**Bilgi Gereklilikleri ve Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi Rehberi**

**Bölüm B: Zararlılık Değerlendirmesi**

**YASAL UYARI**

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

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

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

Çevre ve Şehircilik Bakanlığı Adresi

Ehlibeyt Mh. 1271 Sk. No:13 06520 Balgat /ANKARA

**KKDİK Yönetmeliğinden alıntı yapılması için kurallar**

KKDİK Yönetmeliğinden olduğu gibi yapılan alıntılar tırnak işareti içinde italik olarak belirtilmiştir.

**Terimler ve Kısaltmalar Tablosu**

Bakınız Bölüm R.20.

**Yol gösterici**

Aşağıdaki şekil Bölüm B.8’in Rehber Doküman içerisinde yerini göstermektedir

**Bilgi: mevcut - istenen/gereken**

**Zararlılık Değerlendirmesi (ZD)**

**Maruz Kalma Değerlendirmesi (MD)**

Risk Karakterizasyonu (RK)

Md. 14 (4) kriterleri?

Dur

KGR'de belgeleyin

eGBF ile MS'yi iletin

Risk kontrol ediliyor mu?

h

h

e

B

e

İçindekiler

[B.1 GİRİŞ 1](#_Toc428967436)

[B.1.1 Bu modülün amacı 1](#_Toc428967437)

[B.1.2. Zararlılıkdeğerlendirmesi yapılırken izlenecek adımlar 1](#_Toc428967438)

[B.2 BİLGİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME SÜRECİ 1](#_Toc428967439)

[B.2.1. KKDİK kapsamında bilgi gereklilikleri 1](#_Toc428967440)

[B.2.2 Bilginin Bir Araya Getirilmesi ve Değerlendirilmesi 2](#_Toc428967441)

[B.3 BİLGİNİN TOPLANMASI– PRATİK YÖNLERİ 4](#_Toc428967442)

[B.3.1 Bilgi kaynakları 4](#_Toc428967443)

[B.3.2 Araştırma stratejisinin kaydedilmesi (R.3.2 bölümü) 5](#_Toc428967444)

[B.3.3 Veri paylaşımı 5](#_Toc428967445)

[B.4 MEVCUT BİLGİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 5](#_Toc428967446)

[B.4.1 Uygunluk 5](#_Toc428967447)

[B.4.2 Güvenilirlik 5](#_Toc428967448)

[B.4.3 Yeterlilik 6](#_Toc428967449)

[B.4.3.1 Test verileri 6](#_Toc428967450)

[B.4.3.2 Test dışı veri 6](#_Toc428967451)

[B.4.3.3 İnsan verileri 7](#_Toc428967452)

[B.4.4 Mevcut tüm verinin kanıt ağırlığını da içerecek şekilde değerlendirilmesi ve bütünleşik hale getirilmesi 8](#_Toc428967453)

[B.5 BİLGİ GEREKLİLİKLERİNİ VE TEST STRATEJİLERİNİ ETKİLEYEN ÖZEL ETKENLER 8](#_Toc428967454)

[B.5.1 Ek 11 kapsamında yapılan uyarlamalar 8](#_Toc428967455)

[B.5.2 Daha fazla bilgi gereksinimini etkileyen diğer faktörler 9](#_Toc428967456)

[B.6 SON-NOKTAYA ÖZEL REHBER 9](#_Toc428967457)

[B.6.1 Fiziko-kimyasal özellikler 10](#_Toc428967458)

[B.6.1.1 Alevlenirlik 11](#_Toc428967459)

[B.6.1.2 Patlayıcılık 11](#_Toc428967460)

[B.6.1.3 Oksitleme özellikleri 12](#_Toc428967461)

[B.6.1.4 Diğer fiziko-kimyasal özellikler 12](#_Toc428967462)

[B.6.2 İnsan sağlığı sonlanma noktasıları 13](#_Toc428967463)

[B.6.2.1 Toksikokinetik rehberi 14](#_Toc428967464)

[B.6.2.2 Tahriş ve aşınma 14](#_Toc428967465)

[B.6.2.3 Dermal ve solunum sisteminde hassasiyet 15](#_Toc428967466)

[B.6.2.4 Akut toksisite 16](#_Toc428967467)

[B.6.2.5 Tekrarlı doz toksisitesi 17](#_Toc428967468)

[B.6.2.6 Üreme ve gelişim toksisitesi 18](#_Toc428967469)

[B.6.2.7 Mutajenite 18](#_Toc428967470)

[B.6.2.8 Kanserojenite 19](#_Toc428967471)

[B.6.3 Çevresel sonlanma noktaları 20](#_Toc428967472)

[B.6.3.1 Sucul toksisite 20](#_Toc428967473)

[B.6.3.2 Sediman/Çökelti toksisitesi 21](#_Toc428967474)

[B.6.3.3 Atık su arıtma tesisi mikro organizmalarında toksisite 22](#_Toc428967475)

[B.6.3.4 Bozunurluk/Biyobozunurluk 22](#_Toc428967476)

[B.6.3.5 Sucul biyokonsantrasyonu ve biyobirikim 23](#_Toc428967477)

[B.6.3.6 Karasal Biyobirikim 24](#_Toc428967478)

[B.6.3.7 Kuşlarda uzun süreli toksisite 24](#_Toc428967479)

[B.6.3.8 Karasal Toksisite 24](#_Toc428967480)

[B.7 EŞİK VE EŞİK OLMAYAN ETKİ SEVİYELERİNİN TÜRETİLMESİ 25](#_Toc428967481)

[B.7.1 İnsan sağlığı için doz/konsantrasyon-cevap karakterizasyonu 25](#_Toc428967482)

[B.7.1.1 Amaç ve kilit konular 25](#_Toc428967483)

[B.7.1.2 DNEL belirlenmesi için KKDİK gereklilikleri 27](#_Toc428967484)

[B.7.1.3 DNEL / DMEL türetiminde göz önüne alınması gereken yönlerin genel görünüşü 28](#_Toc428967485)

[B.7.1.4 DNEL değer(ler)inin türetimi 29](#_Toc428967486)

[B.7.1.5 Eşik olmayan sonlanma noktasılar için DMEL(ler)in türetimi 30](#_Toc428967487)

[B.7.1.6 Bir sonlanma noktası için doz tanımlayıcısı olmadığında nitel yaklaşım 32](#_Toc428967488)

[B.7.1.7 İlgili maruz kalma kalıpları için başlıca sağlık etkilerinin seçimi 32](#_Toc428967489)

[B.7.2 Çevre için Öngörülen Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon (PNEC) 33](#_Toc428967490)

[B.7.2.1 PNEC değeri türetilmesi için genel prensipler 33](#_Toc428967491)

[B.7.2.2 Tatlısu için PNEC türetimi 35](#_Toc428967492)

[B.7.2.3 Deniz suyu için PNEC türetimi 36](#_Toc428967493)

[B.7.2.4 Çökelti ve toprak için PNEC türetimi 36](#_Toc428967494)

[B.7.2.5 Atık su arıtma tesisi için PNEC türetimi 37](#_Toc428967495)

[B.7.2.6 Hava kompartmanı için PNEC türetimi 37](#_Toc428967496)

[B.7.2.7 Yırtıcılar ve üst yırtıcılar için PNEC türetimi 37](#_Toc428967497)

[B.8 MARUZ KALMA DEĞERLENDİRMESİ KAPSAMI 40](#_Toc428967498)

[B.8.1 Bölümün arka planı ve amacı 40](#_Toc428967499)

[B.8.2 Genel Prensipler 41](#_Toc428967500)

[B.8.3 Maruz kalma değerlendirmesinin gerekli olup olmadığının belirlenmesi 42](#_Toc428967501)

[B.8.4. Maruz kalma değerlendirmesi kapsamı 44](#_Toc428967502)

[B.8.4.1 İnsan sağlığı için toksikolojik zararlılıklarla ilgili maruz kalma değerlendirmesi kapsamı 45](#_Toc428967503)

[B.8.4.2 Çevresel zararlılıklarla ilgili maruz kalma değerlendirmesi kapsamı 48](#_Toc428967504)

[B.8.5 Maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu türleri 51](#_Toc428967505)

[B.8.5.1 İnsan sağlığı 51](#_Toc428967506)

[B.8.5.2 Çevre 52](#_Toc428967507)

# B.1 GİRİŞ

## B.1.1 Bu modülün amacı

Öncelikli olarak deneyimli toksikologlar, ekotoksikologlar ve risk değerlendirme uzmanlarına hitap eden Bölüm R, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (KKDİK) kapsamında kaydedilmesi gereken maddelerin özellikleri hakkında uygun/ilgili ve mevcut tüm bilgilerin derlenmesi ve değerlendirilmesi, yönetmelik tarafından tanımlanan bilgi gereklilikleri, veri boşluklarının tanımlanması ve yönetmelik gereksinimlerinin karşılanması için ek bilgi üretilmesi konularında detaylı bilgi ve kapsamlı rehberlik sağlar. Bölüm R, Ek 6-10 arasında belirtilen test gereklilikleri, her bir sonlanma noktası için bütünleşik test stratejileri ve Ek 7 ila Ek 10’daki ikinci sütun ve Ek 11 gereğince uyarlanacak standart test yöntemleri gibi KKDİK kapsamındaki daha karmaşık pek çok konu ile ilgili rehberlik içermektedir.

Bu modül KKDİK kapsamında bilgi gereklilikleri, her bir sonlanma noktası için bütünleşik test stratejileri ve bunların uyarlanma olasılıkları konusunda daha kısa ve anlaşılır bir açıklama sağlar. Bu modülün hedefi, kayıt dosyalarının hazırlanmasında uzmanlarla çalışmak için test yaklaşımını anlaması gerekebilecek uzman olmayan kişilerdir. Modül kullanıcıyı Bölüm R’nin çok daha fazla detay içeren ilgili kısımlarına yönlendirirken aşağıdaki konulara giriş yapar:

1. KKDİK tarafından belirtilmiş bilgi gereklilikleri
2. Eldeki tüm veriyi yeterlilik, güvenilirlik ve tamlık açısından bir araya getirme ve değerlendirme süreci
3. Alternatif test yaklaşımları ve yöntemleri dâhil tüm verilerin kullanımı
4. Zararlılık değerlendirmesi ve sınıflandırma ve etiketleme için gereken ek verinin oluşturulması stratejileri konusunda rehberlik.

## B.1.2. Zararlılıkdeğerlendirmesi yapılırken izlenecek adımlar

Bu modül Bölüm R’de de olduğu gibi, KKDİK’te istenen standart bilgilerin maddenin tonajına göre nasıl değiştiğinin ve tüzüğün gereklilikleri (Bölüm B.2) yerine getirilirken izlenecek sürecin anlatımı ile başlamaktadır. Bu sürecin adımları daha ilerde anlatılmaktadır; uygun ve eldeki tüm bilginin (Kısım B.3) derlenmesi ile başlayıp, eldeki bilginin zararlılık değerlendirmesi (üç öge içeren ve sonuçta kimyasal güvenlik raporunda bölümler halinde yer alan, bir süreçtir) ile devam etmektedir:

Adım 1. Eldeki bilginin değerlendirilmesi ve bütünleşik hale getirilmesi (Bölüm B.4’ten B.6’ya)

Adım 2. Sınıflandırma ve Etiketleme

Adım 3. İnsan sağlığı ve çevre için tehlike eşik düzeylerinin türetilmesi (Bölüm B.7)

Bölüm B’de, sınıflandırma ve etiketleme (2.adım) konusunda daha fazla bilgi bulunmamaktadır ancak Bölüm R.7 maddelerin sınıflandırılması ve etiketlendirilmesi konusunda hangi bilgilerin uygun görülebileceği konusunda rehberlik içermektedir. Madde ve karışımlar için sınıflandırma ve etiketlendime ölçütleri Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik (SEA Yönetmeliği) Ek-1’inde verilmektedir.

# B.2 BİLGİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

## B.2.1. KKDİK kapsamında bilgi gereklilikleri

Standart bilgi gereklilikleri

KKDİK’in 11 inci Maddesi kayıt işlemi için sunulması gereken asgari bilgiyi ana hatları ile verir. KKDİK’in 13 üncü Maddesinde anlatıldığı gibi, genel olarak, üretilen ya da ithal edilen maddenin tonajı yükseldikçe bilgi gereklilikleri de artar. Yönetmeliğin 6 ila 11. ekleri her tonaj aralığı için gerekli bilgiyi detaylı olarak açıklar (R.2.1. bölümüne de bakınız.).

13 üncü Maddenin 1 inci bendi ve Ek 6’da, kayıt yaptıranın ulaşabileceği ve ilgili olan bütün fizikokimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik bilginin kayıt dosyasında yer alması gerektiği açıkça ifade edilmektedir. İstenen bu bilgi Ek 11’de belirtilen standart test yöntemlerinin uyarlanması için genel kurallar da dikkate alınarak, asgari Ek 7-10 arasında belirtilenleri içerir.

Maddelerin kaydı ve değerlendirilmesi yapılırken gereken standart bilgiler, yıllık >1t/y için Ek 7’nin, >10t/y için Ek 8’in, >100t/y için Ek 9’un ve >1000t/y için Ek 10’un birinci sütununda 1’de listelenmiştir. Yeni tonaj aralığına her ulaşıldığında ilgili ekteki gereklilikler yerine getirilmelidir Örneğin bir madde 100t/y sınıfında ise Ek 9’un yanı sıra Ek 7 ve Ek 8 gerekliliklerini karşılamak zorunda kalacaktır. Her madde için tam olarak istenen bilgi tonaj, kullanım ve maruz kalmaya bağlı olarak değişir. Ekler bu sebeple, kayıt, değerlendirme ve gerekli dikkatin gösterilmesi için gerekenlerle bir bütün olarak ve birlikte değerlendirilmelidir.

Standart bilgi gerekliliklerinin uyarlanması

7. ila 10. Ek’lerin ikinci sütununda hangi standart bilgi gerekliliklerinin hariç bırakılabileceği, farklı bir zamanda veya tonaj seviyesinde veya farklı bir şekilde sağlanmış başka bilgilerle nasıl değiştirebileceği konusunda belli kurallar listelenmektedir. Bu kurallara ek olarak istenen standart bilgiler Ek 11’in şartlarına göre uyarlanabilir. Standart bilgi gerekliliklerinde yapılan tüm uyarlamalar kayıt sırasında ve (gerektiğinde) Kimyasal Güvenlik Raporunda (KGR) gerekçelendirilmeli ve her uyarlamanın sebebi açık bir şekilde belirtilmiş olmalıdır.

Bilgi gereklilikleri ve uygun uyarlamalar hakkında genel özelliklerle ilgili daha detaylı bilgi Rehber Doküman R, Bölüm R.1- R.6 arasında bulunur. Bölüm R.7’de her bir fizikokimyasal parametre için ve insan sağlığı ve çevresel etkilere dair sonlanma noktasılara özgü rehberlik sağlamaktadır.

## B.2.2 Bilginin Bir Araya Getirilmesi ve Değerlendirilmesi

Ek 6, kayıt yaptıranın bir maddeyle ilgili olarak yerine getirmesi gereken bilgi gereklilikleri için takip etmesi gereken dört basamağı açıklamaktadır: (Bölüm R.2.2’ye bakınız.)

1.adım: Mevcut bilginin bir araya getirimesi ve paylaşılması

2.adım: Bilgi gerekliliklerinin gözden geçirilmesi

3.adım: Bilgi boşluklarının tanımlanması

4.adım: Yeni bilgi üretilmesi veya bir test stratejisi önerilmesi.

1.adım

1.adım’da, kayıt yaptıran, belirli bir sonlanma noktası için maddesinin tonaj aralığında bilgi istenip istenmemesinden bağımsız olarak ulaşabileceği mevcut tüm fizikokimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik bilgiyi, bir araya getirmekle yükümlüdür. Bu bilgiler, Ek 7-10 kapsamında istenen mevcut test verilerini, in vivo veya in vitro test verilerini, test dışı yöntemler ile üretilmiş veriler (örneğin (Q)SAR’lar, gruplama, çapraz okuma, kanıt ağırlığı), epidemiyolojik veriler ve bir maddenin zararlı özelliklerinin olup olmadığını belirlemekte yardımcı olabilecek her türlü diğer veriyi içerir.

Bu tür bilgiler, şirketlerin kurum-içi verileri, diğer madde üreticileri veya ithalatçılarıyla işbirliği ile madde bilgisi paylaşım forumu (MBDF) (bakınız KKDİK Madde 29), Ajans’tan sorgu yapılarak (KKDİK Madde 25) veya kişilere açık kaynaklardan/literatür veya internetten ulaşılabilen veri tabanları veya başka pek çok farklı kaynaktan elde edilebilir. Bilginin toplandığı bu adımda, aynı zamanda madde bir kimyasal kategoriye de yerleştirilebilir (Ek 11, 1.5) ve bunun sağlayacağı bilgi (diğer maddelerden çapraz okuma gibi) ve (Q)SAR modelleri gibi bilgisayar araçlarından türetilen bilgi de dahil edilebilir (Bölüm R.4.3.2 ve R.6).

Bu aşamada kayıt yaptıran maddenin fizikokimyasal ve çevresel özellikleri, toksisite ve ekotoksisitesi konularında tüm ilgili ve mevcut bilgiyi güvenilirlik, uygunluk, yeterlilik ve tamlık açılarından değerlendirmelidir. Güvenilirlik ölçütleri genele yönelik olsa da tek bir bilgi parçasının güvenilirliğine, ilgili sonlanma noktası çerçevesinde karar verilir (ör. Klimisch skoru kullanarak belli bir güvenilirlik seviyesi saptamak) sonlanma noktası.

Ek olarak, kayıt yaptıran maruz kalma, kullanım ve risk yönetimi önlemleri konularında da bilgileri bir araya getirmelidir. Bu bilgiler maddenin veya bu maddeyi içeren eşyaların (tüm yaşam döngüsünü içerecek şekilde) üretimi (Türkiye içerisinde ise), kullanımı, taşınması ve elden çıkarılmasının yanı sıra maruz kalma yolları, sıklığı ve süresi gibi maruz kalma nitelikleri ile ilgili daha fazla ayrıntı içerebilir. Kayıt yaptıran bütün bu bilgileri birlikte değerlendirerek daha fazla bilgi üretilmesi gerekip gerekmediğine karar verebilir.

Bilginin toplanması için gerçekleştirilen bütün faaliyetler, kayıt dosyasının tamlığı konusunda doğru bir değerlendirme yapılabilmesi için iyi belgelendirilmiş olmalı ve daha sonra tekrarlardan kaçınabilmek için düzgün bir şekilde saklanmalıdır çünkü her üretici ya da ithalatçının (alt kullanıcı ve dağıtımcı) KKDİK kapsamındaki yükümlülüklerini yürütmek için gerekli olan tüm bilgiyi bir araya getirme ve son üretim veya ithalat tarihinden sonra 10 yıl boyunca saklama zorunluluğu vardır.

2.adım

2.adımda kayıt yaptıran ürettiği veya ithal ettiği tonaja göre gerekli olan standart bilgiyi Ek 7-Ek 10 arasından belirlemelidir. Bu standart gerekliliklerin, eklerin ikinci sütununda verilen söz konusu sonlanma noktasına özgü kriterlere veya Ek 11’de (Bölüm R.2.1 ve R.5.1) verilen, bilgi gerekliliklerinin uyarlanması için genel kriterlere uygun olarak uyarlanması gerekebilir.

Belli bazı sonlanma noktaları için ikinci sütunda, standart bilginin hariç bırakılabileceği veya gerekli olması konusunda kurallar açıklanmıştır. Çoğu durumda bu kurallar maddenin diğer özellikleri veya söz konusu sonlanma noktaları ile ilgilidir ve bu tür bilgiler güvenilir olmalıdır, örneğin 1.adım’daki değerlendirmeden geçmiş olmalıdır (Bölüm R.7).

Kayıt yaptıran standart bilgi gerekliliklerinde uyarlama yaparken Ek 11 ölçütlerini (örneğin bilginin bilimsel olarak gerekliliği, testin teknik olarak mümkün olması ve maruz kalma gibi hususlara dayalı feragat etme hakkı) kullanırsa bunu Ek 11’de belirtildiği şekilde güvenilir ve yeterli bilgiye dayandırmalı ve bu bilgiyi belirtildiği şekilde (Bölüm R.5.1) belgelendirmelidir.

1 t/y ve üstünde ve 10t/y’nin altında üretilen veya ithal edilen maddeler Ek 3’teki ölçütlere uymuyorsa bunlar için özel kurallar bulunmaktadır. Bu durumda, standart bilgi gereklilikleri ilgili ve kayıt yaptıranın ulaşabildiği bütün fizikokimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik bilgi ile ve asgari olarak Ek 7’deki fizikokimyasal sonlanma noktaları sınırlandırılmaktadır. Kayıt yaptıran Ek 3’teki ölçütlerin yerine getirilmediğini uygun şekilde belgelendirmelidir, örneğin sınıflandırma kriterleri ve/veya kullanımları için uygun olan tüm mevcut ve güvenilir bilgiyi sunmalıdır. Ek 7’deki bilgi gerekliliklerinin uyarlanması için daha detaylı bilgi Bölüm R’de (Bölüm R.2.1 ve R.2.3) verilmektedir.

3.adım 3.adımda kayıt yaptıran, 2.adımda tanımlanmış olan bütün bilgi gerekliliklerini 1.adımda elde edilmiş olan tüm güvenilir ve uygun bilgi ile karşılaştırır. KKDİK gerekliliklerinin uygun ve mevcut bilgi kullanılarak yerine getirilemediği sonlanma noktası için veriler 4.adımda belirtilen usüle uygun olarak elde edilmelidir.

4.adım

Ek 7 veya 8’te belirtilen bilgi gereklilikleri ile ilgili olarak 3. basamakta bir veri boşluğu tespit edilmesi durumunda kayıt yaptıranın Madde 14’e uygun olarak test gerçekleştirmesi gerekecektir.

Ek 9 veya 10’da belirtilen bilgi gereklilikleri ile ilgili olarak 3. basamakta bir veri boşluğu tespit edilmesi durumunda kayıt yaptıranın test önerisi geliştirmesi ve bunu Madde 11’e uygun olarak kayıt dosyasına eklemesi gerekecektir. Bu testin sonuçları beklenirken kayıt yaptıran ara risk yönetim önlemleri uygulamalı ya da tavsiye etmeli ve bunları maruz kalma senaryolarına ve kimyasal güvenlik raporuna risk kontrolünün belgeleri olarak eklemelidir (cf. KKDİK, Ek 1, 0.5).

Ek 7-10 arası ilk sütunda listelenen her sonlanma noktası için mevcut bilginin bir araya getirilmesi ve değerlendirilmesi ve yeni veri gerekliliklerinin ve test stratejisinin değerlendirilmesi konusunda sonlanma noktasılara özgü rehberlik sağlanması için bütünleşik test stratejisi oluşturulmuştur. Bu test stratejilerine genel bir bakış Bölüm B.6’da ve detaylar R.7.1’den R.7.11’e kadar olan bölümlerde bulunmaktadır.

# B.3 BİLGİNİN TOPLANMASI– PRATİK YÖNLERİ

Bölüm R.3’de bir madde ile ilgili mevcut tüm bilginin veya maddenin özellikleri ile ilgili faydalı olabilecek tüm bilginin toplandığı kritik ilk basamakta danışılabilecek bilgi araştırma stratejileri ve bilgi kaynakları hakkında bilgi edinilmesi için detaylı rehberlik bulunmaktadır. Bu dokümanın devamında sadece Bölüm R’nin belirtilen kısımlarında verilmekte olan yönlendirme ve tavsiyelerin kısa bir özeti olacaktır.

## B.3.1 Bilgi kaynakları

KKDİK kapsamında, kayıt yaptıranlar üretilen ya da ithal edilen miktardan bağımsız olarak bir maddenin kendine özgü özellikleri hakkında ilgili ve mevcut tüm bilgiyi (R.3.1. bölümüne de bakınız) toplayıp sunmak zorundadır:

* Maddenin kimliği
* Fiziko-kimyasal özellikler
* Maruz kalma/Kullanımlar/Ortamda bulunma ve uygulamalar
* Memeli toksisitesi
* Toksikokinetik (R.7.12 bölümü)
* Kimyasal kategoriler (R.6.2 bölümü)
* Ekotoksisite
* Çevresel davranış, kimyasal ve biyotik bozunmayı da içerecek şekilde

İlk önemli adım, madde ile ilgili eldeki tüm bilginin ve maddenin özelliklerini netleştirebilecek bütün uygun bilgiyi toplamaktır. Gerekli bilgiye çok sayıda kaynaktan ulaşılabilir, bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir:

* Şirket içi ve ticaret ortaklığı dosyaları (test verileri ile beraber)
* Veribankaları ve birleştirilmiş veritabanları
* OECD HPV Kimyasallar Programı gibi üzerinde anlaşmaya varılmış veri setleri
* Yayımlanmış literatür
* İnternet arama motorları ve ilgili internet siteleri
* (Q)SAR modelleri (bölüm R.6.1)
* (MBDF) Madde bilgisi paylaşım forumunda veri paylaşımı

Bu konuda faydalı olabilecek veri türü ile ilgili ilave bilgi ve rehberlik, sağlık ve zararlılık bilgisi araştırmaları üzerine yararlı makalelerin listesi ile mevcut başlıca veritabanı ve veribankasının listesi R.3.1’den R.3.4’e kadar olan bölümlerde bulunabilir. Ayrıca (Q)SAR modelleri listesi ECB internet sitesinde bulunmaktadır (<http://ecb.jrc.it/QSAR>)

## B.3.2 Araştırma stratejisinin kaydedilmesi (R.3.2 bölümü)

Belli bir madde için kesin araştırma stratejisi geniş oranda o maddeye bağlı olacaktır. Hangi strateji kullanılırsa kullanılsın, hangi varsayımların yapıldığı, neyin ne zaman yapıldığı ve bunun sonuçlarının kaydedilmesi çok önemlidir.

## B.3.3 Veri paylaşımı

KKDİK’in 25. Maddesine göre, birden fazla olası kayıt yaptıran var ise tüm maddeler için Madde Bilgisi Paylaşım Forum’u (MBDF) kurulacaktır. MBDF’nin amacı bilginin kayıt için paylaşımına yardımcı olmak ve çalışmaların tekrarından kaçınmaktır. Bunun için MBDF’nin veri paylaşımı konusundaki koşulları ile beraber hayvanlar üzerinde yapılan testlere erişim hakları üstüne anlaşmaya varılması gerekmektedir. Genel olarak MBDF, 7’den 11’e kadar olan test eklerinin uygulanmasından elde edilmiş bilgi, maddenin sınıflandırılması ve etiketlenmesi ve daha fazla test konusunda herhangi bir teklif üzerinde anlaşmaya varmalı ve bilgi sunmalıdır. Bu konuda detaylı rehberlik Veri Paylaşımı Rehberi’nde bulunmaktadır.

# B.4 MEVCUT BİLGİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir madde üzerine derlenmiş mevcut tüm bilgi, sınıflandırılma ve etiketlendirilme, PBT veya vPvB durumunun değerlendirilmesi ve kimyasal güvenlik değerlendirmesinde kullanılacak bir doz tanımlayıcısının türetilmesi konularında yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bilgi, tamlık (mevcut bilgi KKDİK kapsamında gerekli bilgiyi karşılıyor mu?) ve kalite (uygunluk, güvenilirlik, yeterlilik) konusunda değerlendirilmelidir.

## B.4.1 Uygunluk

Uygunluk, belli bir zararlılık tanımlaması veya risk karakterizasyonu için verilerin ve testlerin uygunluk ölçüsüdür.

## B.4.2 Güvenilirlik

Güvenilirlik, bir test raporu ya da bir yayının tercihen standardize edilmiş bir yöntembilim ile ilgili olarak ve deneysel sürecin ve sonuçların açıklık ve akla yakınlık açısından kanıtlanmasının yoludur. Güvenilir yöntemler ile güvenilir bilgi arasındaki ayrımı yapmak önemlidir.

Klimisch kodları, (Bölüm R.4.2) veri güvenilirliği için bir puanlama sistemidir. Bu sistemde 4 güvenilirlik kategorisi bulunur:

1. Sınırsız güvenilirlik

2. Sınırlı güvenilirlik

3. Güvenilir olmayan

4. Uygulanamaz

Bu ve benzer skorlama sistemleri bilginin daha sonra gözden geçirilmesi için derecelendirme ve düzen sağlar.

Yeni toksikoloji ve ekotoksikoloji testleri İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) prensiplerine uygun olarak yapılmalı ve tercihen yönetmeliğe göre kabul edilebilir protokol (örn. AB ve OECD protokolleri) kullanmalıdır. Mevcut veriler, İLU gereklilikleri ve yöntemlerin standardizasyonundan önce üretilmiş olabilir; bu sebeple varolan çalışmaların güvenilirliği dikkatlice değerlendirilmelidir.

## B.4.3 Yeterlilik

Yeterlilik zararlılık ve risk değerlendirme konularında verinin işe yararlılığıdır.

### B.4.3.1 Test verileri

AB veya uluslararası standardize edilmiş yöntemlerden elde edilen test verilerinin kullanımı

KKDİK’in 14 üncü Maddesinin üçüncü bendine göre, maddelerin özellikleri ile ilgili bilgi elde etmek için yapılması gereken testler 11/12/2013 tarih ve 28848 (2. Mükerrer) sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Maddelerin ve Karışımların Fiziko-kimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik uyarınca yürütülür. Bu yöntemlerin herhangi biriyle elde edilmiş veriler kendi başına yönetmelik amacına uygun kullanım için yeterli bulunmaktadır. Diğer uluslararası standardize edilmiş yöntemler gelecekte yönetmelik amacına uygun kullanım için yeterli kabul edilebilir.

Başka yöntemlerden elde edilen test verilerinin kullanımı

Başka türlü deneylerden ve/veya İLU prensiplerine uygunluk sağlanmadan elde edilmiş test verilerinin KKDİK Ek 11 (1.1)’de belirtilen şartlar sağlandığı takdirde KKDİK kapsamında kullanılması uygun görülebilir.

*İn vitro* verilerin KKDİK kapsamında kullanımı

*İn vitro* verilerin yeterliliği değerlendirilirken özel yaklaşımlar göz önüne alınmalıdır. Yöntembilimin uygunluğu ve bir yöntem tarafından üretilmiş verilerin yeterliliği arasındaki ayrım iyi yapılmalıdır. KKDİK kapsamında şu anda iki *in vitro* yöntem kategorisi uygun bulunmaktadır:

* Geçerli kılınmış yöntemler: Bunlara, deri aşınması için in vitro testler ve in vitro genotoksisite testleri örnek verilebilir (örn. Ames Salmonella typhimurium mutajenisite testi)
* Avrupa Alternatif Yöntemlerin Doğrulanması Merkezi (ECVAM) gibi uluslararası kurumlarca belirlenmiş ön-onay kriterlerini karşılayan *in vitro* testler.

Bir test yönteminin (in vitro tahlillerini içererek) tam validasyonu ve kabul edilmesi için kriterler OECD GD 34 (Bölüm R.4.3.1, Tablo R.4-1)’de verilmiştir.

*In vitro* yöntemlerden elde edilen yeterli bilginin kullanımı

* Bilimsel olarak onaylanmış ve yönetmelik amacına uygun kullanılması kabul edilmiş in vitro testlerden elde edilen bilgi, test yönteminin hangi amaçla onaylandığına bağlı olarak tamamen veya kısmen hayvan testinin yerini alabilir. Yönetmelik kapsamında kullanılabilmesi için başlıca kriter bu tür bir in vitro çalışmadan elde edilen bilginin sınıflandırma ve etiketlendirme ve/veya risk değerlendirmesi için yeterliliğidir.
* Uygun in vitro yöntemlerden elde edilmiş bilgi Ek 11’de verildiği şekilde standart test düzeneğinin uyarlanması için kullanılabilir. Detaylar için bakınız Bölüm R.4.3.1.

### B.4.3.2 Test dışı veri

Test dışı veriler, (Q)SAR modelleri ve uzman sistemleri ve gruplama yaklaşımlarıyla elde edilen verilerden (analog ve kimyasal kategori yaklaşımları) oluşur.

(Q)SAR Verileri

(Q)SAR verileri test zorunluluğunun ortadan kalkması için destek olabilir veya ilave testlerin yapılmasını başlatabilir. KKDİK Ek 11’e göre aşağıdaki koşullar yerine getirildiği takdirde test yapmak yerine (Q)SAR sonuçları kullanılabilir:

* Sonuçlar bilimsel geçerliliği onaylanmış bir (Q)SAR modeli ile çıkarılmış olmalıdır.
* Madde (Q)SAR modelinin uygulanabilirlik alanı içerisinde bulunmalıdır.
* Sonuçlar sınıflandırma, etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi için yeterli olmalıdır.
* Uygulanan yöntemin yeterli ve güvenilir dokümantasyonu sağlanmalıdır.

Bu koşullardan herhangi birinin yerine getirilmemesi durumunda (Q)SAR sonuçları test yerine kullanılamaz ama kanıt ağırlığı yaklaşımının parçası olarak kullanılabilir.

(Q)SAR modelleri ile ilgili rehberlik KKDİK Rehber Dokümanı, “Bölüm R.6: (Q)SAR’lar ve kimyasalların gruplandırılması”nda bulunabilir.

(Q)SAR modellerinin geçerliliğinin değerlendirilmesi ile ilgili bilgiye OECD’nin internet sitesinde ulaşılabilir: ([www.oecd.org/env/e11stingchemicals/qsar](http://www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar)).

(Q)SAR modelleri, (Q)SAR Modeli Rapor Formatı (QMRF) kullanılarak belgelenmeli ve her bir model öngörüsü (Q)SAR Öngörülen Rapor Formatı (QPRF) kullanılarak belgelendirilmelidir. (Q)SAR’ın geçerliliği ve (Q)SAR tahmininin güvenilirliği, tahminin yönetmelik amacına uygunluğun tamlık değerlendirmesini de içeren bir değerlendirme ile desteklenmelidir. (Q)SAR modelleri ve uzman sistemleri ile ilgili açıklayıcı bilgi Bölüm R.6.1’de verilmekte olup, özellikle aşağıdaki konular üzerine odaklanır:

* (Q)SAR modelinin geçerliliğini oluşturmak,
* Tüzük amacına uygun kullanım ile ilgili olarak (Q)SAR model sonucunun yeterliliğini oluşturmak
* (Q)SAR modelinin tüzük amacına uygun kullanımını belgelemek ve gerekçelendirmek
* (Q)SAR modelleri ile ilgili bilgi bulmak.

Çapraz okuma ve gruplama yaklaşımlarıyla elde edilen veriler

Çapraz okuma ve gruplama yaklaşımları KKDİK kapsamında bilgi gerekliliklerini yerine getirmek için kullanılabilir. Kayıt yaptıran, bu yöntemleri kullandığında bilimsel gerekçeleri sağlamalı ve kullanılan yaklaşımın yönetmelik amacına uygun (sınıflandırma ve etiketleme ve/veya risk değerlendirmesi) kullanım için yeterli olduğunu göstermelidir. Yaklaşımın yeterliliği söz konusu maddenin kendisi için değerlendirilmelidir. Gruplama yaklaşımları hakkında kapsamlı bilgi Bölüm R.6.2’de verilmiş olup, özellikle aşağıdaki konulara odaklanır:

* Kategori kavramı, bunun mekanik dayanağı ve kategoriler ve QSAR’lar arasındaki ilişki,
* Veri boşluklarının doldurulması için çapraz okuma, eğilim analizi ve QSAR’lar gibi başlıca yaklaşımlar,
* Analog çapraz okuma ve kimyasal kategoriler için adım adım yaklaşım prosedürleri,
* Belli tipte kategoriler için göz önünde bulundurulması gereken belli konular ve
* Kategori yaklaşımlarının oluşturulması ve belgelendirilmesinde pratik yönler.

### B.4.3.3 İnsan verileri

Başlıca dört farklı türde insan verisi sunulabilir ve farklı amaçlar için kullanılabilir:

1. Maruz kalan nüfus (vaka kontrolü, kohort ve çapraz kesitleme çalışmaları) üzerinde yapılan analitik epidemiyoloji çalışmaları insanlarda maruz kalma ve etkileri arasındaki ilişkinin tanımlanması konusunda faydalı olabilir ve risk değerlendirmesi için en iyi veriyi sağlayabilir.

2. Tanımlayıcı veya korelasyon epidemiyolojisi çalışmaları daha fazla araştırma için alan tespit edilmesinde faydalıdır; ancak genellikle sadece kalıpları ve eğilimleri tanımlayabildikleri fakat nedeni veya insan maruz kalma derecesini tespit edemediği için risk değerlendirmesi konusunda çok faydalı değildirler.

3. Vaka raporları denek hayvanlarında gözlenemeyen etkileri gösterebilir. Vaka raporlarının güvenilirlik ve uygunluk konularında tam bir değerlendirilmesi yapılmalıdır, çünkü genelde maddenin saflığı, insanın maruz kalması ve etkileri vb. önemli bilgileri içermezler.

4. Gönüllü insanlarla yapılan kontrollü çalışmalar çok nadir durumlarda kabul edilebilir. Gönüllü insanlarda test yapmak kesinlikle istenmeyen bir durum olsa da var olan iyi kalitede verilerin çok iyi gerekçelendirilmiş vakalarda kullanılması uygun olabilir.

## B.4.4 Mevcut tüm verinin kanıt ağırlığını da içerecek şekilde değerlendirilmesi ve bütünleşik hale getirilmesi

Kanıt ağırlığı (WoE) yaklaşımı bilimsel olarak iyi tanımlanmış bir terim ya da üzerinde anlaşılmış resmi bir kavram değildir. Mevcut her bir bilgi parçasının uygunluk, güvenilirlik ve yeterlilik açısından değerlendirilmesini, farklı bilgi parçalarının birbiri ile karşılaştırılması ve zararlılık konusunda bir sonuca varılmasını içerir. Bu süreç her zaman uzman yargısı içermektedir. Kanıta dayalı yaklaşımın nasıl güvenilir, sağlam ve saydam ve bir biçimde kullanıldığını belgelemek ve bunu sunmak önemlidir.

# B.5 BİLGİ GEREKLİLİKLERİNİ VE TEST STRATEJİLERİNİ ETKİLEYEN ÖZEL ETKENLER

## B.5.1 Ek 11 kapsamında yapılan uyarlamalar

B.2.2 bölümünde anlatıldığı üzere, KKDİK kapsamında standart bilgi gerekliliklerine ancak belli koşullar altında uyarlama yapmak mümkündür; Ek 7-10 arasında ikinci sütunda listelenen sonlanma noktasına özel yaklaşımlara ilave üç uyarlama alanı da Ek 11’de tanımlanmıştır:

1. Test bilimsel olarak gerekli görülmemektedir:

Mevcut veri, kanıt ağırlığı yaklaşımları, test dışı yöntemler ve in vitro yöntemler amaçlanan konu (sınıflandırma ve etiketleme, PBT değerlendirmesi, ve/veya risk değerlendirmesi) için geçerli, güvenilir, uygun ve yeterli olarak değerlendirilebilir. R.5.2.1 bölümünde daha detaylı rehberlik sağlanmaktadır.

2. Test yapılması teknik olarak mümkün değil:

KKDİK’in Ek 11’inin Bölüm 2’sine göre belirli bir sonlanma noktası için test yapmanın, maddenin özellikleri sebebi ile olarak teknik olarak mümkün olmaması durumunda test yapılmayabilir:

* Maddenin suda çözünürlüğün düşük olması, buhar basıncı, reaktivite vb. fiziko-kimyasal özellikleri gibi bazı test yöntemlerinin gerçekleştirilmesini engelleyen durumlarda test yapılması zorunluluğu kalmayabilir.
* Maddenin kesin ve tutarlı dozlarının uygulanması maddenin fiziko-kimyasal özellikleri sebebi ile mümkün olmayabilir, ör. suda çözünmeyen bileşiklerin balık toksisitesi ve sualtı hücre kültürleri toksisitesi.

Bu konularda daha detaylı rehberlik R.5.2.2 bölümünde verilmektedir.

3. Maddeye özel maruz kalmaya dayalı feragat veya test:

Belli bazı durumlarda kaydı yapılacak maddenin maruz kalma kalıbı KKDİK’e uygunluğun sağlanması için test stratejisinde; çalışmalarda çıkarmalara, başlatmalara, değiştirmelere veya modifikasyonlara yol açabilecek uyarlamaları gerekçelendirebilir. Maruz kalmaya dayalı feragat ve bilgi gerekliliğinin başlatılması ile ilgili daha fazla bilgi ve rehberlik KKDİK’in Ek 8(8.6 ve 8.7 bölümleri), Ek 9, Ek 10 ve Ek 11’lerinde ve bunun yanısıra güncel rehber dokümanın R.5.1 ve R.7 bölümlerinde bulunmaktadır.

Tüm uyarlamalar, nitel ya da yarı-nicel kanıt ağırlığı yaklaşımına (ikinci sütun seçeneklerine bağlı olarak) veya Ek 1’e uygun şekilde yapılacak nicel maruz kalma değerlendirmesine maruz kalma senaryolarının geliştirilmesini de içerecek şekilde gerekçelendirilmeli ve belgelendirilmelidir.

## B.5.2 Daha fazla bilgi gereksinimini etkileyen diğer faktörler

Toksikokinetik

Bir maddenin toksikokinetiği hakkında bilgi en uygun çalışma tipini ve doz ayarlamalarını da içerecek şekilde çalışma tasarımını belirleyebilir, hatta daha fazla testin yapılmasına gerek bırakmayabilir. Toksikokinetik konusunda daha fazla bilgi R.7.12 bölümünde bulunabilir.

Test sırasında özel dikkat gerektiren maddeler

*Standart-olmayan madde, Kompleks madde veya Bilinmeyen veya Değişken İçeriğe Sahip Maddeler, Kompleks reaksiyon ürünleri veya Bilinmeyen veya Değişken İçeriğe Sahip Biyolojik madde* (UVCB maddeleri) olarak sınıflandırılan maddeler hakkında gerekli bilgi ve kullanılan yöntemler her vaka için ayrı olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler ile ilgili daha fazla rehberlik R.7.13 bölümünde verilmiştir.

# B.6 SON-NOKTAYA ÖZEL REHBER

R.7 bölümü, KKDİK kapsamında kayıt yaptıranların yeterli ve uygun bilginin sağlamasında yardımcı olması için, fiziko-kimyasal özellikler ile ve farklı insan sağlığı ve çevre sonlanma noktaları ile ilgili bilginin toplanması, değerlendirilmesi ve gerekli olduğunda üretilmesi konusunda detaylı özel rehberlik içermektedir.

Son noktaya özel bölümlerin çok önemli bir parçası Bütünleşik Test Stratejisidir (ITS), bu strateji KKDİK gerekliliklerinin sağlanması için maddelerle ilgili olarak uygun bilginin tanımlanması ve üretilmesi konusunda rehberlik etmektedir.

Bu belge R bölümünde bulunan sonlanma noktalarının her biri için verilen rehber bilgilerin daha ayrıntılı öneri ve bilgi için danışılması gereken temel ilkelerini sağlamaktadır. Sonlanma noktalarına özel rehberlikle ilgili olarak aşağıdaki genel hususlar akılda tutulmalıdır:

* Zararlılık değerlendirilmesinde sonlanma noktaları birbiriyle ilgilidir:

Bir sonlanma noktası içerisinde elde edilen bilgi başka bir sonlanma noktasının zararlılık/risk değerlendirmesini etkileyebilir ve birden fazla sonlanma noktasında kullanılabilir.

* Ek bilgi elde etmek için kullanılan yöntemler güvenilir olmalıdır:

Yeni testler KKDİK’de belirtilen test yöntemlerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Yeni (eko)toksikoloji testleri İLU veya eşdeğer standartlara uygun olmalıdır.

* Bozunma ürünleri ve metabolitler göz önüne alınmalıdır:

Bozunma ürünleri ve metabolitler için kimyasal güvenlik değerlendirmesi, kalıcı biyobirikimli ve toksik değerlendirmesi veya sınıflandırma ve etiketlendirme için daha fazla araştırma gerekebilir.

* Toksisite testleri için uygun maruz kalma yolu seçilmelidir:

Maruz kalma yöntemi maddenin fizikokimyasal özellikleri ve uygun insan maruz kalma yolları gibi bütün elde bulunan veriler göz önüne alınarak seçilmelidir. Maruz kalma yollarına bağlı olarak uyarlama vakadan vakaya değişen bir bazda mümkün olabilir.

Hakkında mevcut bilgi olan veya gereken her sonlanma noktası için KKS’de bir kapsamlı çalışma özeti[[1]](#footnote-1) oluşturulmalıdır. Eğer aynı sonlanma noktası için birden fazla çalışma mevcut ise (ör. birden fazla test veya hem test hem test-dışı veriler varsa) kilit çalışma tanımlanmalıdır. Genel anlamda kilit çalışma, en endişe verici sonuçları gösteren çalışmadır fakat bu çalışmanın da geçerliliğine veya yeterliliğine dikkat edilmelidir. Bu durumda, zararlılık değerlendirilmesi için kullanılmasa da, kilit çalışmadan daha fazla endişeyi gösteren çalışma için de kapsamlı çalışma özeti geliştirilmelidir.

## B.6.1 Fiziko-kimyasal özellikler

Maddenin kayıt dosyası düşük tonaj seviyesinde maddenin genel fiziko-kimyasal özelliklerinin çoğunu içerir (R.7 bölümünde ilgili bölümlere bağlantılar listede verilmiştir)

***Yılda 1 ton veya daha fazla üretim/ithalat***

* Maddenin 20 oC ve 101.3 kPa’daki hali
* Erime/donma noktası (Bölüm R.7.1.2)
* Kaynama noktası (Bölüm R.7.1.3)
* Bağıl yoğunluk (Bölüm R.7.1.4)
* Buhar basıncı (Bölüm R.7.1.5)
* Yüzey gerilimi (Bölüm R.7.1.6)
* Suda çözünürlük (Bölüm R.7.1.7)
* Dağılım katsayısı (n-oktanol/ su) (Bölüm R.7.1.8)
* Parlama noktası (Bölüm R.7.1.9)
* Alevlenirlik (Bölüm R.7.1.10)
* Patlayıcı özellikler (Bölüm R.7.1.11)
* Kendi kendine tutuşma sıcaklığı (Bölüm R.7.1.12)
* Oksitleme özellikleri (Bölüm R.7.1.13)
* Granülometri (Bölüm R.7.1.14)

***Yılda 100 ton veya daha fazla üretim/ithalat***

* Organik çözücülerde kararlılık ve ilgili bozunma ürünlerinin tanımlanması (sadece maddenin kararlılığı kritik olarak görülüyorsa gereklidir) (Bölüm R.7.1.16)
* Dağılım katsayısı (Bölüm R.7.1.17)
* Viskozite (Bölüm R.7.1.18)

Kimyasal güvenlik raporunda en az üç fiziko-kimyasal özelliğin insan sağlığına olası etkileri değerlendirilmelidir: patlayıcılık, alevlenirlik ve oksitleme potansiyeli. Zararlı kimyasalların kazalara, yangın, patlamalara veya diğer zararlı kimyasal tepkimelere sebep olma kapasitesinden kaynaklanan olası etkilerin değerlendirmesi aşağıdakileri kapsar:

* Kimyasal maddelerin (ajanların) fiziko-kimyasal yapısından kaynaklanan zararlılıklar
* Bunların depolanması, taşınması ve kullanımında bulunan risk etkenleri ve
* Gerçekleşmesi durumunda olayın tahmin edilen şiddeti.

Fiziko-kimyasal özellikler için zararlılık değerlendirmesi yapılmasının amacı maddenin SEA Yönetmeliğine uygun olarak sınıflandırılması ve etiketlenmesidir. Eğer veriler bir maddenin belli bir sonlanma noktası için sınıflandırılması konusunda karar vermek için yeterli değilse kayıt yaptıran verdiği kararı veya yaptığı faaliyeti belirtmeli ve gerekçelendirmelidir.

Fiziko-kimyasal zararlılık değerlendirmesi hakkında daha fazla bilgi R.9 bölümünde verilmektedir.

### B.6.1.1 Alevlenirlik

Bir maddenin alevlenirliği önemli bir güvenlik konusudur. Yangın çıkmasını ve patlamaları önlemek için yanıcı maddelerin taşınması, kullanımı ve depolanmasında özel önlemler alınmalıdır. **Alevlenirlik** genelde bir maddenin yanmasında veya tutuşmasındaki kolaylık olarak görülür. Nadiren bazı maddeler kendiliğinden alev alır (piroforik) veya suya temasla tutuşur.

Toplanan bilgilere dayanılarak **alevlenirlik** özelliğine sahip maddelerin sınıflandırılması ve etiketlenmesi ve olası tutuşma kaynağının (ör. suyla temas, elektrostatik kıvılcımlar, kaynak/lehim) insan sağlığına yaratabileceği ciddi etkilerin belirlenmesi için bir ayrım yapılabilir.

Seçilen zararlılık sınıfı, i) patlama limitleri ii) parlama noktaları (sadece sıvılar için geçerlidir), iii) kendiliğinden tutuşma sıcaklığı gibi bazı diğer sonlanma noktasılarla birlikte tehlikeli olayların oluşmasını engellemek için alınması gereken teknik önlemleri belirleyecek ve böylece kullanım koşullarındaki kısıtlamalara açıklık sağlayacaktır.

*Gazlar:* Alevlenir bir gaz, alev alma aralığı 20°C’de ve standart basınç (101.3 kPa) altında hava olan gazdır. Düşük Patlama Limiti (LEL) ve Yüksek Patlama Limiti (UEL) tespit edilmeli ve KGR’de belgelenmeli veya gazın alevlenme özelliği olmadığı bilgisi verilmelidir. LEL ve UEL genellikle gazın havadaki hacimsel yüzdesi olarak ifade edilir.

*Sıvılar:* Bir sıvının alevlenirliği ile ilgili kilit nokta parlama noktasıdır. Bu nokta sıvının üstündeki buhar/hava karışımının tutuşabileceği en düşük sıcaklığı gösterir. Bu da maddede yanmanın başlatılmasının kolaylığı ile ilgili bir tür göstergedir.

*Katılar:* Alevlenir bir katı kolayca yanabilen katıdır. Özellikle metal tozlarında çıkmış bir yangını söndürmek zordur. Test yapmadan önce katıların patlayıcı özelliklerini bilmek faydalı olacaktır. Test maddesinin fiziksel durumu, nem oranı ve saflığı ile beraber en hızlı yanma oranı kaydedilmelidir.

### B.6.1.2 Patlayıcılık

Patlayıcılık bir maddenin ortaya ısı ve/veya gaz çıkarmak üzere uygun koşullar altında hızlı ve şiddetli ayrışmaya uğrama eğilimi olarak tanımlanır. Patlayıcı özelliklere sahip bir maddenin bir patlamaya yol açıp açmaması belli bazı faktörlere bağlıdır. Bu değişkenlerin üstesinden gelebilmek için sabit parametrelerle standart testler tasarlanmıştır.

Maddelerin çoğu için patlayıcılık bir sorun değildir ve maddenin yapısına bağlı olarak testlerin yapılması zorunluluğu ortadan kalkabilir. Gazlar için test yapılmasına gerek yoktur ve sıvılar için sürtünmeye karşı hassasiyet için test yapılmasına gerek yoktur.

R.7.1.11 bölümündaki tarama prosedürleri patlayıcı özellikler için bir test stratejisi sunmaktadır.

Patlayıcı maddelerin değerlendirilmesi ve güvenli kullanımı konusundaki diğer zorunluluklar tehlikeli maddelerin içinde bulunduğu büyük kaza risklerinin kontrol edilmesi hakkındaki Büyük Endüstriyel Kazaların Önlenmesi Ve Etkilerinin Azaltılması Hakkında Yönetmelik’te bulunabilir.

### B.6.1.3 Oksitleme özellikleri

Oksitleme özelliği olan maddeler diğer maddelerle, özellikle de yanıcı maddelerle temas ettiğinde yüksek derecede egzotermik tepkimelere sebep olabilir (yukarıya ve R.7.1.10 bölümüna bakınız.). Bu maddeler yüksek sıcaklıkların ortaya çıkması ile insan dokusu ile tepkimeye girerek deri, gözler ve solunum yolları üzerinde tahriş edici etkilerde bulunabilir, bu şekilde biyolojik dokuyu tahrip eder.

Maddelerin çoğu için oksitleme özelliği bir sorun değildir ve maddenin yapısına bağlı olarak testlerin yapılması zorunluluğu ortadan kalkabilir. Katılar için testler patlayıcı ya da yüksek derecede alevlenebilir maddeler üstünde yapılmamalıdır. Organik peroksitler her zaman oksitleyici olan farklı bir madde sınıfı olşuturmaktadır.

Var olan bilginin bir araya getirilmesi ve değerlendirilmesi hakkında rehber bilgi R.7.1.13 bölümünde bulunmaktadır. Açıklanan izleme prosedürleri oksitleme özellikleri hakkında bütünleşik test stratejisi sunmaktadır. Doğru şekilde uygulanırsa sadece oksitleme özelliği testlerinden birinde pozitif sonuç vermesi beklenen maddelerin test edilmesi gerekecektir.

Aslında oksitleme özelliği olan tüm maddeler zararlı değildir, bazıları yalnızca hafif oksitleyici olup çok düşük zararlılık içerir. Daha zararlı olanları anlamak için maddelerin oksitleme özellikleri standart referans maddeleriyle karşılaştırılır.

### B.6.1.4 Diğer fiziko-kimyasal özellikler

Kimyasal güvenlik değerlendirmesi yaparken başka birtakım fiziko-kimyasal özellikler de önem taşımaktadır.

**Kaynama noktası** organik bileşiklerin karakterizasyonu için en önemli özelliklerden biridir. Ortam veya oda sıcaklığındaki bir maddenin fiziksel durumunu (sıvı, gaz) belirlemekle beraber kaynama noktası uzman olmayanlar için bile uçuculuk konusunda bir göstergedir; yüksek kaynama noktası düşük uçuculuk gösterir. Kaynama noktası bir kimyasalın buhar basıncını sıcaklığa bağlı bir fonksiyon olarak tahminde kullanılan denklemlerde kilit girdilerden biridir.

Kaynama noktası aynı zamanda saf maddelerin tanımlanmasında faydalı bir özelliktir. Erime noktası ve kırılma indisi ile beraber ise saflık kriteri olarak yararlanılabilir. Karışımlar veya saf olmayan örneklerden elde edilen sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Kaynama noktası bir maddeyi doğru alevlenir kategorisine koymak için kullanılan kriterlerden biridir (yukarı bakınız).

**Buhar basıncı** bir maddenin akibetini ve davranışını, işçilerin ve sonrasında tüketicilerin ve çevrenin maruz kalmasının belirlenmesi için kilit bir parametredir. Bir kimyasalın buhar basıncı kimyasalın çevresel açıdan ve ticari kullanımlarda taşınması ve parçalara ayrılması ile ilgili önemli bilgiler verir. Saf bir kimyasalın uçuculuğu buhar basıncına ve suda uçuculuğu ise buhar basıncına ve suda çözünürlüğüne bağlıdır. Kimyasalın atmosferde bulunduğu yapı buhar basıncına bağlıdır. Su yüzeyi koşulları ve rüzgâr hızı kimyasalların buharlaşmasında önemli etkiye sahiptir.

Buhar basıncı verisi hayvan ve çevre çalışmalarında ön koşul olarak gerekmektedir. Maddenin buhar olarak solunmasının mümkün olup olmadığı ve deri çalışmalarında (deriden buharlaşmayı sınırlamak için) kapatıcı şartların gerekli olup olmadığı belirler.

**Suda çözünürlük** özellikle de çevresel değerlendirmeler için önemli bir parametredir; çünkü bir test maddesinin hareketliliği suda çözünürlük miktarıyla yüksek oranda bağlıdır. Suda çözünürlük aynı zamanda toprakta yüzeye tutunma ve yüzeyden salma ve sucul sistemlerden uçuculuk için belirleyicidir. Suda çözünürlük ile ilgili bilgi test koşullarının (ör. sucul toksisite, biyobirikim) hazırlanmasında ön koşuldur.

Madde pH 4,7’de hidrolitik olarak kararsızsa veya pH 9’da 12 saatten az yarı ömre sahipse, suda kolayca oksitleniyorsa veya su ile temas edince alev alıyorsa suda çözünürlüğün tespit edilmesi gerekli değildir. Suda çözünürlük, hidrolitik kararlılık ve asit dağılım katsayısı kendi içlerinde ilişkilidir ve iki tanesi ile ilgili bilgi olmadan diğerinin tespiti mümkün değildir.

**Dağılım katsayısı (n-oktanol/su)(Kow)** kilit fiziko-kimyasal parametrelerden biridir ve çevresel ayrıştırma, tutma, biyoyararlanım, biyobirikim, insan toksisitesi ve çevresel toksisite için birçok tahmin modelinde ve algoritmasında kullanılır. Bu sebeple Kow kimyasal güvenlik değerlendirmesi, sınıflandırma ve etiketleme, PBT değerlendirmeleri için kritik bir parametredir ve mümkün olan en doğru şekilde belirlenmelidir. Madde saf olarak inorganikse Kow’un tespit edilmesine gerek yoktur.

Dağılım katsayısı n-oktanol/su(Kow), birbirine karışmayan n-oktanol ve su çözücülerinden oluşan 2-fazlı bir sistemde çözünmüş bir maddenin dengedeki konsantrasyonlarının oranı olarak tanımlanmaktadır. (bakınız R.7.1.8’e). Kow sıcaklığa kısmen bağlıdır ve genellikle 25°C’de elde edilir. Molekülün yapısına dayalı uygun bir tahmin metodu kullanılarak veya bir laboratuvar testiyle tespit edilir. Çok sayıda organik madde için literatürde ve çevrimiçi kimyasal veritabanlarında öngörülen ve ölçülmüş Kow değerleri bulunabilir. Yüksek-kalitede deneylerle bulunmuş veya emsallerinden alınmış Kow değerleri “tavsiye edilen değerler” olarak seçilir ve tespit edilen diğer Kow değerlerine tercih edilir.

## B.6.2 İnsan sağlığı sonlanma noktasıları

Çoğu sonlanma noktası için göz önüne alınması gereken bilgi gereklilikleri ve zararlılık değerlendirmesi ile ilgili belli genel prensipler vardır:

* Sonlanma noktasına özgü Bilgi Stratejileri izlendiğinde bilgi, zarar ile karşılaştırıldığında bir sınıflandırma kararı alabilecek yeterliliğe sahip olmalı ve zararlılık değerlendirmesi yapılması ve DNEL bulunmasına yetecek bilgiyi sağlamalıdır.
* KKDİK Ek 6’ya göre, kayıt yaptıran maddeyle ilgili mevcut tüm test verisini, madde ile ilgili diğer uygun ve mevcut tüm verileri bir sonlanma noktası için söz konusu tonaj aralığında test gerekip gerekmediğine bakılmaksızın bir araya getirmelidir.
* Doldurulması gereken bir bilgi boşluğu olduğunda geçerli tonaja göre yeni veri oluşturulmalı (KKDİK Ek 7 ve Ek 8), veya test stratejisi önerilmelidir (KKDİK Ek 9 ve Ek 10). Omurgalılarda yeni testler sadece diğer tüm veri kaynakları tüketildiğinde yapılmalı ya da önerilmelidir.
* Toksikolojik bilgi, veritabanlarından ve kitaplar, bilim dergileri, kriter belgeleri, monograflar ve diğer yayınlardan elde edilebilir. Bunun yanısıra yapısal analoglar ve fiziko-kimyasal özellikler ile ilgili yayınlanmış veriler de ilgili olabilir.
* Maruz kalma durumlarıyla ilgili olarak prensipte testten üç tip *uyarlama* mümkündür: bir çalışmadan maruz kalmaya bağlı feragat, maruz kalmaya bağlı olarak daha fazla çalışmanın başlatılması veya uygun maruz kalma yolunun seçilmesi. Bu uyarlamalar tüm sonlanma noktasılar için uygun değildir. (bkz. Bölüm R.5)
* Kategori yaklaşımında tüm maddelerin her sonlanma noktası için test edilmesine ihtiyaç yoktur. Gene de kategori için sonuçta toplanan bilgilerin zararlılık değerlendirmesi, risk değerlendirmesi ve kategori ve kategori üyeleri için yeterliliğinin sağlanması gerekmektedir. Son veri seti test edilmemiş sonlanma noktaları değerlendirilmesine, ideal olarak kategori üyeleri arasında yapılacak iç değerlendirmeler ile olanak sunmalıdır.
* Uygun test kılavuzlarına ve İLU’ya uyumluluk verilerin güvenilirliğini garantiler. (Bakınız R.4 Bölümü veri değerlendirmesine)
* Doza bağlı olarak etkinin artması pozitif test sonuçlarını değerlendirirken kullanılan kriterlerden biridir. Bazı durumlarda biyo-aktivasyonun doygunluğu gibi etkiler yüksek maruz kalma seviyelerinde devamlı tepkiye sebep olabilir.
* Yılda 10 ton veya üzerinde üretilen/ithal edilen/kullanılan maddeler için kimyasal güvenlik değerlendirmesi için DNEL belirlenmesi gerekmektedir. Ancak 1-10 ton arası üretilen/ithal edilen/kullanılan maddeler için bu zorunlu değildir.
* Eğer elde birden fazla tür için veri varsa, kimyasal güvenlik değerlendirmesi amaçları için insanlara en uygun olan, en hassas tür seçilmelidir.

Aşağıdaki bölümlerde sonlanma noktasına özel bilgi gereklilikleri ve zararlılık değerlendirmesi için bilgiler özetlenmektedir.

### B.6.2.1 Toksikokinetik rehberi

KKDİK toksikokinetik konusunda bilgi oluşturulmasını özellikle gerekli kılmasa da, bir maddenin toksikokinetik davranışını değerlendirmek için bütün uygun ve mevcut bilginin kullanılması gerekmektedir ve insan sağlığı zararlılık değerlendirmesi de bir maddenin toksikokinetik profilini göz önüne alır. Bir maddenin toksikokinetik profili onun emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını kapsar.

Bir maddenin eldeki verilerden toksikokinetik davranışının bilgisinin çıkarımı diğer özelliklerin tahmin edilebilirliği açısından daha fazla test yapılma gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Toksikokinetik çalışmalar bir maddenin biyoyararlanımı, lineer-(olmaması) ve emilimin doygunluğu, metabolik veya atılım yolları, metabolitlerin ve ana bileşiklerin dokularda birikimi, bir maddenin potansiyel biyoaktivasyonu ve onun toksikolojik hareket modeli gibi önemli ve gerekli bilgiler sağlayabilir. Verininin okunması, kategori tasarımı, türler arası ve rotalar arası uyarlama ve test tasarımının optimizasyonu; örneğin in vivo çalışmalar için doğru dozu seçmek gibi konularda bunlar ve bunlar gibi faktörleri akılda tutmak önemlidir. Toksikokinetik modelleme (ampirik ya da fizyolojik yöntemlere dayalı) bir maddenin toksikokinetik özelliklerini klasik in vitro ve in vivo çalışmalardan daha hızlı ve düşük maliyetle bulabilirken aynı zamanda denekler üstüne çalışmaları da büyük ölçüde azaltma şansı sunar. Toksikokinetik veriler ve uygulamaları ile ilgili daha detaylı bilgi R.7.12 bölümünde verilmektedir.

R.7.12 bölümü ekleri; toksikokinetikle ilgili yaygın laboratuvar türleri ve insanlar için çok sayıda faydalı fizyolojik parametre (Ek R.7.12-1), *in silico* (hesaplamalı) ve/veya *in vitro* metotların gelecekteki kullanımı (Ek R.7.12-2), PBK modellemesi kullanılarak bir değerlendirme faktörünün geliştirilmesi ile ilgili bir örnek (Ek R.7.12-3) ve *in vivo* sıçan çalışmalarına dayanan dermal absorpsiyon yüzdesinin hesaplanması ile *in vitro* verilerin birleşimi ve risk değerlendirmesi için kademeli yaklaşım önerisi (ek R.7.12-4) hakkında örnekler ve bilgi vermektedir.

### B.6.2.2 Tahriş ve aşınma

Deride, gözlerde veya solunum sisteminde lokal etkilere tahriş ve aşınma denmektedir. Aşındırıcılık dokulara dönülmez hasar verirken dermal, göz veya solunum sistemi tahrişi geri çevrilebilir ve çoğunlukla daha az şiddetli kabul edilir.

Tahriş/aşınma hakkında bilgi gereklilikleri daha en düşük tonaj aralığında istenmektedir (1-10 t/y). Başlangıçta insanlar ve hayvanlar üstüne mevcut tüm veri, güncel sınıflandırma, maddenin pH’si ve varolan dermal yolla akut toksisite çalışmaları değerlendirilmelidir. Güçlü asidik veya bazik maddelerle beraber güçlü oksitleyiciler konsantrasyona bağlı olarak tahriş edici veya aşındırıcı sınıfına girer. 1-10 t/y sınıfındaki maddeler için *elde* *olan verilerden* tahriş edicilik veya aşındırıcılık ile ilgili sonuç alınamadığında in vitro testler yapılmak zorundadır. Sonraki tonaj aralığında (10-100t/y) in vivo göz ve deri çalışmaları standart bilgi gerekliliklerindendir. Yine de ilgili ek’in (8) ikinci sütununda bulunan belirli uyarlama kuralları ve genel uyarlama kuralları (ek 11) in vivo testler önerilmeden önce değerlendirilmelidir. Mevcut durumda solunum sistemi tahrişi için geçerli kılınmış (valide edilmiş) bir test yoktur. İn vivo deride aşındırıcı olan maddeler gözde test edilmemelidir. Daha detaylı bilgi stratejisi ve gereklilikleri için Bölüm R.7.2.6’ya bakınız.

Bazı durumlarda uygun veriler mesleki vaka çalışmaları ve raporlarından gelir. İnsan verileri değerlendirilirken veri kalitesinin incelemesi için genel rehberlik uygulanmalıdır (bakınız Bölüm R.4). Göz ve deri için in vivo test sonuçları uygundur çünkü bu lokal etkiler için mekanizmalar hayvan ve insanlarda aynı kabul edilmektedir. Solunum sistemi tahriş mekanizmasında için bazı türler arası farklılıklar bulunmuştur. Deri için aşındırıcı olduğu bilinen veya tahmin edilen bir kimyasal madde otomatik olarak göz için aşırı derecede tahriş edici kabul edilmektedir. QSAR veya çapraz okuma/kategori verileri Ek 11’de verilen prensiplere uygun olarak kullanılabilir.

Mevcutta deri ve solunum tahrişi ile ilgili insan verileri bulunmaktadır ve bu veriler bir takım vakalarda Mesleki Maruz Kalma Limitlerinin belirlenmesinde temel olmuştur. Bir vakada maddenin uygun sınıflandırma kriterlerini sağlaması durumunda daha fazla test yapılmasına genellikle gerek yoktur. Değerlendirme ve bütünleşik test stratejisi üstüne daha fazla bilgi bölüm R.7.2’de bulunmaktadır.

Tahriş ve aşınmaya sebep olan tam konsantrasyon her zaman bilinmeyebilir. Bu bilgi bulunmadığında niteliksel bir yaklaşım sergilenmeli, testlerden evet/hayır cevapları elde edilmeli ve Risk Yönetimi Önlemleri etkinin şiddetine göre uygulanmalıdır (bakınız Bölüm E). Aşındırıcı maddelerle herhangi bir teması önlemek için kesin önlemler alınmalıdır. Bazen dermal/solunum için tekrarlı doz çalışmasında, tahriş veya aşınmanın klinik işaretleri kaydedildiğinde bir DNEL değeri elde edilebilir ve risk karakterizasyonu için kullanılabilir (bakınız R.8 ek 9).

### B.6.2.3 Dermal ve solunum sisteminde hassasiyet

Deri hassasiyetine, bağışıklık sisteminde aktive olabilen maddeler sebep olur; bu da alerjik tepkiye sebep olur. Takibinde deri yolu ile maruz kalındığında, alerjik temas dermatiti veya atopik dermatit ortaya çıkabilir. Solunum yolu ile maruz kalındığında sağlık üzerinde astım veya ekstrensek alerjik alveolit gibi beklenmeyen etkileri olur. Solunumla ilgili yüksek hassasiyet immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarca oluşturulabilir.

Deri hassasiyeti üstüne bilgi gerekliliği (genelde bir LLNA testi) 1-10 t/y tonaj aralığında bulunmaktadır. Aşındırıcı maddelerle in vivo test çalışılırken aşındırıcı etki oluşturan dozlar veya konsantrasyonlardan kaçınılmalıdır. Sınıflandırmak için elde yeterli veri varsa ve maddenin pH’ı biliniyorsa in vivo test yapılmadan önce bunlar değerlendirilmelidir. Solunum yollarındaki hassasiyet için standart bir bilgi gerekliliği bulunmamaktadır. Bazı durumlarda mevcut insan verileri zararlılık değerlendirmesi için yeterli olabilir.

LLNA sonuçları değerlendirilirken lokal toksisite için, deri enflamasyonu ve deri tahrişi ile ilgili mevcut bilgiler göz önüne alınmalıdır. LLNA deri hassasiyeti konusunda insan verileriyle uygunluk göstermiştir ve bu sebeple zararlılık değerlendirilmesi için kullanılabilmektedir.

Tanısal klinik çalışmaları, işçilerin tıbbi gözlem ve vaka raporları (tıbbi literatürde) gibi insan verileri, maddelerin hassasiyet yaratma potansiyelini değerlendirirken kullanılabilir. Güvenilir ve ilgili olduğunda insan verileri normal olarak hayvan verilerine tercih edilecektir. Yine de insanlarda pozitif bulgu olmaması pozitif ve kaliteli hayvan verilerini geçersiz kılmaz.

(Q)SAR modelleri ile yapılan analizler yararlı olabilir; çünkü şu olguya dayanmaktadır; bir kimyasalın deride hassasiyet oluşturma potansiyeli maddenin deri proteinleriyle tepkimeye girip kovalent bağlı konjugat oluşturması ve bağışıklık sistemi tarafından tanınması ile ilişkilidir. Çoğu durumda bu maddenin elektrofilik tepkimesine bağlıdır. Solunum yollarında hassasiyet için QSAR modellerinin kullanımı henüz mümkün değildir.

Deri veya solunum yollarında hassasiyet oluşturma konusunda resmi olarak kabul edilmiş *in vitro* test henüz bulunmamaktadır. Değerlendirme ve Bütünleşik Test Stratejisi (BTS) ile ilgili detaylı bilgi Bölüm R.7.3’te bulunmaktadır.

Deride hassasiyet yaratan maddeler için ilk yaklaşım Bölüm E’de tanımlandığı üzere potansiyel kategorisi temel alınarak (kuvvetli/uç nokta ve orta düzeyde hassasiyet yaratan) yapılan nitel risk karakterizasyonu ve risk yönetim önlemlerinin (RYÖ) tanımlanmasıdır. DNEL, RYÖ’ler uygulamaya konduktan sonra risk oluşumu olasılıklarına karar vermek için belirlenmelidir. DNEL’in belirlenmesi LLNA çalışmasından elde edilen ve/veya LLNA verisi ve daha önceki insan verisi kullanılarak elde edilen kanıt ağırlığı yaklaşımına dayandırılabilir.

### B.6.2.4 Akut toksisite

Akut toksisite tek sefer veya kısa dönemli maruz kalma sonucu ortaya çıkan beklenmeyen etkiler demektir. Buna bağlı mekanizmalar ve semptomlar değişkenlik gösterebilir. Organ ve dokularda ölümle sonuçlanabilen patolojik değişimler sık rastlanılan etkilerdir. Birkaç sistemik etki akut toksisiteye sebep olabilir, bazal ve seçici sitotoksisite de bu kapsamdaki mekanizmalara örnektir. Aşındırıcı maddeler akut toksisiteye sebep olur; aşındırıcı etki lokal olduğu için de tahriş/aşındırıcı bölümünde ilgilenilmektedir.

Ağız yoluyla akut toksisite ile ilgili bilgi gereklilikleri 1-10 t/y tonaj aralığı için belirlenmiştir. Aşındırıcı maddeler ve daha önce solunum yolu ile test edilmiş olan maddelerin test edilmesi gerekmemektedir. Sonraki tonaj aralığında (10-100 t/y) standart bilgi gerekliliği dermal ve solunum ile ilgili testleri de kapsar. Gereklilik maddenin fiziksel özelliklerine ve insanın maruz kalma olasılığına göre uyarlanabilir.

Akut toksisite ile ilgili insan verileri zehir bilgi merkezleri ve klinik vaka raporlarından elde edilebilir. İnsan vakaları özel maruz kalma durumlarını yansıtır, bu yüzden Risk Yönetimi Önlemleri (RYÖ) seçilirken dikkatle değerlendirilmelidir. Diğer sonlanma noktasları karşılaştırıldığında akut toksisite öngörüsü yapma kabiliyetine sahip az sayıda (Q)SAR modeli vardır. Hayvanlarda akut toksisite ile ilgili eldeki uygun bilgi bilimsel literatür ve veri tabanlarından elde edilebilir.

Şu anda resmi olarak benimsenmiş in vitro testler bulunmamakta ancak sitotoksisite konusunda, akut oral sistemik toksisite testlerinin yerini alabilecek geçerliliği denenmekte olan testler bulunmaktadır.

Akut toksisite değerlendirmesinin sonunda toksik etkilerin yapısı ve tersinir olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Maddenin limit testinde (tipik olarak 2000mg/kg) akut toksisiteye dair bir iz görünmediyse maddenin akut toksisiteye göre sınıflandırılmasına genellikle gerek olmaz. Detaylı bilgi için bakınız Bölüm R.7.4.

LD50 ve LC50, DNEL belirlenmesinde yeterli temel sağlayabilir. Bazı durumlarda nitel yaklaşım daha uygun olabilir çünkü testler insanlarda akut toksisitenin tüm yönleri ile ilgili bilgi sağlamaz. 10t/y’nin üstünde, vakaların çoğunda akut toksisite için DNEL değeri bulunması gereksiz olabilir; çünkü tekrarlı doz toksisitesine bağlı DNEL genellikle beklenmeyen etkilerin oluşmadığını gösterir.

Bir limit testi yapıldığında ve sağlık üzerinde hiçbir olumsuz etki görülmediğinde limit doz DNEL belirlerken doz tanımlayıcısı olarak tanımlanabilir.

Akut toksik dozun belirlenemediği nadir vakalarda (test protokollerindeki sınırlandırmalardan dolayı) bir sefer maruz kalmadan sonra çok yüksek akut toksisite/ toksisite gösteren maddeler için (ör. SEA Yönetmeliğine göre Akut Tok. 1 ve 2 veya BHOT Tek.1 olarak sınıflandırılmış) nitel risk karakterizasyonu yapılmalıdır. Bu maddelerin kontrolünü sağlamak için (bakınız bölüm E) çok katı risk yönetim önlemleri alınmalıdır (ör. Kapalı sistemler, vb). Temelde RYÖ uzun süreli DNEL’yi aşan tepe konsantrasyonlar oluşmamasını sağlamalıdır. Genelde standart akut toksisite test sonuçlarının nitel risk karakterizasyonu mümkün kıldığı unutulmamalıdır.

Yüksek tepe noktasına sahip maruz kalma için bir olasılık varsa (ör. örnekleme yapılırken veya damarların birleştirilmesi/kesilmesi sırasında) ve bir akut toksisite zararı (sınıflandırma ve etiketleme gerektiren) belirlendiyse maruz kalma tepe noktası (15 dakikadan kısa) için DNEL değeri belirlenmelidir (bakınız Bölüm R.8 Ek 8)

### B.6.2.5 Tekrarlı doz toksisitesi

Tekrarlı doz toksisitesi bir maddenin 28 veya 90 gün boyunca günlük doz ile verilmesinin ardından veya yaşam süresinin çoğunda kronik maruz kalma durumunda oluşan genel toksik etkilerdir. Bu çalışmalardan incelenen etkiler morfoloji, fizyoloji, büyüme veya yaşam süresi, klinik kimya veya davranışları içerebilir.

10-100 t/y tonaj aralığında 28-günlük çalışma için standart bilgi gereklilikleri tanımlanmıştır ve bir sonraki tonaj aralığı için 90-günlük çalışma gerekmektedir. Test için seçilecek en doğru maruz kalma yolu insanın maruz kalma olasılığının en fazla olduğu yoldur.

İn vivo test yapılmadan önce, bir maddenin fiziko-kimyasal özellikleri, eldeki hayvan test verileri, toksikokinetik veriler, özel toksisite (ör. immünotoksisite, nörotoksisite), aşındırıcı özellik, insanın maruz kalması ve güvenlik değerlendirmesi ve raporlandırma (SAR) gibi konular göz önüne alınır. Detaylı bütünleşik test stratejisi (BTS) için bakınız Bölüm R.7.5.6 ve Ek 7I.

Test kılavuzlarına göre, ölüm değil ama toksisiteye sebep olması için üç doz seviyesinden en yükseği seçilir. Doza bağlı cevap ve en düşük doz seviyesinde beklenmeyen etkinin gözlenmediği seviyenin (NOAEL) gösterilmesi için azalan sıralama ile doz seviyeleri seçilir.

Bunların yanı sıra üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları da tekrarlı maruz kalmalardan gelen genel toksikolojik etkiler konusunda bilgi verebilir.

Tekrarlı doz çalışmaları, doz-cevap ilişkisini ve etki-eşik belirlenmesini sağlayacak ve KGD için temel oluşturacak ve madde sınıflandırmasını sağlayacak şekilde olmalıdır. Güvenilir ve uygun olduğunda mevcut pozitif epidemiyolojik veriler hayvan verilerine tercih edilebilir olmalıdır. Şu anda tekrarlı maruz kalmanın ardından gelen toksisitenin tespiti için hayvan testlerinin yerine in vitro test alternatifi bulunmamaktadır. Tekrarlı doz toksisitesi için QSAR yaklaşımları tam olarak onaylanmamıştır ve bu alanda QSAR yaklaşımlarının test stratejisi olarak kullanımları kesin olarak önerilememektedir. Daha fazla detay için bakınız Bölüm R.7.5.

Genel olarak tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarından bir NOAEL veya LOAEL değeri elde edilebilir. En azından tür içi ve türler arası değerlendirme faktörleri genelde uygulanmaktadır (Bakınız Bölüm B.7.1). Bir sınır testinde (vücut ağırlığının 1000mg/kg’sine kadar) beklenmeyen etki gözlemlenmediğinde maddenin tekrarlı doz toksisitesi için değerlendirilmesine genelde gerek yoktur.

### B.6.2.6 Üreme ve gelişim toksisitesi

Üreme toksisitesi doğurganlığın azalması gibi etkiler, eşey bezler üzerinde etkiler ve spermatogenez üzerinde zarar demektir, ayrıca gelişim toksisitesini de kapsar. Gelişim üzerindeki etkiler, büyüme ve gelişimin yavaşlaması, anomali ve çocuklarda fonksiyon bozukluğu gibi durumlardır.

Bilgi gereklilikleri öncelikle 10-100 t/y aralığı için tespit edilmiştir; bu aralık için üreme/gelişim toksisitesi ile ilgili bir tarama testi gerekmektedir. 100-1000 t/y aralığında doğum öncesi gelişim toksisitesi çalışması gerçekleştirilmelidir. 28-gün veya 90-gün çalışmaları üreme organları veya dokularında beklenmeyen etkilere işaret ederse iki-nesil üreme toksisitesi çalışması gerekmektedir.

1000 t/y üzerinde iki-nesil üreme sistemine toksisite çalışması standart bilgi gerekliliğidir. Herhangi bir tonaj aralığı için risklerin kontrol edildiği kanserojenler ve eşey hücresi mutajenleri için test gerekli değildir. Test gerekliliklerini etkileyebilecek faktörler; QSARlar, mutajenik ve kanserojen özellikler, maddeye maruz kalan insanlardan elde edilen bilgiler ve endokrin bozulması ile ilgili değerlendirmeleri kapsar.

Genel nüfus veya mesleki gruplarda yapılmış epidemiyolojik çalışmalar üreme toksisitesi hakkında bilgi sağlayabilir. Tekrarlı-doz toksisitesi çalışmalarının asıl amacı üreme toksisitesi üzerine araştırma yapmak olmasa da test hayvanlarının üreme organları üzerindeki etkilerinin ortaya çıkarılmasını sağlayabilir. Değerlendirmenin amacı üreme üzerinde *özel bir etkiden* genel toksisite sonucu üreme üzerindeki görülen beklenmeyen etkiyi ayırdetmektir, ancak çoğu durumda veriler kesin bir ayrım yapılmasına olanak sağlamaz.

SAR üreme toksisitesini değerlendirirken bazı yaklaşımlar önerir; örneğin toksisite potansiyeli bir homolog seri veya kategori üzerinden ekstrapole ve interpole edilebilir. Şu anda üreme toksisitesiyle ilgili resmi olarak kullanılan in vitro test kılavuzu bulunmamaktadır. Avrupa Alternatif Yöntemlerin Doğrulanması Merkezi tarafından üç test bilimsel olarak onaylanmıştır ve bu testlerin pozitif sonuçları yararlı olabilir. Daha fazla bilgi için bakınız R.7.6.

Eldeki veriler izin verdiğince doğurganlık (DNELdoğurganlık) ve buna ilaveten gelişim toksisitesi (DNELgelişim) için DNEL değerleri bulunmalıdır. Genellike, üreme toksisitesinin doz eşik mekanizmalarına sahip olduğu kabul edilir ve bir NOAEL veya LOAEL değeri test verileriyle birlikte sağlanmalıdır.

### B.6.2.7 Mutajenite

Genetik hasar/değişim oluşumunun önlenmesi için mutajen maddelere bağlı riskler kontrol edilmelidir. Bu değişimler somatik hücrelerde oluştuğunda kansere sebep olabilir veya eşey hücrelerinde yer alırsa kalıtsal genetik hasara yol açabilir.

Mutajenite ile ilgili standart bilgi gereklilikleri en düşük tonaj seviyesinde başlar (bakteride in vitro gen mutasyonu çalışması). Sonraki tonaj aralığında, 10-100t/y arasında, in vitro gen mutasyonları ve kromozom anomalisinin ortaya çıkma nedenleri ile ilgili bilgi gerekmektedir. İn vitro çalışmalarda mutajenik etki görülmesi durumunda uygun bir in vivo somatik hücre genotoksisite çalışmasından elde edilen bilgi gerekmektedir. Elde (Q)SARlardan elde edilen veri veya gruplama verisi bulunabilir. KKDİK eklerinin bilgi gereklilikleri bu tip veriyi zorunlu tutmamaktadır ama bu bilgi kanıt ağırlığı analizinde faydalı olacaktır. Çoğu vakada QSAR verilerinin doğruluğu yardımcı olmaya yetecek; ya da bir testin yapılmasına yönelik bir karar alınmasını sağlayacaktır, aynı zamanda, diğer vakalarda ise olası bir hatadan kaynaklanan ciddi sonuçlar sebebi ile belirsizlik kabul edilemez bulunacaktır. İnsan verileri nadir bulunur.

Test verileri değerlendirilirken metabolik aktivasyon ve maddenin fiziko-kimyasal özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Toksikokinetik veri, test edilen bileşiğin hedef organa ulaşıp ulaşmadığının analizi yapılmasında öneme sahiptir. Genelde in vivo deneyler ve veriler memeli hücre şeritleri kullanılarak elde edildiği için büyük öneme sahiptir. DNA bağlayıcı ve SCE deneyi gibi indikatör tipi ile ilgili daha az öneme sahip görülmektedir. İn vivo somatik hücrelerde mutajen özelliğe sahip ve eşey hücrelere ulaşbilen maddeler ve kalıtsal genetik hasara sebep olabilecek şekilde değerlendirilir ve bu sebeple kategori 2 mutajenler olarak sınıflandırılır. Detaylı bilgi için bakınız Bölüm R.7.7.1.

DNEL genelde mevcut verilerden elde edilemez. Bu sebeple insanın mutajenik maddeye maruz kalmasını engellemek için katı önlemlerin alındığı nitel yaklaşımlar sergilenmelidir. Nitel değerlendirme ve buna bağlı risk yönetim kategorileri Bölüm E’de açıklanmaktadır.

### B.6.2.8 Kanserojenite

Kanserojen maddelere maruz kalan nüfusta tümörlerin oluşma sıklığı artabilir. Kanser oluşumu, hem mutasyonları hem de genetik olmayan olayları kapsar. Pek çok vakanın altındaki mekanizma genetik hasar oluşumu iken bazı diğer, genotoksik olmayan mekanizmalar da bulunur; örn. yavaş hücre büyümesi ve değişmiş hücreler arası iletişim. Genotoksik kanserojenite, etkisini, diğer toksisite tiplerinden geç göstermektedir. Genotoksik mekanizmaların dahil olduğu durumlarda etkinin etki-eşik değeri olmadığı kabul edilir.

Kanserojenite alanındaki standart bilgi gereklilikleri sadece en yüksek tonaj seviyesi için belirlenmiştir (1000t/y üstü). Yine de bu seviyede bile, kanserojenite için test gerekliliği örn. kullanımın yaygın şekilde olup olmadığı veya maruz kalmanın sık/uzun süreli olup olmadığı ve maddenin mutajen kategori 3 olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmadığı veya tekrarlı doz çalışmalarında hiperplazi ve/veya preneoplastik lezyona sebep olup olmadığına bağlıdır.

Kategori 1A ve 1B mutajenleri olası kanserojen oldukları ve riskin buna göre yönetileceği beklendiği için test yapılması normalde gerekmez.

Mutajenite için BTS’nin amacı kanserojen olma riskinekarşı “erken uyarı” sistemi sağlamaktır. Maddelerin in vivo mutajeniteleri ve hayvanlarla uzun süreli çalışmaların sonucu olan kanserojen olup olmamaları arasında bir pozitif ilişki olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Buna ek olarak, tekrarlı doz toksisite çalışmalarında görülen hiperplazi ve preneoplastik lezyonlar karsinojenik potansiyelin belirlenmesinde kanıt ağırlığı yaklaşımına katkı yapacaktır.

Mevcut QSAR veya çapraz okuma/kategori verisi olabilir veya elde edilebilir. Bu tür veriler faydalıdır çünkü kanserojenitenin yapısal uyarıları iyi karakterize edilmiştir ve belli madde grupları hakkında açık bilgi kaynakları (örn. Daha önce hazırlanmış QSARlar, bakınız Bölüm R.7.7.8’e) bulunur.

Kanserojen olma olasılığını değerlendirilirken kanıt ağırlığı yaklaşımı önemlidir.

Elde kanserojenite biyodeneyler veya güvenilir insan epidemiyolojik verileri varsa bu bilgiler değerlendirme yapılırken en uygun bilgiler olacaktır. Ancak genelde, bu bilgi mevcut değildir. Değerlendirme yaparken altta yatan faaliyet şeklinin (eşik değer olsun ya da olmasın) belirtilmesi önemlidir çünkü bu DMEL ve risk yönetim önlemlerinin belirlenmesini etkiler.

Yönetmelik gereklilikleri için, bir maddenin genotoksisitesi konusunda yeterli kanıt varsa bu maddenin genelde kanserojen olarak görülmesinde karar kılınmıştır. Kanserojenite konusunda yeterli olmayan ama bir miktar kanıt olan maddeler için her maddeye göre değerlendirme yapılmalıdır. Transgenik kemirgenler üzerinde yapılan kısa ve orta dönemli biyodeneyler ve çalışmalar mümkün olduğunda değerlendirilmeli ve hatta geleneksel kemirgen biyodeneyler yerine önerilebilir. 1000 t/y aralığının altı için kanserojen değerlendirmesi mutajenite verileri, tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları ve QSAR/kategoriler gibi bilgiler temel alınarak yapılır (bakınız Bölüm R.8.8.8).

Eşik sınır değeri olmayan bir kanserojen için yeterli hayvan kanser verisi varsa Türetilmiş En az Etki Seviyesi (Derived Minimal Effect Level –DMEL) yaklaşımı uygulanır. Bu yaklaşım, sonlanma noktasına özgü daha büyük değerlendirme faktörlerinin (DF) kullanımını gerektirir, örn. maruz kalmanın en az riske sebep olması için 10.000. (BDML10 olan özel doz açıklayıcısı bu DF tarafından bölünür. Bu ve diğer “doğrusallaştırılmış” yaklaşımlar bölüm R.8.5.2’de açıklanmaktadır. DMEL belirlemek mümkün olmadığında değerlendirmede nitel bir yaklaşım sergilenmelidir; kanserojenlerin yarattığı risklere karşı önlem olarak ise en sıkı risk yönetim önlemleri kullanılmalıdır (Bölüm E’ye bakınız))

## B.6.3 Çevresel sonlanma noktaları

### B.6.3.1 Sucul toksisite

Sucul toksisite; bir maddenin özgün özelliklerinin, bu maddeye kısa süreli ve/veya uzun süreli maruz kalan sucul bir organizmaya zarar verici olmasıdır.

Maddelere su yolu ile maruz kalma genelde en etkili yol olarak görülür ama sucul organizmalar beslenme (ör. lipofilik maddeler) ile de maruz kalabilir. Kısa süreli (akut) ve uzun süreli (kronik) etkiler arasında ise aşağıdaki ayrım yapılmaktadır.

**Akut toksisite:** Sucul organizmaların maddelere saat ile birkaç gün arası zaman aralığında (organizmaların yaşam döngüsü ile karşılaştırıldığında görece kısa süre) maruz kalması. Etkiler genelde medyan ölümcül ya da etki konsantrasyonları (L/EC50) olarak tanımlanır. Etki konsantrasyonu, organizmaların %50’sinin etkilendiği ya da belirlenmiş bir sonlanma noktası (örn. alg büyüme oranı üzerinde etkiler) için etkinin organizmaların %50’sinde ölçüldüğü konsantrasyondır.

**Kronik toksisite:** Maddelere uzun süre maruz kalan sucul organizmalarda toksisite. Maruz kalma (test) süreci büyük ölçüde kullanılan türe göre değişebilir ama genelde organizmanın yaşam döngüsüne oranla uzundur. Bu tür kronik etkiler genelde hayatta kalma, büyüme ve üreme gibi sonlanma noktasıları içerir. Bir etkinin gözlenmediği test edilen en yüksek konsantrasyon (NOEC[[2]](#footnote-2), Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon) en sık kullanılan parametredir ve bu da sıkça konsantrasyon-etki ilişkisine bağllı olarak bir EC10 ile değiştirilebilir.

Bu tür değerlerin detayları ve bulunmaları hakkında daha fazla bilgi için bakınız bölüm R.7.8.4.1.

Verilecek olan en az bilgi omurgasızlarda kısa süreli toksisite verisi ve en düşük tonaj aralığı (1-10t/y arası) için sucul bitkilerde büyümenin engellenmesi ile ilgili veriler ve bir sonraki tonaj aralığında (10-100 t/y) balıklarda kısa süreli toksisite verisidir. Daha yüksek tonaj aralıklarında omurgasızlar ve balıklarda uzun süreli etkiler üzerine veriler KGD sonuçlarına bağlı olarak değerlendirilmelidir.

Sınıflandırma yapılırken eldeki bilgiler temel alınsa da, değerlendirme ölçütleri ile yapılacak bütünüyle bir karşılaştırma için balıklar, alg ve su piresinde akut sucul toksisite konusunda bilgi gerekecektir.

1 mg/L’de uzun süreli etki görülmüyorsa bu maddeyi sınıf dışı tutmak için kullanılabilir. Sınıflandırma ve Etiketleme Rehberinde daha fazla bilgi bulunmaktadır.

Kalıcı, Biyobirikimli ve Toksik (PBT) değerlendirmesi yapılması ile iligli daha fazla bilgi Bölüm C’de bulunabilir.

Elde bulunan tüm sucul toksisite verisi zararlılık değerlendirmesinde ele alınmalı ve uygunsa, sucul kısım için bir genel Öngörülen Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon (PNEC) üretmek için kullanılmalıdır. Besin zincirindeki her üç seviye için de istenen asgari veri seti kısa veya uzun süreli verilerdir. Olası bir risk karakterizasyonu sonucuna bağlı olarak daha fazla bilgi yararlı olabilir.

Bölüm R.7.8.4.1 varolan verilerin; test-dışı ve test verilerinin kullanımı, tavsiye edilen türler, uygun sonlanma noktasılar ve verinin güvenilirliği konularında rehberlik içeren bilgilerin yorumlanması konusunda detaylı bilgi sağlamaktadır. Ayrıca zor maddelerle nasıl çalışılacağı ile ilgili bilgi Bölüm R.7.8.4’te bulunabilir. Ek R.7.8-1 maddelerin özellikleri, test sistemleri ve sucul testlerin değerlendirilmesini etkileyen diğer faktörler hakkında ilave bilgi vermektedir.

Bölüm R.7.8.5 yönetmelikle ilgili kararlar alınması için elde yeterli miktarda bilgi olduğu ve doldurulması gereken veri boşluklarının bulunduğu durumlarda maddenin toksisitesinin değerlendirilmesi konusunda rehberlik sağlamaktadır.

Bölüm R.7.8.5.4’te sucul toksisiteye ilişkin yönetmelik kapsamındaki farklı sonlanma noktaları için kapsamlı sonuçlar oluşturmak ile ilgili özel durumlar verilmektedir; ör. sınıflandırma ve etiketleme, PBT değerlendirmesi ve KGD. Bölüm R.7.8.5.3 sucul toksisite için ITS içermektedir.

### B.6.3.2 Sediman/Çökelti toksisitesi

Çökeltiler kimyasallar için; kirleticilerin partikül maddeye sorpsiyonu (bağlanması) yolu ile birikme yeri ve partikül besleyiciler için yeniden askıda kalma veya desorpsiyon yolu ile su fazına dönülmesi açısından kimyasal madde kaynağı olabilir. Bu prosese bağlı olarak çökeltiler yüzey suyunun kirlenmesini azaltırken zamanla maruz kalmayı uzatabilir ve böylece sucul topluluklar (pelajik ve bentik) için; su kolonundaki konsantrasyonlardan doğrudan tahmin edilemeyen bir zararlılık oluşturabilir. Bu yüzden, çökeltilerde önemli miktarlara kadar birikim yapma veya sorpsiyon potansiyeline sahip maddelerin çökeltide yaşayan (bentik) organizmalara toksisitesi değerlendirilmelidir.

Bentik organizmaların genelde çökeltiye bağlı maddelere uzun süreli maruz kalmalarına bağlı olarak üreme, büyüme veya meydana gelme gibi subletal sonlanma noktasılarda uzun dönemli testler en uygun olanlardır.

1000 t/y’e kadar olan üretim veya ithalat seviyeleri için çökelti organizmalarına sonlanma noktası toksisitesi için standart veri gerekliliği bulunmamaktadır (Ek 7, 8 ve 9) . Ancak 1000 t/y’ın altında ve log Kow>3 veya çökeltiye adsorbe olma olasılığını gösteren özelliklere sahip maddeler için (test) verisi ihtiyacı başlatılabilir.

KGD sonuçları maddenin ve/veya ilgili bozunma ürünlerinin çökelti organizmaları üzerinde etkilerinin incelenmesinin gerektiğine işaret ediyorsa, 1000 t/y’nin üzerindeki miktarlarda kayıt yaptıran tarafından uzun dönem toksisite testleri önerilmelidir. Uygun test(ler)in seçilmesi KGD sonucuna bağlıdır.

Bölüm R.7.8.10.1 test-dışı ve test verilerinin kullanımı ve mevcut verilerin yorumlanması konusunda detaylı bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, tercih edilen organizmalar, uygun sonlanma noktasılar, maruz kalma yolları, çökelti bileşimi, katkı metotları, beslenme, maruz kalma süresi, su kalitesi, test sistemi ve tasarımı konusunda bilgi de bulunmaktadır.

### B.6.3.3 Atık su arıtma tesisi mikro organizmalarında toksisite

Atık su arıtma tesisi (AAT) mikro-organizmalarında toksisite, biyobozunma ve besin ayrımı fonksiyonlarının ve belediye ve endüstriyel AAT’lerin genel süreç performansını korunması amacı ile değerlendirilmelidir.

10 t/y ve üzeri için aktif çamurda solunum inhibisyonu hakkında bilgi gerekliliği vardır. Solunum inhibisyonu mikroplar üstündeki birçok olası etkiden bir tanesidir ama aynı zamanda çamur mikroorganizmalarının en çok kabul edilen birleştirilmiş aktivite göstergesidir. Maddenin nitritleyici bakteriye karşı toksik olabileceğine dair göstergeler varsa nitrifikasyon inhibisyonu hakkında bilgi edinilmelidir.

AAT mikro-organizmalarında toksisite çevresel zararlılık sınıflandırması ve PBT/vPvB değerlendirmesi için kullanılmaz. Veriler sadece bir PNECmikro-organizma (burada PNECaat olarak adlandırılmaktadır) değerinin tespit eildiği ve AAT’ler için söz konusu risklerin hesaplanmasında bir toksisite ölçüsü olarak kullanıldığı KGD’de kullanılacaktır.

AAT toksisitesi için iyi oluşturulmuş QSARlar bulunmadığında PNECaat elde etmek çoğunlukla deneysel olarak ulaşılmış mikrobik inhibisyon verisi kullanılacaktır. Mevcut mikrobik toksisite verisinin değerlendirilmesi ve uygunsa, öngörülen etki gözlenmeyen seviye (PNECstp) tespiti için kullanılmalıdır.

AAT toksisitesi için ITS’nin asıl amacı tüm mevcut uygun maruz kalma ve etki bilgisinin yeni bir testin başlatılmasından önce bütünleşik şekilde kullanılabilmesidir. ITS uygun olmayan tarama-seviyesi verilerinin yüksek kademeli test ile iyileştirilmesine izin verir. Önerilen yöntem hem endüstriyel ve/veya evsel (örn. kentsel) AAT’ler tarafından takip edilebilir hem de kimyasalın salınım kalıbı için uygulanabilir olacaktır.

### B.6.3.4 Bozunurluk/Biyobozunurluk

Bozunma abiyotik ya da biyotik süreçlerin sonucu olarak bir kimyasal maddenin çevrede kaybı ya da değişimidir. Abiyotik ya da biyolojik olmayan bozunma hidroliz, oksidasyon ve fotoliz gibi fiziko-kimyasal süreçler sonucu olabilir. Biyobozunma oksijen varlığında (aerobik biyobozunma), ya da oksijen yokluğunda (anaerobik biyobozunma) oluşabilir. Dikkat edilmesi gereken; değerlendirmesi yapılan maddenin kararlı/ve veya toksik bozunma ürünleri verip vermeyeceğidir. Bu tür bozunmaların olabildiği durumlarda değerlendirme yapılırken, ortaya çıkabilecek ürünlerin özelliklerine (toksik etkiler ve biyobirikim potansiyeli dahil) gereken önem verilmelidir.

1-10 t/y tonaj aralığı için bulunması gereken asgari bilgi halihazırda biyobozunurluk (organik maddelerin) bilgisi olmalıdır. Sonraki tonaj aralığında (10-100 t/y) hidroliz konusunda bilgi de bulunmalıdır. Daha yüksek tonajlarda farklı çevresel alanlarda bozunma konusunda KGD’nin sonucuna bağlı olarak daha fazla bilgi gerekebilir.

Kimyasalların bozunurlukları ile ilgili bilgiler zararlılık değerlendirmesinde (örn. sınıflandırma ve etiketleme) risk değerlendirmesinde (kimyasal güvenlik değerlendirmesi için) ve kalıcılık değerlendirmelerinde (PBT/vPvB değerlendirmelerinde) kullanılabilir.

Bozunurluk ve kalıcılık üstüne değerlendirme genelde biyobozunurluk ve hidroliz için standardize edilmiş test sonuçları temel alınarak yapılır. Aynı zamanda biyobozunurluk üzerine QSAR modellerinden elde edilen tahminler de göz önünde bulundurulabilir. Suda, sucul çökelti ve toprakta biyobozunurluk simülasyonu test sonuçları gibi daha yüksek kademeli veriler de bu amaçlar için kullanılabilir. Olası çevresel tehlike veya risk değerlendirmesi yapılırken ele alınabilecek diğer test verileri; atık su arıtma tesisi simülasyon verileri, kendiliğinden biyobozunurluk, anaerobik biyobozunurluk, deniz suyunda biyobozunurluk ve abiyotik değişim gibi test verileri ele alınabilir. Hangi yüksek kademeli veya simülasyon bozunma verilerinin gerekli olduğu belirlenirken kimyasalın ayrılma davranışı ve onun salınımı ya da emisyon kalıbı göz önüne alınmalıdır (bakınız Bölüm R.7.9).

### B.6.3.5 Sucul biyokonsantrasyonu ve biyobirikim

Biyokonsantrasyon suda çözünmüş bir maddenin sucul bir organizma tarafından biriktirilmesidir. Biyokonsantrasyon faktörü (BCF [L/kg]) bir maddenin organizmadaki konsantrasyonunun kararlı duruma geçtikten sonra sudaki konsantrasyonuna oranıdır.

İki şekilde elde edilebilir: statik ve dinamik (Bölüm R.7.10.1.1’e bakınız). Eşit geçerliliğe sahip olan statik ve dinamik BCF’ler yönetmelik gerekliliklerine göre birbirleriyle yer değiştirebilir.

Birikim bir maddenin bir organizmadaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) sürecinin net sonucu için kullanılan genel bir terimdir. Bu süreçler memeli toksikokinetiği rehber dokümanında detaylı olarak anlatılmaktadır (Bölüm R.7.12). Biyobirikim su, besin ve çökeltiler dahil tüm çevresel kaynaklardan alım demektir. Biyobirikim faktörü (BAF) kararlı durumdayken bir maddenin organizmadaki konsantrasyonunun suda veya çökeltideki konsantrasyona oranı olarak ifade edilir.

Biyo-artış besin zinciri yolu ile birikim demektir. Organizmada bulunan bir maddenin besin zincirinde birbirini takip eden basamaklarda (yağa göre normalize edilmiş) iç konsantrasyonundaki artış diye tanımlanabilir. Biyo-artış potansiyeli bir biyo-artış faktörü veya trofik büyütme faktörü (TMF) olarak ifade edilebilir.

100 t/y’den büyük tonajlarda sucul bir organizma (tercihen balık) için biyobirikim çalışmasının yürütülmesi düşünülmelidir.

Biyobirikim potansiyeli uzun süreli etkiler ve çevresel zararlılık sınıflandırması ile ilişkili olarak değerlendirilmelidir. İyonize olmayan organik maddelerin çoğu için sınıflandırma, eğer ölçülmüş güvenilir balık BCF’si mevcut değilse, öncelikli olarak log Kow değeri temel olarak yapılabilir.

Biyobirikim potansiyeli (“B”) PBT/vPvB değerlendirmesinin bir parçasıdır. PBT veya vPvB değerlendirmesinde B ile ilgili nihai sonuçlara varılırken genelde balık veya bir omurgasız hayvan için ölçülmüş güvenilir BCF verisi gerekmektedir. Pasif difüzyon yoluyla birikim yapması beklenen organik maddeler için log Kow değeri temel alınarak eleme kriterleri için eleme değerlendirmesi yapılabilir.

KGD’de, balık BCF ve BMF değerleri doğal yaşam için ikincil zehirlenme değerlendirmeleri ve insanın besin yolu ile maruz kalma değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Kuşlar ve memeliler için BMF olması deniz senaryoları için uygun olabilir. Omurgasız bir hayvana ait BCF çökelti solucanları veya kabuklu deniz hayvanları tüketimine dayalı bir besin zinciri modellemesi yapılması için kullanılabilir.

Eğer log Kow (sadece iyonize olmayan organik maddeler için geçerlidir) birikme potansiyeli için iyi bir gösterge değilse (bakınız Bölüm R.7.10.6), ITS takip edilmelidir ve bir in vivo test gerekli olabilir. Eğer bir balık BCF’si mevcut değilse balık olmayan türler için elde edilmiş, güvenilir BCF’ler kullanılabilir.

Öngörülen bir BCF ilk aşama risk değerlendirmesi için kullanılabilir. Eğer en kötü durum için BCF veya varolan BMF değerlerine göre PEC/PNEC oranı herhangi bir besin zinciri seviyesinde potansiyel riske işaret ediyorsa, BCF/BMF değerinin iyileştirilmesi gerekebilir.

Mevcut veriler üzerine bir uzman tarafından değerlendirme yapılması ve ilave test yapılması konusunda karar verilmei için bir kanıt ağırlığı prosedürü kullanılabilir (Bölüm R.7.10.5).

### B.6.3.6 Karasal Biyobirikim

Topraktan karasal türlere olan biyobirikim, bentik organizmalar için biyotadan-çökeltiye birikim faktörüne benzer olarak biyotadan-toprağa birikim faktörü (BTBF) ile ifade edilir. Alternatif olarak organizmadaki konsantrasyon, toprak gözenek suyundaki konsantrasyona bir BKF [L/kg] hesaplanarak ilişkilendirilebilir. Bu faktörler kirlenmiş toprakta yaşayan bir organizmadaki kimyasalın konsantrasyonunu tahmin etmek için kullanılabilir.

KKDİK kapsamında karasal biyobirikim hakkında bilgi gerekliliği yoktur ama KGD’nin sonucuna bağlı olarak bu tür bir çalışmanın yürütülmesi yararlı olabilir.

Bir madde eğer iyonize olmayan organik bileşik ise, gerekli karasal BCF bilgisi elde etmek için Kow’ı temel alan tahmin metotları kullanılabilir. Öngörülen BCF değeri bir risk gösteriyorsa biyobirikimle ilgili bilgi iyileştirilmelidir. Genelde test verileri sadece 1000 t/y aralığında, KGD daha fazla karasal biyobirikim bilgisi gerektiğini tespit ederse gerekecektir. Biyobirikim riski konusunda sahada yapılacak izleme bu konuda ilave bilgi sağlayabilir (bakınız Bölüm R.7.10.12).

### B.6.3.7 Kuşlarda uzun süreli toksisite

Kuş toksisitesi çalışmaları kısa süreli oral maruz kalma sonucu sub-ölümcül ve ölümcül etkilerini, orta süreli (birkaç güne kadar) maruz kalmanın sub-ölümcül veya ölümcül etkilerini ve uzun dönemli diyetsel maruz kalmain üreme ve ölümcül etkilerini ölçebilir. Ancak, kısa ve uzun süreli etkiler arasındaki yetersiz ilişki sebebi ile KGD için sadece uzun süreli çalışmalar kullanılabilir.

Kuş toksisitesi testinin amacı, KGD ikincil zehirlenme değerlendirmesi yapılması ihtiyacını ortaya çıkarıyorsa, bu çalışmada (özellikle biyobirikim potansiyeli ve yüksek memeli toksisitesi olan maddeler için) kullanılmak üzere veri sağlamaktır.

Standart test metotlarında kullanılan verilerin elde edildiği türlerin tüm türleri temsil ettiği var sayılır. Beslenme çalışmaları, incelenen maruz kalma yolu ile ilgili en yakın konu olduğu için tercih edilmektedir (bakınız Bölüm R.7.10.18).

### B.6.3.8 Karasal Toksisite

Karasal çevrenin karmaşıklığı ve çeşitliliğinden dolayı tüm alan için kapsayıcı bir etki değerlendirmesi ancak bir dizi değerlendirme sonlanma noktası ile başarılabilir. Bu sonlanma noktaları: (i) karasal organizmaların maddelere maruz kalabileceği farklı yollar (örn. hava, besin, gözenek suyu, toprak yığını) ve (ii) etkilenme potansiyeli bulunan en ilgili taksonomik ve karasal fonksiyonel organizma grupları (mikro-organizma, bitkiler, omurgasız hayvanlar, omurgalı hayvanlar). İçerir.

KKDİK yönetmeliği kapsamında karasal etki değerlendirmesi içeriği dar bir yaklaşımla toprak organizmaları ile sınırlandırılmıştır; örn. AB’deki yeni ve mevcut maddelerin daha önceki çevresel risk değerlendirmesi ile ilgili çalışma ile uyumlu olarak, hayatlarının çoğunu toprakta geçiren ve maddelere toprak yoluyla maruz kalan omurgasız mikro-organizmalar üzerindeki değerlendirmeler.

100 t/y üzerinde maddeler için doğrudan ve dolaylı maruz kalma olasılığı varsa toprak organizmalarında kısa süreli toksisite bilgisi değerlendirilmelidir.1000 t/y üzerindeki maddeler için KGD’nin sonucuna bağlı olarak uzun süreli toksisite ile ilgili bilgi göz önüne alınmalıdır.

Topraktan kaynaklanan maruz kalma ve devamında toprak organizmaları için toksisite değerlendirilirken ilgili farklı bilgi türleri bulunmaktadır. Faydalı bilgiler maddelerin kimyasal ve fiziksel özellikleri, varolan test bilgileri (in vitro ve in vivo) ve test dışı metotların sonuçlarını, örn. Denge Dağılım Metotları’nı kapsayacaktır. (Bölüm R.7.11’e bakınız.)

# B.7 EŞİK VE EŞİK OLMAYAN ETKİ SEVİYELERİNİN TÜRETİLMESİ

## B.7.1 İnsan sağlığı için doz/konsantrasyon-cevap karakterizasyonu

### B.7.1.1 Amaç ve kilit konular

KKDİK kapsamında üreticiler, ithalatçılar ve alt-kullanıcılar maddelerin insan sağlığını olumsuz etkilemeyecek şekilde üretilmesini, piyasaya salınmamasını veya kullanılmamasını sağlamak zorundadırlar. Bunu değerlendirmek için beklenen maruz kalma ve beklenmeyen etki olasılığı arasında bir karşılaştırma yapılmalıdır. Bu bölüm beklenmeyen etkilerin gerçekleşme olasılığının nasıl karakterize edileceği konusunda kısa bir değerlendirme verecektir, örn. risk karakterizasyonunun bir girdisi olarak maddenin “potansiyeli” (bölüm E). Bu bölüm bu konuda bilgisi olmayan okuyucuya süreçleri ve kavramları bir miktar anlatabilmek amacını taşımaktadır. Daha detaylı anlatım Bölüm R.8’de sunulmaktadır. Detaylı rehber dokümanı anlamak ve bir güvenlik değerlendirmesi yapabilmek için çok iyi toksikolojik uzmanlık ve tecrübe gerekeceği kabul edilmektedir.

Kapsamlı bir zararlılık ve güvenlik değerlendirmesi için maddenin vücuttaki akibeti (toksikokinetik, örn. yapışma, dağılma, metabolizma ve atılım) ve takip eden sonlanma noktaları hakkında bilgi ile birlikte maddenin toksisitesi hakkında tüm kullanılabilir bilgi gerekmektedir: akut toksisite, tahriş ve korozivite, hassaslaşma, tekrarlı doz toksisitesi, mutajenite, karsinojenite ve çoğalım toksisitesi. KKDİK’e göre bu sonlanma noktaları için standart gerekliliklerin tonaja bağlı olduğu not edilmelidir. Fakat, bu verileri yaratmak için test yapılmadan önce doğru yollardan toplanmış ve rapor edilmiş insan verileri ile beraber (bölüm R.3 ve R.4’e bakınız) tüm bulunabilir veri toplanmalı ve değerlendirilmelidir. Bu zararlılık bilgisinin değerlendirilmesi BEGS’i çevreleyen bütün belirsizliklerin ve BEGS (veya başka bir doz açıklayıcısı) için önde gelen sağlık etkilerinin incelenmesi amacı taşıyarak yapılmalıdır. Bunu takiben bir DNEL BEGS’i belirsizlikleri temsil eden değerlendirme faktörlerine bölerek (örn. türler ve insanlar arası benzeştirme kullanarak) bulunur. DNEL insanların maruz kalmaması gereken miktarın üstünde bir maruz kalma seviyesini temsil eder. DNEL(ler)in elde edilemediği durumlarda ise KKDİK nitel bir değerlendirmenin yapılmasını gerektirir. Fakat, eşik olmayan son kaynaklar için (örn. eşik olmayan karsinojenite), veriler elveriyorsa bir (yarı)nicel referans değeri (DMEL=Türetilmiş En Küçük Etki Seviyesi) kullanışlı olabilir (aşağıya bakınız). Şekil B.7.1 nitel DNEL sürecinin farklı basamaklarını göstermektedir.

|  |
| --- |
| Elde bulunan bilgiler ve toksikolojik çalışmalara dayalı olarak doz tanımlayıcılar (örn. NOAEL’ler) ayarlanır. |

|  |
| --- |
| Gerekirse doz tanımlayıcı doğru başlangıç noktası için değiştirilir. |

|  |
| --- |
| Değerlendirmeye katılan tüm belirsizlikler temel alınarak genel değerlendirme faktörü hesaplanır. |

|  |
| --- |
| Doz tanımlayıcısı genel değerlendirme faktörüne bölünerek DNEL bulunur. |

|  |
| --- |
| Her farklı maruz kalma yolu için (ve uzun-dönemli/akut/farklı nüfuslar için) maruz kalma ilgili DNEL’e bölünerek risk karakterizasyonu (RK) gerçekleştirilir; risk kontrolü oranın 1’den küçük olması gerekir. |

|  |
| --- |
| Her bir maruz kalma yolu için risk kontrol edildiğinde, uygunsa , tüm maruz kalma yolları üzerinden eş zamanlı maruz kalma için RK gerçekleştirilir. |

Şekil B-7-1: Eşik sonlanma noktaları için nicel insan sağlığı risk değerlendirmesinin farklı basamaklarının gösterimi

Not: Bu şekil sadece nicel risk karakterizasyonuyla ilgilidir. Aşağıda ve Bölüm E’de bunun nasıl ve ne zaman nitel risk değerlendirmesiyle desteklenmesi gerektiği daha iyi açıklanmaktadır.

**Maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu’na (RK) gerek duyulması ile ilgili olarak maddenin sınıflandırılması ve etiketlenmesi üzerine sonuçlar**

İnsan sağlığı zararlılık değerlendirmesinin bir amacı maddenin Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama (SEA) Yönetmeliğine göre sınıflandırılması ve etiketlenmesidir. Yukarıda anlatılan insan sağlığına göre zararlılık değerlendirmeleri için kriterlerin KKDİK Madde 15(4)’teki aşağıda gösterilen zararlılık sınıflarına uyması konusunda karar alınabilir:

**■** Zararlılık sınıfları 2.1’den 2.4’ye, 2.6 ve 2.7, 2.8 A ve B tipleri, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 1 ve 2 kategorileri, 2.14 1 ve 2 kategorileri, 2.15 A’dan F’ye tipler.

**■** Zararlılık sınıfları 3.1’den 3.6’ya, 3.7 cinsel işlev ve doğurganlık veya gelişim üzerinde beklenmeyen etkiler, 3.8 narkotik etkiler dışında etkiler, 3.9 ve 3.10.

**■** Zararlılık sınıfı 4.1:

**■** Zararlılık sınıfı 5.1,

Bu sınıflar ve kategoriler (sadece) buradan sonra “Madde 15(4) zararlılık sınıfları veya kategorileri” olarak tanımlanacaktır (örn. özellikle PBTveya vPvB özelliklerini hariç tutarak)

Maddenin sınıflandırılması durumunda tahmini maruz kalma değerleriyle ilgili tüm risklerin (maddenin üretimi, bilinen kullanımları ve bunların sonucu olarak yaşam döngüsü aşamalarının tamamı için) kontrol edildiğinden emin olabilmek için bir maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu yapılması gerekmektedir. Uygulanabilir olduğunda sınıflandırılmamış maddeler için de DNEL türetilmelidir.

### B.7.1.2 DNEL belirlenmesi için KKDİK gereklilikleri

#### B.7.1.2.1 DNEL türetimi

Mümkün olduğunda DNEL(ler), kayda tabi olan yılda 10 ton veya üzerinde üretilen, ithal edilen veya kullanılan tüm maddeler için kimyasal güvenlik değerlendirmesinin (KGD) bir parçası olarak bulunmalıdır. DNEL(ler) Kimyasal Güvenlik Raporunda (KGR) belgelenmelidir. Maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonunun gerekli olduğu durumlarda DNEL;

* KGD’nin risk karakterizasyonu bölümünün parçası olarak kullanılabilir ve
* Güvenlik Bilgi Formu (GBF)’nin parçası olarak iletilebilir.

DNEL(ler)in türetimiyle ilgili olarak KKDİK diğer şeylere ilaveten her ilgili insan nüfusu için (örn. işçiler, tüketiciler ve çevre yoluyla dolaylı şekilde maruz kalan insanlar) ve olasılıkla hassas belli alt-nüfuslar için (örn. çocuklar, hamile kadınlar) ve farklı maruz kalma yolları için (oral, dermal, solunum) ve farklı maruz kalma süreleri için ayrı DNEL tanımlanması gerekebileceğini belirtir. DNEL belirlenirken, değerlendirmedeki belirsizlikler hesaba katılmalıdır (örn. farklı türleri içeren, insanlar arasında farklı hassasiyetleri içeren, veritabanı kalitesini içeren). Verilen bir maruz kalma durumu (yol, süre, sıklık) için DNEL bu verilerdeki ve maruz kalan insan nüfusundaki belirsizlik/değişkenlike açıklama getirmesi açısından “genel” bir Etki-Görülmeyen-Seviye olarak değerlendirilebilir.

Çalışma yerinde maruz kalma durumu için önceden belirlenmiş Mesleki Maruz Kalma Limitleri mevcut olabilir (MML). Belirli koşullar altında MML’ler ve/veya MML’in belirlenmesinde kullanılan bilgiler DNEL’lerin türetilmesi için kullanılabilir. Daha fazla bilgi için bkz. Ek R.8-12.

Her maruz kalma senaryosu için maruz kalma/DNEL karşılaştırması temelde özellikle de zararlılık verilerine sahip olmayan alt kullanıcılar için, RK için basit bir araç sunar. Herhangi bir maruz kalma senaryosu için, maruz kalma seviyeleri ilgili DNEL’i aşmadığı sürece insanlar için riskin yeterince kontrol edildiği kabul edilir.

#### B.7.1.2.2 DNEL türetilemediğinde

Bir sonlanma noktası için DNEL(ler)in türetilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bununla ilgili en bariz örnek, maruz kalma ile ilgili olarak test gerekmediği (detaylar için bkz. Bölüm R.5) ya da maddenin özelliklerinden dolayı test yapılmasının teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda test verisi olmamasıdır.

Daha önemlisi, bu durum;

* Bir madde etkisini eşik olmayan faaliyet modeli ile gösteriyorsa (örn. mutajenler ve genotoksik karsinojenler). Bu durumda genelde çok düşük maruz kalma seviyelerinde bile kalan risklerin dışarıda tutulamayacağı varsayılır. Buna göre potansiyel etkileri bulunmayan bir doz belirlenemez.
* Bir madde etkisini eşik faaliyet modeli ile gösteriyorsa ancak eldeki veri eşik değeri güvenilir şekilde belirlemek için yeterli değilse (örn. hassasiyet oluşturma ve tahriş); kendini gösterir

DNEL türetmek mümkün değilse KKDİK, KGD’nin risk karakterizasyonu bölümünde “maruz kalma senaryosu uygulanırken etkilerin önüne geçilebilmesi üzerine nitel bir değerlendirme yapılmasını” gerektirir.

**Nitel yaklaşımda** vurgulanan**,** ilgili insan nüfusu için maruz kalmanın yeterli şekilde kontrol edilip edilmediğinin, DNEL dışında bilgiler kullanarak, insan sağlığına etkisinin nitel olarak değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme daha sonra maruz kalma ve ilgili riskleri kontrol etmek için Maruz Kalma Senaryoları ile birlikte risk yönetiminin geliştirilmesi için kullanılacaktır.

Eşik olmayan etki için (örn. eşik olmayan karsinojenler), bir yarı-nicel elemanın bu nitel değerlendirmeye dahil edilmesi etkilerin önlenmesini değerlendirmek için faydalı olabilir. Bunun gibi durumlarda ve verilerin sağladığı varsayılarak, kayıt yaptıran bir DMEL (türetilmiş en düşük etki seviyesi) üretmelidir (örn. bir maruz kalma senaryosu için çok düşük öneme sahip bir referans risk seviyesi). Rehber dokümana uygun olarak türetilmiş DMELler mazur görülebilir bir etki seviyesi olarak görülmeli ve bu hiçbir potansiyel etkinin öngörülmediği bir seviye olmadığı unutulmamalıdır. Sadece düşük, olasılıkla teorik riske karşılık gelen bir maruz kalma seviyesini göstermektedir. DMEL, risk yönetim önlemlerini daha iyi hedeflemek için kullanılan riske dair referans değerdir.

DMEL yaklaşımı kalan risk oluşma ihtimali hesaplamak için kimyasal güvenlik değerlendirmesi hazırlanırken faydalı olacaktır. Bu tür bir değerlendirmeye bağlı olarak kayıt yaptıran, ilgili geçici maruz kalma senaryolarını gözden geçirerek maddeyi kullandığı ya da kullanmak için önerdiği yöntemi iyileştirmek durumunda kalabilir.

### B.7.1.3 DNEL / DMEL türetiminde göz önüne alınması gereken yönlerin genel görünüşü

KKDİK’te verilen özelliklere göre DNEL(ler)in türetimi için göz önüne alınması gereken birçok yön bulunmaktadır. Bunu yaparken uzmanlığa ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır.

**Veri gereklilikleri** DNEL türetimi, 10 t/y ve üzeri miktarlarda üretilen/ithal edilen/kullanılan maddelerin kimyasal güvenlik değerlendirmesi (KGD) için gerekmektedir. DNEL’lerin türetimi için elde bulunan tüm zararlılık bilgisinin değerlendirilmesi ve mümkün olduğunda, doz tanımlayıcılarının (N(L)OAEL, karşılaştırmalı değerlendirme dozu, vb) belirlenmesi gereklidir. Veri insanlarla çalışmalardan gelen gözlemlerden, deney hayvanlarıyla çalışmalardan (örn. 28/90 günlük tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları), in vitro çalışmalardan ve test-dışı kaynaklardan ((Q)SAR), çapraz okuma veya kimyasal kategorileri) gelebilir. Daha yüksek tonaj seviyelerinde daha sağlam değerlendirmeler sağlayan daha fazla toksikolojik bilgi istenildikçe DNEL(ler) her bir artan tonaj seviyesinde tekrar değerlendirilmelidir. Aynı gereklilik önemli yeni toksikolojik bilgiler bulundukça geçerli olacaktır.

**Belirsizlik/değişkenlik** KKDİK, toksisite verisi (çoğunlukla hayvan çalışmalarından elde edilen) ve gerçek insan maruz kalma durumu arasındaki farklılıkların, türler içinde ve arasındaki değişkenlik ve belirsizliği göz önüne alarak, değerlendirilmesini gerektirir. Bu farklılıkların ele alınması için değerlendirme faktörleri (DF) uygulanmalıdır. Uygulanan DFler sadece etki verisindeki belirsizlikler/değişkenlikler için geçerlidir, maruz kalma belirsizlikleri için geçerli değildir.

**Nüfuslar ve yollar** DNEL’lerin işçiler (dermal ve solunum ile maruz kalma) ve genel nüfus için (çevre yoluyla tüketiciler ve insanlar; dermal, solunum ve/veya oral yolla maruz kalma) türetilmesi gerekebilir. Ilgili ise, farklı yollarla birleşik maruz kalma durumlarının da değerlendirilmesi gerekebilir. Belirli şartlar altında belirli alt nüfuslar için DNEL’ler belirlenmesi gerekebilir, ör. çocukların belirli bir konuda yüksek derecede hassasiyeti ile ilgili olarak.

**Maruz kalma süresi** Maruz kalma senaryosuna bağlı olarak maruz kalma süresi tek bir olaydan bir yılda bir kaç gün/hafta/ay olarak değişebilir, hatta sürekli olabilir (ör. insanların çevre yoluyla maruz kalması durumunda). Maruz kalma süresi genelde ortaya çıkabilecek etki(ler) üzerinde bir etkisi olacağı için DNEL değerlerinin farklı maruz kalma süreleri için (DNELuzun süreli, DNELakut) türetilmesi gerekebilir. Böylece toksisite çalışmasındaki maruz kalma süresi ile maruz kalma senaryosundaki maruz kalma süresi mümkün olduğunca birbiri ile eşleştirilmiş olur.

**Sistemik ve lokal etkiler** Maddeye bağlı olarak, DNEL’lerin sistemik etkiler, lokal (dermal veya solunum) etkiler veya ikisi için birden oluşturulması gerekebilir.

**Birimler** Maruz kalma tahminleri genelde dış değerler (örn. Derideki madde miktarı ya da solunan havadaki konsantrasyon) olarak ifade edilir. DNEL bu yüzden, olağan değer olarak, karşılık gelen dış maruz kalma değerleriyle ifade edilmelidir. DNEL için ilgili dış doz birimleri dermal, oral ve solunum yoluyla maruz kalma için sırasıyla mg/kişi/gün, (ya da mg/cm2 vücut alanı/gün), mg/kg vücut ağırlığı/gün ve mg/m3’dür.

### B.7.1.4 DNEL değer(ler)inin türetimi

#### B.7.1.4.1 Doz tanımlayıcılarının tanımlanması ve faaliyet modeline karar verilmesi

Toksisite çalışmalarının değerlendirilmesinin bir parçası olarak ilgili sonlanma noktası ile ilgili doz tanımlayıcıları (NOAEL, NOAEC, BMD, LD50, LC50, T24) tanımlanmalıdır. Belirli bir sonlanma noktası için birden fazla ilgili ve geçerli çalışmadan (ör. farklı türlerde, farklı süreler için) gelen veri ve bu sonlanma noktası birden fazla doz tanımlayıcısı bulunabilir. Sonlanma noktasına özgü DNEL değeri için bu doz tanımlayıcılardan hangisinin en uygun olduğunu önceden bilmek mümkün olmadığı için, bu sonlanma noktası için en düşük DNEL’yi seçmeden önce, bazen sonlanma noktası başına birden fazla doz tanımlayıcı için DNEL değerleri bulmak uygun olabilir. Bu değerlendirme uzman görüşlerine, özellikle kanıt ağırlığı metodunun kullanımına bağlı olacaktır. Bu değerlendirmenin önemli bir bölümü faaliyet modeline karar verilmesidir.

* Eğer madde etkisini bir faaliyetin eşik modeli ile gösteriyorsa, bu sonlanma noktası için en uygun doz tanımlayıcısına göre bir DNEL türetilmelidir. Elde bulunan veri eşik değeri güvenilir bir şekilde belirlemeye izin vermiyorsa ve bu sebeple herhangi bir nicel doz tanımlayıcısı ve DNEL türetilemiyorsa, bir nitel/yarı-nicel yaklaşımı ele alınmalıdır (Bakınız bölüm B.7.1.6’ya).
* Eğer madde etkisini faaliyetin eşik olmayan modeli ile gösteriyorsa (örn. genotoksik karsinojenler) prensipte her türlü maruz kalma seviyesi risk taşır; bu yüzden etkisi olmayan bir doz oluşturulamayacaktır. Bu tür etkiler için, bölüm B.7.1.2.2’de belirtildiği şekilde, buna izin veren veri mevcutsa, nitel yaklaşımın bir parçası olarak DMEL türetilmelidir.
* Veriler bir DNEL yada DMEL bulunmasına izin vermiyorsa Bölüm B.7.1.6’da verilen nitel değerlendirme uygulanmalıdır.

Bir madde eşik ve eşik olmayan etkilere sahipse DNEL değerleri nitel yaklaşıma paralel olarak üretilmelidir.

#### B.7.1.4.2 Sonlanma noktasıya uygun olarak ilgili doz tanımlayıcılarının doğru başlangıç noktasına uyarlanması

Bazı durumlarda, doz tanımlayıcısı maruz kalma değerlendirmesine maruz kalma yolu, birimler ve/veya boyutlar açısından doğrudan uyumlu olmayacaktır. Bu durumlarda eşik değer etkisi için (ör. NOAEL) doz tanımlayıcının doğru bir başlangıç noktasına dönüştürülmesi gerekir (ör. düzeltilmiş NOAEL) (Bölüm R.8.4.2).

Bu durum aşağıdakiler için geçerlidir:

1) İnsanlar ve deney hayvanları arasında bir biyoyararlanım farkı varsa;

2) Hayvan doz tanımlayıcısı insan maruz kalma yolundan başka bir maruz kalma yolu içinse (yoldan-yola ekstrapolasyon gerektirecek şekilde);

3) İnsan ve deneysel maruz kalma koşulları arasında farklar varsa;

4) Deney hayvanları ile insanlar arasında solunum hacmi farkları varsa

#### B.7.1.4.3 Ilgili maruz kalma kalıbı için sonlanma noktasına özel DNEL(ler)in elde edilmesi için değerlendirme faktörlerinin düzeltilmiş başlangıç noktalarına uygulanması

DNEL’in hesaplanmasında bir sonraki basamak deneysel verinin gerçek insan maruz kalma durumuna eşleştirilmesinde belirsizliklere değinilmesidir (Bakınız Bölüm R.8.4).

Bütün bu belirsizlikler/farklar bağımsız olarak değerlendirme faktörleri (DF) ile ele alınmaktadır. İdeal durumda, her bir değerlendirme faktörü için değer, maddeye özgü bilgiye dayanmalıdır. Fakat çoğunlukla varsayılan değerlendirme faktörlerinin kullanılması gerekir.

**Türler arası farklılıklar** için varsayılan DF, insanların deney hayvanlarından daha hassas olduğu varsayımına dayanarak insanlarla deney hayvanları arasındaki hassasiyet farklılıklarını gösterir. Bu DF risk karakterizasyonu için insan verisinin başlangıç noktası olarak kullanıldığı durumlarda gerekli değildir.

İnsanlar genetik polimorfizm, yaş, cinsiyet, sağlık durumu ve beslenme durumu gibi birçok farklı biyolojik etkenden dolayı toksik etkilere farklı hassasiyetler gösteri. Bu **tür içi farklılıklar** insanlarda deney için yetiştirilen hayvanlara göre çok daha fazladır. Bu yüzden **genel bir nüfus** ya da bir **işçi nüfusu** arasındakibu farklılıların açıklanabilmesi için uygun olduğunda DF’lerin uygulanması gerekir.

Deneysel **maruz kalma süresi** ve değerlendirilen nüfus ve senaryo için maruz kalma süresi arasında farklara izin veren bir DF; a) deneysel NOAEL değeri genelde artan maruz kalma süreleri ile düşeceği b) artan maruz kalma sürelerinde başka ve daha ciddi beklenmeyen etkilerin oluşabileceği; göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. **Doz-cevap ilişkisi** için bulunan DF değerinin, deneydeki doz aralıklandırmasını, doz-cevap eğrisinin şeklini ve eğimini (çok eğik ve çok dik eğriler bir DF değerini destekleyebilir) ve LOAEL’de görülen etkinin sınırlarını ve şiddetini göz önüne almalıdır.

**Tüm veri tabanının kalitesi** üzerine bir DF, gerekçelendirildiği takdirde türetilen DNEL değeri içinde kalan olası belirsizlikleri telafi etmek için kullanılmalıdır. In vitro verisi, (Q)SAR, çapraz okuma veya kimyasal kategoriler gibi alternatif verilerden elde edilen NOAEL değerlerine (veya diğer doz tanımlayıcıları) özellikle önem verilmelidir.

**Genel değerlendirme faktörü** tek tek DF’lerin çarpımıyla bulunur. Ilgili maruz kalma kalıbı için sonlanma noktasıya özgü DNEL değerlerinin türetilmesi amacıyla (süre, sıklık, yol ve maruz kalan insan nüfusu) toplam DF , aşağıda verilen yönetemle, doğrudan düzeltilmiş doz tanımlayıcılarına uygulanmalıdır (NOAEL doz tanımlayıcısı olarak gösterilmiş şekilde):

*Sonlanma noktası- özgün DNEL = =*

### B.7.1.5 Eşik olmayan sonlanma noktasılar için DMEL(ler)in türetimi

Bu rehber doküman DMEL türetmek için uygulanabilecek iki (varsayılan) metodoloji göstermektedir (Bölüm R.8.5). “Doğrusal” yaklaşım ana hatlarıyla düşük endişeye sebep olan yaşam boyu kanser riskini temsil eden DNEL değerlerini ortaya çıkarır. “Büyük Değerlendirme Faktörü” yaklaşımı toplumsal sağlık bakış açısından düşük endişe içeren benzer DMEL verilerini ortaya çıkarır. Eldeki veriye bağlı olarak DNEL türetilmesi için daha karmaşık metotlar uygulanabilir. Bu tür alternatif metotların seçimi için gerekçe sunulabilmelidir.

#### B.7.1.5.1 “Lineerize” yaklaşım

Bu DMEL türetim yaklaşımı tümör oluşumu ve maruz kalma arasında bir lineer doz cevap varsayımı kullanılarak oluşturulur. Lineer yaklaşımın bu unsuru *yüksekten düşüğe ekstrapolasyon* değerlendirme faktörü ile birleştirilmiştir. T25 (hayvanların %25’inde tümör oluşturan doz) lineer türetim için başlangıç noktası olarak varsayılan doz-tanımlayıcı olarak kullanılmalıdır. Gerekli olduğunda, ilgili doz tanımlayıcı(ları) doğru başlama noktasına göre yukarıda DMEL türetimi için anlatıldığı gibi uyarlanılır; ama mesleki ve yaşam boyu maruz kalma durumları arasındaki farklar için ilave değerlendirme de gerçekleştirilir. Değerlendirme faktörleri prensip olarak yukarıdaki gibi değerlendirilmelidir ama pratikte genelde sadece metabolik oran (allometrik ölçekleme) için değerlendirme faktörü uygulanmalıdır (lokal tümörler ve havadaki konsantrasyon olarak ifade edilmiş bir solunum DMEL değeri türetmek için bir solunum çalışmasının başlangıç noktası olarak kullanılması hariç).

Önceki basamaklar (başlama noktasının düzeltilmesi ve değerlendirme faktörlerinin uygulanması) ilgili (örn. yol ve emilim ile ilgili olarak) insan eşdeğer yaşam boyu günlük doz değerini HT25 (‘İnsan T25’) sağlamalıdır. *Yüksekten düşüğe ekstrapolasyon* basamağı DMEL değerine ulaşmak için bir sonraki basamaktır, ör. düşük endişe oluşturan bir risk seviyesini temsil ettiği kabul edilen maruz kalma seviyesini temsil eden maruz kalma seviyesi (eşik olmayan karsinojenler için artık kanser riski olmayan bir doz seviyesi tanımlanamayacağı kabul edilmelidir). Eğer doz tanımlayıcı olarak bir “bench-mark” doz (BMD10 – hayvanların %10’unda tümör verdiği oluşturduğu varsayılan türetilmiş doz) olarak kullanılırsa biraz daha yüksek bir ekstrapolasyon faktörü kullanılmalıdır.

**Tablo B.-7-1:** DMEL değeri türetilmesi için kullanılan yüksekten düşük doza risk ekstrapolasyon faktörleri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Yüksekten düşük doza ekstrapolasyon faktörü** | | **Sistemik tumor varsayılan değeri**  T25 için ; BMD10 için |
| Yüksekten düşük doza ekstrapolasyon | Ör. durumunda: - 10-5 risk  10-6 risk | 25.000; 10.000  250.000; 100.000 |

Örneğin maruz kalmış 100.000 kişide bir kişide kanser riski için DMEL (başlangıç noktası olarak T25’e dayanarak) aşağıdaki gibi türetilir:

DF değerlendirme faktörü için ve AÖ algometrik ölçekleme için kullanılan kısaltmadır. Detaylar Bölüm R.8’de açıklanmaktadır. 10-5 ve 10-6 kanser risk seviyeleri sırasıyla işçiler ve genel nüfus için DMEL belirlenirken uygun kabul edilebilir risk seviyeleri olarak görülebilir.

#### B.7.1.5.2 “Büyük Değerlendirme Faktörü” yaklaşımı (“EFSA” yaklaşımı)

Karsinojenik riskleri karakterize etme ve değerlendirme yaklaşımı doz tanımlayıcısının lineer ekstrapolasyonu yerine, birçok değerlendirme faktörünün başlangıç noktasına uygulanmasını içerir ve BDML 10’u (BDM 10’un alt güvenilirlik sınır değeri) tercih edilen doz tanımlayıcısı olarak kullanır. Doz tanımlayıcısı gerekli olduğunda modifiye edilir ve düzeltilmiş doz tanımlayıcısı sırasıyla 10.000 (genel nüfus için) veya 5000 (işçiler için) toplam değerlendirme faktörüne bölünür.

Bu tür büyük değerlendirme faktörlerinin nasıl türetildiği hakkında daha fazla detay için bölüm R.8’e bakınız. Genel nüfus için bu prosedür ile BDML10düzeltilmiş’dan nasıl DMEL değerine ulaşıldığı aşağıda verilmektedir:

DMEL = =

### B.7.1.6 Bir sonlanma noktası için doz tanımlayıcısı olmadığında nitel yaklaşım

Bir sonlanma noktası için güvenilir bir doz tanımlayıcısı tanımlanamadığında daha nitel bir yaklaşım seçilmek zorundadır. Bu akut toksisite, tahriş/korozyon, hassaslaştırma ve mutajenite/karsinojenite için gerekli olabilir. Bu durumda madde potansiyelinin nitel göstergeleri riskin kontrolü için, risk yönetim önlemleri (RYÖ) ve işletim koşulları (İK) ile maruz kalma senaryoları geliştirilmesi için kullanılır. Bölüm E, maruz kalma senaryosu geliştirilmesini zararlılık doğası ve şiddeti ile orantılı olacak bir şekilde bağlantı kuracak bir yaklaşım açıklar. Bu DNEL değerlerinin türetilemediği durumlarda risklerin yönetiminin zarar boyutunun arttığı durumda risk yönetiminin daha da sıkılaştırılması gerektiği prensibine göre işler. (Risk karakterizasyonu hakkında daha fazla detay için Bölüm R.8.6 ve Bölüm E’ye bakınız)

### B.7.1.7 İlgili maruz kalma kalıpları için başlıca sağlık etkilerinin seçimi

Sonlanma noktasına özgü DNEL(ler) veya DMEL(ler)in türetimini ve DNEL/DMEL belirlenemeyen sonlanma noktasıların nitel tanımlamalarını takiben başlıca sağlık etkisi/etkileri ve karşılık gelen kritik DNEL/DMEL(ler) seçilecek ve/veya kuvvetin nitel tanımı belirlenecektir (Bölüm R.8.7 ve Bölüm E).

Devamında kısaca kritik DNEL/DMEL’lerin seçilmesine değinilir. DNEL/DMEL’lerin elde edilemediği sonlanma noktasılar için nasıl yaklaşım uygulanması gerektiği hakkında daha fazla detay bölüm R.8 ve bölüm E’de anlatılmaktadır.

(Yarı-)Nicel risk karakterizasyonu için kullanılan kritik DN(M)EL ilgili nüfus/yol/maruz kalma kalıbı birleşimi için elde edilen en düşük DN(M)EL değeri olmalıdır.

Seçilen DNEL’ler veya DMEL’ler daha sonra maruz kalma senaryolarıyla ilgili olan maruz kalmalar için kullanılmalıdır. **Sistemik, uzun dönem etkiler** için beş DN(M)EL ilgili olabilir (maruz kalma yollarına ve maruz kalan nüfusa bağlı olarak). Çoğu durumda, uzun dönem DNEL değerleri işçilerle ilgili dermal ve solunum maruz kalma yolları için gerekecektir. Ek olarak madde tüketicilere sunulan ürünlerde bulunuyor veya çevreye salınıyor ve bu çevrede bir çevresel kirletici olarak bulunuyorsa üç tane ek DNEL değeri gerekebilir.

En yüksek maruz kalma potasiyeli olan bazı maddeler için, daha kısa dönemli yüksek seviyede maruz kalma, uzun dönem DNEL değerinin çok üzerinde olabileceğinden dolayı uzun dönem DNEL değerleri (ör. bir çalışma günü boyunca *orta seviyeye* uygunolacak) akut sistemik etkilere karşı yeterli seviyede koruma sağlamayabilir. Bir kural olarak bu durum gerçek en yüksek maruz kalma seviyesi günlük ortalama maruz kalma seviyesini geçtiği durumlarda geçerli olabilir. Bu durumda bir DNELakut değeri elde edilmeli ve insanların karşılaşabileceği en yüksek maruz kalma seviyeleri ile ilgili olarak değerlendirilmelidir. Normalde bu değerler solunum için bir işçi-DNELakut değeri içerecektir; ama aynı zamanda tüketiciler için ve teorik olarak diğer maruz kalma yollarında da geçerli olabilir

**Hem akut hem de uzun dönemli lokal etkilerle** ilgili olarak, işçiler içindermal ve solunum yoluyla maruz kalan genel nüfus için DNEL değerleri belirlenmesi gerekebilir (ör. dört lokal DNEL değeri).

**Tablo B-7-2:** Sonlanma noktasına özgü DNEL/DMEL değeri türetilmesinin özetlenmesi

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sonlanma noktası** | **Nicel doz tanımlayıcısı1**  **(uygun birim) veya nitel değerlendirme** | | **Düzeltilmiş doz tanımlayıcısı (uygun birim)** | | **Uygulanan**  **Genel**  **DF** | **Sonlanma noktasına özgü DNEL/DMEL (uygun birim)** | |
|  | Lokal etki | Sistemik etki3 | Lokal 2 | Sistemik3 |  | Lokal 2 | Sistemik3 |
| Sonlanma noktası (…toksisite)  -oral  -dermal  -solunum |  |  |  |  |  |  |  |

1 Ilgili nüfusu seçiniz

2 Birimler solunum için mg/m3 ; ve deri için mg/cm2 ,mg/kişi/gün (örn. gerçekte maruz kalan vücut alanının cm2 başına biriken miktarla çarpılmasıyla hesaplanır) veya dermal maruz kalma için konsantrasyon ölçümü

3 Birimler solunum için mg/m3, oral ve dermal maruz kalma için mg/kg va/gün’dür.

Bu yüzden, genel olarak, (yarı)-nicel prosedür; mevcut çalışmalara dayanan bir doz tanımlayıcısı elde etmek (sütun 2), uygun birim için düzeltmek (sütun 3), genel değerlendirme faktörünü hesaplamak (sütun 4) ve son olarak son DNEL/DMEL değerini elde etmek için doz tanımlayıcısını DF’ye bölmeyi (sütun 5) içerir. Bu hesaplama lokal ve sistemik etkiler için ve ilgili maruz kalma yolları için yapılmalıdır.

Bölüm E, nitel ve/veya (yarı-)nicel doz-cevap bilgisine dayanarak nasıl nicel Risk Karakterizasyonu yapılabileceğini detaylı olarak açıklamaktadır.

## B.7.2 Çevre için Öngörülen Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon (PNEC)

Bu bölüm PNEC değeri türetilmesi (Bölüm 7.2.1) için genel prensipleri açıklayan bir giriş bölümü ve devamında türetilebilen her bir tür PNEC değeri için bir bölüm içermektedir (bölüm B.7.2.2’den B.7.2.7’ye).

### B.7.2.1 PNEC değeri türetilmesi için genel prensipler

Amaç

Belirli bir çevresel kompartman uzun ve kısa dönem maruz kalmaları için Öngörülen Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon’unu türetmek (PNECkomp).

Altyapı

PNEC bir kimyasalın herhangi bir kompartmanda sahip olduğu ve bu değerin altında sucul bir ekosistem ve organizmaları üzerinde uzun ve kısa dönem maruz kalma durumunda kabul edilemeyen etkilerin olasılıkla görülmeyeceği konsantrasyon değeridir. PNEC ideal olarak laboratuvar testleri veya test-dışı metotlarla elde edilmiş söz konusu kompartmanda yaşayan organizmalar için elde edilen toksisite verilerinden türetilir. Fakat, eğer belirli bir kompartman için organizmalar hakkında herhangi bir deneysel veri yoksa (örn. Toprak için) bir PNEC değeri sucul organizmalarda yapılan testlerin sonuçlarına bağlı olarak tahmin yürütülebilir.

Temel olarak sucul toksisite üzerine bilgi üretilen veya ithal edilen madde miktarına bağlıdır. Normalde bir madde 10 t/y miktarından fazla, 100 t/y’den az üretiliyor ya da ithal ediliyorsa 3 farklı trofik organizma seviyesi/ grubunu (algler, omurgasızlar, balıklar) temsil eden organizmalar için kısa-dönem toksisite verisi bulunabilecektir; ama bazen başka organizma gruplarından veya uzun dönem toksisiteden de veri elde edilebilir. Daha yüksek tonajlar için genelde daha fazla veri bulunabilecektir. (cf, KKDİK, Ek 7-10)

Ekosistemlerde çeşitlilik çok olduğu ve laboratuvarda az miktarda tür kullanıldığı için ekosistemlerin kimyasallara laboratuvardaki tekil organizmalardan daha hassas olacağı düşünülmektedir. Bu yüzden, test sonuçları risk değerlendirmesi için doğrudan kullanılmaz ve PNEC değerinin ekstrapolasyonu için temel olarak kullanılır.

Ekstrapolasyon metotları sucul ve toprak ortamlarındaki kimyasallar için PNEC değerleri tahmin edilmesi amacıyla geliştirilmiştir. İki tip ekstrapolasyon metodu bulunmaktadır: değerlendirme faktörü metotları ve hassasiyet dağılım metotları

*Değerlendirme faktörü metotları*

Bu metotların genel prensibi bir laboratuvar testinden gelen sonucun uygun bir değerlendirme faktörüne bölünmesidir (DF). Mevcut veri ne kadar azsa değerlendirme faktörü o kadar yüksektir. PNEC değerleri toksisite için en düşük değerin ilgili değerlendirme faktörü ile bölünmesi ile elde edilir. (kısmen ölümcül bir parametre için EC10/NOEC olarak ifade edilen) Uzun dönem testlerin sonuçları kısa dönem testlerin (EC/LC50) sonuçlarına tercih edilir; çünkü bu tür sonuçlar organizmaların tüm yaşam döngülerine dair çok daha gerçekçi bir resim çizer.

Bu değerlendirme faktörlerinin büyüklüğünü belirlerken tek-tür laboratuvar verisinden çok-türlü ekosisteme ekstrapolasyon yapmak için birçok etken değerlendirilir:

* Toksisite verisinin laboratuvar-içi ve labortauvarlar–arası çeşitliliği;
* Tür-içi ve türler-arası çeşitlilikler (biyolojik çeşitlilik);
* Kısa dönemden uzun döneme toksisite ekstrapolasyonu;
* Laboratuvar verisinden saha etkisine ekstrapolasyonu

*Hassasiyet dağılım metotları*

Türler arası hassasiyet dağılımının matematiksel bir açıklaması için yeterli bilgi varsa bu bir ekosistemdeki türlerin yüksek çoğunluğu için düşük maruz kalma konsantrasyonu elde etmekte kullanılabilir.

Hassasiyet dağılım metotları istatistiksel hesaplamalara dayalıdır ve farklı taksonomik gruplardan gelen türlerden (en az 8 tür) deneysel olarak hesaplanmış (en az 10 deney) PNEC değerlerine gerek duymaktadır. Bu metotlar, ekosistemdeki türlerin belli bir yüzdesini (örn. %95) toksik etkilere karşı koruyacağı varsayılan bir konsantrasyon hesaplanmasını hedefler.

Hassasiyet dağılım metotları için varsayımlar ve gereklilikler detaylı olarak açıklanmaktadır (R.10.3.1.3). Eldeki veriler bu gereklilikleri karşılmadığında (ki durum çoğunlukla böyledir) değerlendirme faktörleri metodu uygulanmalıdır. Bu yüzden değerlendirme faktörü metotları bu dokümanda en sık olarak kullanılan ve anlatılan metotlardır. Hassasiyet dağılım metotları hakkında detaylı bilgi Bölüm R.10.3.1.3’te bulunabilir.

Değerlendirme basamakları

Tipik yaklaşım DF metodunu uygulamak olacaktır. Bu yüzden aşağıdaki değerlendirme basamakları uygulanacaktır:

* Çevresel kompartman için, her bir trofik organizma seviyesi/ grubu için kilit çalışmalar seçilir
* En hassas trofik organizma seviyesi/ grubu bulunur ve içinde en düşük etki konsantrasyonuna sahip tür seçilir
* Elde bulunan bilginin bir fonksiyonu olarak uygun değerlendirme faktörü tanımlanır.
* PNECkomp türetmek için en düşük etki konsantrasyonu değerlendirme faktörüne bölünür.

Hesaplama

PNEC’nın bulunması için takip eden genel denklem kullanılabilir:

PNECkomp =

Girdi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Tanım** | **Kaynak** |
| Min{ECkomp} | Kompartmandaki organizmalar için en düşük geçerli etki konsantrasyonu, örn. Kısa dönem toksisite için EC50 veya LC50 veya uzun dönem toksisite için EC10/NOEC, genelde [mg/L] veya [mg/kg] olarak verilir | Teknik Dosya [cf. Mad. 10 (a) (vi) ve (7)] |
| DF | Elde bulunan toksisite bilgisine bağlı olarak büyüklüğü değişen değerlendirme faktörü | Bölüm R.10.3.1 |

Çıktı

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Tanım** | **Kaynak** |
| PNECkomp | Söz konusu kompartman için Öngörülen Etki Gözlenmeyen Konsantrasyon genelde [mg/L] veya [mg/kg] şeklinde verilir | Risk değerlendirmesi |

### B.7.2.2 Tatlısu için PNEC türetimi

Elde bulunan sucul organizma verilerine bağlı olarak; sucul kompartmanda yaşayan organizmaları korumak amacıyla tek-tür toksisite testlerini bir PNEC değerine ekstrapole etmek için değerlendirme faktörleri seçilir. Aşağıdaki trofik seviyelerin tatlısu ve deniz ortamı için ayrımı yapılır:

* Algler (birincil üreticiler)
* Omurgasızlar / su piresi (birincil tüketiciler)
* Balıklar (ikincil tüketiciler)
* Diğer türler (örn. ayrıştırıcılar)

Var olan ekotoksisite verisine bağlı olarak kullanılacak belli değerlendirme faktörleri Bölüm R.10.3.1’de verilmektedir.

|  |
| --- |
| **Örnek:**  10 ve 100 ton arası üretilen (ek 8 gereklilikleri) bir madde için dosya takip eden ekotoksisite verilerini içermektedir:  Algler: *Scenedesmus subspicatus* EC50 (72 saat) *=* 10 mg/L  Omurgasızlar: Daphia magna EC50 (48 saat) = 1mg/L  Balıklar: Pimephales promelas EC50 (96 saat) = 0.8 mg/L  Bu durumda sadece kısa-dönem ekotoksisite verisi bulunmaktaadır. En hassas trofik seviye balıklar için EC50 (96 saat) = 0.8 mg/L (=min {EChsu})  R.10.3.1.2’ye göre üç trofik seviyede elde sadece kısa dönem toksisite verisi bulunduğunda kullanılması gereken değerlendirme faktörü 1000’dir.  PNECsu = 0.8/1000 = 0.0008 mg/L = 0.8 µg/L |

Eğer hayat döngüsünün bir bölümü için aralıklı salınım tanımlanırsa bu bölüm için sadece kısa dönem etkiler risk karakterizasyonunda göze alınmalıdır (sadece sucul kompartman için). Aralıklı salınım “aralıklı, sadece sık tekrarlanmayan ör. ayda bir seferden az ve 24 saatten fazla olmayan” olarak tanımlanmaktadır (bölüm R.16.2.1.5). Bölüm R.10.3.3’te belirtildiği gibi spesifik değerlendirme faktörleri eldeki kısa dönem toksisite verileri için uygulanmalıdır.

### B.7.2.3 Deniz suyu için PNEC türetimi

Deniz suyu için PNEC türetiminde farklı değerlendirme faktörleri kullanılmaktadır. Deniz ortamında takson çeşitliliği, tatlısuyla karşılaştırıldığında, türlerin hassasiyetinde daha geniş bir dağılımla sonuçlanabilir. Elde sadece tatlısu veya tuzlusu algleri, kabuklular ve balıklar hakkında veri bulunduğunda tatlısu için PNECsu türetiminde kullanılandan daha büyük bir değerlendirme faktörü kullanılmalıdır. Daha yüksek değerlendirme faktörü ekstrapolasyonda daha yüksek belirsizliği yansıtır. Elde saha fazla deniz taksonomik grubu için veri bulunduğunda; ör. yumuşakçalar, rotiferler ve ekinodermler, ekstrapolasyondaki belirsizlikler azalır ve bir veri setine uygulanan değerlendirme faktörünü azaltabilir.

Kullanılacak olan spesifik değerlendirme faktörleri Bölüm R.10.3.2.3’te verilmiştir.

### B.7.2.4 Çökelti ve toprak için PNEC türetimi

PNECçökelti/toprak elde bulunan verilere göre iki farklı yolla türetilebilri.

* Çökelti/toprakta yaşayan organizmalarla yapılan test sonuçları
* Elde sadece sucul (pelajik) organizmalar için toksisite verileri (test veya test-dışı metotların sonuçları) bulunduğunda Denge Dağılım Metodunun (EPM) kullanılması

PNECçökelti/toprak çoğunlukla önce EPM kullanılarak türetilir. Çökelti/toprakta yaşayan organizmalarla yapılmış testler sonucunda toksisite verileri elde edilmesi oldukça seyrektir. Sadece sucul organizmalar için veri bulunuyorsa, PNECçökelti/toprak değeri, pelajik ve çökeltide yaşayan organizmaların hassasiyetinin karşılaştırılabileceği varsayımı ile tahmin edilir. Ama çökelti/toprakta maddenin bulunurluğu, maddenin çökeltiye/toprağa (organik maddesine) emilimden dolayı azalacaktır. Dağılım hesaplamaları, dengenin elde edildiği varsayımıyla birlikte kullanılır. Hangi yaklaşımın kullanılacağı ya da yaklaşımların her ikisinin de kullanılıp kullanılmayacağo konusunda belirleyici etken, çökeltide yaşayan organizmalar hakkındaki mevcut verilerdir.

Denge Dağılım

Sadece sucul organizmalarla ilgili veriler bulunabiliyorsa PNECçökelti/toprak denge dağılımdan hesaplanacaktır.

* PNECsu veya deniz çökeltisi söz konusu ise PNECdenizsuyu bulunması
* Çalışma kapsamında Koc (kilit çalışma) bulunması
* Çökelti ve koşulların standart karakteristiklerinin kullanılması
* Aşağıda verilen denkleme göre hesap yapılması

Tatlısu ve deniz kompartmanı için PNECçökelti hesaplanırken aşağıdaki denklem kullanılmalıdır:

PNECçökelti = (0.783+0.0217\*Koc)\*PNECsu

PNECçökelti %10 katı ve %10 organik karbon içeren yeni çökmüş askıda katı madde olarak standart çökeltiler için uygulanabilir.

PNECtoprak hesaplanması için aşağıdaki denklem kullanılmalıdır:

PNECtoprak = (0.174+0.0104\*Koc)\*PNECsu

PNECtoprak ,içinde %60 katı, %20 su ve %20 hava bulunan standart toprak ve içinde %2 organik karbon bulunan toprak katı maddeleri için kullanılabilir.

Değerlendirme faktörü metodu

Eğer çökelti veya toprakta yaşayan organizmalar hakkında veri mevcutsa tipik yaklaşım bölüm B.7.2.1’de anlatıldığı gibi çökelti için bölüm R.10.5.2.2’de ve toprak için R.10.6.2’de verilen değerlendirme faktörleri kullanılarak değerlendirme faktörü metodunun kullanılmasıdır.

### B.7.2.5 Atık su arıtma tesisi için PNEC türetimi

PNECmikro-organizma bir kimyasalın suda sahip olduğu ve bu değerin altında atık su arıtma tesislerindeki mikro-organizmaları üzerinde sürekli (uzun dönem) maruz kalma durumunda bile kabul edilemez etkilerin olasılıkla görülmeyeceği konsantrasyon değeridir.

PNECmikro-organizma normalde laboratuvar testleri ya da test-dışı metotlarla elde edilmiş aktif çamur içindeki mikro-organizmalar için bulunan toksisite verilerinden türetilir. Aktif çamur solunum inhibisyon testi sonuçlarının bulunabilir olduğu varsayılmaktadır. Başka veriler bölüm R.10.4’te anlatıldığı gibi bulunabilir.

PNECmikro-organizma belirlemek için kullanılan değerlendirme faktörleri bölüm R.10.4.2’de verilmektedir.

### B.7.2.6 Hava kompartmanı için PNEC türetimi

Standartlaştırılmış bir prosedür bulunmasa da biyotik ve abiyotik etkiler düşünüldüğünde (bölüm R.10.7’ye bakınız) hava kompartmanı etki verilerini değerlendirmek için (ör. organizmaların gaz halindeki maddelere maruz kalması) birçok seçenek vardır.

### B.7.2.7 Yırtıcılar ve üst yırtıcılar için PNEC türetimi

Biyobirikimli ve düşük bozunurluğa sahşp maddeler besin zincirlerinde birikebilir ve zamanla yırtıcı balıklar, kuşlar ve memelilerde ((üst) yırtıcılar adı verilen) besin zincirinin üst seviyelerinde, insan da dahil olmak üzere toksik etkilere sebep olabilir. Bu etkiye ikincil zehirlenme denmektedir.

Özellikle ikincil zehirlenmeye yol açan, besin zincirleri boyunca yer alan alım göz önüne alınmalıdır ve ikincil zehirlenmenin değerlendirilmesi için bir strateji geliştirilmiştir. Bu strateji PECkomp’u, kimyasalın doğrudan alımını ve yaşayan organizmaların besinlerindeki konsantrasyonunu ve kimyasalın memeli ve kuşlarda toksisitesini dikkate alır. Bu temelde besin zinciri su/toprak → yaşayan organizmalar → yırtıcı → üst yırtıcı memeli ya da kuş boyunca alım ile ortamdaki kuşlar ve memeliler üstündeki olası etkileri tahmin edilir. Besin zinciri uzunluğu söz konusu kompartmana bağlıdır.

Bu şekilde, eğer maddenin biyobirikim potansiyeli varsa düşük bozunurluğa sahipse, maddenin daha yüksek organizmalarda biriktiği takdirde toksik etkilere yol açma potansiyelinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme memeli toksisite verisi temel alınarak yapılan sınıflandırma üstüne temellendirilmektedir; ör. BHOT sınıflandırması (tekrarlı maruz kalma) kategori 1 veya 2 (H372 tekrarlı veya uzun maruz kalma sonucu organlara zarar verir”, H373 “tekrarlı veya uzun maruz kalma sonucu organlara zarar verebilir”) üreme için toksik kategorisi 1A,1B veya 2 (H360F “doğurganlığa zarar verebilir”, H360D “doğmamış çocuğa zarar verebilir”, H362 “süt çocuğuna zarar verebilir”). Durum bu şekildeyse ikincil zehirlenmenin detaylı değerlendirilmesi yapılmalıdır.

İkincil zehirlenmenin değerlendirilmesi kademeli bir süreçtir:

1. Maddenin biyobirikim potansiyelinin değerlendirilmesi

BCF veya Log Kow ve bozunurlukla ilgili bilginin harmanlanması

Aşağıdaki kriterlerle karşılaştırma

* Log Kow ≥3; **veya;**
* BCF ≥ 100
* **Ve** hidroliz (yarı-ömür 12 saatten az) veya kendinden biyobozunurluk gibi azaltıcı bir özelliğin bulunmaması

Bu özellikler karşılanıyorsa bir sonraki basamağa geçilir.

2. Besindeki etkinin gözlenmediği konsantrasyonun hesaplanması (PNECOral,yırtıcı)

Tipik yaklaşım DF metodunun uygulanması olacaktır. Genel değerlendirme basamakları aşağıdaki gibidir:

* Çevresel kompartman için kuşlar veya memeliler için elde bulunan oral toksisite verisi arasından kilit çalışmalar seçilir (ör. besin ile ve oral yolla maruz kalma ile ilgili bilgi veren toksisite çalışmalarından elde edilen verinin toplanması, tercihen ör. ölüm, üreme veya büyüme üzerine NOEC değerlerinin verildiği uzun dönem çalışmaları)
* Toksisite verilerinin NOAEL olarak verildiği durumlarda bu NOAEL değerlerinin dönüşüm faktörleri kullanılarak NOEC değerlerine dönüştürülmesi gereklidir; bu faktörler üstünde çalışılan kuş ve memeli türüne bağlıdır. Dönüşüm faktörleri Bölüm R.10.8 Tablo R.10-12’de verilmektedir
* En düşük etki konsantrasyonuna sahip organizma grupları arasından kilit çalışma tanımlanır
* En düşük LC50kuş, NOECkuş veya NOECmemeli değeri veren çalışma tanımlanır. Bu TO10oral olacaktır.
* Elde bulunan bilginin bir fonksiyonu olarak uygun değerlendirme faktörü tanımlanır (DF). Değerlendirme faktörleri Bölüm R.10.8’de verilmektedir.
* PNECoral,yırtıcı türetilmesi için en düşük etki konsantrasyonu değerlendirme faktörüne bölünür.

Aşağıdaki denklemler PNECoral,yırtıcı türetilmesinde kullanılabilir.

NOECoral,yırtıcı = NOAELoral,yırtıcı \* CONVyırtıcı

PNECoral,yırtıcı = TO10oral,yırtıcı / DForal,yırtıcı

Girdi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Tanım** | **Kaynak** |
| PECkomp | Sulu fazda öngörülen konsantrasyon | [Maruz kalma sonucu hesapları] |
| log Kow | Dağılım katsayısı oktanol/su | Dosya |
| NOAELoral,yırtıcı | Memeli veya kuşlar üstüne yapılan besin yolu ile veya oral toksisite çalışmalarından en düşük geçerli etki konsantrasyonu, genelde [mg/kg va/day] | Dosya |
| NOECoral, yırtıcı | [mg/kg food] biriminde verilmiş memeli veya kuşlar üstüne diyetsel veya oral tol toksisite çalışmalarından en düşük geçerli etki konsantrasyonu  Memeli veya kuşlar üstüne yapılan besin yolu ile veya oral toksisite çalışmalarından en düşük geçerli etki konsantrasyonu, [mg/kg besin] | Dosya [ya da NOAELyırtıcıdan hesaplanır] |
| TO10oral, yırtıcı | En düşük LC50kuş, NOECkuş veya NOECmemeli | Dosya [ya da yukarıdan NOECoral,yırtıcı] |
| DForal, yırtıcı | Varolan toksisite bilgisi miktarı ve tipine bağlı olarak büyüklüğü değişen değerlendirme faktörü | Bölüm R.10.8.2 Tablo R.10-13 |

Çıktı

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Tanım** | **Kaynak** |
| PECoral | yem/besin içinde öngörülen konsantrasyon, [mg/kg] olarak | İkincil zehirlenme için risk değerlendirmesi |
| PECoral, yırtıcı | yem/besin içinde Öngörülen Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon, genelde [mg/kg] olarak | Toprak kompartmanı için risk değerlendirmesi |

# B.8 MARUZ KALMA DEĞERLENDİRMESİ KAPSAMI

## B.8.1 Bölümün arka planı ve amacı

KKDİK Madde 15(1) ve (4)’e göre 10 ton/yıl veya üzerindeki miktarlarda üretilen veya ithal edilen kayda tabi maddelerin ve kayıt yaptıranın zararlılık değerlendirmesinde; SEA Yönetmeliğinde listelenen zararlılık sınıfları veya kategorilerinden herhangi birindeki sınıflandırma kriterlerini karşıladığını zararlılık değerlendirmesinde belirttiği maddeler için maruz kalma değerlendirmesi ve ek olarak risk karakterizasyonu yapılmasını gereklidir. Sınıflar ve kategoriler aşağıdaki gibidir:

**■** zararlılık sınıfları 2.1’den 2.4’e, 2.6’den 2.7’ye, 2.8 tip A ve B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 kategoriler 1 ve 2, 2.14 kategoriler 1 ve 2, 2.15 tipler A’dan F’ye.

**■** zararlılık sınıfları 3.1’den 3.6’ya, 3.7 gelişme ve cinsel işlev ve doğurganlıkta beklenmeyen etkiler, 3.8 uyuşturucu etkiler dışındaki etkiler, 3.9 ve 3.10.

**■** zararlılık sınıfı 4.1:

**■** zararlılık sınıfı 5.1;

**■** veya PBT, vPvB özellikler.

Bu sınıflar, kategoriler ve özellikler buradan itibaren “Madde 15(4) zararlılık sınıfları, kategorileri veya özellikleri” olarak tanımlanacaktır.

Bu temelde, bir madde için maruz kalma ve risk karakterizasyonunun gerekli olduğuna karar verildiği takdirde bir sonraki basamak maruz kalma değerlendirmesinin kapsamını belirlemek olacaktır. KKDİK Ek 1’e göre maruz kalma değerlendirmesi KKDİK Ek 1’in 1’den 4’e kadar olan bölümleri arasında tanımlanmış olan **tüm** zararlılıkları kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Açıklık getirmek amacıyla maruz kalma değerlendirmesi gerektiren bu tip tanımlanmış zararlılıklar üçe ayrılmaktadır:

* Hakkında sınıflandırma kriterleri ve maddenin bu kriterlere uyduğunu destekleyecek bilgi olan; bu sebeple de maddenin sınıflandırılmış olduğu zararlılıklar;
* Hakkında sınıflandırma kriterleri ve maddenin bu kriterlere uyduğunu destekleyecek bilgi olan, ancak etkilerin şiddetinin sınıflandırma kriterlerinin altında bulunduğu; bu sebeple de maddenin sınıflandırılamadığı zararlılıklar;
* Hakkında herhangi bir sınıflandırma kriteri bulunmayan ama maddenin belli zararlılık özellikleri olduğu bilinen zararlılıklar.

Özellikle sınıflandırılmamış vakalar için zararlılık tanımlamasını göstermek amacıyla OECD tarafından yapılan zararlılı tanımını değerlendirmek faydalı olacaktır: zararlılık tanımı “bir ajanın organizmalarda, sistemlerde ya da (alt)nüfuslarda doğasından gelen kapasite olarak sebep olabileceği beklenmeyen etkilerin türleri ve doğaları”[[3]](#footnote-3)4 nı karşılamalıdır. Beklenmeyen etki “bir organizma, sistem ya da (alt) nüfusun morfoloji, fizyoloji, büyüme, gelişim, üreme veya yaşam süresinde kendi sonucu olarak işlevsel kapasitede bozulma, ilave stresin yerini doldurma kapasitesinde bozulma ya da diğer etkilere hassasiyette bir artışa sebep olacak değişiklik” demektir[[4]](#footnote-4).

Buna ek olarak, KKDİK, Ek 1’de maruz kalma değerlendirmesinin bir maddenin üretimi ve bilinen kullanımlarının sonucu olarak gelen tüm hayat döngüsü basamaklarını kapsamasını gerektiği açıklanmaktadır.

Her bir yaşam döngüsü evresi için maruz kalma değerlendirmesi yukarıda anlatıldığı gibi kimyasal güvenlik değerlendirmesinin birinci bölümü olarak gerçekleştirilen zararlılık değerlendirmesinde **tanımlanmış zararlılıklarla** ilgili olan tüm maruz kalmaları kapsamalıdır.

Maruz kalma değerlendirmesinin amacı maddenin güvenli kullanımını sağlamaktır. Bu sebeple değerlendirmeden elde edilen tüm maruz kalma senaryo(ları)su tüm tanımlanmış zararlılıklardan doğacak “risklerin kontrolünü” garanti altına almalıdır.

Bu rehber kayıt yaptıranlara, insan sağlığı ve çevresel etkiler için zararlılık değerlendirmesi çıktıları temel alınarak gerekli maruz kalma değerlendirmesi kapsamının belirlenmesinde destek olmak amacındadır. Bilgi Gereklilikleri ve Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi (BG/ KGD Rehberi) üstüne Rehber’in diğer bölümlerinde açıklanmış olan prensipler ve rehberliği temel alır.

Bu doküman diğer rehber dokümanda açıklanan, örneğin aşağıdaki konuları içermez;

* Ek 8- 10 arasında anlatıldığı şekilde kayıt verilerinin başlatılması ya da feragat edilmesi konusunda karar verilmesi için maruz kalma değerlendirmeleri;
* Ek 11 bölüm 3’e göre standart bilgi gerekliliklerinden feragat edilmesi için maddeye-özel maruz kalma tarafından yönlendirilen testler için maruz kalma değerlendirmesi gereklilikleri (Rehber Bölüm R.5’e bakınız);
* PBT veya vPvB özellikleri olan maddeler için genişletilmiş maruz kalma değerlendirmesi kapsamı (Rehber Bölüm R.11’e bakınız);
* Risk yönetim önlemleri ve fizikokimyasal zararlılıklar için (bu zararlılıkların değerlendirilmesi toksikolojik ve ekotoksikolojik zararlılıklar için maruz kalma değerlendirmesinden farklı prensipler izlediği için) risk karakterizasyonun Kimyasal Güvenlik Raporu’nda (KGR) sunulması. (Bu konuyla ilgili olarak rehber dokümanın Bölüm R.9’unun gözden geçirilme işleminin devam ettiğini not ediniz).

## B.8.2 Genel Prensipler

KKDİK Ek 1’e uygun olarak **insan sağlığı** ve **çevre** için zararlılık değerlendirmeleri aşağıdaki basamakları takip eder:

1. Bilgi değerlendirmesi

- Elde bulunan ilgili tüm bilgi temelinde zararlılık tanımlaması[[5]](#footnote-5) ve

- Nicel doz (konsantrasyon) –cevap (etki) ilişikisinin kurulması veya bu mümkün olmadığında yarı-nicel veya nitel analiz yapılması

2. Sınıflandırma ve etiketleme;

3. PNEC ve DNEL değerlerinin tanımlanması.

Bir Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi yürütmekte ve bir kayıt dosyası hazırlamakta olan firmalar i)bir maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonunun gerekli olup olmadığına karar vermeli ve gerekli ise, ii) maruz kalma değerlendirmesi kapsamının ne olması gerektiğine karar vermelidir. Bu sebeple, zararlılık değerlendirmesi sonucunda aşağıdaki senaryolardan biri başlatılabilir:

* Madde Madde 15(4)’de verilen **hiçbir** zararlılık sınıfı, kategorisi veya özelliği[[6]](#footnote-6) için kriterlere **uymamaktadır** : Bu durumda bir maruz kalma değerlendirmesi **zorunlu değildir**;
* Madde zararlılık sınıfı veya kategorisi için **en az bir** kritere uymakta, veya KKDİK Madde 15(4)’te tanımlanan özelliklerden herhangi birine sahip olarak değerlendirilmektedir: bu durumda, maruz kalma değerlendirmesi **zorunludur** ve Tablo B-8-1’de listelenen **tüm** standart maruz kalma tahminleri için değerlendirilmelidir.

Ayrıca, kayıt yaptıran Ek 11 Bölüm 3’e (“maddeye-özel maruz kalma tarafından yönlendirilen test yapımı”) uygun olarak maruz kalma değerlendirmelerine dayalı standart bilgi gerekliliklerini uyarlarsa, burada yer alan koşulların karşılanması için bir maruz kalma değerlendirmesi yapılması **zorunludur**.

Bölüm B.8.1’de açıklandığı gibi, maruz kalma değerlendirmesi sadece sınıflandırmanın başlatıldığı dozlarda/konsantrasyonlardaki sınıflandırılabilir zararlılıklar veya beklenmeyen etkilerle sınırlı değildir, ayrıca zararlılık değerlendirmesinin ilk basamağında (bilgi değerlendirmesi) tanımlanan tüm zararlılıkları kapsamalıdır. Aşağıdakiler maruz kalma değerlendirmesinin sınıflandırılmamış zararlılık özelliklerini içeren durumlara örnekleridir:

* Belli bir çeşit zararlılık için sınıflandırma kriterleri daha tanımlanmamıştır (ör. toprak ve çökelti veya havayla ilgili çevresel zararlılık)[[7]](#footnote-7). Sınıflandırma kriterinin olmadığı durumda bile, zararlılıklar tanımlanmış olabilir (ör. çökeltide ya da toprakta yaşayan organizmalar üstündeki beklenmeyen etkilerin gözlemlenmesi ilr);
* Zararlılıklar modeller kullanılarak tahmin edilmektedir, ör. Sucul PNEC değerine bağlı olarak Denge Dağılım metoduyla çökelti veya toprak kompartmanlarında potansiyel riskin gösterilmesi.
* Sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır (örn. sucul toksisite veya insan sağlığına kronik toksisite için), ama elde bulunan ilgili bilgiye dayanarak belli bir sonlanma noktası için madde kriterlerin karşılanmamasından dolayı zararlı olarak sınıflandırılmaıştır (ör. 90 günlük bir oral çalışmada günde 100/mg/kg/gün’e kadar tekrarlı maruz kalma [BHOT-Tekrar.] sonucu Hedef Organ Toksisitesi bulunmaması). Buna rağmen ekotoksisitede veya toksisite çalışmalarında sınıflandırmayı başlatan doz veya konsantrasyondan daha yüksek doz veya konsantrasyonlarda beklenmeyen etkiler gözlenebilir ve bunlar zararlılık değerlendirmesinde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler bir DNEL veya PNEC değeri türetilmesine yol açabilir.

Zararlılıkların tanımlanmasına, belirlenen sınıflandırmaya ve türetilen DNEL, DMEL ve PNEC değerlerine dayanılarak kayıt yaptıran maruz kalma değerlendirmesinin hangi toksikolojik etkiler, maruz kalma yolları ve çevresel koruma hedefleri için gerekli olduğuna karar verebilir.

## B.8.3 Maruz kalma değerlendirmesinin gerekli olup olmadığının belirlenmesi

Şekil B-8-1 zararlılık değerlendirmesinden gelen farklı sonuçlara bağlı olarak maruz kalma değerlendirmesine olan ihtiyaç konusunda karar verme sürecine genel bir bakış içerir. Bir sınıflandırma kriteri karşılanmıyorsa ve kayıt yaptıran maddenin PBT veya vPvB kriterlerine uymadığını gösterebilirse maruz kalma değerlendirmesi gerekmeyecektir (zorunlu değildir). Madde 15(4)’teki zararlılık sınıfları, kategorileri veya özellikleri9 karşılanıyorsa kayıt yaptıran insan sağlığı ve çevre için maruz kalma değerlendirmesinin uygun kapsamını seçmek zorundadır.

Ek 7-Ek 11 arasında istenen bilgiler toplanır ya da oluşturulur: Maddeye özgü maruz kalma tarafından yönlendirilen test yapılması öne sürüldüyse, maruz kalma değerlendirmesinin zaten yapılması gerekmektedir

İnsan sağlığı ile ilgili tüm bilgi değerlendirilir, zararlılıklar tanımlanır ve doz (konsantrasyon)-cevap ilişkisi veya (bu mümkün değilse) sırasıyla yarı nicel ve nitel analiz yapılır

Fizikokimyasal zararlılıklarla ilgili eldeki tüm bilgi değerlendirilir

Madde zararlı olarak sınıflandırılacak herhangi bir kriteri karşılıyor mu, ya da PBT/vPvB olup olmadığı değerlendirilmiş mi?

Çevreyle ilgili eldeki tüm bilgi değerlendirilir, zararlılıklar tanımlanır ve doz-cevap ilişkisi veya (bu mümkün değilse) sırasıyla yarı nicel ve nitel analiz yapılır

Kilit çalışmalar ve kritik etkiler tanımlanır

**İnsan sağlığı zararlılık değerlendirmesi sonuçları:**

-İnsan sağlığı ile ilgili tüm zararlılıkların tanımlanması

-Tanımlı zararlılıkların kriterlerini karşıladığı sınıflandırma

-İlgili maruz kalma yolları ve etki tipleri için DNEL değerleri (işçiler ve/veya tüketiciler için)

-i)Bir ya da daha fazla etki için DNEL tespit edilememesi , ii)Belirli etki tipleri ve maruz kalma yolları için DNEL gerekmemesi ,durumları için gerekçelendirme

**Çevresel zararlılık değerlendirmesi sonuçları:**

-Çevre ile ilgili tüm zararlılıkların tanımlanması

-Tanımlı zararlılıkların kriterlerini karşıladığı sınıflandırma

-Her bir çevresel koruma hedefi için PNEC değeri

-i)Bir ya da daha fazla koruma hedefi için PNEC tespit edilememesi , ii)Bir ya da daha fazla koruma hedefi için PNEC gerekmemesi ,durumları için gerekçelendirme

**PBT ve vPvB değerlendirmesi sonuçları :**

-Maddeler PBT veya vPvB olarak değerlendirildi (değerlendirilmedi)

**Fizikokimyasal özelliklerin insan sağlığı zararlılık değerlendirmesi sonuçları:**

-Patlayıcı, alev alma, oksitleme potansiyeli ile ilgili tanımlanan zararlılıklar

İnsan sağlığı ve çevre için maruz kalma değerlendirmesi kapsamının belirlenmesi . Tablo B-8-1'de listelenen tüm standart maruz kalma unsurları (insan hedef grupları, maruz kalma yolları, etki türleri, çevresel hedef grupları) dikkate alınır

Maddeye özgü maruz kalma tarafından yönlendirilen test yapılması öne sürülmediyse maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu zorunlu değildir

h

e

**Şekil B-8-1**: İnsan sağlığı ve çevre için maruz kalma değerlendirmesine karar verme sürecine genel bakış.

## B.8.4. Maruz kalma değerlendirmesi kapsamı

Tablo B-8-1, BG/KGD Rehber Dokümanı R.8, R.10 ve R.16 bölümlerinde önerildiği şekilde bir maruz kalma değerlendirmesi kapsamı hakkında genel bir bakış sağlar. Standart bir maruz kalma değerlendirmesinde 35 adete kadar maruz kalma tahmini değerlendirilebilir: bunlar Tablo B-8-1’de[[8]](#footnote-8) verilmektedir. Fakat, kayıt yaptıran bazı zararlılık tiplerini veya maruz kalma yollarını madde için ilgili olmadıkları şeklinde değerlendirmiş olabilir (ör. tüm yollar için beklenmeyen akut etki olmayabilir), bu yüzden karşılık gelen maruz kalma değerlendirmesi zararlılık değerlendirmesi sonucu olarak çıkartılabilir. Diğer maruz kalma değerlendirmeleri daha fazla alt-gruplara ayrılabilir (ön. hassas işçi veya tüketici (alt)nüfusları).

**Tablo B-8-1**: Maruz kalma değerlendirmesi – genel bakış

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Zararlılık değerlendirmesi bölümü | Hedef grup | Maruz kalma yolu veya çevresel kompartman | Etki tipi | Maruz kalma tahmini olası sayısı |
| İnsan Sağlığı | İşçi | Solunum | Akut ve kronik,  Lokal ve sistemik | 4 |
|  | Dermal | 4 |
|  | Gözler | 1 |
| Tüketici | Solunum | Akut ve kronik,  Lokal ve sistemik | 4 |
|  | Dermal | 4 |
|  | Gözler | 1 |
|  | Oral | Akut ve kronik,  Lokal ve sistemik | 4 |
| Çevre yoluyla insan | Solunum |  |  |
|  | | Kronik sistemik | 1 |
|  | Oral (besin ve içme suyu) | 1 |
| Çevre |  | Su pelajik (tatlısu, deniz) |  | 2 |
|  | Su çökeltileri (tatlısu, deniz) |  | 2 |
|  | Sucul besin zinciri (tatlısu yırtıcısı, deniz yırtıcısı, deniz üst yırtıcısı) |  | 3 |
|  | Atık Arıtma |  | 1 |
|  | Hava[[9]](#footnote-9) |  | 1 |
|  | Toprak (tarımsal) |  | 1 |
|  | Toprak besin zinciri |  | 1 |
| Maruz kalma değerlendirmesi için standart maruz kalma tahmini sayısı | | | | 35 |

KKDİK Ek 1’e göre; bir madde üzerine elde bulunan zararlılık bilgisine bağlı olarak, belli bir hedef grup, etki tipi ve maruz kalma süresi için bir maruz kalma değerlendirmesi ve bunun devamında risk karakterizasyonu gerekip gerekmediğine karar verilebilir.

Şekil B-8-2 ve B-8-3; insan sağlığı ve çevre ile ilgili zararlılık değerlendirmesi sonucuna bağlı olarak, maruz kalma değerlendirmesi gerekliliklerini sistematik olarak değerlendirmek için iş akışları sağlamaktadır. Bu iş akışları madde için sınıflandırılmış zararlılıklar ve ilgili maruz kalma değerlendirmesi ile başlar. Buna ek olarak kayıt yaptıran şunları göz önüne almalıdır:

* Toksikolojik sonlanma noktaları üzerinde en yüksek uygulanabilir & biyolojik olarak ilgili konsantrasyonda gerçekleştirilen çalışmalarda beklenmeyen etkilerin gözlenip gözlenmediği (ör. OECD kılavuzunda 90-günlük oral toksisite çalışması için 1000 mg/kg/gün bir limit testidir)
* Çevresel toksisite üzerinde en yüksek uygulanabilir & biyolojik olarak ilgili konsantrasyonda gerçekleştirilen çalışmalarda beklenmeyen etkilerin gözlenip gözlenmediği (ör. OECD kılavuzunda akut sucul toksisite için 100 mg/l bir limit testidir.), çevresel davranışı belirleyen maddenin özellikleri dikkate alınarak.

Eğer önerilen en yüksek konsantrasyonlarda/test edilen dozlarda yapılan çalışmalarda beklenmeyen etki gözlenmediyse, bu durum **normalde** bir zararlılık tanımlanmadığını ve bir DNEL veya PNEC türetilemeyeceği[[10]](#footnote-10) ve bu yüzden bu maruz kalma yolu, etki tipi veya koruma hedefi için maruz kalma değerlendirmesinin gerekli olmayacağını gösterir. Çalışma standart AB veya OECD kılavuzlarına göre yapılmamış ve beklenmeyen etkiler gözlenmişse, (özellikle etkilerin görüldüğü doz seviyeleri bu sonlanma noktası için OECD kılavuzunda verilen limit doz değerinden sadece biraz daha yüksek seviyede ise) kayıt yaptıran etkileri (ör. biyolojik olarak ilgili olmadığı için) yoksaymak için bir gerekçe göstermeli, ya da tanımlanmış diğer bir zararlılık için bir maruz kalma değerlendirmesi yapmalıdır.

## B.8.4.1 İnsan sağlığı için toksikolojik zararlılıklarla ilgili maruz kalma değerlendirmesi kapsamı

Şekil B-8-2; farklı insan nüfusları, maruz kalma yolları, etki türleri ve maruz kalma süreleri için maruz kalma değerlendirmesi gerekliliklerini sistematik olarak değerlendirmek için bir şema sunmaktadır. Bu şema, BG/KGD Rehberi Bölüm E (Risk karakterizasyonu) ve Bölüm R.8 (İnsan Sağlığıyla ilgili Doz [Konsantrasyon]-Cevap) bölümlerinde anlatılan prensipleri temel almaktadır. **İnsanın çevre yoluyla** maruz kalması ile ilgili risk karakterizasyonu yapılabilmesi amacıyla; genel nüfus için solunum ya da oral yollarla uzun dönem sistemik maruz kalma DNEL değeri türetildiğinde, farklı çevresel kompartmanlar için sistematik olarak maruz kalma tahminleri yapılması gerektiği **unutulmamalıdır**.

İlgili herhangi bir insan sağlığı sonlanma noktası için beklenmeyen etki gözlenmediğinde, işçiler ve tüketiciler için kısa-dönem veya uzun-dönem maruz kalma değerlendirmesi yapılması gerekmez. Ayrıca, insanın çevre yoluyla (besin, içme suyu ve ortam havası) maruz kalma değerlendirmesi de bu durumda atlanabilir.

Madde herhangi bir maruz kalma yolu için akut sistemik veya lokal toksisite sınıflandırması için kriterleri karşılıyor mu?

= 8.4.1.1

Kısa dönem maruz kalma için maruz kalma değerlendirmesi gerekmektedir.

evet

Madde herhangi bir maruz kalma yolu için uzun dönem sistemik veya lokal toksisite sınıflandırması için kriterleri karşılıyor mu?

= 8.4.1.2

evet

Uzun dönem maruz kalma için maruz kalma değerlendirmesi gerekmektedir.

hayır

Zararlılık değerlendirmesi sonucunda, endişe başlatacak herhangi bir beklenmeyen etki, gözlem veya bilgi var mı?

= 8.4.1.3

hayır

evet

Endişeye bağlı olarak, kısa dönem ve uzun dönem maruz kalma için maruz kalma değerlendirmesi gerekebilir.

hayır

İnsan sağlığı için maruz kalma değerlendirmesi gerekmemektedir

**Şekil B-8-2**: İnsan sağlığı ile ilgili maruz kalma değerlendirmesi kapsamına karar verme sürecine genel bakış.

#### B.8.4.1.1 Sınıflandırılmış akut zararlılıklar

Ek 2, kısa dönem maruz kalma ile ilgili değerlendirme gerekliliğini başlatabilecek sınıflandırmalarla ilgili bir tablo sunmaktadır. Bir kısa dönem DNEL[[11]](#footnote-11) değeri varsa bununla ilgili maruz kalma değerlendirmesi, bu DNEL değerinin aşılmayacağını nicel olarak göstermek için, DNEL ile aynı referans periyodu (ör. işçiler için 15 dakika) kullanılarak yapılmalıdır. DNEL değeri olmadığında, maruz kalma senaryosunda tanımlanan risk yönetim önlemlerinin kısa dönem maruz kalmayı önlediğini/azalttığını gösterecek nitel risk karakterizasyonu yapılması gereklidir.

Bir kısa dönem maruz kalmaya bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası tersinmez/şiddetli beklenmeyen etkilere özel dikkat verilmelidir. Üreme toksisitesinde tek bir kısa dönem maruz kalma tersinmez bir üreme bozukluğuna yol açabilir. Kısa dönem maruz kalmaya bağlı olarak ya da kısa dönem maruz kalma sebebi ile oluşan sınıflandırılmış ya da sınıflandırılmamış gelişim toksisitesi etkileri spesifik bir değerlendirmeye yol açabilir. Fetal ya da embriyon ile ilgili olarak gelişim sürecinin hassas bir zamanında tek bir kısa dönem maruz kalma sakatlık ya da başka gelişimsel zararlılıklara sebep olabilir. Bu tür beklenmeyen etkilerin risklerini kontrol etmek için tahmin edilen ya da ölçülen kısa dönem maruz kalma değerinin üreme toksisitesi için günlük DNEL değerini geçmemesi garanti altına alınmalıdır. Bu sebeple, üreme için DNEL değerinin belirlendiği durumlarda maruz kalma değerlendirmesi kısa ve uzun dönem maruz kalma seviyesi ve sıklığını kapsamalıdır.

#### B.8.4.1.2 Sınıflandırılmış uzun dönem zararlılıklar

Ek 3 uzun dönem maruz kalma ile ilgili değerlendirme gerekliliğini başlatan sınıflandırmaları içeren bir tablo sunmaktadır. Bir DNEL değeri varsa maruz kalma değerlendirmesi, bir çalışma günü boyunca (işçiler için) veya bir tüketim günü boyunca (tüketiciler için) ortalama maruz kalma değerinin bu uzun dönem DNEL değerini aşmayacağını nicel olarak göstermelidir. . DNEL değeri olmadığında, maruz kalma senaryosunda tanımlanan risk yönetim önlemlerinin maruz kalmayı önlediğini/azalttığını gösterecek nitel risk karakterizasyonu yapılması gereklidir.

#### B.8.4.1.3 Sınıflandırılmayan zararlılıklar

Kayıt yaptıran sınıflandırılan zararlılıklara ek olarak sınıflandırmaya yol açmayan beklenmeyen etkileri de göz önünde bulundurmalıdır. Eğer tanımlanan zararlılığın sınıflandırılması için kriterler karşılanmıyorsa, yine de de DNEL türetmek mümkün olabilir ve bu yüzden bir maruz kalma değerlendirmesi gerekecektir (bakınız aşağıdaki c ve d durumları). Bir madde sınıflandırma için kriterleri karşılıyorsa ve bir DNEL değeri türetilemiyorsa hala bir zararlılık ihtimali vardır ve bu yüzden kayıt yaptıran tanımlanan zararlılık seviyesini ve tipini değerlendirmeli ve bir maruz kalma değerlendirmesinde bulunan nitel bir risk karakterizasyonunda bulunan maruz kalma senaryosu içinde kullanım şartlarını gerekçelendirmelidir (bakınız aşağıdaki a ve b durumları). Aşağıdakiler bu tür durumlara örnektir ama pratikte başkaları da meydana gelebilir:

. durum a): insan verileri, yapısal uyarılar ve/veya deri hassasiyeti için sınıflandırma kanıtları maddenin solunum yollarında hassasiyet oluşturma özelliklerine sahip olduğunu gösterebilir ama bilgi sınıflandırma kriterlerini karşılamak için yeterli değildir. **Lütfen not ediniz:** KKDİK kapsamında standart bilgi gerekliliği bulunmayan bu tür etkiler için sınırlı miktarda veri bulunabilir. Bu yüzden, bu gibi vakalarda, varolan kanıtlar bir zararlılık bulunduğu ve bir maruz kalma değerlendirmesinin gerektiği sonucuna yol açabilir;

. durum b): Maddenin solunum yolunda beklenmeyen etkilerinin bulunduğu yönünde kanıtlar (ör. bu sonlanma noktasıyı değerlendirmek için uygun tekrarlı doz solunum toksisite verisi bulunmadığında, lokal tahriş üzerine akut çalışmalardan elde edilen kanıtlar) olabilir, ,

. durum c): Tekrarlı doz toksisitesi için sınıflandırma eşik değerin üstündeki maruz kalma seviyelerinde oluşan şiddetli etkiler gibi, tekrarlı doz toksisitesi için sınıflandırmaya yol açmayan ancak beklenmeyen etki olarak nitelendirilen gözlemlenen etkiler;

. durum d): bir DNEL değeri türetilebilen ancak bir sınıflandırmaya yol açmayan görülen diğer beklenmeyen etkiler.

### B.8.4.2 Çevresel zararlılıklarla ilgili maruz kalma değerlendirmesi kapsamı[[12]](#footnote-12)

Şekil B-8-3, çevresel koruma hedefleri için maruz kalma değerlendirmesi gerekliliklerini değerlendirmek için karar verme sürecini tarif etmektedir.

Ekotoksikolojik özellikler için maruz kalma değerlendirmesinde ele alınması gereken çevresel koruma hedefleri hakkında karar verme süreci BG/KGD Rehberi R.10 ve R.16 bölümlerinde tanımlanmış olan prensiplere dayanmaktadır. İkincil zehirlenmeyle ilgili olarak maruz kalma değerlendirmesi ihtiyacı değerlendirilirken BG/KGD Rehberi B.7.2.7 bölümünde verilmiş kriterler kullanılabilir.

Takip eden bölümde özellikle, suda çözünürlüğü düşük olan maddeler için maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonuna değinilmektedir. BG/KGD Rehberi 7b ve 7c Bölümlerinde anlatıldığı şekilde su, toprak ve çökeltiler için bütünleşik test stratejilerinde tanımlanmış prensiplere ve iş akışlarına referans verilmektedir.

Madde zararlı, toksik veya sucul yaşam için çok toksik (H412, H411, H410 veya H400) olarak sınıflandırılmış mı )?

= 8.4.2.1

Su, çökelti ve toprak kompartmanları için nicel maruz kalma değerlendirmesi gerekmektedir.

Madde uzun süreli kalıcı etkisiyle sucul yaşam için toksik olabilir (H413) olarak sınıflandırılmış mı ?

= 8.4.2.1

Su, çökelti ve toprak kompartmanları için nicel veya nitel maruz kalma değerlendirmesi gerekmektedir.

hayır

KBT, çKçB bir madde midir?

hayır

hayır

Çevre için maruz kalma değerlendirmesi gerekmemektedir

Su, çökelti ve toprak kompartmanları için nicel maruz kalma değerlendirmesi gerekmektedir.

Sucul PNEC değeri bulmak için sucul organizmalardaki etkileri gösteren ekotokisite verisi var mı?

= 8.4.2.2

hayır

Su, çökelti ve toprak kompartmanları için nicel maruz kalma değerlendirmesi gerekmektedir.

evet

evet

evet

evet

Notlar:

1. Atık su arıtma tesislerindeki etkiler su için risk karakterizasyonu ile birlikte yapılabilir.

2.Maruz kalma değerlendirmesi yapılması gereken başka durumlar da olabilir. (ör: ikincil zehirlenme veya havaya zararlı olan maddeler için yapılan değerlendirme . Buna risk değerlendirmesini yapan tarafından vaka bazında karar verilmelidir.

**Şekil B-8-3:** Çevre ile ilgili maruz kalma değerlendirmesi için gerekli kapsamın belirlenmesi için karar verme prosesine genel bakış

#### 8.4.2.1 Sınıflandırılmış zararlılıklar

Ek 4 çevresel maruz kalmanın değerlendirmesi ihtiyacını uyandıran sınıflandırmaları gösteren bir tablo sunmaktadır.

Sucul yaşam için zararlı, toksik veya çok toksik olarak sınıflandırılan maddeler için (örn. H412, H411, H410 ve H400) bir sucul PNEC değeri türetilebilir. Bu durumda çökelti ve toprak kompartmanları için sınıflandırılmamış zararlılıklar vardır çünkü sucul organizmalara toksisite çökelti ve toprak organizmaları için endişe göstergesi olarak kullanılmaktadır ve çökelti ve toprak için PNEC değerleri türetilmesinde Denge Dağılım Metodu[[13]](#footnote-13) kullanılarak bir risk karakterizasyonu yürütülür. Bu sebeple nicel maruz kalma değerlendirmesi, PEC türetilmesi çevresel su, çökelti ve toprak kompartmanları için yapılmalıdır.

Sadece “Sucul yaşama uzun süre kalıcı zararlı etkileri olabilir” (ör. H413) çevresel sınıflandırması bulunan maddeler test veya başka verilerin sonucu olarak sucul çevrede kalıcı ve potansiyel olarak biyobirikimli olarak tanımlanmıştır. Bu maddelerin çökelti ve toprak kompartmanları için de potansiyel zararlılıkları bulunmaktadır; çünkü bu maddeler potansiyel olarak tüm organizmalarda biyobirikimli olup çökelti ve toprakta da potansiyel olarak kalıcıdır. Bu yüzden duruma göre nitel veya nicel olmak üzere çevresel su, çökelti ve toprak kompartmanları için maruz kalma değerlendirmesi zorunludur.

PBT ve vPvB maddeler çevrede bir bütün olarak kalıcı ve biyobirikimli (ve aynı zamanda önce toksik) olarak tanımlanmıştır. Bu yüzden nitel maruz kalma değerlendirmesi çevresel su, çökelti ve toprak kompartmanları için de zorunludur.

#### 8.4.2.2 Sınıflandırılmamış zararlılıklar

Sucul organizmalarda etki gösteren ekotoksisite verileri varsa; ancak madde sucul çevre için tehlikeli olarak sınıflandırılmıyorsa yine de sucul çevre için zararlılık işaret eden sucul PNEC değeri türetilir. Bu durumda çökelti ve toprak kompartmanları için sınıflandırılmamış zararlılıklar vardır çünkü sucul organizmalara toksisite çökelti ve toprak organizmaları için endişe göstergesi olarak kullanılmaktadır ve çökelti ve toprak için PNEC değerleri türetilmesinde Denge Dağılım Metodu kullanılarak bir risk karakterizasyonu yürütülür. Bu sebeple nicel maruz kalma değerlendirmesi, PEC türetilmesi çevresel su, çökelti ve toprak kompartmanları için yapılmalıdır.

Çökelti organizmalarında oluşan etkileri gösteren ekotoksisite verisi varsa çökelti için bir PNEC türetilebilir ve bu kompartman için bir zararlılık söz konusudur. Bu yüzden çökelti için maruz kalma değerlendirmesi yapılması zorunludur.

Toprak organizmalarında oluşan etkileri gösteren ekotoksisite verisi varsa toprak için bir PNEC türetilebilir ve bu kompartman için bir zararlılık söz konusudur. Bu yüzden toprak için maruz kalma değerlendirmesi yapılması zorunludur.

Atık su arıtma tesisleri üzerindeki etkiler normalde su için yapılan risk karakterizasyonuyla beraber değerlendirilebilir.

İkincil zehirlenmenin veya hava için zararlı maddelerin değerlendirilmesi gibi maruz kalma değerlendirmesinin gerekli olacağı başka durumlar olacaktır. Riski değerlendiricek olan bu tür durumlarda her bir vakaya göre karar verilmelidir.

## B.8.5 Maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu türleri

Zararlılık değerlendirmesinin sonucu maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu türlerini belirler.

### B.8.5.1 İnsan sağlığı

Tablo B-8-2 insan sağlığı için gerekli olabilecek maruz kalma değerlendirmesi türlerini özetlemekte ve maruz kalma değerlendirmesinin kapsamının risk karakterizasyonu ve risk yönetimi ile ilişkisini göstermektedir (daha fazla bilgi için bakınız BG/KGD Rehberi). Tablo, maruz kalma değerlendirmesinin kapsamını (maruz kalma yolları ve etki tipleri), gerekli risk karakterizasyon tipini (nitel veya nicel) ve karşılık gelen risk yönetimi amacını (maruz kalmanın RCR<1’le sınırlanması ya da en düşük seviyeye indirilmesi) bir araya getirir.

Tablo B-8-2’deki sol sütun gözlemlenen etkilere göre bir zararlılık tanımlanıp tanımlanmadığını gösterir. Sonraki iki sütun sınıflandırılabilir etkilerin farklı tiplerini ve DNEL değerleri türetilip türetilemeyeceğini gösterir. DNEL sütununda bulunan “Hayır” gözlemlenen etki için mevcut verinin veya etki doğasının bir doz tanımlayıcısının tespit edilmesine izin vermediğini ve bu sebeple bir “etki gözlenmeyen seviye”nin türetilemeyeceğini gösterir.

Bu sonuç daha sonra risk karakterizasyonu tipini (nitel ya da nicel), risk yönetimi amacını (maruz kalmayı etki gözlenmeyen seviye ile sınırlamak ya da en düşük seviyeye getirmek) ve gerekli maruz kalma tahmini tipini (bir gün boyunca ortalama maruz kalma ve/veya tek bir olaydaki kısa dönem maruz kalma) belirler. DNEL türetilemediğinde, halen (yarı)nicel değerlendirme unsurlarına ihtiyaç duyulabilir. Örneğin, “en düşük maruz kalma”yı karakterize eden maruz kalma tahminleriyle karşılaştırılabilecek bir Türetilmiş En Düşük Etki Seviyesi (DMEL) bulunabilir. DMEL değerinin olmadığı durumda da kayıt yaptıran, maruz kalma senaryosunda anlatılan risk yönetim önlemlerinin etkinliğini kanıtlamak için maruz kalma tahminlerini sağlamalıdır.

**Tablo B-8-2:** İnsan sağlığı maruz kalma değerlendirmesi ve risk karakterizasyonu tipleri

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zararlılık tanımlandı** | **Karşılanan sınıflandrma kriterleri17** | **DNEL türetilebilir** | **Risk yönetimi amacı** | **Maruz kalma tahmini** | **Risk karakterizasyonu tipi** |
| Evet | Akut lokal | Evet | Belirli yoldan maruz kalmanın RCR<1’e sınırlanması | Kısa dönem maruz kalma için gerekli | Nicel |
| Evet | Akut lokal | Hayır | Belirli yoldan maruz kalmanın en düşük seviyeye çekilmesi | Potansiyel olarak destekleyici kanıt gerekli | Nitel veya yarı-nicel |
| Evet | Akut sistemik | Evet | Birleştirilmiş maruz kalmanın RCR<1’e sınırlanması | Kısa dönem maruz kalma için gerekli | Nicel |
| Evet | Akut sistemik | Hayır | Tüm yollar için maruz kalmanın en düşük seviyeye çekilmesi | Potansiyel olarak destekleyici kanıt gerekli | Nitel veya yarı-nicel |
| Evet | Kronik lokal | Evet | Belirli yoldan maruz kalmanın RCR<1’e sınırlanması | Günlük ortalama maruz kalma değeri için gerekli | Nicel |
| Evet | Kronik lokal | Hayır | Belirli yoldan maruz kalmanın en düşük seviyeye çekilmesi | Potansiyel olarak destekleyici kanıt gerekli | Nitel veya yarı-nicel |
| Evet | Kronik Sistemik | Evet | Birleştirilmiş maruz kalmanın RCR<1’e sınırlanması | Günlük ortalama maruz kalma değeri için gerekli | Nicel |
| Evet | Kronik Sistemik | Hayır | Tüm yollar için maruz kalmanın en düşük seviyeye çekilmesi | Potansiyel olarak destekleyici kanıt gerekli | Nitel veya yarı-nicel |
| Evet | Hayır | Evet | Tanımlanan zararlılıklar bir sınıflandırmaya yol açmıyorsa yukarıdaki satırlarda aynı türetim etki tipleri ve maruz kalma yolları arasındaki farklılaşma yapılmalıdır | | |
| Evet | Hayır | Hayır |
| Hayır | Hayır | Hayır | Karşılık gelen yol ve etki tipi için maruz kalma değerlendirmesi yapılması gerekmemektedir. Ancak: Bir kayıt yaptıran Ek 11 Bölüm 3’teki (“maddeye özgü maruz kalma tarafından yönlendirilen test”) bilgi gerekliliklerini uyarlarsa bunun bir maruz kalma değerlendirmesi ile gerekçelendirilmesi gerekmektedir. Bu tür maruz kalma değerlendirmeleri her zaman maruz kalma tahminlerini içermelidir. | | |

İnsan sağlığı için aşağıdakiler önemlidir:

* Lokal ve sistemik etkilerin risk yönetim önlemlerini ve belirli bir maddeye tekli yollardan maruz kalma (lokal etkiler) ya da belirli bir maddeye birleştirilmiş yollardan maruz kalmanın (sistemik etkiler) ilgili risk karakterizasyonunun türetilmesini hedefleyen bir bakışla olarak ayrılmalıdır. Her bir maruz kalma yoluna göre risk yönetim önlemleri oluşturulduğunda maruz kalmayı sınırlamak ya da en düşük seviyeye indirmek için tercihen maruz kalma kaynağında gerçek önlemler (kişisel koruyucu ekipman yerine güvenlik ve mühendislik kontrolleri gibi) alınmalıdır.
* Kısa dönem ve uzun dönem etkilerin, risk yönetimini ve olasılıkla gerekli olacak tepe veya olay bazlı maruz kalma tahminlerini hedefleyen bir yaklaşımla ayrılması gerekir.
* Gözlemlenen lokal etkiler ve ilgili maruz kalma yolları arasında farklılaşma yapılırken şunlar dikkate alınmalıdır. Dermal etkiler gözlemleniyorsa, bu genelde solunum yolları üstüne potansiyel etkilerle ilgili değerlendirmeleri başlatmalıdır (eğer solunum etkileriyle ilgili yeterli bilgi yoksa). Ayrıca belli akut lokal etkilerin gözlenmesi durumunda, benzer uzun dönem etkilerin olup olmadığının tespiti için değerlendirmeleri başlatmalıdır. Buna örnek olarak deride veya gözde tahriş gösterilebilir; bu etkiler akut ve uzun dönem solunum tahrişi için endişe başlatabilir. Açıkça görülmektedir ki, solunum yolundaki etkiler öngörülen kullanım koşulları altında ancak maddenin yeterince yüksek buhar basıncına sahipse ya da bir aerosol veya toz oluşturuyorsa ilgili olacaktır.
* Bir doz tanımlayıcısının bulunabilirliği (ve böylece olası DNEL değeri bulunması) gözlenen etkiler sonucu bir DNEL değeri türetilemediği durumdan ayrılmalıdır. Bir DNEL değeri bulunamıyorsa risk yönetim önlemleri maruz kalmayı en aza düşürmeyi amaçlayacaktır ve riskler nitel açıdan karakterize edilecektir. Böyle bir durumda maruz kalma tahminleri nicel bir risk karakterizasyonu yerine risk yönetim önlemlerinin etkinliğinin gösterilmesini destekleyecektir.

### B.8.5.2 Çevre

Çevre için yapılması gereken maruz kalma değerlendirmesi tipi nitel veya nicel olabilir. Su, çökelti veya toprak gibi farklı çevresel kompartmanlar için olabilir. Çevreyi korumak için koruma hedefi kompartmanlar arasında değişiklik gösterebilir. Ayrıca, risk karakterizasyonu için maruz kalma değerlendirmesi tipleri; ikincil zehirlenmenin ya da havadaki etkilerin değerlendirilmesi gibi; vakaya bağlı olarak farklı olabilir. Atık su arıtma tesislerindeki etkiler normalde su için yapılan risk karakterizasyonu ile beraber değerlendirilebilir.

##### Ek 1

##### SEA Yönetmeliği Ek 1’de Bulunan Zararlılık Sınıfları

|  |  |
| --- | --- |
| Zararlılık  Sınıfları | |
| 2 | Fiziksel Zararlılıklar |
| 3.1 | Akut toksisite |
| 3.2 | Cilt aşınması/tahrişi |
| 3.3 | Ciddi göz hasarı/göz tahrişi |
| 3.4 | Solunum veya cilt hassaslaştırıcılığı |
| 3.5 | Eşey hücre mutajenitesi |
| 3.6 | Kanserojenite |
| 3.7 | Üreme sistemi toksisitesi |
| 3.8 | Belirli hedef organ toksisitesi – tek maruz kalma |
| 3.9 | Belirli hedef organ toksisitesi – tekrarlı maruz kalma |
| 3.10 | Aspirasyon zararı |
| 4.1 | Sucul ortam için zararlı |
| 5.1 | Ozon tabakasına zararlı |

##### Ek 2

##### Kısa dönem maruz kalma sonrası insan sağlığına etkiler ile ilgili sınıflandırma

Zararlılık değerlendirmesinde, aşağıdaki ifadelerden herhangi birinin SEA Yönetmeliğinde verilen kriterlere göre belirlenmesi gerekip gerekmediğine karar verilecektir. Bu ifadeler kullanılacaksa bir veya birden fazla maruz kalma yolu ile ilgili kısa dönem maruz kalma (sistemik ve/veya lokal) üstüne değerlendirme yapılması gerekebilir.

|  |
| --- |
| Akut toksisite 1 ve 2 H300, H310, H330  Akut toksisite 3 H301, H311, H331  Akut toksisite 4 H302, H312, H332  Tek sefer maruz kalma sonrası belirli hedef organ toksisitesi (BHOT Tek):  **.** Organlarda hasar H370, H371  **.** Solunum sistemi tahrişi H335  **.** Uyuklama ve baş dönmesi H336  Solunum yollarına girmesi durumunda zararlı H304  Solunum sistemine korosif EUH071  Göz temasında toksik EUH070  Cilt aşınması/tahrişi H314, H315,  Ciddi göz hasarı/tahrişi H318, H319  Solunum/deri hassasiyeti H334, H317  Üreme toksisitesi H360, H361  Eşey hücre mutajenitesi H340, H341 |

**Not**: Tek sefer kısa-dönem maruz kalma beklenmeyen etkilere sebep olabileceğinden, üreme sistemine toksik maddeler ve germ hücresi mutajenleri için kısa dönem maruz kalma değerlendirmesi yapılması uygun olabilir.

##### Ek 3

##### Uzun dönem maruz kalma sonrası insan sağlığı etkileriyle ilgili sınıflandırma

Zararlılık değerlendirmesinde, aşağıdaki ifadelerden herhangi birinin SEA Yönetmeliğinde verilen kriterlere göre belirlenmesi gerekip gerekmediğine karar verilecektir. Bu ifadeler kullanılacaksa bir veya birden fazla maruz kalma yolu ile ilgili uzun dönem maruz kalma üstüne değerlendirme yapılması gerekebilir.

|  |
| --- |
| Tekrarlı maruz kalma sonrası belirli hedef organ toksisitesi (BHOT Tekrar.): Organlarda hasar H372, H373  Tek maruz kalma sonrası belirli hedef organ toksisitesi (BHOT Tek.): Solunum sisteminde tahriş H335  Deride çatlama EUH066  Solunum yoluna aşındırıcı EUH071  Solunum/deri hassasiyeti H334, H317  Eşey hücre mutajenitesi H340, H341  Kanserojenite H350, H351  Üreme toksisitesi H360, H361, H362 |

##### Ek 4

##### Çevresel etkilerle ilgili sınıflandırma

**Su, çökelti, toprak ve mikroorganizmalar**

Zararlılık değerlendirmesinde, aşağıdaki ifadelerden herhangi birinin SEA Yönetmeliğinde verilen kriterlere göre belirlenmesi gerekip gerekmediğine karar verilecektir. Böyle bir durumda çevresel maruz kalma değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.

|  |
| --- |
| H400 Sucul yaşam için çok toksik  H410 Uzun süreli kalıcı etkisiyle sucul yaşam için çok toksik  H411 Uzun süreli kalıcı etkisiyle sucul yaşam için toksik  H412 Uzun süreli kalıcı etkisiyle sucul yaşam zararlı  H413 Sucul yaşam için uzun süreli kalıcı zararlı etkisi olabilir |

**İkincil zehirlenme**

Zararlılık değerlendirmesinde, aşağıdaki ifadelerden herhangi birinin SEA Yönetmeliğinde verilen kriterlere göre belirlenmesi gerekip gerekmediğine karar verilecektir. İnsan sağlığı için bu tür ifadeler kullanılacaksa, madde için log Kow>3 veya BCF>100 ise kolaylıkla biyobozunuma uğramıyorsa, ikincil zehirlenme ile ilgili maruz kalma değerlendirmesi yapılması gerekli olabilir.

|  |
| --- |
| H373: Uzun sureli ya da tekrarlı maruz kalma sonucu organlarda hasara yol açabilir (kat 2)  H372: Uzun sureli ya da tekrarlı maruz kalma sonucu organlarda hasara yol açabilir (kat 1)  H360: Doğurganlığa ya da doğmamış çocuğa zarar verebilir (kat 1A veya 1B)  H361: Doğurganlığa ya da doğmamış çocuğa zarar şüphesi (kat 2)  H362: Emzirilen çocuğa zarar verebilir. |

1. KKDİK Madde 4(1)(u) [↑](#footnote-ref-1)
2. NOEC’nin (Etkinin Gözlenmediği Konsantrasyon) resmi bilimsel tanımı “LOEC değerinin hemen altında kalan, kontrolle karşılaştırıldığında kontrole oranla istatistiki olarak hiçbir önemli etkisi olmayan konsantrasyon”dur. (OECD 211, 1998b) [↑](#footnote-ref-2)
3. <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf> - zararlılık tanımlanmasının OECD tanımı [↑](#footnote-ref-3)
4. <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - Beklenmeyen etkilerin OECD tanımı (IPCS RISK ASSESSMENT TERMINOLOGY, 2004). [↑](#footnote-ref-4)
5. “Elde bulunan bilgi” kayıt yaptıranın Ek 6 ile 11 arasında verilmiş olan bilgi gerekliliklerini karşılar ve bu bilginin değerlendirmesini gerçekleştirmiş iken ulaşabildiği tüm bilginin tanımıdır. Lütfen not ediniz: Kullanım ve maruz kalma için yapılan değerlendirmeler halihazırda bilgi gerekliliklerini yerine getirmek için ilgili olabilir örn. insanlar için olası/olası olmayan maruz kalma yollarının bulunması için; ya da çökelti/toprağın maruz kalma olasılığını belirlemek için. Kullanım ve maruz kalma için yapılan değerlendirmeler kaçınılması gereken kullanımları, maruz kalmadan kaçınılması için sağlanması gereken işletim koşullarını veya kullanıcılara iletilmesi gereken risk yönetimini içerebilir. Ayrıca maruz kalma olmadığını doğrulamak için salınım ve maruz kalma miktarının hesaplanması gerekebilir. [↑](#footnote-ref-5)
6. Burada “özellikler” PBT ve vPvB’yi işaret etmektedir. (Bölüm B.8.1’e bakınız) [↑](#footnote-ref-6)
7. Toprak ve çökelti organizmaları, hava yoluyla maruz kalan bitkiler, AAT organizmaları ve besin zinciri aracılığıyla yırtıcılar ve ozon oluşumu, ötrofikasyon ve asitleme potansiyelinin değerlendirilmesi ve ilgili herhangi bir çevresel zararlılık için son-noktaya özgü rehberliğe bakınız. (IR/KGR Rehberi Bölüm R.7) [↑](#footnote-ref-7)
8. Yeşil alan ve yeraltı suları (karasal ekosistem) için maruz kalma tahminleri burada özel olarak anlatılmamaktadır. Çünkü yeşil alan ve yeraltı suları kendi başlarına koruma hedefi değildir; sadece insanın çevre yoluyla maruz kalması tahminleri yapılmasında gerekmektedir. [↑](#footnote-ref-8)
9. Örneğin yüksek seviyede bitkiler veya ozon tabakası üzerindeki etkilerle ilgilidir. [↑](#footnote-ref-9)
10. **Lütfen not ediniz:** Düşük su çözünürlüğüne sahip olan maddelerden kaynaklanan çevresel zararlılıklar için her zaman geçerli değildir. Buna ek olarak önemli (eko)toksikolojik etkiler (örn. ölüm) limit dozun biraz üstünde gözlemleniyorsa bu da maruz kalma değerlendirmesi yapılmasını gerektirecektir. [↑](#footnote-ref-10)
11. Uygulanabiliyorsa, mevcut mesleki maruz kalma limitleri (OEL’ler) hesaba katılmalıdır, [↑](#footnote-ref-11)
12. Bu rehber doküman metalleri kapsamamaktadır. [↑](#footnote-ref-12)
13. Çökelti ve toprak çalışmalarıından bilgi edinilememesi durumunda bu koruma hedefleri için PNEC değerleri denge dağılım metodu temel alınarak, sucul toksisiteden elde edilen bilgilerden edinilebilir (IR&CSA Rehberi Bölüm R.10.5.2.1 ve R.10.6.1). Denge dağılım metodu şu durumlarda kullanılabilir: Çökeltilere adsorpsiyona sebep olan belirli bir hareket modeli bulunmamaktadır; madde yüksel adsorpisyona sahip değildir; adsorpsiyon sadece log Kow’a bağlıdır; bir etki beklenmediğini gösterecek herhangi bir deneysel toprak ve çökelti çalışması bulunmamaktadır; log Pow>5 olan maddelere EPM’nin uygulanması için bakınız IR&CSA Rehberi Bölüm E4.3.3

    16 Altbilgi 12’ye bakınız. [↑](#footnote-ref-13)