



**Bazı Aromatik Aminlerin Toksikolojik ve
Ekotoksikolojik Özelliklerinin QSAR Yöntemi ile
İncelenmesi**

Yasemin KEŞKEK KARABULUT

Doktora Tezi

**Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
2020**

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BAZI AROMATİK AMİNLERİN TOKSİKOLOJİK VE
EKOTOKSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN QSAR YÖNTEMİ İLE
İNCELENMESİ

Yasemin KEŞKEK KARABULUT

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2020

Her hakkı saklıdır.



Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde eksiksiz biçimde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Yasemin KEŞKEK KARABULUT

Doç.Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN danışmanlığında, Yasemin KEŞKEK KARABULUT tarafından hazırlanan “Bazı Aromatik Aminlerin Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin QSAR Yöntemi ile İncelenmesi ” başlıklı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 05.03.2020 tarihinde Kimya Anabilim Dalı’nda Doktora tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul/red edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Murat ATEŞ

İmza:

Üye : Prof. Dr. Temine ŞABUDAK

İmza:

Üye : Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Üye : Prof. Dr. Meryem ÇAMUR

İmza:

Üye : Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Doç.Dr. Bahar UYMAZ
Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

Bazı Aromatik Aminlerin Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin QSAR Yöntemi ile İncelenmesi

Yasemin KEŞKEK KARABULUT

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Bu tez çalışmasında Aromatik aminlerin insan sağlığı ve çevreye olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, tekstil boyalarında yaygın olarak kullanılan hammaddeler 2,6-dikloro-4-nitroanilin, 2,6-dibromo -4-nitro anilin, N-Siyanoethyilaasetoksietillanilin, 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-bromo-4,6-dinitroanilin, 4'-Aminoasetanilid, p-Asetanisidide, 3'-amino-, 3-Piridinkarbonitrile,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso, 2-siyano-4-nitroanilin, N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin, N-Benzil,N-Metilanilin, N-Siyano Etil N-Benzil Aniline, 1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin ve bu hammaddelerden üretilen boyarmaddelerin (Disperse Brown 27-1, Disperse Brown 19, Disperse Orange 30, Red BS P/C, Dispers Blue 291, Dispers Yellow 27, Disperse Blue 823, Disperse Yellow 241, Disperse Blue 79, Basic Red 46, Orange 73-1, Basic Yellow 28) toksikolojik ve ekotoksikolojik özellikleri QSAR yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Çalışmalar sonucunda, hammaddelerin ve ürünlerin genellikle orta tahriş edici oldukları bulunmuştur. İlgili hammaddeler genellikle göz tahriş edici özelliği gösterirken, ürünlerin tahriş edici özellik göstermediği görülmüştür. 25 aromatik aminin cilt hassaslaştırıcı özelliğinin var olduğu söylenebilir. 2,6-dibromo-4-nitro anilin, 6-metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-bromo-4,6-dinotroanilin hammaddeleri ve Dispers Brown 27-1, Dispers Brown 19 ve Dispers Blue 291 azo boyalarının mutajen etki gösterdiği görülmüştür.

Bu tez çalışmasında aromatik aminlerin ekotoksikolojik özelliklerinin incelenmesi adına, hammadde olarak ele alınan 13 aromatik aminden 2-bromo-4,6-dinitroanilin aromatik amininin *Daphnia*'da en toksik olduğu görülmüştür. Dispers Blue 291 boyasının 0,0675 mg/L LC50 değeriyle, tüm yapılar aromatik aminler arasında balıklarda en yüksek toksisiteyi gösterdiği bulunmuştur. Biyolojik parçalanma açısından aromatik aminler incelendiğinde doğada parçalanma özelliği göstermediği bulunmuştur. Azo boyaların biyolojik parçalanma özelliği görülmemişken biyobirikimlerinin var olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Toksisite, Ekotoksisite, QSAR, Aromatik Aminler, Cilt Tahrişi, Göz Tahrişi, Mutajenite, Akut Su Toksisitesi, Biyoparçalanma, Biyoakümülyasyon.

2020, 161 sayfa

ABSTRACT

PhD Thesis

Investigation of Some Amine Aromatic Amines by QSAR Method

Yasemin KEŞKEK KARABULUT

Tekirdağ Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

In this thesis, it is aimed to investigate the effects of aromatic amines on human health and environment. In this context, raw materials commonly used in textile dyes are 2,6-dichloro-4-nitroaniline, 2,6-dibromo-4-nitroaniline, N-Cyanoethylacetoxethylanil, 6-Methoxybenzothiazole-2-ylamine, 2-bromo-4,6-dinitroaniline, 4'-Aminoacetanilide, p-Acetanicide, 3'-amino-, 3-Pyridinecarbonitrile, 1,2-dihydro-6-hydroxy-1,4-dimethyl-2-oxo, 2-cyano-4-nitroaniline, N, N-Dihydroxyethyl-3-amino-4-anisidine, N-Benzyl, N-Methylaniline, N-Cyano Ethyl N-Benzyl Aniline, 1,3,3-Trimethyl-2-Methyleneindoline and dyestuffs produced from these raw materials (Disperse Brown 27-1, Disperse Brown 19, Disperse Orange 30, Red BS P / C, Dispers Blue 291, Dispers Yellow 27, Disperse Blue 823, Disperse Yellow 241, Disperse Blue 79, Basic Red 46, Orange 73-1, Basic Yellow 28) were examined toxicological and ecotoxicological properties by QSAR method.

As a result of the studies, it has been found that the raw materials and products are generally moderate irritants. While the related raw materials generally have eye irritant properties, the products have not been shown to be irritating properties. It can be said that 25 aromatic amines have skin sensitizing properties. The raw materials of 2,6-dibromo-4-nitroaniline, 6-methoxybenzothiazole-2-ylamine, 2-bromo-4,6-dinitroaniline and Dispers Brown 27-1, Dispers Brown 19 and Dispers Blue 291 of azo dyes have been found to be mutagenic.

In this thesis, in order to examine the ecotoxicological properties of aromatic amines, 2-bromo-4,6-dinitroaniline aromatic amines, which are considered as raw materials, were found to be the most toxic in *Daphnia*. With a value of 0.0675 mg / L LC50 of Dispers Blue 291 dye, all structures were found to show the highest toxicity in fish among aromatic amines. When aromatic amines were examined in terms of biological degradation, it was found that it does not show degradation feature in nature. While biodegradation characteristics of azo dyes have not been observed, bioaccumulation has been observed.

Key words: Toxicity, Ecotoxicity, QSAR, Aromatic Amines, Skin Irritation, Eye Irritation, Mutagenicity, Acute Water Toxicity, Biodegradation, Bioaccumulation.

2020, 161 pages

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGE DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Aromatik Aminler ve Azo Boyaları	3
1.2. Azo Boyaların Toksisitesi.....	6
1.3. Azo Boyaların Ekotoksisitesi	9
1.4. REACH ve KKDIK	11
1.5. Cilt Tahrişi veya Korozyonu	14
1.6. Göz Tahrişi	16
1.7. Cilt Hassaslaşması	17
1.8. Mutajeniklik.....	18
1.9. Akut Su Toksisitesi.....	19
1.10.Biyodegradasyon (Biyolojik Parçalanma).....	21
1.11.Biyoakümülyasyon (Biyobirikim).....	21
2. MATERYAL VE YÖNTEM	23
2.1. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri (QSAR).....	23
2.2. QSARın Tarihçesi.....	24
2.3. Hansch Analizi.....	25
2.4. LogP Değeri.....	27
2.5. Regrasyon Analizi	29
2.6. OECD QSAR Toolbox	31
3. HESAPLAMALAR	35
3.1. Toksikolojik Hesaplamalar	36
3.1.1. Cilt Tahriş veya Cilt Korozyonu.....	36
3.1.2. Göz Tahrişi	39
3.1.3. Cilt Hassaslaşması	42
3.1.4. Mutajeniklik.....	45

3.2. Ekotoksikolojik Çalışmalar	48
3.2.1. Omurgasızlar üzerinde akut su toksisitesi (<i>Daphnia</i> 'da).....	48
3.2.2. Balıklarda Akut Su Toksisitesi	51
3.2.3. Biyolojik Parçalanma (Biyodegradasyon).....	54
3.2.4. Biyoakümülyasyon	57
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	60
5. KAYNAKLAR	67
EKLER	79
ÖZGEÇMİŞ	152



ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 3.1. Aromatik aminlerin cilt tahrişi/ korozyonu hesaplama sonuçları.....	36
Çizelge 3.2. Aromatik aminlerin göz tahrişi hesaplama sonuçları.....	39
Çizelge 3.3.Aromatik aminlerin cilt hassaslaşması hesaplama sonuçları	42
Çizelge 3.4.Aromatik aminlerin S9 fraksiyonu varlığında ve yokluğunda mutajeniklik hesaplama sonuçları	45
Çizelge 3.5.Aromatik aminlerin Daphnia’da akut su toksisitesi hesaplama sonuçları.....	48
Çizelge 3.6.Aromatik aminlerin balıklarda akut su toksisitesi hesaplama sonuçları	51
Çizelge 3.7.Aromatik aminlerin biyodegrasyon hesaplama sonuçları	54
Çizelge 3.8.Aromatik aminlerin biyoakümülyasyon hesaplama sonuçları	57
Çizelge 4.1.N-Benzil N-Metilanilin ve N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin molekül yapıları	61
Çizelge 4.2.Dispers Yellow 27, Disperse Bue 823, Disperse Yellow 241, Disperse Blue 79 ve Basic Red 46 molekül yapıları	62
Çizelge 4.3.6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-siyano-4-nitroanilin, N-siyano Etil N-Benzil Anilin, Red BS P/C ve Orange 73-1 molekül yapıları	63
Çizelge 4.4.2.6-dibromo -4-nitro anilin, 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin ve 2-bromo-4,6-dinitroanilin molekül yapıları	64
Çizelge 4.5. Disperse Brown 27-1, Disperse Brown 19 ve Dispers Blue 291 molekül yapıları	64
Çizelge 4.6.2-bromo-4,6-dinitroanilin ve Disperse Blue 823 molekül yapıları	65
Çizelge 4.7.N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin ve Dispers Blue 291 molekül yapıları.....	66
Çizelge 4.8. N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin ve Basic Yellow 28 molekül yapıları	66

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Hansch Metodu Akış Şeması	27
Şekil 2.2. Log Kow değeri için yasal şartlar	29
Şekil 2.3. QSAR Toolbox Ekran Görüntüsü	34



SİMGELER VE KISALTMALAR

µg	: Mikrogram
AB	: Avrupa Birliği
ACD	: Alerjik Kontak Dermatit
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCF	: Biyokonsantrasyon Sabiti
BZ	: Benzidin
C	: Karbon
CLP	: Sınıflandırma, Etiketleme ve Paketleme
CO ₂	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DO1	: Dispers Orange 1
DY3	: Dispers Yellow 3
EC	: Avrupa Komisyonu
EC50	: Yarı Azami Etkili Konsantrasyon
ECHA	: Avrupa Kimyasallar Ajansı
ETAD	: Boya ve Pigmentlerin Ekoloji ve Toksikolojileri Derneği
EURATEX	: Avrupa Hazır Giyim ve Tekstil Organizasyonu
F	: Fischer Testi
GBF	: Güvenlik Bilgi Formu
GSH	: Glutasyon S- Transferaz
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HSA	: İnsan Serum Albümini
In vitro	: Laboratuvar ortamında yada yapay koşullarda
In vivo	: Canlının İçinde
K	: Denge Sabiti
k	: Tepkime Hız Sabiti

Kg	: Kilogram
KKDİK	: Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik
L	: Litre
LC50	: Ortalama Öldürücü Doz
LLNA	: Lokal Lenf Düğümü Deneyi
Log K _{ow}	: n-oktanol-su Ayrılma Katsayısı
Log P	: Dağılım Katsayısı
Log P _{ow}	: Oktanol/Su Dağılım Katsayısı
MAS	: Maksimum Ortalama Değer
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
N	: Azot
O	: Hammet Sabiti
OECD	: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
P	: Fosfor
PBT	: Kalıcı, Biyobirikimli ve Toksik
PPD	: p-fenilendiamin
QRA	: Nicel Risk Değerlendirmesi
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
R	: Korelasyon Katsayısı
REACH	: Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi ve Yetkilendirilmesi Mevzuatı
s	: Standart Sapma
S	: Sülfür
S9	: Mikrozomal Enzim Aktivitesi
SD	: Serbestlik Derecesi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
vPvB	: Çok Kalıcı, Çok Biyobirikimli
ρ	: Tepkime Sabiti

TEŞEKKÜR

Doktora tez eğitimim boyunca tez çalışmalarında katkı ve yardımlarıyla bana yol gösteren, tecrübeleri ve bakış açısıyla ufkumu genişletip beni başarabileceğime inandıran, yapabileceklerimi en mükemmeli ile yapmamı sağlayan değerli danışmanım ve sevgili hocam Doç. Dr. Yelda Yalçın Gürkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezi hazırlama sürecimde, umutsuzluğumda beni umutlandıran, bana her zaman destek olan, hamilelik süreciyle stresimin en üst noktaya çıktığı dönemlerde beni sakinleştiren, hallderiz kelimesi ile beni bir olmaya inandıran, biricik babamız, canım eşim Oğuz Karabulut'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca arkamda olduklarını her zaman hissettiğim, bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, dünyanın en şanslı insanı olduğumu kanıtlayan, canım ailemin üyeleri babam Hasan Keşkek'e, annem Emine Keşkek'e ve kardeşim Yonca Keşkek Türk'e,

Son olarak, tez döneminde bana dünyanın en güzel duygusunu yaşatan, gerek düzenli gerekse bir o kadar düzensiz uykularıyla çalışmama izin veren, can parçam, birtanecik oğlum Çınar Karabulut'a teşekkürlerimi sunarım.

Mart, 2020

Yasemin KEŞKEK KARABULUT

Yüksek Kimyager

1. GİRİŞ

Tekstil üretimi ile ilgili tüm boyarmaddelerin %60-70'ini azo boyarmaddeler oluşturmaktadır. Azo boyarmaddelerin insan sağlığı ve çevresel etkilerine (toksikolojik ve ekotoksikolojik) karşı duyarlılık gün geçtikçe artmaktadır. Azo boyarmaddelerin dermal ve bakteriyel biyotransformasyonu aromatik aminlerin salınımına neden olabilmektedir. Deri ile temasta aromatik aminler büyük ölçüde dermal olarak emilebilirler.

Aromatik aminler azo boyarmaddelerin sentezinde hammadde veya ara madde olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, tüketici ürünlerine taşınan aromatik aminleri, özellikle aromatik aminlerin toksikolojik, ekotoksikolojik, mutajenik ve/veya kanserojen özelliklerine bağlı olarak insan sağlığı için risk taşıdığı görülmüştür. Aromatik aminlerin toksisitesi, DNA ve proteinlere zarar verdiği bilinen reaktif ara hidroksilamin üretebilen amino grubunun metabolik aktivasyonuna bağlıdır.

Boyaların kullanımı, kumaş, kağıt, deri gibi farklı alt tabakaların renk özelliklerini değiştirmek için kullanılan çok yaygın bir uygulamadır (Kammradt, 2004; Oliveira, 2005). 19. yüzyılın ortalarından önce, özellikle hayvanlardan, sebzelerden veya doğal kaynaklardan renklendirme özelliklerine sahip boyarmaddeler çıkarıldı. Ancak, doğal boyalar 20. yüzyılın başlarında neredeyse tamamen sentetik olacak şekilde değiştirildi. Günümüzde, ticari olarak temin edilebilen tüm boyalar ve pigmentler, bazı inorganik pigmentler hariç, sentetik maddelerdir. Her yıl yüzlerce yeni renkli bileşik piyasaya sunuldu ve bir dizi farklı uygulamaya dönüştürüldü (Majcen-Le Marechal, Slokar ve Taufer, 1997).

Kimyasal maddeler olan boyalar için kullanılan çeşitli organik bileşikler, günlük hayatımızın teknolojisi ile birleştirilmiş durumdadır. Boya ve pigmentlerin küresel tüketimi 7x10⁵ ton / yıl civarındadır ve sadece tekstil endüstrisinde dünya üretiminin yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır (Nigam, Banat, Singh ve Marchant, 1996; Robinson, McMullan, Marchant ve Nigam, 2001). Guaratini ve Zanoni'ye göre, on yıl önce Brezilya'da, her yıl dünya genelinde üretilen boyaların % 3.8'ine karşılık gelen 26.500 ton boya tüketilmiştir (Guaratini ve Zanoni, 2000).

Boya kalıntıları ya firmaların arıtma sistemlerinden geçen ya da doğrudan çevreye yayılan sulara boşaltılarak, çok sayıda tekstil endüstrisinin varlığı ile birlikte daha çok gözlenmekte ve su kütlelerinin ciddi bir şekilde kirlenmesine neden olmaktadır (Stolz, 2001).

Çevreyi kirleten boya kalıntıları arasında, büyük miktarlarda, doğrudan su kütlelerinde deşarj edilen azo boyaları bulunur, bu da çevresel kontaminasyonun önemli bir yolunu karakterize eder (Pearce, Lloyd ve Guthrie, 2003). Nam ve Renganathan'a göre (Nam ve Renganathan, 2000) ve Jarosz Wilkolazka ve ark. Göre (Jarosz-wilkolazka, Kochmanska-Rdest, Malarczyk, Wardas ve Leonowicz, 2002) endüstriler tarafından kullanılan boyaların yaklaşık %10 -15'i boyama işlemi sırasında kaybolmakta ve böylece çevreye salınmaktadır. O'Neill ve ark.da, bu değerlerin % 50'ye varan oranda daha yüksek olabileceğini öngörmüştür (O'Neill vd., 1999). Bununla birlikte, çevreye salınan boya miktarının kesin verileri henüz tam olarak bilinmemektedir (Ekici, Leupol ve Parlar, 2001).

Kirk Othmer'a göre (Othmer, 1979), boyalar 8 kategoride sınıflandırılabilir:

- Asit Boyaları: suda çözünebilen, moleküllerinde bir veya daha fazla sülfonik veya karboksilik asit grubu bulunduran boyalar.
- Temel Boyalar: su içinde çözünen katyonik boyalar, çözelti içinde boya katyonik bileşiklerin üreticileri ve kimyasal olarak modifiye akrilik, modifiye naylon, modifiye polyesterler ve uygulama ile azo, antrakınon, triarilmetan, metan, tiazin, oksazin, akridin ve kinolin bileşikleri içeren boyalar.
- Direkt Boyalar: elektrolitlerin varlığında (fiber için afinitelerini arttıran tuzlar), suda çözünebilen anyonik bileşiklerdir.
- Floresan Boyalar (xanthenes grubu): ultraviyole ışığı absorbe eden ve spektrumun görünür bölgesinde (mavi) yeniden yayılan renksiz bileşimlerdir. Aslında, boya değildirlir, fakat kumaşlar ve diğer malzemelerdeki geniş uygulama nedeniyle, Renk Endeksleri bu kimyasal gruba göre sınıflandırılmasını sağlamıştır;
- Reaktif Boyalar: Çok basit kimyasal yapıya sahip bileşikler, absorpsiyon spektrumuyla birlikte dar karakteristik özellikleri ve parlak özelliklere sahip boyamayı sunar
- Kükürtlü Boyalar: Düşük maliyetli ve iyi sabitleme özelliklerine sahip olan küçük bir boya grubudur.
- Vat Boyaları: suda çözünmeyen bileşikler ve çoğunlukla alkali banyoda indirgemenen sonra, normal olarak sodyum hidrosülfid ile, löko-çözünür tuzlar gibi selülozik liflere uygulanırlar.

- **Boya Öncüleri:** Hammaddelerden elde edilen boyalardır. Bu grup, rengi çeşitli kimyasal reaksiyonlarla verilen benzen ve naftalin gibi basit kimyasal özelliklere sahiptir.

Majcen-le Marechal ve ark. (Majcen-Le Marechal vd., 1997)., piyasada 3000'den fazla farklı boya mevcut olduğunu ve bunların yarısının azo boya bileşikleri sınıfına ait olduğunu ileri sürmüştür. Bu boyalar tekstil endüstrisinde polyester, naylon, selüloz diasetat, triasetat ve akrilik liflerin renklendirilmesi için kullanılmaktadır (O'Neill vd., 1999). ve aynı zamanda petrolden elde edilen ve deri, boya, plastiklerin boyanmasında kullanılan katkılarda kullanılır. Çok yönlülüğüne ek olarak, uygulama çeşitliliği nedeniyle, sanayide azo boyalarının kullanılmasında başka avantajlar da vardır. Bu kimyasal bileşikler kolaylıkla sentezlenir, mükemmel fiksasyon ve kalıcılık özelliklerine sahiptir ve doğal boyalarla karşılaştırıldığında çok çeşitli renkler sunarlar (Griffiths, 1984).

Azo boyaları, bir veya daha fazla azo bağıyla ($-N = N-$) bir amine veya fenole bağlı diazotize aminlerdir. Bunlar sentetik bileşiklerdir ve en geniş renk yelpazesini gösteren yıllık üretilen tüm boyaların % 50'sinden fazlasını oluştururlar. Neredeyse tekstil endüstrisinde kullanılan boya maddelerinin tümü azo boyalarıdır ve ayrıca baskı, gıda, kağıt yapımı ve kozmetik endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aromatik bileşiklerden sentezlenen azo boyaları, sulu solüsyonda bazik değildir ($N = N$ bağlantısının varlığından dolayı, azot atomlarında eşlenmemiş elektron çiftlerinin olasılığını azaltır), hali hazırda hidrazinlere ve primer aminlere indirgenir. Ayrıca iyi oksitleyici ajanlardır (Carliell, 1995).

Bir yandan, azo boyaları insanların ihtiyaçlarını karşılarken, diğer yandan da hidrik kaynaklar, toprak ve atmosferde ekolojik ve toksikolojik değişikliklere sebep olur. Sudaki boyaların varlığı vücutta soruna yol açmakta ve halk sağlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilmektedir (Achwal, 1997). Doğal koşullar altında kolayca bozunmazlar ve tipik olarak geleneksel atık su arıtma sistemleri ile atık sudan çıkarılmazlar (Puvaneswari, Muthukrishnan, Gunasekaran, 2006).

1.1. Aromatik Aminler ve Azo Boyaları

Aromatik aminler genellikle moleküler yapılarında bir veya daha fazla amino sübstitüenti taşıyan bir veya daha fazla aromatik halkaya sahip kimyasal bileşikler olarak

tanımlanır. Aromatik aminler, en basit anilinden konjuge aromatik veya heterosiklik yapılara ve çoklu ikame edicilere sahip oldukça karmaşık moleküllere kadar çeşitlilik gösterir.

Piyasadaki başlıca amin kaynakları arasında yağ rafineri, sentetik polimerler, boyalar, yapıştırıcılar ve kauçuklar, farmasötikler, böcek ilaçları ve patlayıcılar gibi çeşitli kimya endüstrisi sektörleri bulunmaktadır. İnsan ve ekosistemin kimyasallara maruz kalmasıyla ilgili olarak, bazı yönetmelikler, şu anda imal edilen ve kullanılan binlerce kimyasalın, yeterli risk değerlendirmesi için toksisite ve eko-toksisite verilerinin var olmadığını işaret etmektedir. Bununla birlikte, birçok kimyasalın uzun süreli ve geri dönüşümsüz sağlık etkilerine dair kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda düzenleyici önlemlerin alınmasına gün geçtikçe teşvik artmaktadır. Bu ilke, ortamdaki kimyasalların deşarjını azaltmayı amaçlamaktadır ve bir kimyasalın toksisite verileri mevcut olmasa bile, kalıcı ve biyolojik olarak biriken doğası nedeniyle potansiyel bir tehlike oluşturduğu varsayımına dayanmaktadır (Pinheiro, Touraud ve Thomas, 2004).

İnsanların kanserojen aromatik aminlere maruz kalmasıyla ilgili ilk endişeler boya imalat sanayinde 19. yüzyılın sonlarında ortaya çıktı (Weisburger, 1997). Boya üretim ara maddeleri ve daha sonra diğer kimyasal imalat sanayi sektörlerinde yer alan aminler, aromatik amin toksisitesi ve kanserojenlik çalışmalarında ve iş sağlığı iyileştirme faaliyetlerinde başlıca ilgi alanı olmuştur. Daha yakın zamanlarda, üretilmiş azo boyalarının bileşen aminlerine kullanım sırasında parçalanma olasılığı bir sağlık tehlikesi olarak kabul edilmiştir.

Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) analizinin kullanımı, aromatik aminlerin toksisitesi ve kanserojenlik tahmininde de yaygındır. QSAR, bu yönler üzerinde biriken büyük miktarda deneysel verinin bir sonucudur. Ayrıca, özellikle boya kimyasında kimyasalların imalatında yer alan çok çeşitli amin yapıları nedeniyle güvenilir tahmin yöntemlerine duyulan ihtiyaca cevap vermektedir (Benigni ve Passerini, 2002).

Boya imalatı, kimya endüstrisinde çok çeşitli ürün ve ara ürünlerle ilgilenen sektörlerden biridir. Bu nedenle, EURATEX ve ETAD gibi tekstil ve boya üreticilerinin dernekleri, “Gelecekteki AB Kimyasal Politikası için Strateji” nde yer alan kimyasalların çevre yönetimi için önerilen AB stratejisine büyük dikkat çekmiştir (Pinheiro, Touraud ve Thomas, 2004). Özellikle, 1 tonu aşan miktarlarda kullanılan pazarlanan maddelerin (ve çevrede bırakabilecekleri kırılma ürünlerinin) kayıt altına alınması gerekliliğinin ETAD tarafından 2000–2500 mevcut renklendirici üretim ara maddelerini içerdiği ve maliyeti

yaklaşık 1000 milyon € olduğu tahmin edilmektedir. Şu anda 3000'den fazla farkı azo renklendirici (boyalar ve pigmentler dahil) kullanılmaktadır (Greaves, Churchley, Hutchings, Phillips ve Taylor, 2001). Bu durumda, kullanılan tüm boyaların% 60-70'ini azo boyaları temsil eder. Azo renklendiriciler çevreye kendi üretim süreçlerinden girebilirler, ancak tekstil, kağıt, plastik, gıda ve ilaç renklendirme gibi önemli yollarla sonraki endüstriyel sektörlerde kullanımları vardır. Boyarmadde pazarının yaklaşık üçte ikisi tekstil sektörüne yöneliktir ve kullanılan renklendiricilerin yaklaşık % 12'sinin atık sularda kayıp olduğu tahmin edilmektedir (Riu, Schonsee ve Barcelo, 1997). Emisyonlar ayrıca, boyanmış veya boyanmış malzemelerin çökeltilmesi ve boyanmış tekstil ürünlerinin yıkanması gibi azo renklendiricilerin yaşam döngüsünde detaya indikçe ortaya çıkabilir. Boya toksisitesi mekanizmaları ve QSAR araçlarının kullanımı hakkındaki mevcut bilgi, doğrudan toksisitesi düşük olan azo boyaların gelişmesine ve kanserojen aromatik aminlere parçalanabilen azo boyaların Avrupa'da büyük ölçüde ortadan kaldırılmasına neden olmuştur (Weisburger, 1997). Boya toksisitesinin hidrofobik karakter ile genel birlikteliği nedeniyle, boya yapısına polar kısımların sokulmasıyla genellikle düşük toksisite elde edilmiştir, bu da daha yüksek suda çözünürlük ile sonuçlanır, sülfonasyon özellikle reaktif boya grubunda yaygın bir karakterdir. Bununla birlikte, bu özellik atık su arıtma işlerinde artılmayı engelleyebilir. Artan hidrofiliklik, biyokütle üzerine emilim yoluyla aktif çamur sistemlerinde boya biyoeliminasyonu için elverişsiz olarak tanımlanmıştır. (Benigni ve Passerini, 2002; Riu, Schonsee ve Barcelo, 1997).

Azo renklendirici moleküllerdeki azo bağı indirgeyici yarılmaya karşı savunmasızdır. Toksikolojik ve eko-toksikolojik terimlerdeki önemi ve azo boya içeren atık sulardaki renk etkisini ortadan kaldırma potansiyeli nedeniyle, azo boyalarının azo bağı azaltılması yoluyla biyolojik olarak renklendirilmesi, son 20 yılda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bununla birlikte, mikrobiyal azo boya indirgeme üzerine yapılan çalışmaların sadece birkaçı, ortaya çıkan metabolitlerin, aromatik aminlerin toplam veya kısmi, sonradan biyolojik olarak bozunmasının açık bir gösterimini içermiştir. Bu nedenle, azo boya türevi aromatik aminlerin ortamdaki muhtemel kalıcılığı ve büyük ölçüde bilinmeyen etkisi, bunları önleme prensibi esasına göre, deşarj izleme ve çevresel dağıtım çalışmaları için arzu edilen bir hedef haline gelmiştir (Pinheiro, Touraud ve Thomas, 2004).

1.2. Azo Boyaların Toksisitesi

Boyalardan üretilen çok çeşitli maddeler, bu bileşiklerin gerçek toksik etkilerini belirlemek için laboratuvar hayvanlarında test edilmiştir (Holme, 1984). Azo boyalarının ve metabolitlerinin bozulmalarına bağlı toksisitelerini değerlendiren çalışmalar bu kimyasalların zararlı etkilerini azaltmak için stratejilerin oluşturulması açısından önemlidir (Moawad, Abdel-Rahim ve Khalafallah, 2003; Oliveira, 2005).

Tekstil boyalarının toksisitesinin değerlendirilmesi, esas olarak çevreye ve bunlara maruz kalan organizmalara neden olduğu farklı etkilerden dolayı çok önemlidir. Biyolojik aktiviteler boyalar arasında da büyük ölçüde farklılık gösterir ve yapıların benzerliklerine rağmen, tek bir kimyasal grubun referansına göre toksikolojik özellikler genelleştirilemez (Majcen-Le Marechal, Slokar ve Taufer, 1997).

Azo boyaları, azo bağlantısının azaltılmasından ve parçalanmasından sonra, çoğunlukla bağırsak anaerobik bakteriler yoluyla aromatik aminler verdikleri için toksiktir. Aromatik aminler, DNA'ya kovalent olarak bağlanan reaktif elektrofiliklerdir.

Azo boyalar , azo-iyonik olmaksızın meta-oksiklik haline getirilebilen serbest aromatik amin grupları içeren yapılara sahiptir.

Azo boyalar, yüksek derecede reaktif elektrofilik diazonyumsallara doğrudan oksidasyonu yoluyla aktive edilebilen azotları içerir.

Benzidin (BZ) bazlı azo boyaları, boya imalatı, tekstil boyama, renkli kağıt baskı ve deri endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1980 yılında Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü, deney hayvanlarına BZ bazlı boyaların karsinojenisitesi ve boyalara maruz kalan işçilerle ilgili epidemiyolojik çalışmalar üzerine bir anket yayınlamıştır. BZ, çeşitli laboratuvar hayvanlarında insan idrar kesesi kanserojen ve tümörjenik olarak uzun zamandır bilinmektedir (Haley, 1975). Sıçanlar, köpekler ve hamsterler ile yapılan deneysel çalışmalar, BZ ve BZ-konjener bazlı boyaları uygulayan hayvanların, idrarda potansiyel olarak kanserojen aromatik aminleri ve N-asetillenmiş türevlerini salgıladığını göstermiştir (Nony ve Bowman, 1980).

Tehlikeli maddelerin sınıflandırılması için Avrupa Birliği'nin kriterleri ile tanımlanan azo boyalarının akut toksisitesi çok düşüktür ve sadece az bir kısmı 250 mg / kg vücut ağırlığı altındaki LD50 değerlerine sahiptir. Bununla birlikte, azo boyalarına olan mesleki duyarlılık –

alerjik reaksiyonlar gibi-, 1930'dan beri tekstil endüstrilerinde gösterilmiştir (Foussereau, Herve-Bazin, Meynadier, Reuter ve Cavelier, 1982).

Birkaç çalışma, azo boyalarının çevreye salınmasının, bu boyaların ve bunların biyotransformasyon ürünlerinin toksik, mutajenik ve karsinojenik özelliklerine bağlı olarak endişe verici olduğunu ve bu da maruz kalan organizmalara farklı zararlar verebildiğini göstermiştir (Lin ve Leu 2008).

Amin ve diğ. (Amin, Abdel Hameid ve Abd Elsttar, 2010), 30 gün boyunca albino erkek sıçanlarda iki konsantrasyonun (bir düşük ve başka yüksek) oral yoldan tatbik edilmesiyle, gıda katkı maddeleri, tartrazin ve karmoisine olarak kullanılan iki azo boyasının toksik etkilerini değerlendirmişlerdir. ALT, AST, ALP, üre miktarları ölçüldü, kreatinin, total protein, albümin, lipid profili, serumdaki kan şekeri ve hayvanların hepatik dokusunda GSH, katalaz, SOD ve MDA aktiviteleri tahmin edilmiştir. Veriler, özellikle yüksek konsantrasyonlarda, tartrazin ve carmoisine ile tedavi edilen sıçanların serumlarında ALT, AST, ALP, üre, kreatinin, toplam protein ve albümin oranlarında anlamlı bir artış göstermiştir. Yüksek dozda tartrazin ve farmoisine ait farklı dozlarla beslenen sıçanların dokularında GSH, SOD ve katalaz aktiviteleri azalmış ve MDA artmıştır. Bu nedenle, her iki azo boyasının, sadece yüksek konsantrasyonlarda değil, aynı zamanda alçaklarda da karaciğer ve böbrek gibi hayati organların biyokimyasal belirteçlerini olumsuz etkilediği ve değiştirdiği sonucuna varılmıştır. Tartrazin ve carmoisine, sadece hepatik ve renal parametrelerde değişikliklere neden olmakla kalmayıp, serbest radikallerin oluşumuyla oksidatif stresi indükleyebileceğinden, etkileri daha yüksek dozlarda organizmalar için risk oluşturmaktadır.

Bazı azo boyları, azo bağı azaldığında sadece mutajenik aktivite sergiler. Oluşan aromatik aminler, kimyasal yapılarına bağlı olarak orijinal bileşiğe göre az veya çok kanserojen ve / veya mutajenik olabilirler (Clarke ve Anliker, 1980). Plumb ve ark. (Plumb, Bell ve Stuckey, 2001) ve Yoo ve diğ. (Yoo, Libra ve Adrian, 2001), bu aromatik aminler her zaman orijinal bileşiklerden daha tehlikelidir ve toksik (Idaka, Ogawa ve Horitsu, 1987; Wong, ve Yuen, 1996), mutajenik ve kanserojen etkilere sahip olabilir (Bell, Plumb, Buckley ve Stuckey,2000). Bu azo boyların indirgenmesi, azo boylarının renk değiştirmesinde rol oynayan mikroorganizmalar için bile toksik etkilere yol açabilen DNA eklentileri oluşturabilir (Levine, 1991; Stiborova, Frei ve Schmeiser, 1992).

Literatür taramasında (Moller ve Wallin, 2000) Ames testi ile birkaç azo boyasının mutajenik aktivitesi tanımlanmıştır. C.I. Solvent Sarı 14, C.I. Pigment Solventi Sarı 7, C.I. Pigment Turuncu 5, C.I. Pigment Kırmızı 4 ve C.I. Pigment Kırmızı 23 mutajenik, C.I. Pigment Kırmızı 3 zayıf mutajenik olarak belirlenmiştir. C.I. Pigment Kırmızı 53: 1 C.I. Pigment Kırmızı 57: 1 mutajenik etki göstermemiştir ve bunun genotoksik olmayan sülfatlanmış aromatik aminlerin oluşumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Checker ve diğ. (Chequer vd., 2009) azo boyalarının C.I. Kırmızı 1 ve C.I. Negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, insan lenfositleri ve memeli hücrelerinde (HepG2) birçok ülkede yaygın olarak kullanılan Disperse Orange 1in mikronükleus frekansının doz yanıtındaki artışını gözlemlemiştir.

Salmonella, mikronükleus ve kuyruklyıldız analizleri ile yapılan bazı çalışmalar (Wollin ve Gorlitz, 2004), azo boya içeren 10 ticari ürünün bakteriler ve insan keratinositleri için genotoksik etki gösterdiğini göstermiştir. Fare lenfoma testinin yanı sıra Salmonella testini kullanan başka bir çalışma (Jäger, Hafner ve Schneider, 2004), 53'ün 15'inin, yani test edilen tekstil boyalarının örneklerinin yaklaşık % 28'inin Ames testi için pozitif olduğunu göstermiştir.

İnsanların azo boyalarına oral olarak maruz kalması, hem bağırsak mikroflorası hem de karaciğer azorluzasları tarafından aromatik amin oluşumuna yol açabildiği ve bu aminlerin bazılarının kanserojen özellikler gösterdiği görülmüştür (Lin ve Wu, 1973).

Birkaç azo boya, mikroorganizmalar ve memeli hücreleri ile yapılan testlerde genotoksik, mutajenik ve kanserojen aktivite göstermiştir (Venturini ve Tamaro, 1979; Prival, ve Mitchell, 1982; Clonfero, Vernier, Granell ve Levis, 1990; Freeman, Esancy ve Claxton, 1990). Örneğin 3-metoksi-4-aminobenzen, bakteriler için mutajenik ve sıçanlar için kanserojen iken 2-metoksi-4-aminobenzen, bakteriler için zayıf mutajeniktir ancak sıçanlar için kanserojen değildir (Hashimoto, Watanabe ve Degawa, 1977). Bu nedenle, boyaların genotoksitesisi, mutajenitesi ve kanserojenliği, azo grubuna süstitüent bağının yapısı ve konumu ile yakından ilgili olduğu görülmüştür (Clarke ve Anliker, 1980).

Bazı azo boyalarına maruz kalma mesane kanseri, splenik sarkom, hepatoselüler karsinom, hücre anomalileri ve kromozom anomalilerinin gelişimi ile ilişkilidir (Chequer vd., 2009; Nony ve Bowman, 1980). Bu etkiler, boyaların hücreler üzerindeki doğrudan etkisinden veya esas olarak DNA molekülü ile etkileşime girebilen azot bağının (Foussereau, Herve-

Bazin, Meynadier, Reuter ve Cavelier, 1982) azalmasına neden olan metabolizma ürünlerinin oluşumundan kaynaklanabilir (Clarke ve Anliker, 1980).

Kanserojen ve teratojenik etkilerin yanı sıra, azo boyaları kemirgenlerin üreme organlarında fonksiyon bozukluğuna neden olduğu görülmüştür. Örneğin, doğum öncesi Kongo Kırmızısına maruz kalma, erkek ve dişi sıçanlarda ve farelerde germ hücrelerinin sayısını kalıcı olarak azaltmıştır (Gray-Jr ve Ostby, 1993). Başka bir çalışma, genç erkeklerin ve dişi sıçanların gonadlarının maruz kalmasının olumsuz etkilerini gösterdi, ancak genç kadınlar için doğurganlığı azalttığı görüldü (Gray-Jr, Ostby, Kavlock ve Marshall, 1992). Suryavathi ve diğ. (Suryavathi vd., 2005) yetişkin sıçanlar ve farelerin erkek üreme sistemi üzerindeki kısa süreli (15 gün) tekstil atıklarının toksik etkilerini incelemiştir. Azo boya içeren atıklar, muamele edilen hayvanların vücut ağırlığının (% 7-25) ve üreme organının uzunluğunun (testis, epididim, prostat ve seminal vezikül) (% 2-48) azalmasına neden olmuştur.

Azo boyalarının mutajenik, kanserojen ve toksik etkileri, bileşiğin kendisi tarafından doğrudan etki yapılması veya azo bağının indirgeyici biyotransformasyonu sırasında üretilen serbest radikallerin ve aril amin türevlerinin oluşmasının bir sonucu olabilir (Chung ve Cerniglia, 1992; Collier, Storm ve Bronaugh, 1993; Rajaguru vd., 1999) veya hatta sitokrom P450 ile oksidasyondan sonra elde edilen ürünlerden kaynaklanmaktadır (Fujita ve Peisach, 1978; Arlt vd., 2002).

Bir boyayı insanlara zararlı olarak sınıflandırmak için kullanılan kriterlerden biri, indirgeyici olarak ayrılma kabiliyeti ve dolayısıyla ter, tükürük veya mide suları ile temas halindeyken aromatik aminler üretme kabiliyetidir (Pielesz, 1999; Pielesz, Baranowska, Rybak ve Włochowicz, 2002). Bu tür aromatik aminler kanserojendir ve besin zincirlerinde, örneğin çevrede bulunan ve insan sağlığına ve genel olarak ekosistemlere tehdit oluşturan benzidin ve 4-bifenilamin gibi bifenilaminler biriktirebilir (Choudhary, 1996).

1.3. Azo Boyaların Ekotoksitesitesi

Artan sanayileşme ve kentleşme çevre kirliliğine yol açar. Çeşitli endüstrilerdeki zehirli atıkların deşarjı su kaynaklarını, toprak verimliliğini, su organizmalarını ve ekosistem bütünlüğünü olumsuz yönde etkilemektedir. Çeşitli endüstriler arasında, tekstil boyama endüstrileri boyama işleminden sonra büyük miktarda atık suyu boşaltır. Tekstil işleme

endüstrileri çoğunlukla azo boyaları kullanır. Bunlar aromatik hidrokarbonlar, benzen türevleri, tolüen, naftalen, fenol ve anilin'dir. Azo boyaları tekstil, ilaç ve baskı endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan en önemli sentetik renklendirici grubudur. Tekstil boya ve baskı işlemlerinde antrakinin, polisiklik ve trifenilmetan gruplarıyla çok çeşitli azo boyalar giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bunlar önemli ksenobiyotik bileşikler grubudur ve biyodegradasyon prosesinde reküranittir. Hayvanların yanı sıra suda yaşayan organizmalara (balık, yosun, bakteri vb.) toksisite (öldürücü etki, genotoksisite, mutajenite ve kanserojenlik) oluştururlar. Boya maddelerinin, özellikle de azo boyaların kronik etkileri, on yıllar boyunca incelenmiştir. Tekstil endüstrisi atık suları ile salınan boyaların çevresel ve müteakip sağlık etkileri gittikçe artan bir şekilde bilimsel incelemeye tabi tutulmaktadır. Tekstil endüstrisinden gelen atık su, organoklorit bazlı atık pestisitlerden boya ve boyama işlemiyle ilişkili ağır metallere kadar birçok kirletici maddenin karmaşık bir karışımıdır (Correia, Stephenson ve Judd, 1994).

Azo boyaları, en büyük ve çok yönlü boya sınıfıdır ve yıllık olarak üretilen boyaların% 50'sinden fazlasını oluşturur. Yaklaşık 40.000 farklı boya ve pigment kullanılmakta olup, muhtemelen 2000'den fazla farklı azo boya kullanılmaktadır ve bu boyalar dünya çapında yılda 7×10^5 tondan fazla üretilmektedir (Zollinger, 1987). Bu boyaların istenen kriterleri, ışık ve yıkamada yüksek stabilite ve mikrobiyal saldırıya dirençli olmalarıdır. Doğal koşullar altında kolayca parçalanamadıkları için, geleneksel atık su arıtma yöntemleri ile atık sudan kolayca uzaklaştırılmazlar. Tekstillerin boyanmasında büyük miktarda azo boyaları kullanılmış ve boyama işlemindeki boyaların yaklaşık% 10'unun liflere bağlanmadığı ve bu nedenle çevreye salındığı tahmin edilmiştir (Hildenbrand, Schmahl, Wodarz, Kimmel ve Dartsch, 1999).

Azo boyaları ve nitrattlı polisiklik aromatik hidrokarbonlar, çevrede bol miktarda bulunan iki kimyasal grubudur. Boya endüstrisinin yakınlarında nehir ve yeraltı sularında ciddi kirlenmeye neden olurlar (Riu, Schonsee ve Barcelo, 1997).

Su ortamları dünya nüfusu için son derece önemlidir, çünkü su, tarımsal faaliyetler ve hayvansal üretim için kaynak olarak kullanılırlar ve aynı zamanda rekreasyonel faaliyetlerle de ilişkilendirilirler. Endüstriyel, tarımsal ve evsel faaliyetlerden elde edilen çok sayıda kirleticinin son hedefi nehirler, göller ve okyanuslardır. Bu su kirliliği, hidrik kaynaklara yakın yaşayan tüm nüfusu risk altına sokmaktadır (Ohe, Watanabe ve Wakabayashi, 2004). Boyama endüstrisindeki atık suların emisyonundan kaynaklanan çevresel kirlenme küresel bir

sorundur (Stolz, 2001), bu nedenle bu kirlenmeden kaynaklanan sorunları en aza indirmek için farklı atık su arıtma yöntemleri kullanılmıştır (Oliveira, 2005). Azo boyaları, ışığa karşı yüksek kararlılıklarından ve mikrobiyal saldırıya karşı dirençlerinden dolayı nadiren biyolojik olarak parçalanabilen organik bileşiklerdir. Bu boyalar geleneksel biyobozunmaya karşı dirençlidir (Kubinyi, 1993; Kubinyi, 2002), ancak anaerobik koşullar altında, metabolitlerin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.

Azo boyalarının tekstil renklerine kullanımı, büyük ölçüde ilgi çekicidir, zira boyama işleminde yer alan yüksek su hacmi nedeniyle çevresel endişeler ortaya çıkabilir. Bu işlemde bir boya kullanıldığında, bir kısım su banyosunda kalan liflere yapışmaya maruz kalmaz (Hanger, 2003). Sonuç olarak, boyalar ve ilgili yardımcı maddeler içeren yüksek miktarda atık su üretilmekte ve çevreye bırakılabilmektedir. Örneğin, 10 kg polyester kumaş için, 100 L dispersiyon kırmızısı 1, 200 L su içinde çözülecektir, bunların% 1'i, işlemin sonunda su banyosunda% 1 boya kalacak. Bu nedenle, 1 g boya içeren yaklaşık 200 L atık su üretilmektedir. Ayrıca, aerobik lagünler veya aktif çamur içeren geleneksel tedavilerin, bu boyaların uzaklaştırılmasında veya biyolojik bozunmasında etkili olmadığı bilinmektedir ve bu nedenle, boyalar, son atık su içinde veya arıtma tesisinin çamurunda hala mevcuttur (Umbuzeiro, Roubicek, Rech, Sato ve Claxton, 2004; Umbuzeiro vd., 2005).

Yakın zamanda Ferraz ve ark. (Ferraz vd., 2011), tekstil boyası kırmızı 1 ((N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-(4-nitrofenilazo) anilin), mutajenik olmanın yanı sıra, su omurgasızları için oldukça toksik olduğunu göstermiştir. Vacchi ve diğ. (Vacchi vd.,2013) bir ticari kırmızı dispersiyon boyası ürünü incelemiş ve ticari preparatın ekotoksitesinin boyaya benzer olduğunu bulmuşlardır. *Daphnia* için medyan etkili konsantrasyon (EC50), 0.1 mg / L idi; Bu nedenle, bu boya, Kimyasalların Sınıflandırılması ve Etiketlenmesi Global Sistemine (GHS) göre suda yaşayan organizmalar için oldukça zehirli olarak sınıflandırılabilir (OECD, 2001).

1.4. REACH ve KKDİK

Gelecekteki Kimyasallar Politikası için Strateji Üzerine “2001 White Paper” sunumundan sonra, Avrupa Komisyonu (EC) Ekim 2003’ün sonunda Avrupa kimyasal yönetimi mevzuatında yapılan büyük bir revizyonun ilk taslağını sundu.

“REACH” (Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi ve Yetkilendirilmesi) kısaltması ile bilinen bu teklif, kimyasallarla ilişkili risklerin Avrupa Birliği’nde (EU) yönetilme

biçiminde önemli bir değişikliği temsil etmektedir. Önerilen mevzuat, AB'nin Tehlikeli Maddeler Direktifi 67/548 / EEC ve Mevcut Madde Yönetmeliği, 793/93'te belirtilen yeni ve mevcut maddeler arasındaki düzenleyici ayrımı sona erdiren mevcut 40'tan fazla AB Direktifi ve Yönetmeliğinin yerini almıştır.

REACH tescil, değerlendirme, yetki ve kısıtlama hükümlerine yaklaşık 30.000 kimyasal kayıt edilecektir. REACH sisteminin teknik, bilimsel ve idari yönlerini Topluluk düzeyinde yönetmek için bir Avrupa Kimyasallar Ajansı (ECHA) kurulmuştur. REACH dört ana unsuru; Kayıt; Değerlendirme; Yetki; ve yayınlanan teklifte ayrıntılı olarak açıklanan kısıtlamadır.

Kayıt aşamasında, üreticiler ve ithalatçılardan, kimyasal maddelerin özellikleri hakkında bilgi toplamaları ve bilgileri ECHA tarafından yönetilen merkezi bir veritabanına bir kayıt dosyası biçiminde sunmaları istenmektedir. Bir madde üretmek veya yılda 1 ton veya daha fazla miktarlarda Avrupa pazarına ithal etmek için, şirketlerin kendi başlarına veya müstahzarlarda kullanılan tüm kimyasal maddelerin kullanımlarını kaydetmeleri istenmektedir. Şirketler, her bir maddenin kendine özgü özellikleri ve tehlikeleri ve ithalatçı veya üretici ya da müşterileri tarafından yılda 10 tondan fazla hacimler için bir Kimyasal Güvenlik Raporu şeklinde tanımlanan kimyasal madde kullanımı hakkında bilgi sağlamalıdır. Avrupa Kimyasallar Ajansı'na (ECHA) üreticiler ve ithalatçılar tarafından verilen bilgiler Üye Devletlerdeki yetkili makamlar tarafından bir Değerlendirme sürecinden geçer.

İki tür değerlendirme vardır: dosya değerlendirmesi (kaydın kayıt gerekliliklerine uygunluğunu ve bir kimyasal maddenin değerlendirilmesinde yeterli test verisinin zaten mevcut olup olmadığını belirlemek için) ve madde değerlendirmesi (bir Üye Devlet veya Ajans bir sebep olduğuna inandığında yapılır) bir maddenin kullanımının insan sağlığı veya çevre için bir risk oluşturabileceğinden şüphelenilmesi). Ajansın rolü, maddelerin değerlendirme için önceliklendirilmesine ilişkin rehberlik geliştirmektir. Üye Devletler daha sonra değerlendirmek istedikleri maddelerin kademeli planlarını hazırlarlar. Belirli bir tehlike profiline “çok yüksek endişe” olarak kabul edilen maddeler, zorunlu bir Yetkilendirme sürecine tabi tutulur.

Yetkilendirme aşamasında, Komisyon kimyasal maddelerin üretimi, ithalatı veya kullanımı için yetkilerin verilmesinden veya reddedilmesinden sorumludur. İzne tabi olacak maddeler;

- Kategori 1 veya 2 CMR'ler (kanserojen, mutajenik veya üreme için toksik);
- PBT'ler (kalıcı, biyobirikimli ve toksik);
- vPvB (çok kalıcı, çok biyobirikimli); veya
- Maddeler, diğer üç kategoriye eşdeğer olarak insanlar ve çevre için ciddi ve geri dönüşü olmayan etkilere sahip olarak tanımlanır.

Adaylar, izin verilecekse, maddeleriyle ilişkili risklerin yeterince kontrol edildiğini göstermelidir. Alternatif olarak, sosyo-ekonomik faydalar risklerden daha ağır basarsa ve uygun alternatif ikame maddesi veya teknolojisi yoksa, maddelerin kullanımı için izin verilebilir. Yetkilendirme mekanizması, risklerin “kabul edilemez” olduğu tespit edildiğinde, AB genelinde risk azaltma önlemlerinin alınmasını sağlayan hükümler de içermektedir. Bu, REACH'in Kısıtlamalar unsurudur.

Kısıtlamalar aşamasında, Avrupa Komisyonu, kısıtlamaları sistemin “güvenlik ağı” olarak görmektedir. Kısıtlı maddeler, kısıtlamaların koşullarına uymadıkça üretilemez, piyasaya sürülemez veya kullanılamaz. Kısıtlama teklifleri, Üye Devletler veya Komisyon tarafından yapılandırılmış bir dosya şeklinde hazırlanmalıdır (Petry, Knowles ve Meads, 2006).

Bu çerçevede, Türkiye'nin AB'ye entegrasyon sürecinde bir ülke olmasına rağmen henüz AB üyesi olmaması, REACH nezdinde üçüncü ülke konumunda olması nedeniyle konu ülkemiz açısından oldukça önemlidir. Ülkemizde kimyasalların yönetimi konusunda Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın yürütmüş olduğu Avrupa Birliği'nin çevre mevzuatına uyum çalışmaları kapsamında, 11.12.2013 tarih, 28848 sayılı Resmi Gazete'de “Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik” (KKDİK) yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

Sözkonusu Yönetmelik kapsamında Türkiye'de piyasaya madde, karışım arz eden imalatçı ve ithalatçıların;

- Maddeler için 1 Haziran 2015,
- Karışımlar için ise 1 Haziran 2016 tarihinden itibaren yönetmelik usul ve esaslarına göre sınıflandırma, etiketleme ve ambalajlama yapma,

- Yönetmeliğin 40. Maddesi kapsamındaki zararlı madde ve karışımların, insan sağlığı ve çevre üzerinde yaratabileceği olumsuz etkilerine karşı etkin koruma sağlamak, ulusal sınıflandırma ve etiketleme envanterini oluşturmak üzere sınıflandırma ve etiketleme bilgilerini, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'na 01.06.2015 tarihine kadar <http://online.cevre.gov.tr> Bakanlık bildirim sistemi üzerinden bildirme yükümlülüğü bulunmaktadır.

Bununla birlikte Haziran 2015 itibariyle ithal edilen veya üretilen zararlı sınıflandırmaya sahip kimyasal maddeler için 29204 Sayılı Güvenlik Bilgi Formu (GBF) Yönetmeliğine uyumlu GBF sunulması gereklidir. Kimya sektörü ile sektörün girdi sağladığı tüm sektörlerde AB'ye ihracat yapan veya yapacak olan ya da ihracata yönelik tedarik hizmeti veren firmaların herhangi bir sıkıntı yaşanmaması adına her iki tüzüğe ilişkin ulusal ve uluslararası gelişmeleri yakından takip etmesi ve uyum sağlaması büyük önem taşımaktadır (Sevilmiş, 2016).

1.5. Cilt Tahrişi veya Korozyonu

Tahrişin aksine, cilt hassasiyeti, kimyasal olarak değiştirilmiş cilt proteinlerine gecikmiş bir T-hücresi aracılı alerjik tepkinin olduğu adaptif bağışıklık sisteminin bir sonucudur (Rustemeyer, Hoogstraten, Blomberg ve Scheper, 2006). Teoride, cilt proteinlerini kovalent olarak değiştirebilen hemen hemen her kimyasal bu tip alerjiyi tetikleyebilir. Bu tür kimyasallara genellikle haptenler denir, fakat belki de en iyi cilt hassaslaştırıcıları olarak adlandırılırlar. Bu tip bir kimyasal bir bağışıklık tepkisi yarattığında, bir birey hassaslaşabilir, yani bir temas alerjisine sahip olabilir, ancak hastalığı yoktur. Bununla birlikte, daha sonra yeterli kimyasal dozda cilt teması, ciltte alerjik kontak dermatit (ACD) adı verilen bir reaksiyona neden olacaktır. ACD; parfümler, koruyucular, kauçuk kimyasalları, endüstriyel ara ürünler, epoksi reçineleri, akrilatlar, ilaçlar ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli kimyasalların neden olduğu nispeten yaygın bir cilt hastalığıdır (Frosch ve Menné, 2006).

Birçok ülkede cilt hassaslaştırıcı kimyasallarla ilgili mevzuatın uygulanmasıyla ACD sorunlarını azaltmaya yönelik girişimlerde bulunulmuştur. Tüm bu yasal düzenlemeler şu anda basit bir ikili tehlike tanımlaması kapsamında (yani kimyasal maddenin bir cilt hassaslaştırıcı olup olmadığı) sınırlandırılmıştır, ancak farklı güçteki cilt hassaslaştırıcılarının ayırt edilmesine olanak sağlayacak geliştirmeler getirme çabaları sürmektedir (Basketter vd., 2005).

Cilt hassaslaştırıcı olarak etki etme potansiyeline sahip kimyasalların basit bir şekilde tanımlanması, birkaç kobay domuz testinden birine dayanır (Andersen, Maibach, 1985). Günümüzde dünya genelinde sadece iki test düzenleyici otoriteler tarafından kabul edilmektedir, bunlar Buehler kapatılmış yama testi (Buehler, 1965) ve kobay maksimizasyon testi (Magnusson, Kligman, 1970). Bu testler 406 sayılı Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) Kılavuzunda yer almaktadır (OECD, 1992). Daha yakın bir zamanda, bir fare testi, lokal lenf düğümü deneyi (LLNA), kobay testleri için tam bir alternatif olarak resmen onaylanmıştır ve kendi test kılavuzuna sahiptir (OECD, 2002). Bu testler, tehlike tanımlaması açısından benzer bir hassasiyet ve spesifiklik derecesine ulaşmaktadır ve bu nedenle mevcut yasal toksikoloji ve üreticilerin güvenlik bilgi formları için gerekli bilgileri sağlamaktadır (Dean vd., 2001). Bununla birlikte, LLNA, eski kobay domuz testlerine göre avantajlı olduğunu kanıtlanmıştır. İyi maruz kalma verileriyle birleştiğinde, bu bilgi herhangi bir potansiyel cilt hassaslaştırıcı için güvenli kullanım eşiklerini tanımlamayı amaçlayan nicel bir risk değerlendirmesinin (QRA) başlangıç noktası olarak kullanılabilir (Basketter, Angelini, Ingber, Kern ve Menne, 2003).

En sık uygulanan dispers boyalar olan Azo boya ları, iyi bilinen alerjik kontakt dermatit indükleyicileridir ve sentetik elyafların renklendiricileri olarak kullanılırlar (Johansen, Frosch, Lepoittevin, 2011). Azo boya ları ve p-fenilendiamin (PPD) arasındaki çapraz reaktivite yaygındır (LaBerge, Pratt, Fong ve Gavigan, 2011; Goon vd., 2003). Disperse Yellow 3 (DY3) veya Disperse Orange 1'den (DO1) gelen alerjik kontakt dermatitin doğrudan cilde boyamaya maruz kalmadan veya en sık PPD olan diğer para-amino bileşiklerinin çapraz duyarlılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Daha önce, Disperse Blue 106 ve 124 tekstil boya ları arasında en yaygın alerjenlerdi (Lazarov, 2004), ancak son araştırmalar DO1 ve DY3'ün onları aştığını göstermektedir (Ryberg, 2006; Malinauskiene, Bruze, Ryberg, Zimerson ve Isaksson, 2013). Giysilere veya tekstil aksesuarlarına doğrudan temas ettiğinde tekstillere alerjik kontakt dermatit görülebilir.

Dermatologlar tekstil boya larından kaynaklandığından şüphelenilen cilt reaksiyonları vakalarını bildirmişlerdir (Hatch ve Maibach, 1984; Hatch ve Maibach, 1985; Hatch ve Maibach, 1999; Hatch ve Maibach, 2000). Bazı reaktif boya ların, kontakt dermatite, alerjik konjonktivit, mesleki astıma veya tekstil işçilerine karşı diğer alerjik reaksiyonlara neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bunun nedeninin, reaktif boya ların, bir antijen olarak hareket eden bir boya-HSA konjugatı oluşturmak üzere insan serum albümini (HSA) ile birleştirme

kabiliyetine sahip olduğuna inanılmaktadır. Sırasıyla antijen, spesifik immünoglobulin E antikollarına yol açar ve histamin gibi ara maddelerin salınması yoluyla alerjik reaksiyonlar üretir. 1985 yılında boya tozlarına maruz kalan 414 işçi (boyahane çalışanları, karıştırıcılar, boyahane operatörleri veya laboratuvar personeli) üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, bunların 21'inin bir veya daha fazla reaktif boyaya bağlı mesleki astım da dahil olmak üzere alerjik semptomlara sahip olduğunu ortaya koymuştur (Pratt ve Taraska, 2000).

Alerjik reaksiyon belirtileri genellikle alerjik bir maddeyle ilk temasta değil, tekrar tekrar temasta ortaya çıkar. Belirli bir kimyasal maddeye (veya biyolojik maddeye) karşı aşırı duyarlılık gelişimini izleyen duruma duyarlılık denir. Deride veya solunumda hassaslaşma ile sonuçlanan iki olası maruziyet yolu vardır. Tahriş etkisinin aksine, duyarlılık reaksiyonu tekrar tekrar maruz kalma ile artar. Bu nedenle, hassaslaştırılmış bir kişinin duyarlılaştırıcı maddeye yeni maruz kalmaması için tavsiye edilir.

1.6. Göz Tahrişi

Göz tahrişi geleneksel olarak Draize in vivo tavşan göz tahrişi testi kullanılarak değerlendirilmiştir (Draize, Woodard ve Calvery, 1994). Bu yöntemle, 0.1 ml (veya ağırlık eşdeğeri) test materyali örneği, albino tavşan gözlerinin alt konjonktival tübüne yerleştirilir; kornea ve konjonktiva ve irisin tepkileri standart zamanlarda, genellikle dozlamadan 1 ila 35 gün sonra derecelendirilir. Doku dereceleri ağırlıklı bir değer olarak birleştirilir, çeşitli derecelendirme günlerinde test hayvanları arasında en yüksek ortalama değer, maksimum ortalama değer (MAS) olarak adlandırılır. Son çalışmalar, korneada üretilen yaralanma derecesinin (alan ve derinlik), akut yanıtları ve bu dokudaki nihai onarımlarını belirleyen temel faktör olduğunu göstermektedir (Jester vd., 1998). Bununla birlikte, göz iritasyon mekanizmaları henüz biyokimyasal düzeyde anlaşılmamıştır (Bruner, Silva, Earl, Easty, Pape, ve Spielmann, 1998).

In vivo tavşan göz tahrişi testi sıklıkla hayvan refahı gerekçesiyle eleştirilmiştir. Birçok laboratuvar bu teste in vitro alternatifler geliştirmek için çalışmaktadır (Rowan, 1984). Şu anda, in vitro alternatiflerin Draize tavşan gözü testine ekranlar veya ekler olarak bir rolü olabilir, ancak hiçbir testi tamamen değiştirmek için yeterince iyi doğrulanmamıştır (Balls vd., 1999).

Uluslararası kuruluşlar, hayvan göz tahrişi testlerine olan ihtiyacı azaltmak amacıyla göz tahrişi değerlendirmeleri için adım adım yaklaşımlar önermiş ve benimsemiştir. Yapı-aktivite ve yapı-özellik analizleri değerlendirme sürecinin ilk aşamaları olarak önerilmesine rağmen, bu analizler için sistematik bir yaklaşım henüz geniş çapta kabul görmemiştir. Kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) analizi, göz tahrişi skoru gibi belirli bir özelliğin büyüklüğünü bir molekülün bir veya daha fazla fizikokimyasal ve / veya yapısal parametresiyle ilişkilendirmek için bir araç sağlar. Bu nedenle, QSAR analizi göz tahrişini tahmin etmek için kullanılabilir (Kulkarni, Hopfinger, Osborne, Bruner ve Thompson, 2001).

1.7. Cilt Hassaslaşması

İnsanlar, herhangi bir toksisite deneyinde hiç test edilmemiş çeşitli doğal ve sentetik maddelere maruz kalmaktadır. Tüm bu kimyasallar için insan sağlığına ve çevreye yönelik risklere ilişkin bilgiler, yüksek üretim hacimli kimyasallar arasında bile sınırlı ve genellikle yetersizdir. Birçok kimyasal cilt temasıyla olumsuz etkilere neden olur; tehlike ilişkili fenomen cilt hassasiyeti, deri penetrasyonu ve cilt tahrişini içerir. Bu fenomenlerin her biri, aralarında fonksiyonel bağlantılar olmasına rağmen, büyük ölçüde bağımsız olarak incelenmiştir (Alves vd., 2015).

Cilt hassaslaşması için moleküler başlatma olayı olan protein haptenasyonu, alerjik kontakt dermatit (ACD) adı verilen gecikmiş tipte aşırı duyarlılığa neden olur (Aeby vd., 2010). ACD yaygın bir mesleki ve çevresel sağlık sorunudur ve iki aşamadan oluşur; yani cilt hassasiyeti ve bağışıklık tepkisinin ortaya çıkarılması. İlk aşama, cilt hassasiyeti, kimyasalın deriye temas etmesi ve nüfuz etmesi ile başlar. Deri katmanlarından geçişleri sırasında kimyasallar, alerjenik potansiyellerini değiştirebilecek farklı biyo-dönüşümlere maruz kalabilir (Karlberg., Bergström., Börje, Luthman ve Nilsson, 2008). İkinci aşama, eleme, aynı haptene ile müteakip bir temastan sonra ortaya çıkar. Haptenerler cilde dağılır ve cilt hücreleri tarafından alınan haptene protein komplekslerini oluşturur. Dolaşımdaki haptene özgü T hücreleri, dermis ve epidermisteki keratinositler, fibroblastlar ve dendritik hücreler tarafından aktive edilir ve sonuçta lezyonlardan sorumlu enflamatuar süreci tetikler (Hennino vd., 2005).

Silico hesaplama yöntemleri deneysel veri içermeyen maddelerin değerlendirilmesi için pratik bir çözüm olarak ortaya çıkıyor. Bununla birlikte, kimyasal toksisitenin

modellenmesi, altta yatan biyolojik mekanizmaların yüksek karmaşıklığı ve deneysel değişkenlik nedeniyle çok zordur (Alves vd., 2015).

1.8. Mutajeniklik

Kimyasal maddelerin çoğu, canlıların kalıtsal yapısında değişikliğe sebep olan, genotoksik ve karsinojenik etkiler taşır. Doğrudan veya dolaylı olarak karsinojenik etki gösteren bu kimyasallar aynı zamanda mutajenik olarak da kabul edilebilir. Karsinojenlerin %90'ının mutajen olduğu düşünülmektedir. Mutajen olduğu bilinen kimyasal maddelerin, doğum bozukluklarına, kalp hastalıklarına ve yaşlanmaya sebep olduğu bilinmekle birlikte kanser oluşumunu indüklediği ve bazı hücre hatlarını zarara uğratarak üreme bozukluklarına yol açtığı düşünülmektedir (Sarı,2014).

Azo boyaları tekstil endüstrisinde en yaygın kullanılan boya grubunu temsil eder. Tekstil üretimi ile ilgili tüm boyarmaddelerin% 60-70'ini oluşturdukları rapor edilmiştir. Azo boyalarının dermal, sistemik ve bakteriyel biyotransformasyonu aromatik aminleri salabilir. Derideki aromatik aminler büyük ölçüde dermik olarak emilebilir. Aromatik aminler azo boyalarının sentezinde ara madde olarak kullanılır (Brüschweiler ve Merlot, 2017).

Platzek tarafından yakın zamanda gözden geçirildiği üzere, tüketici ürünlerinden aromatik aminlere maruz kalma, özellikle belirli aromatik aminlerin mutajenik ve / veya kanserojen özellikleriyle ilişkili insan sağlığı için risk taşımaktadır (Platzek, 2010). Aromatik aminlerin toksisitesi, DNA ve proteinlere zarar verdiği bilinen reaktif ara hidroksilamini üretebilen amino grubunun metabolik aktivasyonuna bağlıdır. Henüz düzenlenmiş olan 22 kanserojen aromatik aminlerden birini salgılayabilen azo boyaları, Avrupa Birliği'nde (REACH tüzüğü'nün Ek XVII'si; No, 1907/2006) ve ulusal düzenlemelerde giyim tekstillerinden yasaklanmıştır (Brüschweiler ve Merlot, 2017).

Genetik tehlikeleri analiz etmek için birkaç kısa süreli mutajenite testi mevcuttur. Bunlar arasında Ames testi en sık kullanılan testtir. Rutin bir prosedür olarak tanıtılmasından bu yana çok sayıda renklendirici araştırılmıştır. Çeşitli yapılarda 200'den fazla boya ile yapılan kapsamlı bir çalışmada, bunların 2 / 3'ünden fazlasının mutajenik olmadığı bildirilmiştir. 36 organik pigment arasında sadece bir tanesi genotoksik etkiler göstermiştir. Daha yakın zamanda yapılan yeniden değerlendirmeler, bazı durumlarda safsızlıkların gözlemlenen mutajeniteden sorumlu olduğunu göstermiştir (Hunger ve Jung, 1991).

20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde, mutasyonun kansere sebep olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktaydı. Sadece birkaç kanserojen maddenin mutajen olduğu biliniyordu. Kanser hastalığının yaygınlaşmasıyla birlikte kanserojen madde taramaları ve diğer kimyasalların mutajenite çalışmaları hız kazandı (Bostancı, 2014).

Ames testi, kimyasal maddelerin mutajenik etkilerini belirleyen, kısa zamanlı bakteriyel testlerinden biridir. Adını testi geliştiren kişi olan Bruce N. Ames'ten almıştır. Bakteriyel geri mutasyon testi olan Ames testi, baz eklenmesi, çıkarılması veya DNA'daki baz çiftlerinin değişimi gibi nokta mutasyonları belirlemek için kullanılan bir testtir. Ames testinde *S. typhimurium* bakterisinin histidin amino asidinin sentezini engelleyen mutasyon içeren suşlar kullanılır. Çalışma prensibi, araştırılan kimyasal maddenin mutasyon teşkil eden bölgelerinde esansiyel amino asidin tekrar sentezlenmesini sağlayan geri bir mutasyon oluşturma potansiyelini belirlemektir (Maron ve Ames, 1983). Metabolik aktivasyon gerektiren promutajen/prekanserojen maddelerin bu testle saptanabilmeleri için karaciğer mikrozomları hazırlanarak kimyasalların metabolik aktivasyonları belirlenmektedir. Test maddesinin metabolik ürünlerinin mutajen olup olmadığını araştırmak amacıyla mikrozomal enzim ekstresi (S9 Fraksiyonu) kullanılır (Oğuz, Omurtak, Arıcıoğlu ve Şardaş, 2013).

Ames test sistemi özellikle kimyasal maddeler tarafından oluşturulan mutasyonları saptamak amacıyla geliştirilmiştir. Yıllardır birçok bilimsel topluluk, devlet kurumları ve şirket tarafından kabul edilmiş olup, kemirgen karsinojenitesi için yüksek öngörü potansiyeli taşıdığından, yeni kimyasalların ve ilaçların mutajenik potansiyellerini belirlemek için ön tarama testi olarak dünya çapında kullanılan bir testtir (Sarı, 2014).

1.9. Akut Su Toksisitesi

Dünya nüfusunun gitgide artması ile birlikte hızla gelişen teknoloji yaşamı büyük bir oranda etkisi altına alarak tüketimin artmasına neden olmaktadır. Endüstrileşme ile yerleşim yerleri hızlı bir şekilde gelişmektedir. Dolayısıyla endüstrilerden, kurumlardan ve konutlardan yoğun bir şekilde kaynaklanan atıkların ortaya çıkması kaçınılmaz bir durum değildir. Yeni teknolojik gelişmeler yaşam için olumlu tarafları olsa da, ekosistem için olumsuz sayabileceğimiz problemleri meydana getirmektedir. Oluşan atıkların miktarı ve özelliklerinin değişmesi ve de artması tehlike oluşturmaktadır. Sonuç olarak, bu durum küresel çapta çevresel kirliliği arttırmaktadır (Tongur, Yıldız ve Yıldırım, 2019).

Balıklar ve diğer su canlıları üzerinde yapılan toksisite testleriyle bir maddenin hangi konsantrasyonda organizmalara zararlı olduğu, hangi konsantrasyonlarda görünür bir etki yapıp yapmadığı belirlenebilmektedir. Bu testlerle elde edilen sonuçlardan yararlanılarak, bir su canlısı için maksimum konsantrasyonları belirleyebilmekte, su kaynağındaki kimyasal ölçümler değerlendirilip buna göre kararlar geliştirilebilmekte ve sınırlamalar öngörülebilinmektedir. Ayrıca toksisite testleri kirletici atık deşarjların toksisitelerini izlemek veya yüzey sularının kalitelerini değerlendirmek amacı ile de kullanılmaktadır. Bu testler su ortamındaki kimyasal maddeleri izlemeye ve yapılan analizleri yorumlamaya yöneliktir. Bir atık suyun kalitesini belirlemek için balıkların kullanılması özellikle toksik maddeler varsa veya nelerin olduğu tam bilinmiyorsa, anlamlı ve ekonomik bir işlemdir. Bu testlerde diğer bütün koşullar sabit tutulurken sadece üzerinde durulan faktörün seviyesi, toksik maddenin konsantrasyonu değiştirilerek denemeler yapılmaktadır. Balık biyodenyelerinde balık/bakteri hem bir deney hayvanı olarak değerlendirilir hem de bu deneyler sayesinde balık/bakteri ile ilgili çok önemli, detaylı, pratik olarak önemli bilgiler elde edilir. Biyodenyeler günümüzde yeni üretilen bir kimyasalın, bir pestisit veya ilacın tescil edilmesi, kullanımına izin verilebilmesi için biyodenyelerin yapılması ve tescil kuruluşuna sonuçların bildirilmesi için zorunludur (Bulut, Çetinkaya, Kubilay, Akçimen ve Ceylan, 2013).

Aromatik aminler, su toksikolojisinde 'polar narkotikler' olarak sınıflandırılmıştır. Türlerin çoğu için, bu kimyasalların toksisitesi hidrofobikliğe bağlıdır. Dahası, 'polar narkotikler' n-oktanol-su ayrılma katsayısı, log Kow'a dayanarak taban toksisitesi QSAR'larından tahmin edilenden biraz daha toksiktir (5-10 kat daha düşük etki konsantrasyonları). Marchini ve arkadaşları *daphnia* ve balık larvalarının birkaç mono-ikame edilmiş benzene karşı çok benzer bir duyarlılığa sahip olmalarına rağmen, anilinin *daphnialarda* olan etki konsantrasyonunun balık larvalarından yaklaşık iki kat daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada son zamanlarda *daphniaların* aniline karşı oldukça hassas olduğunu ve anilinin tür duyarlılık dağılımının hassas tarafa çarpık olduğunu göstermiştir. Bu veriler, anilinlerin *daphnialarda* farklı bir etki tarzı ile hareket edebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, su pirelerinin aromatik aminlere karşı tek hassas tür olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Ramos, Vaal, Hermens, 2002).

Çeşitli endüstriyel ürünler için öncü olarak kullanılan bazı aromatik aminler ve fenoller, polar narkotik kimyasallar (yani sınıf 2) olarak sınıflandırılır. Polar narkotik kimyasallar, su toksisiteleri hidrofobikliklerinden tahmin edilebilecek polar olmayan narkotik

kimyasallardan biraz daha toksiktir (yani oktanol / su dağılma katsayısı, log P_{ow}). Bununla birlikte, bazı aromatik aminler ve fenoller, nispeten yüksek reaktiviteye sahip oldukları polar narkotik kimyasallar olarak sınıflandırılmaz. Ayrıca, yapılan bir çalışmada primer aromatik aminlerin ve fenollerin alg *Pseudokirchneriella subcapitata*'ya karşı toksisitesi değerlendirilmiş ve anilin toksisitesinin hidrofobikliğe bağlı olmadığını, fenollerin toksisitesinin olmadığı bulunmuştur. Bu sorunlar nedeniyle, aromatik aminlerin ve fenollerin türe özgü toksisitesini tahmin etmek için geliştirilmiş bir yöntem, ekotoksisitelevlerinin değerlendirilmesi için önemlidir. Bir toksisite sonucu için bir başka toksisite verisini tahmin eden nicel yapı-aktivite ilişkileri (QSAR), bir kimyasalın türe özgü toksisitesini belirlemek için kullanılabilir (Furuhama, Hasunuma ve Aoki, 2015).

1.10. Biyodegrasyon (Biyolojik Parçalanma)

Biyolojik bozunma, kimyasalların karmaşıklığındaki biyolojik olarak katalize edilmiş azalma olarak tanımlanabilir. Organik bileşikler söz konusu olduğunda, biyodegradasyon, zorunlu olmamakla birlikte, sıklıkla, orijinal bileşikteki C, N, P, S ve diğer elementlerin çoğunun inorganik ürünlerin dönüştürülmesine yol açar. Organik bir substratın inorganik ürünlere bu şekilde dönüştürülmesi mineralizasyon olarak bilinir. Nihai biyodegradasyon bazen mineralizasyon ile eşanlamlı olarak kullanılan bir terimdir. Böylece, organik C, N, P, S veya diğer elementlerin mineralizasyonunda, CO₂ veya N, P, S veya diğer elementlerin inorganik formları organizma tarafından salınır ve çevreye girer. Bitki ve hayvan solunumu, canlı organizmaların çok sayıda organik molekölünü yok eden mineralizasyon süreçleridir, ancak sentetik kimyasalların sentetik kimyasalların biyolojik süreçlerle mineralizasyonu büyük ölçüde veya bazı ortamlarda tamamen mikrobiyal aktiviteden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Gerçekten de, mikroorganizmalar, sentetik kimyasalları inorganik ürünlere dönüştürmenin biyolojik veya biyolojik olmayan tek yoludur. Doğada çok az biyolojik olmayan reaksiyon, karşılaştırılabilir değişiklikler getirir. Antropojenik bileşikleri mineralize etme yeteneklerinden dolayı mikroorganizmaların topraklarda, sularda ve sedimanlarda büyük rol oynar (Alexander, 1999).

1.11. Biyoakümülyasyon (Biyobirikim)

Biyoakümülyasyon, maddelerin vücut yüzeyleri (biyokonsantrasyon) ve gıda alımı (biyomagnifikasyon) yoluyla alınmasıdır. Biyokonsantrasyon faktörü (BCF), bir organizmadaki bir kimyasalın konsantrasyonu ile çevre ortamdaki (örn., Su) veya gıdadaki

konsantrasyon arasındaki orandır. Karasal bitkilerde, alım genellikle köklerden ve yapraklardan yapılır. Karasal hayvanlarda, alım genellikle vücut yüzeyi (endogöz fauna) veya bağırsaktan (endo ve epig fauna) geçer. İkincisinde, bu sadece biyomagnifikasyondur. Su sistemlerinde, hem biyokonsantrasyon hem de biyomagnifikasyon meydana gelir. Mevcut bilgilere göre, vücut yüzeyinden alım baskındır.

Bir kimyasalın sudan alınması pasif difüzyon, aktif taşıma ve adsorpsiyon ile devam eder. Difüzyonda kimyasallar vücuda yarı geçirgen zarlar (örn. Solungaçlar), mukoza zarları veya sindirim sistemi yoluyla girer. Aksine, aktif taşıma zarda makromoleküler taşıyıcılar gerektirir; bu taşıyıcılar kimyasal ile geri dönüşümlü bir kompleks oluşturur ve böylece alımı kolaylaştırır. Adsorpsiyonla alım, bir kimyasalın kovalent, elektrostatik veya moleküler kuvvetlerle yüzeylere bağlanmasını varsayar. Özellikle mikroorganizmalarda, bu alım şekli yüksek yüzey / hacim oranları nedeniyle önemlidir (Ratte, 1998).

Biyokümülyasyon (biyobirikim), pestisit gibi toksinlerin ya da çevrede nadir bulunan bazı kimyasal maddelerin bitkiler, hayvanlar, mantarlar veya mikroorganizmalar gibi organizmaların canlı veya cansız organizmalarının tamamında soğurularak birikmesini anlatan bir terimdir. Biyobirikim bir organizmanın muhtemelen toksik bir maddeyi katabolizma veya boşaltım yolu ile yok etmesinden daha hızlı bir oranda soğurmasıyla ortaya çıkar. Dolayısıyla toksik maddenin çevrede ölçülmüş konsantrasyonu çok yüksek olmasa bile biyolojik yarı ömrü ne kadar uzunsa, oluşabilen kronik zehirlenme riski o kadar büyüktür (Bryan ve Darracott, 1979).

Aynı tür içinde bazı bireyler genetik olarak biyobirikime daha çok ya da daha az yatkın olabilir ancak genel olarak bazı cinsler biyobirikime daha yatkın olduğu söylenebilir. Biyobirikim, örneğin balıklar için modelleme yoluyla öngörülebilir. Biyodönüşüm kimyasal maddelerin organizmalarda oluşan biyobirikimini önemli şekilde etkiler. Biyobirikim tüm kaynaklardan (örneğin su, besin, hava vb.) kimyasal maddelerin alınmasını kapsar (Stadnicka, Schirmer ve Ashauer, 2012).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri (QSAR)

QSAR terimi “Quantitative Structure Activity Relationships” tanımının kısaltılmış halidir.

QSAR analizleri, bileşiklerin molekül özellikleri (fizikokimyasal/yapısal v.s.) ile gözlenen biyolojik etkileri (farmakolojik, toksikolojik v.s.) arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlene çalışmalarıdır. Bu yöntemlerle, yeni önder bileşikler rasyonel bir biçimde tasarlanabilir ve/veya geliştirilmesine katkı sağlayacak öngörüler elde edilebilir.

Moleküllerin biyolojik etkisi ve etkileşimlerinin nasıl olduğu detaylı olarak bilinmese bile, bir seri bileşik üzerinde daha önceden denel yöntemlerle elde edilen aktivite verileri kullanılarak farklı moleküllerin aktiviteleri hesaplanabilir. Deneysel aktivitelerle teorik aktiviteler arasındaki yakınlık derecesi, moleküllerin yapı-etki ilişkisi için oluşturulan öngörülerin doğruluk derecesini belirler.

QSAR metodlarının bir amacı moleküllerin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan en önemli özelliklerini belirlemek, diğer bir amacı biyolojik aktivite gösteren bir molekülün biyoalıcı ile etkileşiminin mikro mekanizmasını belirlemektir. Bunun için moleküllerin konformasyonlarının aktivite üzerindeki etkileri incelenmelidir. Benzer aktivite göstermelerine rağmen, farklı konformasyonlara sahip moleküllerin aktiflik mekanizmalarının açıklanması oldukça karmaşık hesaplamalar içermektedir. Bu matematiksel işlemler, 1980 yılından itibaren kişisel bilgisayar teknolojisinin hızla gelişerek kullanımının yaygınlaşması ve kemometrik yöntemlerle ilgili birçok yazılım programlarının ortaya çıkması sonucunda, günümüzde, kolay ve hızlı bir şekilde çözümlenebilir duruma gelmiştir. Böylece, QSAR analizleri için bilgisayarlar vazgeçilmez bir araç haline almıştır (Akı ve Yalçın, 2003).

Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch (Hansch, 1962) tarafından ortaya konuldu. Bu doğrultu da aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak

enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanmaktadır.

2.2. QSARın Tarihçesi

QSAR tarihinin başlangıç noktası kesin değildir. 1860' lardan 1960' lara kadar yüzyılı aşkın bir süre içinde gelişim göstermiştir. 1863'te A.F.A. Cros, alkollerin sudaki çözünürlükleri azaldıkça memeliler üzerindeki toksik etkilerinin arttığını gözlemlemiştir (Borman, 1990). Bileşiklerin molekül yapıları ile biyolojik aktiflik arasında bir ilişkinin varlığı ilk defa 1868 yılında Crum-Brown ve Fraser tarafından ileri sürülmüştür (Crum ve Fraser, 1869). Bazı alkoloidler üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda, fizyolojik aktivite (Φ) ile yapı arasında $\Phi = f(C)$ formülünü ($C =$ derişim) önermişlerdir (Crum ve Fraser, 1869; Rekker, 1992; Tute, 1990; Kubinyi, 1993). O tarihlerde çoğu organik bileşiğin yapısı henüz bilinmediği için, bu formül kullanılarak diğer bileşiklerin aktivitesi belirlenmediği halde, bu tespit yapı-etki ilişkileri çalışmalarının başlangıç ilkesini oluşturmuştur. Günümüzde yapı-etki arasındaki ilişkilerin molekülün derişimine değil, özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir.

1872' de Berthold ve Jungfleish bromür ve iyodürlerin dağılma katsayıları ile ilgili çalışmalar yapmış, 1891' de Nerst bu konuyu daha sistematik olarak incelemiştir. 1893'te C. Richet eterler, alkoller, aldehitler, ketonlar ve diğer bileşiklerin toksik etkilerinin sudaki çözünürlükleri ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. 1890'larda, Marburg Üniversitesinden H.H. Meyer ve Zürih Üniversitesinden C.E. Overton, birbirinden bağımsız olarak organik bileşiklerin toksik etkisinin yağ ve su fazı arasındaki dağılma katsayısına bağlı olduğuna dikkat çekmişlerdir (Kubinyi, 2002). 1937' de Louis Hammett, benzoik asit ile çeşitli meta/para sübtitüentli türevlerinin ayrışmasını incelemiş, organik asitlerin elektronik özellikleri ile denge sabitleri ve hız sabitleri arasında serbest enerji ilişkileri kurmuş, σ -sübtitüent sabitlerini hesaplamış ve ilk elektronik parametreyi geliştirerek QSAR'ın gelişimine büyük katkı sağlamıştır. Hammett'in ürettiği matematiksel bağıntılar Eş. 2.1 ve Eş. 2.2' de verilmektedir (Kubinyi, 1997).

$$\rho\sigma = \log KX - \log KH \quad 2.1$$

$$\rho\sigma = \log kX - \log kH \quad 2.2$$

Burada ρ ; tepkime sabiti, σ : Hammett sabiti (sübstitüentlerin elektron verici özelliklerine bağlı bir parametre), K: denge sabiti, k: tepkime hız sabitidir.

1964' de S.M. Free ve J.W. Wilson yapısal parametreleri ve $\Delta\Phi = f(\Delta C)$ eşitliğini kullanarak kendi adını verdikleri bir analiz yöntemi geliştirmişlerdir. Hansch 1969' da yaptığı çalışmada çeşitli biyolojik etkileri tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısını ($\log P$) hidrofobik özellik olarak kullanmış, biyolojik etkiler ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkinin kurulmasında ilk kez çok değişkenli regresyon metodunu kullanmıştır (Fruhbeis, Klein ve Wallmeier, 1987).

2.3. Hansch Analizi

1964 de, C. Hansch ve R.M. Muir, fenoksiasetik asit türevlerinin lipofilik karakteri arttıkça bitki büyümesinin hızlandığını gözlemlemiştir (Anonim, 2009). Daha sonra T. Fujita ve C. Hansch bileşiklerin n-oktanol/su dağılma katsayısı ($\log P$) değerini hesaplayarak etki-lipofilitte değişimlerini incelemiş ve sübstitüentlerin hidrofobik özelliğini tanımlayan π aromatik sübstitüent sabitlerini geliştirmişlerdir (Hansch vd., 1963; Fujita, Iwasa ve Hansch, 1964).

Hansch bu çalışmasında biyolojik etkiyi serbest enerji terimleri ile ilişkilendirmiş ve Eş. 2.3'ü önermiştir, bundan sonra QSAR analizlerindeki ilerleme büyük bir ivme kazanmıştır.

$$\log 1/C = k_1\pi + k_2\sigma + k_3E_s + \dots + \text{sabit} \quad 2.3$$

C; bileşiklerin molar derişimlerinin biyolojik etki değerleri

π ; sübstitüentin hidrofobik katsayısı ($\log P_X/P_H$ olarak verilir)

σ ; sübstitüentin Hammett elektronik katsayısı ($\log K_X/K_H$ olarak verilir)

E_s ; Taft sterik parametresi

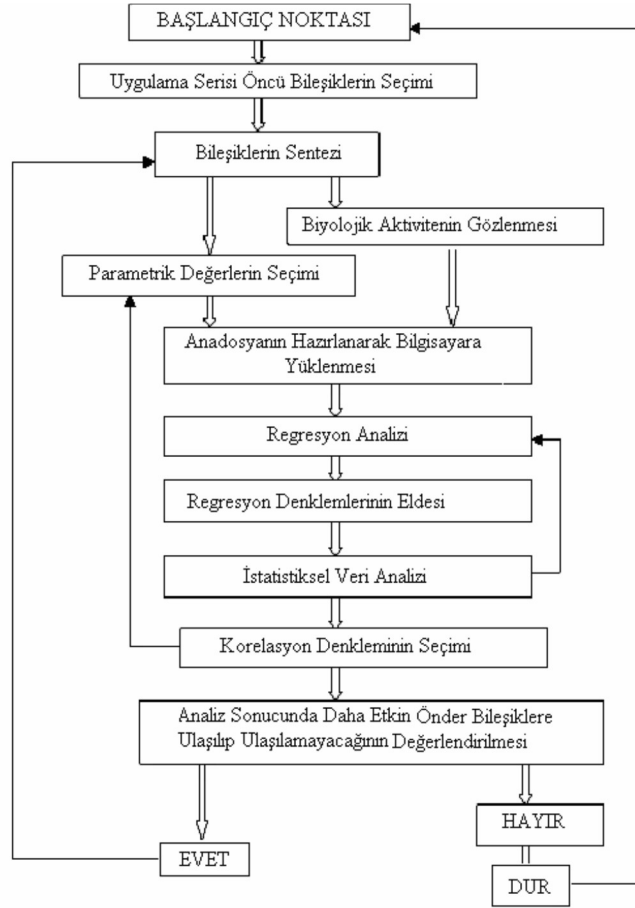
k; katsayılar

Bu açıklamada PX ve PH sıra ile sübtitüe olmuş ve olmamış bileşiklerin oktanol ve su fazındaki dağılma katsayısını ifade ederken KX ve KH ise sıra ile meta ya da para konumunda sübtitüe olmuş veya olmamış benzoik asit türevlerinin 25 °C'deki iyonlaşma sabitleridir. Sübtitüentlerin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini tanımlayan parametrelerin kendi aralarında gösterdikleri serbest enerji ilişkilerini belirten bu bağıntılar termodinamik ilişkiler olarak adlandırılır. Hansch Analiz yönteminin temelini oluşturan bu yaklaşım Eş. 2.4'de verildiği gibi özetlenebilir.

$$\text{Biyolojik Etki} = f(\text{Hidrofobik} + \text{Elektronik} + \text{Sterik}) + \text{Diğer etkenler} \quad 2.4$$

Hansch ve arkadaşları, in vivo ortamda yürüttükleri kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmalarında, lipofilik özelliklerin sadece lineer değil, nonlinear bir nitelik içerdiğini de ortaya çıkarmış ve QSAR analizinde kullanmışlardır (Debnath, 2001; Hansch ve Clayton, 1973). Dağılma katsayısı (log P) ile biyolojik etki arasında ikinci dereceden bir ilişki olduğunu Eş. 2.5'deki formül ile göstermişlerdir.

$$\log 1/C = k_1(\log P)^2 + k_2(\log P) + k_3\sigma + k_4E_s + k_0 \quad 2.5$$



Şekil 2.1. Hansch Metodu Akış Şeması

Molekülün hesaplanan parametrelerine bağımsız değişkenler (diskriptörler), denel olarak ölçülmüş biyolojik etki değerlerine bağımlı değişkenler adı verilir. Hansch analizinin uygulanmasında verilen akış şeması takip edilir. Önce, bileşikler sentezlenir, biyolojik aktiviteler saptanır, daha sonra analiz için ihtiyaç duyulan bağımsız değişkenler hesaplanır. Bilgisayar ortamında analog veya homolog bir seri için bileşik sayısı kadar satır açılır. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler sütunlarda yer alacak şekilde bir tablo oluşturulur. Bu çizelgeye “ana dosya” adı verilir. Ana dosyadaki bağımlı ve bağımsız değişkenler kullanılarak bilgisayar ortamında çalıştırılan bir istatistiksel program aracılığı ile regresyon işlemleri yürütülür. Hansch analiz yöntemi, enzim inhibisyonu, metabolizma, ligant reseptör bağlanması, toksisite gibi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Fruhbeis, Klein ve Wallmeier, 1987).

2.4. LogP Değeri

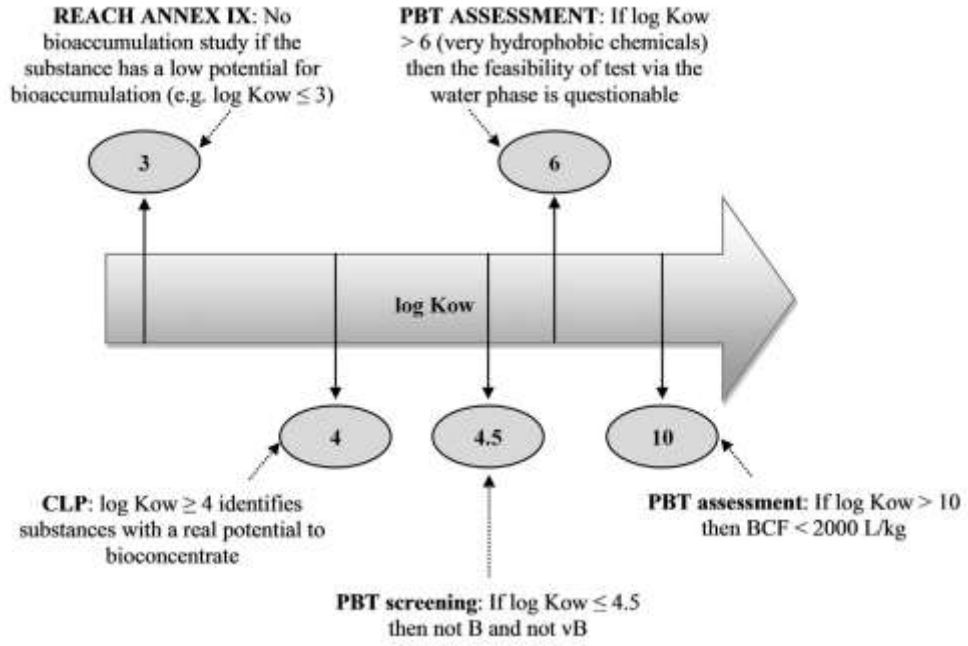
Dağılım katsayısı (log P), çoğu bölüm karışmayan çözücü için bir polar ve daha az polardan oluşan iki fazlı bir sistemde çözülen bir maddenin denge konsantrasyonları

arasındaki oran (logaritma olarak) olarak tanımlanan fizikokimyasal bir parametredir. Farmasötik bilimlerde, bu iki faz genellikle iki sıvı çözücü, su ve n-oktanol ile sınırlandırılır.

N-oktanol / su ayrıştırma katsayısını (log Kow) ölçmek için dört deneysel yöntem kullanılır. Üçü doğrudan ölçümdür (çalkalama şişesi yöntemi, jeneratör kolonu yöntemi ve yavaş karıştırma yöntemi) ve bir tanesi dolaylıdır (ters faz HPLC).

Çalkalama şişesi yöntemi (OECD TG 107) varsayılan prosedürdür. Düşük ila orta hidrofobik kimyasallar için doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Ters fazlı HPLC (OECD TG 117), log Kow'u tahmin etmenin nispeten hızlı bir yoludur. Doğrudan ölçülmez, fakat log K (kapasite faktörü) ve log Kow arasındaki bir korelasyondan bir dizi referans kimyasal için elde edilir (OECD, 1995).

Kow'un doğru bir şekilde belirlenmesini zorlaştıracak bazı yapısal veya fizikokimyasal özellikler vardır. Bu durum, zayıf çözünür, uçucu, yüzey aktif veya iyonlaşabilen veya hızlı bozunmaya maruz kalan (örneğin fototransformasyon, hidroliz, oksidasyon veya biyotik bozunma) olan maddeler için geçerlidir. log Kow orta derecede sıcaklığa bağlıdır ve genellikle 25 ° C'de ölçülür. Çevresel bölümlendirme, sorpsiyon, biyoyararlanım, biyokonsantrasyon ve biyobirikim, ekotoksisite, insan toksisitesi ve ilaç aktivitesinin kinetik ve dinamik yönleri gibi bir dizi özelliği değerlendirmek için girdi olarak kullanılır. log Kow kimyasal güvenlik değerlendirme, sınıflandırma, etiketleme ve paketleme (CLP) ve PBT değerlendirme / taraması için kritik bir parametredir (Cappelli, Bofarull ve Benfenati, 2015).



Şekil 2.2. Log Kow değeri için yasal şartlar

2.5. Regrasyon Analizi

Regrasyon analizi bağımlı değişken ile bir veya daha çok bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla kullanılan bir analiz yöntemidir. Birden fazla bağımsız değişkenin kullanıldığı regresyon analizi çok değişkenli regresyon analizi olarak adlandırılır. Regresyon analizi ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin varlığını, varsa bu ilişkinin gücünü, değişkenler arasındaki ilişkinin türünü incelemek ve bağımlı değişkene ait öngöründe bulunmak mümkündür (Orhunbilge, 1996). Diğer bir deyişle regresyon analizinde, değişkenler arasındaki ilişkiyi fonksiyonel olarak açıklamak ve bu ilişkiyi bir denklemle tanımlamak amaçlanmaktadır. Günümüzde istatistiksel programlar aracılığı ile yürütülen regresyon analizlerinde birçok denklemin (model) elde edilmesi mümkündür. Bu analizlerde istatistiksel veri sonuçları dikkate alındığında kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümleyen modelin istatistiksel yönden kabul edilebilir ve güvenilir olması aşağıda belirtilen kriterleri hangi oranda içerdiğine bağlıdır.

Korelasyon katsayısı, R; Bağımlı değişken olan denel biyolojik etki değeri (burada gözlenen $\log 1/C$) ile korelasyon denklemi aracılığı ile hesaplanan biyolojik etki değeri (hesaplanan $\log 1/C$) arasındaki farklar üzerinden bulunan bu katsayı, elde edilen modelin istatistiksel yönden ne oranda uyumlu ve geçerli olduğunu gösterir. +1/-1 aralığında değer alır. Pozitif değeri, değişkenler arasındaki ilişkinin doğru orantılı, negatif değeri ise ters

orantılı olduğunu gösterir. Değer 1 e yaklaştıkça iki değişken arasındaki ilişkinin güçlü, sıfıra yaklaştıkça zayıf olduğu kabul edilir. R2 ise bu uyumu yüzde oranında gösteren bir ölçüttür. Kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlayan modelinin korelasyon katsayısı ≥ 0.90 olmalıdır.

Standart sapma, s; Ölçülen bir değer, ortalama değerden sapma oranını gösteren bir terimdir. Standart sapma, veri setindeki her değer, ortalama olan farklarının karelerinin ortalamasının karekökü alınarak hesaplanır. Genel olarak, standart sapmanın küçük olması istenir, bu değer sıfıra yaklaştıkça modelin uyumu ve korelasyon katsayısı (R) değeri yükselir. Korelasyon denkleminin standart sapma değeri, gözlenen ve hesaplanan biyolojik etki farkını içeren standart hata değerinden büyük olacak şekilde (overprediction) elde edilmemelidir. Aksi takdirde mantıksız bir durum ortaya çıkacağından model reddedilir.

Fischer testi, F; Bu test değeri, korelasyon denklemini aracılığı ile elde edilen modelin, ne derecede geçerli olduğunu göstermektedir. Denklemde ait F değeri, F değerleri tablosundaki (hesaplanan serbestlik derecesine göre) değerden daha yüksek olmalıdır.

Serbestlik derecesi, SD; Regresyon işlemi sonucunda elde edilen korelasyon denkleminin serbestlik derecesinin formülü Eş 2.7 deki gibidir.

$$SD = n - k - 1$$

2.7

Burada, n = korelasyon denkleminde yer alan bileşik sayısı, k= bu denklemde bulunan bağımsız değişkenlerin sayısıdır. Bu değer ne kadar büyükse, analiz modeline duyulan güven artar.

Student t testi, t; Korelasyon denkleminde yer alan parametrelerin regresyon denklemindeki nicel katkılarına gösteren katsayılarının parantez içerisinde gösterilen \pm güvenilirlik aralıklarının tespit edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Geçerli bir denklemde \pm güvenilirlik aralıkları hiçbir zaman katsayıdan büyük bir değere sahip olmamalıdır.

Korelasyon denkleminde yer alan fizikokimyasal parametreler birbirinden bağımsız olmalıdır, yani kendi aralarında “interkorelasyon” ilişkisi bulunmadığından emin olunmalıdır. Bunun için korelasyon matrisi oluşturulmalı ve modelde yer alan bağımsız değişkenlerin aralarındaki korelasyonun katsayısı (R) değerinin 0,6 – 0,7 den büyük olmamasına dikkat edilmelidir. Son olarak, istatistiksel veriler açısından her şeyin eşit olduğu durumda ele geçen en basit eşitlik (parametre sayısını en az içeren regresyon denklemini), kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlayan en uygun analiz modeli olarak seçilmelidir.

Çapraz validasyon ve PRESS: Regresyon analizi sonunda elde edilen korelasyon denkleminin doğruluk ve geçerliliğini (validasyon) saptamak için bazı ilave hesaplamalar yapılmalıdır. Modelin bu alanda sağladığı önerme gücünün (predictive power) doğruluk ve geçerliliğinin ölçülmesi için çapraz validasyon (cross-validation) yöntemi uygulanır. Böylece belirlenen modelin, yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında ne oranda doğru ve geçerli bir önerme gücüne sahip olduğu saptanmış olur. Çapraz validasyon yönteminde, ana dosyadaki tüm bileşikler sırasıyla yalnız bir kere dışarıda kalacak şekilde alt gruplar oluşturulur ve hazırlanan yeni alt gruplar üzerinden analiz tekrar edilir. Bu alt grup bileşikler aracılığıyla yürütülen regresyon işlemi sonucu saptanan korelasyon denklemi üzerinden analiz dışında tutulan ana dosyadaki bileşiklerin biyolojik etki değerleri hesaplanır (Kubinyi 1993; Efron, 1983).

2.6. OECD QSAR Toolbox

Bu tez çalışmasında ECHA'nın "<https://qsartoolbox.org/?section=download&version=latest>" internet sitesinden indirilen QSAR Toolbox 4.2 programı kullanılmıştır.

OECD QSAR Toolbox, kimyasalların tehlike değerlendirmesini desteklemek ve kimyasal maddeler hakkındaki mekanik ve diğer bilgileri maliyet azaltarak etkin bir şekilde değerlendirmek için tasarlanmış bir yazılımdır. Serbestçe kullanılabilen bir hesaplama aracı olarak, hayvan testlerine alternatif değerlendirme yöntemlerinin kullanılmasını teşvik eder ve insan sağlığı ve çevre güvenliğini azaltmadan gereksiz hayvan testlerini en aza indirir. Hükümetler, kimya endüstrisi ve diğer paydaşlar tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Başka bir deyişle, hesaplama araçları hayvanların laboratuvar testlerinde kullanımını azaltır, test maliyetini azaltır ve insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkileri açısından değerlendirilen kimyasalların sayısını artırır. Maddelerin toksisitesi üretilmeden önce bile tahmin edilebilir, bu da sürdürülebilir ürün geliştirmeyi ve yeşil kimyayı kolaylaştırır.

OECD QSAR Toolbox'ın işlevleri, kullanıcılara tehlike değerlendirmesi için bir karar destek sistemi olarak (eko) toksikolojiyi yeterli bir şekilde anlamalarını sağlar:

- Hayvan testlerinin tekrarlanmasını önleyin. Mevcut yüksek kaliteli veriler bulunduğu anda testi çoğaltmaya gerek yoktur.

- Akıllı test stratejileri. Kategoriler oluşturarak ve veri boşluklarını belirleyerek, maliyetleri ve gerekli hayvan sayısını optimize etmek için bilinçli test stratejileri tasarlanabilir.
- Kategori yaklaşımı kullanarak toksisiteyi tahmin edin. Toolbox sonuçları veri boşluğu doldurma ve okuma durumları için destekleyici kanıt olarak kullanılabilir.
- Sürdürülebilir kalkınma ve yeşil kimya. Maddelerin toksisitesi üretilmeden önce bile tahmin edilebilir, bu da sürdürülebilir ürün geliştirmeyi ve yeşil kimyayı kolaylaştırır.

Haziran 2005 de, REACH üye devlet ülkeleri kategori yaklaşımını uygulayarak kimyasalların toksisitesini tahmin etmek için merkezi bir yazılım sistemi geliştirme fikrini onayladı.

İlk aşama, kimyasallar arasındaki benzerlik kavramına dayanıyordu. İlk aşamanın amacı, tek bir yazılım platformuna, kimyasalların gruplandırılmasında ve veri boşluğu doldurmada kullanılacak bilgi ve verileri entegre olan bir çalışma prototipi geliştirmektir. İlk bilgi ve veriler üye ülkeler tarafından paylaşıldı. Toolboxın 1.0 sürümü 21 profiller ve 18 veri tabanından oluşuyordu. Bu aşama Ekim 2008 de tamamlandı. Üye devlet ülkeleri tarafından da analogların aranmasında kategori yaklaşımını uygulamak için bir araç olarak onaylandı.

Toolboxı geliştirmenin ikinci aşaması, Avrupa Kimyasallar Ajansı ile işbirliği içinde başladı. Bu aşamanın amacı bilgi teknolojisini geliştirmek ve sistemin iş akışı sürecini kolaylaştırmaktır. Çalışma odak alanlarından birine giren yaklaşık 50 spesifik konuyu ele aldı:

- Bilgi teknolojisi
- Arayüz iyileştirmesi ve ek işlevler
- Veritabanı derleme
- QSAR kütüphanesi ve uzman sistem derlemesi

Programın arayüzü değiştirildi ve kimyasal tanımlama ve sorgulama araçları ile ilgili ek işlevler geliştirildi. Metabolizmanın kategori oluşumunda ele alınması ve karışım

özelliklerinin tahmini de tanıtıldı. Otoksidasyon, asidik, bazik ve nötr hidroliz için yeni similatörler dahil edildi. Bazı profilleyciler ve metabolik similatörler güncellendi. Ayrıca, var olan veritabanları geliştirildi ve yeni veritabanları eklendi. Aşama 2 sırasında Toolboxda sürekli iyileştirme, 2010-2013 döneminde yayınlanan çok sayıda revizyona neden oldu:

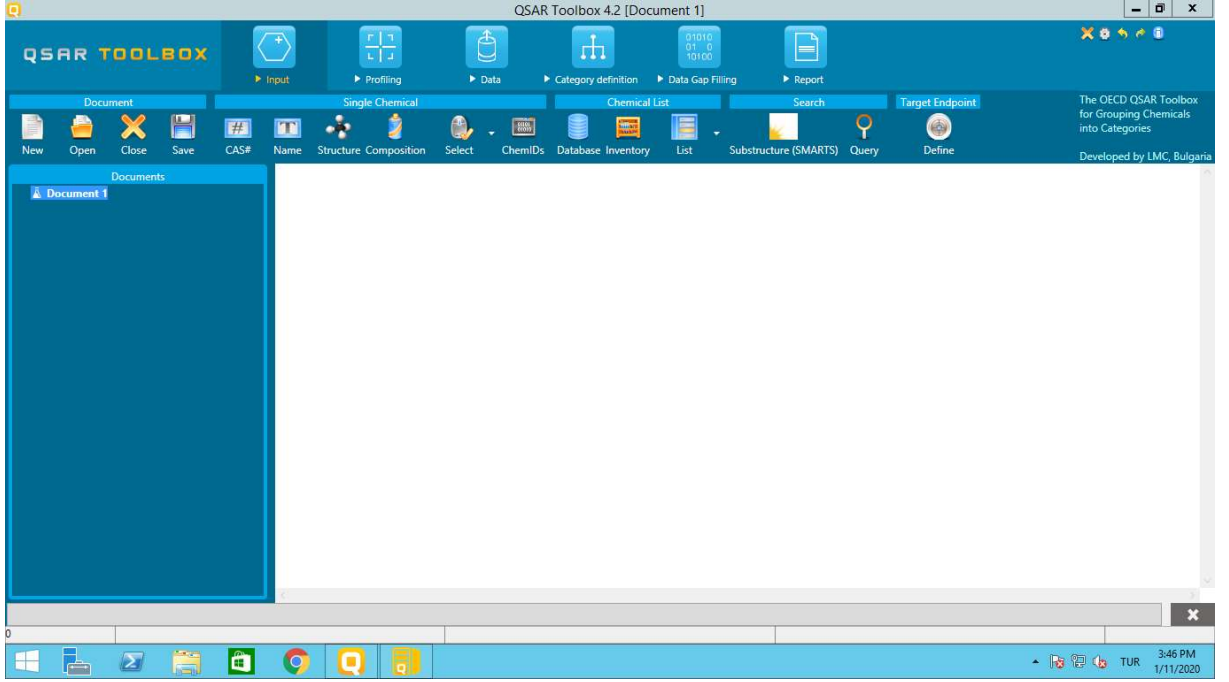
- Toolboxın 2.0 ve 2.3 sürümleri 2010-2012'de yayınlandı.
- 2013-2014 arasında 3.0-3.3 sürümleri yayınlandı.
- 3.4 sürümü 2016'da piyasaya sürüldü.

3. aşamadaki temel kalkınma alanları kullanılabilirlik iyileştirmeleri, bilimsel gelişmeler, ek işlevler ve bilgi teknolojisinin geliştirilmesidir. Bu aşamada başlangıç adımı olarak, Toolbox tamamen Microsoft'un .NET çerçevesi kullanılarak yeniden yazılmıştır. Veri tabanı motoru da Firebird'den PostgreSQL'e değiştirildi. Diğer önemli işlevler ve geliştirilmiş iyileştirmeler şunları içerir:

- SMILES'in kimyasal bağlantıyı temsil etmek için kullanılması
- SMARTS dilinin yapısal parçaları kodlamak için kullanılması (alt yapı araştırması)
- Geliştirilmiş ölçüm birimi alt sistemi
- Genişletilmiş tür taksonomisi
- Metabolizma ile gruplandırma için genişletilmiş işlevsellik
- Otomatik ve standartlaştırılmış iş akışlarının geliştirilmesi
- Hedef uç noktanın tanımlanması ve ilgili profil ve veri tabanlarının gösterilmesi
- Uyarı performansının, belirli bir uyarının tanımlanmış bir uç noktaya göre tahmini kapasitesinin tahmin edilmesine olanak tanıyarak değerlendirilmesi
- İş akışı sürecinin herhangi bir zamanında belge ağacına erişilebilirlik

- Profil ve veritabanlarını farklı özelliklere göre filtreleme, sıralama ve renklendirme olanakları
- Kategori tutarlılığı değerlendirmesinin uygulanması
- Kategori öğelerini ve RAAF şablonlarının eklenmesini hesaba katarak raporun yeniden tasarlanması
- Web kutusu olarak Toolbox işlevlerini ortaya çıkarma

Toolboxın birkaç sürümü 2014-2018 yılları arasında piyasaya sürüldü. Sürüm 4.0 Mart 2017'de, Sürüm 4.1 Ağustos 2017'de ve bu tezde kullanılan Sürüm 4.2 2018'de piyasaya sürüldü (QSAR Toolbox, t.y.).



Şekil 2.3. QSAR Toolbox Ekran Görüntüsü

3. HESAPLAMALAR

Bu tez çalışmasında Aromatik aminlerin insan sağlığı ve çevreye olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda; tekstil boyalarında yaygın olarak kullanılan 2,6-dikloro-4-nitroanilin, 2,6-dibromo -4-nitro anilin, N-Siyanoetilasetoksietilanilin, 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-bromo-4,6-dinitroanilin, 4'-Aminoasetanilid, p-Asetanisidid, 3'-amino-, 3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso, 2-siyano-4-nitroanilin, N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin, N-Benzil,N-Metilanilin, N-Siyano Etil N-Benzil Anilin, 1,3,3-Trimetil-2-Metilenindolin hammadde moleküllerinin toksikolojik ve ekotoksikolojik özellikleri hesaplamalı yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Hesaplamalı yöntem olarak kantitatif yapı-aktivite ilişkisi kurmaya imkan veren hesaplamalı yöntemlerinden QSAR kullanılmıştır.

Ayrıca, bu hammaddelerde yer alan fonksiyonel grupların etkisinin yanı sıra, bu hammaddelerden üretilen boyarmaddelerin (Disperse Brown 27-1, Disperse Brown 19, Disperse Orange 30, Red BS P/C, Dispers Blue 291, Dispers Yellow 27, Disperse Blue 823, Disperse Yellow 241, Disperse Blue 79, Basic Red 46, Orange 73-1, Basic Yellow 28) toksikolojik ve ekotoksikolojik özelliklerini teorik yöntemler (QSAR) kullanılarak incelenmiştir.

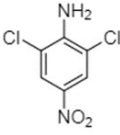
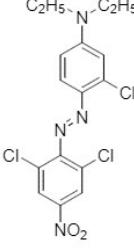
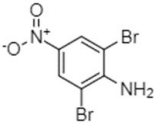
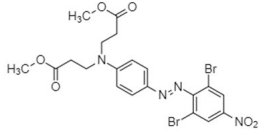
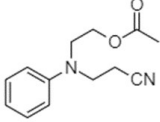
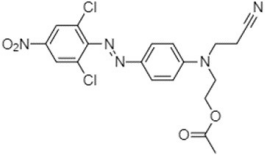
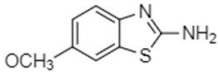
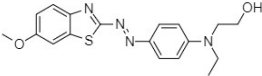
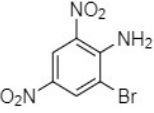
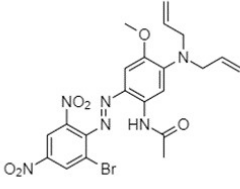
İlgili yapılar ile literatür taramasında toksikolojik veya ekotoksikolojik açıdan herhangi bir çalışmanın var olmadığı görülmüştür.

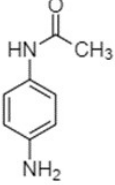
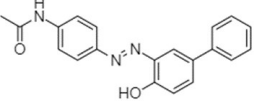
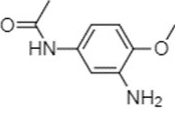
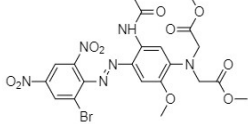
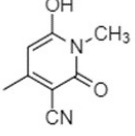
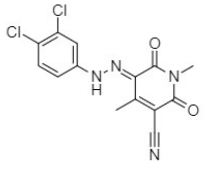
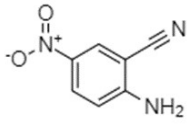
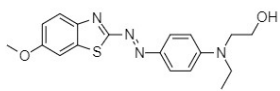
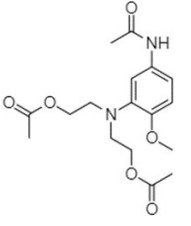
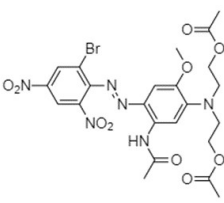
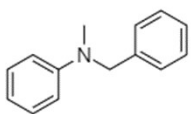
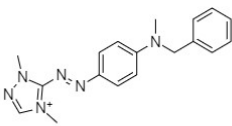
Bu bağlamda, toksikolojik ve ekotoksikolojik açıdan değerlendirme yapılabilmesi için ilgili araştırma moleküllerine, aşağıdaki hesaplamalar yapılmıştır.

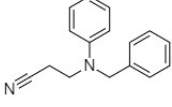
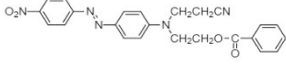
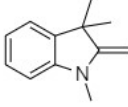
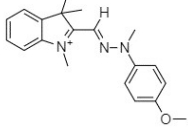
3.1. Toksikolojik Hesaplamalar

3.1.1. Cilt Tahriş veya Cilt Korozyonu

Çizelge 3.1. Aromatik aminlerin cilt tahrişi/ korozyonu hesaplama sonuçları

Ham madde	Cilt Tahrişi	Ürün	Cilt Tahrişi
 2,6-dikloro-4-nitroanilin	Orta derecede tahriş edici	 Disperse Brown 27-1	Orta derecede tahriş edici
 2.6-dibromo -4-nitro anilin	Orta derecede tahriş edici	 Disperse Brown 19	Orta derecede tahriş edici
 N-Siyanoetilasetoksietilanilin	Orta derecede tahriş edici	 Disperse Orange 30	Orta derecede tahriş edici
 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin	Orta derecede tahriş edici	 Red BS P/C	Orta derecede tahriş edici
 2-bromo-4,6-dinitroanilin	Orta derecede tahriş edici	 Dispers Blue 291	Orta derecede tahriş edici

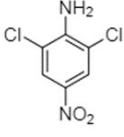
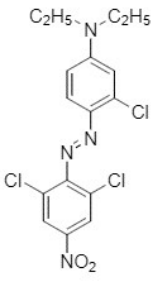
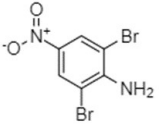
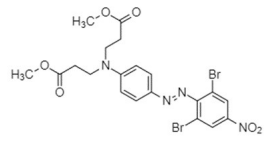
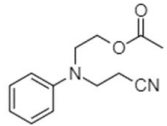
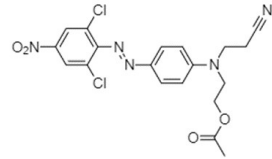
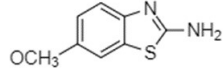
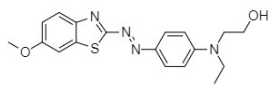
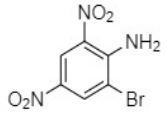
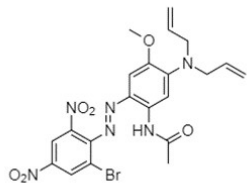
 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	Orta derecede tahriş edici	 <p>Dispers Yellow 27</p>	Tahriş Edici
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	Orta derecede tahriş edici	 <p>Disperse Blue 823</p>	Korozif
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	Orta derecede tahriş edici	 <p>Disperse Yellow 241</p>	Tahriş edici değil veya cilde korozif
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	Orta derecede tahriş edici	 <p>Red BS P/C</p>	Orta derecede tahriş edici
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	Tahriş Edici Değil	 <p>Disperse Blue 79</p>	Tahriş Edici
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	Tahriş Edici	 <p>Basic Red 46</p>	Korozif

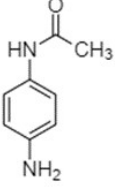
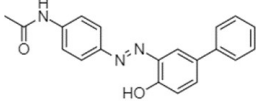
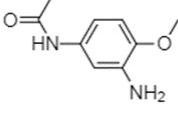
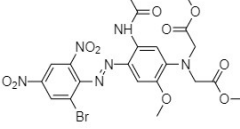
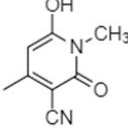
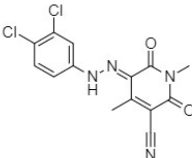
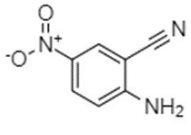
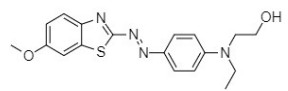
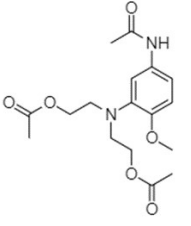
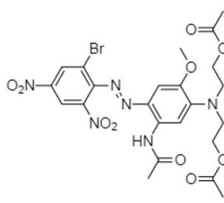
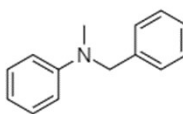
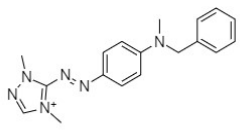
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	Orta derecede tahriş edici	 <p>Orange 73-1</p>	Orta derecede tahriş edici
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	Orta derecede tahriş edici	 <p>Basic Yellow 28</p>	Cilde tahriş edici

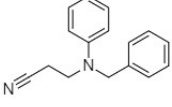
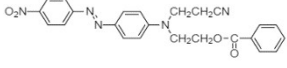
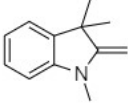
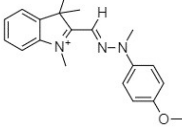


3.1.2. Göz Tahrişi

Çizelge 3.2. Aromatik aminlerin göz tahrişi hesaplama sonuçları

Hammadde	Göz Tahrişi	Ürün	Göz Tahrişi
 <p>2,6-dikloro-4-nitroanilin</p>	Tahriş Edici veya Göze Korozif	 <p>Disperse Brown 27-1</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif
 <p>2.6-dibromo -4-nitro anilin</p>	Bilinmiyor	 <p>Disperse Brown 19</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif
 <p>N-Siyanoetilasetoksietilanilin</p>	Tahriş Edici veya Göze Korozif	 <p>Disperse Orange 30</p>	Göze Korozif Değil
 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif	 <p>Red BS P/C</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif
 <p>2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	Bilinmiyor	 <p>Dispers Blue 291</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif

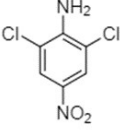
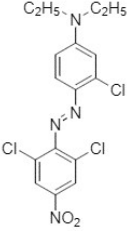
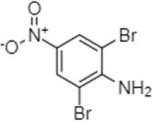
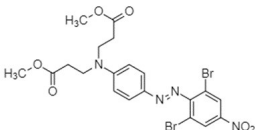
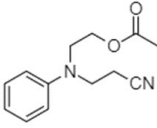
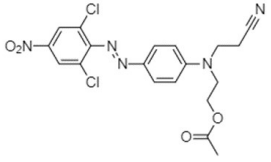
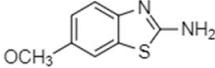
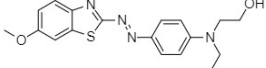
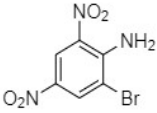
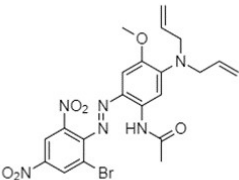
 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	Tahriş Edici veya Göze Korozif	 <p>Dispers Yellow 27</p>	Bilinmiyor
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	Tahriş Edici veya Göze Korozif	 <p>Disperse Blue 823</p>	Göze Korozif Değil
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	Tahriş Edici veya Göze Korozif	 <p>Disperse Yellow 241</p>	Bilinmiyor
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	Tahriş Edici veya Göze Korozif	 <p>Red BS P/C</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif
 <p>N,N-Dihidrosetil-3-amino-4-anisidin</p>	Bilinmiyor	 <p>Disperse Blue 79</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	Bilinmiyor	 <p>Basic Red 46</p>	Bilinmiyor

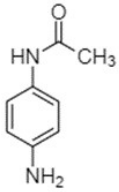
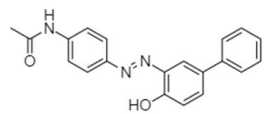
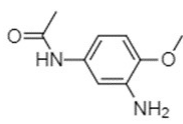
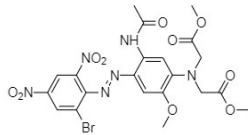
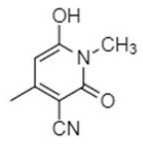
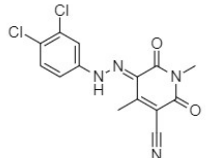
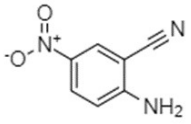
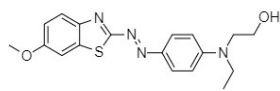
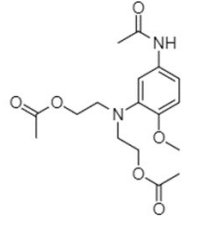
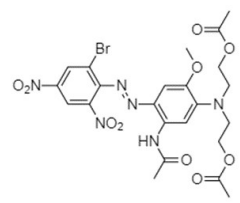
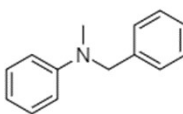
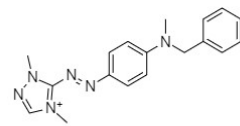
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	Bilinmiyor	 <p>Orange 73-1</p>	Tahriş Edici Değil veya Göze Korozif
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	Bilinmiyor	 <p>Basic Yellow 28</p>	Bilinmiyor

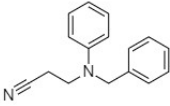
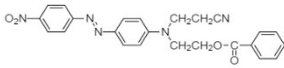
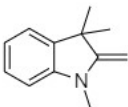
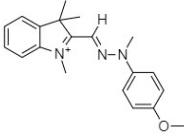


3.1.3. Cilt Hassaslaşması

Çizelge 3.3.Aromatik aminlerin cilt hassaslaşması hesaplama sonuçları

Hammadde	Cilt Hassaslaşması	Ürün	Cilt Hassaslaşması
 <p>2,6-dikloro-4-nitroanilin</p>	Pozitif	 <p>Disperse Brown 27-1</p>	Pozitif
 <p>2.6-dibromo -4-nitro anilin</p>	Pozitif	 <p>Disperse Brown 19</p>	Pozitif
 <p>N-Siyanoetilasetoksietilanilin</p>	Pozitif	 <p>Disperse Orange 30</p>	Pozitif
 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	Negatif	 <p>Red BS P/C</p>	Pozitif
 <p>2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	Pozitif	 <p>Dispers Blue 291</p>	Pozitif

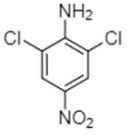
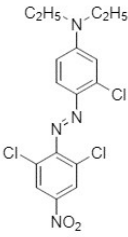
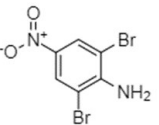
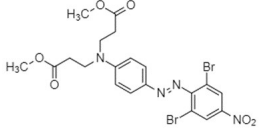
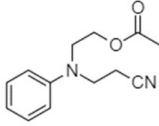
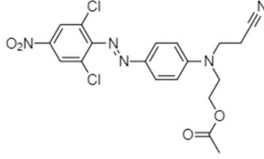
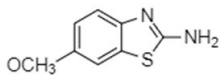
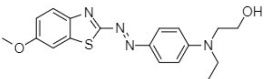
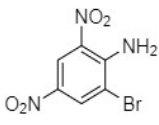
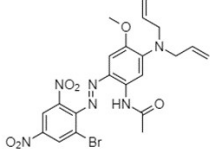
 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	Pozitif	 <p>Dispers Yellow 27</p>	Pozitif
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	Pozitif	 <p>Disperse Blue 823</p>	Pozitif
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	Pozitif	 <p>Disperse Yellow 241</p>	Pozitif
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	Negatif	 <p>Red BS P/C</p>	Pozitif
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	Pozitif	 <p>Disperse Blue 79</p>	Pozitif
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	Pozitif	 <p>Basic Red 46</p>	Pozitif

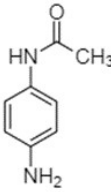
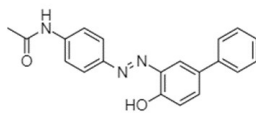
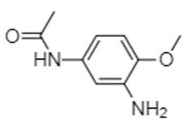
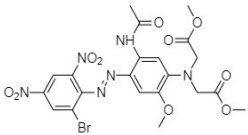
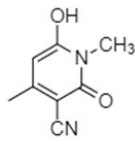
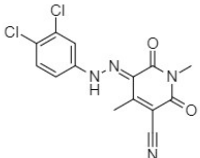
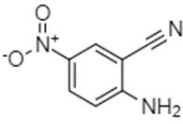
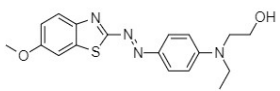
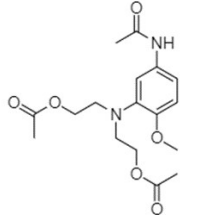
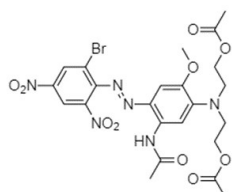
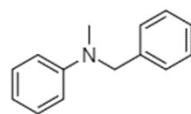
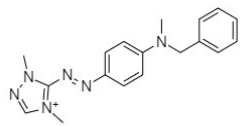
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	Negatif	 <p>Orange 73-1</p>	Pozitif
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	Pozitif	 <p>Basic Yellow 28</p>	Pozitif

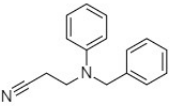
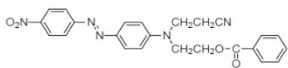
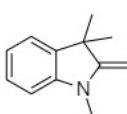
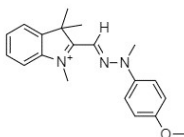


3.1.4. Mutajeniklik

Çizelge 3.4.Aromatik aminlerin S9 fraksiyonu varlığında ve yokluğunda mutajeniklik hesaplama sonuçları

Hammadde	S9 ile	S9 Yok	Ürün	S9 ile	S9 Yok
 <p>2,6-dikloro-4-nitroanilin</p>	Negatif	Negatif	 <p>Disperse Brown 27-1</p>	Pozitif	Negatif
 <p>2,6-dibromo -4-nitro anilin</p>	Pozitif	Pozitif	 <p>Disperse Brown 19</p>	Pozitif	Pozitif
 <p>N-Siyanoetilasetoksietilanilin</p>	Negatif	Bilinmiyor	 <p>Disperse Orange 30</p>	Negatif	Negatif
 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	Pozitif	Negatif	 <p>Red BS P/C</p>	Negatif	Negatif
 <p>2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	Pozitif	Pozitif	 <p>Dispers Blue 291</p>	Pozitif	Negatif

 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	Negatif	Negatif	 <p>Dispers Yellow 27</p>	Negatif	Negatif
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	Pozitif	Negatif	 <p>Disperse Blue 823</p>	Negatif	Negatif
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	Negatif	Negatif	 <p>Disperse Yellow 241</p>	Negatif	Pozitif
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	Negatif	Pozitif	 <p>Red BS P/C</p>	Negatif	Negatif
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	Negatif	Negatif	 <p>Disperse Blue 79</p>	Negatif	Negatif
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	Negatif	Negatif	 <p>Basic Red 46</p>	Negatif	Negatif

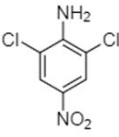
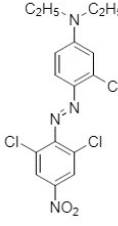
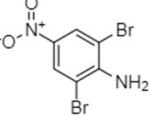
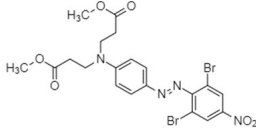
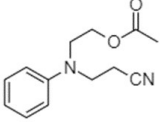
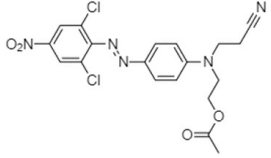
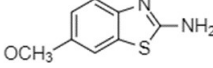
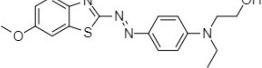
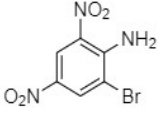
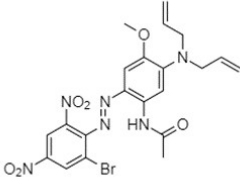
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	Negatif	Negatif	 <p>Orange 73-1</p>	Negatif	Negatif
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	Negatif	Negatif	 <p>Basic Yellow 28</p>	Negatif	Pozitif

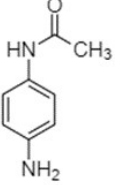
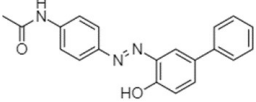
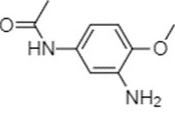
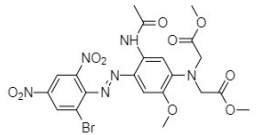
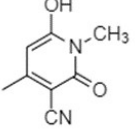
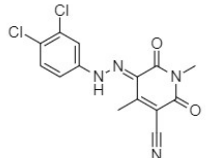
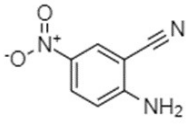
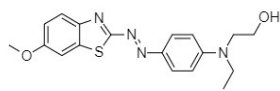
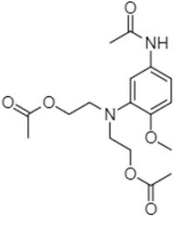
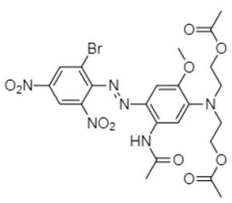
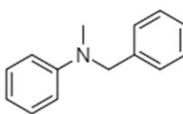
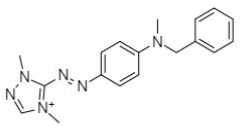


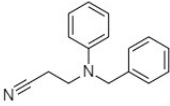
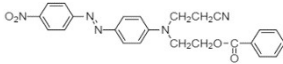
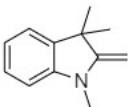
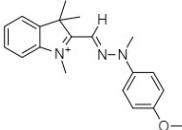
3.2. Ekotoksikolojik Çalışmalar

3.2.1. Omurgasızlar üzerinde akut su toksisitesi (*Daphnia*'da)

Çizelge 3.5.Aromatik aminlerin *Daphnia*'da akut su toksisitesi hesaplama sonuçları

Hammadde	EC50-48h- <i>Daphnia Magna</i> (mg/L)	Ürün	EC50-48h- <i>Daphnia Magna</i> (mg/L)
 2,6-dikloro-4-nitroanilin	21.2 mg/L	 Disperse Brown 27-1	2.77 mg/L
 2,6-dibromo -4-nitro anilin	1.79 mg/L	 Disperse Brown 19	23.9 mg/L
 N-Siyanoetilasetoksietilanilin	90.4 mg/L	 Disperse Orange 30	37.8 mg/L
 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin	618 mg/L	 Red BS P/C	23.1 mg/L
 2-bromo-4,6-dinitroanilin	7.3E3 µg/L	 Dispers Blue 291	1.02 mg/L

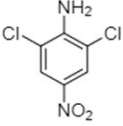
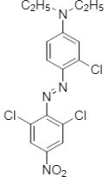
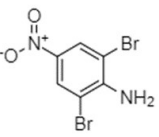
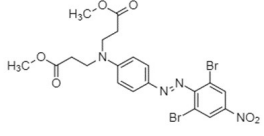
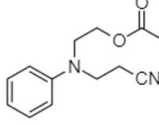
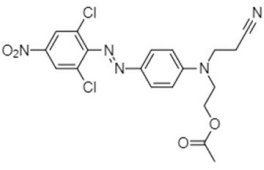
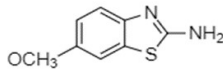
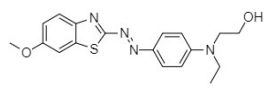
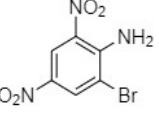
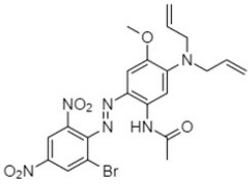
 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	244 mg/L	 <p>Dispers Yellow 27</p>	36.9 mg/L
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	244 mg/L	 <p>Disperse Blue 823</p>	0.0820 mg/L
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	46.1 mg/L	 <p>Disperse Yellow 241</p>	58.6 mg/L
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	61.7 mg/L	 <p>Red BS P/C</p>	23.1 mg/L
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	526 mg/L	 <p>Disperse Blue 79</p>	145 mg/L
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	357 mg/L	 <p>Basic Red 46</p>	10.8 mg/L

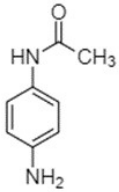
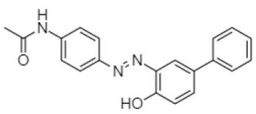
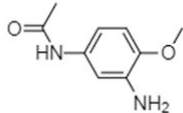
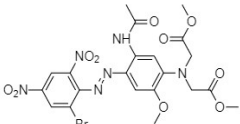
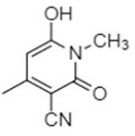
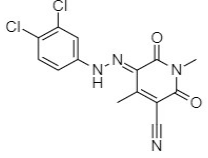
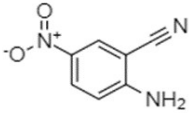
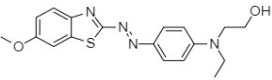
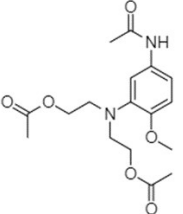
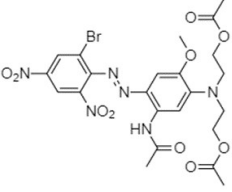
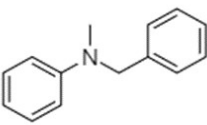
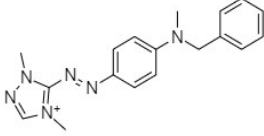
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	521 mg/L	 <p>Orange 73-1</p>	37.4 mg/L
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	804 mg/L	 <p>Basic Yellow 28</p>	5.38E8 mg/L

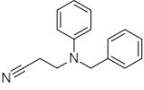
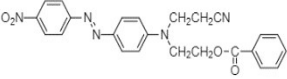
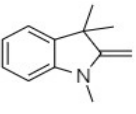
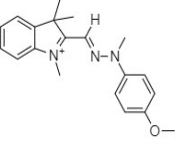


3.2.2. Balıklarda Akut Su Toksikitesi

Çizelge 3.6.Aromatik aminlerin balıklarda akut su toksisitesi hesaplama sonuçları

Hammadde	LC50-96h- <i>Pimephales</i> <i>Promelas</i> (mg/L)	Ürün	LC50-96h- <i>Pimephales</i> <i>Promelas</i> (mg/L)
 <p>2,6-dikloro-4-nitroanilin</p>	12.4 mg/L	 <p>Disperse Brown 27-1</p>	32.2 mg/L
 <p>2.6-dibromo -4-nitro anilin</p>	4.50 mg/L	 <p>Disperse Brown 19</p>	202 mg/L
 <p>N-Siyanoetilasetoksietilanilin</p>	97.6 mg/L	 <p>Disperse Orange 30</p>	203 mg/L
 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	104 mg/L	 <p>Red BS P/C</p>	32.2 mg/L
 <p>2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	11.5 mg/L	 <p>Dispers Blue 291</p>	0.0675 mg/L

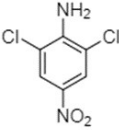
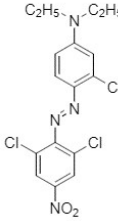
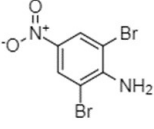
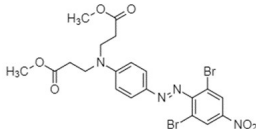
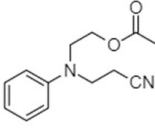
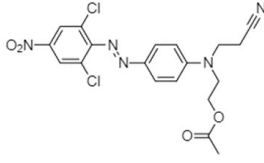
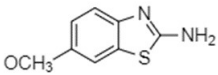
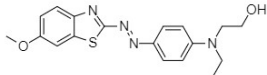
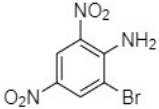
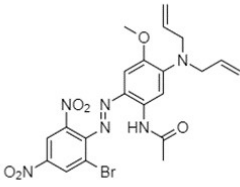
 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	202 mg/L	 <p>Dispers Yellow 27</p>	348 mg/L
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	400 mg/L	 <p>Disperse Blue 823</p>	100 mg/L
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	113 mg/L	 <p>Disperse Yellow 241</p>	1.93 mg/L
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	59.6 mg/L	 <p>Red BS P/C</p>	32.2 mg/L
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	0.69 mg/L	 <p>Disperse Blue 79</p>	100 mg/L
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	20.4 mg/L	 <p>Basic Red 46</p>	3.12 mg/L

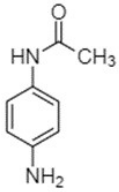
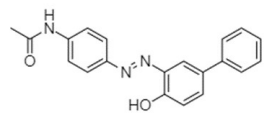
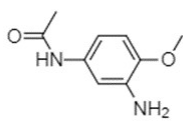
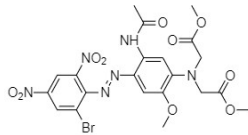
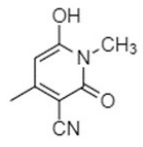
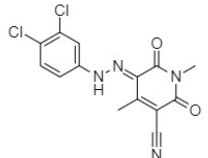
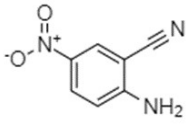
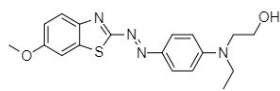
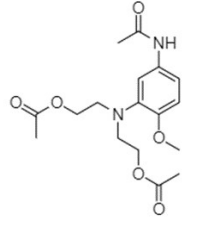
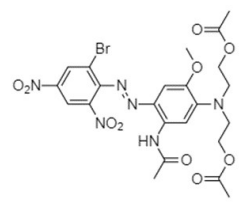
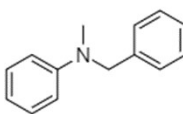
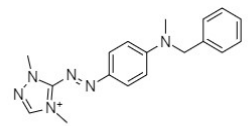
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	11.3 mg/L	 <p>Orange 73-1</p>	203 mg/L
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	2.95 mg/L	 <p>Basic Yellow 28</p>	7.84 mg/L

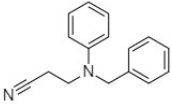
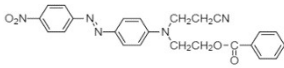
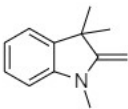
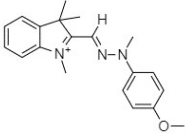


3.2.3. Biyolojik Parçalanma (Biyodegrasyon)

Çizelge 3.7.Aromatik aminlerin biyodegrasyon hesaplama sonuçları

Hammadde	Biyolojik Parçalanma	Ürün	Biyolojik Parçalanma
 <p>2,6-dikloro-4-nitroanilin</p>	0.0007	 <p>Disperse Brown 27-1</p>	0.00
 <p>2.6-dibromo -4-nitro anilin</p>	0.0017	 <p>Disperse Brown 19</p>	0.00
 <p>N-Siyanoetilasetoksietilanilin</p>	0.5	 <p>Disperse Orange 30</p>	0.00
 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	0.346	 <p>Red BS P/C</p>	0.00
 <p>2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	0.0001	 <p>Dispers Blue 291</p>	0.00

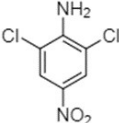
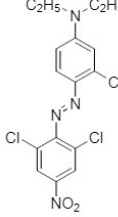
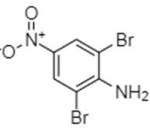
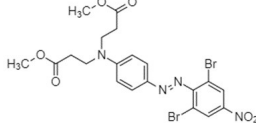
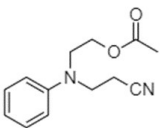
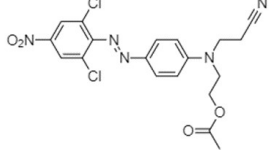
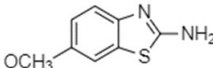
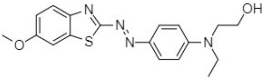
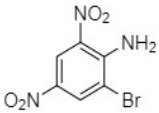
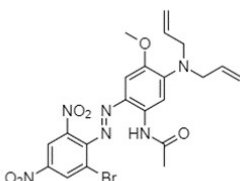
 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	0.161	 <p>Dispers Yellow 27</p>	0.00
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	0.215	 <p>Disperse Blue 823</p>	0.00
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	0.494	 <p>Disperse Yellow 241</p>	0.0009
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	0.0054	 <p>Red BS P/C</p>	0.00
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	0.684	 <p>Disperse Blue 79</p>	0.00
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	0.0515	 <p>Basic Red 46</p>	0.00

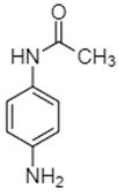
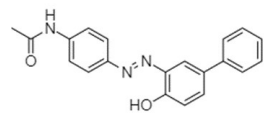
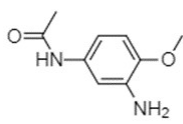
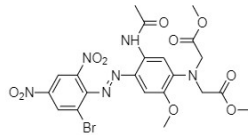
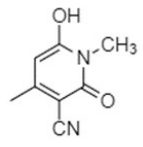
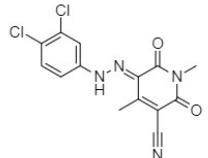
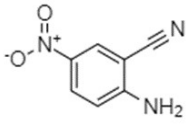
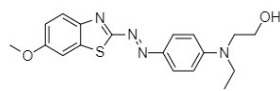
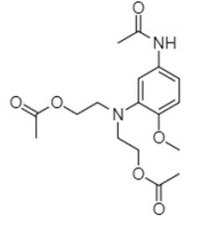
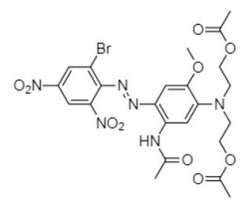
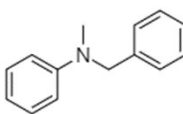
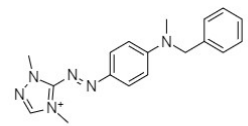
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	0.049	 <p>Orange 73-1</p>	0.00
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	0.0894	 <p>Basic Yellow 28</p>	0.0158

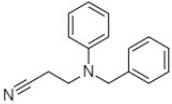
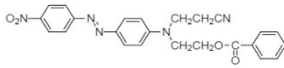
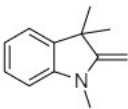
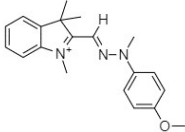


3.2.4. Biyoakümülyasyon

Çizelge 3.8.Aromatik aminlerin biyoakümülyasyon hesaplama sonuçları

Hammadde	Biyoakümülyasyon log (L/kg bdwt)	Ürün	Biyoakümülyasyon log (L/kg bdwt)
 <p>2,6-dikloro-4-nitroanilin</p>	1.51	 <p>Disperse Brown 27-1</p>	1.00
 <p>2.6-dibromo -4-nitro anilin</p>	1.81	 <p>Disperse Brown 19</p>	1.00
 <p>N-Siyanoetilasetoksietilanilin</p>	0.80	 <p>Disperse Orange 30</p>	1.00
 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	1.51	 <p>Red BS P/C</p>	1.00
 <p>2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	1.47	 <p>Dispers Blue 291</p>	1.00

 <p>4'-Aminoacetanilid</p>	0.50	 <p>Dispers Yellow 27</p>	1.00
 <p>p-Asetanisidid, 3'-amino-</p>	0.50	 <p>Disperse Blue 823</p>	1.00
 <p>3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso</p>	0.50	 <p>Disperse Yellow 241</p>	1.40
 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>	0.70	 <p>Red BS P/C</p>	1.00
 <p>N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin</p>	0.60	 <p>Disperse Blue 79</p>	1.00
 <p>N-Benzil,N-Metilanilin</p>	2.45	 <p>Basic Red 46</p>	1.00

 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	1.71	 <p>Orange 73-1</p>	1.00
 <p>1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin</p>	2.23	 <p>Basic Yellow 28</p>	0.50



4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında Aromatik aminlerin insan sağlığı ve çevreye olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda; tekstil boyalarında yaygın olarak kullanılan 2,6-dikloro-4-nitroanilin, 2,6-dibromo -4-nitro anilin, N-Siyanoetilasetoksietilanilin, 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-bromo-4,6-dinitroanilin, 4'-Aminoasetanilid, p-Asetanisidid, 3'-amino-, 3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso, 2-siyano-4-nitroanilin, N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin, N-Benzil,N-Metilanilin, N-Siyano Etil N-Benzil Anilin, 1,3,3-Trimetil-2-Metilenindolin hammadde moleküllerinin toksikolojik ve ekotoksikolojik özellikleri hesaplamalı yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Hesaplamalı yöntem olarak kantitatif olarak yapı-aktivite ilişkisi kurmaya imkan veren hesaplamalı yöntemlerinden QSAR kullanılmıştır.

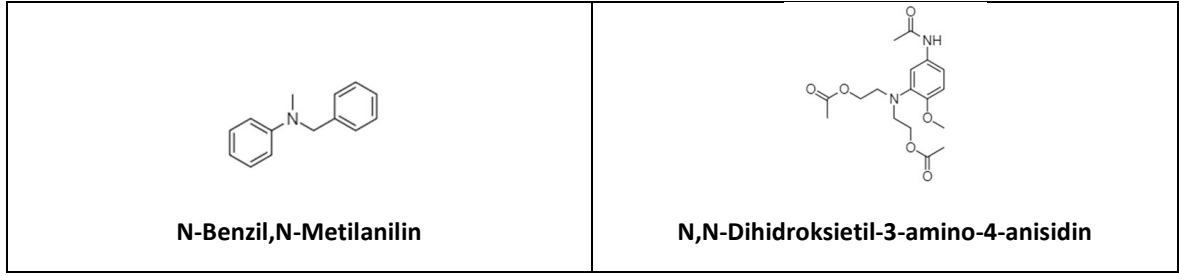
Ayrıca, bu hammaddelerden üretilen boyarmaddelerin (Disperse Brown 27-1, Disperse Brown 19, Disperse Orange 30, Red BS P/C, Dispers Blue 291, Dispers Yellow 27, Disperse Blue 823, Disperse Yellow 241, Disperse Blue 79, Basic Red 46, Orange 73-1, Basic Yellow 28) toksikolojik ve ekotoksikolojik özelliklerini teorik yöntemler (QSAR) kullanılarak incelenmiştir.

İlgili yapılar ile ilgili literatür taraması yapıldığında toksikolojik ve ekotoksikolojik açıdan değerlendirilme verilerine rastlanmamıştır.

Bu tezde toksikolojik özellikleri incelemek adına, cilt tahrişi/ korozyonu, göz tahrişi, cilt hassaslaşması ve mutajenite testleri QSAR yönetimi ile yapılmıştır. Ayrıca ekotoksikolojik özellikleri incelemek adına da, akut su toksisitesi (*daphniada* ve balıklarda), biyolojik parçalanma ve biyobirikim testleri yine QSAR yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

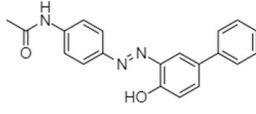
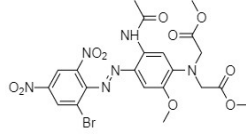
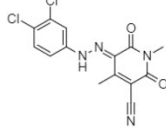
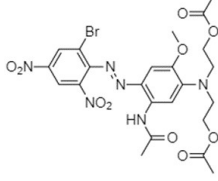
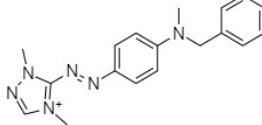
Bahsi geçen hammaddeler ve ürünler cilt tahrişi/korozyonu testinde incelendiğinde, genellikle orta tahriş edici oldukları görülmüştür. İncelenen 13 hammadde arasından, N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin bileşiğinin tahriş edici olmadığı görülmüştür. Bu bileşiğin aksine N-Benzil, N-Metilanilin tahriş edici olduğu görülmüştür. Benzen halkasının bileşik içerisindeki oranının cilt tahrişi özelliğini etkilediği söylenebilir.

Çizelge 4.1.N-Benzil N-Metilanilin ve N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin molekül yapıları



Ürünler açısından değerlendirildiğinde, Dispers Blue 79 ve Dispers Yellow 27 azo boyası tahriş edici özellik göstermiştir. Dispers Blue 823 ve Basic Red 46 azo boyalarının ise korozif olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar dikkate alındığında, cilt tahriş etme özelliğinde benzen halkasının öneminin yanısıra ester grubunun var olmasının da tahriş edici özelliği arttırdığı söylenebilir. Cilt tahrişi / korozyonu çalışmasının dikkat çekici bir diğer sonucu ise, Dispers Yellow 241 azo boyası tahriş edici özellik göstermezken iken hammaddesi olan 3-piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso aromatik aminin orta derece tahriş edici özellik gösterdiği görülmüştür. İki yapı arasındaki farklar dikkate alındığında, benzen halkaları arasındaki azo boyaları özelliği olan amin çift bağının varlığının etkisine dikkat çekilebilir. Aminler arasındaki çift bağın yokluğu tahriş edici olma özelliğini azaltmaya yönelik etki gösterdiğinden bahsedilebilir.

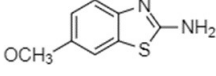
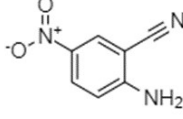
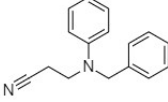
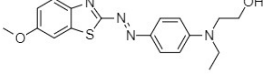
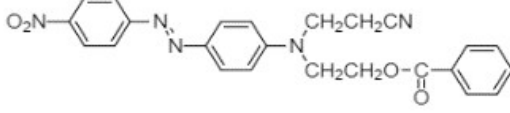
Çizelge 4.2. Dispers Yellow 27, Disperse Bue 823, Disperse Yellow 241, Disperse Blue 79 ve Basic Red 46 molekül yapıları

 <p>Dispers Yellow 27</p>	 <p>Disperse Blue 823</p>
 <p>Disperse Yellow 241</p>	 <p>Disperse Blue 79</p>
 <p>Basic Red 46</p>	

Yapılan toksikolojik incelemelerin bir diğeri olan göz tahrişi sonuçları incelendiğinde, incelenen hammaddeler genellikle göz tahriş edici özelliği gösterirken, ürünlerin tahriş edici özellik göstermediği görülmüştür. Yapılar incelendiğinde, cilt tahriş etme özelliğinin aksine burada benzen oranının artışı ve benzenler arasındaki aminlerde var olan çift bağların göz tahriş edici olma özelliğini azalttığından söz edilebilir.

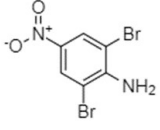
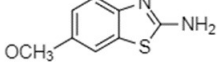
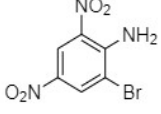
13 aromatik ürün ve 12 azo boyası cilt hassaslaşması açısından qsar yöntemi ile incelendiğinde, aromatik aminlerin cilt hassaslaştırıcı özelliğinin var olduğundan bahsedilebilir. Çalışmalar göstermiştir ki, 6-metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-siyano-4-nitroanilin ve N-siyano etil N-benzil anilin aromatik amin hammaddeleri cilt hassaslaştırıcı özelliğine sahip değilken, Red BS P/C ve Orange 73-1 ürünlerine dönüştüklerinde cildi hassaslaştırıcı özellik göstermektedirler. Buradaki sonuçlar incelendiğinde, azo boyalarındaki hidroksil grubu varlığı ve benzen halkasındaki amine bağlı metil gruplarının oranının artmasının cilt hassaslaştırıcı özelliği arttırdığı söylenebilir.

Çizelge 4.3.6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin, 2-siyano-4-nitroanilin, N-siyano Etil N-Benzil Anilin, Red BS P/C ve Orange 73-1 molekül yapıları

 <p>6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>	 <p>2-siyano-4-nitroanilin</p>
 <p>N-siyano Etil N-Benzil Anilin</p>	 <p>Red BS P/C</p>
 <p>Orange 73-1</p>	

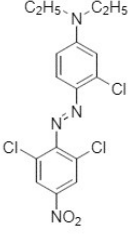
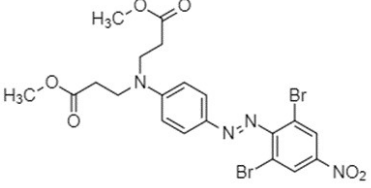
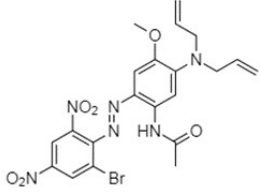
Aromatik aminlerdeki toksikolojik etkilerin araştırılmasına yönelik son çalışmamız olan mutajeniklik testi S9 fraksiyonu varlığında ve yokluğunda hesaplanmıştır. S9 fraksiyonu mikrozomal enzim ekstresini tanımlamaktadır. Mutajen, biyolojik canlı organizmaların DNA veya RNA gibi hücresel bilgi ve yönetim zincirlerinin moleküler yapısını değiştirerek söz konusu organizmanın doğal olarak beklenen seviyenin çok üzerinde mutasyona uğramasına sebep olan fiziksel veya kimyasal etmen olarak tanımlanabilir. Aromatik aminlerin mutajen etkisine bakıldığında genelde mutajen özellik göstermediği görülmüştür. Hammadde olan 13 aromatik aminden 2,6-dibromo-4-nitro anilin, 6-metoksibenzotiazol-2-ylamin ve 2-bromo-4,6-dinitroanilin bileşiklerinin mutajen olduğu hesaplamalar sonucunda görülmüştür. Çizelge 4.4.2’de görüldüğü üzere, benzen halkasına bağlı nitro ve amin gruplarının, ayrıca yine benzen halkasına bağlı brom molekülünün mutajen etkiyi arttırdığı söylenebilir.

Çizelge 4.4.2.6-dibromo -4-nitro anilin, 6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin ve 2-bromo-4,6-dinitroanilin molekül yapıları

 <p style="text-align: center;">2.6-dibromo -4-nitro anilin</p>	 <p style="text-align: center;">6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin</p>
 <p style="text-align: center;">2-bromo-4,6-dinitroanilin</p>	

Çizelge 4.5.'de görüldüğü üzere, Dispers Brown 27-1, Dispers Brown 19 ve Dispers Blue 291 boyaalarının mutajen etki gösterdiği görülmüştür. Azo boyaalarının bu yapıları incelendiğinde yine nitro ve amin gruplarının varlığı, ayrıca klor ve brom gibi elektronegatif gruplarının varlığının mutajen etkiyi arttırdığı görülmüştür.

Çizelge 4.5. Disperse Brown 27-1, Disperse Brown 19 ve Dispers Blue 291 molekül yapıları

 <p style="text-align: center;">Disperse Brown 27-1</p>	 <p style="text-align: center;">Disperse Brown 19</p>
 <p style="text-align: center;">Dispers Blue 291</p>	

Bu tez çalışmasında aromatik aminlerin ekotoksikolojik özelliklerinin incelenmesi adına ilk yapılan hesaplama *Daphniada* akut su toksisitesidir. Bu hesaplama, *daphnia* üzerinde

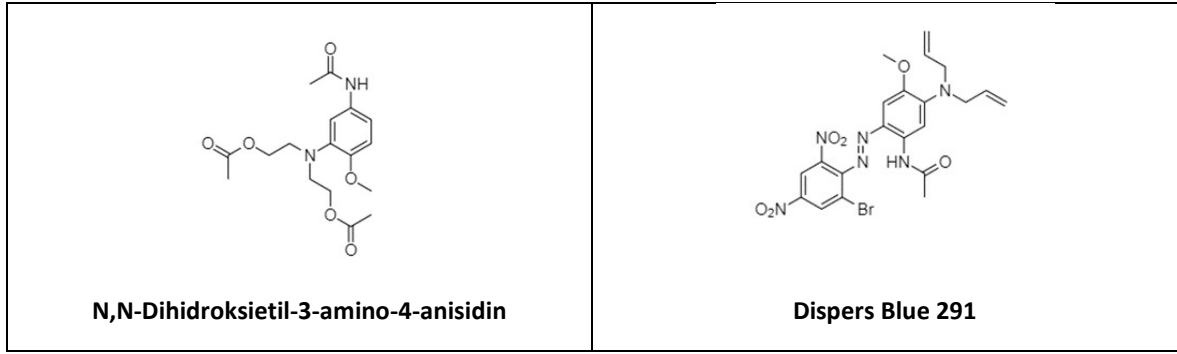
48 saat maruz kalmaya odaklanarak EC50 değerinin bulunması üzerine kurgulanmıştır. EC50 değeri, ilgili yapının toksik olarak etkili olduğu maksimum konsantrasyonu göstermektedir. EC50 değeri ne kadar küçük ise ilgili aromatik aminin o kadar toksik olduğundan bahsedilebilir. Sonuçlar incelendiğinde, hammadde olarak ele alınan 13 aromatik aminden 2-bromo-4,6-dinitroanilin aromatik amininin $7,3 \text{ e}^3 \mu\text{g/L}$ olarak EC50 değeri bulunmuştur. Aromatik aminlerden oluşan azo boyalar incelendiğinde ise Disperse Blue 823 azo boyasının EC50 değerinin $0,0820 \text{ mg/L}$ olduğu ve incelenen boyalar arasında en çok toksik etkinin bu boyada olduğu görülmüştür. Çizelge 4.6.'da görüldüğü üzere ekotoksik özelliğin nitro gruplarının ve ester gruplarının varlığında daha da arttığı söylenebilir.

Çizelge 4.6.2-bromo-4,6-dinitroanilin ve Disperse Blue 823 molekül yapıları



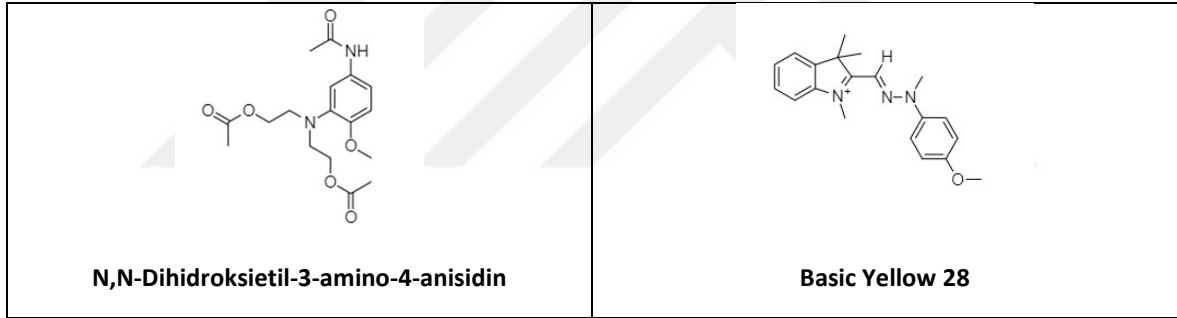
Ekotoksikolojik özelliğin incelenmesi adına yapılan bir sonraki test balıklarda Akut Su Toksikitesi hesaplamasıdır. Burada hesaplama, Pimethales *Promelas*'a 96 saat maruziyet sonrasında LC50 değerinin alınmasına dayanmaktadır. LC50 değeri, organizmanın yarısını öldürmek için gerekli konsantrasyonu tanımlar. Bu değer ne kadar küçükse, ilgili yapının o kadar toksik olduğundan bahsedilebilir. Hammadde olarak tanımlanan 13 aromatik aminden en düşük LC50 değerine $0,69 \text{ mg/L}$ ile N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidinin sahip olduğu bulunmuştur. Azo boyaları incelendiğinde ise Dispers Blue 291 boyasının $0,0675 \text{ mg/L}$ LC50 değeriyle, tüm yapılar aromatik aminler arasında en yüksek toksisiteyi gösterdiği bulunmuştur. Çizelge 4.7.'de görüldüğü gibi, ester grubunun toksisiteyi arttırdığı burada da söylenebilir. Ayrıca yine nitro gruplarının varlığında toksisite özellik göstermede etkili olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 4.7.N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin ve Dispers Blue 291 molekül yapıları



Biyodegrasyon (biyolojik parçalanma) olarak aromatik aminler değerlendirildiğinde, 13 hammadde arasından N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin'in doğada parçalandığı qsar hesaplamaları ile bulunmuştur. Ürün halindeki aromatik aminlerin ise genelde doğada parçalanma özelliği göstermediği görülmüştür. Sadece Çizelge 4.8.'de görülen Basic Yellow 28 azo boyasının doğada çok küçük miktarda parçalanabileceği görülmüştür.

Çizelge 4.8. N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin ve Basic Yellow 28 molekül yapıları



Aromatik aminlerin ekotoksikolojik özelliklerinin araştırılmasındaki bu tez çalışmasında son olarak bahsi geçen aromatik aminlerin biyoakümülyasyon (biyobirikim) eğilimleri qsar yöntemi ile hesaplanmıştır. Burada, biyoparçalanmanın fazla olduğu yapılarda biyobirikimin ters orantılı olarak daha az olması beklenmiş ve sonuçlarda bu beklentiyi karşılamıştır. Çalışılan azo boyaların biyolojik parçalanma özelliği görülmemişken biyobirikimlerinin var olduğu görülmüştür. Biyolojik parçalanma gösteren çalışmada değerlendirilen tek azo boyası olan Basic Yellow 28'in biyobirikimin de ters orantılı olarak diğer azo boylarına göre daha az olduğu görülmüştür. Tüm aromatik aminler arasında en çok biyobirikim özelliğini N-Benzil N-Metilanilin aromatik amininin gösterdiği hesaplamalar sonucunda görülmüştür.

5. KAYNAKLAR

- Achwal, W.B. (1997). Problems during analysis of textile as per ecostandards and the customer articles ordinance (Part I). *Colourage*, vol. 44, 29-31.
- Aeby, P., Ashikaga, T., Bessou-Touya, S., Schepky, A., Gerberick, F., Kern, P., Marrec-Fairley, M., Maxwell, G., Ovigne, J.M., Sakaguchi, H., Reisinger, K., Tailhardat, M., Martinozzi-Teissier, S., Winkler, P. (2010). Identifying and characterizing chemical skin sensitizers without animal testing: Colipa's research and method development program. *Toxicol. In Vitro.*, 24:1465–1473.
- Akı, Ş. E. ve Yalçın, İ. (2003). Farnosötik/Medisinal Kimya'da ilaç etken madde tasarım yöntemleri "Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri(QSAR). *Ankara Üniversitesi Basım Evi*, 40-45, 52-53, 169-178, Ankara.
- Alexander, M. (1999). Preface. *Biodegrataion and Bioremediation*. California, USA, 4-5.
- Alves, V.M., Muratov, E., Fourches, D., Strickland, J., Kleinstreuer, N., Andrade, C.H. and Tropsha, A. (2015). Predicting chemically-induced skin reactions. Part I: QSAR models of skin sensitization and their application to identify potentially hazardous compounds. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 262-272.
- Amin, K.A., Abdel Hameid, H. and Abd Elsttar, A.H. (2010). Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 48, 2994-2999.
- Andersen, K.E., Maibach, H.I., (1985). Contact Allergy Predictive Tests in Guinea Pigs. *Basel, Karger*, vol.14, 59-106.
- Anonim. (2009). *Antimikrobik İlaçlar; Temel kavramlar*. 10 Ocak 2019, Erişim adresi http://pharm.ege.edu.tr/pp/metinertosun/antimikrobiyal_tedavi_temel_kavramlar.pdf
- Arlt, V.M., Glatt, H., Muckel, E., Pabel, U., Sorg, B.L., Schmeiser, H.H., Phillips, D.H. (2002). Metabolic activation of the environmental contaminant 3 nitrobenzanthrone by human acetyltransferases and sulfotransferase. *Carcinogenesis*, Vol. 23, No. 11, 1937–1945.

- Balls, M., Berg, N., Bruner, L. H., Curren, R. D., de Silva, O., Earl, L. K., Esdaile, D. J., Fentem, J. H., Liebsch, M., Ohno, Y., Prinsen, M. K., Spielmann, H., and Worth, A. P. (1999). Eye irritation testing: The way forward. *ATLA* 27, 53–77.
- Basketter, D.A., Andersen, K.E., Liden, C., Van Loveren, H., Boman, A., Kimber, I., Alanko, K., Berggren, E., (2005). Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis*, 52, 39–43.
- Basketter, D.A., Angelini, G., Ingber, A., Kern, P.S., Menne, T., (2003). Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis*, 49, 1–7.
- Bell, J., Plumb, J.J., Buckley, C.A. and Stuckey, D.C. (2000). Treatment and decolourization of dyes in anaerobic baffled reactor. *Journal of Environmental Engineering*, vol. 126, 1026-1032.
- Benigni, R., Passerini, L. (2002). Carcinogenicity of the aromatic amines: from structure–activity relationships to mechanisms of action and risk assessment. *Mutation Research*, 511, 191–206.
- Borman, S. (1990). New QSAR Techniques Eyed for Environmental Assessments. *Chem. Eng. News*, 68: 20-23.
- Bostancı, Ş.Ö. (2014). *Bazı Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Mutajenik Potansiyellerinin Ames Test Sistemi ile Belirlenmesi* (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Bruner, L. H., de Silva, O., Earl, L. K., Easty, D. L., Pape, W., and Spielmann, H. (1998). Report on the COLIPA Workshop on Mechanisms of Eye Irritation. *Altern. Lab. Anim.* 26, 811– 820.
- Brüschweiler, B.J. and Merlot, C. (2017). Azo dyes in clothing textiles can be cleaved into a series of mutagenic aromatic amines which are not regulated yet. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 88, 214-226.
- Bryan, G.W. and Darracott, A. (1979). Bioaccumulation of marine pollutants. *Royal Society*, Volume 286.
- Buehler, E.V., (1965). Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Arch Dermatol*, 91, 171–177.

- Bulut, C., Çetinkaya, O., Kubilay, A., Akçimen, U., Ceylan, M. (2013). Çinkonun (Zn²⁺) Gümüş Balığı (*Atherina boyeri*, Risso, 1810) Üzerine Akut Toksisitesi. *Journal of Natural and Applied Science* 17(3), 32-38.
- Cappelli, C.I., Bofarull, J.C., Benfenati, E. (2015). Evaluation of QSAR models for predicting the partition coefficient (log P) of chemicals under the REACH regulation. *Environmental Research* 143: 26–32.
- Carliell, C.M., Barclay S.J., Naidoo N., Buckley C.A., Mulholland, D.A., Senior, E. (1995). Microbial decolourisation of a reactive azo dye under anaerobic conditions. *Water SA, Vol. 21*, 61-69.
- Chequer, F.M.D., Angeli, J.P.F., Ferraz, E.R.A., Tsuboy, M.S., Marcarini, J.C., Mantovani, M.S. and Oliveira, D.O. (2009). The azo dyes Disperse Red 1 and Disperse Orange 1 increase the micronuclei frequencies in human lymphocytes and in HepG2 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 676, 83-86.
- Choudhary, G. (1996). Human health perspectives on environmental exposure to benzidine: a review. *Chemosphere, Vol. 32, No. 2*, 267-291.
- Chung, K.T. and Cerniglia, C.E. (1992). Mutagenicity of azo dyes: Structure-activity relationships. *Mutation Research/ Reviews in Genetic Toxicology*, Vol. 277, No. 3, 201–220.
- Clarke, E.A. and Anliker, R. (1980). Organic dyes and pigments. *The handbook of environmental chemistry, vol.3, part. A. Anthropogenic Compounds*. United States: Sringer-Verlag, 1-215.
- Clonfero, E., Vernier, P., Granell, N. and Levis, A.G. (1990). Leather azo dyes: mutagenic and carcinogenic risks. *La Medicina del Lavoro, vol. 81*, 222-229.
- Collier, S.W., Storm, J.E., Bronaugh, R.L. (1993). Reduction of azo dyes during in vitro percutaneous absorption. *Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 118*, No. 1, 73-79.
- Coren, S. (1986). An efferent component in the visual perception of direction and extent. *Psychological Review*, 93(4), 391-411.
- Correia, V.M., Stephenson, T. and Judd, S.J. (1994). Characterization of textile waste waters- A review, *Environ Technol*, 15, 917.

- Crum, B.A., Fraser, T. R. (1869). On the connection between chemical constitution and physiological action. Part II.- On the Physiological action of the ammonium bases derived from aAtropia and Conia. *Trans. Roy. Soc.* 25, 693-739, Edinburg.
- Dean, J.H., Twerdok, L.E., Tice, R.R., Sailstad, D.M., Hattan, D.G., Stokes, W.S., (2001). ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay. Conclusions and recommendations of an independent scientific peer review panel. *Regul Toxicol Pharmacol*, 34, 258–273.
- Debnath, A. K. (2001). Quantitative Structure-Activity Relationship(QSAR) Paradigm- Hansch Era t o New Millennium. *Mini Rev. Med. Chem.*, 1: 187- 195.
- Draize, J. H., Woodard, G., and Calvery, H. O. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82, 377–390.
- Efron, B. (1983). Estimating the error rate of a prediction rule: improvement on cross-validation. *J. Amer. Statist. Assoc.*, 63: 631-642.
- Ekici, P., Leupol, G., Parlar, H. (2001). Degradability of selected azo dye metabolites in activated sludge systems. *Chemosphere*, vol. 44, 721-728.
- Ferraz, E.R.A., Umbuzeiro, G.A., De Almeida, G., Caloto Oliveira, A., Chequer, F.M.D., Dorta, D.J., Oliveira, D.P. (2011). Differential toxicity of disperse red 1 and disperse red 13 in the Ames test, HepG2 cytotoxicity assay, and Daphnia acute toxicity test. *Environ Toxicol* 26, 489–497.
- Foussereau, J., Herve-Bazin,B., Meynadier, J., Reuter, G. and Cavalier, C. (1982). Allergic contact dermatitis to plastic table cloth and phenyl indole. *Contact Dermatitis*, vol. 8, 73.
- Freeman, H.S., Esancy, J.V. and Claxton, L.D. (1990). An approach to the design of non-mutagenic azo dyes: analogs of the mutagen CI Direct Black 17. *Dyes and Pigments*, vol. 13, 5-77.
- Frosch, P., Menné, T., (2006). Lepoittevin J-P: Contact Dermatitis, *Heidelberg, Springer*, 295-307.
- Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H. (1987). Computer-Assisted Molecular Design (CAMD). *An Overview. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26 :403-418.

- Fujita, S. and Peisach, J. (1978). Liver microsomal cytochromes P-450 and azoreductase activity *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 253, No. 13, 4512-4513.
- Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C. (1964). A new substituent constant, σ_r , derived from partition. Coefficients. *J. Am. Chem. Soc.*, 86: 5175-5180.
- Furuhama, A., Hasunuma, K. And Aoki, Y. (2015). Interspecies quantitative structure–activity–activity relationships (QSAARs) for prediction of acute aquatic toxicity of aromatic amines and phenols. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2015 Vol. 26, 301-323.
- Gabbett, T., Jenkins, D. ve Abernethy, B. (2010). Physical collisions and injury during professional rugby league skills training. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 13(6), 578-583.
- Goon, A.T., Gilmour, N.J., Basketter, D.A., White, I.R., Rycroft, R.J., McFadden, J.P. (2003). High frequency of simultaneous sensitivity to Disperse Orange 3 in patients with positive patch tests to para-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 48, 248–250.
- Gray-Jr, L.E. and Ostby, J.S. (1993). The effects of prenatal administration of azo dyes on testicular development in the mouse: a structure activity profile of dyes derived from benzidine, dimethyl benzidine or dimethoxy benzidine. *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 20, 177-183.
- Gray-Jr, L.E., Ostby, J.S., Kavlock, R.J. and Marshall, R. (1992). Gonadal effects of fetal exposure to the azo dye congo red in mice: infertility in female but not male offspring. *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 19, 411-422.
- Greaves, A.J., Churchley, J.H., Hutchings, M.G., Phillips, D.A.S., Taylor, J.A. (2001). A chemometric approach to understanding the bioelimination of anionic, water-soluble dyes by a biomass using empirical and semi-empirical molecular descriptors. *Water Research*;35, 1225–39.
- Griffiths, J. (1984). *Developments in the Chemistry and Technology of Organic Dyes*, (1st ed.) Oxford, (1-30).
- Guaratini, C.C.I. and Zanoni, M. V.B. (2000). Textile Dyes. *Química Nova*, vol. 23, 71-78.
- Haley, T. J. (1975). Benzidine revisited; A review of the literature and its congeners. *Clin Toxicol*, 8, 13.

- Hanger, K. (2003). *Industrial dyes: Chemistry, Properties and Applications. Health and Safety Aspects.* Germany: Wiley-VCH.
- Hansch, C. J., Clayton, M. (1973). Lipophilic character and biological activity of drugs II: The parabolic case. *J. Pharm. Sci.*, 62(1): 1-21.
- Hansch, C., et al. (1962). Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature*, 194, 178-180.
- Hansch, C., Muir, R. M., Fujita, T., Maloney, P. P., Geiger, F. And Streich M. (1963). The correlation of plane growth regulators and chloromycetin derivatives with Hammett constants and partition coefficients. *J. Am. Chem. Soc.*, 85: 2817- 2824.
- Hashimoto, Y., Watanabe, H. and Degawa, M. (1997). Mutagenicity of methoxyl derivatives of N-hydroxy-4-amino-azobenzenes and 4-nitroazobenzene. *Gann*, vol. 68, 373-374.
- Hatch, K.L., Maicbach, H.I. (1999). Dyes a contact allergens. *Text. Chem. Colourist*, 1, 53.
- Hatch, K.L., Maicbach, H.I. (1984). Chemicals and Textiles. Part II: Dermatological problems related to finishes. *Text. Res. J.*, 54, 664-682.
- Hatch, K.L., Maicbach, H.I. (1985). Textile dye dermatites. *J. Am. Acad. Dermatol*, 12, 1079-1092.
- Hatch, K.L., Maicbach, H.I. (2000). Textile dye allergic contact dermatitis prevalence. *Contact Dermatitis*, 42, 187-195.
- Hennino, A., Vocanson, M., Chavagnac, C., Saint-Mezard, P., Dubois, B., Kaiserlian, D., Nicolas, J. (2005). Update on the pathophysiology with special emphasis on CD8 effector T cells and CD4 regulatory T cells. *An. Bras. Dermatol.*, 80:335–347.
- Hildenbrand, S., Schmahl, F.W., Wodarz, R., Kimmel, R. Ve Dartsch, P.C. (1999). Azo dyes and carcinogenic aromatic amines in cell culture. *Int Arch Occup Environ Hlth*, 72, 52.
- Holme, I. (1984). Ecological aspects of color chemistry. *Developments in the Chemistry and Technology of Organic Dyes.* (1st ed) Oxford: Society of Chemistry Industry, 1-128.
- Hunger, K. And Jung, R. (1991). On The Toxicology and Ecology of Organic Colorants. *Chimia* 45, 297-300.
- Idaka, E., Ogawa, T. and Horitsu, H. (1987). Reductive metabolism of aminoazobenzenes by *Pseudomonas cepacia*. *Bulletin of Environmental Contaminants and Toxicology*, vol. 39, 100-107.

- Jäger, I., Hafner, C. and Schneider, K. (2004). Mutagenicity of different textile dye products in *Salmonella typhimurium* and mouse lymphoma cells. *Mutation Research*, vol. 561, 35-44.
- Jarosz-wilkolazka, A., Kochmanska-Rdest, J., Malarczyk, E., Wardas, W. and Leonowicz, A. (2002). Fungi and their ability to decolorize azo and anthraquinonic dyes. *Enzyme and Microbial Technology*, vol. 30, 566-572.
- Jester, J. V., Li, J. F., Petroll, W. M., Parker, R. D., Cavanaugh, H. D., Carr, G. J., Smith, B., and Maurer, J. K. (1998). Area and depth of surfactant- induced corneal injury correlates with cell death. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 922–936.
- Johansen, J.D., Mahler, V., Lepoittevin, J.-P., Frosch, P.J. (2011). Contact Dermatitis, (ed 5) Berlin, Heidelberg, (793–819).
- Kammradt, P.B. (2004). *Color removal of dye from industrial effluents by oxidation process Advanced*, (Master – Eng. Water and Environmental Resources), Paraná University, Curitiba, Brazil.
- Karlberg, A.T., Bergström, M.A., Börje, A., Luthman, K., Nilsson, J.L.G. (2008). Allergic contact dermatitis - formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem. Res. Toxicol.*, 21:53–69.
- Kubinyi, H. (1993). QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and principles in Medicinal Chemistry. *VCH, Weinheim 4*, 256-260.
- Kubinyi, H. (1993). QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and principles in Medicinal Chemistry. *VCH, 4*: 256-260, Weinheim.
- Kubinyi, H. (1997). QSAR and 3D QSAR in Drug Design. *Drug Discovery Today* 2: 457-467.
- Kubinyi, H. (2002). Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR. *Quant. Struct.- Act. Relat.*, 21, 348-356.
- Kubinyi, H. (2002). Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR. *Quant. Struct.- Act. Relat.*, 21: 348-356.
- Kulkarni, A., Hopfinger, A.J., Osborne, R., Bruner, L.H. and Thompson, E.D. (2001). Prediction of Eye Irritation from Organic Chemicals Using Membrane-Interaction QSAR Analysis. *Toxicological Sciences* 59, 335–345.

- LaBerge, L., Pratt, M., Fong, B., Gavigan, G. (2011). A 10-year review of p-phenylenediamine allergy and related paraamino compounds at the Ottawa Patch Test Clinic. *Dermatitis. Pubmed*, 22, 332–334.
- Lazarov, A. (2004). Textile dermatitis in patients with contact sensitization in Israel: a 4-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 18, 531–537.
- Lin, J.K. and Wu, Y.H. (1973). Studies on the mechanism of methemoglobin formation induced by aminoazo compounds. *Biochemistry Pharmacology*, vol. 22, 1883-1891.
- Lin, Y.H. and Leu, J.Y. (2008). Kinetics of reactive azo-dye decolorization by *Pseudomonas luteola* in a biological activated carbon process. *Biochemical Engineering Journal*, vol. 39, 457-467.
- Magnusson, B., Kligman, A., (1970). Allergic Contact Dermatitis in the Guinea Pig. Identification of Contact Allergens. *Springfield, Thomas, Volume 15, Issue 4*, 645–654.
- Majcen-Le Marechal, A., Slokar, Y.M., and Taufer, T.(1997).Decoloration of Chlorotriazine Reactive Azo Dyes with H₂O₂/UV. *Dyes Pigments*, vol. 33, 281-298.
- Malinauskiene, L., Bruze, M., Ryberg, K., Zimerson, E., Isaksson, M., (2013).Contact allergy from disperse dyes in textiles: a review. *Contact Dermatitis*, 68, 65–75.
- Maron, D. M. and Ames, B. N. (1983). Revised methods for the mutagenicity test. *Mutation Research*, 113, 173-215.
- Moawad, H., Abdel-Rahim, W.M. and Khalafallah, M. (2003). Evaluation of bio-toxicity of textile dyes using two bioassays. *Journal of Basic Microbiology*, vol. 43, 218-229.
- Moller, P. and Wallin, H. (2000). Genotoxic hazards of azo pigments and other colorants related to 1-phenylazo-2-hydroxynaphtalene. *Mutation Research*, vol. 463, 13-30.
- Nam, S. and Renganathan V. (2000). Non enzymatic reduction of azo dyes by NADH. *Chemosphere*, vol. 40, 351-357.
- Nigam, P., Banat, I.M., Singh, D., and Marchant, R. (1996). Microbial Process for the Decolorization of Textile Effluent Containing Azo, Diazo and Reactive Dyes. *Process Biochemistry*, vol. 31, 435-442.
- Nony, C.R. and Bowman, M.C. (1980). Trace analysis of potentially carcinogenic metabolites of an Azo dye and pigment in hamster and human urine as determined by two chromatographic procedures. *J Chromatogr Sci*, 18, 64.

- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2001). Harmonized Integrated Hazard Classification System for Chemical Substances and Mixtures. Paris: OECD.
- OECD, (1992). OECD: Guidelines for testing of chemicals. No 406: skin sensitization.
- OECD, (1995). *OECD Guideline for Testing of Chemicals: Partition Coefficient (n octanol/water): Shake Flask Method*. 15 Haziran 2019, Erişim adresi: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-107-partition-coefficient-n-octanol-water-shake-flask-method_9789264069626-en
- OECD, (2002). OECD: Guidelines for testing of chemicals. No 429: skin sensitization: the local lymph node assay.
- Oğuz, S., Omurtag, G.Z., Arıcioğlu, F., Şardaş, S. (2013). Mutajenik Karsinojen Etkinin Ames Testi ile Araştırılması. *Müşbed 3 (2)*, 75-82.
- Ohe, T., Watanabe, T. and Wakabayashi, K. (2004). Mutagens in surface water: A review. *Mutation Research*, vol. 567, 109-149.
- Oliveira, D.P. (2005). *Dyes as important class of environmental contaminants – a case study. Corantes como importante classe de contaminantes ambientais – um estudo de caso (in portuguese)*, (Doctor – Toxicology and Toxicological Analyses), São Paulo University, São Paulo, Brazil.
- O'Neill, C., Hawkes, F.R., Hawkes, D.L., Lourenco, N.D., Pinheiro, H.M. and Delée, W. (1999). Colour in textile effluents – sources, measurement, discharge consents and simulation: a review. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, vol.74, 1009-1018.
- Orhunbilge, N. (1996). *Uygulamalı Regresyon ve Korelasyon Analizi (3. Baskı)*. Nobel yayınları, İstanbul.
- Othmer, K. (1979). *Encyclopedia of Chemical Technology*. (3rd ed) New York: Wiley-Inter Science, (1-172).
- Pearce, C.I., Lloyd, J.R. and Guthrie, J.T. (2003). The removal of color from textile wastewater using whole bacterial cells: a review. *Dyes and Pigments*, vol.58, 179-196.
- Petry, T., Knowles, R., Meads, R. (2006). An analysis of the proposed REACH regulation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology 44*, 24-32.

- Pielesz, A. (1999). The process of the reduction of azo dyes used in dyeing textiles on the basis of infrared spectroscopy analysis. *Journal of Molecular Structure Vol. 511-512, No. 23*, 337-344.
- Pielesz, A., Baranowska, I., Rybak, A., Włochowicz, A. (2002). Detection and Determination of Aromatic Amines as Products of Reductive Splitting from Selected Azo Dyes. *Ecotoxicology and Environmental Safety, Vol. 53, No. 1*, 42-47.
- Pinheiro, H.M., Touraud, E., Thomas, O. (2004). Aromatic amines from azo dye reduction: status review with emphasis on direct UV spectrophotometric detection in textile industry wastewaters. *Dyes and Pigments, 61*, 121–139.
- Platzek, T. (2010). Risk from exposure to arylamines from consumer products and hair dyes. *Front. Biosci. E2*, 1169-1183.
- Plumb, J.J., Bell, J. and Stuckey, D.C. (2001). Microbial population associated with treatment of an industrial dye effluent in an anaerobic baffled reactor. *Applied Environmental Microbiology*, vol. 67, 3226-3235.
- Pratt, M., Taraska, V. (2000). Disperse blue dyes 106 and 124 are common causes of textile dermatitis and should serve as screening allergens for this condition. *Am. J. Contact Dermatitis, 11*, 30-41.
- Prival, M.J. and Mitchell, V.D. (1982). Analysis of a method for testing azo dyes for mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* in the presence of flavin mononucleotide and hamster liver S9. *Mutation Research, vol. 97*, 103-116.
- Puvaneswari, N., Muthukrishnan, J., Gunasekaran, P., (2006). Toxicity Assessment And Microbial Degradation Of Azo Dyes. *Indian Journal of Experimental Biology Vol. 44*, 618-626.
- QSAR Toolbox. (t.y.)*. Erişim adresi <https://qsartoolbox.org/about/>
- Rajaguru, P., Fairbairn, L.J., Ashby, J., Willington M.A., Turner,S., Woolford, L.A., Chinnasamy, N., Rafferty, J.A. (1999). Genotoxicity studies on the azo dye Direct Red 2 using the in vivo mouse bone marrow micronucleus test. *Mutation Research, Vol. 444*, 175-180.
- Ramos, E.U., Vaal, M.A., Hermens, J.L.M. (2002). Interspecies sensitivity in the aquatic toxicity of aromatic amines. *Environmental Toxicology and Pharmacology 11*, 149-158.

- Ratte, H.T. (1998). Bioaccumulation and Toxicity of Silver Compounds: A Review. *Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 18, No. 1*, 89-108.
- Rekker, R. F. (1992). The History of Drug Research: From. Overton to Hansch. *Quant.Struct. Act. Relat.*, 11: 195-199.
- Riu, J., Schonsee, I. ve Barcelo, D. (1997). Determination of sulfonated azo dyes in ground water and industrial effluent by automated solid-phase extraction followed by capillary electrophoresis/mass spectrometry. *J Mass Spect*, 33, 653.
- Robinson, T., McMullan, G., Marchant, R. and Nigam, P. (2001). Remediation of dyes in textile effluent: a critical review on current treatment technologies with a proposed alternative. *Bioresource Technology, vol. 77*, 247-255.
- Rowan, A. N. (1984). The future of animals in research and training: The search for alternatives. *Toxicology 4*, 508 –516.
- Rustemeyer, T., Hoogstraten, I., Blomberg, B.V., Scheper, R., (2006). Mechanisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis, Heidelberg, Springer*, 11–44.
- Ryberg, K., Isaksson, M., Gruvberger, B., Hindsen, M., Zimerson, E., Bruze, M.I. (2006). Contact allergy to textile dyes in southern Sweden. *Contact Dermatitis, 54*, 313–321.
- Sarı, S. (2014). *Bazı yeni 2-Sübstitüe benzotiyazol türevlerinin ames test sistemi ile mutajenik etkilerinin belirlenmesi* (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Sevilmiş, G. (2016). *Reach ve Clp Tüzüklerinin Getirdikleri*. 20 Ocak 2020, Erişim adresi http://izto.org.tr/demo_betanix/uploads/cms/yonetim.ieu.edu.tr/6428_1480060736.pdf
- Stadnicka, J., Schirmer, K., Ashauer, R. (2012). Predicting Concentrations of Organic Chemicals in Fish by Using Toxicokinetic Models. *Environ. Sci. Technol.*, 3273-80.
- Stolz, A. (2001). Basic and applied aspects in the microbial degradation of azo dyes. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol.56, 69-80.
- Suryavathi, V., Sharma, S., Saxena, P., Pandey, S., Grover, R., Kumar, S. And Sharma, K.P. (2005). Acute toxicity of textile dye wastewaters (untreated and treated) of Sanganer on male reproductive systems of albino rats and mice. *Reproductive Toxicology*, vol. 19, 547-556.

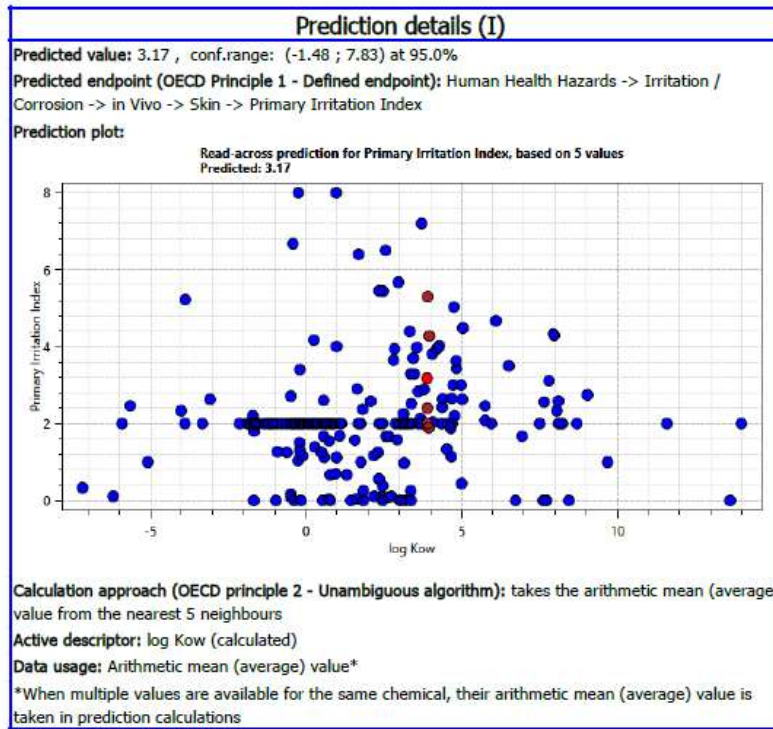
- Tongur, S., Yıldız, S., Yıldırım, R. (2019). Bazı İlaç Gruplarının Su Ortamına Olan Etkilerinin Akut Toksikite Testleri ile Değerlendirilmesi. *Journal of Natural and Applied Sciences Volume 23, Special Issue*, 71-75.
- Tute, M.S. (1990). Quantative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry. *C.A. Ramsden, Pergamon Pres*, 4: 1-7, Oxford.
- Umbuzeiro, G.A., Freeman, H.S., Warren, S.H., Oliveira, D.P., Terao, Y., Watanabe, T., Claxton, L.D. (2005). The contribution of azo dyes to the mutagenic activity of Cristais River. *Chemosphere*, 60(Suppl1),55–64.
- Umbuzeiro, G.A., Roubicek, D.A., Rech, C.M., Sato, M.I.Z., Claxton, L.D. (2004). Investigating the sources of the mutagenic activity found in a river using the Salmonella assay and different water extraction procedures. *Chemosphere*, 54(Suppl 11),1589–1597.
- Vacchi, F.I., Albuquerque, A.F., Vendemiatti, J.A.S., Morales, D.A., Ormond, A.B., Freeman, H.S., Zocolo, G.J., Zanoni, M.V.B., Umbuzeiro, G.A. (2013). Chlorine disinfection of dye wastewater: Implications for a commercial azo dye mixture. *Sci Total Environ*, 442, 302–309.
- Venturini, S. and Tamaro, M. (1979). Mutagenicity of anthraquinone and azo dyes in Ames almonella typhimurium test. *Mutation Research*, vol. 68, 307-312.
- Weisburger, JH. (1997). A perspective on the history and significance of carcinogenic and mutagenic N-substituted aryl compounds in human health. *Mutation Research*, 376, 261–6.
- Wollin, K.M. and Gorlitz, B.D. (2004). Comparison of genotoxicity of textile dyestuffs in Salmonella mutagenicity assay, in vitro micronucleus assay, and single cell gel/comet assay. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, vol. 23, 267-278.
- Wong, P. K. and Yuen, P.Y. (1996). Decolorization and biodegradation of methyl red by Klebsiella pneumoniae RS-13. *Water Research*, vol. 30, 1736-1744.
- Yoo, E.S., Libra, J. and Adrian, L. (2001). Mechanism of decolorization of azo dyes in anaerobic mixed culture. *Journal of Environment Engineering (ASCE)*, vol. 127, 844-849.
- Zollinger, H. (1987). Colour chemistry – synthesis, properties and applications of organic dyes and pigments, *VCH, New York*, 92.

EKLER

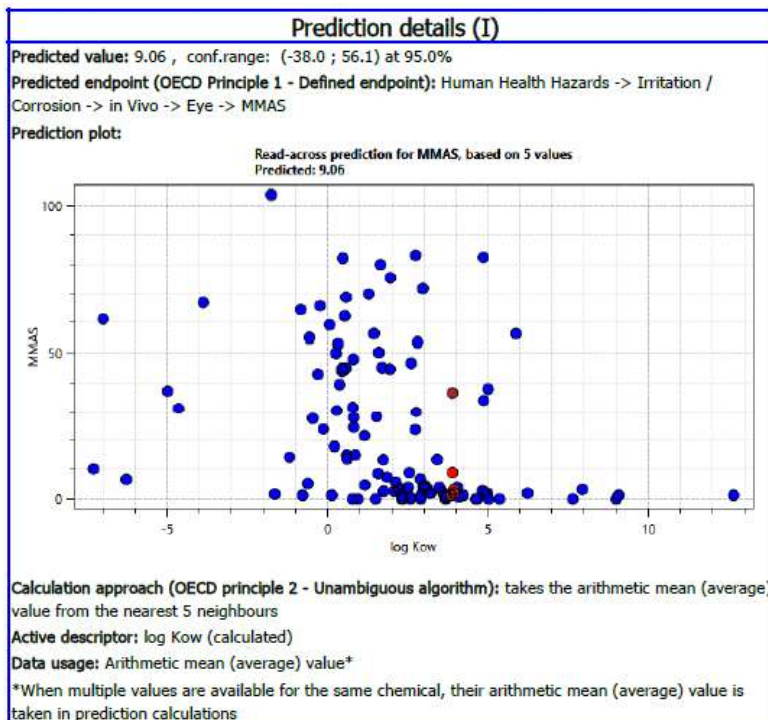
EK 1

1,3,3-Trimetil-2-Metileneindolin QSAR tahmin detayları

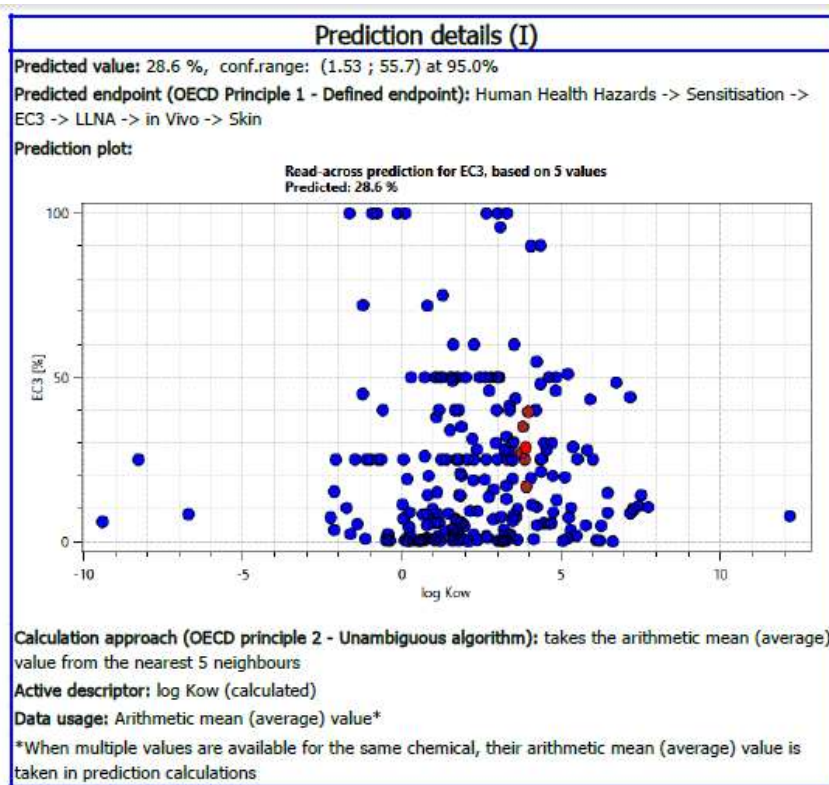
Cilt Tahrişi/Korozyonu



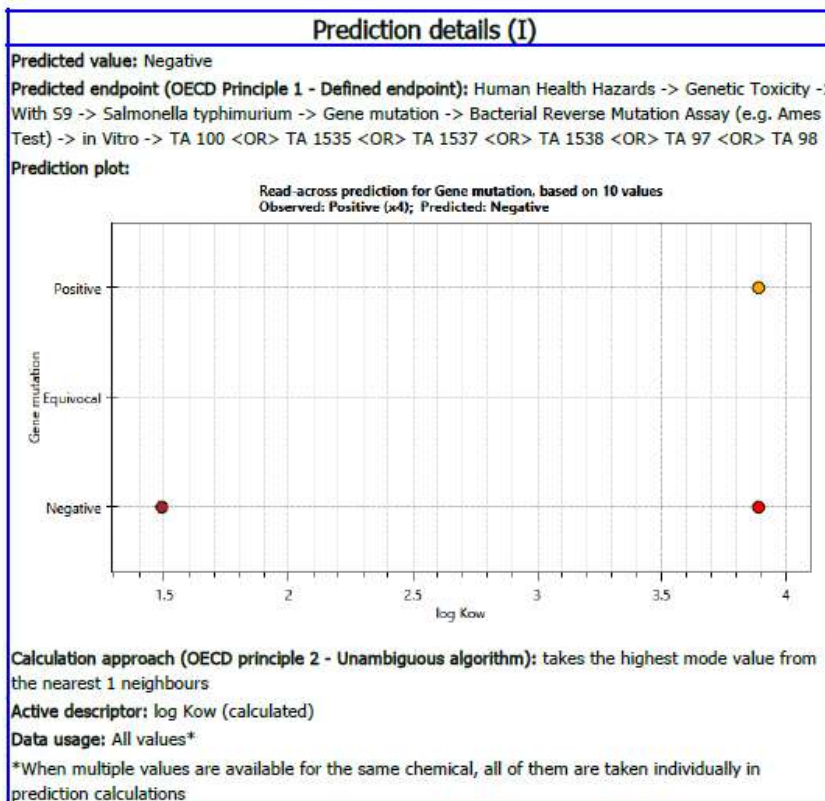
Göz Tahrişi



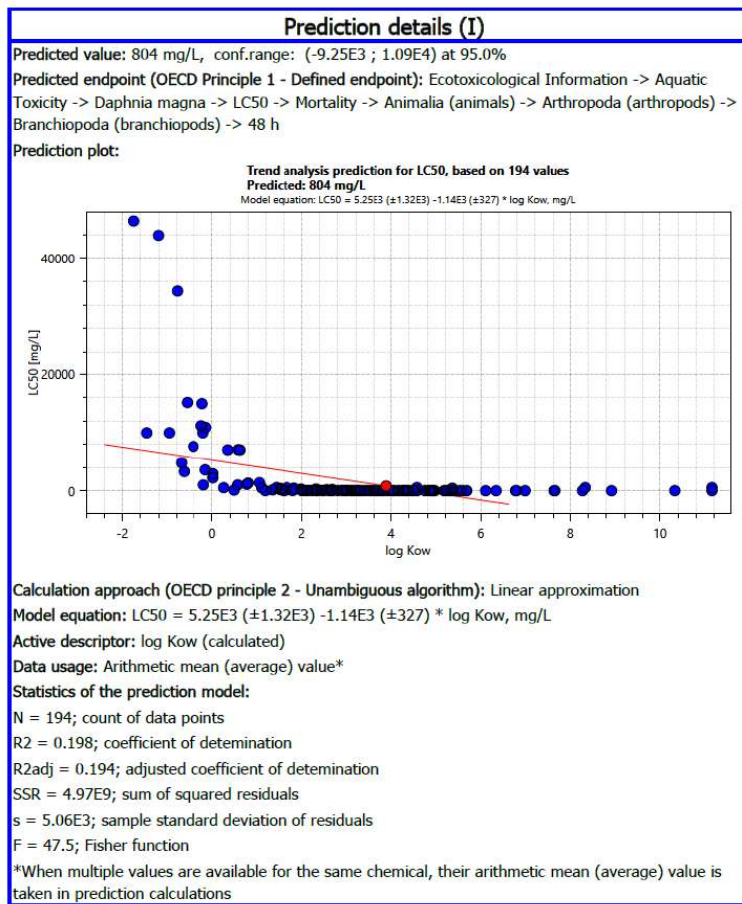
Cilt Hassaslaşması



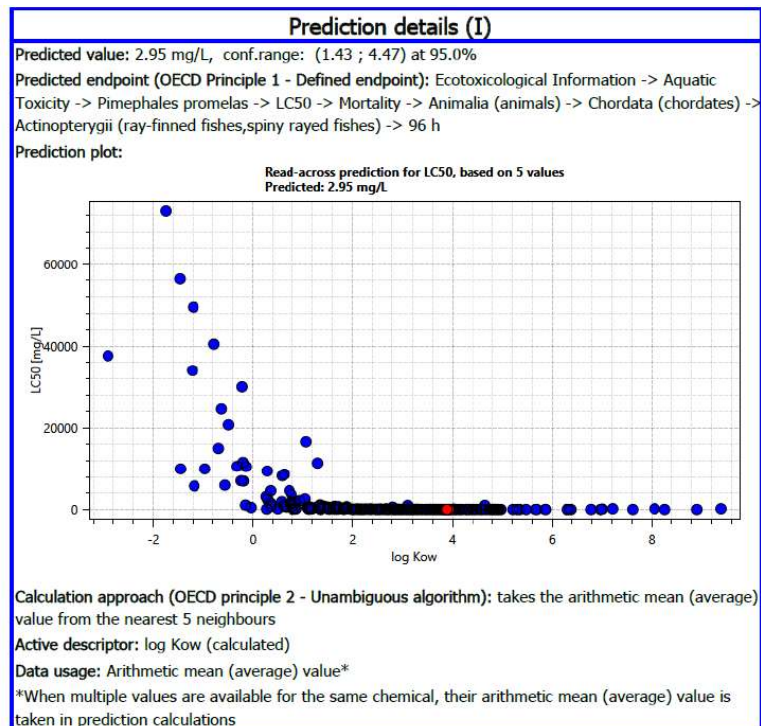
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



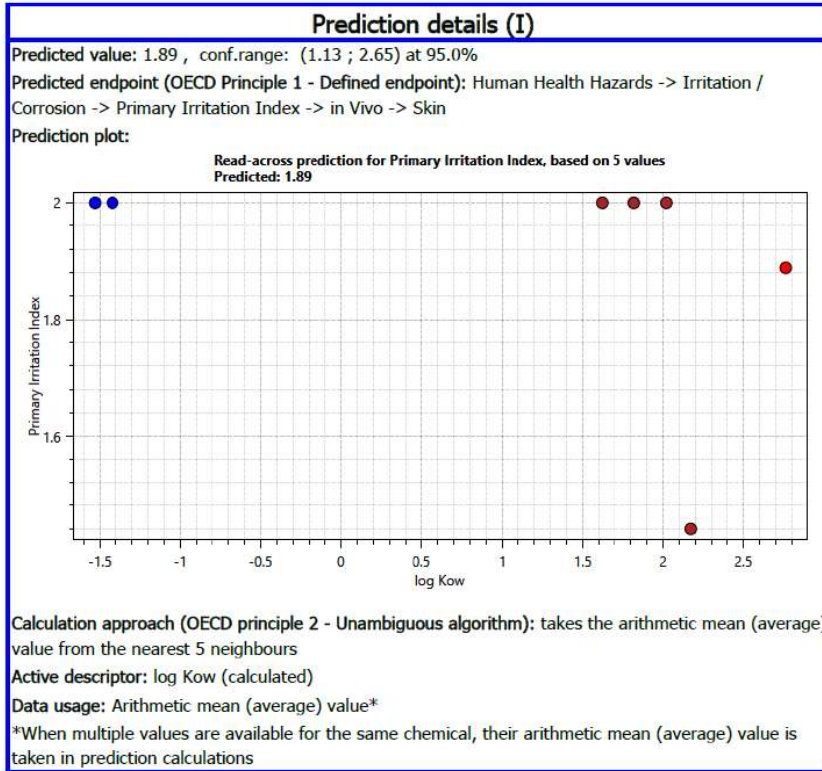
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



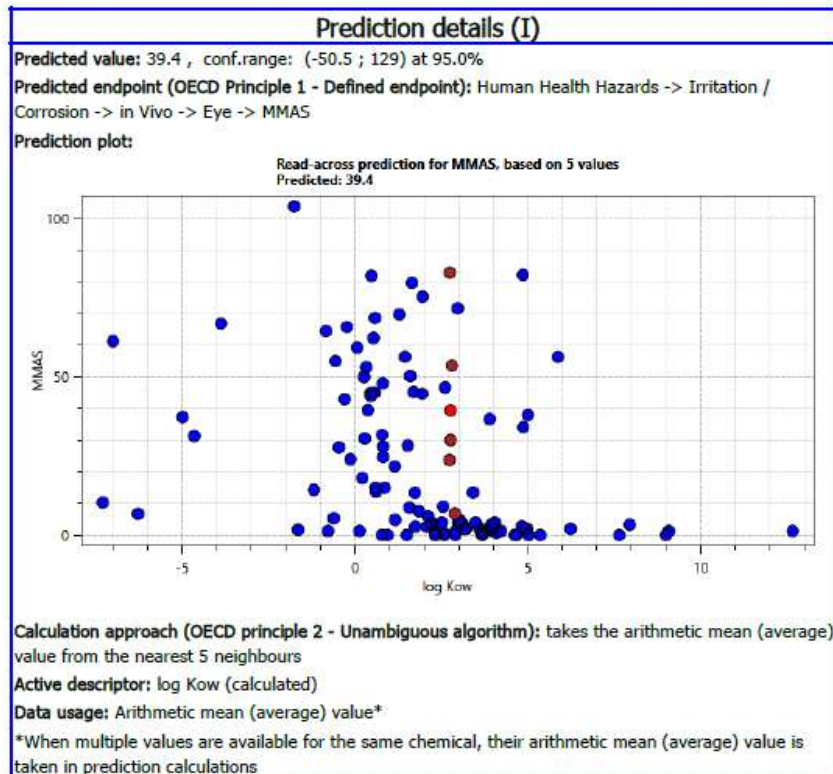
EK 2

2,6-dikloro-4-nitroanilin QSAR tahmin detayları

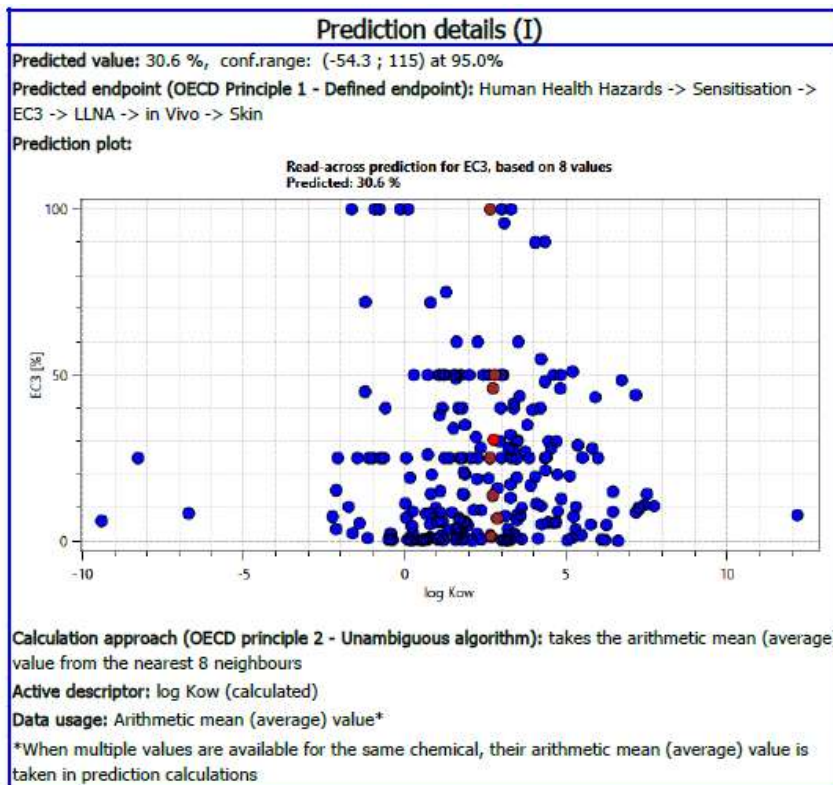
Cilt Tahrişi/Korozyonu



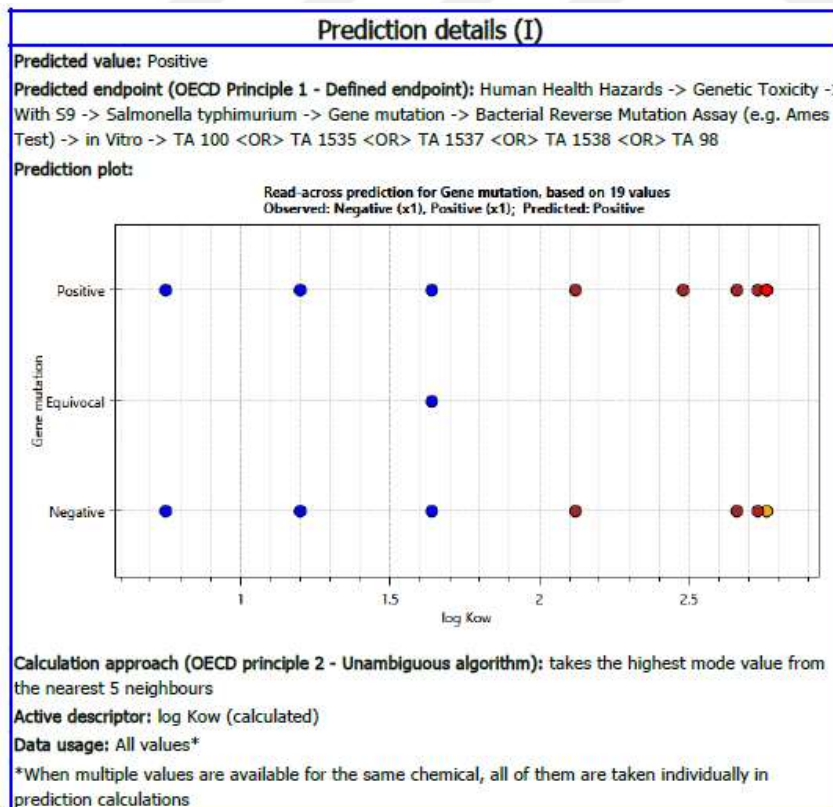
Göz Tahrişi



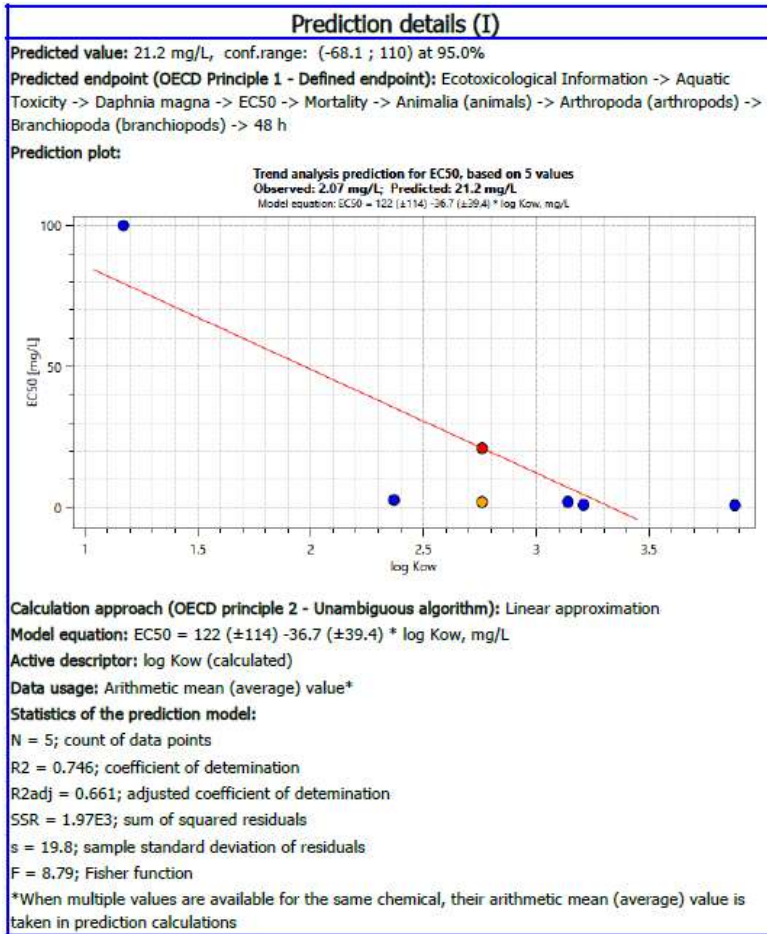
Cilt Hassaslaşması



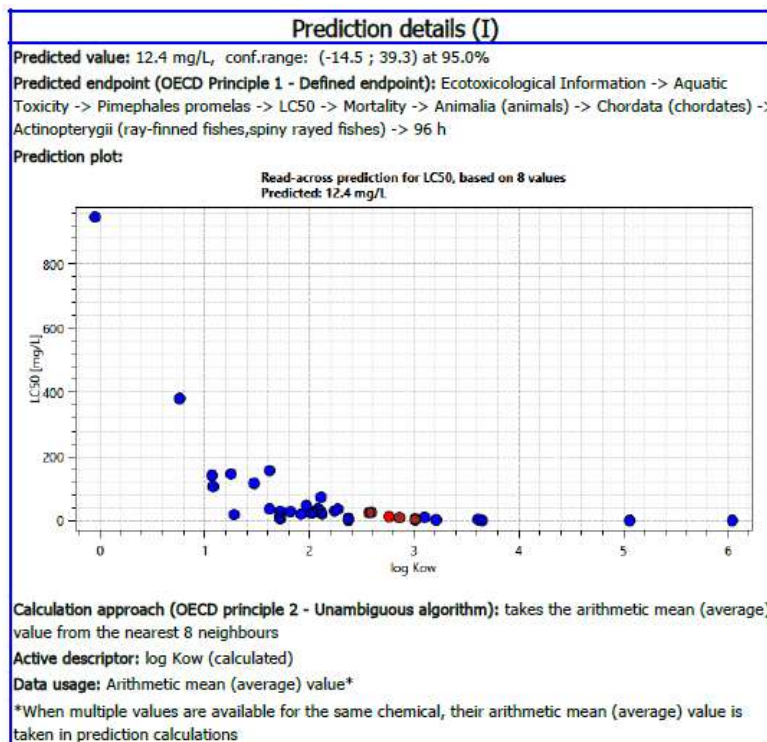
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



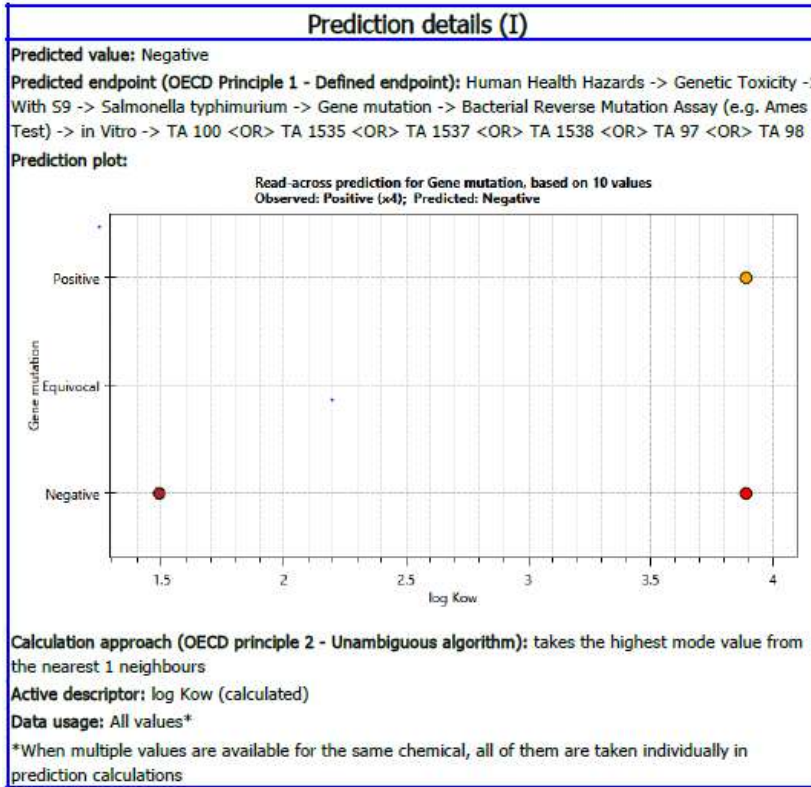
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



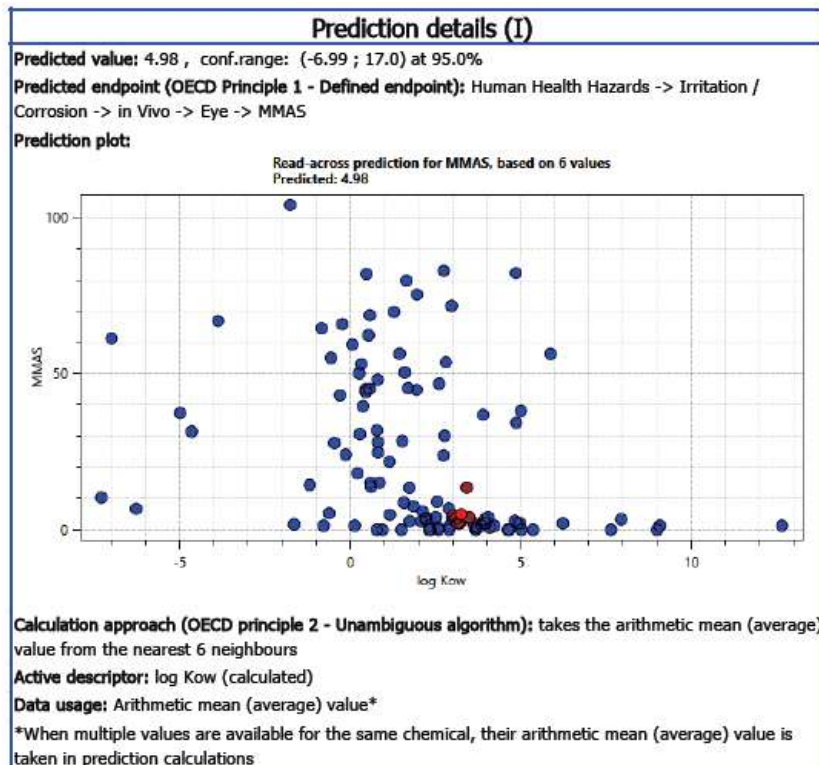
EK 3

2.6-dibromo -4-nitro anilin QSAR tahmin detayları

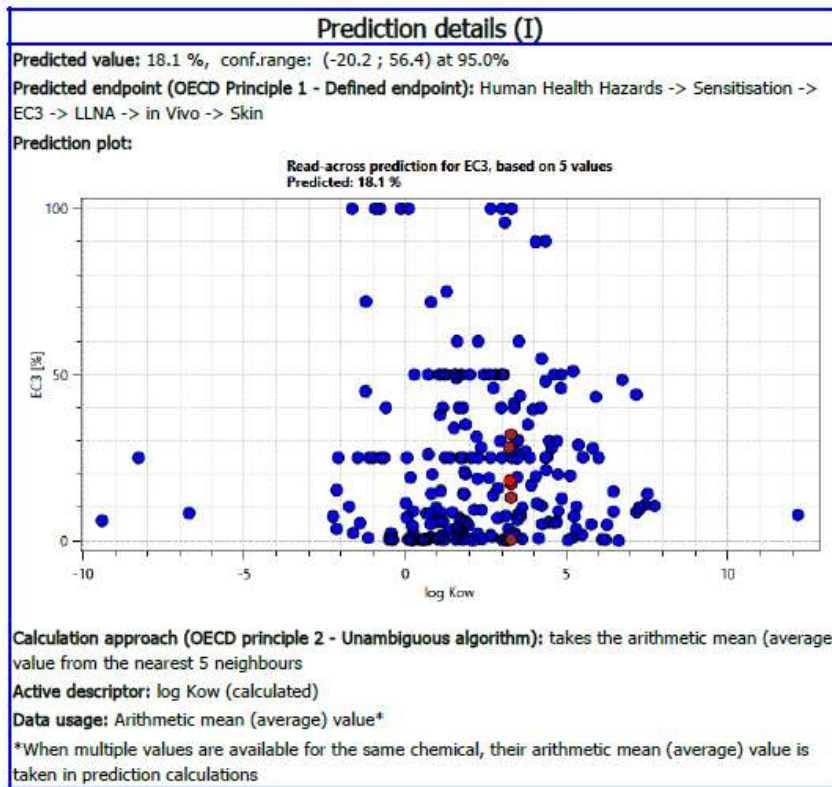
Cilt Tahrişi/Korozyonu



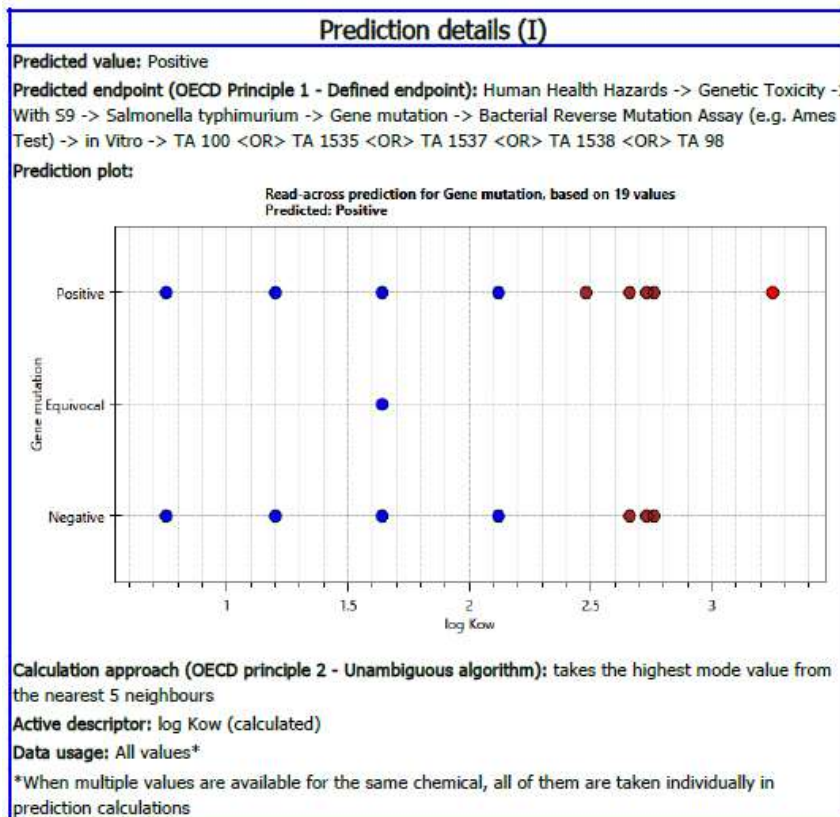
Göz Tahrişi



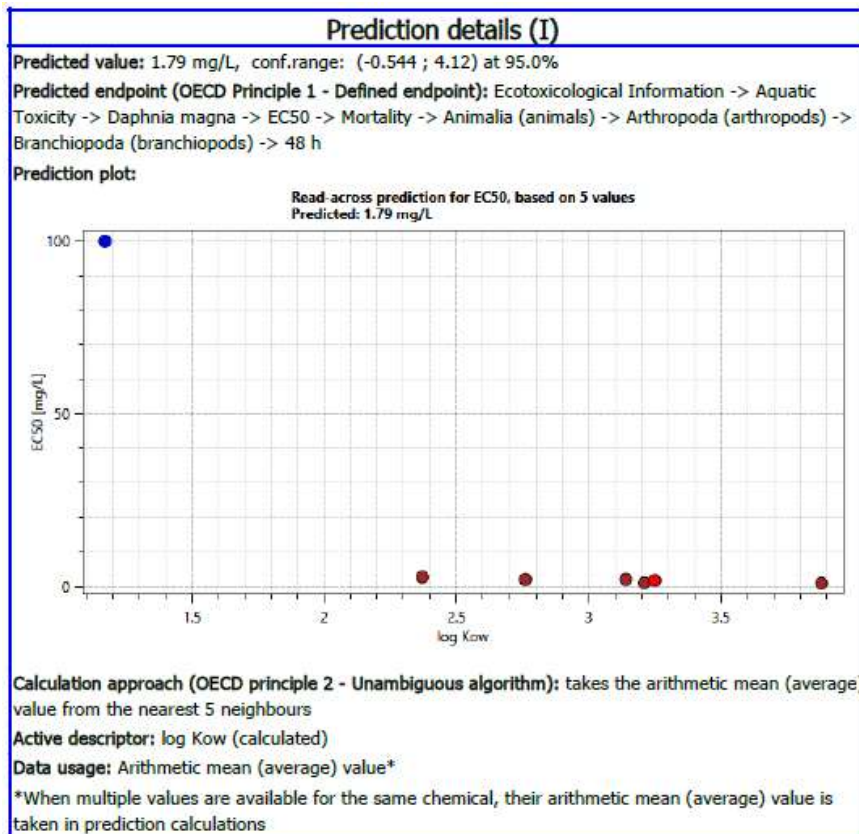
Cilt Hassaslaşması



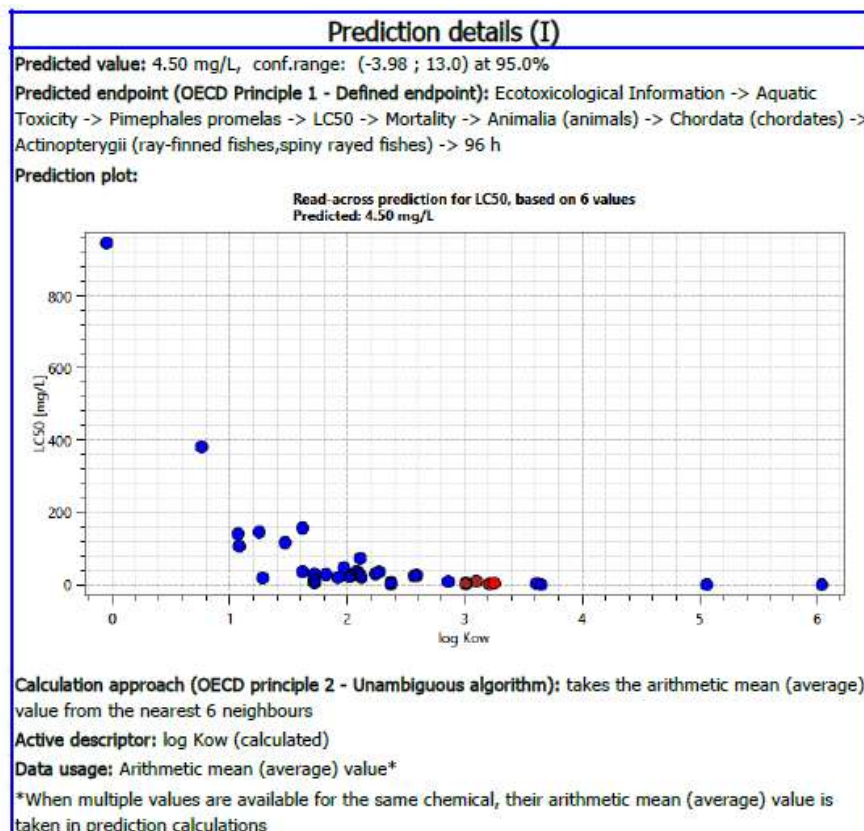
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



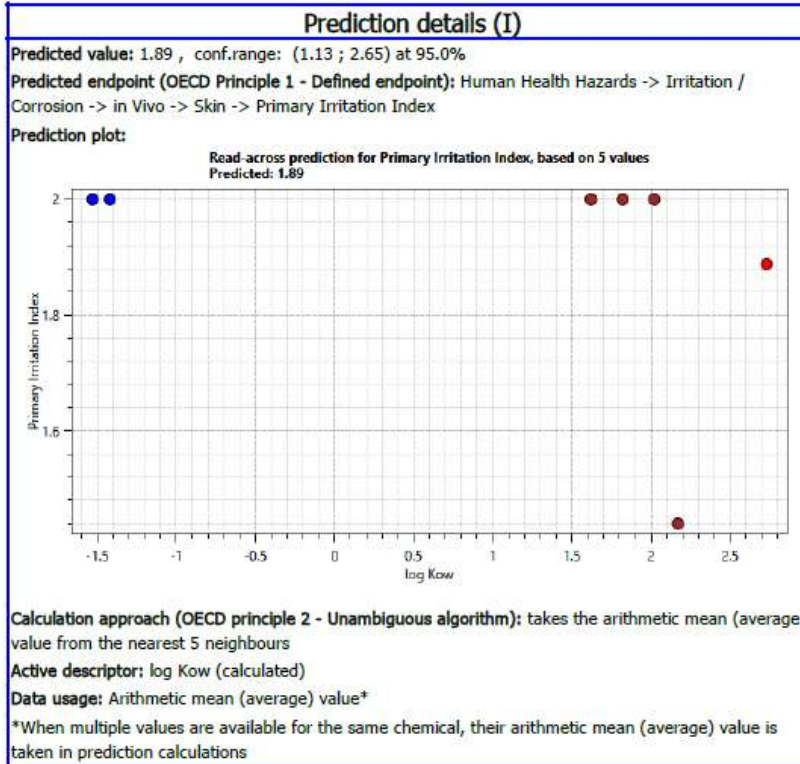
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



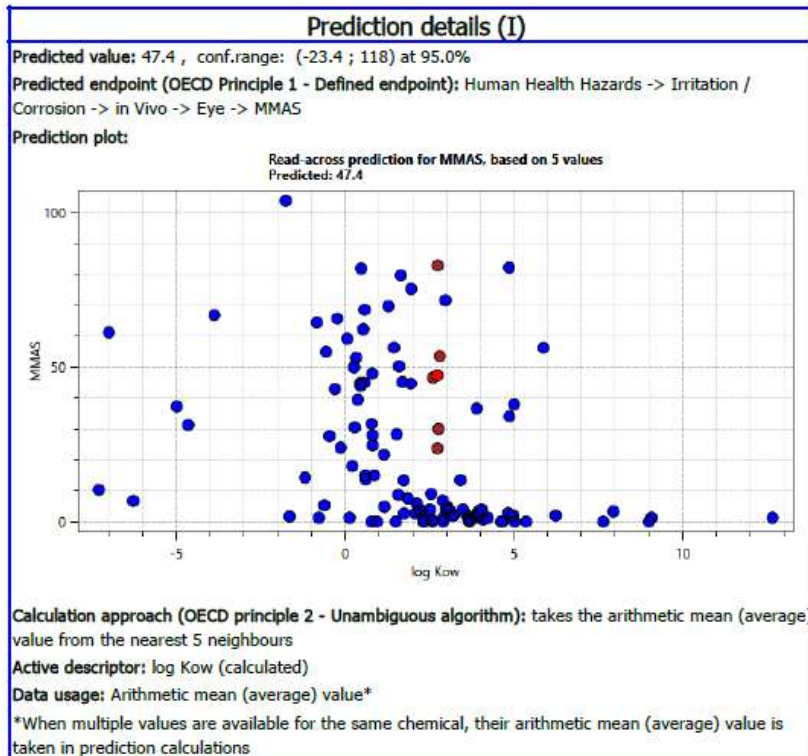
EK 4

2-bromo-4,6-dinitroanilin QSAR tahmin detayları

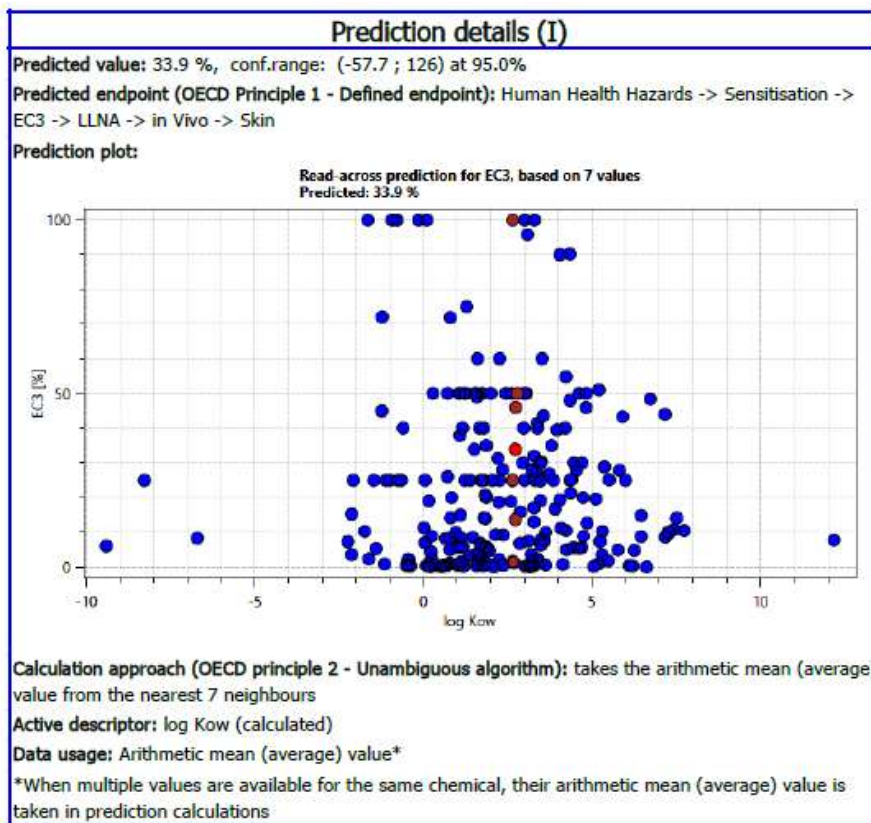
Cilt Tahrişi/Korozyonu



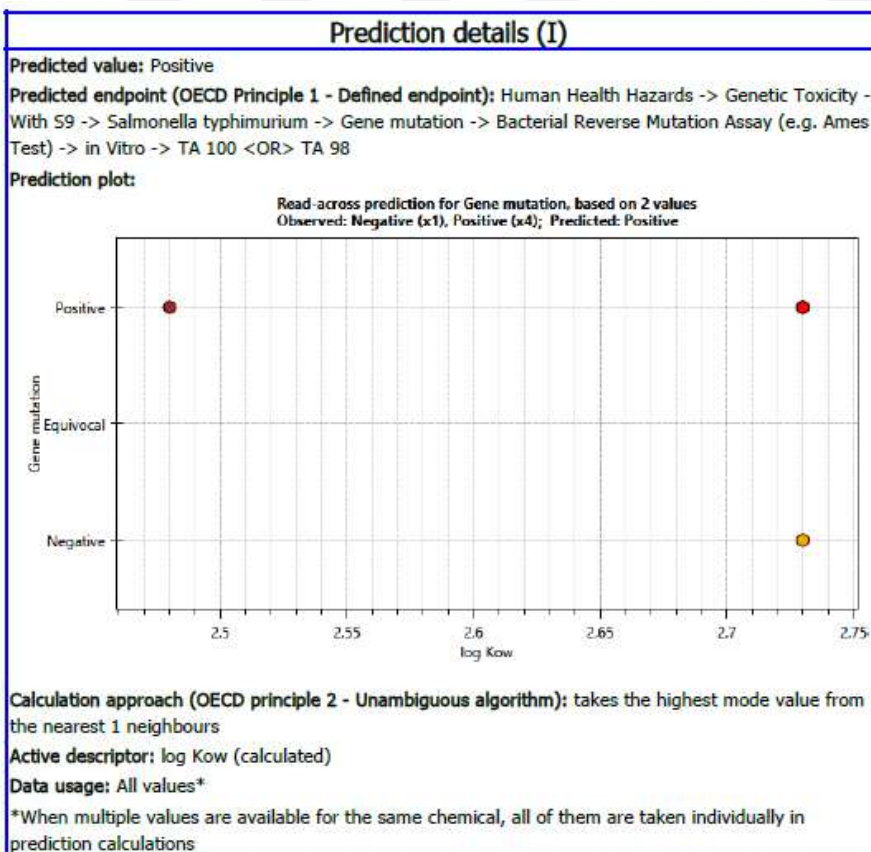
Göz Tahrişi



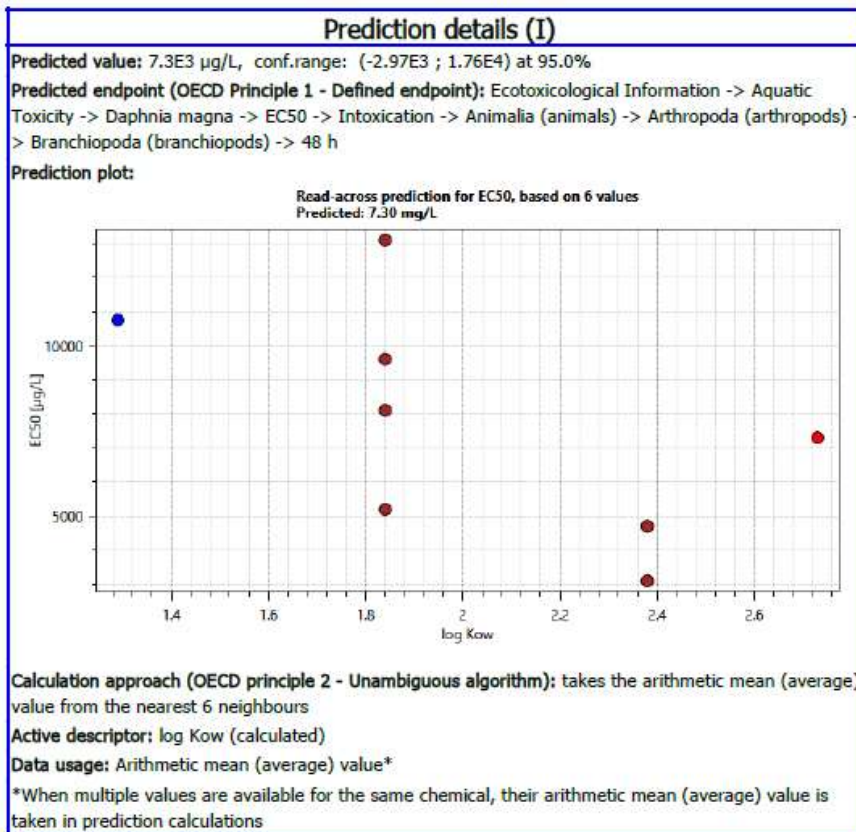
Cilt Hassaslaşması



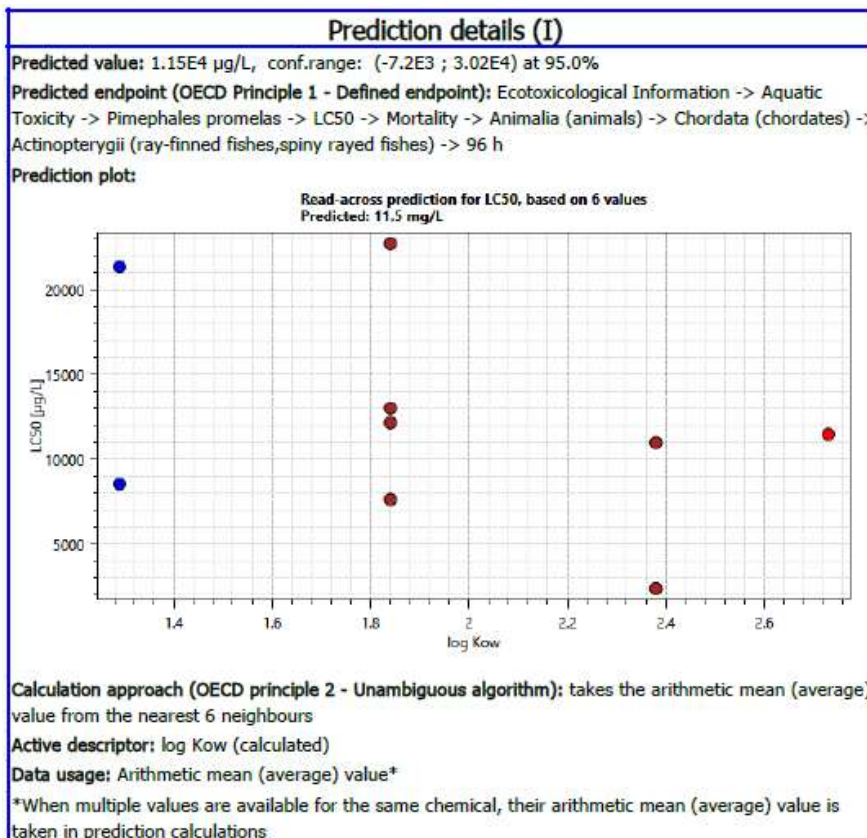
Mutajenlik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



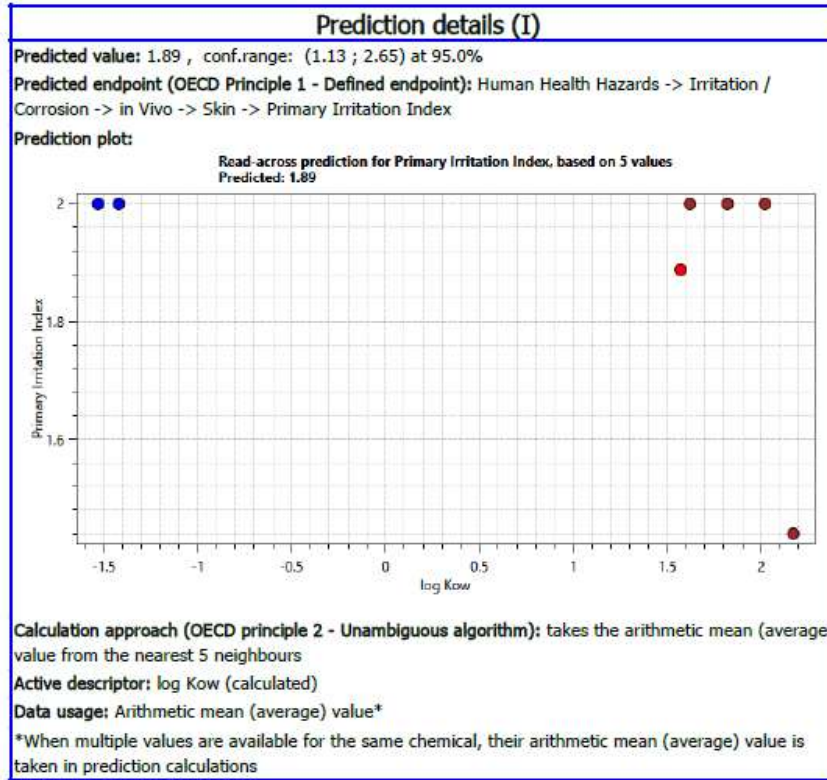
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



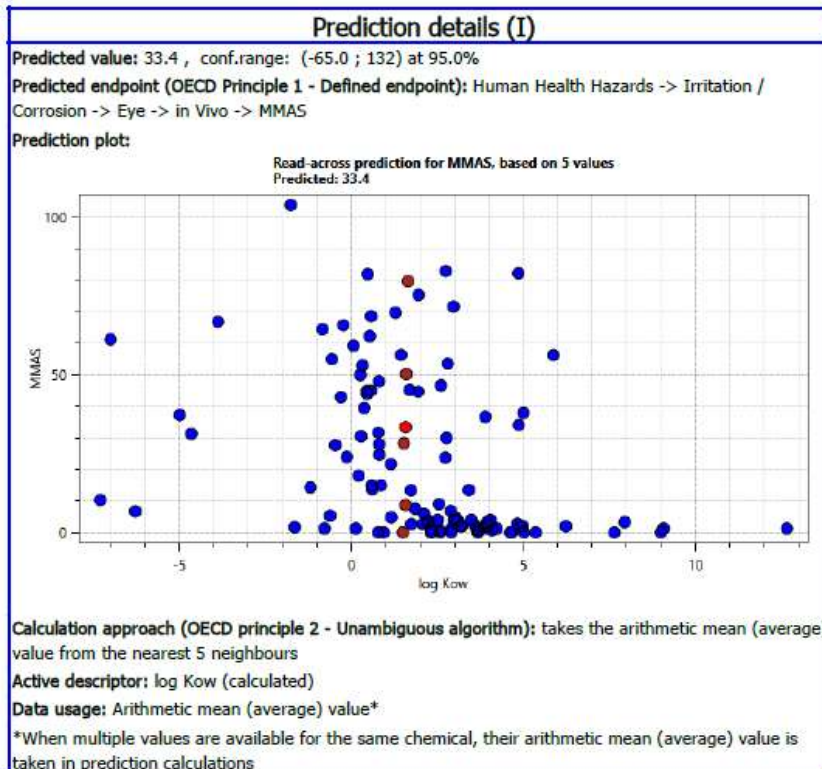
EK 5

2-siyano-4-nitroanilin QSAR tahmin detayları

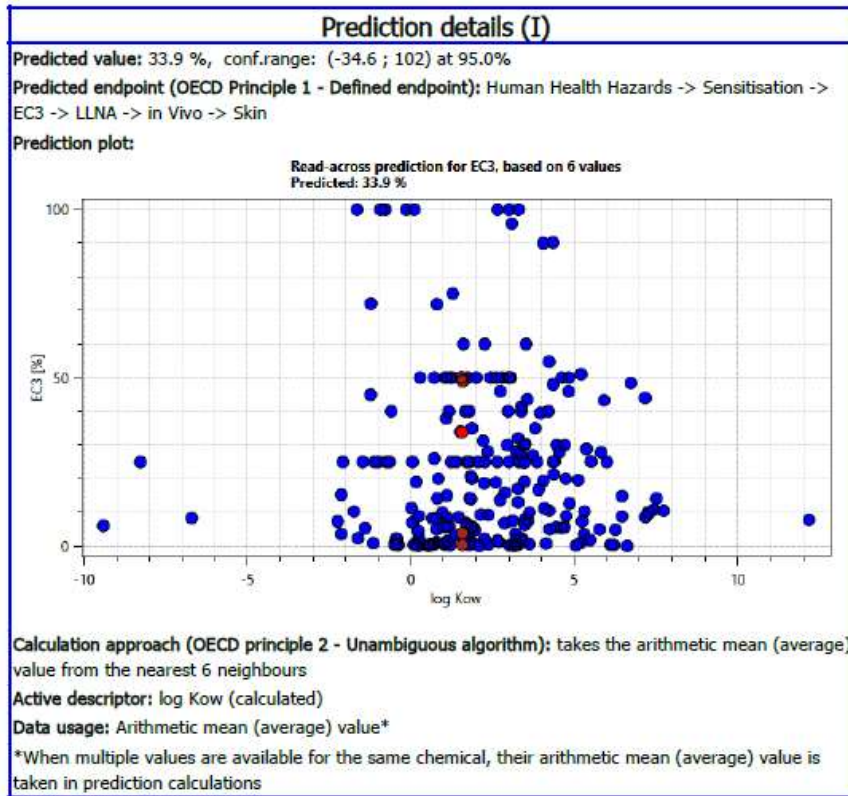
Cilt Tahrişi/Korozyonu



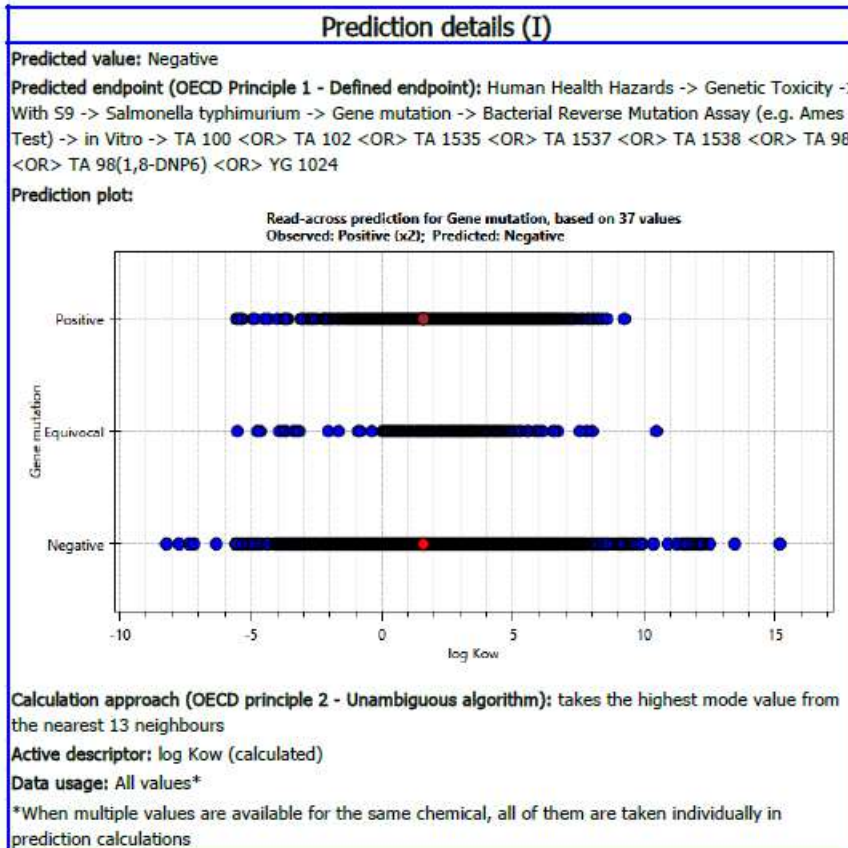
Göz Tahrişi



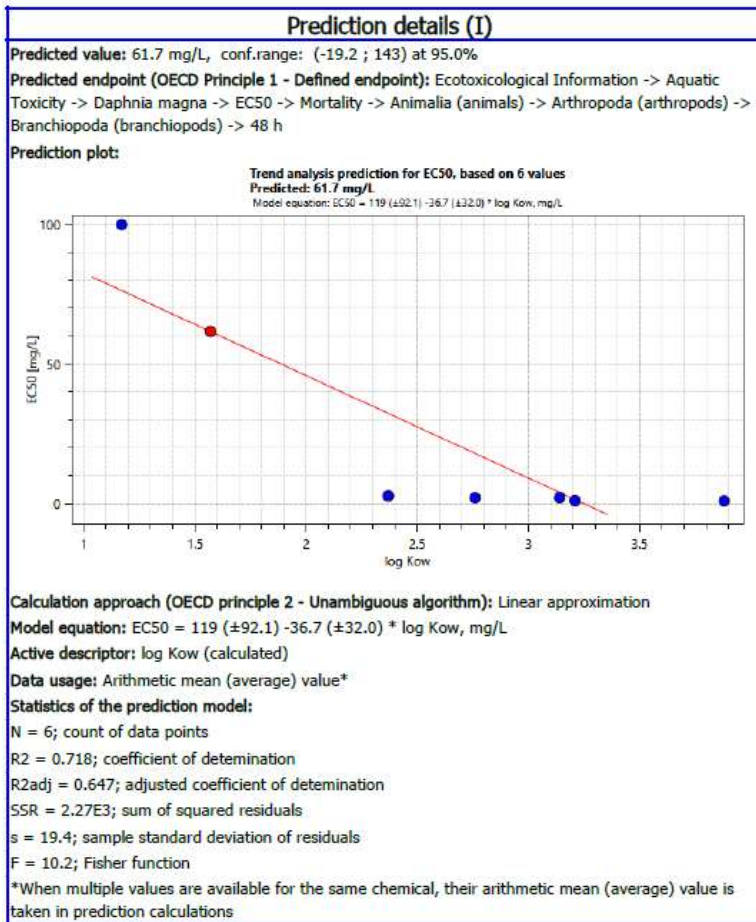
Cilt Hassaslaşması



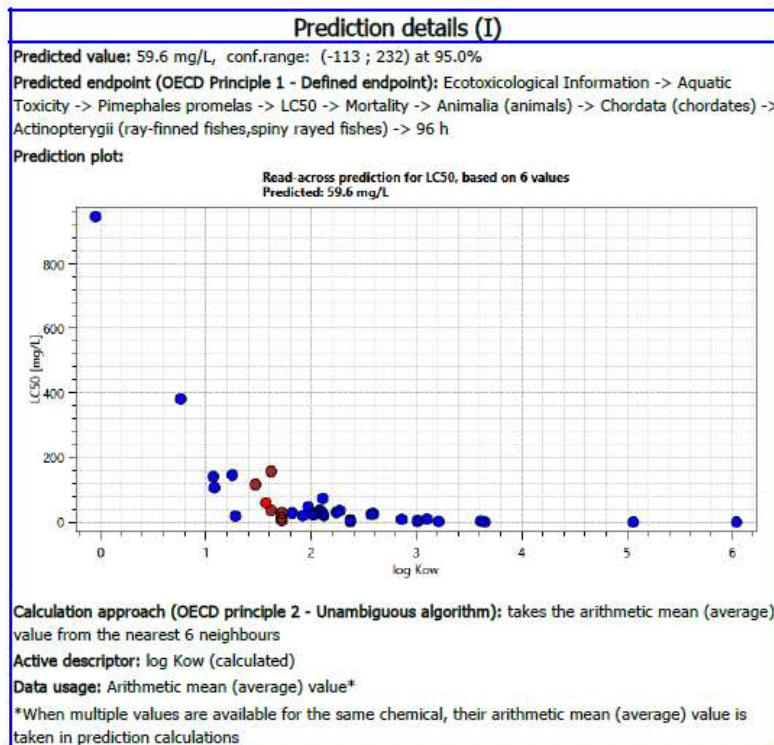
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



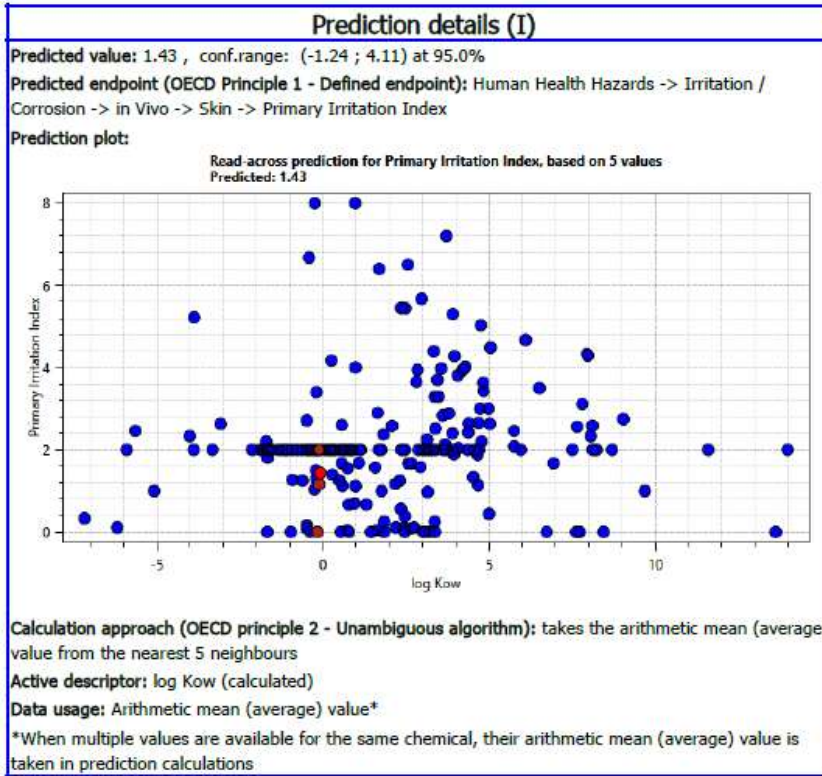
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



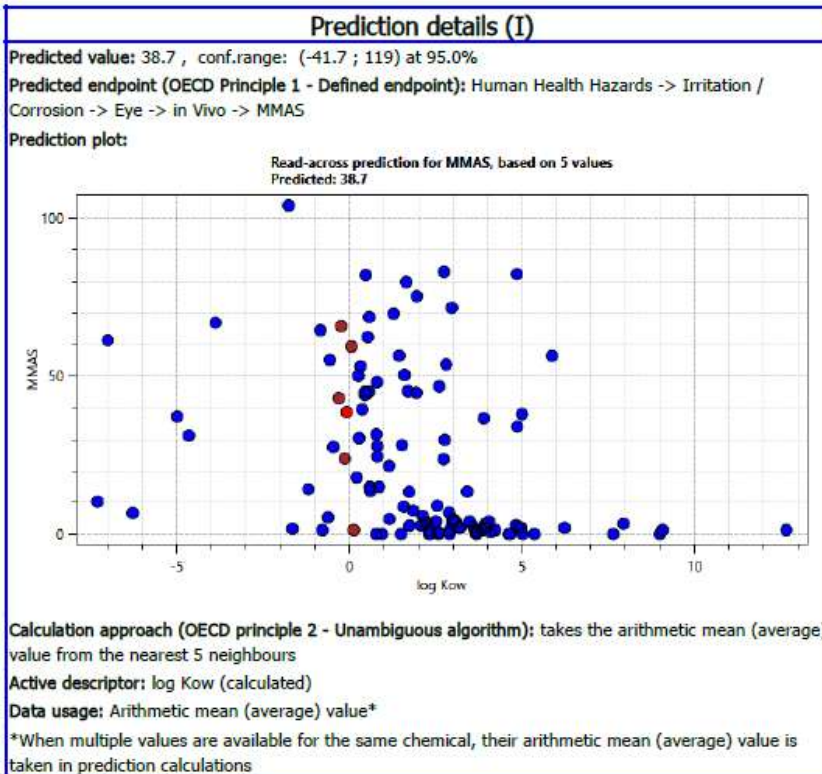
EK 6

3-Piridinkarbonitril,1,2-dihidro-6-hidroksi-1,4-dimetil-2-okso QSAR tahmin detayları

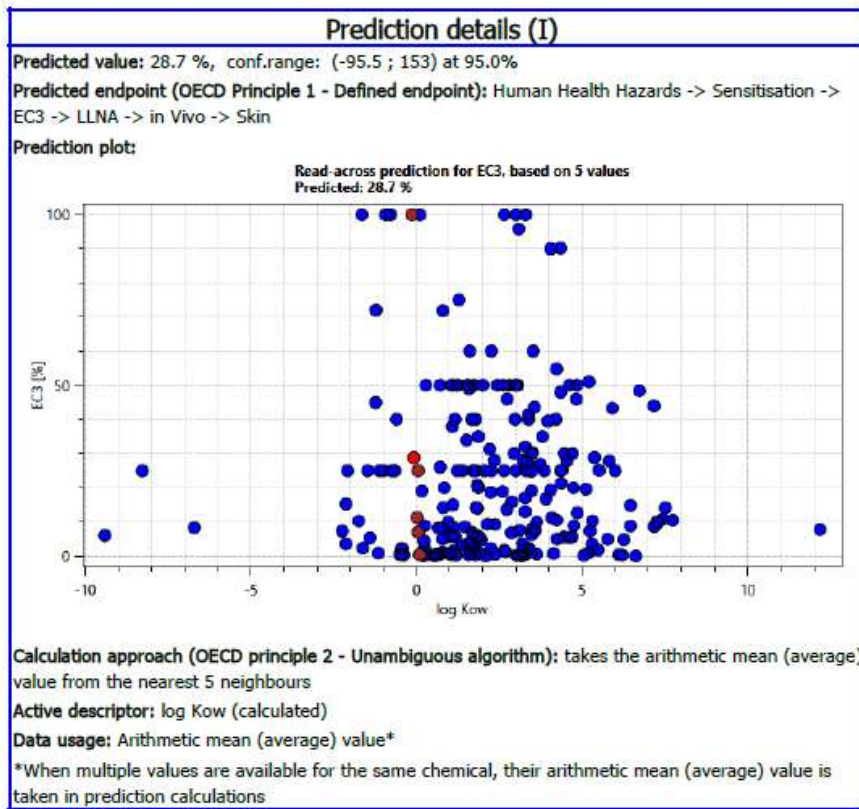
Cilt Tahrişi/Korozyonu



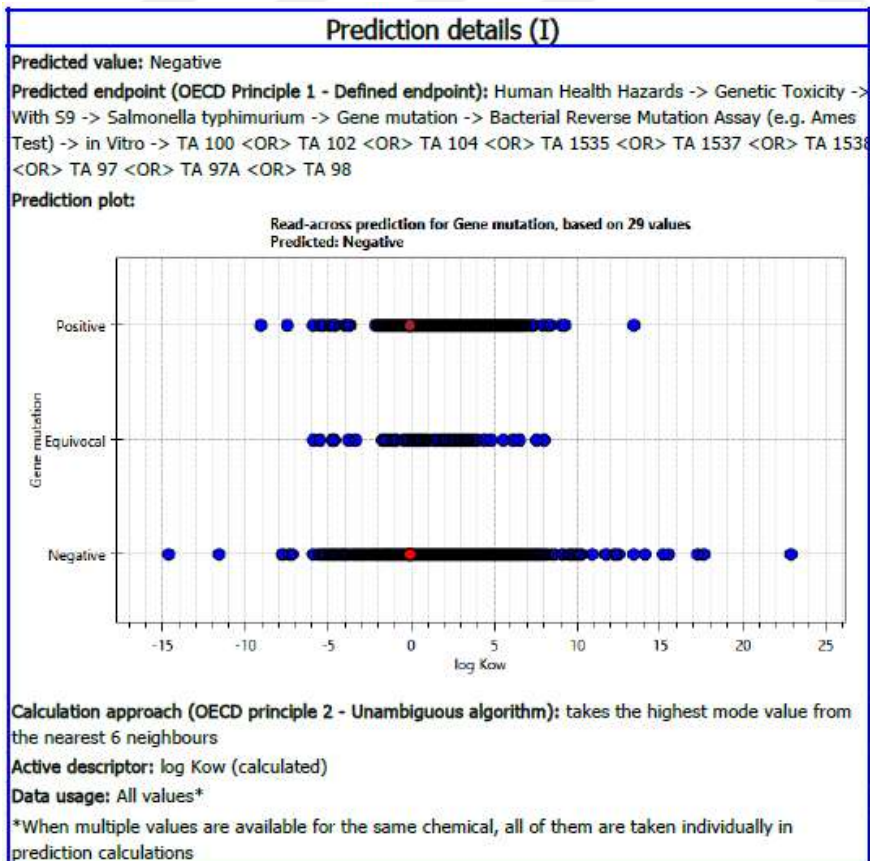
Göz Tahrişi



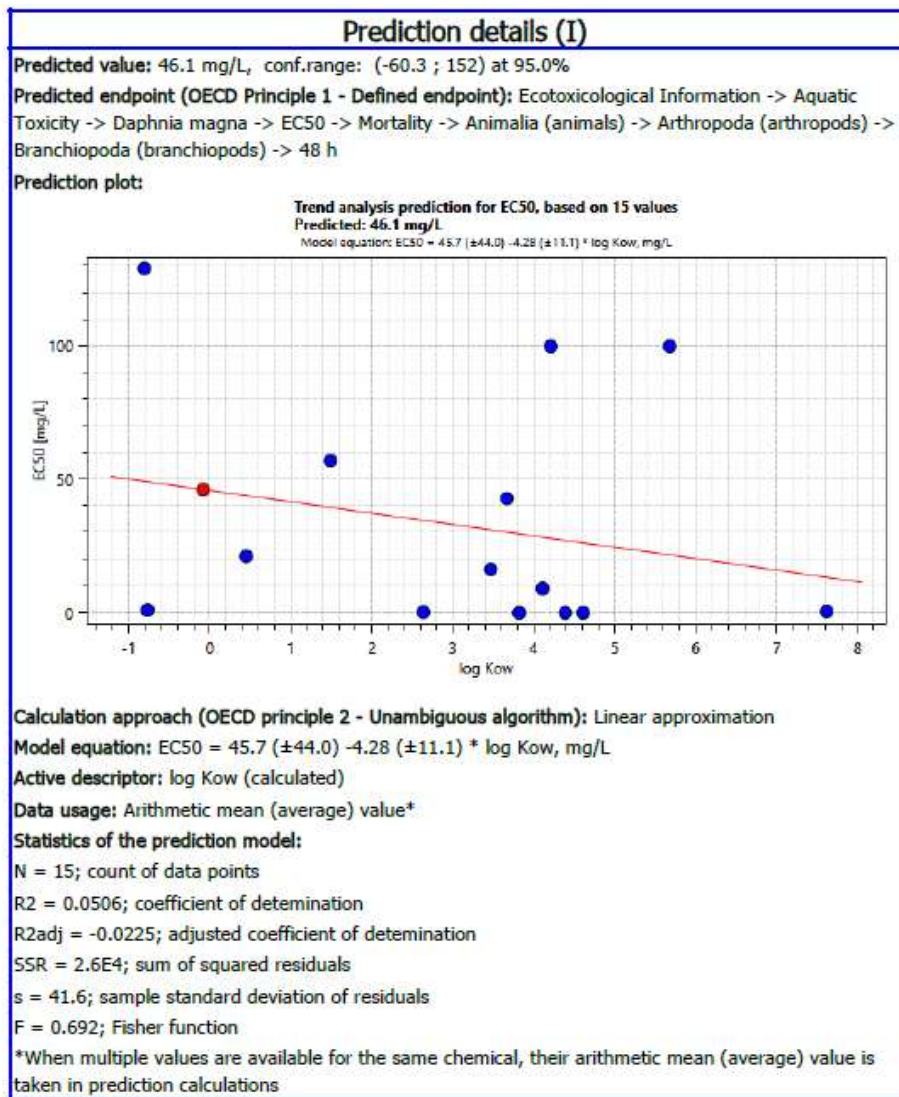
Cilt Hassaslaşması



Mutajeniklik (S9 Varlığında)



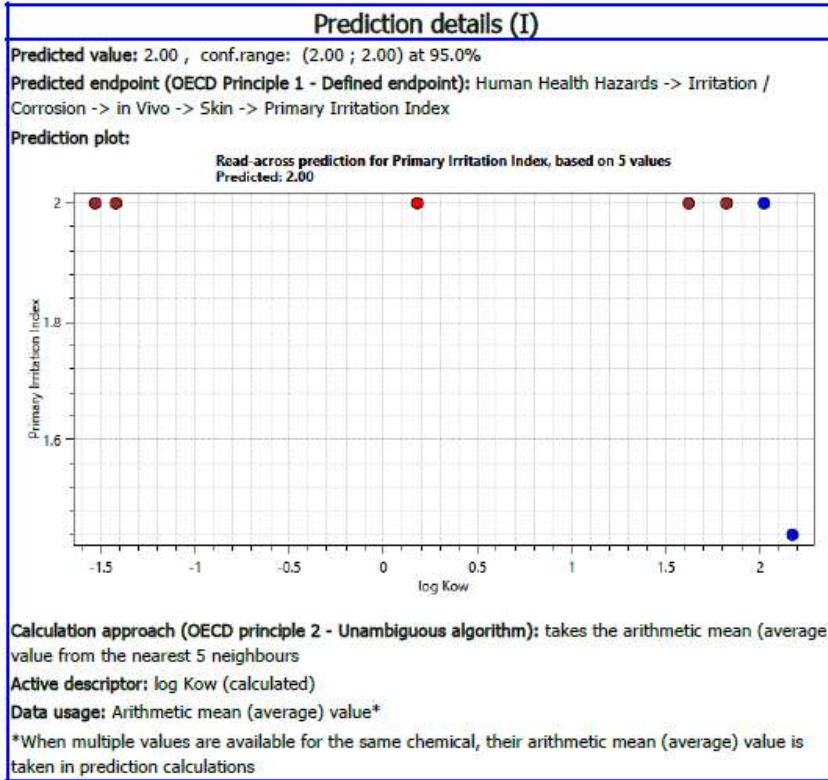
Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



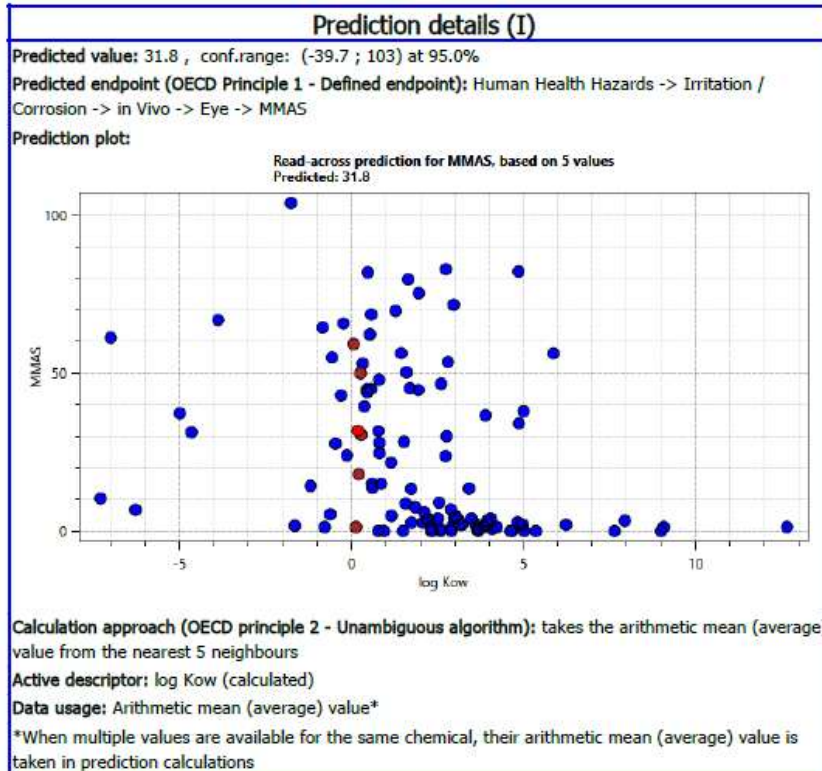
EK 7

4'-Aminoacetanilid QSAR tahmin detayları

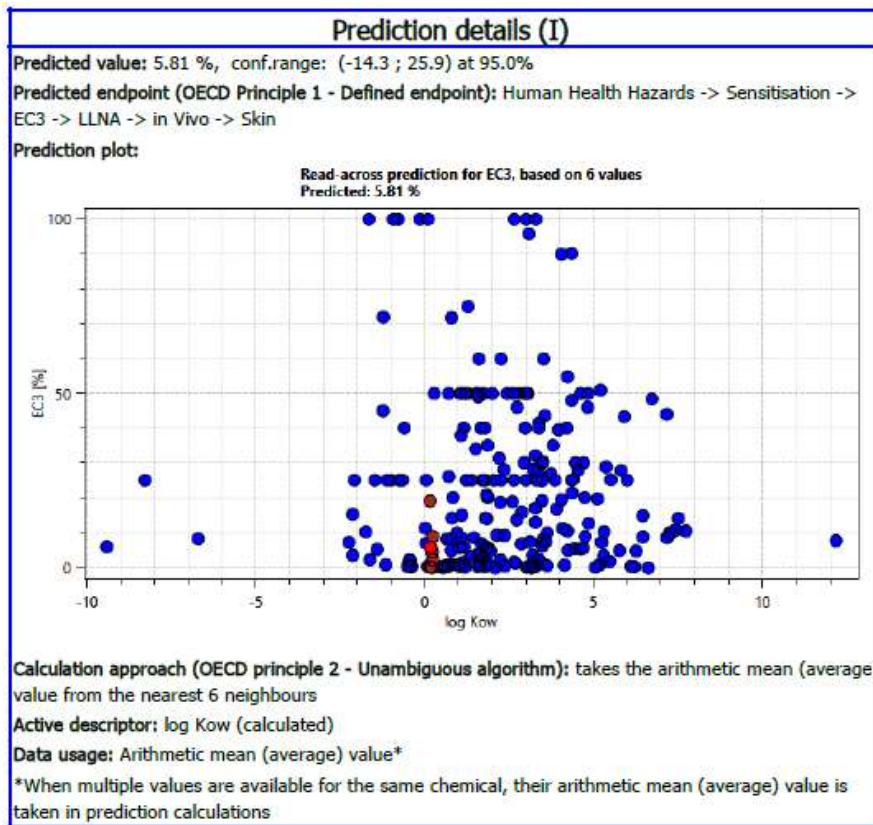
Cilt Tahrişi/Korozyonu



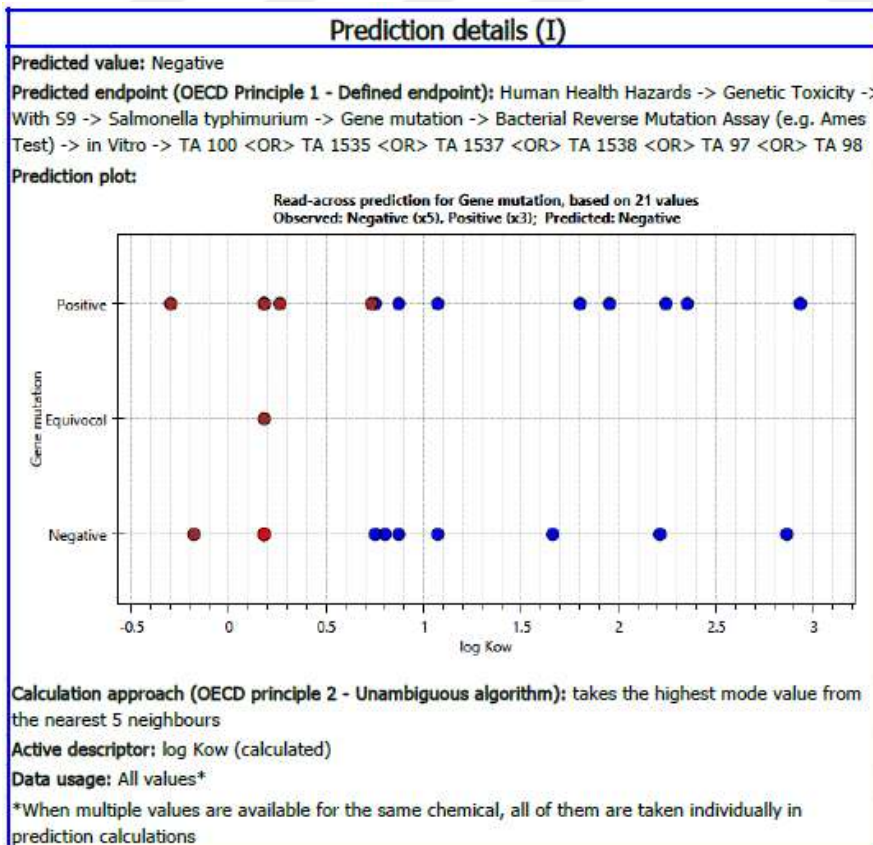
Göz Tahrişi



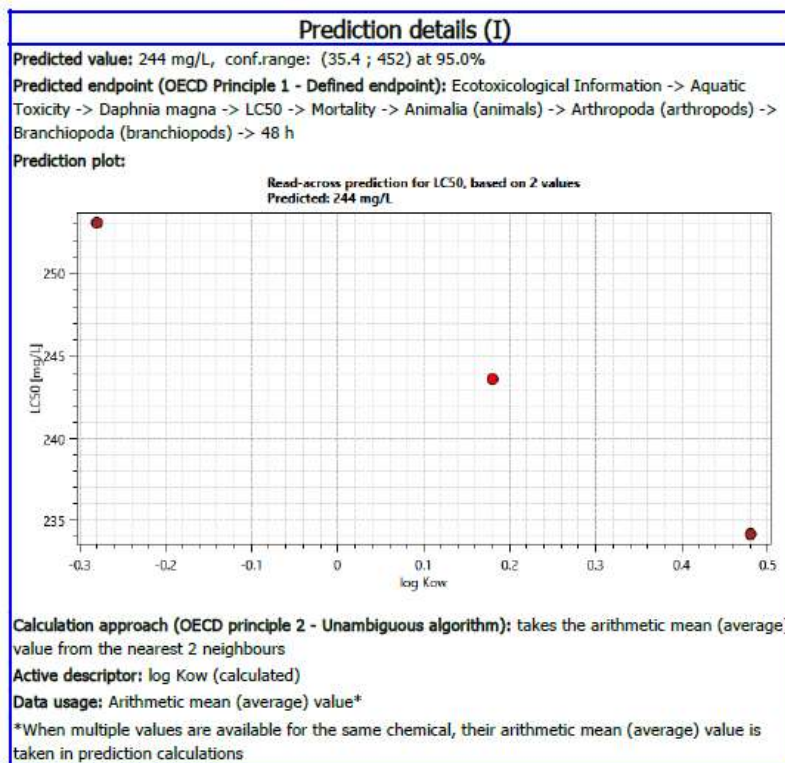
Cilt Hassaslaşması



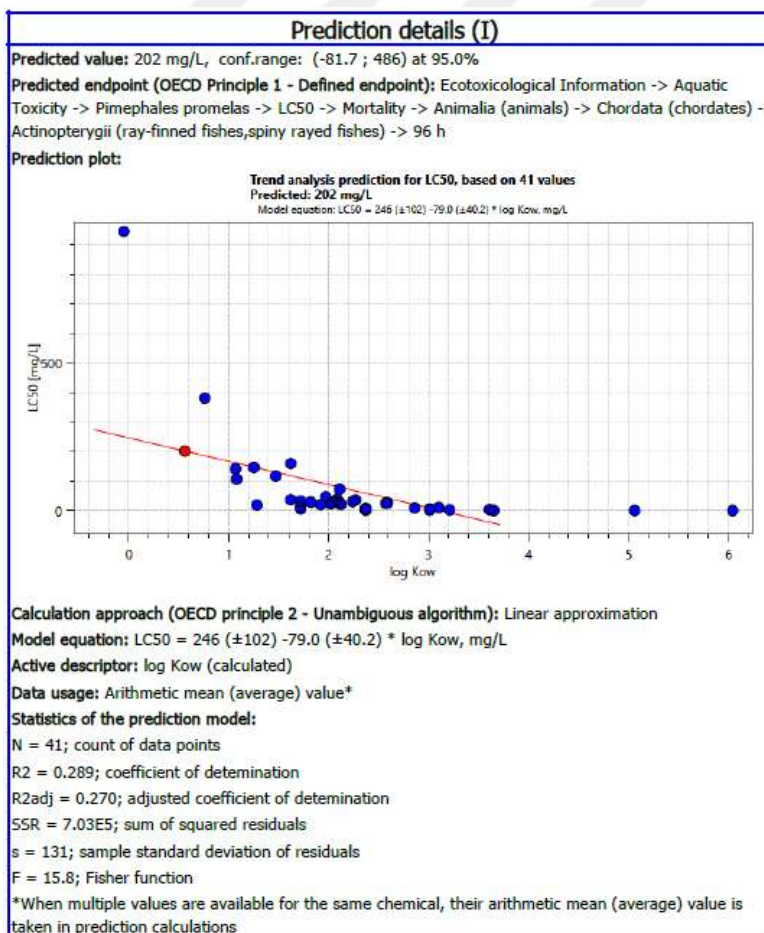
Mutajenlik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



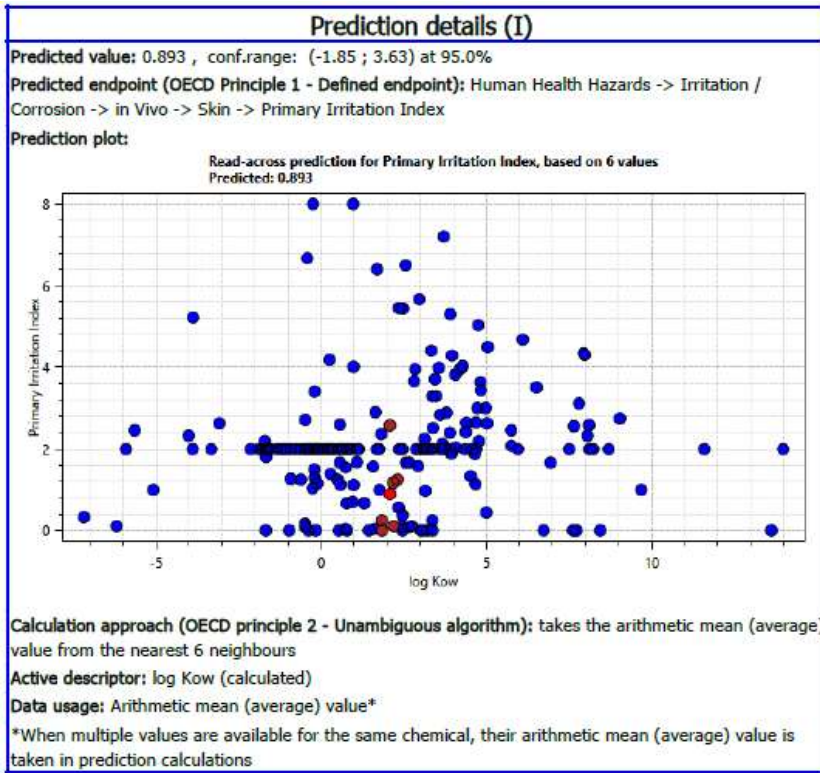
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



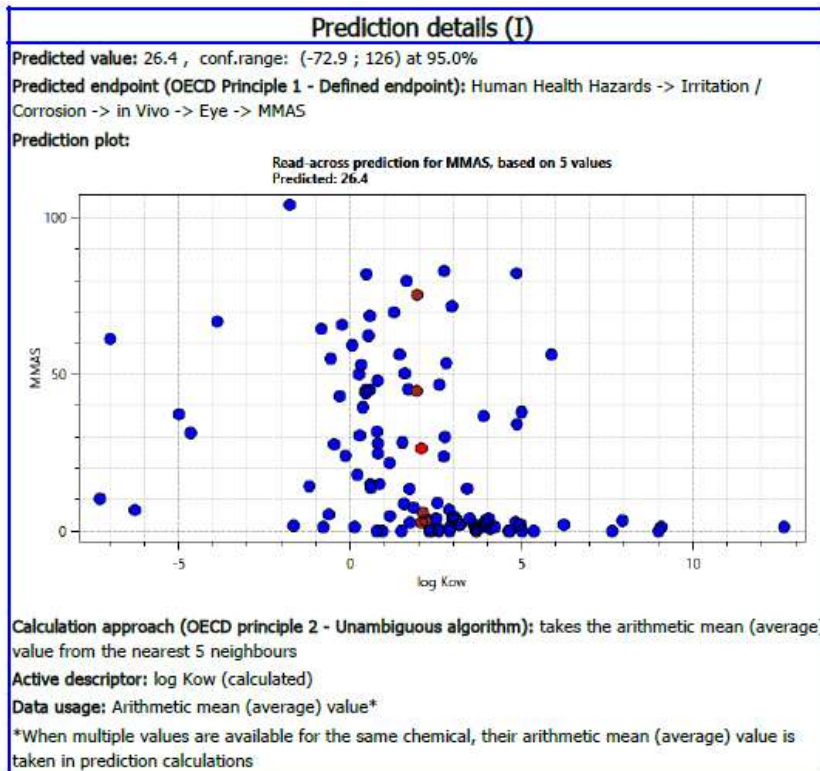
EK 8

6-Metoksibenzotiazol-2-ylamin QSAR tahmin detayları

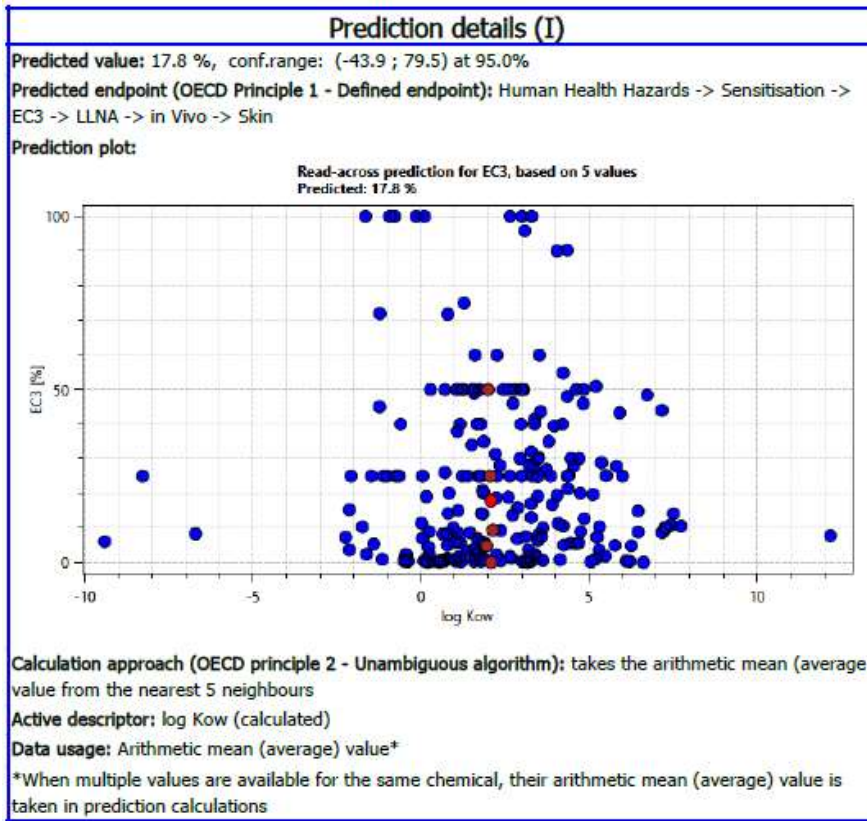
Cilt Tahrişi/Korozyonu



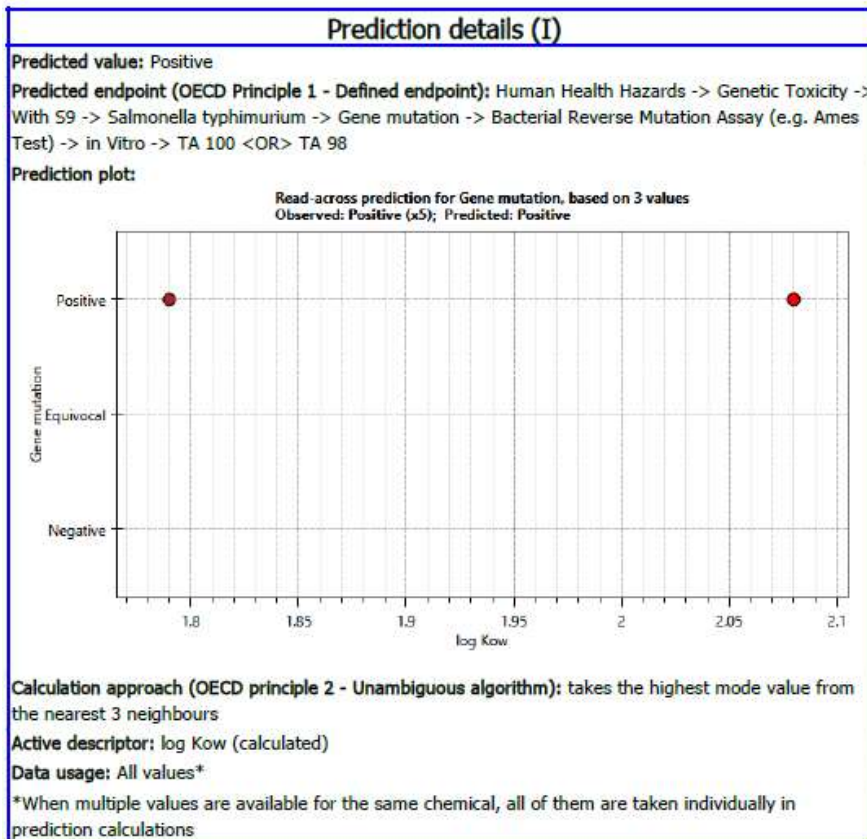
Göz Tahrişi



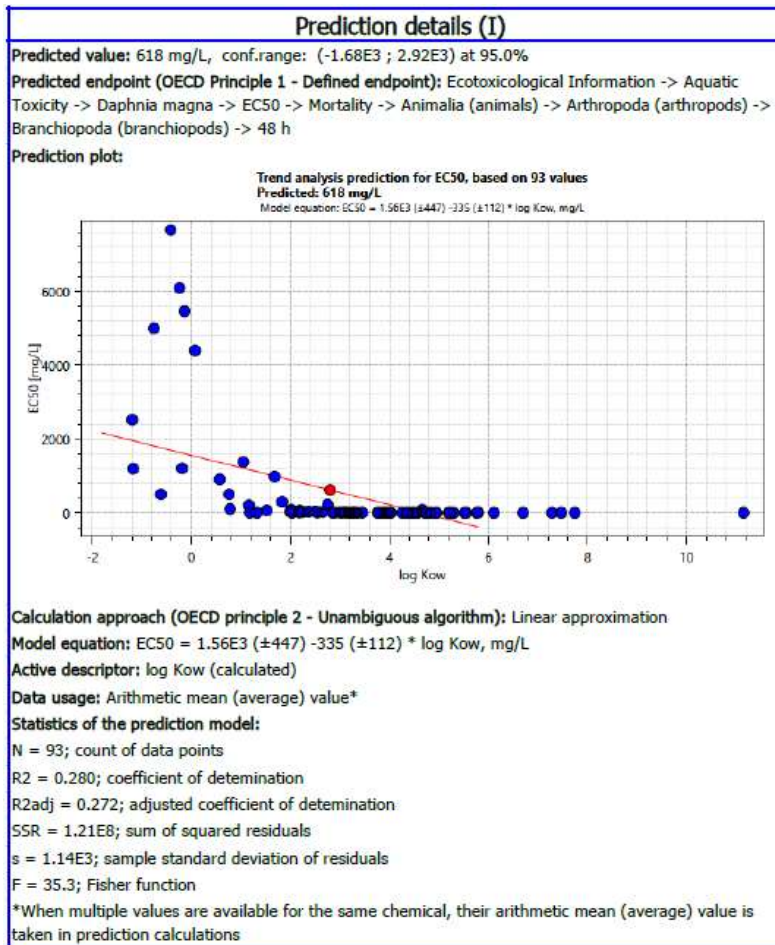
Cilt Hassaslaşması



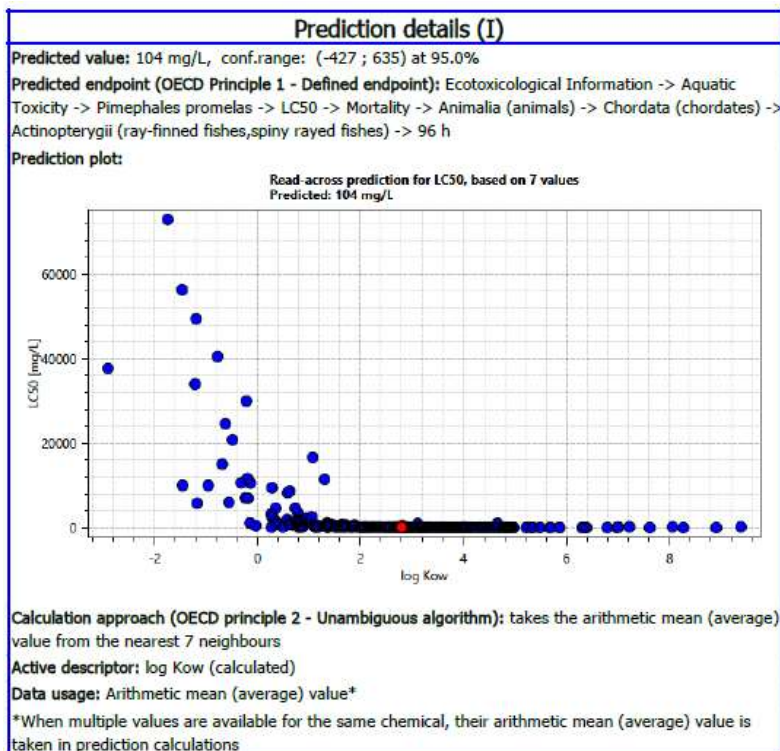
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Atık Su Toksisitesi



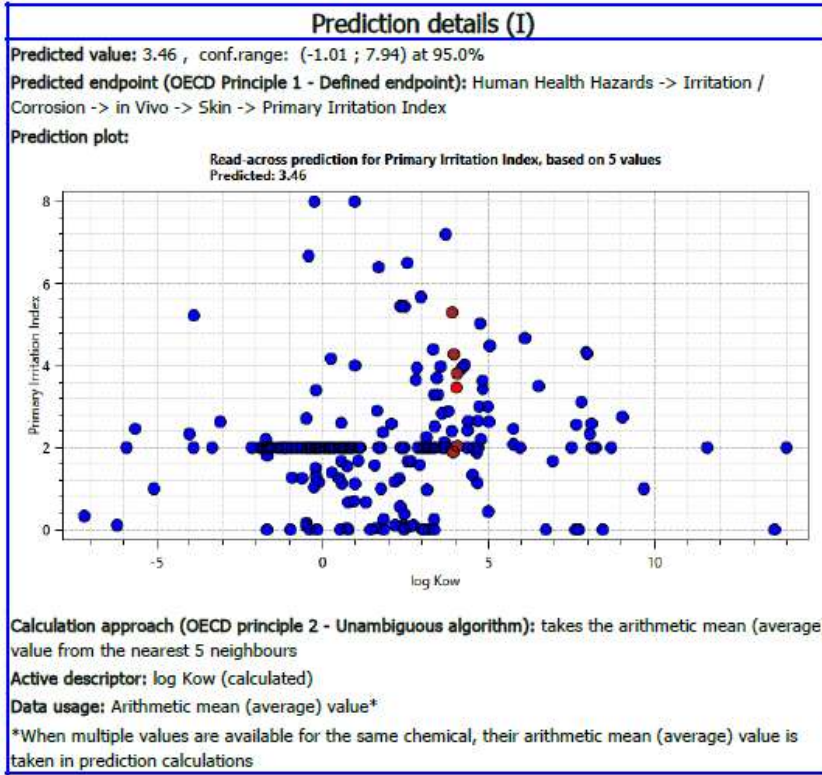
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



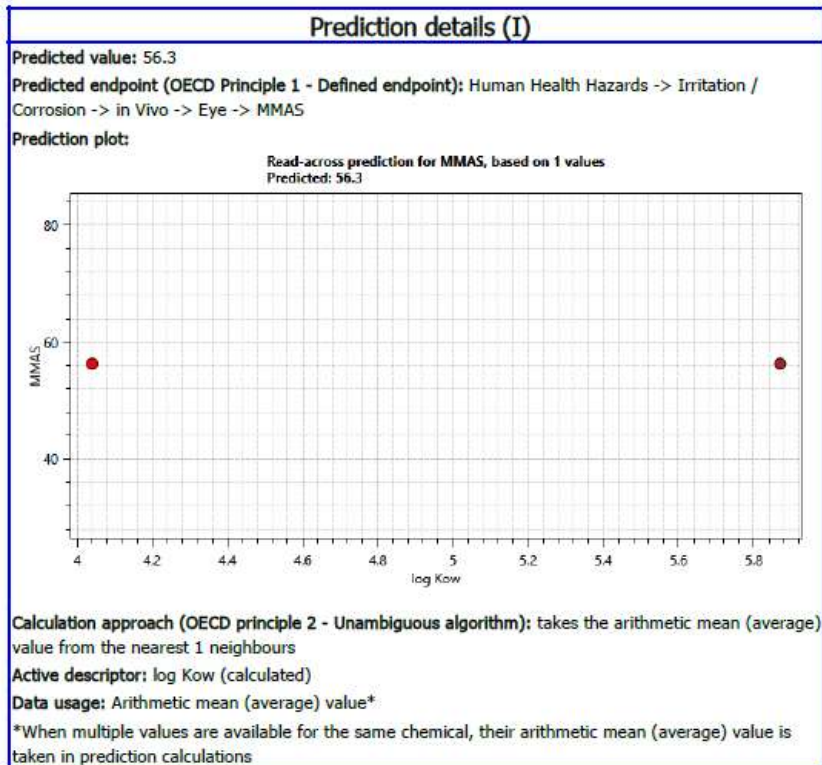
EK 9

Basic Red 46 QSAR tahmin detayları

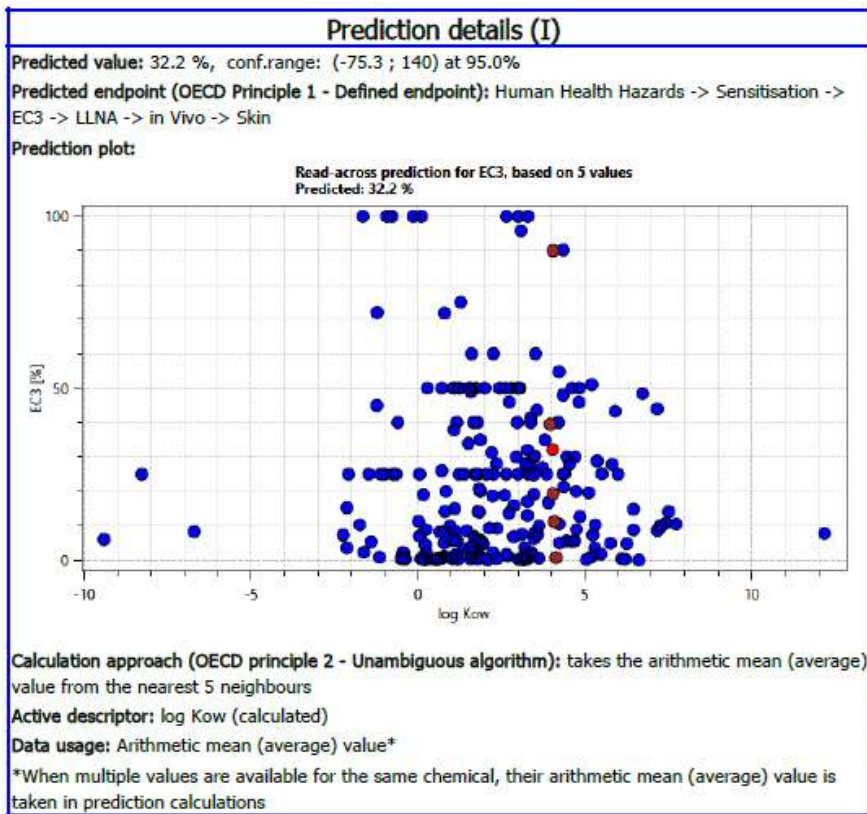
Cilt Tahrişi/Korozyonu



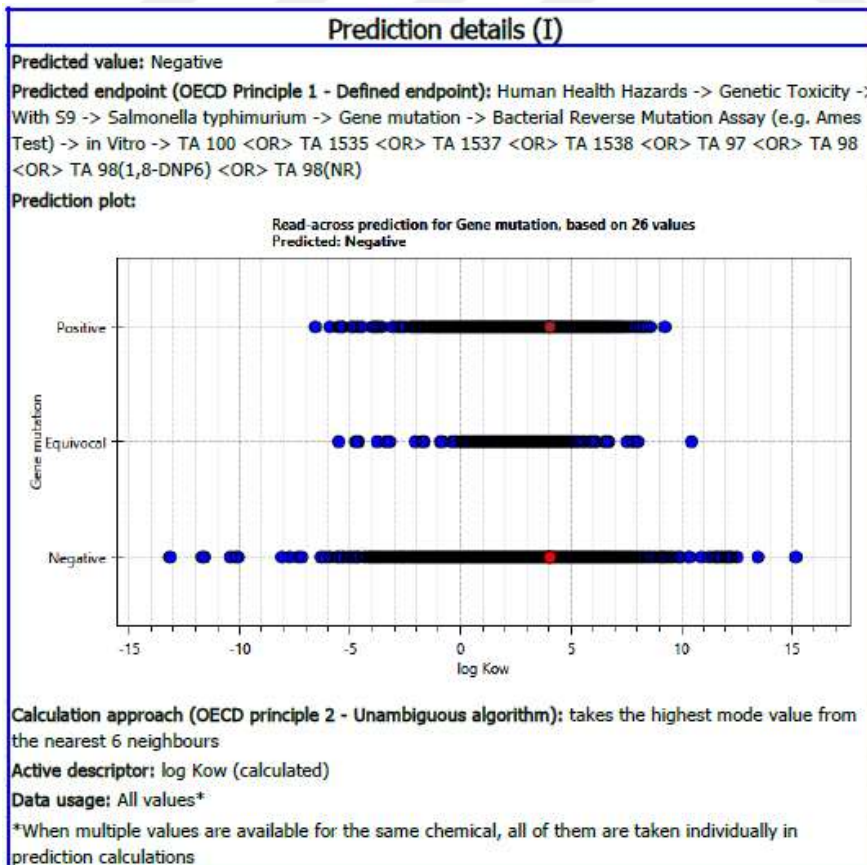
Göz Tahrişi



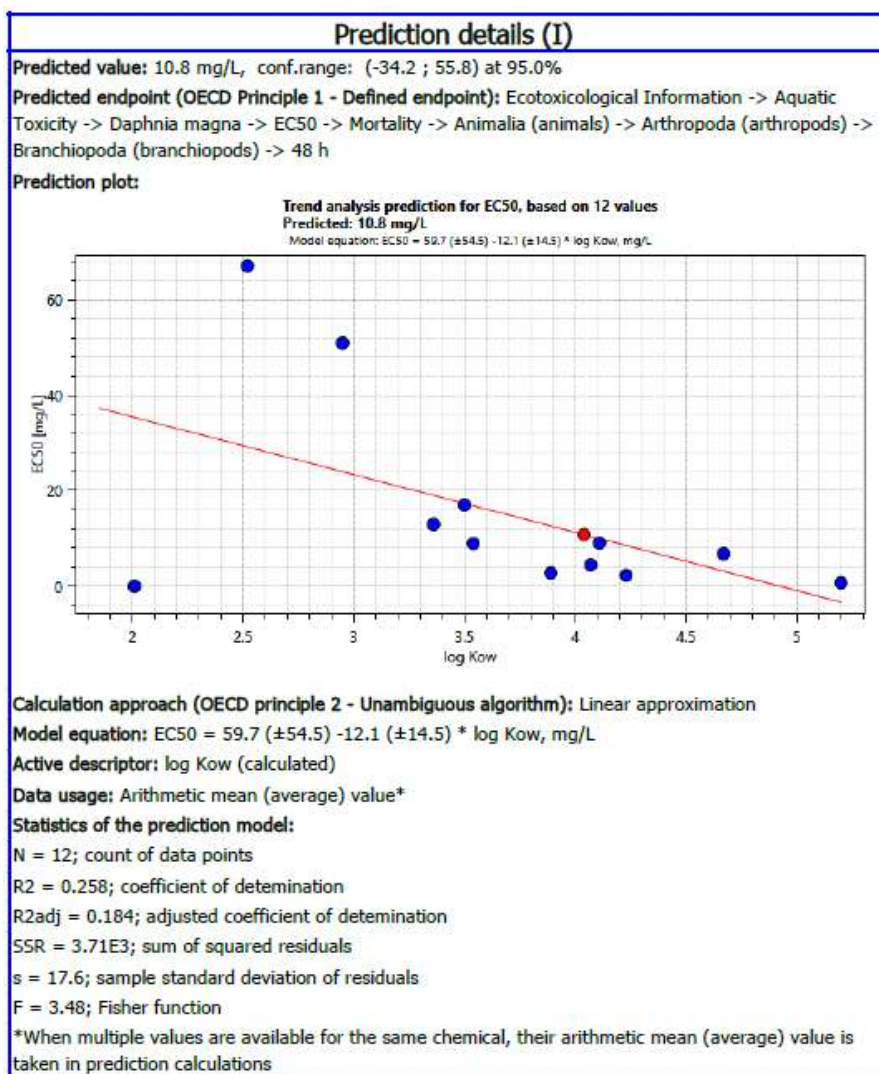
Cilt Hassaslaşması



Mutajeniklik (S9 Varlığında)



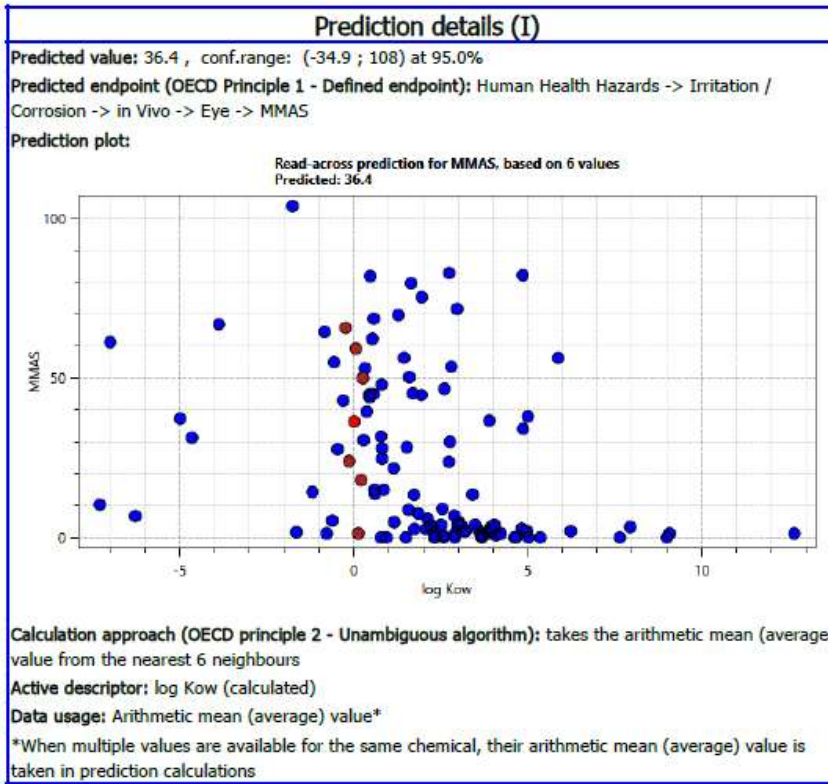
Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



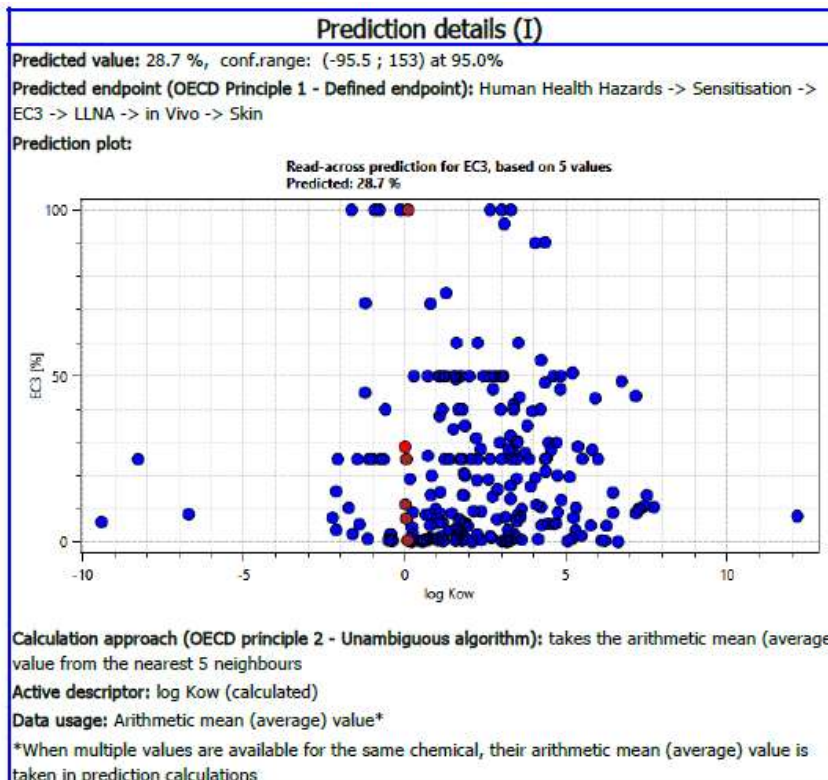
EK 10

Basic Yellow 28 QSAR tahmin detayları

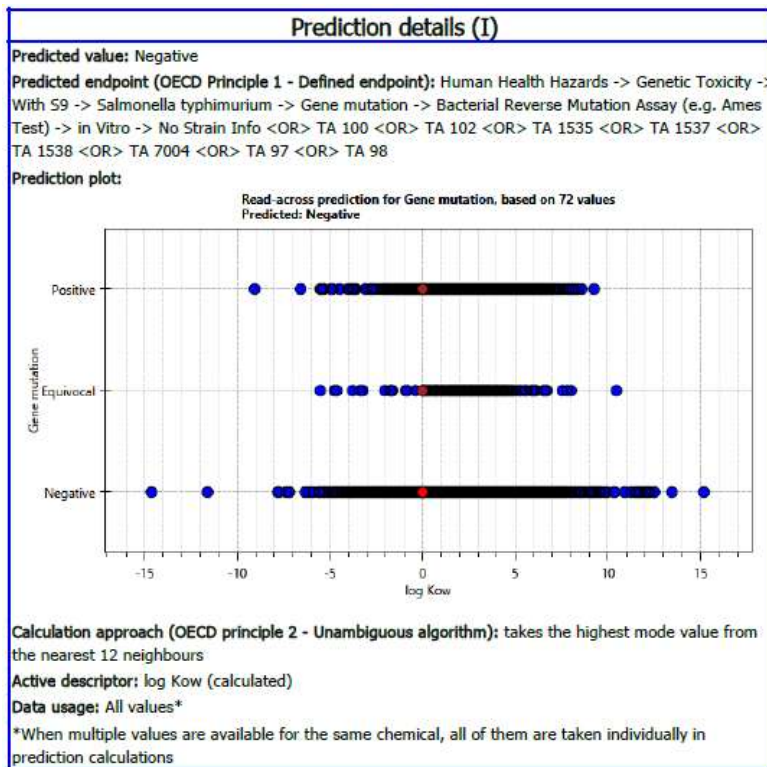
Göz Tahrişi



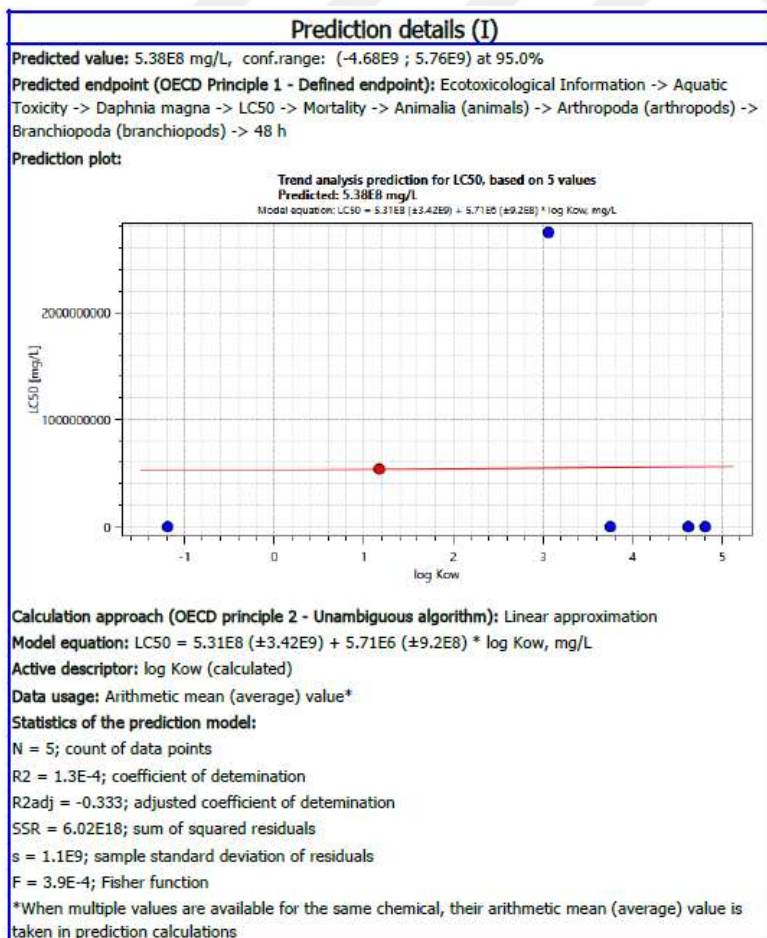
Cilt Hassaslaşması



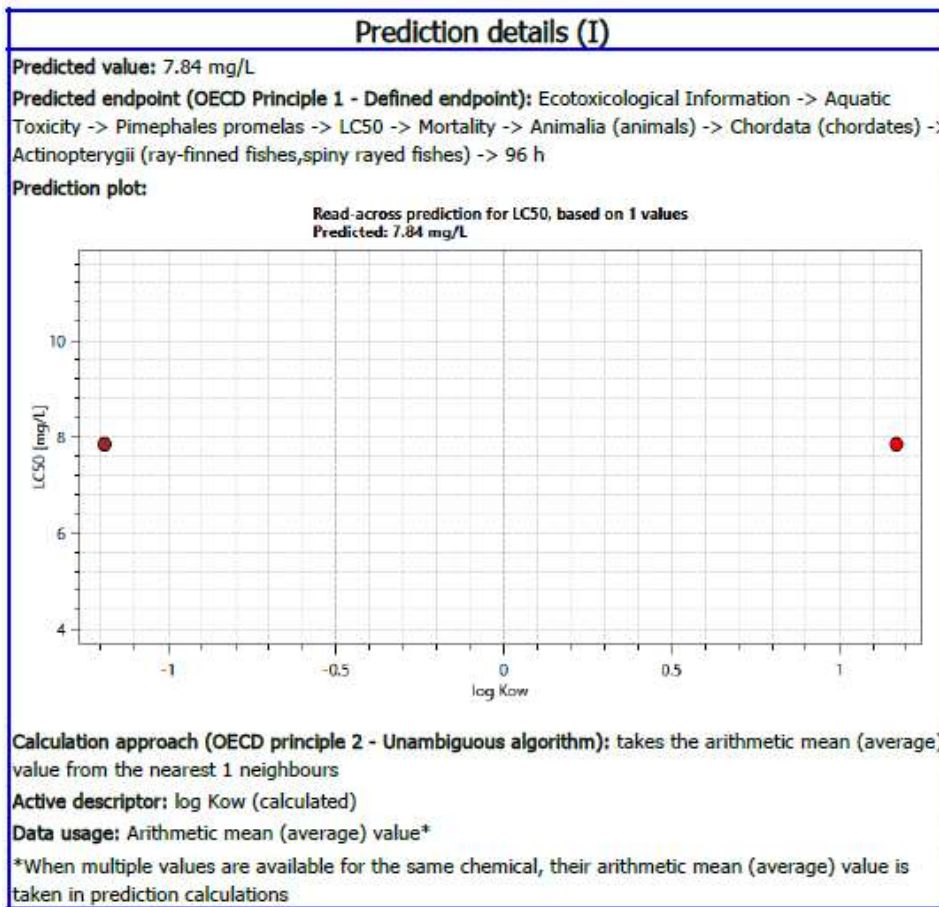
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



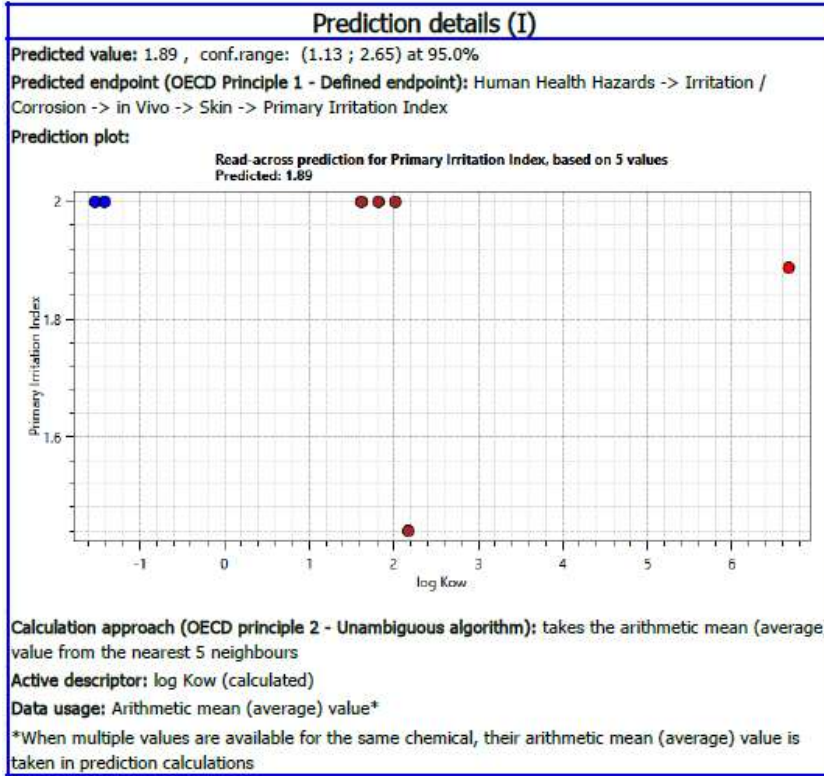
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



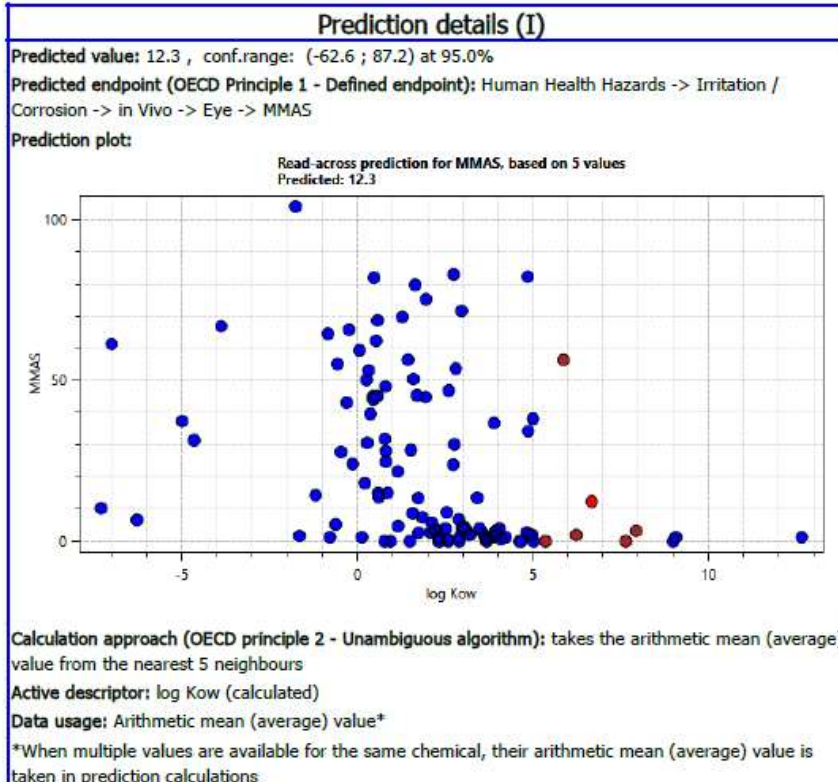
EK 11

Dispers Blue 291 QSAR tahmin detayları

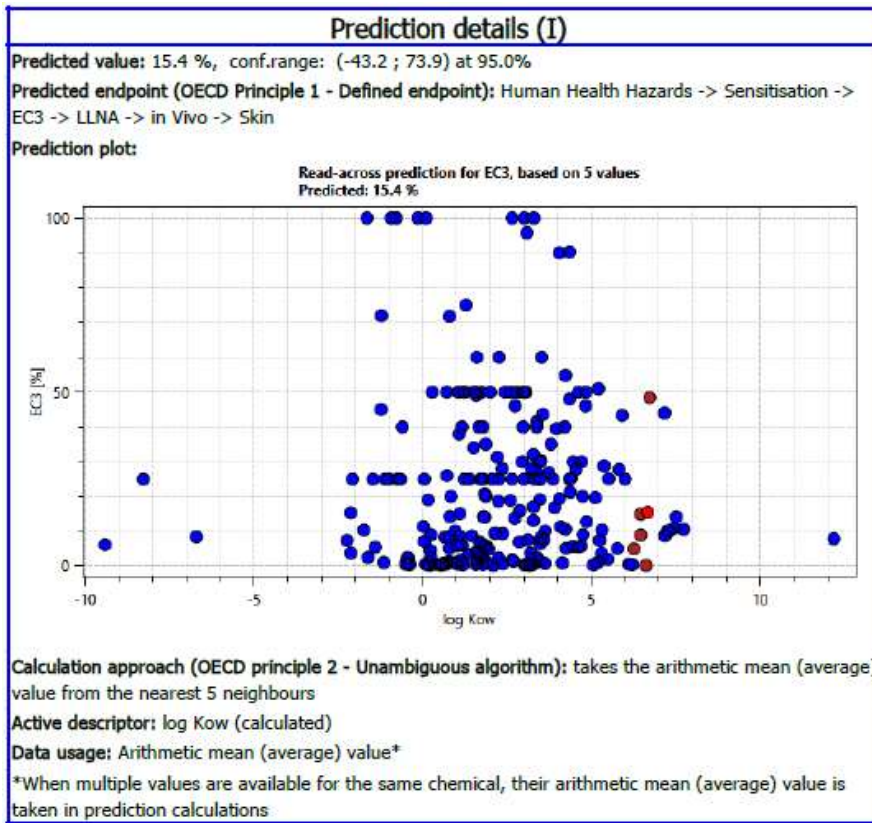
Cilt Tahrişi/ Korozyonu



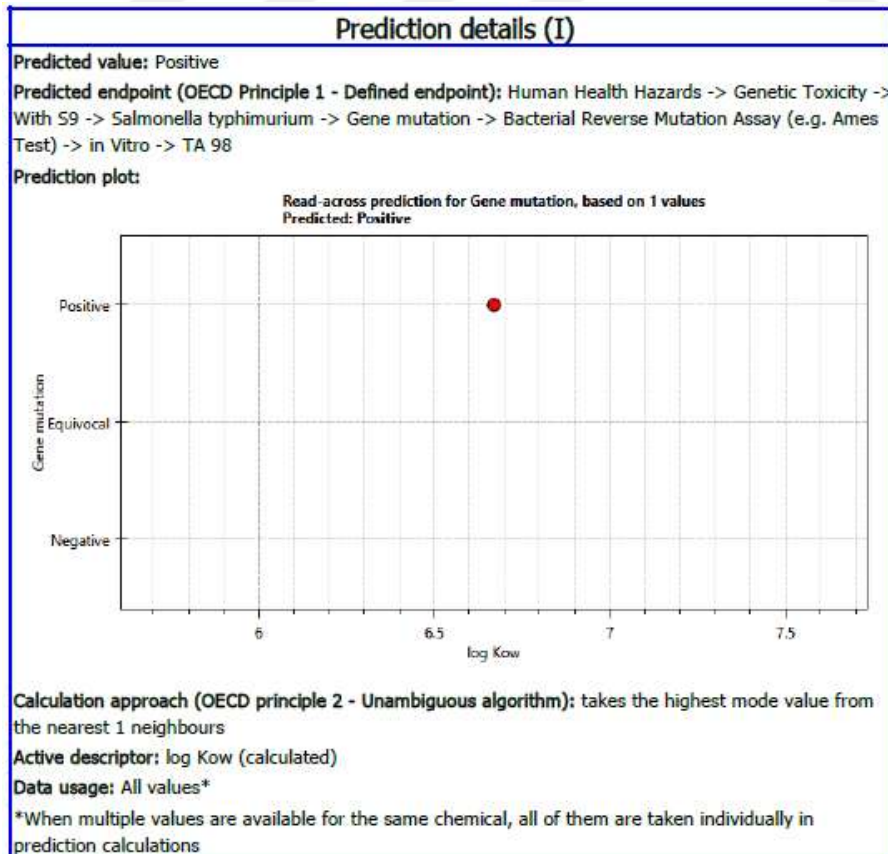
Göz Tahrişi



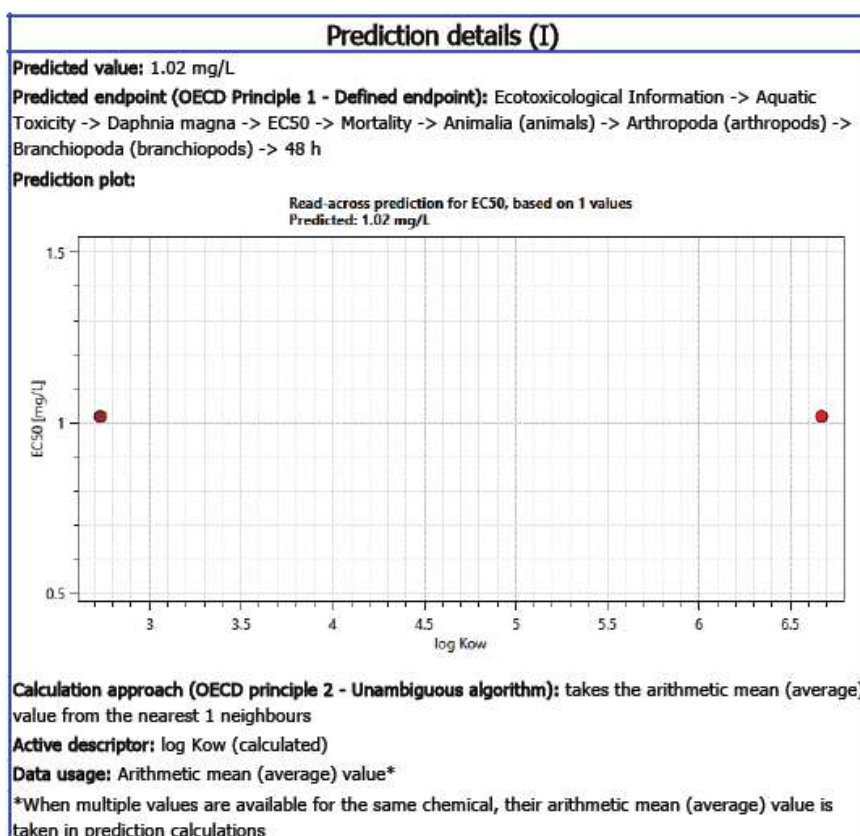
Cilt Hassaslaşması



Mutajeniklik (S9 Varlığında)



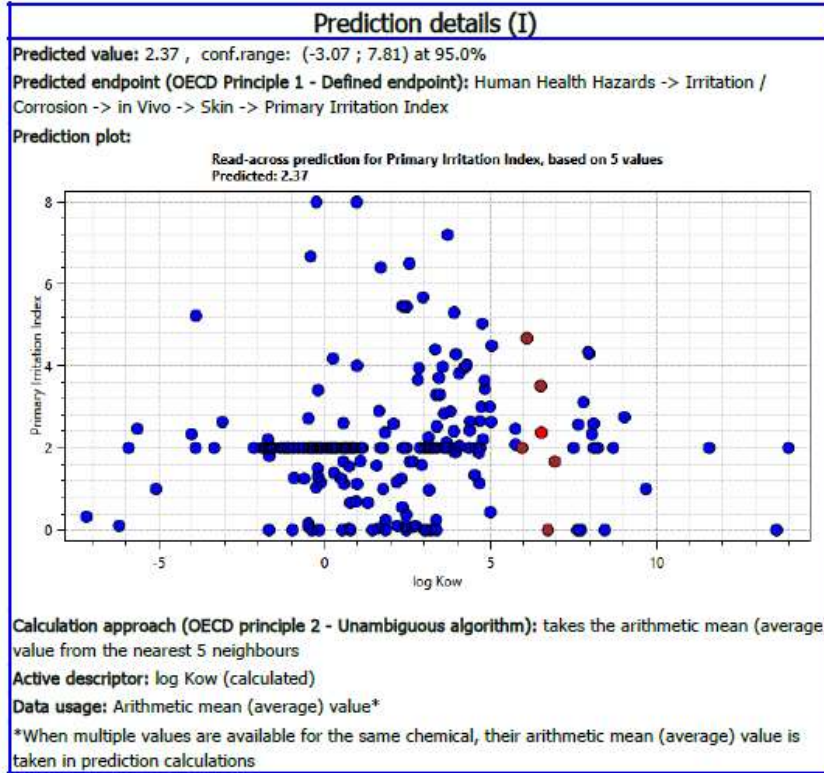
Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



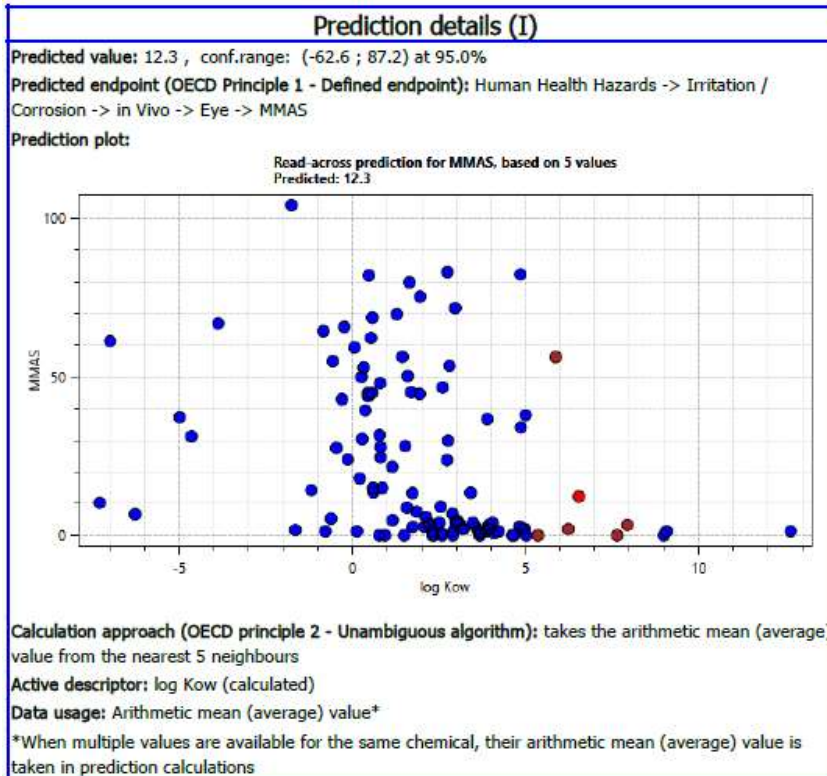
EK 12

Dispers Brown 19 QSAR tahmin detayları

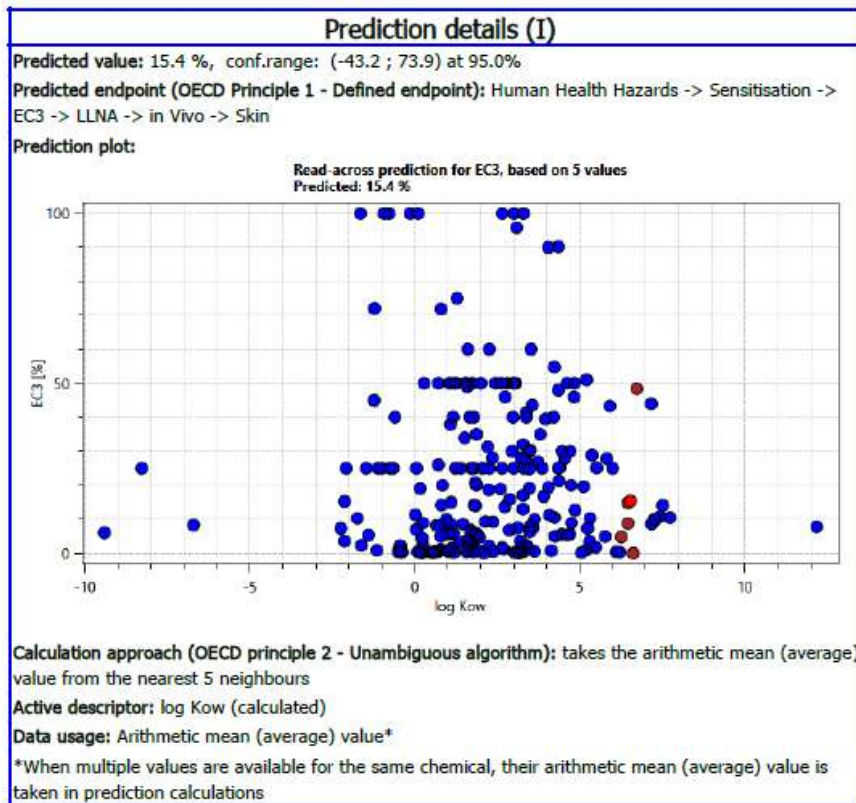
Cilt Tahrişi/ Korozyonu



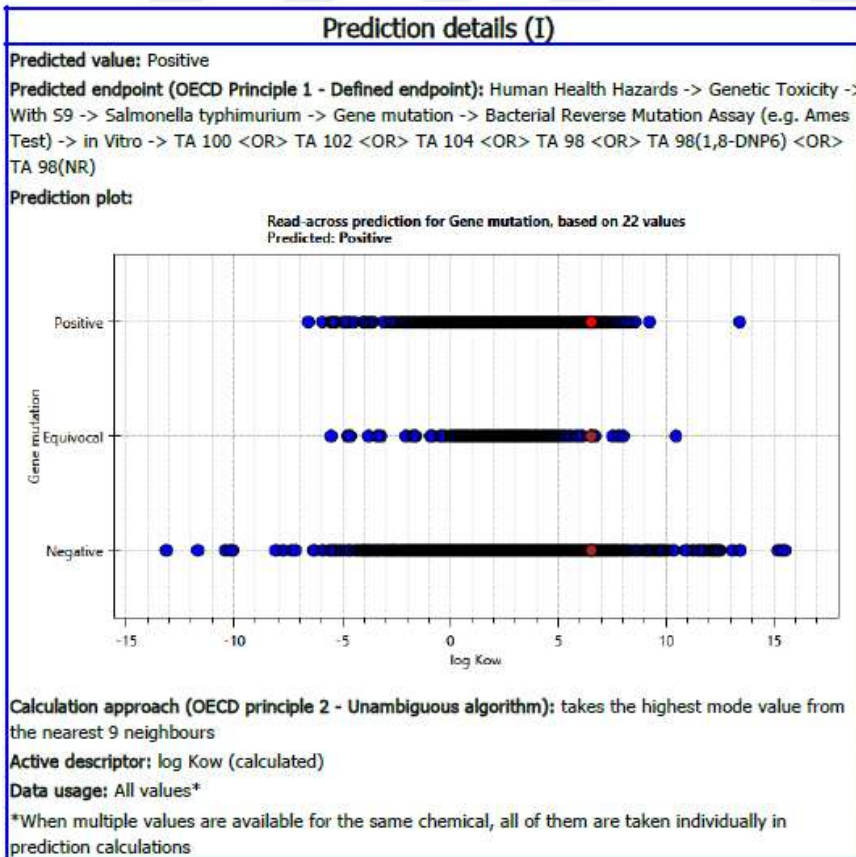
Göz Tahrişi



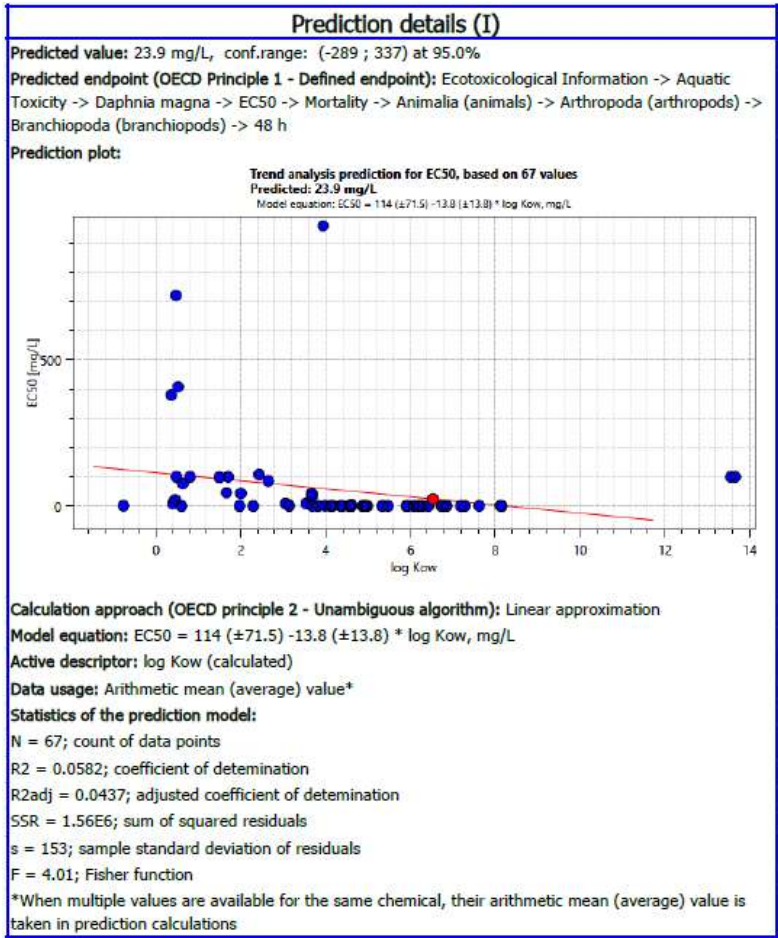
Cilt Hassaslaşması



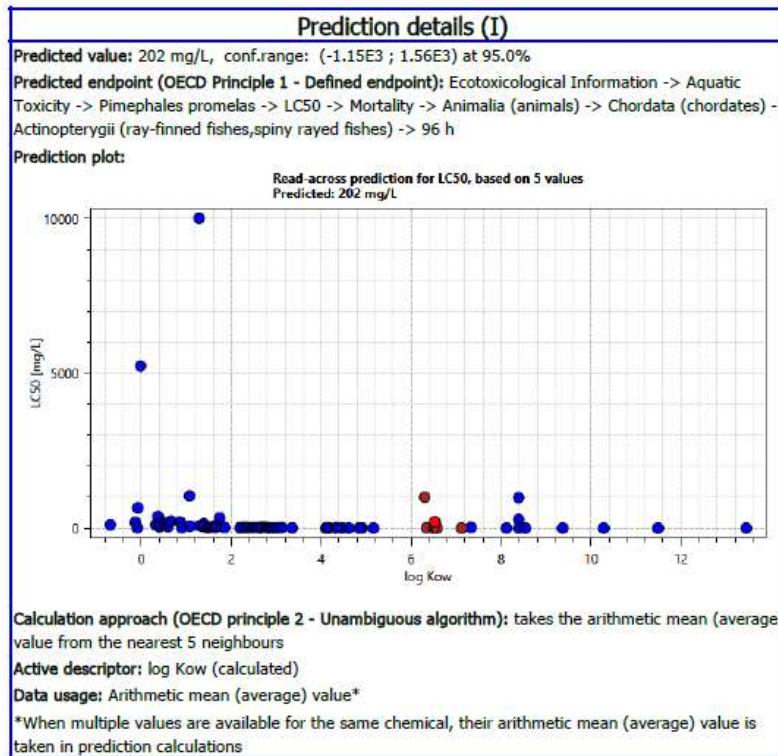
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



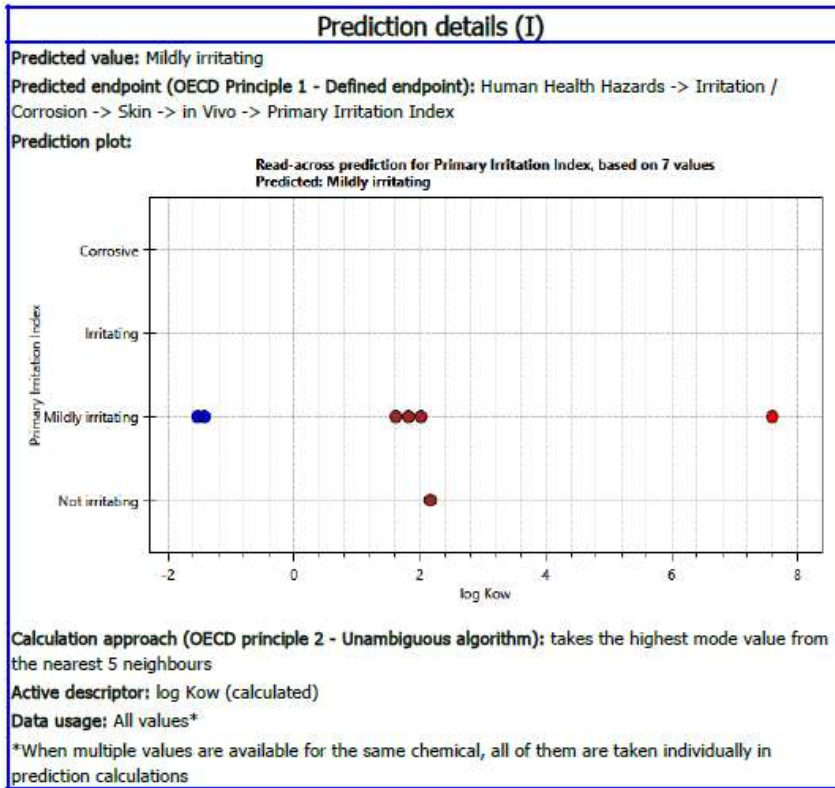
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



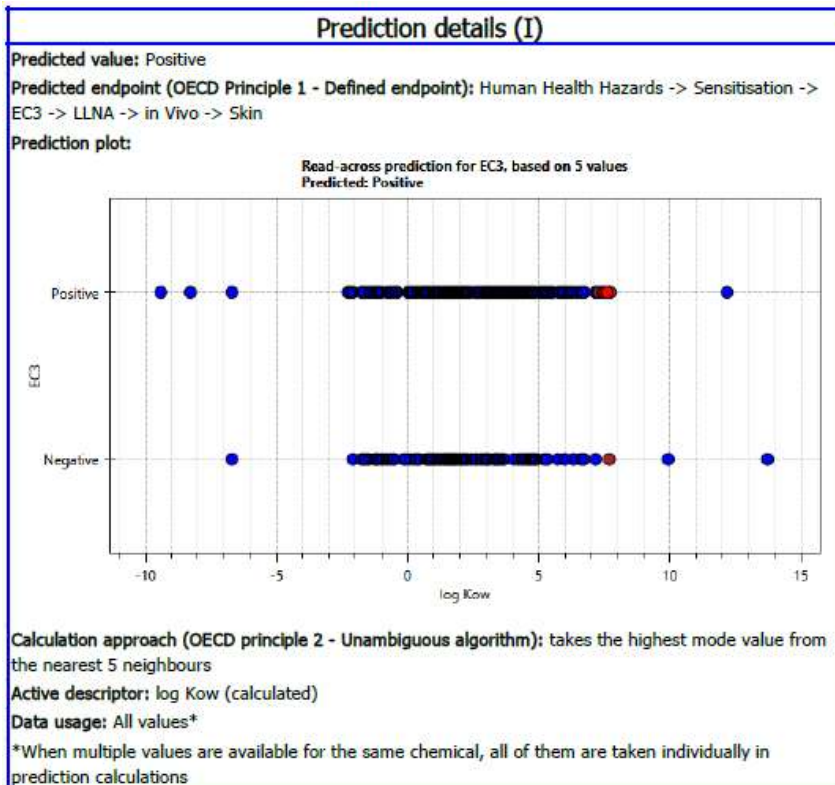
EK 13

Dispers Brown 27-1 QSAR tahmin detayları

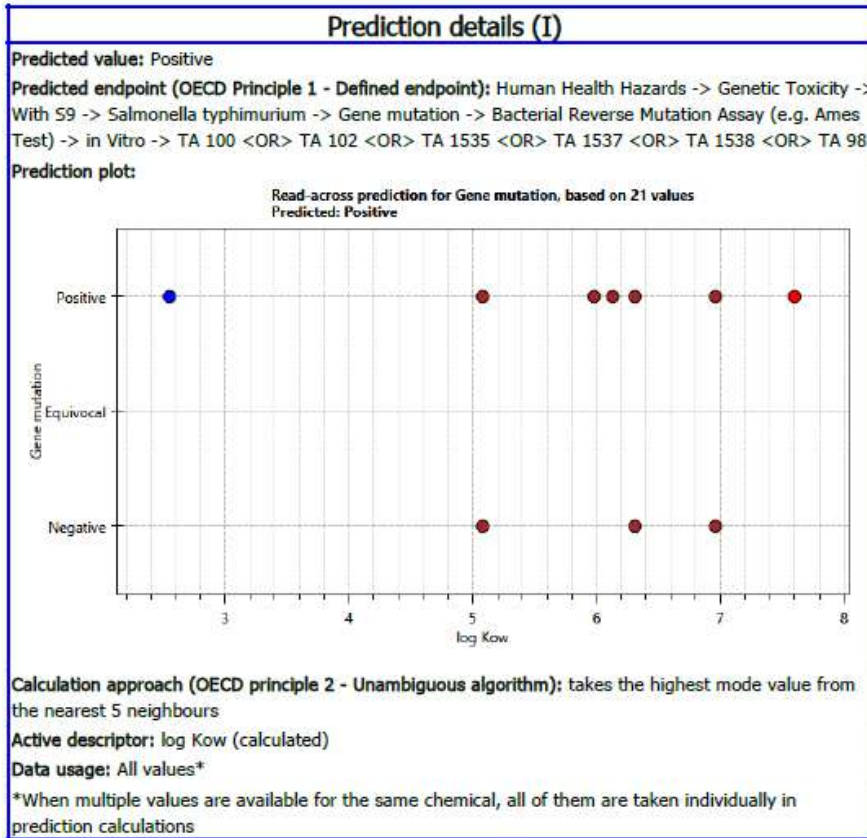
Cilt Tahrişi/ Korozyonu



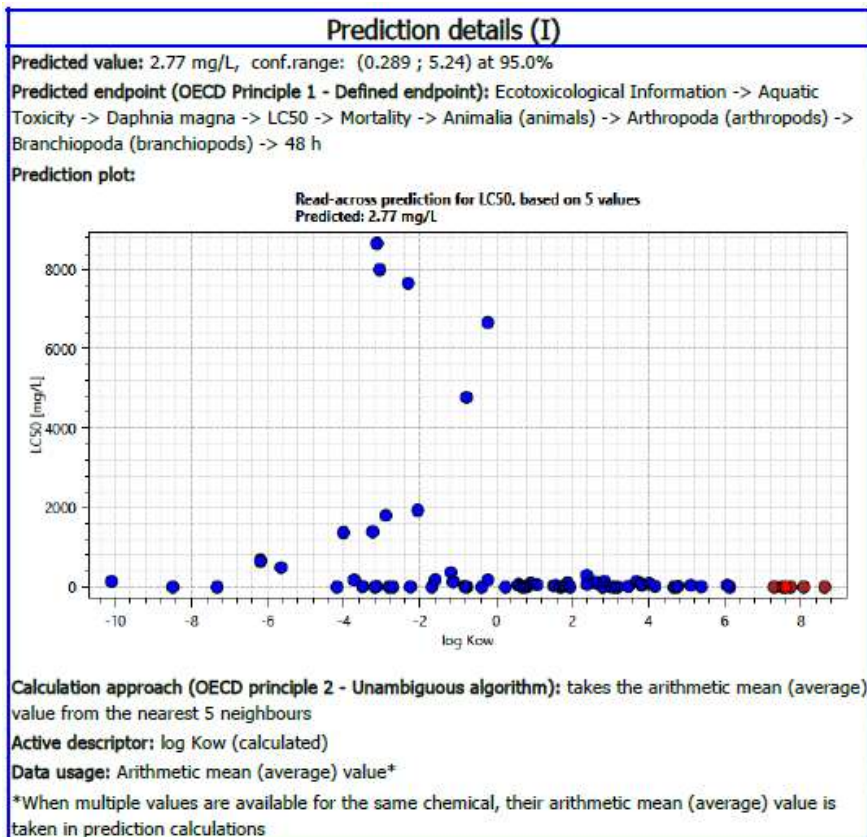
Cilt Hassaslaşması



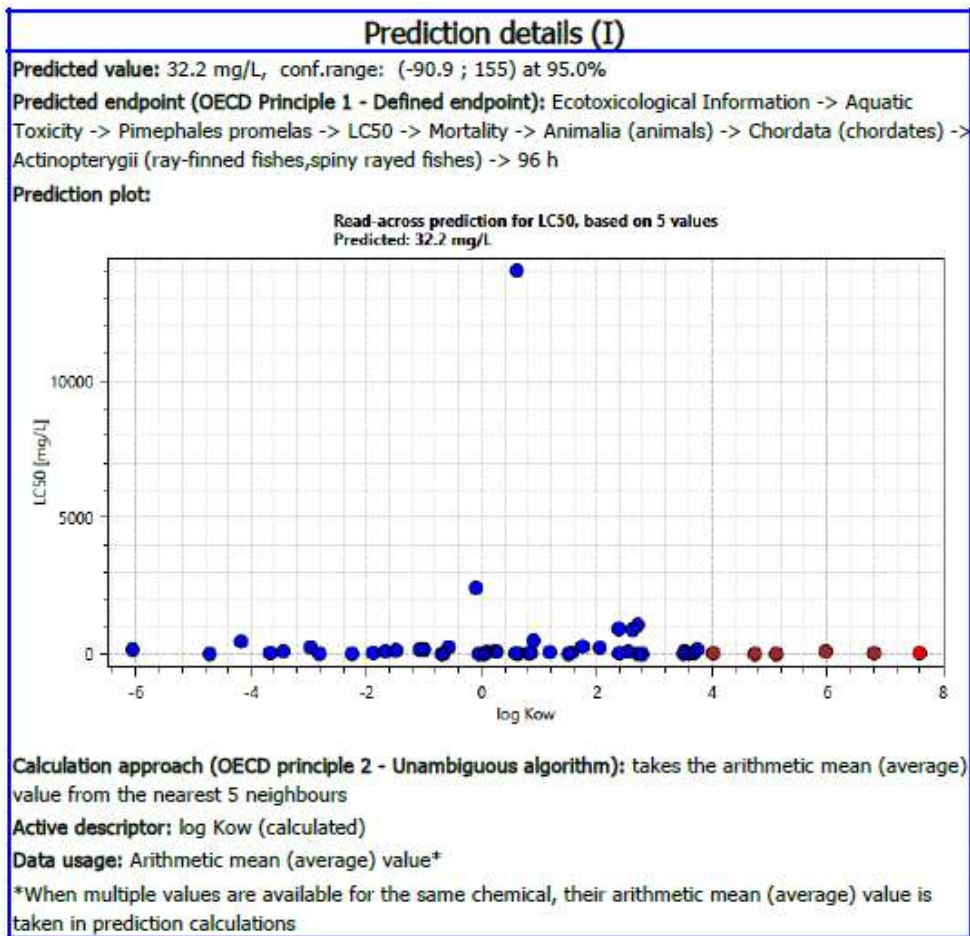
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



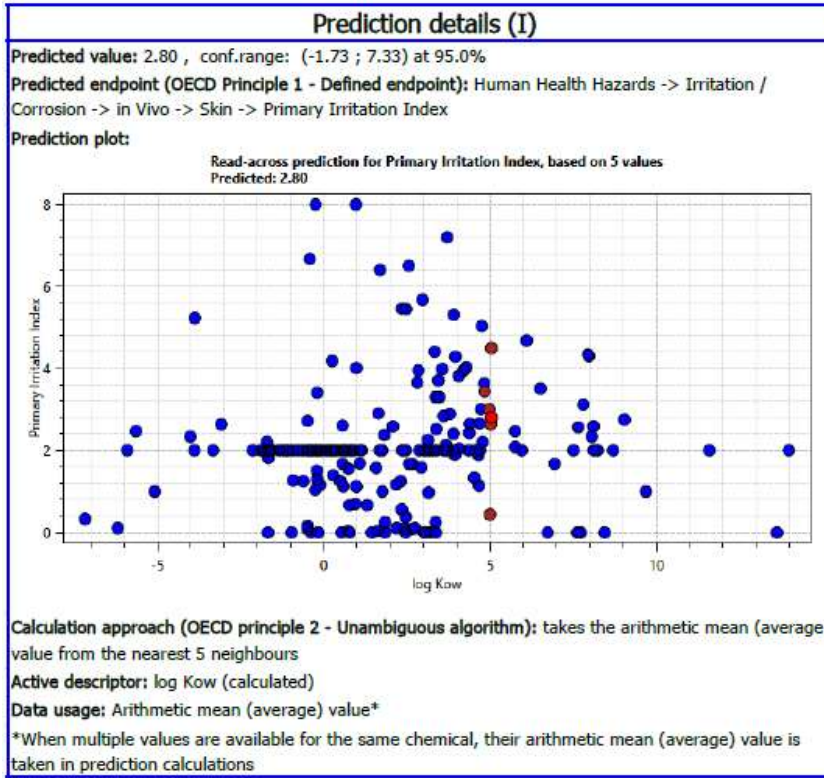
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



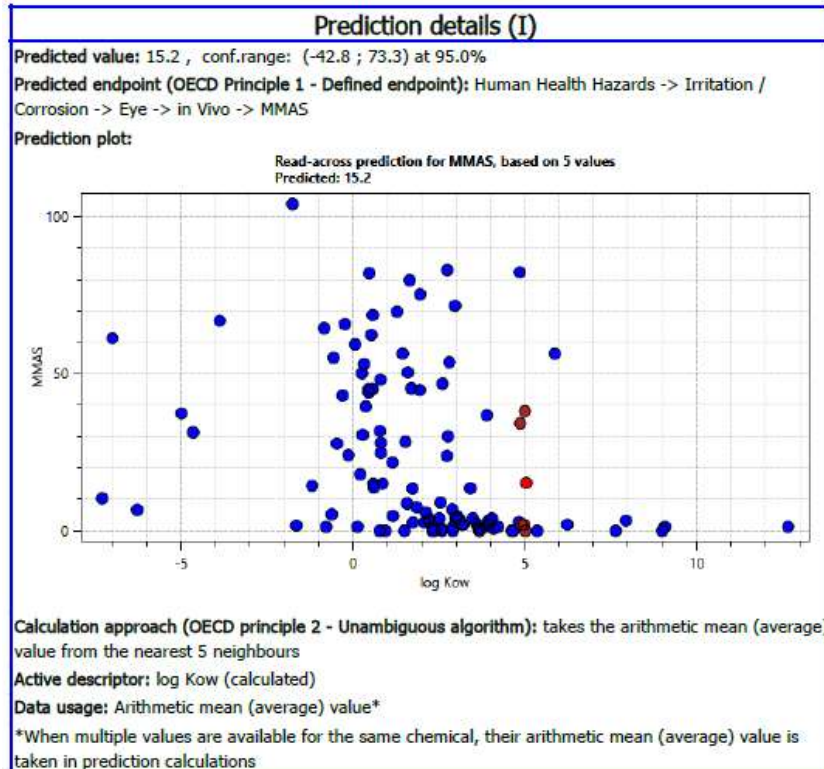
EK 14

Disperse Blue 79 QSAR tahmin detayları

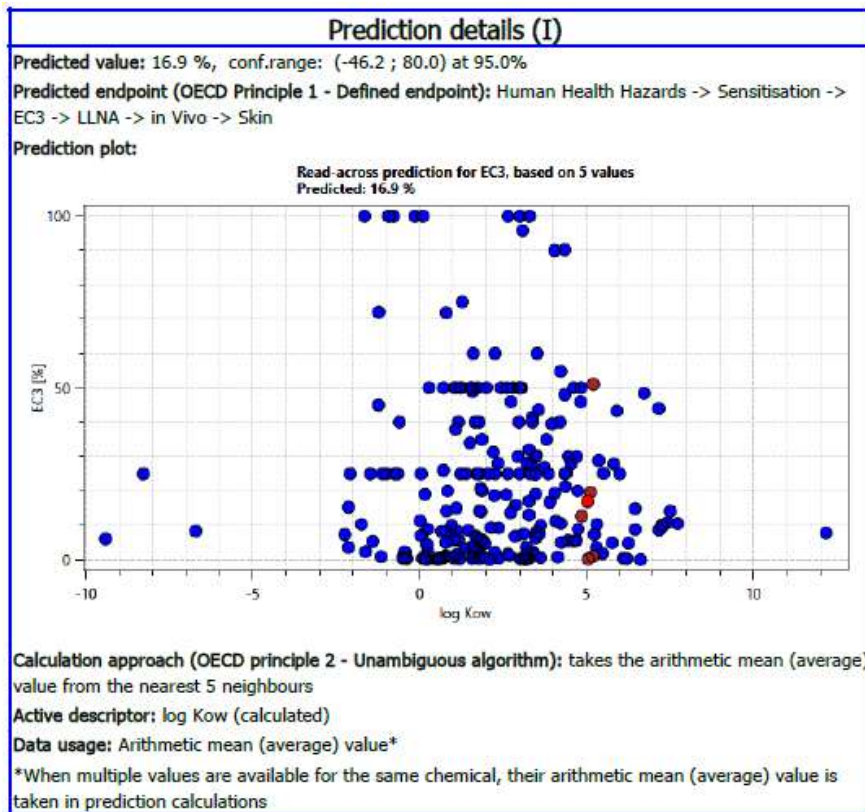
Cilt Tahrişi/ Korozyonu



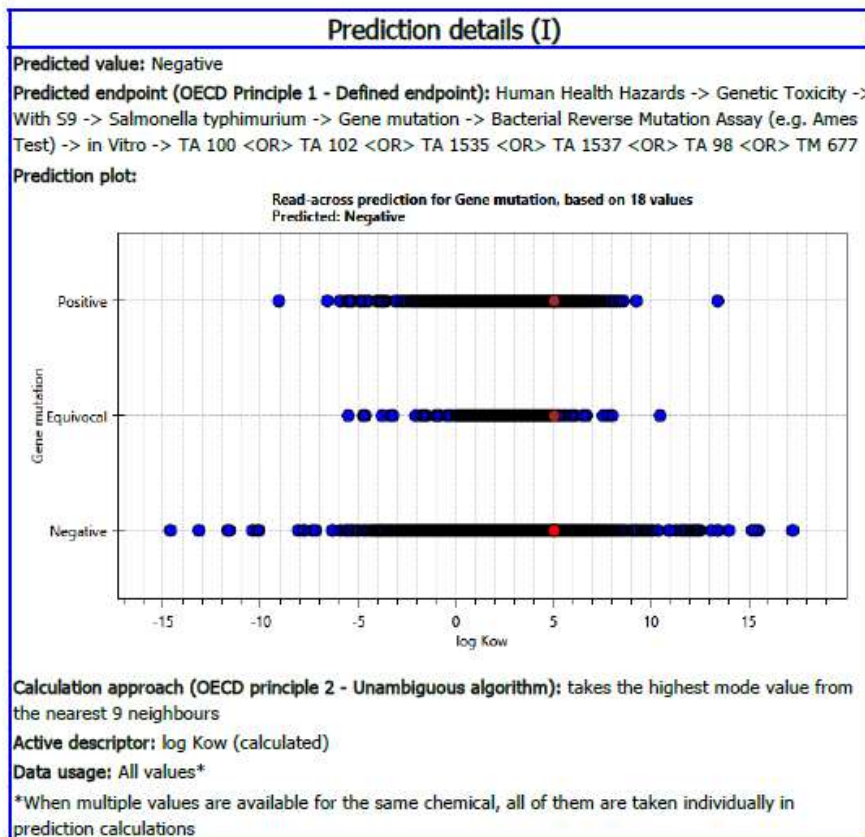
Göz Tahrişi



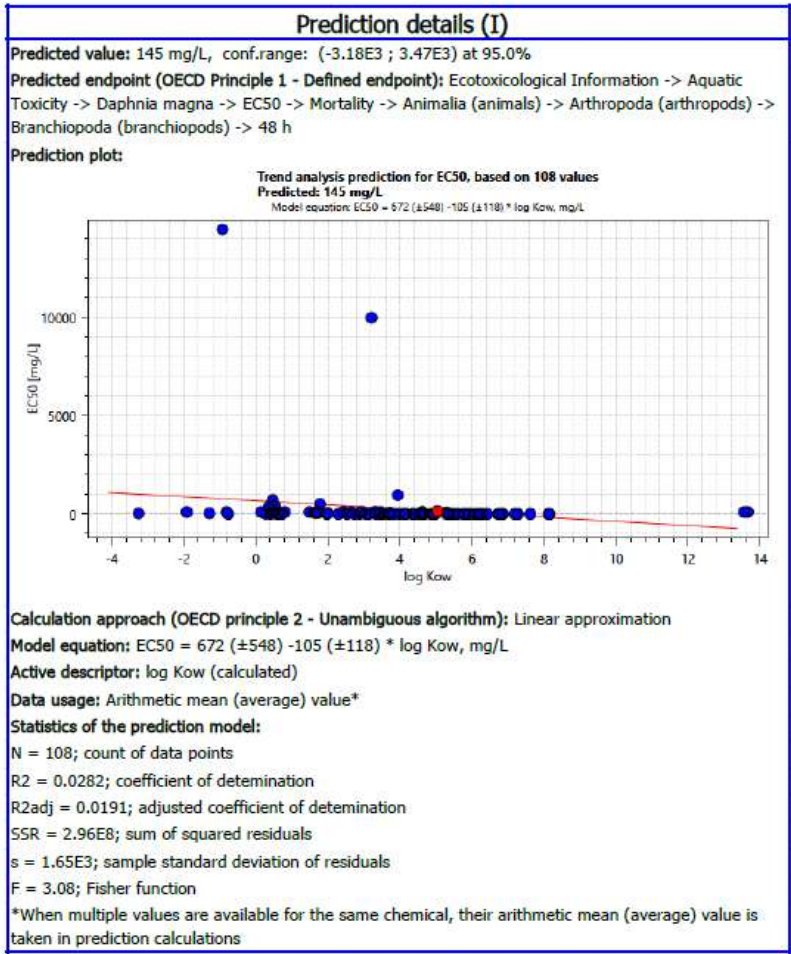
Cilt Hassaslaşması



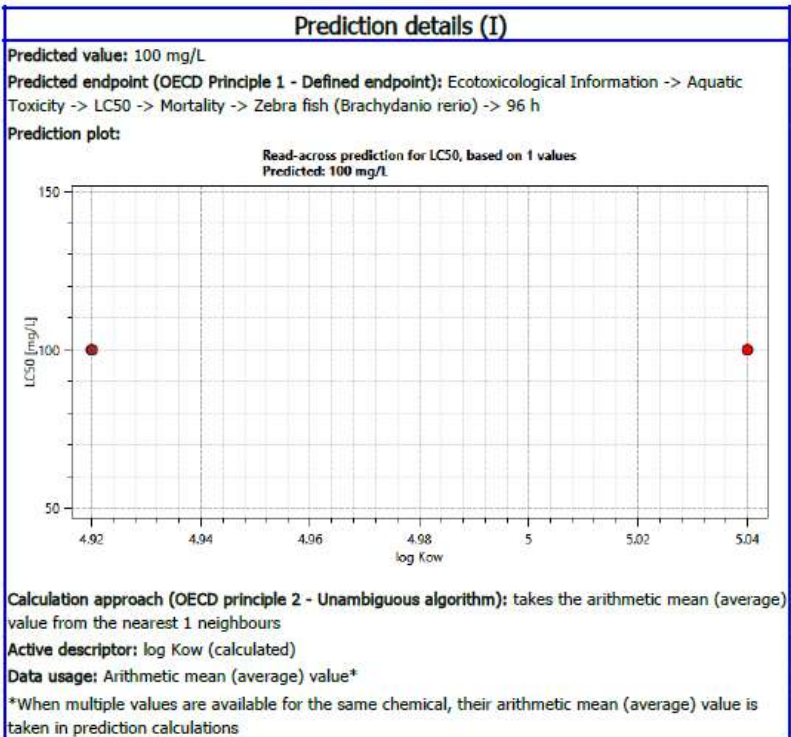
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



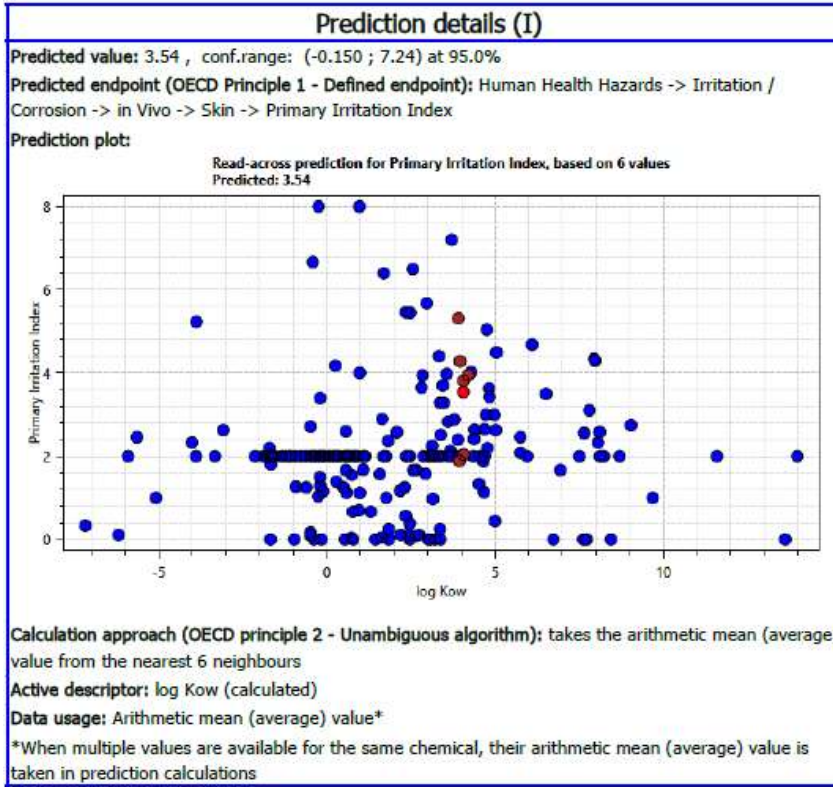
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



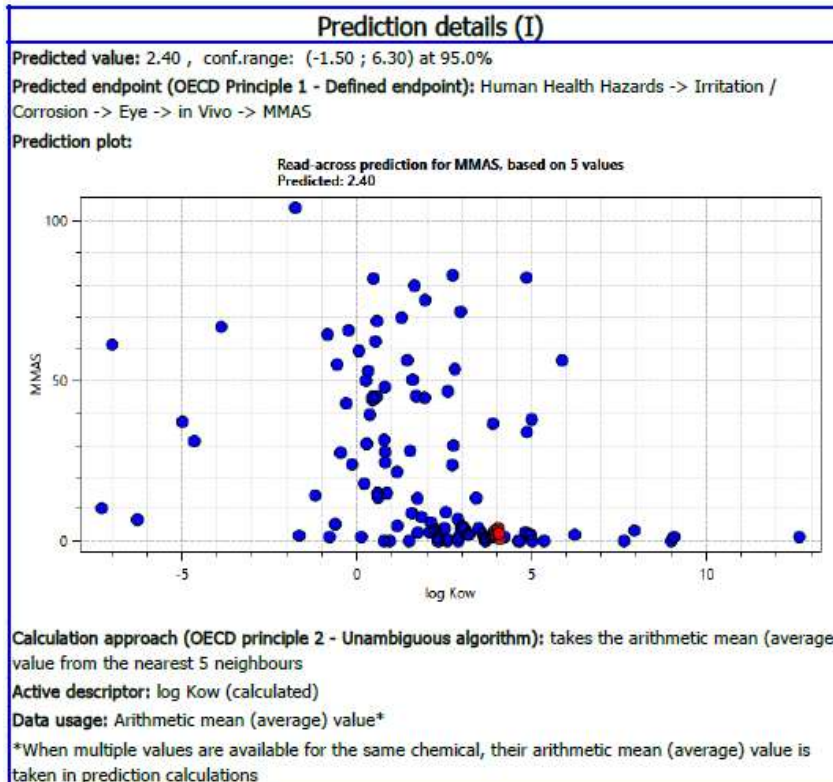
EK 15

Disperse Blue 823 QSAR tahmin detayları

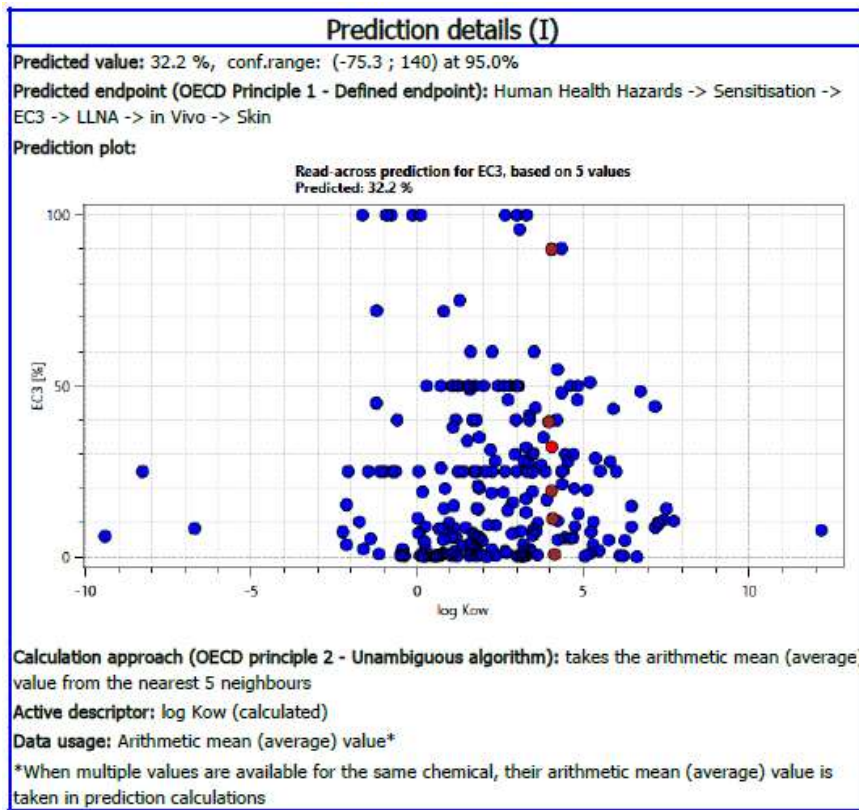
Cilt Tahrişi / Korozyonu



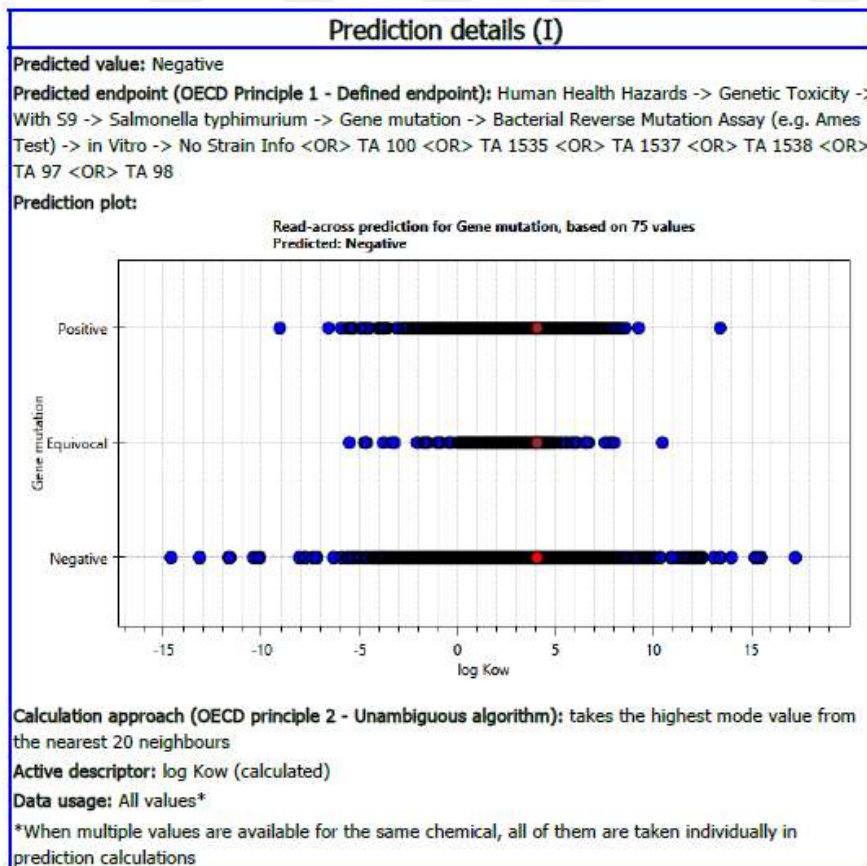
Göz Tahrişi



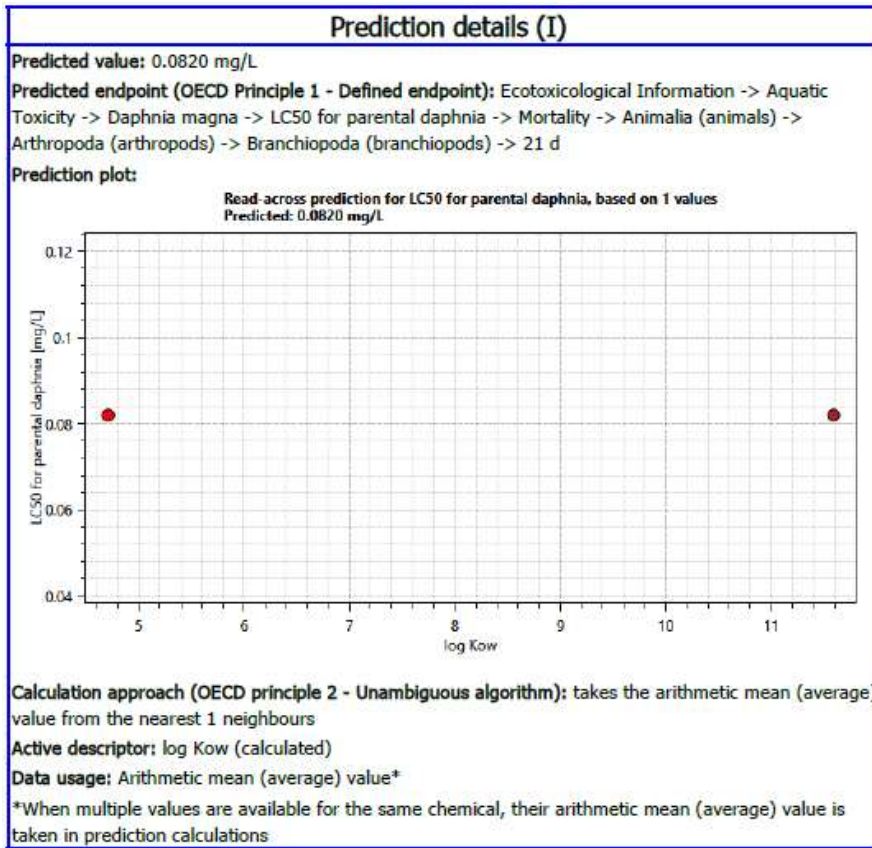
Cilt Hassaslaşması



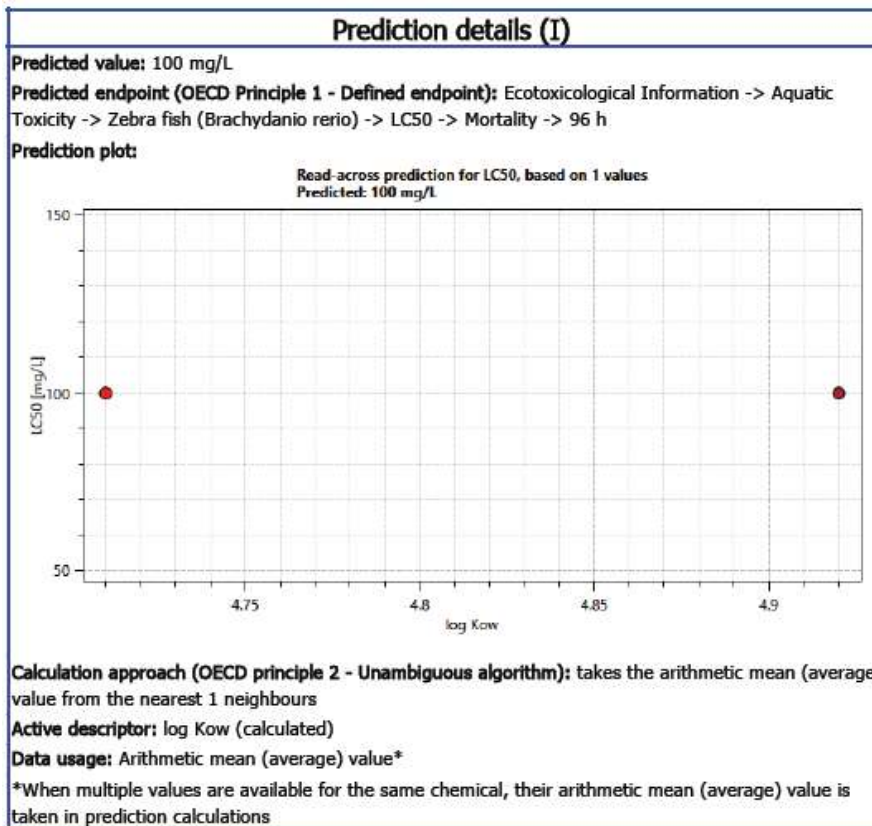
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



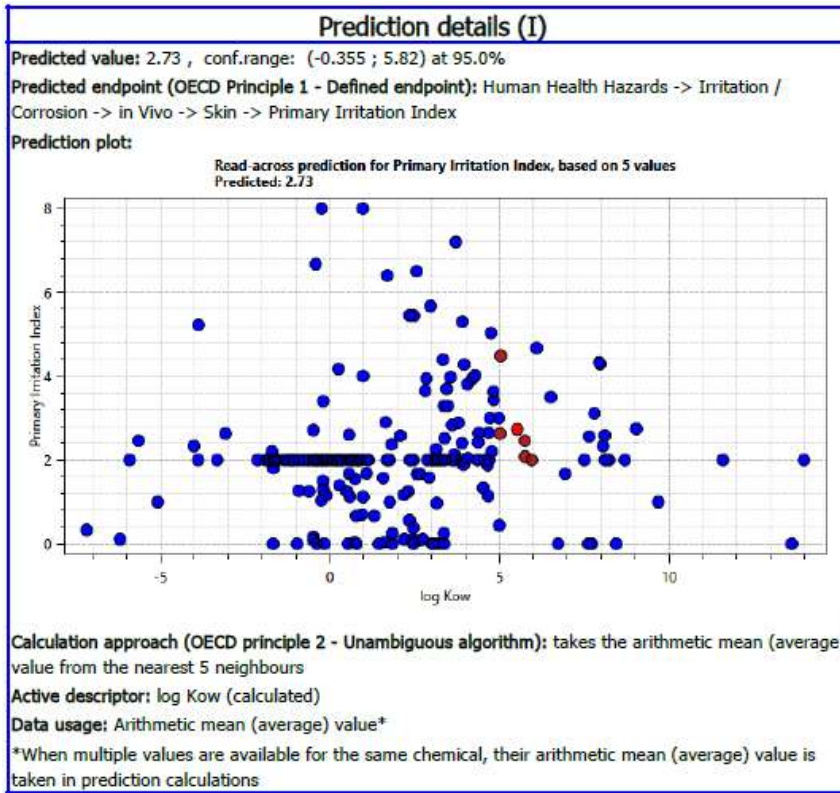
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



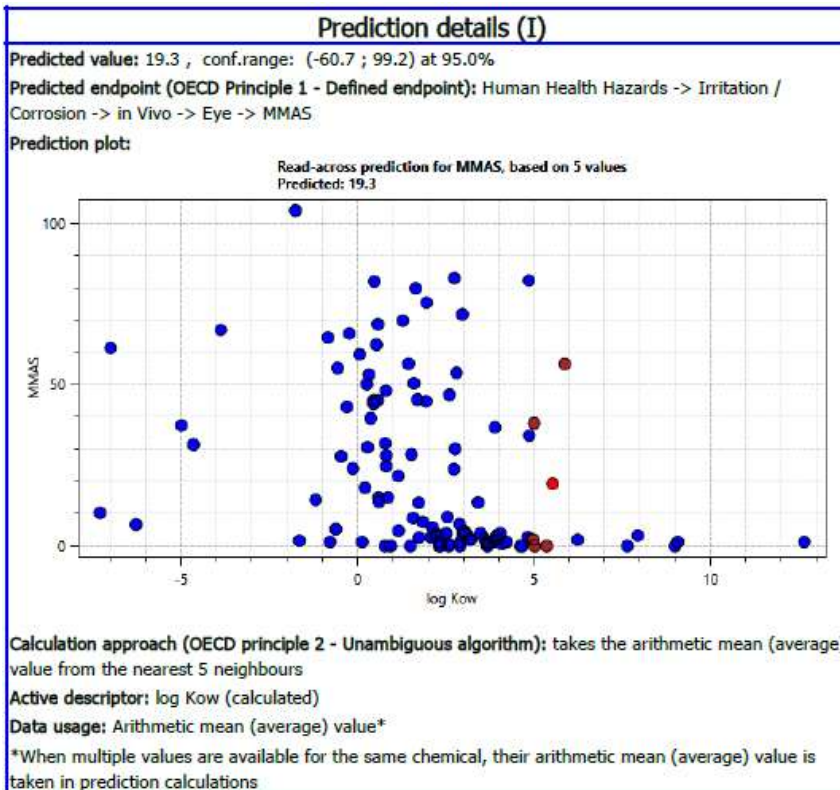
EK 16

Disperse Orange 30 QSAR tahmin detayları

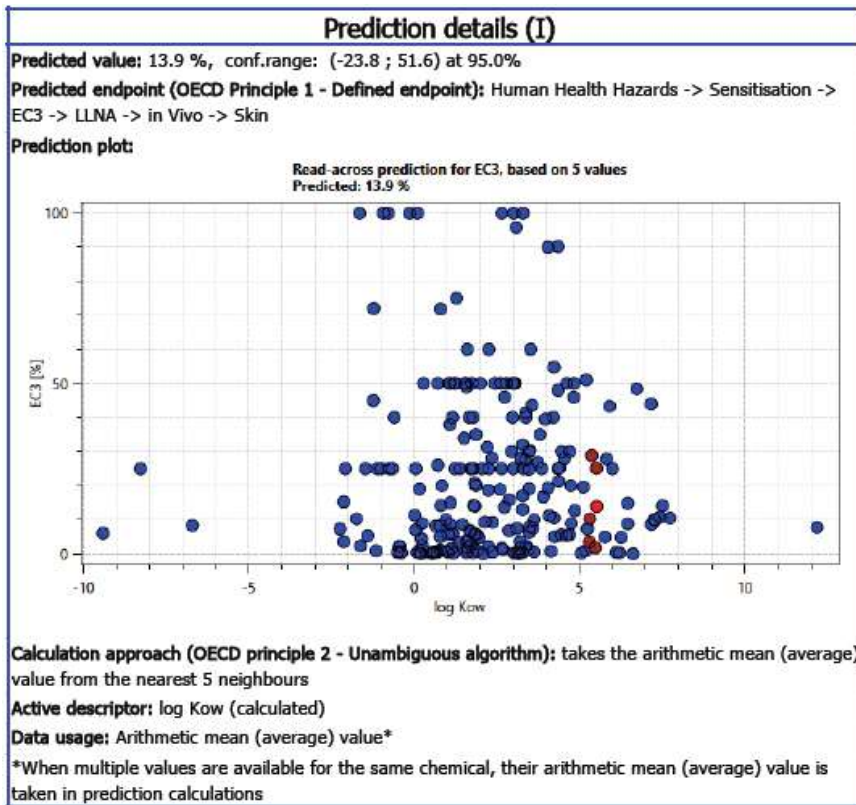
Cilt Tahrişi / Korozyonu



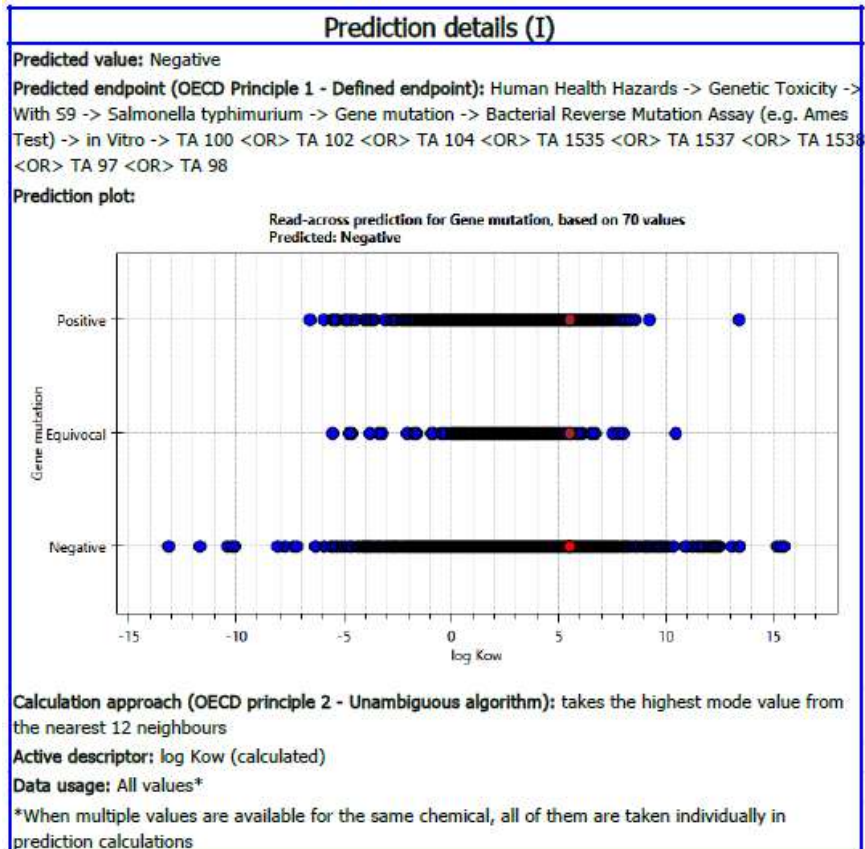
Göz Tahrişi



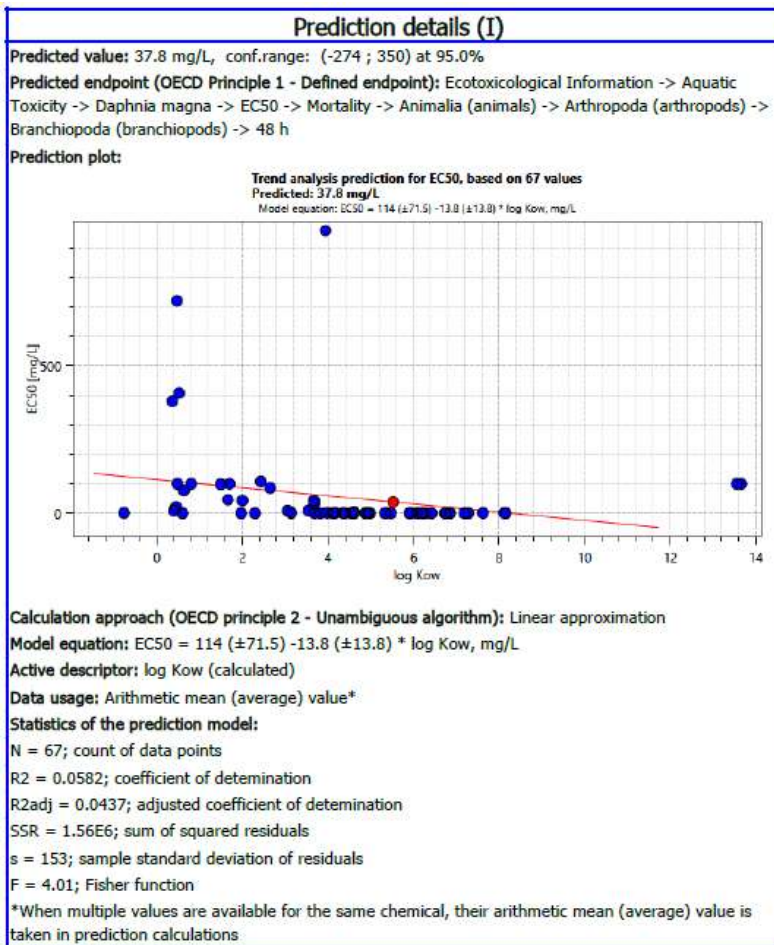
Cilt Hassaslaşması



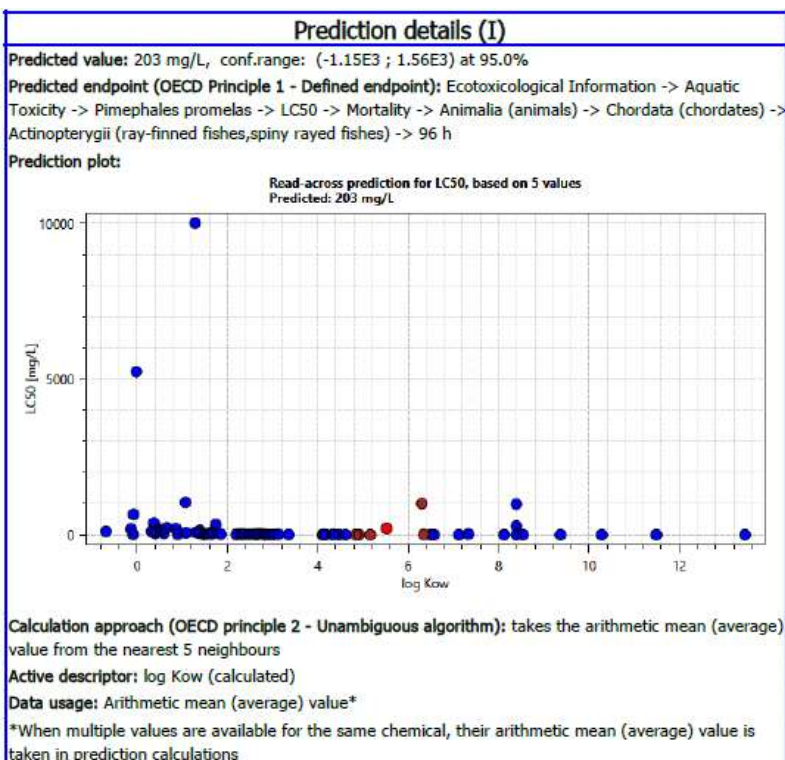
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



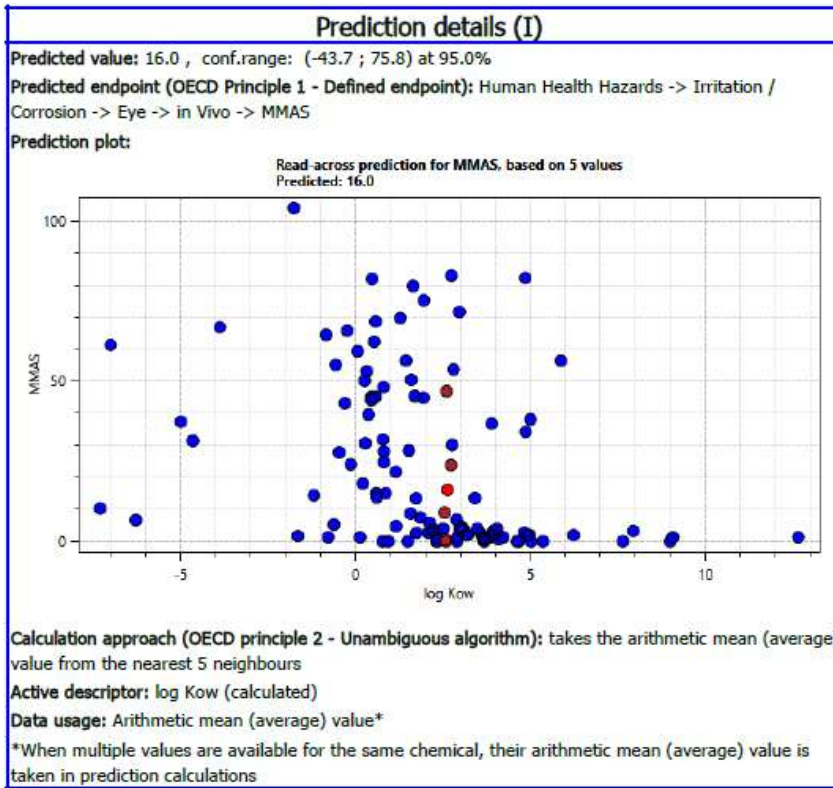
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



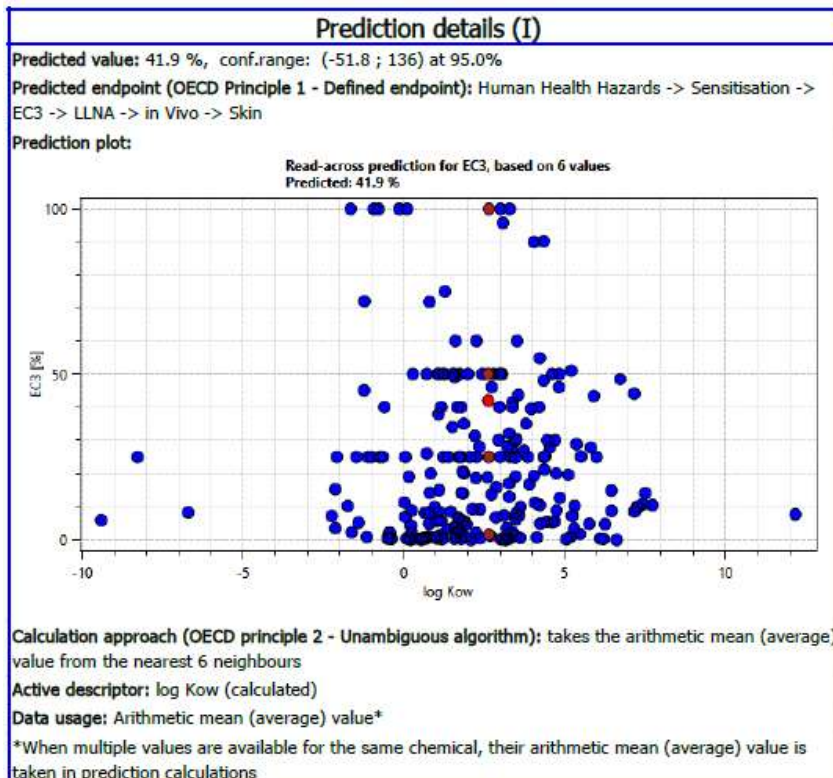
EK 17

Disperse Yellow 241 QSAR tahmin detayları

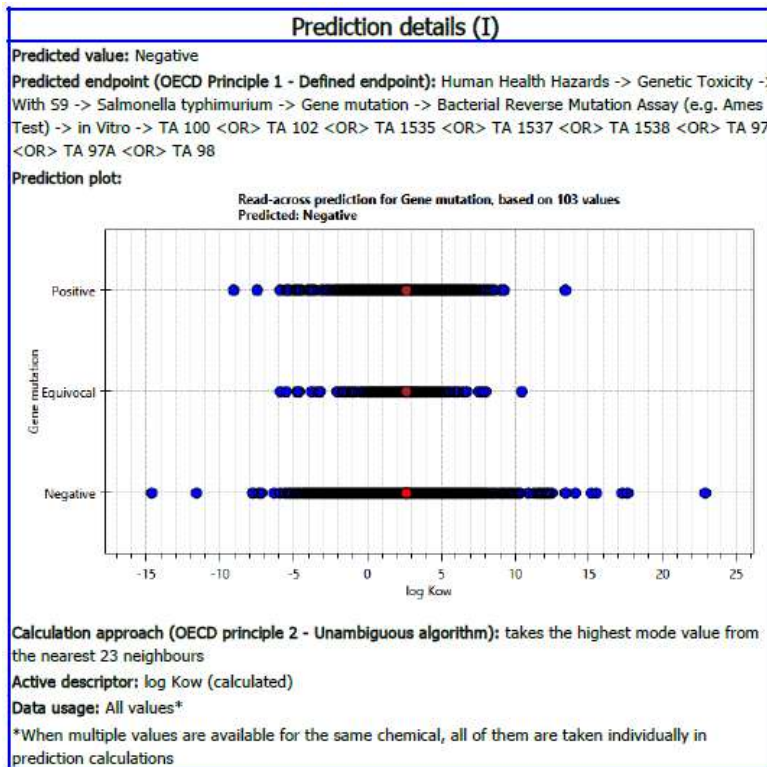
Göz Tahrişi



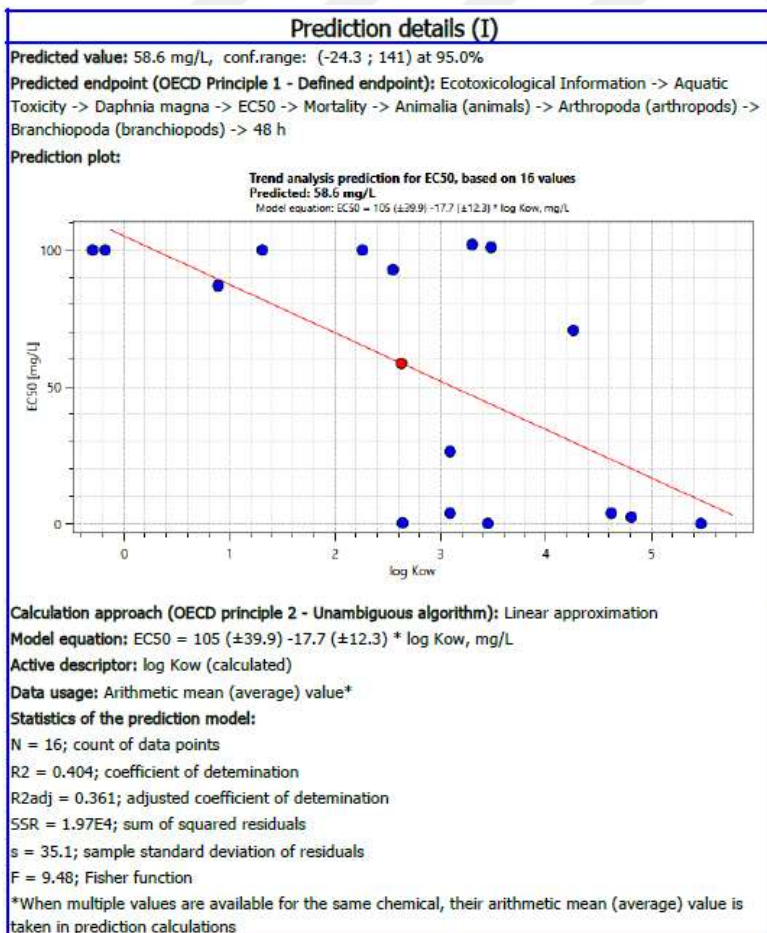
Cilt Hassaslaşması



Mutajeniklik (S9 Varlığında)



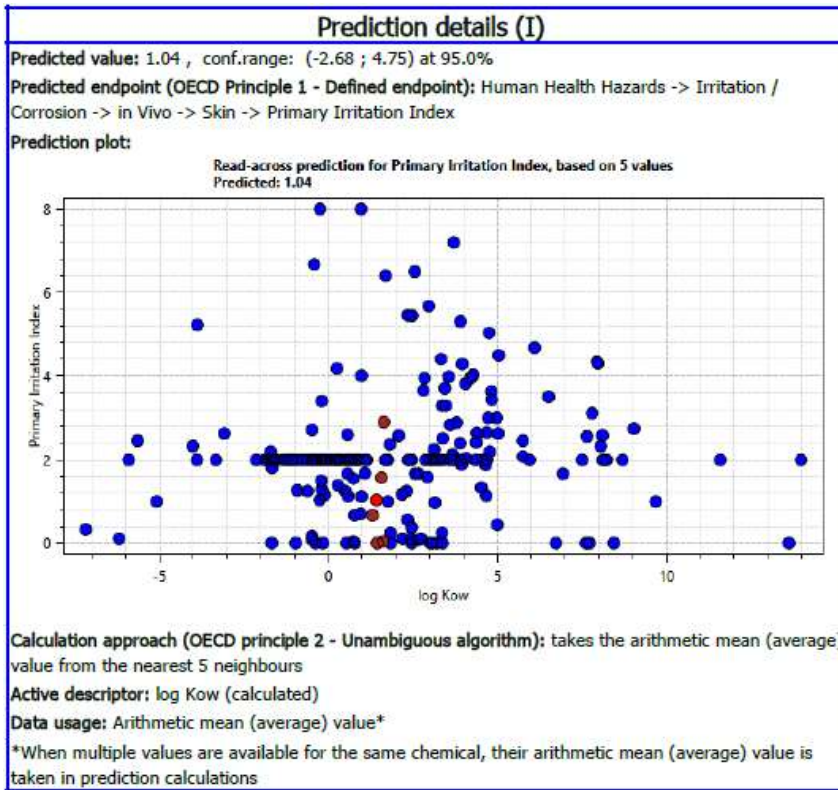
Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



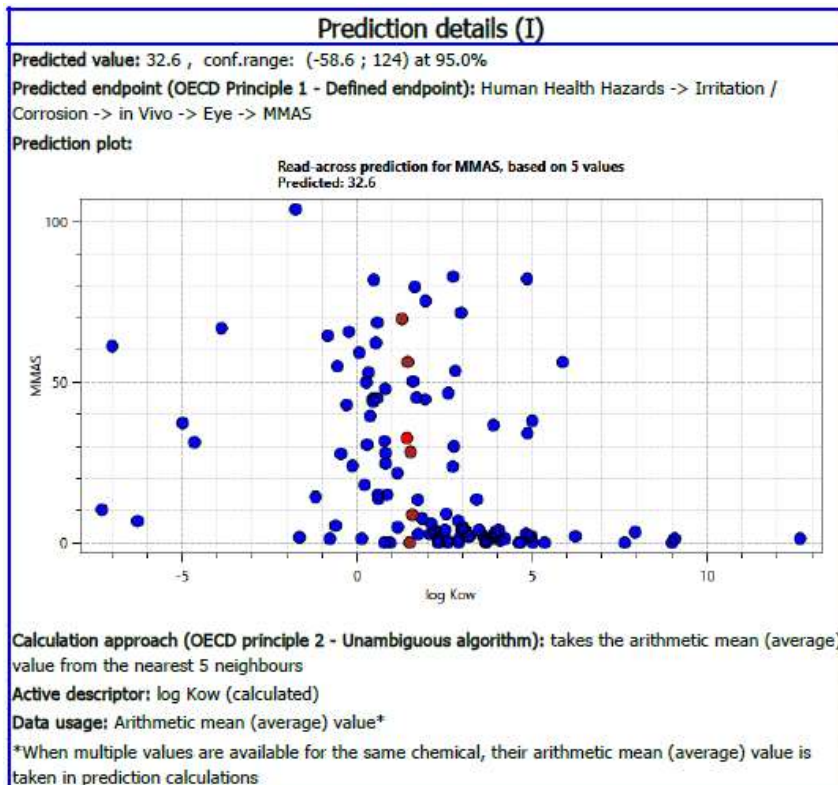
EK 18

N,N-Dihidroksietil-3-amino-4-anisidin QSAR tahmin detayları

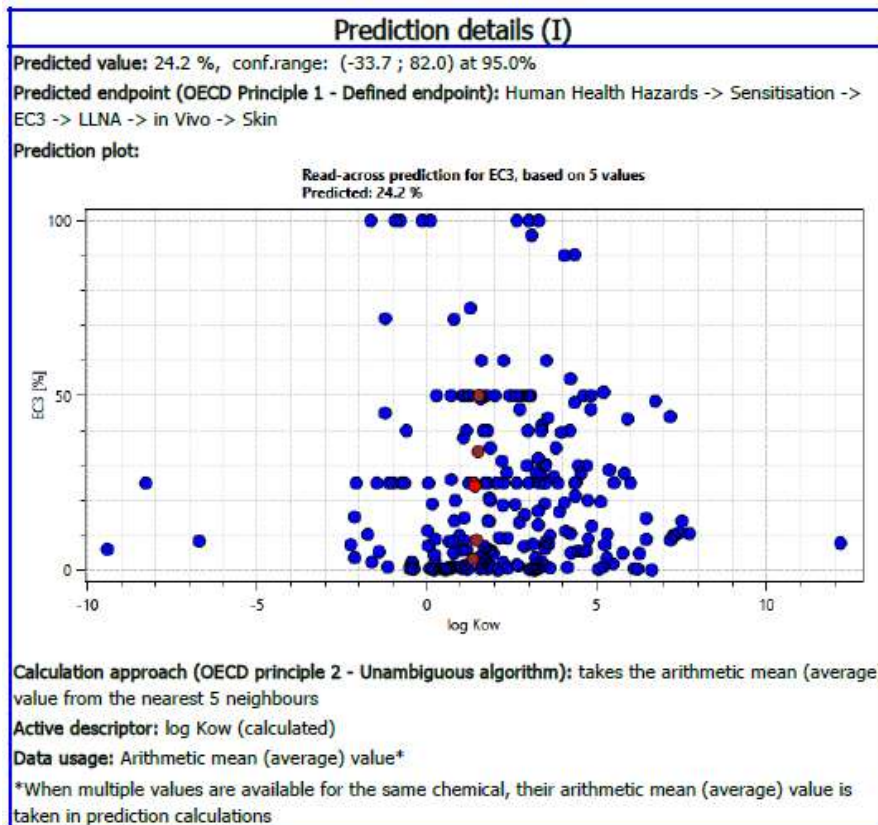
Cilt Tahrişi / Korozyonu



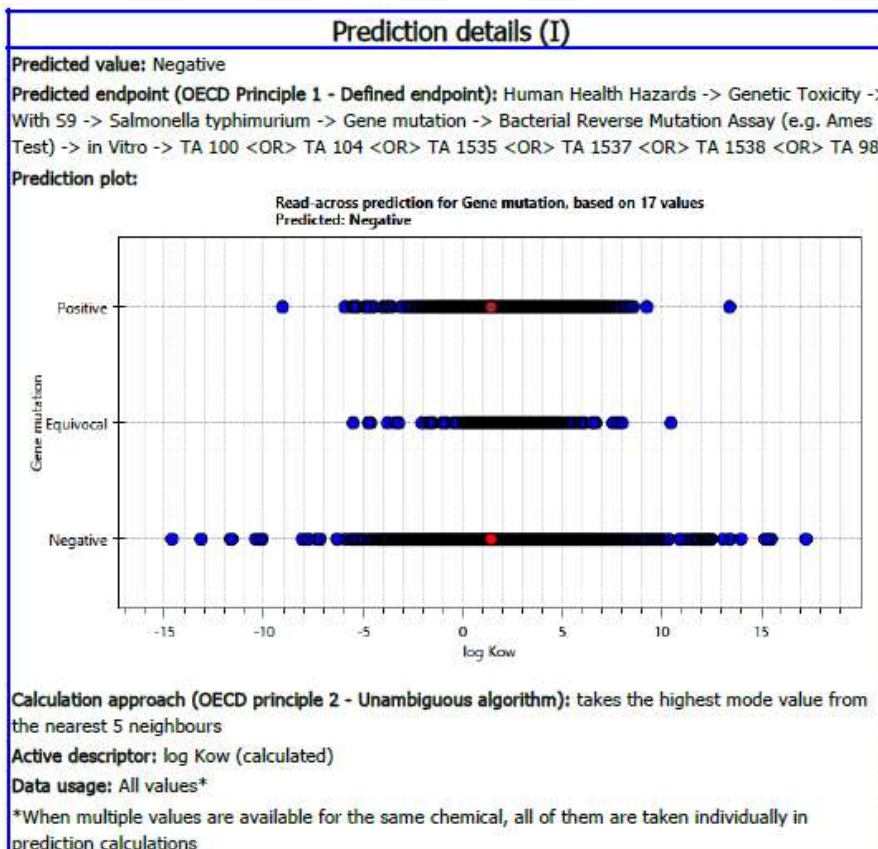
Göz Tahrişi



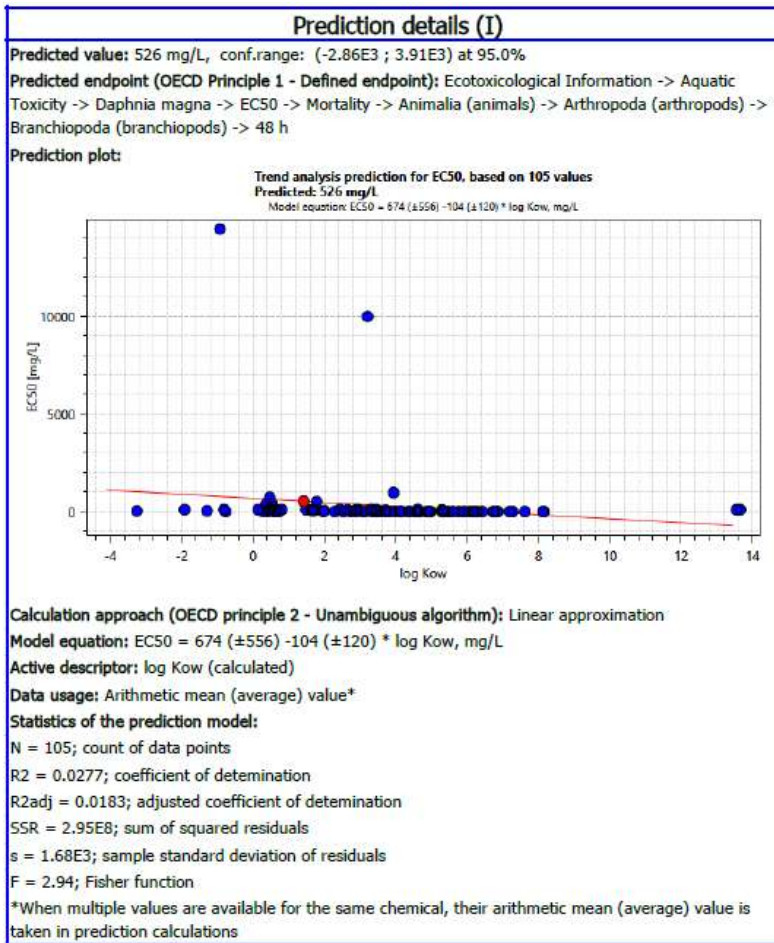
Cilt Hassaslaşması



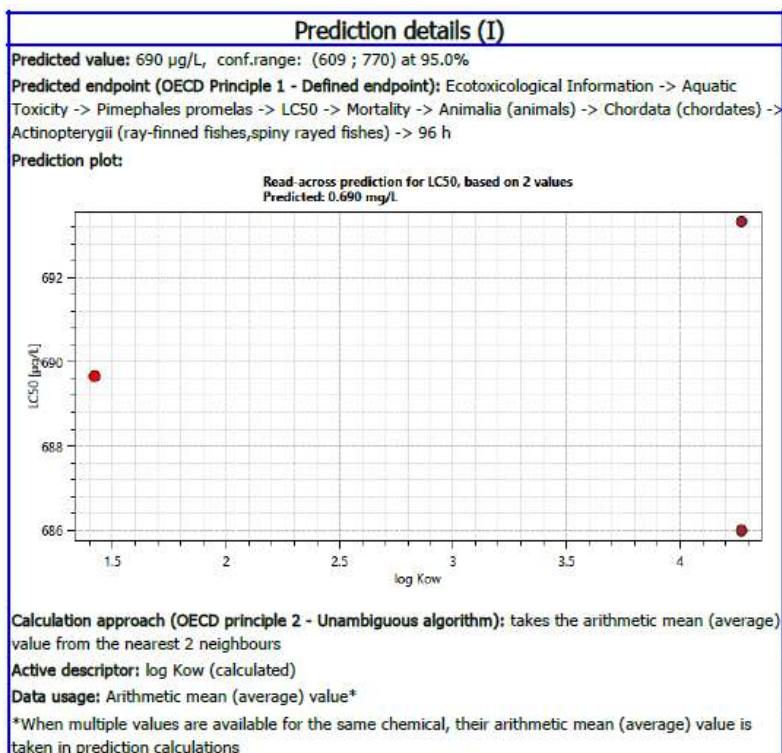
Mutajenlik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



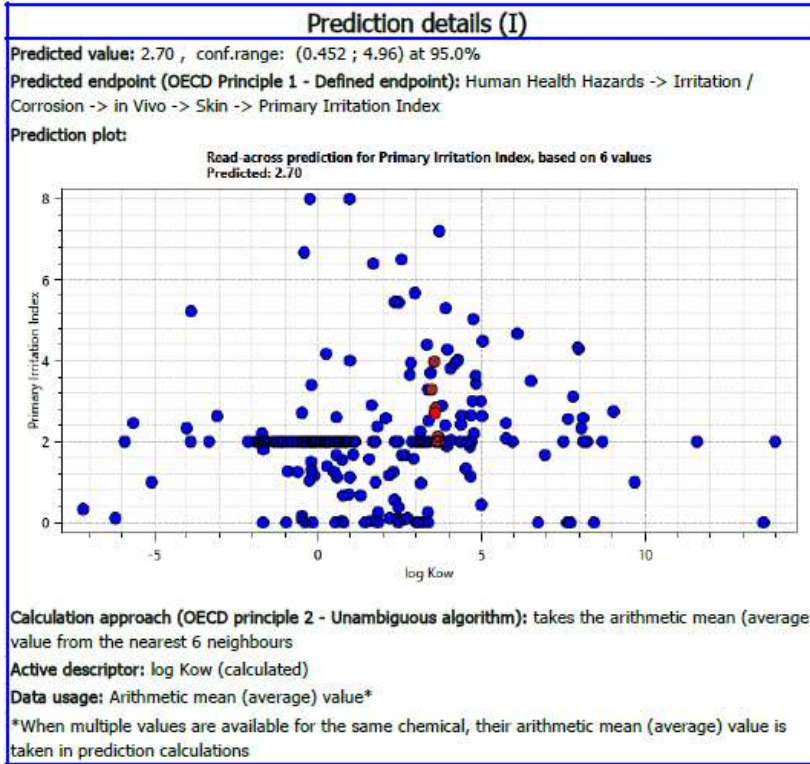
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



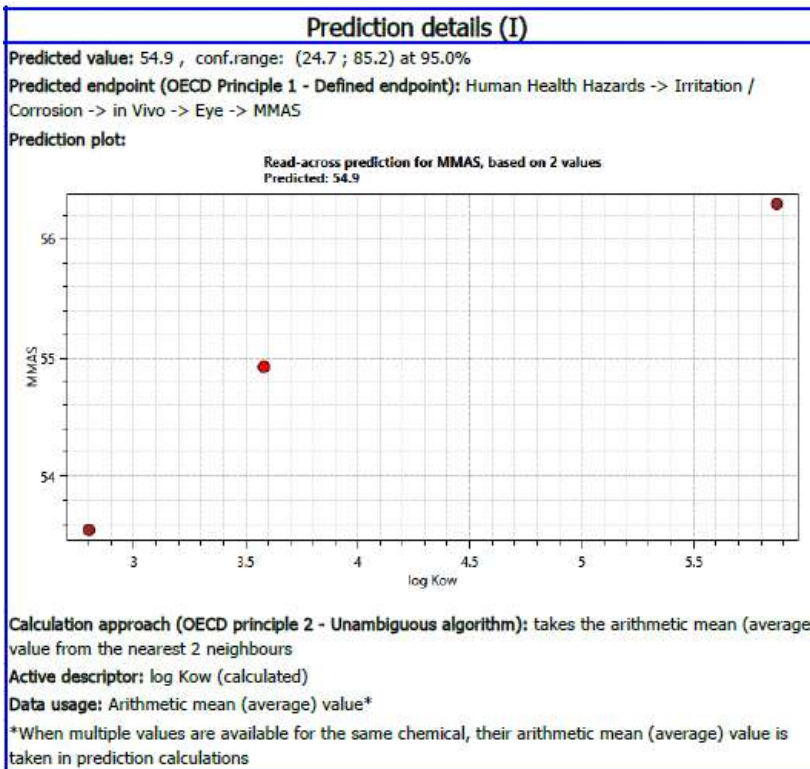
EK 19

N-Benzil,N-Metilanolin QSAR tahmin detayları

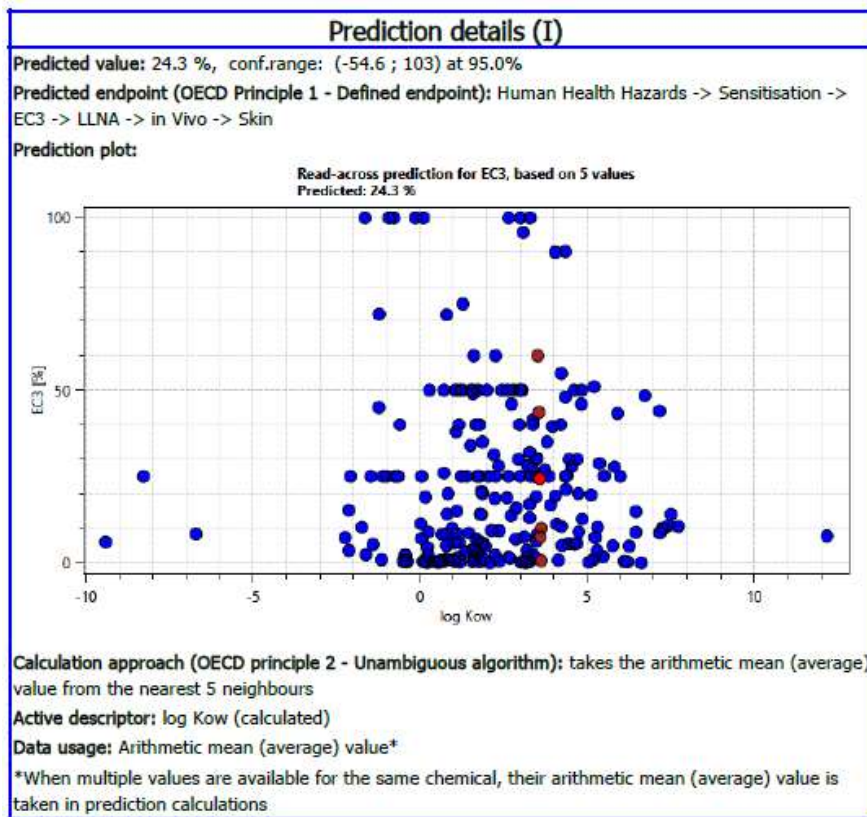
Cilt Tahrişi / Korozyonu



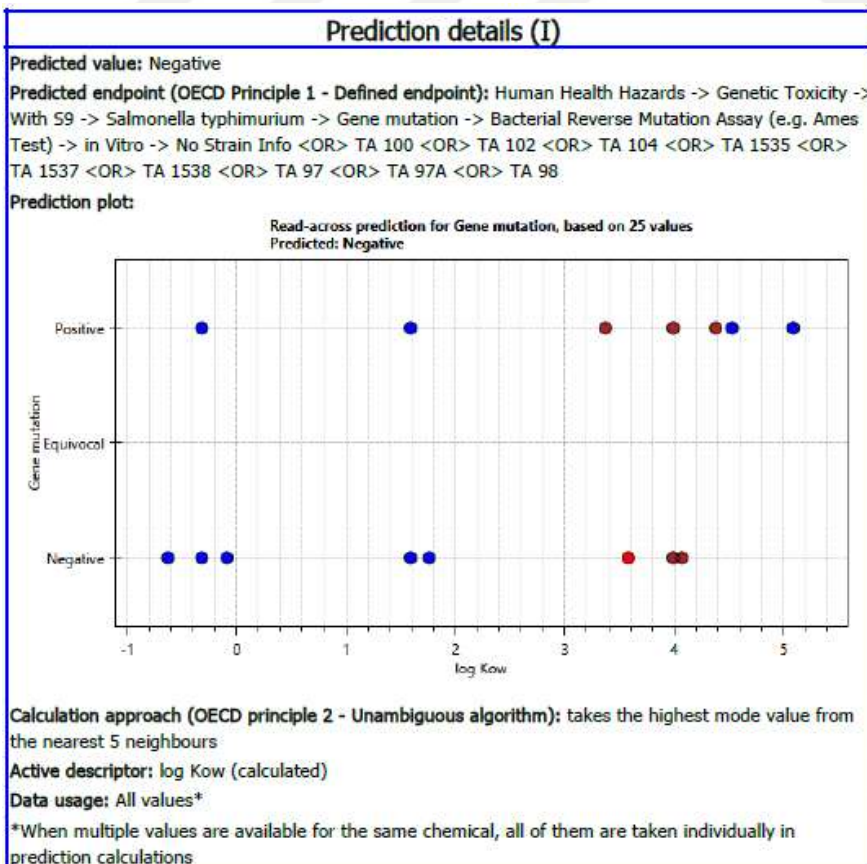
Göz Tahrişi



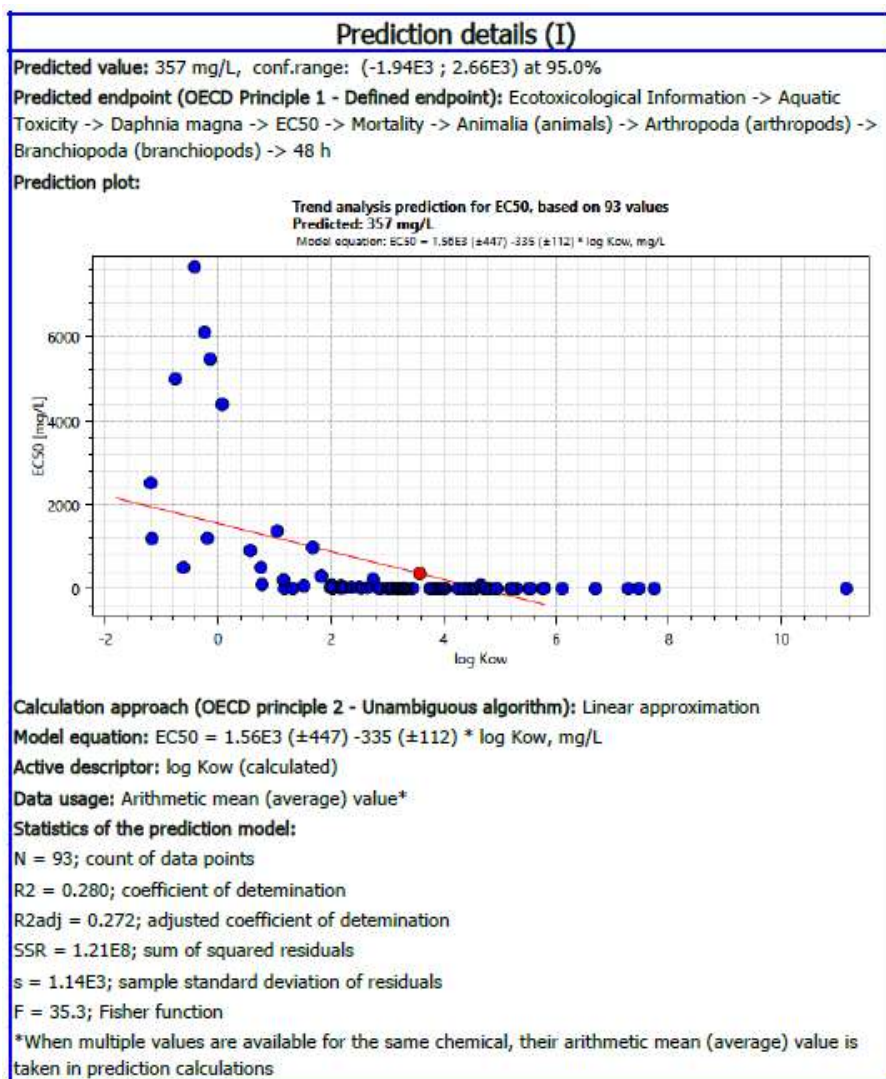
Cilt Hassaslaşması



Mutajeniklik (S9 Varlığında)



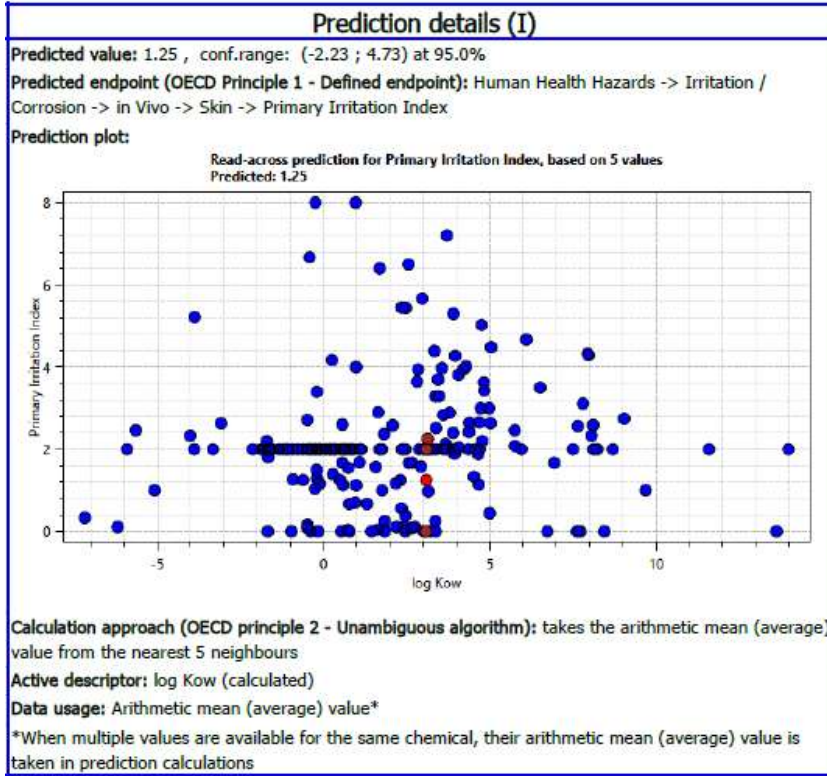
Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



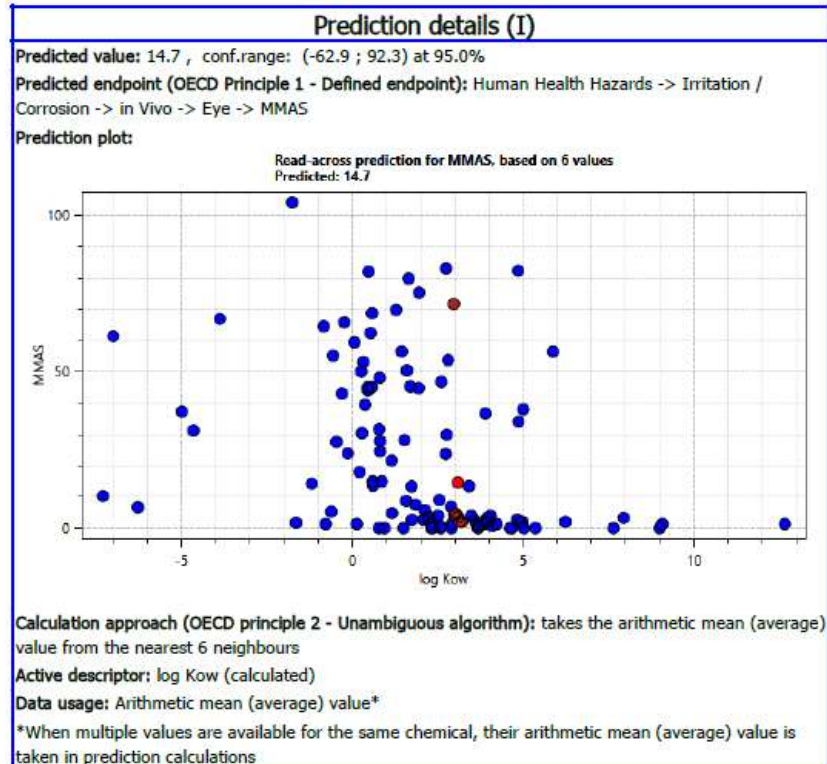
EK 20

N-siyano Etil N-Benzil Anilin QSAR tahmin detayları

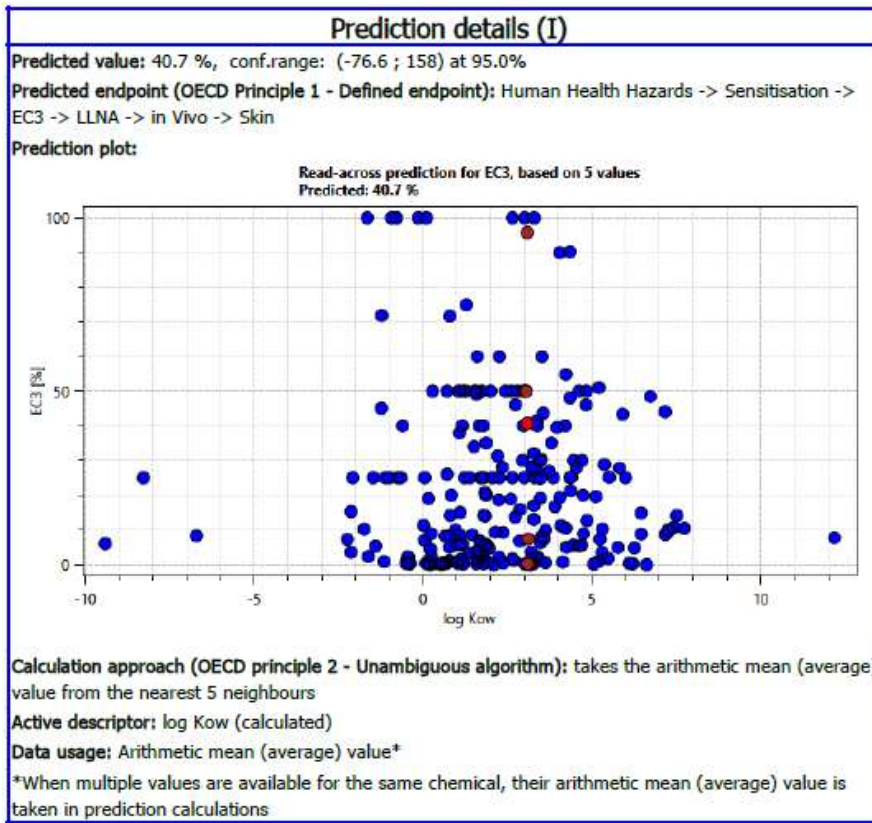
Cilt Tahrişi / Korozyonu



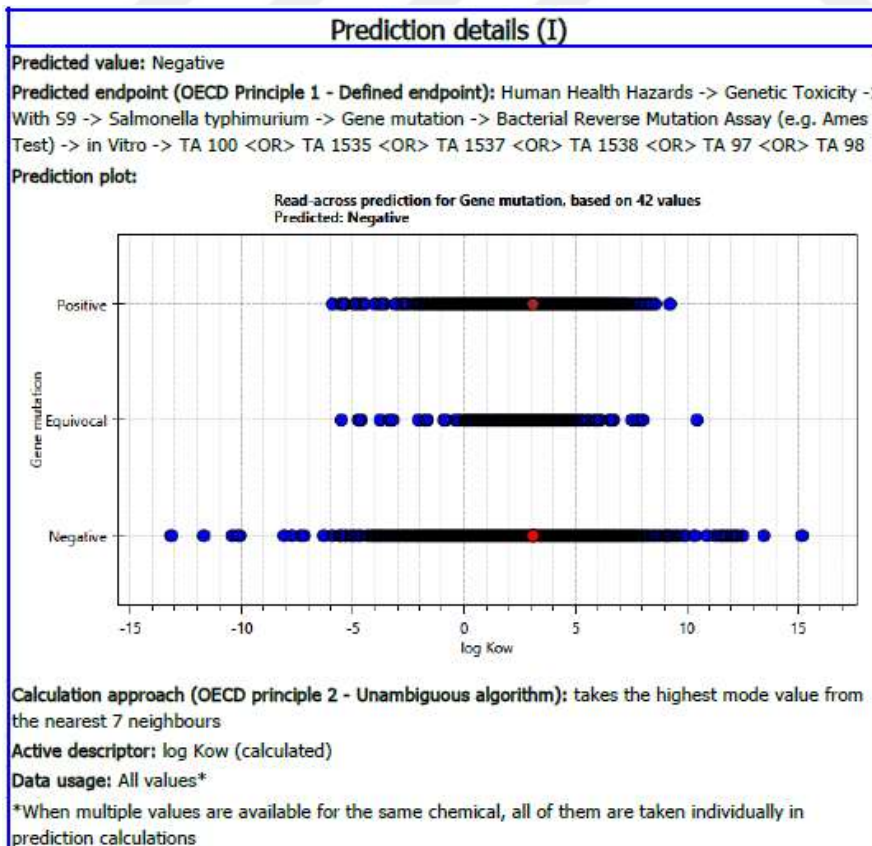
Göz Tahrişi



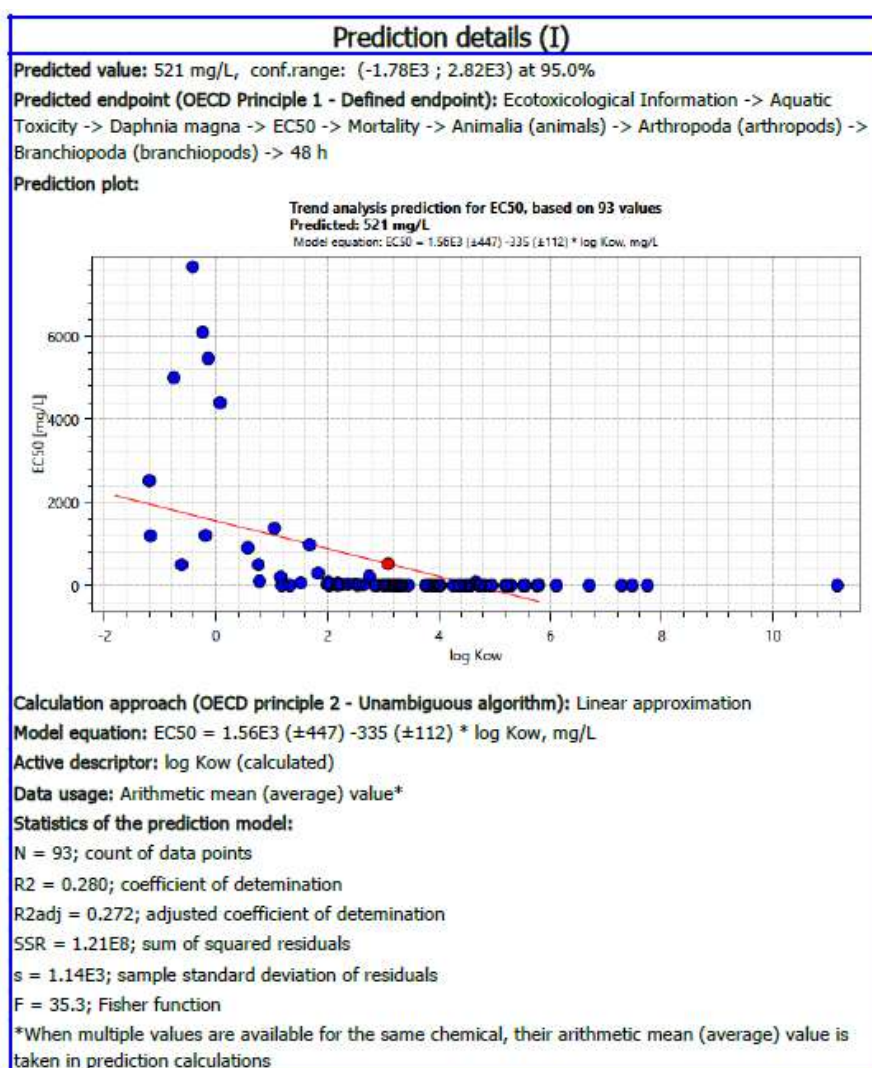
Cilt Hassaslaşması



Mutajeniklik (S9 Varlığında)



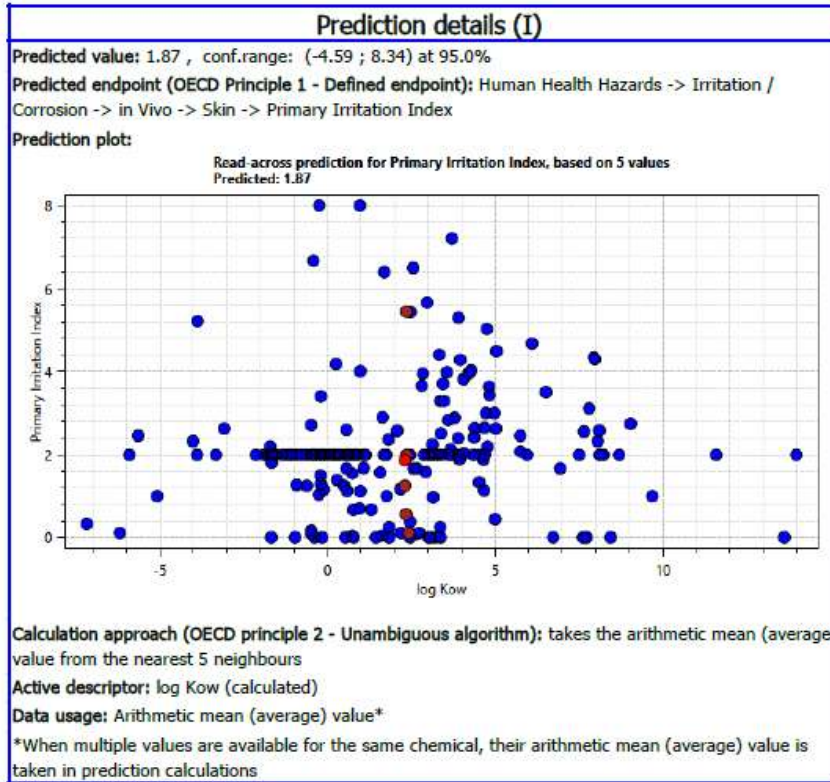
Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



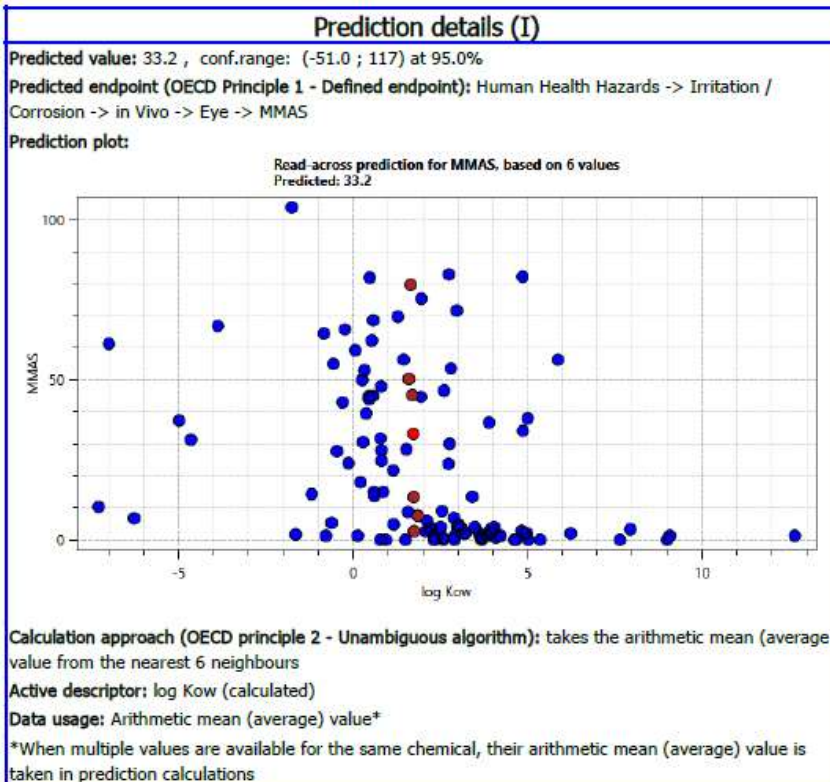
EK 21

N-Siyanoetilasetoksietilanilin QSAR tahmin detayları

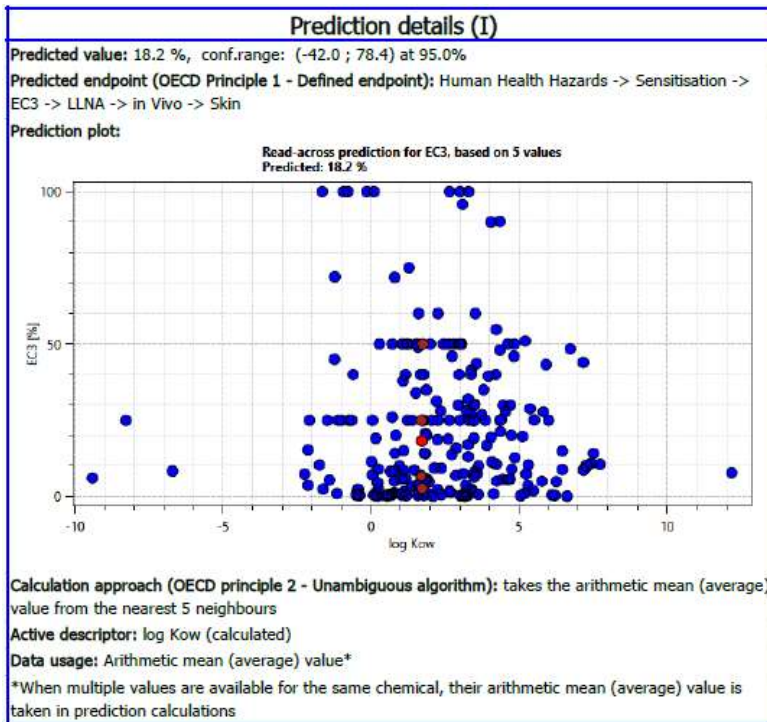
Cilt Tahrişi / Korozyonu



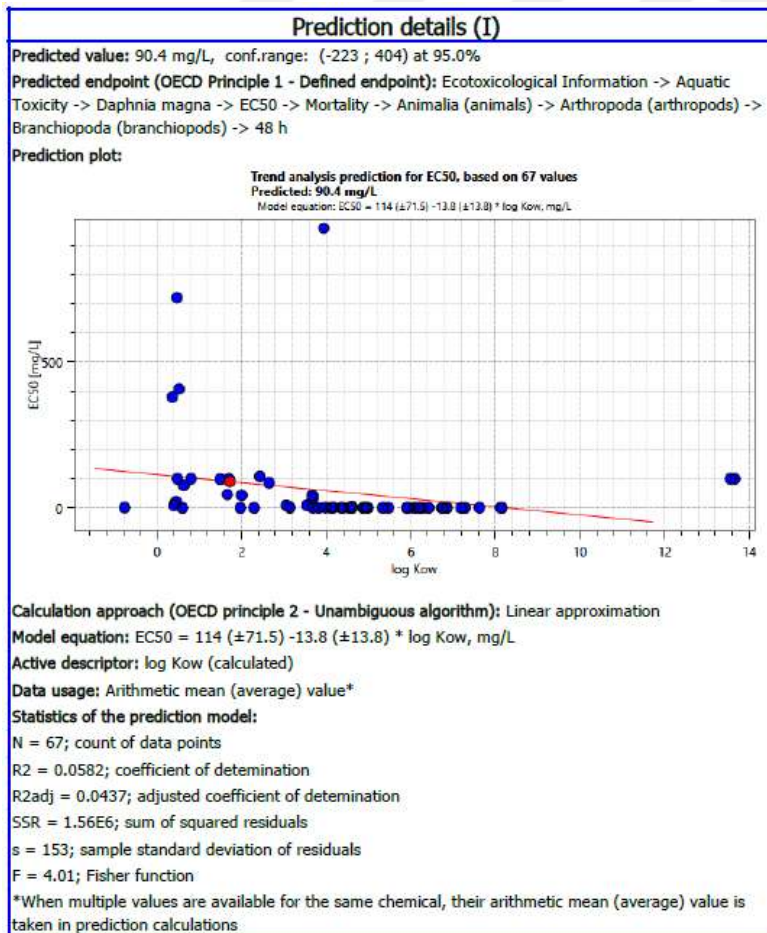
Göz Tahrişi

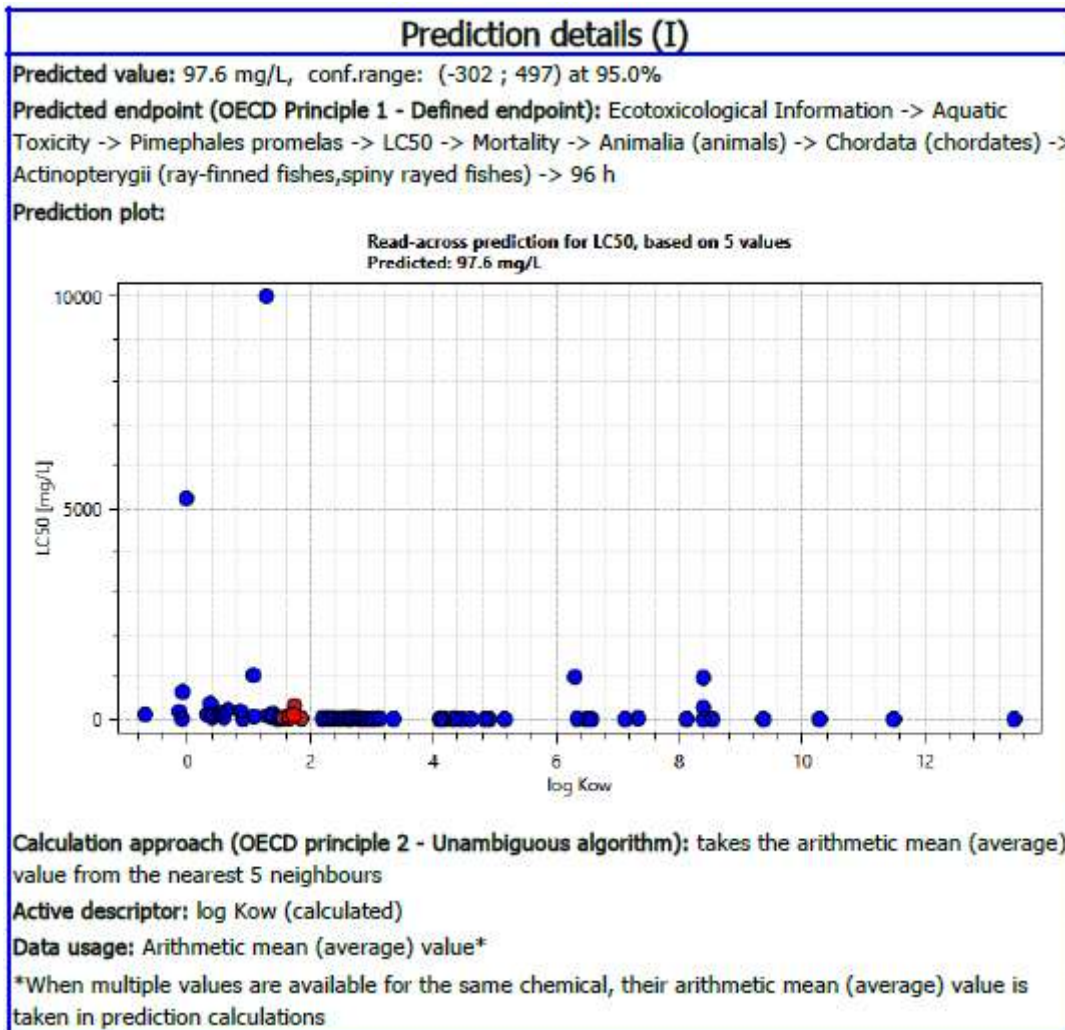


Cilt Hassaslaşması



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi

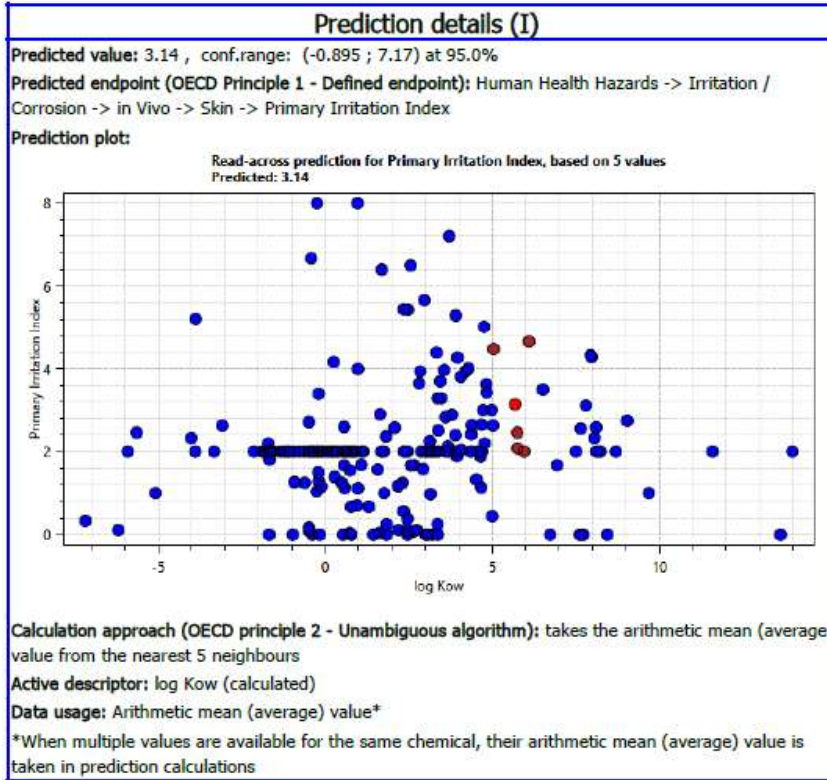




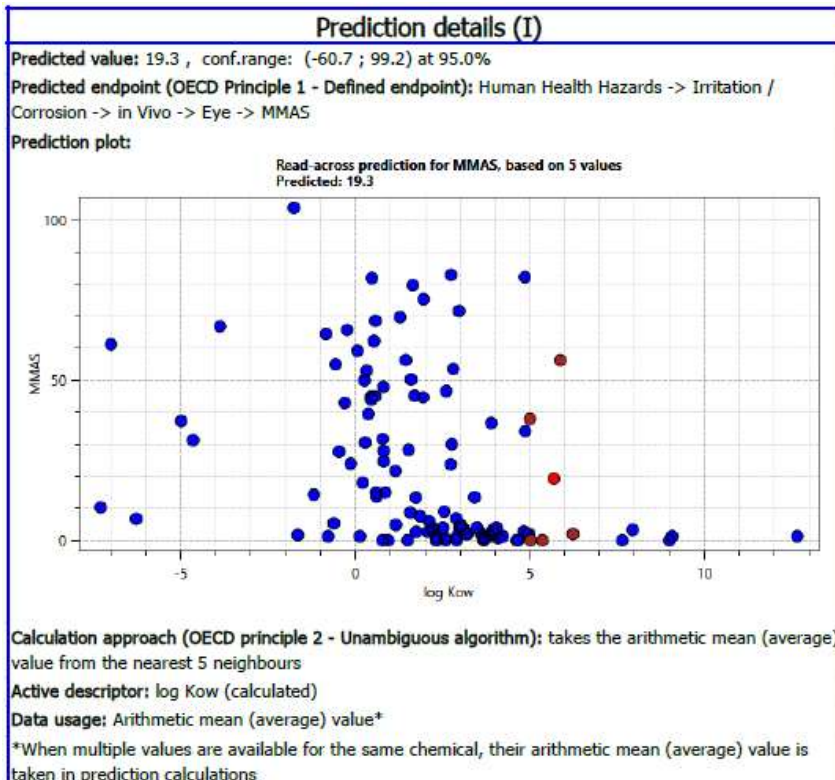
EK 22

Orange 73-1 QSAR tahmin detayları

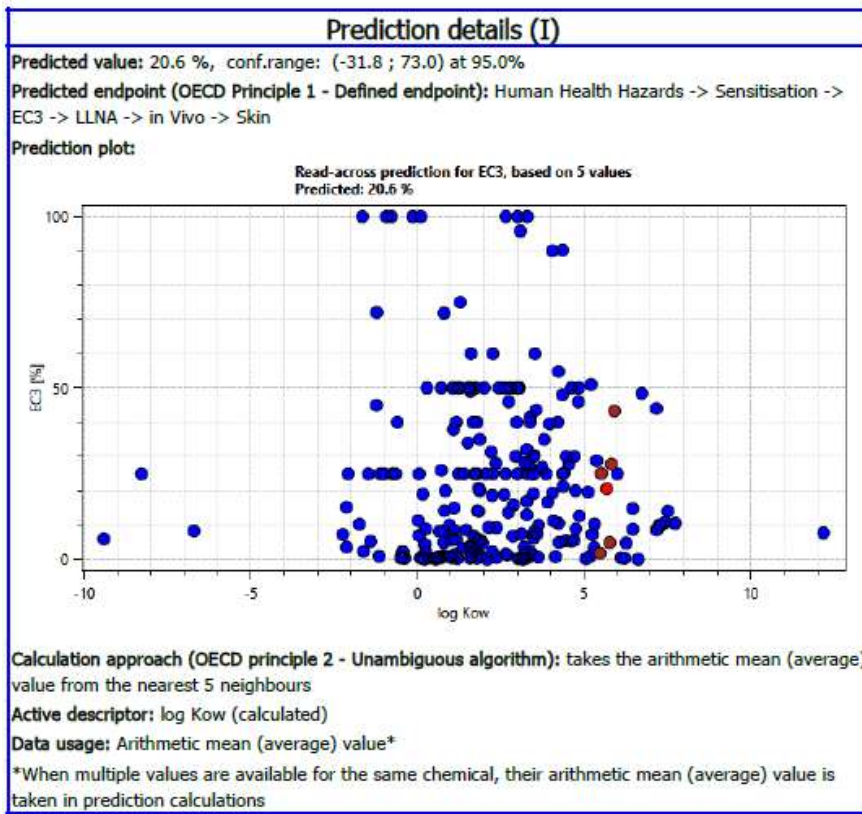
Cilt Tahrişi / Korozyonu



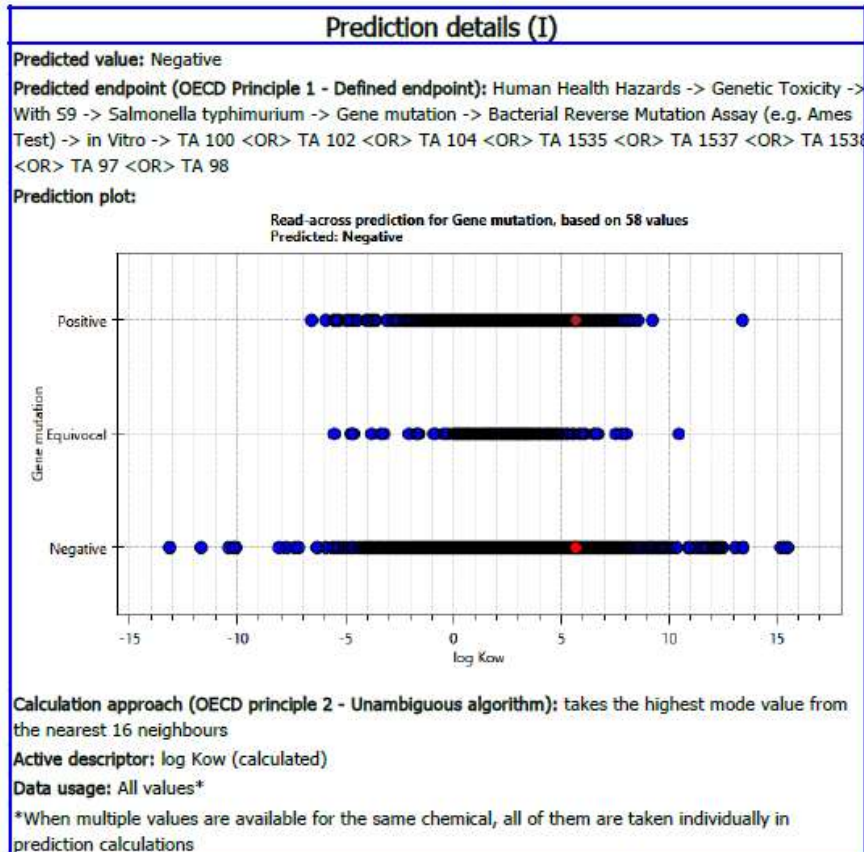
Göz Tahrişi



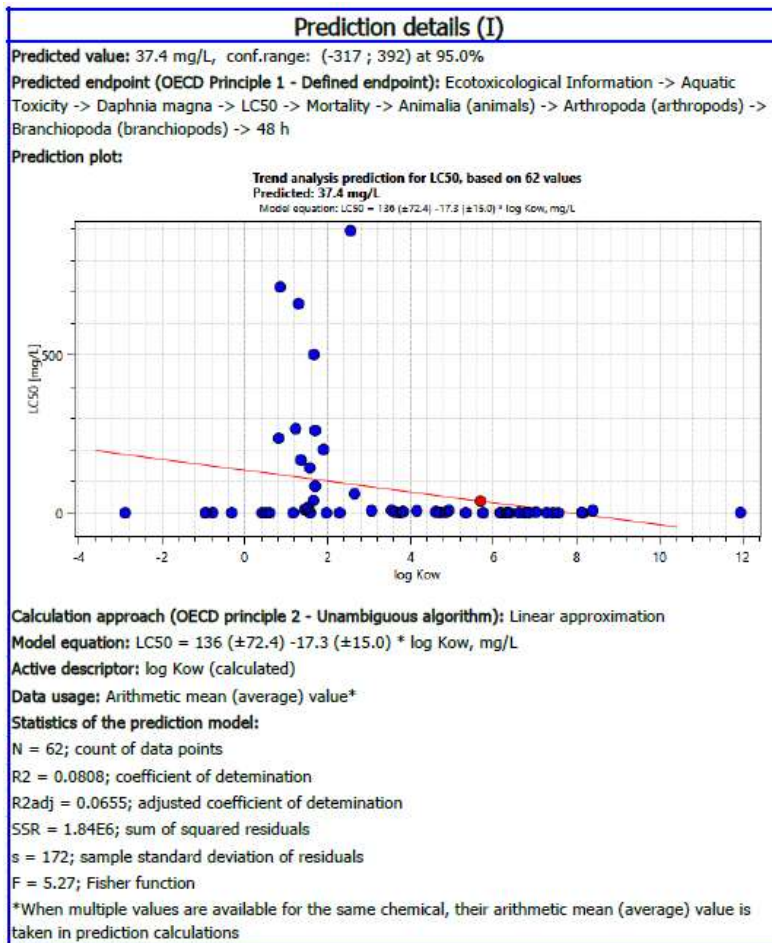
Cilt Hassaslaşması



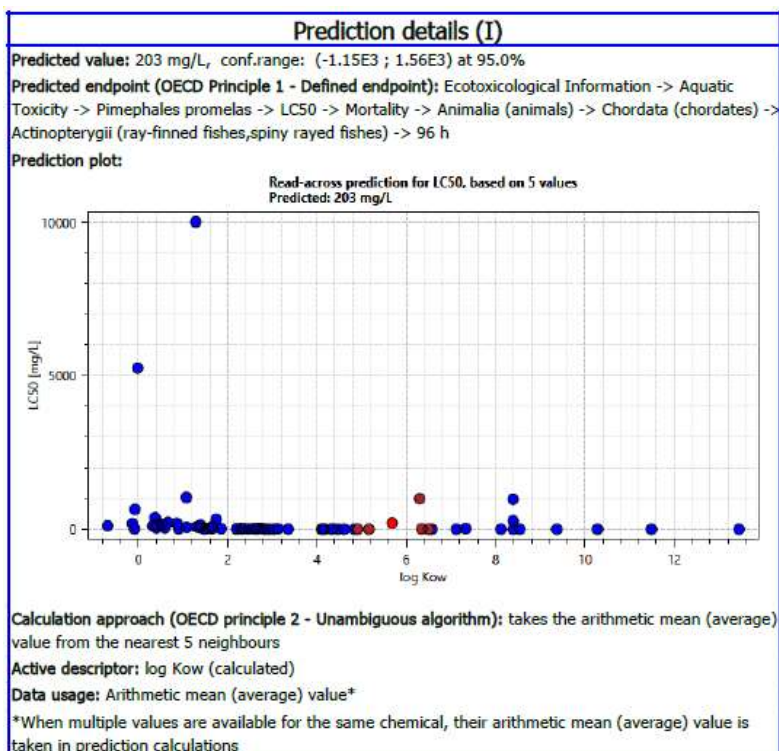
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



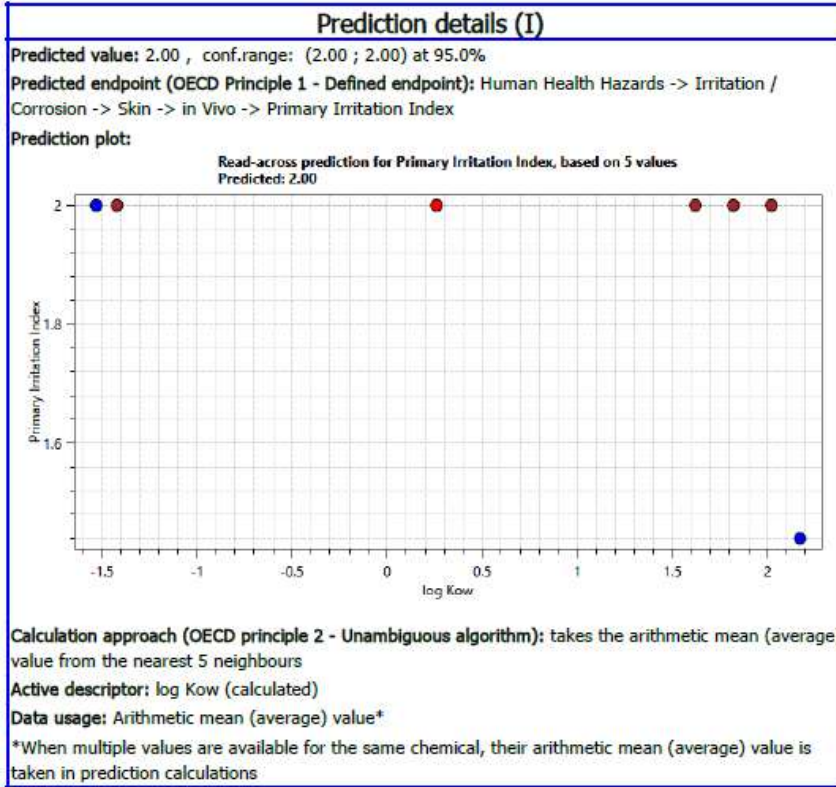
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



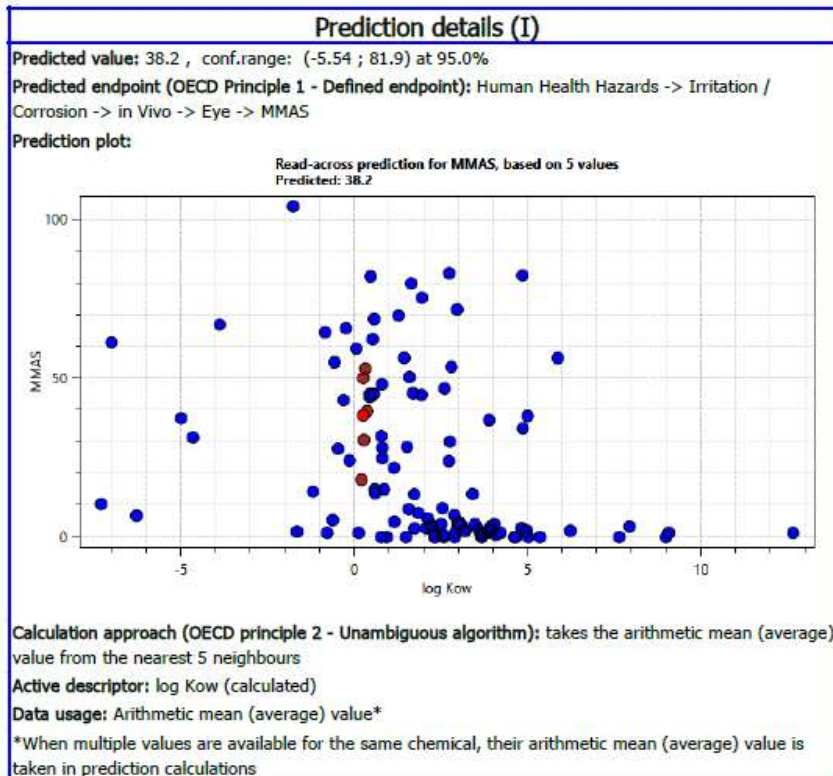
EK 23

p-Asetanisiid, 3'-amino- QSAR tahmin detayları

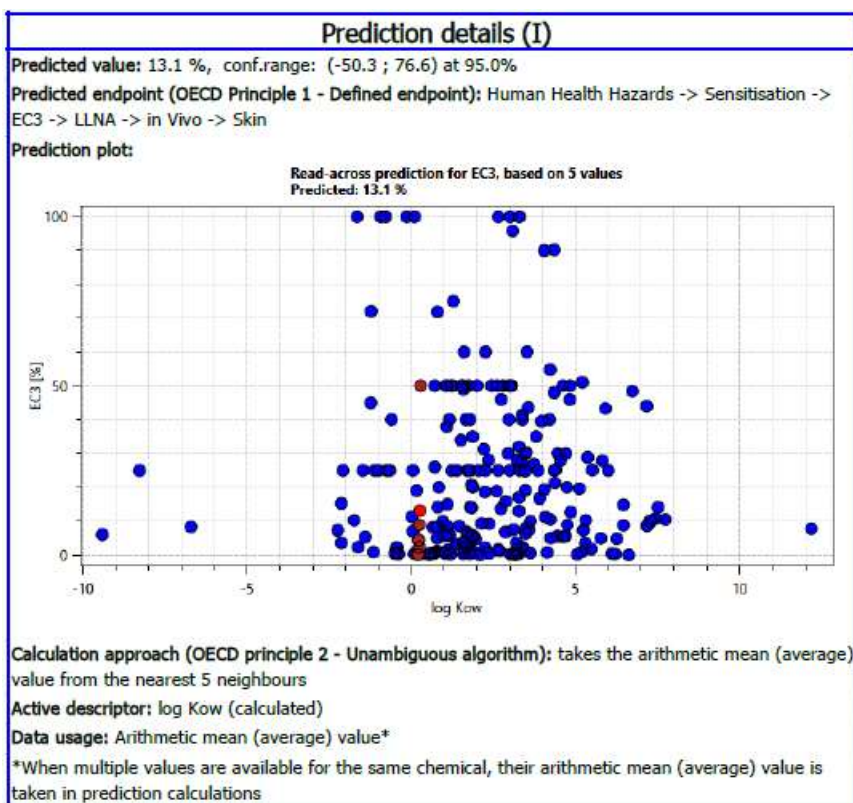
Cilt Tahrişi / Korozyonu



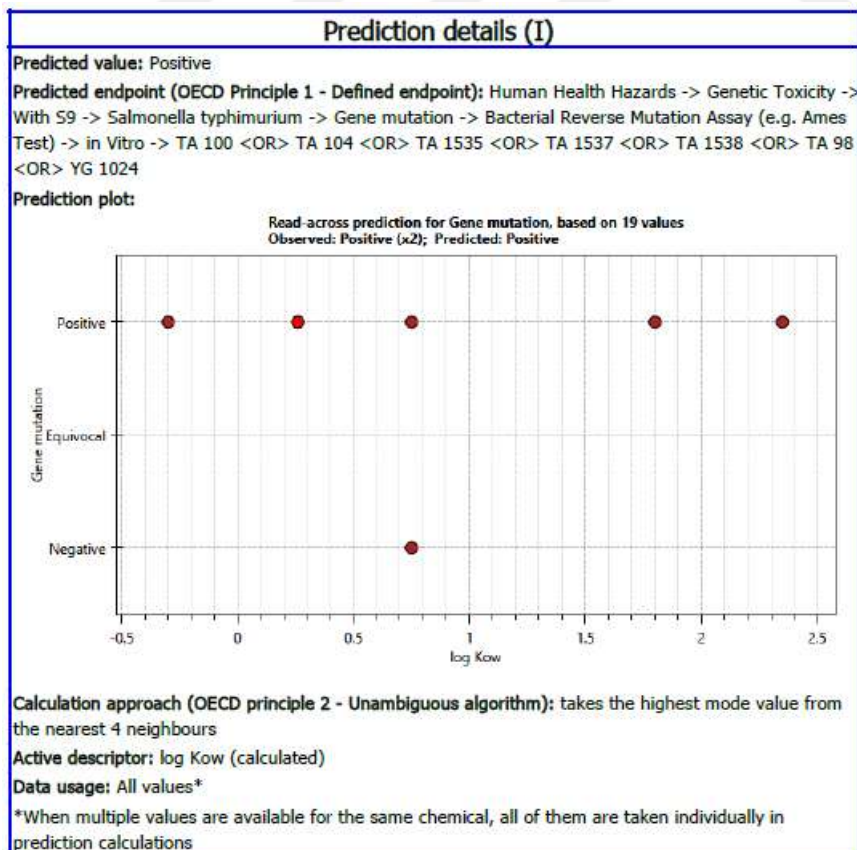
Göz Tahrişi



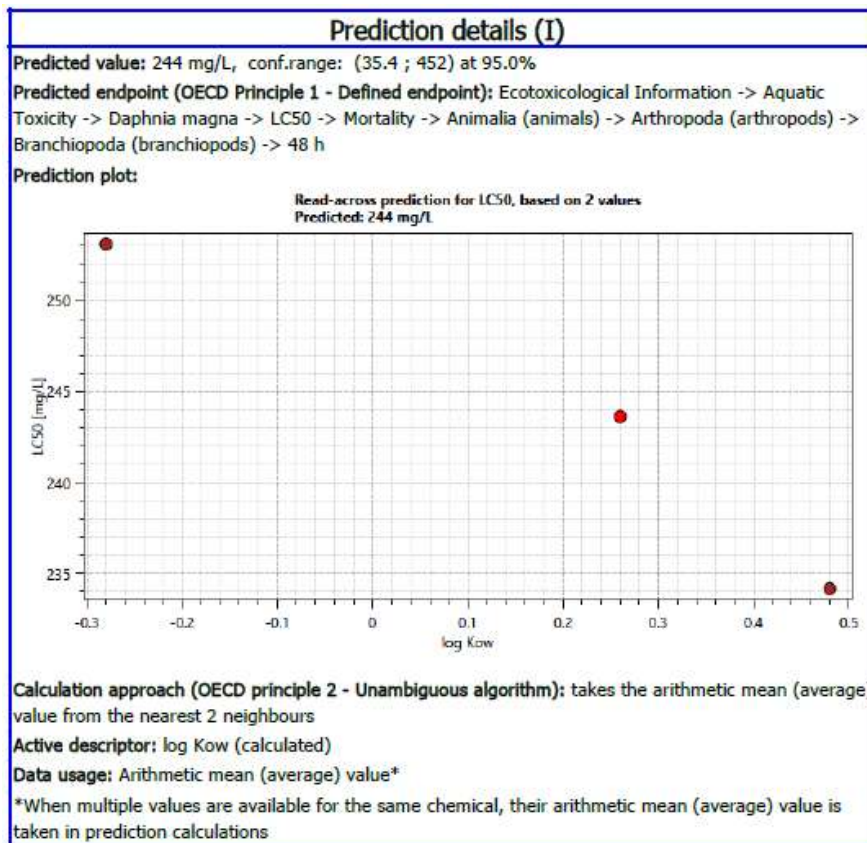
Cilt Hassaslaşması



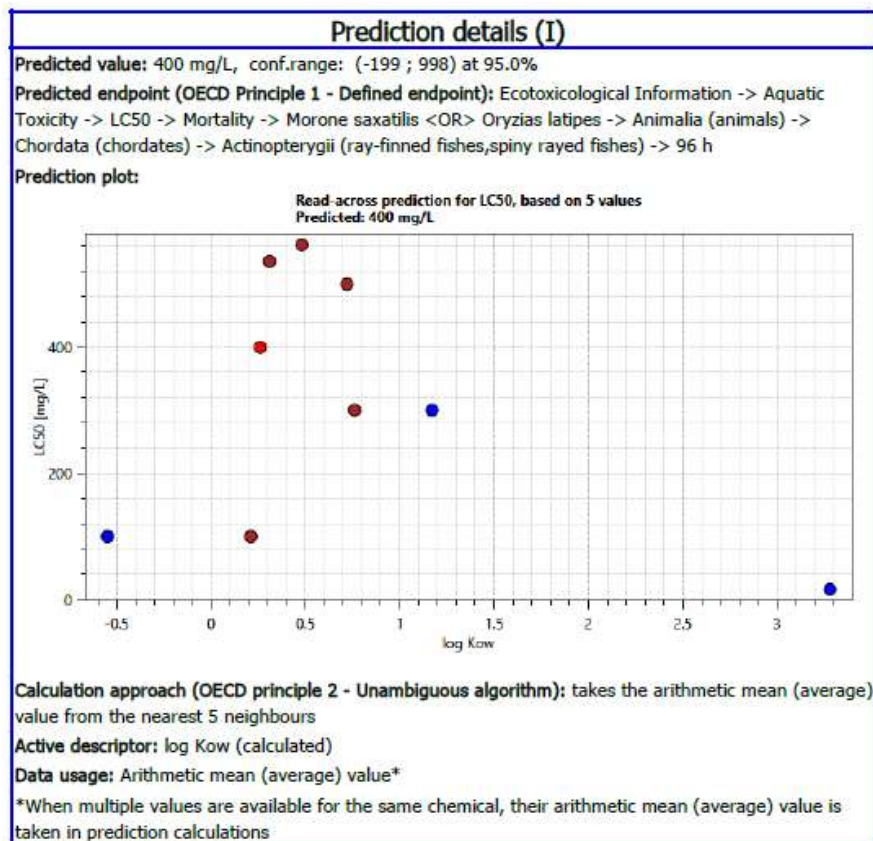
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



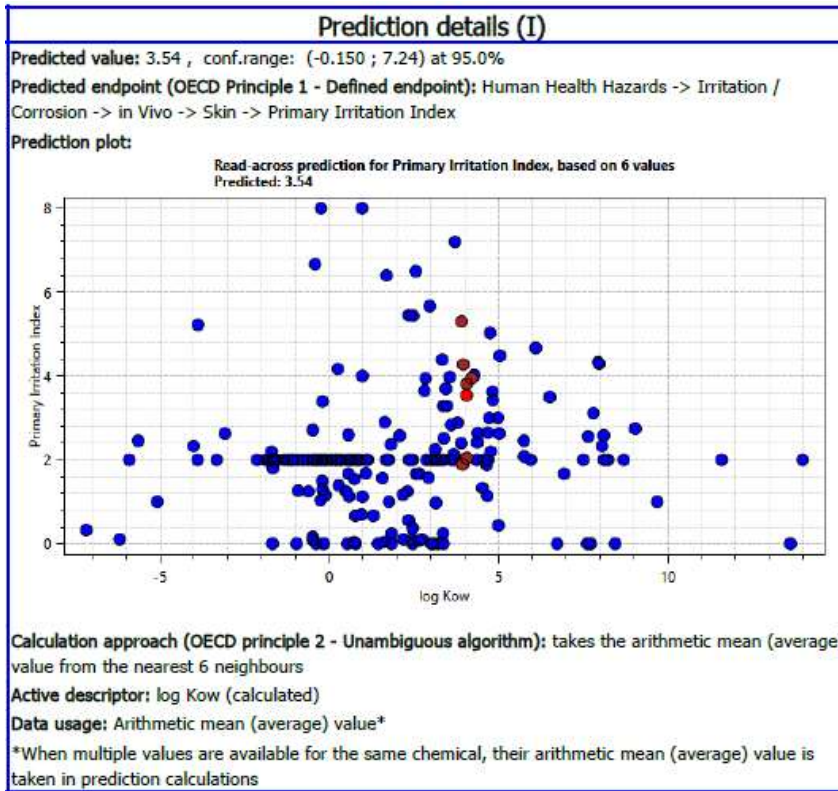
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



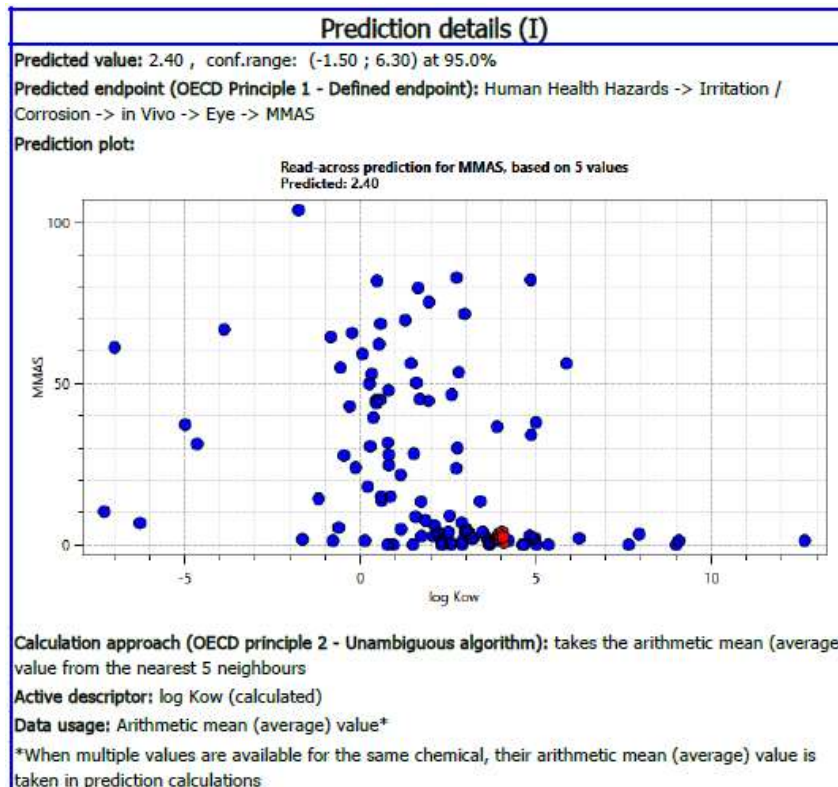
EK 24

Red BS P/C QSAR tahmin detayları

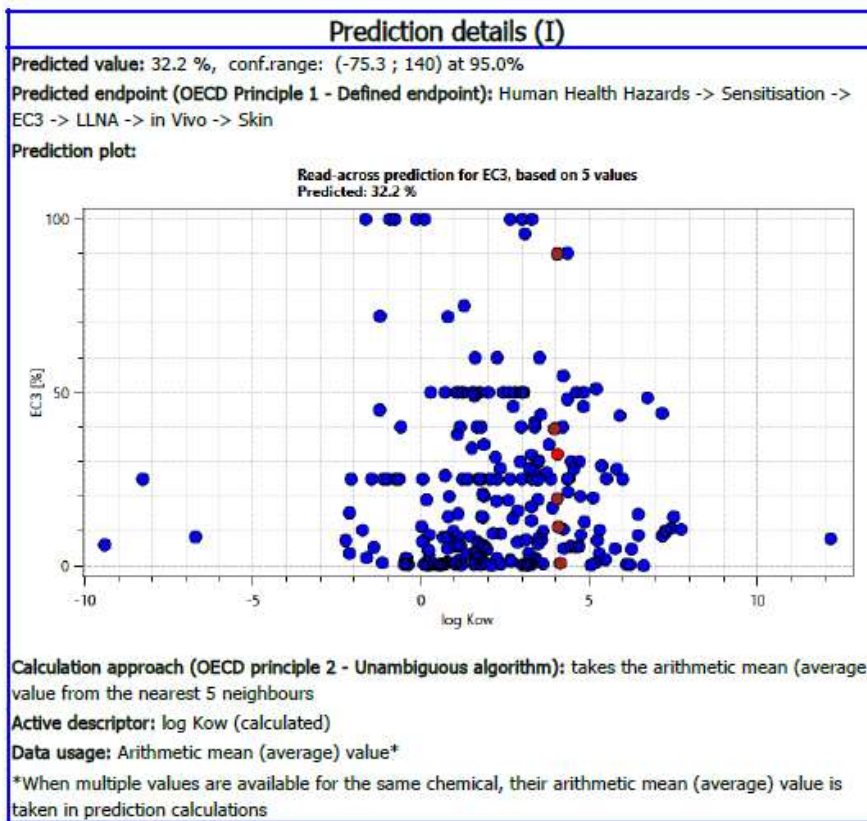
Cilt Tahrişi / Korozyonu



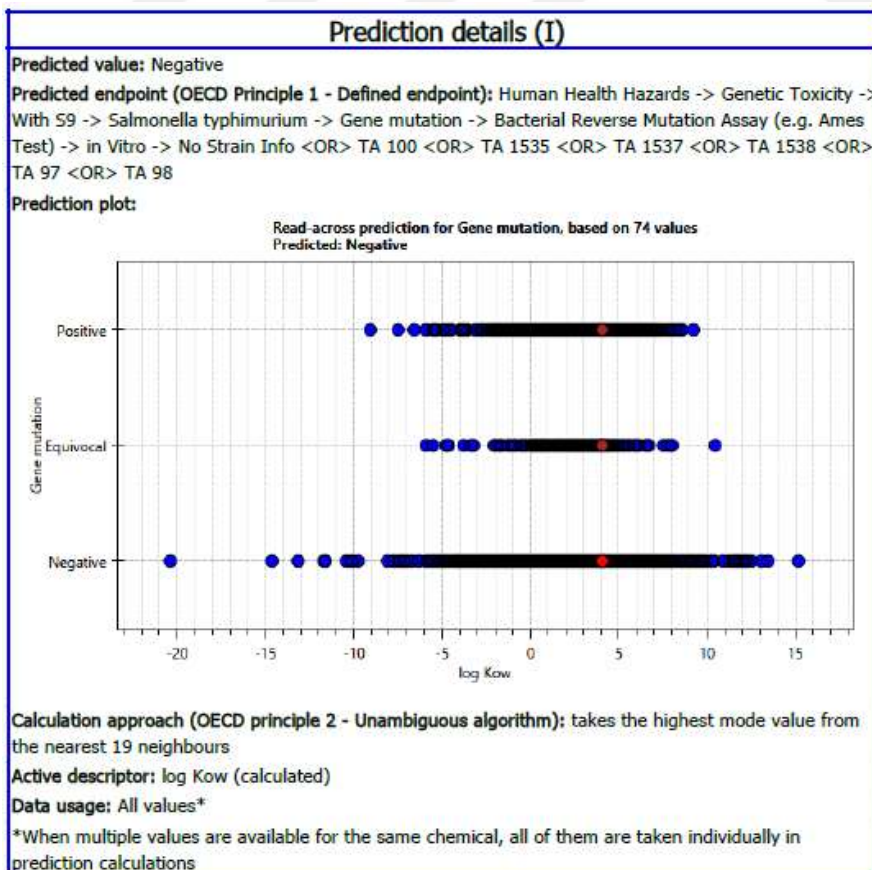
Göz Tahrişi



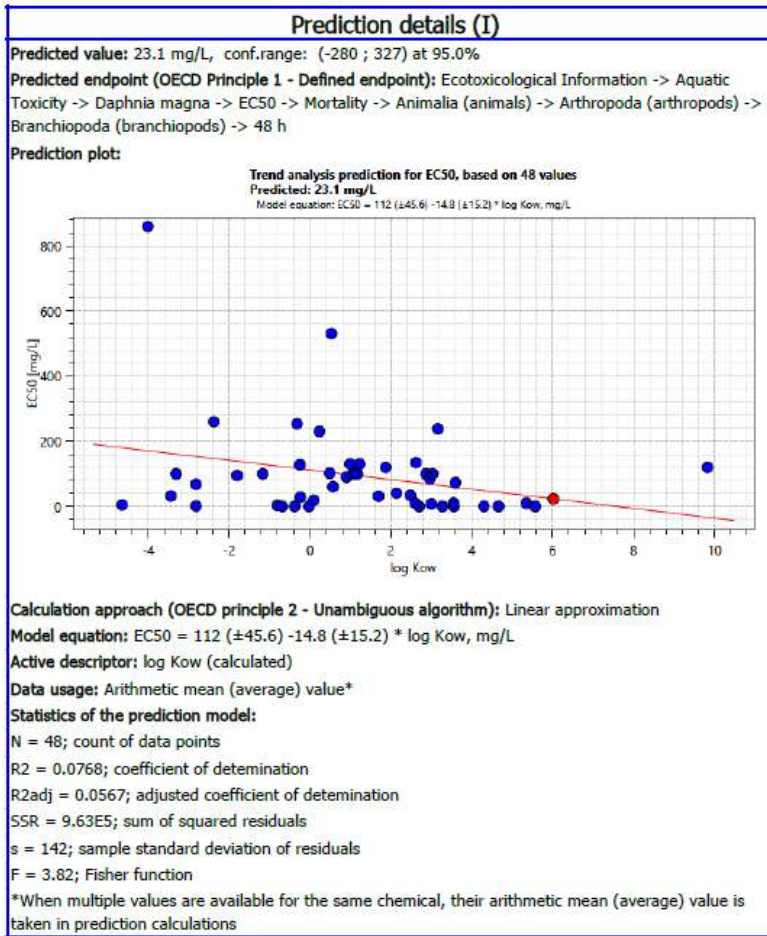
Cilt Hassaslaşması



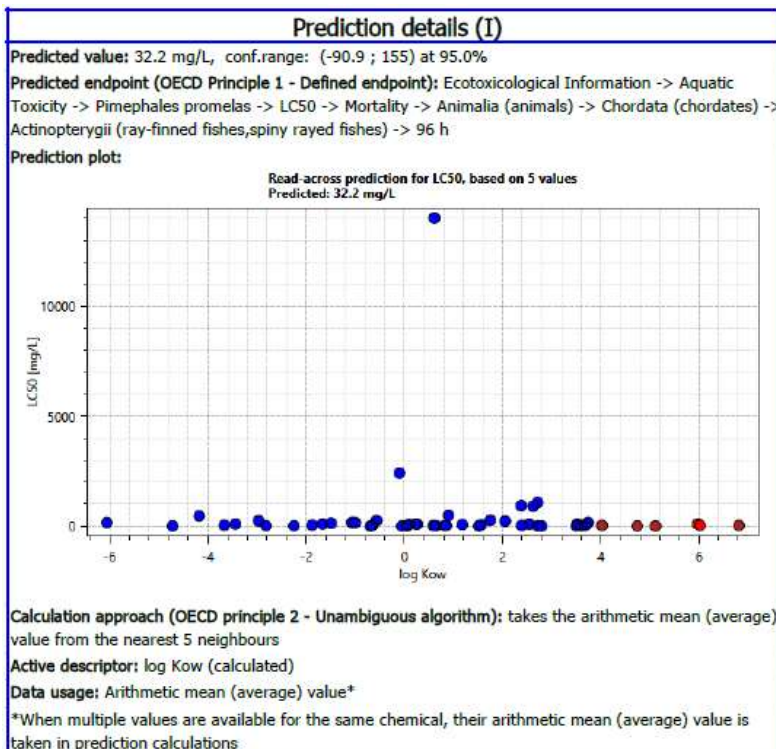
Mutajeniklik (S9 Varlığında)



Daphnia'da Akut Su Toksisitesi



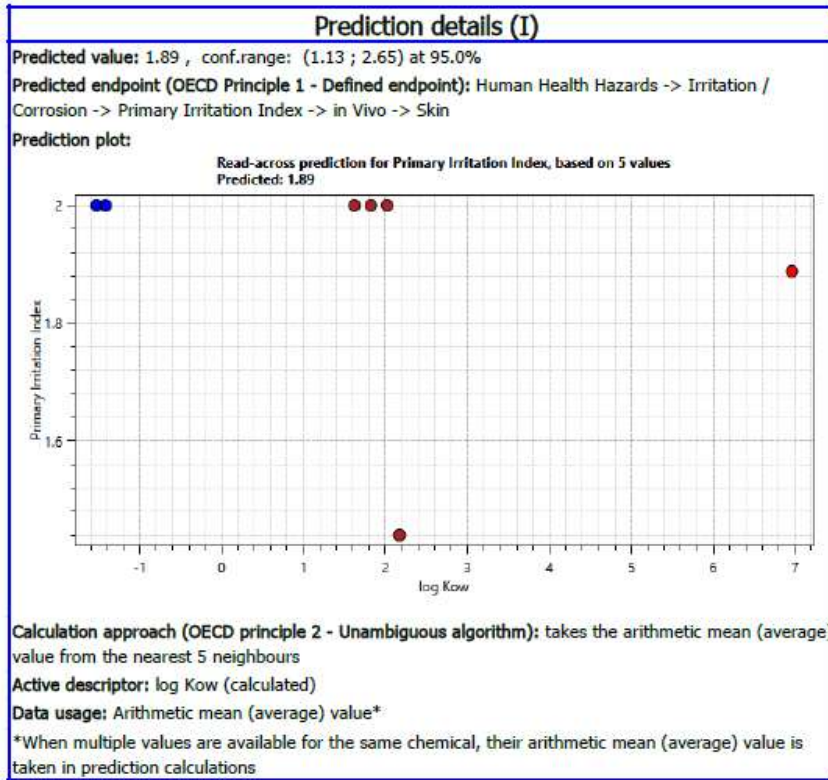
Balıklarda Akut Su Toksisitesi



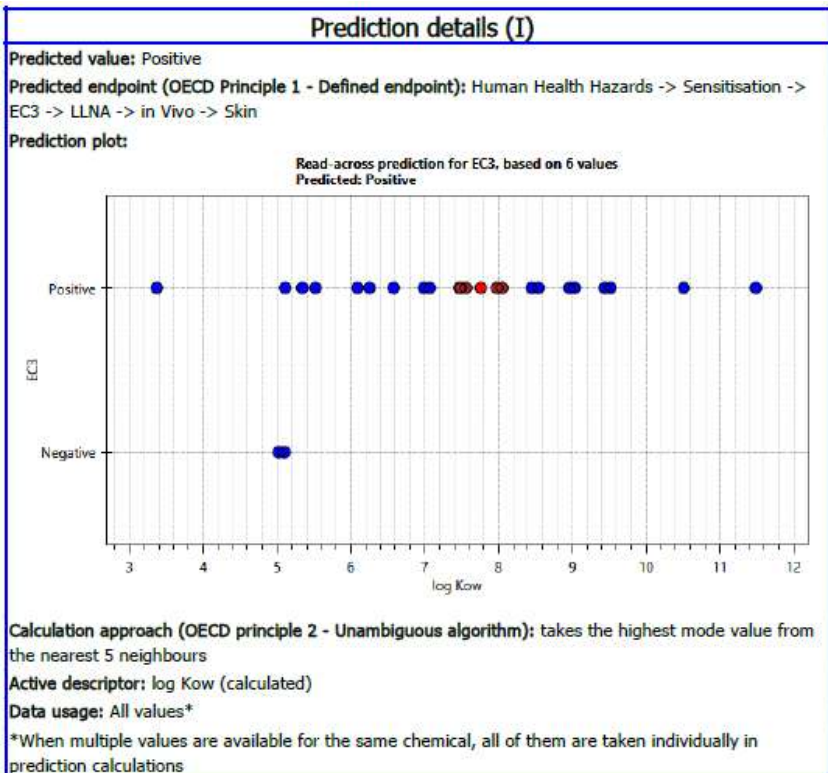
EK 25

Dispers Yellow 27 QSAR tahmin detayları

Cilt Tahrişi / Korozyonu



Cilt Hassaslaşması



ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Tekirdağ' ın Süleymanpaşa ilçesinde doğdu. 2007 yılında Tekirdağ Anadolu Lisesini Bitirdi. 2012 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü bitirdi. 2013 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalına Yüksek Lisans Öğrencisi olarak kabul edildi. Yüksek lisans döneminde biri ilaç alanında yüksek lisans bursu olmak üzere 3 projede yer aldı:

- TUBITAK 1002-212T235: Kantaron Flavonoidlerinin MAO-A Enzimine Bağlanma Özelliklerinin Moleküler Doking Yöntemi ile İncelenmesi/ Bütçe: 30.000 TL
- BAP 014 D09 601 002-716: Kantaron Flavonoidlerinin MAO-A İnhibitör Aktivitesinin Deneysel Yöntem ile Belirlenmesi/ Bütçe: 12.600 TL
- TUBITAK 2210-C Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Tezi Bursu(İlaç) / Bütçe: 12.000TL

Yüksek lisans tez döneminde ayrıca 3 kongrede sözlü ve poster sunumu yaptı.

- Kantaron Flavonoidlerinin MAO-A Enzimine Bağlanma Modlarının Teorik Olarak İncelenmesi, 2.Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, Kars [Sözlü Sunum]
- Explanation of Binding Mode of Hypericum Flavonoids with MAO-A Enzyme, 2. International BAU Drug Design, İstanbul Kuersetin Molekülünün Yapısal Analizinin Teorik Yöntemlerle Araştırılması,
- 1. Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, Van

2016 yılında başarı ile yüksek lisansını tamamlayarak aynı yılda Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalında Doktora eğitimine başladı. 2016 yılı Temmuz ayı itibariyle özel bir tekstil boyaları ve kimyasalları firmasında Yönetim Sistemleri Uzman yardımcısı olarak göreve başladı. 2019 yılı sonunda Regulatory Affairs Uzmanı olarak aynı özel firmada atandı ve halen bu pozisyonda çalışmaktadır.