik karışımlara dış kestirimi etki şekli, potansiyel katılabilirlik ve sinerji ile saflık profillerini ve karışımın kompozisyonlarını da dikkate almalıdır.

- toksikolojik sonlanma noktaları için (örn. LC50, NOAEL), bir dizi toksisite içindeki en düşük değer çapraz okuma için kullanılabilir.

- bir izomerden diğerine çapraz okuma basit olmayabilir. Eğer, kategori üyelerinin veya kategori dışı ilgili üyelerin mevcut bilgileri, farklılıkların ilgilenilen biyolojik sonlanma noktası ile ifade edilebileceğini düşündürüyorsa, metabolik veriler gerekebilir.

#### Kompleks maddeler (UVCB)

Kompleks maddeler, *Bilinmeyen veya Değişken kompozisyonu olan maddeler*, *Kompleks reaksiyon ürünleri veya Biyolojik maddeler* (UVCB maddeleri) olarak tanımlanan (bkz. *Madde belirleme rehberi*) çok farklı bir dizi maddeyi kapsamaktadır. Farklı tip UVCBlerin bulunduğu aralık oldukça geniş olup belirli özellikler farklı olabilir, öyle ki, ortak bir yaklaşım uygulanmasının gerekçelendirilmesi gerekebilir. Aşağıdaki kısımda anahtar konular vurgulanmaktadır, ancak, bazı sektörlerde bu yaklaşımın diğer sektörlere göre daha yaygın kullanılmakta olduğu bilinmekte olup, dolayısıyla kategorilerin tanımlanmasında ve aşağıdaki önerilerin uygulanmasında dikkatli bir yaklaşım gerekmektedir. Genellikle hepsi ortak olarak aşağıdaki özelliklere sahip olmakla birlikte çok farklı tipte kompleks maddeler bulunmaktadır:

- hepsi çok sayıda kimyasal içerirler (tipik olarak, belirli karbon sayısına veya damıtım aralığına sahip yakın ilişkili izomerler ve/veya kimyasal sınıflar) ve basit bir kimyasal yapı ile temsil edilemezler veya özel bir moleküler formül ile tanımlanamazlar.

- isteyerek yapılmış kimyasal karışımlar değillerdir.

- çoğu doğal kaynaklıdır (örn, ham petrol, kömür, bitki özleri) ve kimyasal bileşen türlerine ayrılamazlar.

- safsızlık kavramı kompleks maddeler için geçerli değildir.

- fiziko-kimyasal özellikleri ile ilgili bir performans belirlemesine göre üretilirler.

Maddelerin belirlenmesi için CAS numaraları önemli iken, kompleks maddeler benzersiz bir kimyasalı temsil etmediğinden CAS numarasının tanımının özgüllüğü değişebilir (bazı CAS numarası tanımları oldukça dar bazıları ise çok geniştir), örn:

- petrol kompleksleri için CAS numaraları, hidrokarbon tipleri, karbon numaraları aralığı, damıtım aralığı ve son işlem aşamasının dahil olduğu bir etmenler hiyerarşisine dayanmaktadır,

- kömür türevi kompleks maddeler için CAS numaraları, uygulanan üretim işlemine dayanmakta olup damıtım aralığı ve kimyasal kompozisyon hakkındaki bilgileri içerebilir, ve

- NCS: doğal kompleks maddeler için (örn, esansiyel yağlar) verilen CAS numaraları cins ve türlerine, bazı durumlarda ise bitkinin bir parçasına, özütleme yöntemine ve diğer işlem tanımlayıcılarına dayanmaktadır.

Bu çeşitli hususlardan dolayı, benzer ürünlerin bazen farklı CAS numaraları olabilir. Benzer kompleks maddelere neden farklı CAS numarası verildiğinin tarihi ve coğrafik nedenleri de olabilir. Ayrıca, bazı CAS numaralarının, farklı kategorilerde bulunan birbirleriyle ilişkili fakat birbirinden farklı kompleks maddelere uyabilen geniş bir tanımı vardır. Bu karmaşıklıklar, fiziksel özelliklerin ve kimyasal tanımlayıcıların (örn, zincir uzunluğu, kimyasal sınıf, aromatik halka sisteminin büyüklüğü) kategorileri ve kompleks maddeleri tanımlamak için tercih edilen yol olmalarına neden olmaktadır. NCS durumunda, bu kategorizasyon mevcut majör kimyasal bileşik(ler)in etrafında oluşabilir ve UVCBlerin davranışının bu belirteç kimyasallardan türediklerinin açık olması durumunda toksisite için belirteç kimyasalları içerebilir.

Genellikle yaklaşım, kategori üyelerinin nasıl üretildikleri, tanımlandıkları ve kullanıldıkları ile ilgili olsa da, bir kompleks maddeler kategorisini tanımlamak için kullanılan yaklaşım değişebilir.

Kompleks maddeler için kategori geliştirilmesi hakkında genel rehberlik

Çapraz okuma için aşamalı yaklaşım:

Anahtar basamak kategorinin tanımlanması ve kategori üyelerinin belirlenmesidir. Başlangıçta bu bir tekrarmış gibi görünse de, gerçekte kompleks maddeler için aşamalar farklıdır. Bu en iyi şekilde, kompleks maddeler için özelliklerin aralığını temsil eden tek bileşenli maddeleri ve kompleks maddeler tarafından oluşturulan matrisi belirlemek anlamına gelen, *analog(lar)u tanımla* aşamasını dikkate alarak açıklanabilir. Veri matrisini oluşturmak ve fiziko-kimyasal uzamı açıklamak için bu analogların özellikleri, sıklıkla kompleks maddelerin özellikleri ile birlikte kullanılmaktadır

Aşağıdaki elemanlar, kompleks maddeler için bir kategori oluştururken kullanılması gereken başlıca kalıplar olarak kabul edilmektedir.

1. Kompozisyon – kompleks maddeleri ölçülebildikleri kadar net karakterize etmek önemlidir. Özellikle, aşağıdaki özelliklerden hangisinin anahtar olduğu ve tanımlanmak zorunda olduğunun belirlenmesi gerekmektedir:

-Kesme aralıkları

* zincir uzunluğunun aralığı veya baskın karbon sayısının aralığı veya sıkıştırılmış halka sisteminin boyutu
* Damıtma ısısı aralığı
* Kategori üyelerinin karakterizasyonuna olanak sağlayan uygun ölçümler

-Bilinen veya jenerik kompozisyon ve açıklama

- Standart endex – örn. Renk endeksi sayısı

-Kromotografik ve diğer fiziksel "parmak izleri"

- Standartlara atıf

- Üretim süreci hakkında bilgi (özellikle petrol ve kömür türevi maddeleri kategorize ederken faydalıdır)

- Botanik NCS için cins/türlerin belirlenmesi, kökeni dikkate alınmalıdır

- Eğer belirteç kimyasallar bulunmaktaysa bunlar net bir şekilde belirlenmeli ve eğer mümkünse tüm kategori üyeleri için nicelleştirilmelidir.

2. Eğer tek tek bileşenler benzer ise, veya beklenen bir aralığa düşüyorsa, sonlanma noktasına bağlı olarak bir kompleks maddenin bileşenlerinin özellikleri kompleks maddenin kendisine de uygulanabilir. - kompleks maddenin karbon aralığını ve üyelerinin yapısal tiplerini kapsamak açısından kompleks maddenin temsil edici bileşenlerini belirlemek gerekmektedir.

- sıradışı özellikleri olan bileşenlerin belirlenmesi gerekmektedir (örn, diğer alifatik hidrokarbonlara kıyasla hekzanın özgül toksisitesi, alifatik hidrokarbonlara kıyasla aromatik hidrokarbonların suda çözünürlükleri).

3. Veri açığını doldurmak– Çapraz okuma/ SAR ve QSAR: Tanımlanmış bir kategori içerisinde veri açıklarını çapraz okuma/SAR kullanarak veya, bazen yerel QSAR olarak da adlandırılan, QSAR oluşturarak doldurmak mümkündür. İki veya daha fazla kompleks maddenin benzer olduğu durumlarda (kategori açıklaması ile tanımlanan sınırlar çerçevesinde), nitel özellikler oluşturulup veri açıkları doldurulabilir. Aralıkları ortaya koymak mümkün olsa da, bu tip koşullarda nicel çapraz okuma daha zordur. Geçerli bir QSARın mevcut olduğu veya kompleks maddenin bileşenlerine dayanarak oluşturulabildiği durumlarda, veri açıklarını nitel veya nicel bilgilerle kapatmak mümkün olabilir. Bu yapıldığı zaman, yaklaşımın ve seçilen verilerin gerekçelendirilmeleri gerekmektedir. Çapraz okuma/QSAR için doz-yanıt ilişkisine karşılık kompleks maddenin doğası ve kompleks maddeler içerisindeki ilgili bileşenlerin düzeylerini titizlikle dikkate almak çok önemlidir. 4. Veri açığını doldurmak – test yapmak: Test yapma amacıyla temsil edici kompleks maddelerin belirlenmesinin gerektiği durumlarda bu, kategori tanımının anahtar bileşenlerini ve böylece tanımlanan aralığı dikkate alarak yapılmalıdır.

Petrol kompleksi maddeler

Petrol kompleksi maddeler genellikle üretim ve işleme süreçleri, hidrokarbon kimyası (örn, alifatik hidrokarbonlar, aromatik hidrokarbonlar), kaynama aralığı veya karbon sayısı aralığı gibi fiziko-kimyasal özellikler ve sık kullanılan kategoriler ile tanımlanırlar. Mevcut Maddelerin Düzenlenmesi amacı için geliştirilmiş ve aynı zamanda sınıflandırma ve etiketlendirme için kullanılmış, petrol kompleksi maddelerin gruplandırılmasına bir örnek Comber ve Simpson (2007)’da verilmiştir. Bu yaklaşıma göre, her bir grup (veya alt grup) içindeki maddelerin benzer fiziko-kimyasal özelliklere ve bu nedenle de benzer temel zararlılık özelliklere sahip oldukları varsayımıyla, petrol kompleksi maddeler üretildikleri işleme göre gruplandırılırlar. Bu yaklaşım çerçevesinde, iki madde ve bir kimyasallar sınıfı (DMSO’dan alınabilen PAHlar) karsinojenite belirteçleri olarak kullanılmışlardır, yani bu maddelerden birinin belirlenmiş bir düzeyde bulunması karsinojeniteyi göstermek ve sınıflandırmak için kullanılmıştır. Diğer sınıflandırma sonlanma noktaları için üyeler arasındaki çapraz okuma kullanılmış ve çok yakın zamanda QSAR ile desteklenmiştir.

Petrol kompleks maddeleri için benimsenen yaklaşım UVCBler için daha genel bir uygulanabilirliğe sahip olup, kendileri için uygun olan diğer sanayiler tarafından da düşünülmelidir.

Hidrokarbon çözücüler

Hidrokarbon çözücü kategorileri tipik kimya ve karbon sayısı aralığına dayanmaktadır. Ortak kullanım da kategorinin tanımına götürebilir. Bu yaklaşım kapsamında, benzer kimya ve karbon sayısı aralığına sahip hidrokarbon çözücüler, genellikle kategori üyelerinin baskın bileşenleri tarafından tanımlanan bir kategori içerisinde gruplandırılırlar. Bu yaklaşım pratik olup, benzer ticari ürünlerin aynı kategori içerisinde gruplandırılmış olduğunu kesinleştirme faydası vardır.

Kömür türevi kompleks maddeler

Kısım R.6.2.5.5’de petrol türevi kompleks maddeler için açıklanmış olan prensip kömür türevi kompleks maddeler için de geçerlidir. Kömürün ham petrole kıyasla daha uzun olan jeolojik tarihi kömür türevi bileşenlerin yüksek derecedeki çapraz bağlanmasını açıklamaktadır. Bu da, aromatik halka sisteminin kömür türevi kompleks maddeler içerisindeki hakimiyetiyle sonuçlanmaktadır. Daha uzun alkil zincirleri ortaya çıkmaz. Kömür türevi bir hammaddenin işlenmesi, asidik/ alkalin bileşenlerin uçuculuğuna (sıkıştırılmış halka sisteminin boyutu) ve/veya elde edilebilirliğine göre ayrıştırır. Kategorilerin oluşmasında, uygulanan işleme tekniklerinden ve fiziko-kimyasal özellikler için benzer matrise sahip maddelerin benzer temel özellik spektrumundan faydalanılmaktadır.

Doğal Kompleks Maddeler (NCS)

NCSler, bir bitkinin belirli bir bölümünün özütleme, damıtma, sıkma, ayırma, saflaştırma, derişme veya fermentasyon gibi muamelelere tabi tutulmasıyla elde edilen bitki türevi maddelerdir. Cins, tür, büyüme koşulları ve kaynak olarak kullanılan gövdenin olgunluğuna ve tabi tutulduğu işleme bağlı olarak kompozisyonları değişiklik gösterir.

NCS çok özgül bir UVCBler (bilinmeyen veya değişken kompozisyona sahip maddeler, kompleks reaksiyon ürünleri veya biyolojik maddeler) grubunu oluştururlar ve öncelikle, çeşitli ayrıştırma tekniği ile elde edilmiş olan esansiyel yağları ve özütleri içermektedir.

Majör bileşenlerinin bilinen kimyasal maddeler kadar açıkça belirlenebildiği durumlarda, NCSnin bileşenlerine dayanarak bir kimyasal gruba alınması mümkündür. Bir örnek Salvito tarafından verilmiştir (2007).

Veri açıklarını doldurmak için toksik eşdeğerlilik faktörlerinin veya toksik birim yaklaşımının kullanılması

Ortak bir toksisite yolağı üzerinden bir biyolojik etkiye katkıda bulunan kimyasallar karışımı için toksisite eşdeğerlilik faktörlerinin kullanımı veya toksik birimlerin tahmini, kimyasal karışımların değerlendirilmesindeki veri açıklarının kapatılması için faydalı bir yaklaşımdır. Teknikler, karışımın toksisitesinin tek bir değer olarak ifade edilmesi için bileşikler karışımına uygulanmaktadır. Birincil gereklilik, karışımdaki kimyasalların ortak bir yolakta aktif olduğu ve böylece bu yaklaşımın kesinlikle sadece, mekanik hususlara göre resmi olarak gruplandırılmış kimyasal karışımlar için uygulanabilir olduğudur. Dahası, değerlendirilen sonlanma noktası için toksisite verileri karışımdaki her bir bileşen için de mevcut olmalıdır.

Kompleks PCB (Clemens *ve ark*., 1994), furan (Parrott, 1992), diyoksin (Safe, 1991; van der Weiden, 1992) ve aromatik hidrokarbon (Walker, 1991; Zabel, 1995) karışımları, diğerleri arasındaki Ah reseptör bağlayıcı ve ortak toksisite modellerine dayanan toksisite eşdeğerlilik faktörleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Toksik birimlerin kullanılmasında ortak toksisite modelleri, ortak toksisite yolağının mantıklı bir yaklaştırma olduğu durumlarda genellikle katı bir ekleme modeli kullanır. Sinerjik etkiler akla uygun olmakla birlikte, sadece, toksik mekanik hususların dahil olduğu prensiplerle çok titiz bir şekilde oluşturulan bir kimyasal kategoride olmayacak bir durum olan, karışımdaki kimyasalların farklı mekanizmalara sahip oldukları durumda gözlenirler.

Toksik Eşdeğerler (TEQ) yaklaşımında en toksik bileşik referans bileşik olarak kullanılmaktadır. Bu bileşik değerlendirilen karşımda olmak zorunda değildir, fakat karışımın bileşenlerinin hepsi aynı tek bir toksik yolakla etki etmeli ve referansla aynı bileşik tipinde (yapısal/fonksiyonel grup benzerliği) olmalıdır. Karışımın bileşenlerinin her biri toksik eşdeğerlilik faktörleri (TEFs) olarak paylaştırılırlar, öyle ki, bireysel toksisiteleri referans toksisitenin (1’in TEF’i olarak verilen) fraksiyonları olarak ifade edilir. Bu basitçe, referans bileşiğin etki değerinin belirli bileşenin etki değerine bölünmesi ile elde edilir (Denklem 6-1).

TEF (bileşen A) = Referans etki değeri **Denklem 6-1**

Denklem 1 Bileşen A etki değeri

Daha sonra, karışımdaki her bir bileşenin miktarı kendi TEF’i ile çarpılır ve her bir bileşenin değeri toplanarak referans bileşiğe göre toplam toksik eşdeğerlilik elde edilir (Denklem 6.2).

TEQ = Σ (konsantrasyon x TEF) **Denklem 6-2**

Örneğin, diyoksin ve furan karışımı olduğunda, 2,3,7,8-tetraCDD (2,3,7,8-*tetrakloro-p-diyoksin*)ye göre toksisite, yumurtalara bileşiğin enjekte edilmesini takiben gökkuşaklı alabalığın kızartmasının mortalitesine dayanarak elde edilmiştir. Aşağıdaki tablo, literatürde bulunan bazı bileşiklerin ölçülen toksisite verilerinden elde edilen TEF’leri sıralamaktadır (Safe, 1991; Walker, 1991; Zabel, 1995):

|  |  |
| --- | --- |
| **Diyoksin/Furan** | **Toksik Eşdeğerlilik Faktörü** |
| 2,3,7,8-tetraCDD | 1 (referans bileşik) |
| 1,2,3,7,8-pentaCDD | 0,73 0.73 |
| 1,2,3,7,8,9-hekzaCDD | 0,1 |
| 1,2,3,6,7,8-hekzaCDD | 0,024 |

Kurgu bir örnek kullanarak yaklaşımın gösterilmesi şu verilere dayanmaktadır:

Karışım A %20 2,3,7,8-tetraCDD, %50 1,2,3,7,8-pentaCDD, %10 1,2,3,7,8,9-hekzaCDD ve %20 1,2,3,6,7,8-hekzaCDD içerir.

Bu nedenle, denklem 6.1’e göre:

(0,2 x 1) + (0,5 x 0,73) + (0,1 x 0,1) + (0,2 x 0,024) = 0,5798

Böylece Karışım A’nın referans bileşik 2,3,7,8-tetraCDD’ye göre toksik eşdeğerliliği 0.5798dir ve parça düşük bir toksiste düzeyini göstermektedir. Bu parçanın Karışım A’nın etki değeri olarak belirlenmesi için (örneğin, akut LC50 değeri olarak) 2,3,7,8-tetraCDDnin etki değeri 0,5798 ile bölünerek karışım için daha yüksek bir değer verilir (yani, daha düşük toksisite).

Bu yöntemin bir uyarlaması, her bir bileşenin lokal konsantrasyonunun (Clokal) bileşiğin PNEC’ine bölündüğü ve hepsinin toplamının toksisitenin aleyhine risk tanımlamasını ifade ettiği (Denklem 6.3) Hollanda AB kömür katranı zifti için kaba risk değerlendirmesinde (Konsey Düzenlemesi kapsamında (EEC) 793/93, CAS 65996-93-2 Zift, kömür katranı, yüksek ısı) uygulanmıştır. Birin üzerinde bir değer riski göstermektedir.

Toplam RCR = Σ Clokal **Denklem 6-3**

PNEC

Yöntemin diğer bir uyarlamasında, OECD HPV C6-22 Alifatik Alkoller (Uzun Zincirli Alkoller) değerlendirmesinde, bu kompleks karışımlarda bulunan tüm alkoller için akut balık toksisite verileri bulunmamaktaydı. Bu nedenle, veri açığını kapatmak ve böylece komplex karışımların toksisitesini öngörmek için (Q)SAR tahminleri kullanılmıştır.

Kısaca, ortak bir toksik etki şekli olması durumunda kompleks karışımlar için toksik eşdeğerlilik kullanılabilir, öyle ki, karışımın bileşenleri genelinde etki toplamsaldır: sinerjizm yoktur. Ayrıca, ölçülmüş toksisite verileri karışımın her bir bileşeni için mevcut olmalıdır. Her bir veri noktası için test protokolündeki farklılıkların, türetilen TEF’ler (dolayısıyla TEQ’ler) üzerinde belirgin etkisi olabilir, bu nedenle, eğer bu yaklaşım izlenecekse o zaman mevcut bütün verileri tanıtmak ve bu yaklaşımı kullanmayı gerekçelendirmek gerekmektedir. Bunlar arasında, karışımın içindeki bileşenlerin ortak toksik mekanizmasının tartışılması, TEF’lerin elde edilmesi için veri seçimi, karışımın saflığını/katışıklık varlığını ve etkilerini tartışmak ve yöntemden herhangi bir sapma bulunmaktadır.

#### Metaller, metal bileşikler ve diğer inorganik bileşikler

Kimyasal kategoriler kavramı inorganik maddelerin risk değerlendirmesi ve belirli sonlanma noktalarının değerlendirmesinde geleneksel olarak yaygın kullanılmaktadır. Yaklaşımlar genel olarak ortak bir metal iyonu veya anyon oluşumuna ve veri açıklarının kapatılması için çapraz okuma kullanılmasına dayandırılmıştır.

Örneğin, metal iyonuna dayalı kimyasal kategori yaklaşımı AB’de metal bileşiklerin sınıflandırılması ve etiketlenmesinde yaygın olarak kullanılmıştır[[21]](#footnote-21). Diğer kategori girişleri oksalatlar ve tiyosiyanatlar gibi ilgilenilen belirli anyonlara dayanmaktadır. Bu AB sınıflandırmaları için kategori yaklaşımı, değerlendirme kapsamındaki bileşiklerin özel ilgi gören belirli sonlanma noktaları için kullanılmış ve maddeler kategorisindeki mutlaka her bir bileşiğin bütün sonlanma noktaları için kullanılmamıştır. Bir kategori yaklaşımı aynı zamanda Kanada Temizlik Maddeleri Listesinde (Çevre Kanada, 2003) bulunan kimyasalların kategorizasyonu için de kullanılmıştır.

Bu yaklaşım, etkilerin gücünü tahmin etmek kadar bunların belirlenmesi için de kullanılmıştır. NOAEL(ler), NOEC(ler) ve karşılaştırılabilir nicel tahminler, suda çözünebilen maddelerin verilerinden, belirli verilerin yokluğunda oldukça düşük su çözünürlüğüne sahip bileşikler de dahil olmak üzere, diğer suda çözünebilen maddelere çapraz okunmuştur. Bir örnek, AB nikeller ile ilgili risk değerlendirmesidir (Tsakovska ve Worth, 2007).

Bu kavramların uygulanması aşağıdaki durumlarda faydalı olmuştur[[22]](#footnote-22):

- sadece test yapmaya güvenmek yerine verilerin kısıtlı olduğu maddeler için zararlılıkların değerlendirilmesinde.

- standart test protokolleri uygulanırken teknik zorluklar gösterebileceklerinden zor olarak kabul edilen çok çeşitli bileşikler için zararlılıkların değerlendirilmesinde (bkz. Kısım R.6.2.4).

- hayvan modellerinin insanlardaki zararlılığı her zaman güvenilir bir şekilde öngöremediği birkaç metal bileşik için zararlılık değerlendirilmesinde. Zararlılık insan verilerine dayanarak belirlendiği durumlarda çapraz okumanın kullanılması bu zorluklardan kaçınmayı sağlamaktadır.

Aşağıdaki rehber büyük ölçüde, Sınıflandırma ve Etiketleme hakkında AB Teknik Komitesi, Yeni ve Mevcut Maddeler hakkında AB Teknik Komitesi uygulamalarına ve diğer oturumlarda kazanılan deneyimlere dayanmaktadır (aynı zamanda bkz. Hart, 2007; Schoeters ve Verougstraete, 2007). Bu rehberlik önceki bölümlerdeki genel rehberliğe, metallere ve inorganik bileşiklere özgü konularla katkı yapmayı amaçlamaktadır.

Metal bileşiklerin gruplandırılmasının temelinde yatan varsayımlar

Metal bileşiklerin biyolojik özelliklerini tahmin etmek için gruplandırılmalarının temelinde yatan birkaç varsayım bulunmaktadır.

Hipotez, ortak bir metal iyonun (veya bir hidrate metal iyon içeren bir kompleksin) varlığından dolayı özelliklerin benzer olma olasılığı bulunduğu veya benzer bir örüntü izlediği şeklindedir. Bu, inorganik bileşiklerin büyük çoğunluğu ve bazı organik bileşikler (örn, bazı organik asitlerin metal tuzları) için mantıklı bir varsayımdır. Ancak, metal maddelerin çapraz okunması için değerlendirilmesi gereken etkilerin oluşumunu ve ciddiyetini çoğu durumda belirleyen hedef konumlardaki metal iyonun (veya bu iyonun bir redoks formu) biyoyararlanımıdır. Hedef konumdaki metal iyonunun biyoyararlanımını belirlemek için destekleyici bilgiler birkaç farklı faktör ile ilgili bilgileri de içerebilir (örn., suda çözünürlük gibi fiziko-kimyasal özellikler, metal içerikli bileşiğin çözünme derecesi, parçacık boyutu ve yapısı, *in vitro* çözünürlük, sistemik etkiler hakkında *in vivo* veriler, toksikokinetik).

Metal bileşikler için kategori geliştirilmesinin veya çapraz okuma yaklaşımının temeli

Bazı ana metaller ve bazı anahtar (yüksek üretim hacimli) inorganik bileşikler için zararlılık verileri mevcuttur. Ancak, aynı metalin çok çeşitli inorganik ve organik bileşikleri için veriler genellikle çok azdır. Veri elverişliliği kaynak kimyasalların seçiminde önemli bir rol oynayacaktır.

Metaller, inorganik metal bileşikleri, organik metal tuzları, organometalik bileşikler, metaller, metal-metal bileşikler (yani, birden fazla tipte metal içeren bileşikler), alaşımlar ve kompleks maddelerin de dahil olduğu geniş ve heterojen maddeler aralığında oluştuğundan, çapraz okumanın uygulanamadıkları arasından kategori yaklaşımının uygun olduğu bu metal bileşikleri seçmek için dikkat gerekmektedir.

Aşağıdaki noktalar müştereklik varsayımını değiştirebilir ve dikkate alınmalıdır:

- Kimyasal çeşitleme ve değerlilik

Uygun kaynak maddeyi seçerken, değerlilik durumu ve bunun müştereklik varsayımı üzerine etkisi kontrol edilmelidir. Bazı metaller için (ağırlıklı olarak geçiş elementler) kimyasal çeşitleme ve özellikle de farklı değerlilik, etki mekanizmasında farklılıklar ve toksikolojik özelliklerde değişiklikler ile sonuçlanabilir. Örneğin, zararlılıklardaki farklılıklar Cr3+ ve Cr6+ bileşiklerle görülmektedir. Bazı durumlarda türler birbirlerine dönüştürülebilirken diğer durumlarda türler arasında birbirine dönüşüm çok azdır.

- Organometalik bileşikler

Metal iyonu organik bileşiklerde olduğu gibi aynı şekilde bulunmayabileceğinden, organometalik bileşikler genellikle farklı etki şekline sahip olacaktır. Böyle durumlarda, çapraz okuma farklı organometalik bileşikler arasında oldukça uygun olabilmesine rağmen, inorganik ve organometalik bileşikler arasında çapraz okuma önerilmemektedir. Diğer yandan, eğer bir organometalik bileşik hızla inorganik metal parçalarına indirgeniyorsa, özellikle çevresel risk değerlendirmesi için inorganik metal parçaları ile birlikte değerlendirilebilir.

- Metaller

Metal bileşiklerin verilerine dayanarak metallerin özelliklerinin değerlendirilmesinde belirli zorluklarla karşılaşılmıştır. Bazı durumlarda, özelliklerin metal bileşiklerden metalin kendisine (metalik, sıfır-değerlikli form) çapraz okunması konusunda fikir birliğine varılmışken (örn., kadmiyum oksitten kadmiyum metaline, EC 2007a,b,c, EC 2008), diğerleri için varılmamıştır (örn., çözünebilir nikel tuzlarından nikel metaline, EC 2006). Bunlar durum/vaka bazında değerlendirilmelidir.

-Metal içeren UVCBler

Etkilerinin metal içerik tarafından yeterince açıklanmış olduğu beklenmeyeceğinden, metal içeren bazı UVCB bileşiklerini kategori yaklaşımı içerisinde düşünmek uygun olmayabilir. Bunlar arasında asfalt, cam hamuru ve cüruf gibi bileşikler bulunmaktadır. Çapraz okumanın uygun kabul edilmediği durumlarda, metalin bilinen zararlılık profilinin uygun olmasının neden beklenmediği hakkında net söylemler ortaya konmalıdır (örneğin çok düşük biyobozunurluk).

-Kristal yapı

Çözülemeyen metal bileşiklerin kristal yapısı zararlılık profilini etkileyebilir. Eğer, kristal yapının değerlendirilecek bileşiğin etkilerini belirgin olarak etkileyeceğine inanmak için bir neden varsa, değerlendirme sırasında bu dikkate alınmalıdır. Bir örnek, kristal ve kristal olmayan şekillerinin farklı zararlılık profiline sahip olduğu silisdir (bkz. OECD HPV Kimyasallar Programı kapsamında değerlendirilen sentetik amorf silisler kategorisi; Silikon dioksit [CAS No’ları 7631-86-9, 112945-52-5, 112926- 00-8] Silisit asit, aluminyum sodyum tuzu [CAS No 1344-00-9] Silisit asit, kalsiyum tuzu [CAS No 1344-95-2]).

Kategori ve çapraz okumanın ön değerlendirmesi

Metal bileşiklerin suda çözünürlükleri, ilgilenilen farklı bölümlerdeki metal iyonlarının uygunluğunun ilk göstergesi olduğundan, sıklıkla bir kategori oluşumunda başlama noktası olarak kullanılmaktadır. Örneğin, inorganik nikel için, sucul çözünürlüğün farklı aralıklarını yansıtan birkaç alt kategori önerilmiştir (Hart, 2007).

Zararlılık değerlendirmesine en basit yaklaşım, değerlendirilecek metal içerikli bileşiklerin en suda çözünür bileşiklerle aynı zararlılıkları gösterdiğini varsaymaktır. Azalan suda çözünürlük ve sonuçta azalmış biyoyararlanımla birlikte sistemik metal iyon kullanılabilirliği de normal olarak azalacağından bu tutucu bir yaklaşımdır.

Bu basit yaklaşım, suda çözünürlük eğilimlerine ait veriler mevcut olduğunda suda çözünürlüğe dayalı alt kategoriler oluşturarak çok madde içeren kategoriler için düzeltilebilir. Örneğin, kısıtlı suda çözünürlüğe sahip karışık oksitler, çözünebilir tuzlara ait olanlardan daha ziyade metal oksitlere ait zararlılık profili (biliniyorsa) ile karşılaştırarak değerlendirilebilir.

Eğilimdeki bu farklılık, ilgili zararlılıkların dönüşüm/çözünüm protokolü kullanılarak değerlendirilebildiği durumda metallerin ve metal bileşiklerin çevresel zararlılıkları değerlendirirken açık bir şekilde fark edilmektedir (OECD 2001).

Diğer sonlanma noktalarına ait bilgiler de daha sonra sistemik biyoyararlanım varsayımlarını destekleyebilir. Örneğin, daha az çözünür oksitler ve sülfitler için değil de yarı çözünür nikel bileşikleri için LD50 değerleri, bu bileşiklerin üreme toksisiteleri açısından sınıflandırılmalarını gerekçelendirmek için sistemik tutulumlarını göstermek amacıyla kullanılmıştır (Hart, 2007). Bir eşiğin oluştuğu sonlanma noktaları için metal iyonun sistemik biyoyararlanımının (yani, toksikokinetik) tahminleri, bileşikler için biyoyararlanımın eşiği geçip geçmediğini belirlemek için her kategorinin temsilci üyeleri için ortaya konabilir.

Suda çözünürlüğe ek olarak, fagositoz, sentetik biyolojik sıvılara biyoerişebilirlik ile organda birikimi ve klerens hızları da dikkate alınacak ilgili parametrelerdir (Schoeters ve Verougstraete, 2007).

Söz konusu kaynak ve hedef kimyasalların çapraz okumadan beklendiği şekilde benzer davranış gösterip göstermediği veya kategori hipotezinin geçerliliğini tartışmaya açacak biyolojik farklılıklar olup olmadığı hakkında uygun bilgi sağlayacağı için, toksikokinetik verilerin mevcut olduğu durumlarda bu kullanılmalıdır.

Dikkate alınması gerekebilen diğer faktörler.

Karşı iyonlar ve diğer metal iyonlar:

Metal iyonların ortak özelliklerden veya etkiden sorumlu olduğu varsayımı, bileşik içindeki karşı iyonların veya diğer metallerin toksisitesinin değerlendirilecek etkilere neden olmasının büyük ölçüde uygunsuz olduğunu göstermektedir. Bu varsayım, metal iyonlar ile maddenin diğer bölümleri (örn, karşı iyon) arasındaki etkileşimden etkilenebilir. Belirli durumlarda, karşı iyonun akut toksisite çalışmalarındaki etkisinin, düşük doz düzeyler kullanılarak yapılan tekrarlayan doz çalışmalarındaki etkiden başka bir etki ortaya çıkardığı dikkate alınmaktadır. Bu da, metal iyonun akut veya tekrarlayan doz çalışmalarındaki rolünü belirsizleştirebilir. Karşı iyonun her sonlanma noktası için etkisi kontrol edilmelidir. Eğer karşı iyonun (siyanatlar ve oksalatlar gibi) veya bileşikteki diğer metal iyonlarının değerlendirilecek maddenin etkisini belirgin olarak etkilediğine ve ortaklık varsayımını değiştirdiğine dair bir neden varsa, değerlendirme sırasında bunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bir seçenek, Not A rehberinde 67/548/EEC sayılı Direktif Ek I’in önsözünde açıklanmış olan ek yaklaşımların kullanılması olabilir (ayrıca bkz. Kısım R.6.2.5.6).

Kristal yapı:

Çözülemez metal bileşiklerin kristal yapısı zararlılık profilini etkileyebilir. Kristal yapının değerlendirilecek bileşiğin biyoyararlanımı ve dolayısıyla etkilerini belirgin olarak etkilediğine dair bir neden varsa bu durum değerlendirme sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bir örnek, spineller ve rutillerdir.

Parçacık büyüklüğü bilgisi:

Maddenin parçacık büyüklüğü bilgisi solunum yolunda birikme davranışını ve potansiyel toksik etkilerini etkiler. Parçacık büyüklüğü dağılım verilerine dayanarak lokal etkili maddelerin birikim eğilimleri ve etkilerinin gücü değerlendirilebilir.

Eğer kristal yapının ve parçacık büyüklüğünün değerlendirilecek maddenin biyoyararlanımı ve dolayısı ile etkilerin şiddetini belirgin olarak etkilediğine dair kanıt varsa, bunun bütün mevcut bilgileri (örn., toksikokinetik) de dikkate alarak *Kanıtın Ağırlığı* yaklaşımı içerisinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Daha fazla düzeltme gereksiniminin değerlendirilmesi

Daha önce açıklandığı gibi, çapraz okuma veya kategorinin ön değerlendirmesi, gerekçenin desteklenip desteklenmediği ve yaklaşımın değerlendirme amacı için yeterince sağlam olup olmadığını belirlemek için yürütülmelidir. Eğer bu kriterler belirli bir sonlanma noktası için yerine getirilmişse, veri açıkları Kısım R.6.2.2’deki rehberliğe göre doldurulabilir.

Eğer bu kriterler yerine getirilmiyorsa (belirsizlik veya tartışmalı bilgi vardır), ruhsatlandıran kişi hangi ek bilgilerin gerekli olduğunu değerlendirmelidir. Ek veriler, önerilen çapraz okuma veya kategori içindeki maddeler arasındaki biyoyararlanım/biyoerişilebilirlik farklarının gösterilmesini içerebilir.

Aşağıda seçenekler düşünülebilir:

İn vitro veriler:

Sucul çevreyle ilintili az çözünür metal bileşiklere ait in vitro veriler, fizyolojik ortamdaki göreceli çözünürlükleri belirleyerek (örn., sentetik gastrik sıvı, sentetik ter) veya dönüşüm/çözünüm protokolünü kullanarak (OECD, 2001) elde edilebilir.

Alveolar sıvılar, lizozomal sıvı ve müköz sıvılardaki çözünürlük, maddenin çözünebilir fraksiyonunun solunum yolunun farklı bölgelerindeki bekleme süresinde ne kadar kullanılabilir olduğunu tartışmak açısından basit suda çözünürlükten daha uygun bilgi sağlayabilir. Hafif çözünebilir katı parçacıklı metal bileşiklerin memeli hücrelerine götürülüp metal iyonlarının serbest metal iyonları gibi hücre içinde mi açığa çıktığını yoksa hücresel makromoleküllere mi bağlandığını ve metal iyonlarının hücre çekirdeklerine ulaşıp ulaşmadığını test etmek için kültürde fagosite olan memeli hücrelerini kullanarak in vitro testler yürütülebilir.

İn vivo veriler:

Bazı durumlarda, özellikle karşı iyonun rolünün belirsiz olduğu sonlanma noktaları için, in vivo test yapılması düşünülebilir. Test planlanırken çalışmalar için başlama noktası, beklenen etkilerin çapraz okumaya dayanarak doğrulanması olmalıdır. Örnek olarak, eğer çapraz okuma cilt tahrişinin beklendiğini gösterecekse, in vivo test düşünülmeden önce bu etkinin doğrulanması için bir in vitro başlangıç testi yapılmalıdır.

Toksikokinetik veriler:

Hayvan modeli sistemleri (sıçanlar ve küçük domuzlar kullanarak), kurşun, arsenik ve kadmiyum gibi metaller için çeşitleme-bağımlı biyoyararlanım değer farkını tanımlamak için başarıyla kullanılmaktadır (ABD Çevre Koruma Ajansı, 2004). Kurşun ve çinko gibi metallerin daha az kararlı olan izotoplarını kullanan alternatif stratejiler bu metallerin insanlardaki ve hayvanlardaki biyoyararlanımının ortaya çıkarılması için başarıyla kullanılmıştır. Bu tip çalışmalar çoğu derleme programlarında istenmemektedir ve bu nedenle ruhsatlandıran kişinin normalde gerekli olduğu düşünülenden daha fazla ek iş yapmasını gerektirecektir. Ancak, bu tip bilgilerin mevcut olmadığı durumlarda kategorinin temsilci üyeleri hakkında bilgi toplanabilir.

Diğer bileşikler için genel rehberlik

Benzer hususların içindeki anyonun toksik etkiyle ilişkili olduğu tuzlar için de geçerli olması beklenmektedir (örn., siyanidler, oksalatlar, tiyosiyanatlar). Reaktif kimyasalları kapsayan kategoriler için reaksiyon/bozunma ürünlerinin akla yatkın olabilmesi için kategorinin her bir üyesi için benzer tabiatta olması gerekmektedir (Caley *ve ark*, 2007). Bir örnek, OECD HPV programı kapsamında değerlendirilen Metanolatlar kategorisidir (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>). Bu kategori, karşılık gelen hidroksiti oluşturmak için hepsinin suda hızlı reaksiyon verdiği 17 potasyum ve sodyum metanolat içermektedir.

Asitleri ve bunların tuzlarını karşılaştırırken pH etkisinden kaynaklanan farklılıklar dikkate alınmalıdır (Caley *ve ark*., 2007). Örneğin, cilt ve göz tahrişlerinin tuzlarına kıyasla asitler için farklı olması muhtemeldir. Bu, OECD HPV programı kapsamında değerlendirilen Fosfonik Asit Bileşikleri (Gruplar 1, 2, 3) ile gösterilmiştir (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>). Bu kategoriler için, cilt ve tahriş çalışmaları asitler ve tuzları için ayrı ayrı ele alınmıştır.

OECD HPV programı kapsamında değerlendirilen Glukonatlar kategorisi açısından (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>), iyonize olabilen bileşikler içeren kategoriler için karşı iyonların dikkate alınması gerektiği bulunmuştur (Caley *ve ark*., 2007). Karşı iyon(lar)un, kategorinin temel aldığı ortak katyon veya anyondan (örn., kendi başlarına doğal olarak zararlılıkli olan metal karşı iyonlar) daha kaygı verici zararlılıklere neden olması mümkündür.

Bu koşullar altında, maddeleri en az etkili olmaları beklenen bileşenler ile gruplandırmak ve değerlendirmek çok kısıtlı bir kullanıma sahip olabilir. Diğer durumlarda, karşı iyonun etkilerinin anlamsız olduğu ve bu nedenle de değerlendirme sırasında dikkate alınmasının gerekmediği sonucuna varılabilir.

### Analog ve kategori değerlendirmeleri için Raporlama Formatları

Bu bölüm, analog ve kimyasal kategori yaklaşımları için raporlama formatları bulundurmaktadır. Bir analog veya kategori yaklaşımının belgelenmesi değerlendirme raporunun tamamlayıcı bir parçası olup, bu bölüm bir analog ve kategori yaklaşımının, örn, SIDS İlk Değerlendirme Raporu veya Kimyasal Güvenlik raporu Bölüm 1’de nasıl raporlanacağı hakkında rehberlik sağlamaktadır. Kısım R.6.2.7’de bir örnek verilmiştir.

Kimyasal kategoriler için değerlendirme raporu, kimyasal kategorinin tüm üyelerine değinmeli ve kategorinin her üyesi için her sonlanma noktası ile ilgili (fiziksel kimyasal özellikler, ekotoksisite, toksisite) anahtar çalışmaların sağlam çalışma özetlerini içeren dosyalarla birlikte olmalıdır.

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik gereğince her bir kategori üyesinin ayrı ayrı kaydedilmesi gerektiği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, tüm kategori üyelerine değinen bir zararlılık değerlendirmesi geliştirilmeli iken (yani, Kimyasal Güvenlik Raporu, Bölümler 1-7), maruz kalma değerlendirmeleri ve risk tanımlanması, kategorideki her bir kimyasal için ayrı raporlarda bireysel olarak geliştirilmelidir. Kimyasal kategori için zararlılık değerlendirmesi daha sonra her bir bireysel ruhsatlandırma ile birlikte gönderilir.

OECD HPV Kimyasal Programı deneyimi, tek bir analog yaklaşım için (çapraz okuma), kaynak ve hedef kimyasallar için ayrı ayrı değerlendirme raporları uygulanmasının daha pratik olabildiğini göstermiştir. Bu durumda, aşağıdaki rehberlik, kaynak kimyasal(lar)ın değerlendirme(ler)si ve dosya(lar)sı referans gösterilmek koşuluyla sadece hedef kimyasal için uygundur. Kaynak kimyasal(lar) için herhangi bir değerlendirmenin yapılmadığı durumda, hedef kimyasalın değerlendirme raporu ve dosyası, kaynak kimyasal(lar) ile yapılmış çalışmaların sağlam çalışma özetleri de dahil olmak üzere tüm uygun bilgileri içermelidir.

Ayrıca, KKS veya OECD uyumlu şablonlar (OECD, 2006b) üzerine yerleştirilmiş diğer benzer bir yazılım ile bir analog veya kimyasal kategori geliştirirken, kullanıcıların, mevcut formatlarla hazırlanmış belgeleri bu yazılımlara yerleştirebilecekleri veya ekleyebilecekleri alanlar tahsis edilmiştir. Bir analog çapraz okuma veya kimyasal kategori oluşturmak ve belgelemek için KKS’nin nasıl kullanılacağı hakkında özel rehberlik KKS Kitapçığında bulunabilir.

#### Analog yaklaşım için raporlama formatı

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | **Analog yaklaşım için hipotez**  Bir kimyasalın uygun bir kaynak kimyasal olması için sahip olması gereken moleküler yapıyı açıkla. Tüm fonksiyonel gruplar belirlenmelidir. Çapraz okumanın neden yapılabileceği hakkında hipotez oluştur. Eğer çapraz okuma için mekanik bir düşünce varsa, kaynak ve hedef kimyasallar için öngörülen etki şeklini açıkla ve eğer uygunsa veriliş şeklinin (oral, dermal, inhalasyon) etkisini açıkla.  Çapraz okumanın uygulandığı sonlanma noktalarını listele. |
| 2. | **Kaynak kimyasal(lar)**  Kaynak kimyasal(lar)ı mümkün olduğunca kapsamlı olarak açıkla. Kaynak kimyasal(lar)ın CAS numaralarını, adlarını ve kimyasal yapılarını bul. |
| 3. | **Saflık/safsızlıklar**  Kaynak ve hedef kimyasal(lar)ın saflık/safsızlık profillerini ilgili sonlanma noktaları üzerindeki olası etkileriyle birlikte bulundur. Bu safsızlıkların fiziko-kimysal parametreler, akıbet ve (eko)toksikoloji ve dolayısıyla çapraz okuma üzerinde hangi etkileri gösterdiklerinin düşünüldüğü tartışılmalıdır. |
| 4. | **Analog yaklaşımın gerekçelendirilmesi**  Temel fiziko-kimyasal özellikler dahil, mevcut deneysel verilere dayanarak bu sonuçların çapraz okumanın haklılığını ne şekilde doğrulayacağını özetle. Veriler aynı zamanda, kaynak ve hedef kimyasallarda ortak olmayan fonksiyonel grupların beklenen toksisiteyi etkilemediğini de göstermelidir. Kısım 5’de bildirilmiş olan veri matrisindeki mevcut deneysel sonuçlar çapraz okumanın haklılığını desteklemelidir.  Değerlendirme raporunun uygun gelen kısımlarında (örn., SIDS İlk Değerlendirme Raporu Bölümler 2-4 veya Kimyasal Güvenlik Raporu Bölümler 4-7) her bir sonlanma noktasın (yani, anahtar çalışmaların seçimi, kaynak ve hedef kimyasallar arasında deneysel sonuçların değişkenliği, vb.) ait mevcut test sonuçlarının daha detaylı tartışılması sağlanmalıdır. |
| 5. | **Veri matrisi**  Verilerin bir matrisini hazırla (sonlanma noktalarına karşı hedef ve kaynak kimyasallar) (bkz. Tablo R.6-3).  Veri matrisindeki her bir hücrede çalışma sonucunun tipi ilk sırada gösterilmelidir, örn:  - deneysel sonuç  - planlanan deneysel çalışma  - destekleyici maddelerden (yapısal analog veya vekil) çapraz okuma  - (Q)SAR  Eğer deneysel sonuçlar mevcutsa anahtar çalışma sonuçları Veri Matrisinde gösterilmelidir. |
| 6. | **S&E, PBT/vPvB ve doz tanımlayıcı için her bir sonlanma noktası kararları**  Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik yasal amaçları için aşağıdakiler her sonlanma noktası ve madde için ayrıca listelenmeli ve doğrulanmalıdır:  - S&E’nin kaynak kimyasala benzer olup olmadığı;  - PBT/vPvBnin kaynak kimyasala benzer olup olmadığı;  - doz tanımlayıcının kaynak kimyasala benzer olup olmadığı veya uyarlamaların gerekip gerekmediği;  Kullanılan çapraz okuma içerisinde irdelenmesi gereken belirsizlikler vardır |

Tablo R.6- 3 Data Matrisi, Analog Yaklaşım

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| CAS # |  |  |  |  |
| **KİMYASAL AD** | [Hedef Kimyasal] | [Kaynak Kimyasal 1] | […] | [Kaynak Kimyasal n] |
| **FİZİKO-KİMYASAL VERİLER** |  |  |  |  |
| Erime Noktası |  |  |  |  |
| Kaynama Noktası |  |  |  |  |
| Yoğunluk |  |  |  |  |
| Buhar Basıncı |  |  |  |  |
| Dağılım Katsayısı (log Kow) |  |  |  |  |
| Suda Çözünürlük |  |  |  |  |
| ….. |  |  |  |  |
| **ÇEVRESEL AKIBET ve YOLAK** |  |  |  |  |
| Fotobozunum |  |  |  |  |
| Suda Kararlılık |  |  |  |  |
| Taşınma ve Dağılım |  |  |  |  |
| Aerobik Biyobozunum |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |
| **ÇEVRESEL TOKSİSİTE** |  |  |  |  |
| Balıklara Akut Toksisite |  |  |  |  |
| Sucul Omurgasızlara Akut Toksisite |  |  |  |  |
| Sucul Bitkilere Toksisite |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |
| **MEMELİ TOKSİSİTESİ** |  |  |  |  |
| Akut Oral |  |  |  |  |
| Akut İnhalasyon |  |  |  |  |
| Akut Dermal |  |  |  |  |
| Tekrarlayan Doz |  |  |  |  |
| Genetik Toksisite *in vitro*  . Gen mutasyonu  . Kromozomal anormallik |  |  |  |  |
| Genetik Toksisite *in vivo* |  |  |  |  |
| Üreme Toksisitesi  . Fertilite  . Gelişimsel Toksisite |  |  |  |  |
| ……. |  |  |  |  |

Her bir sonlanma noktası için veri açıklarının nasıl doldurulduğu hakkında daha ayrıntılı tartışma değerlendirme raporunun ilgili kısımlarında bulunmalıdır (örn, SIDS İlk Değerlendirme Raporu veya Kimyasal Güvenlik Raporu).

#### Bir kimyasal kategori için raporlama formatı

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. | | **Kategorinin tanımlanması ve üyeleri** | |
| 1.1. | | Kategorinin tanımlanması | |
| 1.1.a. | | Kategori Hipotezi  Bir kimyasalın kategoriye dahil edilmesi için sahip olması gereken moleküler yapıyı açıkla. Kategorinin niçin oluşturulduğuna dair kısa bir hipotez kur: kategorinin hipotetik ilişkisel özellikleri yani, kimyasal benzerlikler (analoglar), hep birlikte üyeler arasında bir ilişki oluşturan özelliklerde ve/veya aktivitelerde var olduğu düşünülen mekanizmalar ve eğilimler. Kategori üyelerinin bütün fonksiyonel gruplarının belirlenmesi gerekmektedir. Kategori için mekanik bir mantık bulunuyorsa, her bir kategori üyesi için öngörülen etki şeklini açıkla ve eğer uygunsa veriliş yolunun etkisini açıkla (oral, dermal, inhalasyon). | |
| 1.1.b. | | Kategorinin uygulanabilirlik alanı (AD)  Kategori üyeleri için güvenilir tahminler yapılabilen değerler aralığını belirleyen alınma ve/veya dışlanma kuralları setini açıkla. Kategorinin sınırlarını ve hangi kimyasalları almayacağını net olarak göster. Örneğin, kategorinin uygulanabileceği log Kow değerleri veya karbon zinciri uzunluğu aralığı. Alınma ve/veya dışlanma kuralları için gerekçelendirme aşağıda yer alan 2) *Kategorinin gerekçelendirmesi* kısmında bildirilmelidir. | |
| 1.2. | | Kategori Üyeleri  Tüm kategori üyelerini mümkün olduğunca kapsamlı bir şekilde açıklayınız. Tüm kategori üyelerinin CAS numaralarını, adlarını ve kimyasal yapılarını bulundurunuz. | |
| 1.3. | | Saflık/safsızlıklar  Kategori sonlanma noktaları üzerindeki etkileri dahil, her bir kategori üyesinin saflık/katışıklık profillerini çıkarınız. Bu safsızlıkların fiziko-kimyasal özellikler, akıbet ve (eko)toksikoloji ve dolayısıyla çapraz okuma üzerinde hangi etkilere sahip olduğunun düşünüldüğü tartışılmalıdır. | |
| 2. | | **Kategorinin gerekçelendirilmesi**  Mevcut deneysel verilere dayanarak (bu kategorinin değerlendirilmesi için oluşturulmuş uygun fiziko-kimyasal veriler ve ek test sonuçları dahil) bu sonuçların kategorinin sağlam olduğunu nasıl doğruladığını özetle. Her bir sonlanma noktası için eğilim(ler)in gösterilmesi de buna dahil edilmelidir. Veriler aynı zamanda, tüm (alt)kategori üyeleri için ortak olmayan fonksiyonel grupların beklenen toksisiteyi etkilemediğini de göstermelidir. Kısım 3’de bildirilen veri matrisi içerisindeki mevcut deneysel sonuçlar çapraz okuma gerekçesini desteklemelidir.  Her bir sonlanma noktası için mevcut test sonuçları değerlendirme raporunun ilgili kısımlarında (örn., SIDS İlk Değerlendirme Raporu, Bölümler 2-4 veya Kimyasal Güvenlik Raporu, Bölümler 4-7) daha ayrıntılı tartışılmalıdır (yani, anahtar çalışmaların seçimi, farklı kategori üyeleri arasındaki deneysel sonuçların değişkenliği, vb.).  . | |
| 3. | | **Veri matrisi**  Verilerin bir matrisini oluştur (kategori sonlanma noktalarına karşı üyeler). Bu, kategori üyelerinin uygun bir sırada dizilmesiyle oluşturulmalıdır (örn., moleküler ağırlığa göre)(Tablo R. 6-4) . Örneğin, üyelerin sırası kategori içerisinde bir eğilimi veya ilerlemeyi yansıtmalıdır.  Veri Matrisindeki her hücrede çalışma sonucunun tipi ilk sırada gösterilmelidir, örn:  - deneysel sonuç  - planlanan deneysel çalışma  -destekleyici maddelerden (yapısal analog veya vekil) çapraz okuma - eğilim analizi  - (Q)SAR  Eğer deneysel sonuçlar mevcutsa anahtar çalışma sonuçları Veri Matrisinde gösterilmelidir. | |
| 4. | **S&E, PBT/vPvB ve doz tanımlayıcı için her bir sonlanma noktası kararları**  Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik yasal amacı için aşağıdakiler kategori içerisindeki her bir üye ve her sonlanma noktası için ayrıca listelenmeli ve doğrulanmalıdır:  - S&E  - PBT/vPvB  - doz tanımlayıcı  Kullanılan çapraz okuma içerisinde irdelenmesi gereken belirsizlikler vardır | |

Veriden zengin maddeler için matris çok genişleyebilir ve bu nedenle sonlanma noktası gruplarına ayrılabilir.

Tablo R.6- 4 Veri Matrisi, Kimyasal Kategori

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **CAS #** |  |  |  |  |  |
| **KİMYASAL AD** | [Kategori üyesi 1] | [Kategori üyesi 2] | [Kategori üyesi 3] | […] | [Kategori üyesi n] |
| **FİZİKO-KİMYASAL VERİLER** |  |  |  |  |  |
| Erime Noktası |  |  |  |  |  |
| Kaynama Noktası |  |  |  |  |  |
| Yoğunluk |  |  |  |  |  |
| Buhar Basıncı |  |  |  |  |  |
| Dağılım katsayısı (log Kow) |  |  |  |  |  |
| Suda Çözünürlük |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |
| **ÇEVRESEL AKIBET ve YOLAK** |  |  |  |  |  |
| Işılbozunum |  |  |  |  |  |
| Suda Kararlılık |  |  |  |  |  |
| Taşınma ve Yayılım |  |  |  |  |  |
| Aerobik Biyobozunum |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |
| **ÇEVRESEL TOKSİSİTE** |  |  |  |  |  |
| Balıklara Akut Toksisite |  |  |  |  |  |
| Sucul Omurgasızlara Akut Toksisite |  |  |  |  |  |
| Sucul Bitkilere Akut Toksisite |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |
| **MEMELİ TOKSİSİTESİ** |  |  |  |  |  |
| Akut Oral |  |  |  |  |  |
| Akut İnhalasyon |  |  |  |  |  |
| Akut Dermal |  |  |  |  |  |
| Tekrarlayan Doz |  |  |  |  |  |
| Genetik Toksisite *in vitro*  . Gen mutasyonu  . Kromozomal anormallik |  |  |  |  |  |
| Genetik Toksisite *in vivo* |  |  |  |  |  |
| Üreme Toksisitesi  . Fertilite  . Gelişimsel Toksisite |  |  |  |  |  |
| …. |  |  |  |  |  |

Her bir sonlanma noktası ve her bir kategori üyesi için veri açıklarının nasıl doldurulduğu (örn. ara değer kestirimi, dış kestirim, (Q)SAR) ve veri açıklarını doldurmak için seçilen yöntemin gerekçeleri hakkında daha ayrıntılı tartışma değerlendirme raporunun ilgili kısımlarında bulunmalıdır (örn, SIDS İlk Değerlendirme Raporu, Bölümler 2-4 veya Kimyasal Güvenlik Raporu, Bölümler 4-7).

UVCBler için, özellikle de kategori içerisindeki maddelerin sayısı çok fazlaysa, tam bir veri matrisi oluşturmak elverişli olmayabilir. Bu koşullarda, UVCBler kategorisin bütün üyeleri için geçerli olan tek bir veri seti veya şablon tam olarak aynı şekilde geliştirilecektir. Şablon, kategorinin hangi üyeleri için deneysel veya ölçülmüş verinin mevcut olduğunu gösterecek ve dolayısıyla tam şeffaflığı devam ettirecektir.

### Fosfonik asit bileşikleri ve alkali metal tuzları kullanarak vaka çalışması

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | **Kategorinin tanımı ve üyeleri** |
| 1.1. | Kategorinin tanımı |
| 1.1.a. | Kategorinin hipotezi  Bu kategori, 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit (HEDP) ve bu asidin çeşitli sodyum ve potasyum tuzlarını kapsamaktadır. Farklı tuzlar, asit belirli bi pH’ya nötralize edilerek hazırlanır. Tüm kategori üyeleri, protondan 5 kez arındırılabilen HEDP yapısına dayanmaktadır.  Kategorinin hipotezi, tüm üyelerin asit 2809-21-4’ün farklı iyonize formları olduğudur. Temel varsayım ise sodyum ve potasyumun incelenmekte olan bütün özellikler konusunda anlamlı olmadığıdır. Bir tuz, belirlenen pH’nın seyreltilmiş sucul durumlarında, özellikle çeşitlendirilmiş mevcut formun eş yoğunluğunda, ana asitten farklı davranmayacak ve tamamen çözünecektir. Dolayısıyla tuz açısından bazı özellikler (ölçülmüş veya sucul ortamda ifade edilmiş, örn, ekotoksisite) ana asit için veya tam tersi için doğrudan çapraz okunabilir (uygun kütle düzeltmesiyle). Dermal veya tahriş çalışmalarının mevcut olduğu durumlarda asitler ve tuzlar ayrı ayrı ele alınabilir.  HEDP ve tuzlarının özellikleri, ciddi bir şekilde iyonizasyon davranışları ve metal iyonlarının karmaşıklaştırılmasıyla yönlendirilmektedir. |
| 1.1.b. | Kategorinin uygulanabilirlik alanı (AD)  Kategori, HEDP ve onun olası tüm sodyum ve potasyum tuzları için geçerlidir. |
| 1.1.c. | Kapsanan sonlanma noktalarının listesi  Kategori yaklaşımı aşağıdaki sonlanma noktaları için uygulanmıştır:  Çözünme sabiti ve metal karmaşıklaşma  Oktanol-su dağılım katsayısı  Yüzeye tutunma  Biyobozunum  Suda Kararlılık  Biyobirikim  Ekotoksisite testleri  Memeli toksisitesi (dermal uygulama dışında)  Genotoksisite  Asit, kendi tuzlarından çok daha aşındırıcı olduğundan kategori cilt tahrişi, göz tahrişi ve dermal toksisite için uygulanmamıştır. |
| 1.2. | **Kategori Üyeleri**  Bkz. Tablo R. 6-5; Yapısal formüller:      1 - Hidroksi - 1,1 - etan – difosfonik Asit CAS # 2809-21-4      1 - Hidroksi - 1,1 - etan – difosfonik Asit, xNa Tuzu CAS # 29329 -71 - 3    1 - Hidroksi - 1,1 - etan – difosfonik Asit, xK Tuzu CAS # 67953 - 76 - 8 |
| 1.3. | Saflık/katışıklık  Asidik katışıklıklar tuzlar olarak bulanabilecek olsalar da, tuzlar asitlerden hazırlandıkları için aşağıda Tablo 6-6’da HEDP için verilen katışıklık profili bu Kategorideki tuzların da karakteristiğidir. Kesin oranlar üreticiler arasında hafif değişiklikler göstermekte olup, ticari menfaati korumak açısından hassas değerler verilmemiştir. Hepsi pazarlanan maddeler için tipiktir. Tablo R. 6.6’da listelenen katışıklıklara ek olarak, HEDP, ana bileşik ile ilgisiz olmayan iki fosfonik asit kompleksinden %4’e kadar içermektedir. Tam ayrıntıları ticari olarak gizlidir. |
| 2. | **Kategorinin gerekçelendirilmesi**  HEDP ve tuzları yüksek suda çözünürlük, düşük Log Kow değerine ve düşük buhar basıncına sahiptir. Suda ve biyolojik sistemlerdeki davranışları iyonizasyonları ve metal iyonlarının karmaşıklaşması ile yönlendirilir. HEDP ile 2Na tuzu için çevresel, HEDP ile 2Na tuzu ve 4K tuzu için ise sağlık sonlanma noktaları açısından ölçülmüş veriler mevcuttur. Dolayısıyla veriler, kalan Na tuzlarına ve tüm potasyum tuzlarına çapraz okunabilir.  HEDP ve 2Na tuzu için veriler balıklara düşük toksisite olduğunu göstermiştir, bu sonuç kalan tuzlara çapraz okunmuştur. HEDP ve 2Na tuzu için veriler, diğer kategori üyeleri için çapraz okunan, su pirelerine düşük toksisiteyi göstermiştir. Ancak, mevcut veriler, 2Na tuzunun su pirelerine HEDPden daha fazla kronik toksisitesi olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, genel toksisite örüntüsü ile tutarlı değildir, bu nedenle 2Na tuzu için tekrar test istenmiştir (sonuç henüz mevcut değildir). Eğer test 2Na tuzunun kronik toksisitesini doğrularsa sucul toksisite sonlanma noktaları için kategoriden şüphelenilebilir.  HEDP ve 2Na tuzu için veriler alglere toksik olduklarını göstermiştir, fakat kanıtlar bu etkilerin gerçek bir toksisitenin sonucu değil de temel besinlerin karmaşıklaşmasının bir sonucu olduğunu göstermektedir. Bu sonuç tüm kategori için geçerlidir. |
| 3. | **Veri matrisi**  Her bir sonlanma noktası ve her bir kategori üyesi için veri açıklarının nasıl doldurulduğu hakkında daha ayrıntılı tartışma değerlendirme raporunun ilgili kısımlarında bulunmalıdır (örn., SIDS İlk Değerlendirme Raporu veya Kimyasal Güvenlik Raporu). Bkz. Tablo R. 6-7, Tablo R. 6-8 |
| 4. | **S&E, PBT/vPvB ve doz tanımlayıcı için her sonlanma noktası kararları** |

Tablo R.6- 5 Kategori üyeleri

|  |  |
| --- | --- |
| **Madde** | **CAS** |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit | 2809-21-4 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, xNa Tuzu | 29329-71-3 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, Na Tuzu | 17721-68-5 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 2Na Tuzu | 7414-83-7 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 3Na Tuzu | 2666-14-0 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 4Na Tuzu | 3794-83-0 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 5Na Tuzu | 13710-39-9 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, xK Tuzu | 67953-76-8 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, K Tuzu | 17721-72-1 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 2K Tuzu | 21089-06-5 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 3K Tuzu | 60376-08-1 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 4K Tuzu | 14860-53-8 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 5K Tuzu | 87977-58-0 |

Tablo R.6- 6 HEDP için safsızlık profili

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **CAS no** | EC-No | EINECS-Adı | Mol. Formül | Bileşenler  % w/w |
| 64-19-7 | 200-580-7 | Asetik asit | C2H 4O 2 | < 1 |
| 7647-01-0 | 231-595-7 | Hidrojen klorür | HCl | < .1 |
| 13598-36-2 | 237-066-7 | Fosfonik asit | H 3PO3 | < 4 |
| 7664-38-2 | 231-633-2 | Ortofosfonik asit | H3PO4 | < 2 |

Tablo R.6- 7 Fizikokimyasal özellikler ve çevresel davranış

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Madde** | **CAS** | **Suda çözünürlük** | **Log Kow** | **Buhar basıncı** | **Erime noktası** | **pKa** | **Buhar basıncı** | **Koc** | **biyobozunabilirlik** |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit | 2809-21-4 | 690 g/l: 60% w/w ticari olarak üretilmiştir | -3.52 | 1.24 x 0-9 Pa (tahmin edilen) | 198-199˚ C;  Yaklaşık 228˚C’de çözünür | HEDP için dört pKa değeri (0.1 M iyonik güç potasyum nitrat): 1.6, 2.7, 6.9, 11.0. | 1.24 x 10-9  Pa (tahmin edilen) | 16610 | Kolay biyobozunabilir değildir (NRB) (ölçülmüş) |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, xNa Tuzu | 29329-71-3 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, Na Tuzu | 17721-68-5 | 465 g/kg  çözelti | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 2Na Tuzu | 7414-83-7 | 278 g/kg  çözelti | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | Kolay biyobozunabilir değildir (ölçülmüş) |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 3Na Tuzu | 2666-14-0 | 123 g/kg  çözelti | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 4Na Tuzu | 3794-83-0 | 513 g/kg  çözelti | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 5Na Tuzu | 13710-39-9 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, xK Tuzu | 67953-76-8 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, K Tuzu | 17721-72-1 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 2K Tuzu | 21089-06-5 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 3K Tuzu | 60376-08-1 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 4K Tuzu | 14860-53-8 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 5K Tuzu | 87977-58-0 | ‘yüksek’ | ‘düşük’ | ‘düşük’ | - | - | ‘düşük’ | ‘yüksek’ | NRB – çapraz okuma |

Tablo R.6- 8 Ekotoksisite sonlanma noktaları

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Madde** | **CAS** | **Balık akut toksisitesi**  **96sa. LC50 mg/l** | **Su piresi akut toksisitesi**  **48h EC50 mg/l** | **Su piresi kronik toksisitesi**  **22d NOEC mg/l** | **Alg toksisitesi**  **96 sa. EC50** | **Alg toksisitesi**  **NOEC mg/l** | **Mikroorganizmalara toksisite**  **30-dk EC0 mg/l** |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit | 2809-21-4 | 200 | 167 | 6.75 (28-gün) | 3 | 13 (14d) | >580 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, xNa Tuzu | 29329-71-3 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, Na Tuzu | 17721-68-5 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 2Na Tuzu | 7414-83-7 | 360 | 500 | 0.1 | Besin karmaşıklaştırma | 3- (14d) | 960 |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 3Na Tuzu | 2666-14-0 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 4Na Tuzu | 3794-83-0 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 5Na Tuzu | 13710-39-9 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, xK Tuzu | 67953-76-8 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, K Tuzu | 17721-72-1 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 2K Tuzu | 21089-06-5 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 3K Tuzu | 60376-08-1 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 4K Tuzu | 14860-53-8 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |
| 1-Hidroksi-1,1-etan-difosfonik asit, 5K Tuzu | 87977-58-0 | ‘düşük’ | ‘düşük’ | Tekrar test 2Na Tuzu | Besin karmaşıklaştırma | Besin karmaşıklaştırma | ‘düşük’ |

### Kimyasalların gruplandırılması hakkında rehberlik için kaynakçalar

Aptula A.O., Patlewicz G., Roberts D.W. & Schultz T.W. (2006). Non-enzymatic glutathione reactivity and in vitro toxicity: A non-animal approach to skin sensitization. Toxicology In Vitro 20, 239-47.

ATC (2000a). An internationally recognised nomenclature system for petroleum additives. ATC Doc 31, rev 4. Technical Committee of Petroleum Additive Manufacturers in Europe.

ATC (2000b). Classification and user labelling information concerning the health effects of major petroleum additive components. ATC Doc 43, rev 4. Technical Committee of Petroleum Additive Manufacturers in Europe.

Benigni R, Conti L, Crebelli R, Rodomonte A & Vari' MR (2005). Simple and alpha,beta-unsaturated aldehydes: correct prediction of genotoxic activity through structure-activity relationship models. Environ Mol Mutagen . 46 , 268-280

Caley J, Henry T, Merckel D, Sonowane M, Benson A (2007). Generic lessons learnt from a review of categories presented at OECD Screening Information Assessment Meetings (SIAM) since April 2004. In: A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chem ical Categories and Read Across. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CA

CESIO (2000). CESIO recommendations for anioni c and non-ionic surfactants. CEFIC, Brussels.

CESIO (2003). CESIO recommendation for the classification and labelling of surfactants as ‘dangerous for the environment’. CEFIC, Brussels.

CONCAWE (2001). Classification and labelling of petroleum substances according to the EU dangerous substances directive (Recommendation, August 2001). Concawe, Brussels.

Clemedson C, Nordin-Andersson M, Bjerregaard HF, Clausen J, Forsby A, Gustafsson H, Hansson U, Isomaa B, Jorgensen C, Kolman A, Kotova N, Krause G, Kristen U, Kurppa K, Romert L & Scheers E. (2002). Development of an in vitro test battery for the estimation of acute human systemic toxicity: An outline of the EDIT project. Evaluation-guided Development of New In Vitro Test Batteries. Alternatives to Laboratory Animals 30, 313-321.

Clemens, J.H., van den Heuvel, M.R., Stegeman, J.J., Dixon, D.G. and Bols, N.C. (1994) A comparison of toxic equivalency factors derived with rainbow trout, RTL-W1 and rat H4IIE cell lines for polychlorinated biphenyls (PCBs). Society of Environmental Toxicology and Chemistry Abstracts 14 , 280.

Comber M & Simpson B. (2007). Grouping of Petroleum substances. A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across.. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CAT>

CPIA (undated). Chlorinated Paraffins: A status report. Chlorinated Paraffins Industry Association. Accesssible from: <http://www.regnet.com/cpia/publications.htm>

Draft OECD HPV Chemicals Programme SIDS assessment (UK/ICCA)

ECB (2005). Scoping study on the development of a technical guidance document on information requirements on intrinsic properties of substances. Report prepared by CEFIC, DK-EPA, Environmental Agency of Wales and England, ECETOC, INERIS, KemI and TNO. Europe an Chemicals Bureau, Joint Research Centre, European Commission, Ispra, Italy. Accessible from: <http://ecb.jrc.it/documentation/>

EC (2006). European Union Risk Assessment Report, Nickel and Nickel Compounds, Nickel CAS-No.: 7440-02-0, Nickel Sulphate CAS-No.: 7786-81-4, Nickel Carbonate CAS No.: 3333-67-3; Nickel Chloride CAS-No.: 7718-54-9;

Nickel Dinitrate CAS-No.: 13138-45-9, unpublished draft.

EC (2007a). European Union Risk Assessment Report, Volume 72, cadmium oxide and cadmium metal, Part I Environment (CAS-No.: 1306-19-0 & Cadmium metal CAS-No.: 7440-43-9), EUR 22919 EN

EC (2007b). European Union Risk Assessment Report, Volume 74, cadmium metal, Part II Human Health (CAS-No.: 7440-43-9), EUR 22767 EN

EC (2007c). European Union Risk Assessment Report, Volume 75, cadmium oxide, Part II Human Health (CAS-No.: 1306-19-0), EUR 22766 EN

EC (2007d). KKS Manual. Available via: <http://www.echa.europa.eu/>

EC (2008), Addendum to European Union Risk Assessment Report, Volume 72, cadmium oxide and cadmium metal, Part I Environment (CAS-No.: 1306-19-0 & Cadmium metal CAS-No.: 7440-43-9) unpublished draft.

Environment Canada 2003. Guidance Manual for the Categorisation of Organic and Inorganic Substances on Canada’s Domestic Substances List. Existing Substances Branch, Environment Canada, Gatineau, Canada, 124 p

ETAD (2001). Guidance for the user industry on the en vironmental hazard labelling of dyestuffs. Ecological and toxicological assocaiation of dyes and organic pigments manufacturers. Basel, Switzerland.

Eurobitume (2002). Guidelines on the Classification of Bitumens & Bituminous Preparations. Eurobitume, Brussels.

Fabjan, E, Hulzebos E, Mennes W & Piersma A. (2006). A Category Approach for Reproduc tive Effects of Phthalates. Critical Reviews in Toxicology 36, 695-726.

Gallegos Saliner A et al. (2007). Review of examples of çapraz okuma/category approaches discussed by the TC C&L. In: A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CAT>

Hanway, R.H. & Evans, P.F. (2000). Çapraz okuma of toxicological data in the notification of new chemicals. Toxicology Letters 116(S1), 61.

Hart J (2007). Nickel compounds – a category approach for metals in EU Legislation. A report to the Danish Environmental Protection Agency. <http://cms.mim.dk/NR/rdonlyres/07DB028E-134E-4796-BF6D-97B9AD5F9E82/0/Nikkel.pdf>.

Hart J & Veith GD (2007): Applying Chemical Categories to Classification & Labelling: A Case Study of Volatile Aliphatic Ethers. A report to the Danish Environmental Protection Agency. Available at [www.qsari.org/documents/aliphaticethers.pdf](http://www.qsari.org/documents/aliphaticethers.pdf)

HSPA (2002). The classification of petroleum solvent streams and related complex hydrocarbon solvents for aquatic environmental effects under the EU dangerous substances directive. Hydrocarbon Solv ents Producers Association. Brussels 2002.

IHSC (2004/2005). Proposed hydrocarbon solvent category approach for the OECD SIDS programme. Presented at the January 2004 OECD SIDS category workshop and published in Section 3.2 of the OECD SIDS Manual (May 2005). Accessible at: <http://www.oecd.org/dataoecd/60/47/1947509.pdf>

Jäckh R (2007). Investigations of çapraz okuma & grouping, including mechanistic considerations and rationales for outliers. In: A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CAT>.

OECD (2000). Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures No. 23, ENV/JM/MONO(2000)6.

OECD (2001). OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment, No. 29. Guidance Document on Transformation/Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous Media.

OECD (2004). OECD Principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models. <http://www.oecd.org/document/23/0,2340,en_2649_34379_33957015_1_1_1_1,00.html>

OECD (2005). 3.2 Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in HPV Chemicals Programme <http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html>

OECD (2006a). Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Q)SAR Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. OECD Environment Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment. No. 58

OECD (2006b). OECD Harmonised Templates. <http://www.oecd.org/document/13/0,2340,en_2649_34379_36206733-_1_1_1_1,00.html>

Parrott, J.L., Hodson, P.V., Dixon, D.G. and Servos, M.R. (1992) Liver EROD induction by several 2,3,7,8- chlorinated dibenzofurans in rainbow trout, Society of Environmental Toxicology and Chemistry Abstracts 13, 113.

OECD (2007a). Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(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

OECD (2007b). Manual for Investigation of HPV Chemicals. <http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649-_34379_1947463_1_1_1_1,00.html>

Salvito, D. (2007). Approaches to Chemical Categorisation: An Illustrative Example of Approaches Used by the Fragrance Industry. In: : A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CAT>.

Safe, S. (1991) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds. Sources, environmental distribution and risk assessment, Environmental Carcinogenicity and Ecotox. Reviews C9(2), 261-302.

SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2006): Opinion on Classification of Musk ketone. Adopted by the SCHER during the 9th plenary of 27 January 2006; scher\_o\_022.

Schoeters I & Verougstraete V (2007). Case studies on inorganic metal compounds. In: A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CAT>.

Schultz, T.W., Cronin, M.T.D., Netzeva, T.I. & Aptula, A.O. (2002). Structure-toxicity relationships for aliphatic chemicals evaluated with Tetrahymena pyriformis. Chemical Research in Toxicology 15 , 1602-1609.

Tsakovska I & Worth A (2007). Review of examples of çapraz okuma/category approaches discussed by the TC NES. In: A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar-/background/index.php?c=CAT>.

UNEP Chemicals (2006) Screening Information Datasets for High Volume Chemicals. http://www.chem.unep.ch/irptc/ sids/OECDSIDS/sidspub.html

US-EPA (2004). Estimation of relative bioavailability of lead in soil and soil-like materials using in vivo and in vitro methods. OSWER 9285.7-77, Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC.

UV/EB Acrylate Resins (2003). Guide to the classification and labelling of UV/EB Acrylates. CEFIC, Brussels 2003.

van der Weiden, M.E.J., van der Kolk, J., Bleumink, R., Seinen, W. and van den Berg, M. (1992) Concurrence of P450 1A1 induction and toxic effects after administration of a low dose of 2,3,7,8-tetrachloro-p -dioxin (TCDD) in rainbow trout ( Oncorhynchus mykiss ), Aquatic Toxicology 24 , 123-142.

Walker, M.K. and Peterson, R.E. (1991) Potencies of polychlorinated dibenzo-p -dioxin, dibenzofuran and biphenyl congeners, relative to 2,3,7,8-tetrach loro-p-dioxin, for producing early life stage mortality in rainbow trout ( Oncorhynchus mykiss ), Aquatic Toxicology 21 , 219-238.

Worth A et al. (2007). Possible applications of QSAR methods. In: A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Acro ss. Worth A & Patlewicz G (Eds). EUR report no 22481 EN. Available from ECB website: <http://ecb.jrc.it/qsar/background/index.php?c=CAT>.

Zabel, E.W., Cook, P.M. and Peterson, R.E. (1995) Toxic equivalency factors of polychlorinated dibenzo-p -dioxin, dibenzofuran and biphenyl congeners based on early life stage mortality in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss ), Aquatic Toxicology 31 , 315-328.

1. Bu belgede, “uygun” terimi, Ek-11’de yazılı “yeterli ve güvenilir” dokümantasyonu ifade eder. [↑](#footnote-ref-1)
2. Modellere atıfta bulunulurken, güvenilirlik terimi genellikle geçerli kılma ile eşanlamda kullanılır. Ancak, bireysel öngörülere atıfta bulunulurken, bu durum yanıltıcı olabilir çünkü bir QSAR tahmini geçerli bir model tarafından üretilmiş olabilir ancak spesifik amaç için halen güvenilmez olarak kabul edilebilir. [↑](#footnote-ref-2)
3. Benzer değerlendirmeler alternatif yöntemlerin kullanımı için de geçerlidir [↑](#footnote-ref-3)
4. Bu, model veri setinin bir bütün olduğu temeline dayanarak değerlendirilmelidir. Aksine, münferit bir kimyasal için model öngörüsü deneysel değerinden daha doğru olabilir. [↑](#footnote-ref-4)
5. Toksik etki mekanizması moleküler/biyokimyasal düzeyde ne olduğu şeklinde tanımlanabilirken, toksik etki şekli hücresel/fizyolojik düzeyde ne olduğu olarak tanımlanabilir. [↑](#footnote-ref-5)
6. İhtiyatlılık ilkesi ile karıştırılmamalıdır. [↑](#footnote-ref-6)
7. Bu formatların gelişimi RIVM (NL) ile koordinasyonunda QSAR Deneyim Projesi bağlamında başlamış olup ardından QSAR Çalışma Grubu aktivitelerine dahil edilmiştir. [↑](#footnote-ref-7)
8. Haziran 2006’da ECB tarafından QMRF için bir beta test piyasaya sürülmüştür. Aralık 2006’daki beta test sonuçlarına dayanarak güncellenmiş bir versiyonu (Ocak 2007) Kısım R.6.1.0.’da verilmiştir. [↑](#footnote-ref-8)
9. Ocak 2007 versiyonu. Daha fazla bilgi için aşağıdaki internet sitesine başvurunuz: http://ecb.jrc.it/qsar/qsar-tools [↑](#footnote-ref-9)
10. Mayıs 2008 Versiyonu. Daha fazla bilgi için aşağıdaki internet sitesine başvurunuz: http://ecb.jrc.it/qsar/qsar-tools [↑](#footnote-ref-10)
11. Mevcut OECD deneyimine göre, 10 üyeden fazlasına sahip kategori geniş kategoridir. [↑](#footnote-ref-11)
12. QAAR ile deneyimler günümüzde sınırlı olup bu nedenle bu yaklaşım rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu kavram bu belgede eksiksiz olmak adına verilmiştir. Bu kavramın kullanımı ile ilgili daha fazla deneyim bu belgenin revize edilmesine neden olacaktır. [↑](#footnote-ref-12)
13. Örneğin, emzirme aracılığıyla olan etkiler için NOAEL’in orta zincirli klorlu parafinlerden çapraz okunduğu CAS 85535-84-8 kısa zincirli klorlu parafinlerin ESR risk değerlendirmesi [↑](#footnote-ref-13)
14. Örneğin, omurgasızların daha duyarlı olduğunu göstermek için kısa zincirli klorlu parafinlerin sucul toksisite verilerinin kullanıldığı CAS 85535-85-9 orta zincirli klorlu parafinlerin ESR risk değerlendirmeleri, dolayısıyla PNEC sucul oluşturmak için değerlendirme faktörünün 50’den 10’a düşürülmesi. [↑](#footnote-ref-14)
15. Örneğin, balıklarda endokrin bozulma hakkında ileri test istemek için kullanılan p-t-pentilfenole ait verilerin kullanıldığı CAS 98-54-4 p-t-butilfenolün ESR risk değerlendirmesi (Tsakovska ve Worth, 2007). [↑](#footnote-ref-15)
16. Örneğin, AB ortak cilt tahrişi ve duyarlaştırma sınıflandırmasının, nikelin sülfat, diklorid, nitrat ve karbonat tuzları hakkında fikir birliğine varması (Hart, 2007). [↑](#footnote-ref-16)
17. Örneğin, Sodyum D-glukonat sucul toksisite verilerinin kalsiyum ve potasyum tuzları, D- Glukonik asit ve Glukono-delta-lakton için çapraz okunduğu OECD HPV Glukonatlar kategorisi (Caley ve ark , 2007). [↑](#footnote-ref-17)
18. Örneğin, Kowa dayanarak sucul toksisiteyi öngörmek için dahili QSARların geliştirildiği ve dolayısıyla hedef kimyasallar için sucul toksisite türetildiği OECD HPV C6-22 Alifatik Alkoller kategorisi (http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/). [↑](#footnote-ref-18)
19. Örneğin, Çinko distearatın ESR risk değerlendirmesi, Çinko distrearat için PNEC sucul türetmek için daha çözünebilir çinko tuzlarının (klorür, sülfat) toksik verilerini kullanmıştır (Tsakovska ve Worth, 2007). [↑](#footnote-ref-19)
20. Yasal uygulama ile ilgili tartışmalar sürmektedir (bu tanımlayıcıların sınıflandırılması ve türetilmesi). [↑](#footnote-ref-20)
21. Bu tip bir giriş için AB terminolojisi kategoriden ziyade “grup girişi”dir. [↑](#footnote-ref-21)
22. Risk değerlendirmelerinde metalleri ve metal bileşikleri gruplandırma yaklaşımı da uygulanmıştır çünkü potansiyel olarak aynı metal parçacığa maruz kalmaya yol açacak bütün bileşiklerin irdelenmesine olanak sağlamaktadır. [↑](#footnote-ref-22)