

## AKRİLONİTRİL

## ACRYLONITRILE

**Gülin GÜVENDİK İ. İpek BOŞGELMEZ**

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

06100 Tandoğan/ANKARA

### ÖZET

*Önemli bir endüstriyel monomer olan akrilonitril, akrilik elyaf, polimer, reçine, plastik üretiminde ve bir kimyasal ara ürün olarak, geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu derlemede, insan sağlığı ve çevre açısından önemli olan akrilonitrilin özellikleri, üretim ve kullanımı, maruziyet kaynakları, kemobiyokinetiği, metabolizması ve toksisitesi üzerinde durulmuştur.*

**Anahtar kelimeler:** Akrilonitril, maruziyet, kemobiyokinetik, metabolizma, toksisite

### ABSTRACT

*Acrylonitrile, an important industrial monomer, is used widely, on a large scale, in the manufacture of acrylic fibers, polymers, resins, plastics and as a chemical intermediate. In this study, properties, production, uses, sources of exposure, chemobiokinetic, metabolism and toxicity of acrylonitrile, which is important for both human health and environment, is reviewed.*

**Keywords:** Acrylonitrile, exposure, chemobiokinetic, metabolism, toxicity

### GİRİŞ

Akrilonitril, akrilik elyaf, reçine ve plastikler gibi çeşitli organik ürünlerin sentezinde, yaygın olarak kullanılan bir monomerdir. Doğal bir madde olmayan akrilonitril, endüstriyel amaçlarla, önemli miktarda üretilmektedir (1995'te 4.6 milyon ton). Üretim, depolama ve taşıma sırasında sızıntı olmadığı takdirde, çevrede yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmamıştır. Ancak, sigara dumanı ve motorlu taşıt egzozunda akrilonitrilin varlığı, insan sağlığı yönünden, önemini artırmaktadır. Ayrıca, akrilonitrile mesleki

maruziyet, potansiyel bir risk oluşturabilir. Akrilonitrilin sağlık ve çevre üzerindeki etkilerini çok yönlü olarak inceleyen araştırma ve değerlendirmeler yapılmıştır(1-12).

Ülkemizde, 17 Ağustos 1999'da Marmara Bölgesi'nde, büyük bir yıkım yaratan deprem sonrasında, Yalova'da akrilik elyaf üreten AKSA (Akrilik Kimya Sanayii)'nin, akrilonitril depolamada kullandığı sekiz tanktan üçünün taban ve tavan saclarında çatlamlar meydana gelmiş; sıvı olarak suya ve toprağa, buharlaşarak da havaya karışan akrilonitrilin toksik etkileri konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür.

Bu derlemede, insan sağlığı ve çevre kirliliği açısından güncel bir konu olarak karşımıza çıkan akrilonitrilin özellikleri, üretim ve kullanım alanları, maruziyet kaynakları, absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon, atılım ve toksisitesi değerlendirilmiştir.

### AKRİLONİTRİLİN ÖZELLİKLERİ

Akrilonitril (AN, siyanoetilen, vinil siyanür, VCN; Acrylon®, Carbacryl®, ENT 54®, Fumigrain®, Acritet®, Miller's Fumigrain®, TL 314®, Ventox®), aktif bir vinil ve siyanür grubu içeren, son derece reaktif bir bileşiktir(1,4,12,13). Akrilonitrilin kimyasal ve fiziksel özellikleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Akrilonitrilin kimyasal ve fiziksel özellikleri(1-4,6,9,10,13-15)

Özellik	
IUPAC adı	2-propennitril
Moleküler formül	
Yapısal formül	$H_2C=CH-C=N$
Molekül ağırlığı	53.06
Fiziksel hal (25°C)	Berrak, renksiz sıvı, uçucu
Yoğunluk ( $d_4^{20}$ )	0.8060
( $d_4^{25}$ )	0.8004
Çözünürlük	Su (20°C'de 7.35 ml/100ml), aseton, eter, etanol, benzen, toluen, karbon tetraklorürde çözünür.
Kaynama noktası (760 mmHg)	77.3°C
Buhar basıncı (23°C)	13.3 kPa
Bağıl buhar yoğunluğu	1.83(hava=1)
Parlama noktası	0°C (açık kap) -4.4°C (kapalı kap)
Patlama limitleri (25°C)	% 3.05 (alt sınır) % 17.0 (üst sınır)
Koku alma eşik limit değeri (havada)	40.4 mg/m <sup>3</sup> (ortalama 18.6 ppm)
Stabilite	Keskin, soğan/sarımsak kokulu Parlayıcı ve patlayıcı Kolaylıkla polimerize olur.

Akrilonitril, kuvvetli oksidanlar, brom, bakır, gümüş nitrat, kuvvetli asitler ve bazlar, amonyak ve aminlerle geçimsizdir. Metaller için korozif özellik taşır(4,7,16).

Endüstride kullanılan akrilonitril, en az % 99.5 saflığa sahiptir. Sıvı akrilonitril, kendiliğinden veya ısı, ışık ve çeşitli kimyasalların etkisiyle kolaylıkla polimerize olur; bu nedenle, hidrokinon monometil eter (MEHQ) gibi inhibitörler kullanılarak stabilize edilir(1,3,7).

## ÜRETİM VE KULLANIMI

### Üretim

Akrilonitril, ilk olarak 1893'te, akrilamid veya etilen siyanohidrinin fosfor pentoksitle dehidratasyonu ile hazırlanmıştır(1,6). Akrilonitril eldesi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları:

- a) Propilen veya propanın amoksidasyonu,
- b) Etilen siyanohidrinin dehidratasyonu,
- c) Asetilen üzerine hidrojen siyanür ilavesi,
- d) Amonyak ile propanalin verdiği reaksiyon,
- e) Propionitrilin dehidrojenasyonu,
- f) Propilenin nitrik oksitle katalitik reaksiyonudur(2,3,6).

Akrilonitril, endüstriyel olarak ilk defa, 1940'ların başında, Almanya ve ABD'de, etilen siyanohidrinin katalitik dehidratasyonu yöntemi ile üretilmiştir. Takip eden yıllarda, akrilik elyafa talebin artması üzerine, propilen amoksidasyonuna dayalı olan "Sohio Prosesi" geliştirilmiştir(1). Günümüzde, her yıl, 4.6 milyon ton kadar akrilonitrilin % 90'ından fazlası, Sohio prosesi ile üretilmektedir. Akrilonitril üretimi yapılan başlıca ülkeler, ABD, Batı Avrupa ülkeleri, Japonya, Uzak Doğu ülkeleri ve Meksika'dır. ABD, toplam üretimde, yaklaşık % 30'luk bir payla en büyük üreticidir; ancak, son dönemlerde, Tayland ve Güney Kore gibi Asya ülkeleri de akrilonitril üretiminde önemli bir artış kaydetmişlerdir(1,6).

### Kullanım Alanları

Akrilonitril, son derece geniş kullanım alanları olan bir monomerdur.

- a) Akrilik ve modakrilik elyaflar

Akrilonitrilin en büyük kullanım alanı, akrilik ve modakrilik elyaf üretimidir(8). Akrilik elyaflar, ko-monomer içerirler. Akrilonitril oranı, ağırlıkça % 85 ve üzerinde olan elyaflar, "akrilik", % 35-85 arasında olanlar ise "modakrilik" olarak adlandırılırlar(1). Akrilik ve modakrilik elyaflar, yüne benzemeleri ve hidrofobik özellikleri nedeni ile tekstilde geniş bir kullanım yelpazesine sahiptirler(14). Ayrıca modakrilik elyaflar, özellikle ısıya dayanıklı

oldukları için aleve dayanıklı iş giysileri üretiminde; akrilik elyaflar ise hava kirliliği kontrolü gibi alanlardaki bazı filtrelerin yapımında kullanılırlar(1,3,14,17).

b) Akrilonitril-Butadien-Stiren (ABS) ve Stiren-Akrilonitril (SAN) reçineler

ABS reçineler, büro makineleri, telefon, boru, bavul gibi malzemelerin yapımında; SAN reçineler ise ışık, oksijen gibi etkenlere dayanıklı olmalarından ve şeffaf özelliklerinden dolayı, otomotiv sanayiinde (motorlu taşıtların farları, panelleri) ve bazı küçük ev aletlerinin yapımında kullanılır(1,3,8,14).

c) Naylon üretimi

Akrilonitril, naylon 6/6 üretiminde kullanılan heksametilendiamin (HMDA) eldesi için gerekli olan adiponitril sentezinde kullanılır(1).

d) Akrilamid

Akrilonitrilin hidroliziyle oluşan akrilamid, atık su arıtımında, kağıt üretiminde, maden endüstrisinde, toprak stabilizasyonunda, poliakrilamid jellerinin üretiminde kullanılır(1,3,5,18).

e) Diğer kullanım alanları

Bazı akrilonitril ko-polimerleri, besinler, tarımda kullanılan çeşitli kimyasal maddeler ve ilaçlar için ambalaj materyali olarak özel uygulama alanları bulmuştur(1).

Akrilonitrilin giderek gelişen diğer bir uygulaması da, karbon elyafların üretimidir. Bunlar, poliakrilonitril elyafının piroliziyle elde edilir ve havacılık, savunma ve uzay endüstrilerinde, dayanıklılığın artırılması amacı ile kullanılır(1).

Akrilonitrilden, organik sentezlerde, siyanoetil grubu sağlamak amacıyla yararlanılır(19). Pamuğun siyanoetilasyonunda(16); kozmetikler, yapışkanlar, korozyon inhibitörleri ve su arıtma reçinelerinde kullanılan yağ aminlerinin ve iyon değiştirici reçinelerin üretiminde(1); bunun yanında, boyalar, yüzey aktif ajanlar gibi kimyasal maddelerin sentezinde(19) kullanılmaktadır.

Klinikte, akrilonitril ürünlerinin önemli kullanım alanları bulunmaktadır: Örneğin, yüksek geçirgenlikte diyaliz sistemleri, Langerhans adacıkları implantları için kaplama membranı ve yumuşak protez materyali üretiminde yararlanır(20,21).

Geçmişte, tütün ve tahıllar için fumigant olarak yaygın bir şekilde kullanılmış olan akrilonitril içeren birçok pestisit, günümüzde uygulamadan kaldırılmıştır(1,14,19).

### **AKRİLONİTRİLE ENDÜSTRİYEL VE ÇEVRESEL MARUZİYET**

ABD Environmental Protection Agency (EPA)'ye göre, akrilonitril, su kirleticisi ve tehlikeli bir hava kirleticisi olarak kabul edilmiştir(7). Akrilonitril, doğal bir ürün olarak ortaya çıkmamaktadır(1,2,8); ancak, endüstriyel amaçlarla büyük miktarda üretilmektedir. Üretildiği ya da depolandığı endüstriyel tesislerden veya taşınma sırasında, kaza sonucu sızıntı olmadığı sürece, çevrede yüksek konsantrasyonda bulunmaz. Fabrika yakınlarındaki bölgelerde ve atık sahalarında, akrilonitrile, uçucu özelliği nedeni ile, toprak ve suda, havadakine göre daha düşük düzeyde rastlanmıştır(4,8,9).

#### **Hava**

Akrilonitril, soluduğumuz havada, ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşmamaktadır. Atmosferdeki akrilonitrilin ölçülebilir düzeyleri, endüstriyel kaynaklarla ilişkilidir. ABD'de, yapılan incelemeler sonucunda, akrilonitril üreten veya kullanan fabrikaların çevresindeki 5 km'lik bir bölgeden alınan hava numunelerinde, 24 saatlik ortalama akrilonitril konsantrasyonlarının, 0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'ten düşük düzeyden 325  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'e kadar bir aralıkta bulunduğu saptanmıştır. Kaynakların yoğun olduğu, kimyasal üretim tesisleri yakınında alınan ölçümler sonucunda, akrilonitrilin median konsantrasyonu, 2.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  olarak bulunmuştur(1). Atmosfere salınan akrilonitril, fotodegradasyona uğrar. Atomik oksijen, hidroksil radikalleri ve ozon tarafından oksidasyona maruz kalabilir. Azot oksitler varlığında, hidroksil radikalleri ile reaksiyon sonucu oluşan ana ürünler, formaldehit ve formil siyanür; ikincil ürünler ise formik asit ve hidrojen siyanürdür(3,5,10).

## Su

Akrilonitril suda çözünebilen bir bileşik olmakla beraber, yüzeysel veya yeraltı sularında yaygın olarak bulunan bir kontaminant değildir(1,13). Akrilonitril ile ilgili çeşitli endüstri bölgelerinde yapılan atık su çalışmalarında ölçülen akrilonitril düzeyleri, 20-4700 ppb ( $\mu\text{g/l}$ ) iken, bunların çevresindeki akarsulardaki konsantrasyonu, tayin sınırlarından daha düşük düzeyden, 4300 ppb ( $\mu\text{g/l}$ ) ye kadar çıkan bir aralıkta değişmektedir(1).

Akrilonitrilin sudan başlıca eliminasyon yolları, evaporasyon ve biyodegradasyondur; ancak, her ikisi de yavaş gerçekleşir. Suda ve toprakta, bazı mikroorganizmalar, akrilonitrili parçalayabilir. Degradasyon, koşullara göre, 1-2 haftada gerçekleşir(8-10).

## Toprak

Akrilonitril, çeşitli nedenlerle toprağa geçtikten sonra, evaporasyona uğrar. Toprağa iyi bağlanamayan bir özellik göstermesinden dolayı, topraktan yeraltı suyuna kaşabilir(8-10).

Akrilonitril, suda olduğu gibi toprakta da, biyodegradasyona uğrayabilir(8,10,22). Bu konuda yapılan bir çalışmada, akrilonitrilin topraktaki biyodegradasyon hızının, toprak tipine, başlangıçtaki akrilonitril konsantrasyonuna ve topraktaki mikroorganizma popülasyon büyüklüğüne bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir. Mikroorganizmalar, akrilonitrili büyüme için ya bir azot kaynağı ya da bir karbon ve azot kaynağı olarak kullanmaktadır(22). *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Cladosporium* gibi toprak funguslarının akrilonitril-butadien-metilmetakrilat-terpolimerinin akrilonitril fraksiyonunu metabolize edebildiği gösterilmiştir(3). Akrilonitrilin toprakta biyodegradasyonu, akrilamid ve akrilik asidin geçici akümüasyonu ile sonuçlanır. Bu ara ürünler, daha sonra,  $\text{CO}_2$ 'ye dönüşür. Akrilonitrili degrade etme yeteneğindeki mikroorganizmaların yüzey topraklarında yaygın olduğu saptanmıştır. Düşük konsantrasyonlarda (10-100 ppm), aerobik biyodegradasyon, hızla; daha yüksek konsantrasyonlarda (500 ve 1000 ppm) ise daha yavaş gerçekleşir. Bu, akrilonitrilin toprak solunumunu inhibe edebilmesine bağlanmıştır(3,22).

### **Mesleki Maruziyet**

Akrilonitrile mesleki maruziyet, daha ciddi boyutlarda olabilmektedir. Avrupa Birliđi bünyesinde CAREX veri tabanları (1990-93) ve ABD National Occupational Exposure Survey (1981-83) (NOES 1997)'ye göre, Avrupa ve ABD'de sırasıyla 35.000 ve 80.000 işçi, akrilonitrile potansiyel olarak maruz kalmıştır(1). Çeşitli ürünlerin yapımında akrilonitril kullanan fabrikalardaki işçiler, kimyasal maddeyi üreten fabrikalarda çalışanlara göre daha yüksek maruziyet riski taşımaktadır(4). Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 8 saatlik çalışmada, maruziyetin, 2 ppm'i; iş gününün 15 dakikalık herhangi bir periyodunda da 10 ppm'i geçmemesi gerektiği şeklinde sınırlama getirmiştir(11). Akrilonitril için çeşitli ülkelerde mesleki maruziyet limitleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Akrilonitrilin iş yerinde üretim ve kullanımı, maruziyet için en büyük potansiyeli teşkil etmektedir. Toplum için en yüksek potansiyel risk, endüstriyel saha yakınlarında, airborne maruziyet olarak görülmektedir(2).

### **Diğer Kaynaklar**

Ticari akrilonitril polimerlerinde, az miktarda serbest akrilonitril monomeri bulunabildiği belirtilmiştir. Akrilonitrilin, gıda ambalajlanmasında kullanılan bazı polimerlerde serbest halde bulunması sonucu, gıdalara "indirekt" bir katkı maddesi veya kontaminant olarak geçebildiği gösterilmiştir(2,13,23,24). ABD Food and Drug Administration (FDA)'ın regülasyonuna göre, akrilonitrilden yapılmış gıda kaplarından 0.17 ppb'nin üstünde bir miktarın gıdaya geçişine izin verilmemektedir; bu nedenle de, gıda saklama veya paketlenmesinden kaynaklanabilecek maruziyet, son derece sınırlıdır(9).

Akrilik elyaftan yapılan tekstil ürünlerinin ciltle teması sonucu meydana gelebilecek olan sensitizasyon üzerinde de durulmuştur. Bu konuda yapılan bir çalışmada, akrilik elyaftın kobay ve insanlarda herhangi bir hassasiyet oluşturmadığı görülmüştür(25). Ancak, aynı çalışmada, akrilik elyaftın yanması sonucunda toksik gazların açığa çıkması nedeniyle toksik etkiler görülebileceği ileri sürülmüştür. Akrilonitril polimerlerinin başlıca yanma ürünleri, karbon

dioksit, su buharı, azot, azot oksitler, karbon monoksit ve istir. Ayrıca, oksijen eksikliği halinde, hidrojen siyanür ve monomerik akrilonitril oluşabilir(3,16).

**Tablo 2.** Çeşitli ülkelerde akrilonitril için mesleki maruziyet limitleri(1)

Ülke	Yıl	Konsantrasyon (mg/m <sup>3</sup> )	Açıklama
Almanya	1998	7	TRK
ABD			
ACGIH(TLV)*	1997	4.3	TWA
NIOSH(REL)	1997	2.2	TWA
		21.5	Ceiling
OSHA(PEL)	1996	4.3	TWA
		43	Ceiling
Avustralya	1991	4.3	TWA
Belçika	1991	4.3	TWA
Çekoslovakya	1991	0.5	TWA
		2.5	STEL
Danimarka	1993	4	TWA
Filipinler	1993	43	TWA
Finlandiya	1998	4.3	TWA
		9	STEL (15 dakika)
Fransa	1993	4.3	TWA
		32.5	STEL (15 dakika)
Hindistan	1993	4.3	TWA
Hollanda	1993	9	TWA
		22	STEL (10 dakika)
İngiltere	1991	4	TWA
İsveç	1991	4.3	TWA
		13	STEL
İsviçre	1991	4.3	TWA
Japonya	1991	4.3	TWA
Macaristan	1991	0.5	STEL
Mısır	1993	4.3	TWA
Polonya	1993	10	TWA
Rusya	1991	0.5	STEL
Türkiye	1993	43	TWA

\*TLV: eşik limit değeri

STEL: kısa süreli maruziyet limiti

REL: tavsiye edilen maruziyet limiti

TRK: teknik maruziyet limiti

PEL: izin verilen maruziyet limiti

OSHA: US Occupational Safety and Health Administration

TWA: zaman ağırlıklı ortalama

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health

Motorlu taşıt egzozu ve sigara dumanında da, akrilonitril tespit edilmiştir(8,26). Sigaralarda bulunan akrilonitril miktarı, sigara çeşitlerine göre farklılık göstermektedir; ancak, genel olarak,



sigara başına, yaklaşık 10  $\mu\text{g}$  olarak bildirilmektedir(27,28). Sigara içen kişilerde, akrilonitrilin hemoglobinin ile reaksiyonu sonucu oluşan N-(2-siyanoetil) valin miktarının, sigara tüketimi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır(27,29,30). Globindeki "adduct" düzeyinin, sigara içmeyen bireylerde, 2  $\text{pmol/g}$ 'ın altında kalmasına karşın, sigara içenlerde, ortalama olarak 106  $\text{pmol/g}$  bulunmuştur(27).

## **AKRILONİTRİLİN KEMOBİYOKİNETİK VE METABOLİZMASI**

### **Absorpsiyon**

Akrilonitril, inhalasyonla, oral veya dermal yolla absorbe olabilir. Gaz halindeki akrilonitril, solunum sistemi ve deri yoluyla absorbe olur; akciğer tarafından absorbe edilen miktarın yaklaşık yüzde biri, deri yoluyla alınır(3). Akrilonitrile, 20  $\text{mg/m}^3$  konsantrasyonda, 4 saate kadar maruz kalan üç gönüllünün solunum sisteminde tutulan akrilonitril, inhalasyon süresi boyunca değişmeyerek, ortalama % 46 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, gönüllü dört kişide, uygulanan sıvı akrilonitrilin deriden ortalama absorpsiyon hızı, 0.6  $\text{mg/cm}^2/\text{saat}$  olarak saptanmıştır(31). İnsan cildinin permeabilitesinin in vitro olarak incelendiği bir çalışmada akrilonitrilin penetrasyon hızının, ilk 30 dakikada 0.033  $\text{mg/cm}^2/\text{dakika}$  olduğu; 60 dakikadan sonra 0.066  $\text{mg/cm}^2/\text{dakika}$ ya yükseldiği görülmüştür(32). Oral yolla 0.1 veya 10  $\text{mg/kg}$  dozda akrilonitrilin sıçanlara uygulanmasından sonra, akrilonitrilin % 85-100'ünün absorbe edildiği bildirilmektedir(2,3).

### **Dağılım**

Absorpsiyona uğrayan akrilonitril ve metaboliti olan 2-siyanoetilen oksit (CEO) in vücutta yaygın bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş akrilonitrilin, çeşitli yollarla uygulandığı deney hayvanlarında, akciğer, karaciğer, böbrek, mide, bağırsak, iskelet kasları, kan, diğer doku ve organlarda dağıldığı gözlenmiştir(2,3,6,33-35). Oral yolla uygulanan akrilonitrilin 10 gün sonra bile, eritrositlerde yüksek miktarda bulunduğu, buna karşın, plazmada, zamana bağlı olarak miktarının hızla azaldığı saptanmıştır(33).

Akrilonitril ve CEO'nun, elektrofilik karakter taşımaları nedeniyle, proteinler, DNA ve RNA gibi makromoleküllerle etkileşme eğiliminde oldukları; akciğer, mide, beyin ve testis DNA'sına kovalan olarak bağlanabildikleri gösterilmiştir(6,36-38). Pilon ve arkadaşları tarafından, CEO'nun dağılımı ve makromoleküllere bağlanmasında, glutatyon havuzunun tüketilmesinin etkili olduğu tespit edilmiştir(39,40).

### Biyotransformasyon

Akrilonitril, iki farklı yol üzerinden biyotransformasyona uğrar. Birinci yol, glutatyon (GSH) ile direkt konjugasyon, ikinci yol ise sitokrom P-450 enzimleri aracılığı ile gerçekleşen epoksidasyon reaksiyonudur. Epoksidasyon reaksiyonu sonucu oluşan 2-siyanoetilen oksit, değişik yollarla itrah ürünlerini meydana getirmektedir(3,6,41). Akrilonitrilin biyotransformasyon yolağı Şekil 1'de gösterilmiştir.

#### a) Glutatyon ile direkt konjugasyon

Akrilonitrilin nükleofilik merkezlere (SH-grupları gibi) affinitesinin fazla olması, glutatyonla direkt reaksiyona girerek, majör bir metabolit olan N-asetil-S-(2-siyanoetil) sistein (siyanoetil merkaptürik asit) meydana gelmesine neden olur(42,43). Fennell ve arkadaşları tarafından, farede, majör metabolit yanında, S-(2-siyanoetil) tiyoasetik asit oluştuğu gösterilmiştir(42).

#### b) Epoksit oluşumu

Akrilonitril, sıçan ve insanda, sitokrom P-450 (başlıca, CYP 2E1) aracılığıyla 2-siyanoetilen oksite dönüşür(1). Oluşan epoksitin, glutatyon (GSH) ile konjugasyonu, moleküldeki iki konum (2. veya 3. konum) üzerinden meydana gelir. CEO molekülünün 2. konumundan konjugasyonu, N-asetil-S-(1-siyano-2-hidroksietil) sistein oluşumuyla sonuçlanır. CEO'nun GSH ile 3. konumdan reaksiyonuyla kimyasal olarak stabil olmayan bir ara ürün meydana gelir. Bu basamakta, siyanür (CN), molekülden spontan olarak ayrılmakta ve sülfür transferaz (rodanaz) yardımıyla tiyosiyanata çevrilip bu şekilde idrarla itrah edilmektedir. Geriye kalan S-(2-oksoetil) glutatyon, N-asetil-S-(2-hidroksietil) sisteine indirgenebilir veya ikinci bir yol olarak, oksidasyonla S-(2-karboksimetil) sisteine dönüşür. S-(2-karboksimetil) sisteinden, sisteinin

kopması ile tiyodiglikolik asit ve daha sonra da, tiyonildiasetik asit oluşur veya asetilasyonla N-asetil-S-(2-karboksimetil) sistein meydana gelir(3,42,43,45).

CEO'nun metabolizmasında, GSH ile konjugasyon dışında, üç farklı reaksiyondan söz edilebilir:

1. Siyanoasetaldehite dönüşüm:

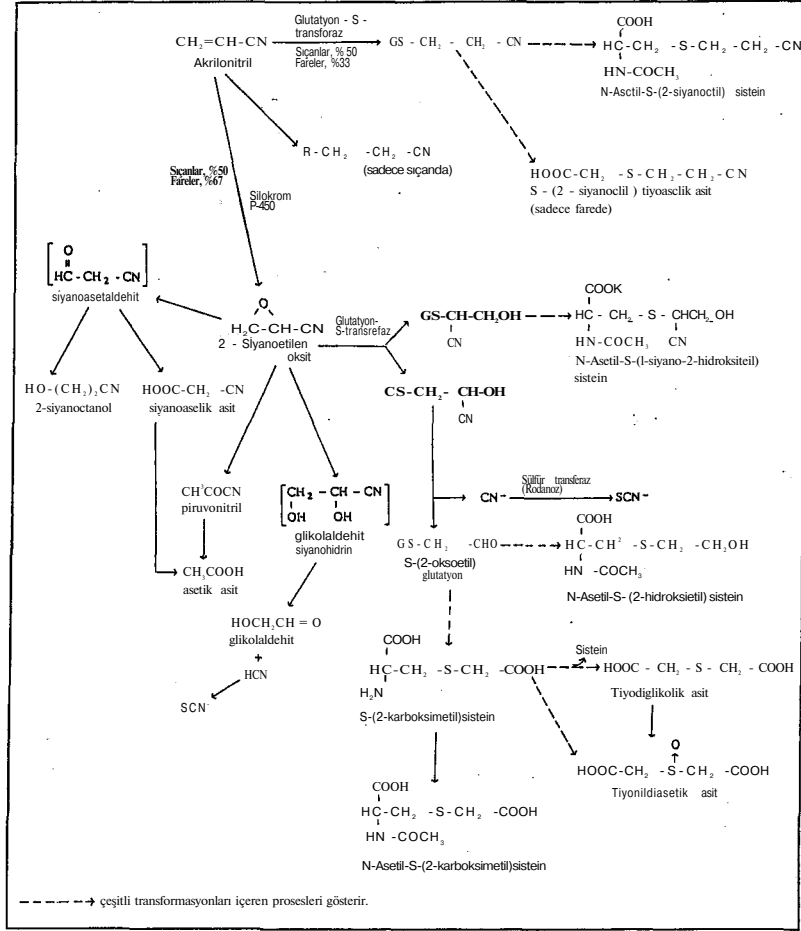
Oluşan siyanoasetaldehit, siyanoasetik aside okside olur veya 2-siyanoetanole indirgenir.

2. Piruvonitrile dönüşüm:

CEO'nun bir  $\alpha$ -ketonitril olan piruvonitrile dönüşümünden sonra, siyanür eliminasyonu gerçekleşir ve CO<sub>2</sub>'nin prekürsörü olan asetat meydana gelir.

3. Epoksinin enzimatik hidratasyonu:

Glikolaldehit siyanohidrin oluşur; serbest kalan CN<sup>-</sup>, daha sonra, rodanaz enzimi tarafından tiyosiyanata dönüştürülerek itrah edilir(1). Epoksinin enzimatik hidratasyonu konusunda, Kedderis ve Batra tarafından yapılan çalışma, insanların, CEO'yu epoksit hidrolaz aracılığıyla hidrolize uğratabildiği bir detoksifikasyon yolağına sahip olduğunu; rodentlerde, bu enzimin, indüksiyon sonrasında aktif hale geldiğini ortaya koymuştur(46). CEO'nun hedef organlara kan dolaşımıyla ulaşip makromolekülleri alkilleyebildiği gösterilmiştir(39,47). İnsanlardaki aktif epoksit hidrolaz yolağının, karaciğerden sistemik dolaşıma geçen CEO miktarını azalttığı ileri sürülmektedir(46).



Şekil 1. Akrlonitrilin biyotransformasyonu(1-3,6,42,44)

Akrlonitrilin, aktif metaboliti olan CEO'ya dönüşümü açısından, organlar arasında da farklılıklar bulunduğu belirlenmiştir: CEO oluşumuna ilişkin kinetik parametreler, karaciğerin, akciğerden daha aktif olduğunu göstermiştir. Akciğer hücrelerinde CEO oluşum kapasitesi incelendiğinde ise, Clara hücrelerince zengin fraksiyonda, CEO oluşum hızının analiz edilen diğer akciğer hücrelerinkinden 7 kez daha fazla olduğu gözlenmiştir(48).

Sitokrom P-450 enzim sisteminde inhibisyon ve indüksiyon yapan çeşitli kimyasal maddelerle yapılan incelemeler sonucunda, akrlonitril uygulamasının, fenobarbital, Aroclor 1254, etanol, 4-metil pirazol veya 3-metil kolantrenin indükleyici etkisi ile siyanür

konsantrasyonunda artışa; SKF 525-A'nın inhibe edici etkisi ile de kan siyanür konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu gözlenmiştir(20,49).

Akrilonitrilin biyotransformasyon yolağı ile ilgili çalışmalarda, sıçanlarda, bir aminle doğrudan reaksiyon veya bir sülfoksit oluşumu sonucunda meydana gelen, yapısı tam olarak aydınlatılamamış ( $RCH_2CH_2CN$ ) bir metabolit daha belirlenmiştir(42).

### **Atılım**

Akrilonitrilin majör ve minör metabolitlerinin, sıçanlarda, % 73-100, farelerde % 83-94 oranında idrarla; her iki türde % 8'den az oranda feçesle itrah edildiğı gösterilmiştir. Metabolize olmamış akrilonitril veya biyotransformasyon sonucu oluşan en son ürün olarak  $CO_2$  formunda, akciğerlerden itrah edilebilmektedir(10,33,44). Metabolize olmamış akrilonitrilin idrarla da atılabildiğı görülmüştür(50). Fare ve sıçanda, CEO kaynaklı metabolitlerin itrahi, dozun lineer bir fonksiyonu iken, akrilonitrilin glutatyonla direkt konjugasyonu ile oluşan metaboliti, N-asetil-S-(2-siyanoetil) sisteinin atılımında, doza bağı olmayan bir özellik gözlenmektedir (44).

### **TOKSİSİTESİ**

Çeşitli deney hayvanlarında, akrilonitril için akut  $LD_{50}$  değerleri, 25-186 mg/kg arasında değişir. Farenin, akrilonitrile karşı, sıçan, kobay ve tavşandan daha hassas olduğu bildirilmiştir. Oral  $LD_{50}$  değerleri farede 25-48 mg/kg, sıçanda 72-186 mg/kg, kobayda 50-85 mg/kg, tavşanda ise 93 mg/kg olarak saptanmıştır(1,2). Inhalasyonla maruziyet çalışmaları sonucunda, 4 saatlik maruziyet süresi için,  $LC_{50}$  değerleri, 140-1250 mg/m<sup>3</sup> arasında bulunmuştur. Bu çalışmalarda, en hassas tür, köpek olarak kabul edilmiş; bunu, fare, tavşan, kedi, sıçan ve kobayın izlediğı gözlenmiştir(1,2).

Akrilonitril için belirlenmiş olan "Immediately Dangerous to Life or Health" (IDLH) konsantrasyonu, 85 ppm'dir(51). Bildirilen "minimal risk düzeyleri" (MRL's) ise, inhalasyon

yoluyla akut maruziyette 0.1 ppm; oral yolla akut maruziyette 0.1 mg/kg/gün, kronik maruziyette ise 0.04 mg/kg/gün'dür(52).

Akrilonitrilin insanlarda ve değişik türlerde oluşturduğu toksik etkiler Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Akrilonitril, deri ve mukoz membranlar için irrite edicidir. Akrilonitrile maruz kalan beş işçide, mesleki kontakt dermatite neden olduğu(32); cildin sıvı akrilonitrille uzun süreli temasının, birkaç saatlik bir latent periyodu takiben, ağrı veya enflamasyonun az olduğu veya görülmediği, ikinci derece termal yanık görüntüsüne neden olduğu(53) gözlenmiştir. Akrilonitril-metil metakrilat ko-polimerinden yapılmış bir parmak atelinin 6 hafta süreyle kullanıldığı bir kişide, deri döküntüleri oluşmuş; patch testi uygulandığında, ko-polimere ve % 0.1 akrilonitrile pozitif reaksiyon saptanmıştır. Diğer bir vakada ise, cildin sıvı akrilonitrille temas etmemiş bölgelerinde de bir süre sonra deri lezyonları gözlenmiştir(1).

Akrilonitril buharı, şiddetli bir göz iritanıdır(53). Tavşanlarda göze sıvı akrilonitril uygulaması sonucu, ödem, hafif konjunktivit ve konjunktivada hafif nekroz gözlenmiştir(1,2).

**Tablo 3.** Akrilonitrilin insanlarda oluşturduğu başlıca toksik etkiler(1)

Toksosite	Maruziyet yolu	Doz	Süre	Kaynak
Baş ağrısı, tremor, konvülsiyonlar	İnhalasyon	*	Akut	Sartorelli (1966)
Bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi	İnhalasyon	35-220 mg/m <sup>3</sup>	Akut	Zeller et al. (1969)
Sersemlik, ateş basması, bulantı, kusma	Dermal, inhalasyon	-	Akut	Vogel & Kirkendall (1984)
Eritem	Dermal	Konsantre sıvı	Akut	Wilson et al. (1948)
Ciltte yanma, kabarcıklar	Dermal	Konsantre sıvı	Akut	Zeller et al. (1969)
Baş ağrısı, uyku düzensizliği, göğüs ağrısı	İnhalasyon	-	Aylarca	Zotova (1975)
Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, burun kanaması, uykusuzluk	İnhalasyon	-	Yıllarca	Sakurai&Kusumoto(1972); Sakurai et al. (1978)
Baş ağrısı, yorgunluk, dilde rahatsızlık, terleme	İnhalasyon	-	Kronik	Kaneko & Omae (1992)
Hemoglobinde azalma, diğer hematolojik bozukluklar	İnhalasyon	25-5 mg/m <sup>3</sup>	Kronik	Shustov (1968)
Blefarokonjunktivit	Lokal (buhar?)	-	Kronik	Delivanova et al. (1978)
Gastrit, kolit	Buhar?	5 mg/m <sup>3</sup>	Kronik	Enikeeva et al. (1976)
Alerjik dermatit	Lokal	.	Kronik	Spasovski (1976); Stamova et al. (1976)

\* bilinmiyor

Anestezi altındaki köpeklere akrilonitril 100 mg/kg dozda iv yolla; kobaylara da 100 mg/kg dozda oral yolla uygulandığında, solunumda rahatsızlık ve pulmoner ödem gözlenmiştir(1). Akrilonitrilin, sıçanlarda, bronşioleri çevreleyen Clara hücrelerinde, hiperplaziye neden olduğu; aynı zamanda, bronşiol silier epitel hücrelerinde hasar oluşturduğu görülmüştür(36).

Felten ve arkadaşları, 1mmol/kg gibi yüksek bir dozda akrilonitrilin, akciğer ve karaciğer hasarına neden olmadığını saptamışlardır(54). Ayrıca, Japonya'da, akrilik elyaf fabrikalarında çalışan 102 işçiyi kapsayan bir çalışmada, akrilonitrile maruziyet sonucu, karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir anormal bulguya rastlanmamıştır(1). Ancak, diğer bir çalışmada oral yolla 50, 75, 100 veya 150 mg/kg akrilonitril uygulanmış olan sıçanlarda, 30 dakika sonra, hepatik sülfidril konsantrasyonunda belirgin azalma ve 150 mg/kg doz uygulamasından 24 saat sonra fokal karaciğer nekrozu gözlenmiştir(1).

Akrilonitril, gastrik kanamaya ve nekroza neden olur(55); ancak, bunun, akrilonitrilin direkt irrite edici etkisinden değil, molekülün sitokrom P-450 enzimleri ile meydana gelen reaktif metabolitleri tarafından oluşturulduğu tahmin edilmektedir(56).

Akrilonitril, 33 mg/kg/gün dozda intraperitoneal yolla, 3 gün süreyle uygulandığı sıçanlarda, kortikosteron serum düzeylerini % 30'a, prolaktin düzeylerini % 40'a düşürmüştür; buna karşın, folikül stimüle edici hormonu (FSH) % 200'e yükseltmiş, luteinleştirici hormonu (LH) ise değiştirmemiştir. Sıçanlarda, 10 mg/kg akrilonitrilin serum glutamat-oksalasetat transferaz (SGOT) veya serum glutamat-piruvat transaminaz (SGPT)'a etki göstermediği; laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesini, kontrol grubuna göre % 200'e, sorbitol dehidrogenaz (SDH) aktivitesini de % 300'e yükselttiği görülmüştür. Sıçanlara 80 mg/kg dozda akrilonitrilin oral yolla uygulanmasının, ortalama hemogloblin içeriği ve kanda platelet sayısında, uygulamadan bir saat sonra belirgin bir azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Ayrıca, eritrositte glutatyon, 2,3-difosfoliserat, adenosin trifosfat, piruvat ve laktat düzeylerinde belirgin değişiklikler bulunmuştur (1).

Tablo 4. Akrilonitrilin değişik türlerde hedef organlarda oluşturduğu toksisite(1)

Hedef organ	Tür	Toksisite	Uygulama yolu ve doz	Süre	Kaynak
DERİ	Tavşan	Vazodilatasyon	Dermal uygulama	Akut	McOmie (1949)
		Ödem/nekroz	Dermal uygulama	15 dakika/20 saat	Zeller et al. (1969)
GÖZ	Tavşan	Konjunktivit	Lokal uygulama	1 saat	McOmie (1949)
		Konjunktivit/nekroz	Lokal uygulama	Tekrarlı (8 gün sonra)	Zeller et al. (1969)
AKCİĞER	Köpek	Pulmoner ödem	100 mg/kg; intravenöz	Tek doz	Graham (1965)
	Kobay	Pulmoner ödem	100 mg/kg; oral	Tek doz	Jedlicka et al. (1958)
	Sıçan	Clara hücresi hiperplazisi	46.5 mg/kg; oral	Tek doz	Ahmed et al. (1992 a)
ÖNMİDE ve MİDE	Sıçan	Hemorajik gastrit	150 mg/kg; oral	Tek doz (24 saat sonra)	Silver et al. (1982)
	Sıçan	Mukozada epitel kaybı ve hemorajisi	30 mg/kg; subkutan	Tek doz	Ghanayem et al. (1985)
ADRENALLER	Sıçan	Böbreküstü korteksinin ara tabakasında atrofi	% 0.05 (içme suyunda)	21-60 gün	Szabo et al. (1976)
		Nekroz	150 mg/kg; intravenöz	Tek doz	Szabo et al. (1981)
BÖBREK	Sıçan	İdrar hacminde artış, glukoz	20 mg/kg; oral	Tek doz	Rouisse et al. (1986)
		Üriner N-asetil-D-glukozaminidazda artış	60 mg/kg; oral	Tek doz	Rouisse et al. (1986)
KARACİĞER	Sıçan	Fokal nekroz	150 mg/kg; oral	Tek doz	Silver et al. (1982)



Akrilonitril uygulanan sıçanlarda, bir saat içinde, asetilkolinin akut toksisitesine benzer semptomlar gözlenmiştir(57). Akrilonitrilin insan nöroblastoma hücrelerine çok toksik olduğu gösterilmiştir(58). Akrilonitrilin *Rana nigra maculata'nın* siyatik siniri üzerinde in vitro olarak güçlü bir anestezi etkisi olduğu saptanmıştır(1). Akrilonitrilin, işçilerde, sinir sistemine etkisine bağlanan, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon, otonomik fonksiyonlarda değişkenlik (arteriyel basınçta düşme, kalp atımında değişkenlik, aşın terleme, ortostatik reflekste değişiklik) gibi etkilere neden olduğu belirtilmiştir(1). İçme suyunda 142 ppm akrilonitrile bir gün süreyle maruz kalan farelerde, sinir sistemi bozuklukları ve ölüm(9); içme suyunda 35 ppm akrilonitrile maruz kalan sıçanlarda merkezi sinir sistemi tümörleri ve inhalasyonla 80 ppm akrilonitrile maruz kalan sıçanlarda da benzer tümörler gözlenmiştir(53). Sıçan beyinde akrilonitril tarafından indüklenen tümörlerin gliomalar, mikroglomalar ve astrositomalar olduğu belirtilmiştir(59).

Akrilonitrilin dokuya spesifik olarak oksidatif stresi indüklediği saptanmıştır. Sıçan beyinde selektif olarak astrosit hücre dizisinde, okside DNA (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) ve hidroksil radikalinde belirgin artışlar gözlenirken, hepatositlerde bu parametrelerde hiçbir artışa rastlanmamıştır(60). Ayrıca, akrilonitrilin gliomalara neden olduğu dozlarda, 8-oksodeoksiguanozin düzeylerini de artırdığı gözlenmiştir(59).

Astrositler, beyinde ana glutatyon havuzunu içerdiği için, hücrede glutatyon havuzunun tüketilmesi, oksidatif hasara hassasiyeti artırmaktadır. Akrilonitrilin etkisinin glutatyon havuzunu tüketmekle sınırlı kalmadığı, astrositlerde, enzimatik antioksidanlar olarak bilinen katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesini de azalttığı saptanmıştır(60). Akrilonitrilin veya reaktif metabolitlerinin gastrik DNA ile in vivo irreversibl bağlanma sonucu, DNA hasarına yol açtığı da belirlenmiştir(37).

Farelerde akrilonitrilin immünotoksik etki gösterdiği, mukozal yüzeylerin immün savunmasından sorumlu olan immunoglobulin A'yı üreten farklı intestinal kompartmanlardaki (duodenum, jejunum ve ileum) hücre sayılarında belirgin bir şekilde azalmaya neden olduğu

saptanmıştır. Ayrıca, dalak hücre süspansiyonunda lenfosit ve lenfosit alt gruplarını (T ve B hücreleri) azalttığı;  $T_h$  ve  $T_s$  lenfositlerini inhibe ettiği; splenositlerde, plak oluşturan hücrelerin sayısında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Brachial lenf nodu apsesi, akciğer apsesi ve ince bağırsakta Peyer plaklarında ciddi büyümelere yol açtığı da tespit edilmiştir(21).

Akrilonitrilin in vitro mutajenisite testlerinde olumlu sonuç vermesi için metabolik aktivasyon gerektiği, rodentlerde belirgin genotoksik hasara neden olmadığı ve akrilonitrilin mutajenik formunun CEO olabileceği saptanmıştır(61-63).

Akrilonitrilin deney hayvanlarında, toksik etkinin yanında, spesifik teratojenik özellikler de gösterebildiği ifade edilmiştir(6). Akrilonitrilin, sıçanda in vivo ve in vitro, hamsterde in vivo olarak, teratojenik etki gösterdiği belirlenmiştir(64). İçme suyunda 65 mg/kg dozda akrilonitril uygulamasının, sıçanlarda, belirgin maternal toksisiteye ve embriyotoksisiteye neden olduğu, fetal malformasyonların insidansını artırdığı, hamsterlerde de 80 mg/kg akrilonitril uygulamasından sonra, fetuslarda iskelet malformasyonu görüldüğü tespit edilmiştir(1). Diğer bir araştırmada, glutatyon sentezi spesifik olarak inhibe edilen sıçan embriyolarında, akrilonitrilin etkileri, in vitro olarak incelenmiş ve embriyotoksik etkide artış olduğu saptanmış; akrilonitrilin embriyotoksitesini önleme bakımından, glutatyonun önemi anlaşılmıştır(64). Akrilonitrilin tavuk yumurtalarındaki embriyotoksik etkileri de araştırılmış; belirgin bir teratojenik bulgu elde edilmediği kaydedilmiştir(65).

Akrilonitrilin karsinojenik etkisini saptamak amacıyla, deney hayvanları üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Sıçanlara, oral yolla veya inhalasyonla uzun süre akrilonitril uygulanmasının, çeşitli malign tümörlerin oluşumuyla sonuçlandığı gözlenmiştir; insidansın dozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(1,2).

Akrilonitrile mesleki maruziyetle ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır(66-71); ancak, elde edilen bulgular, akrilonitrilin karsinojenik olup olmadığı konusunda kesin kanıtlar

ortaya koyamamaktadır. Araştırmanın uzun süreli olması, ortamda diğer kimyasal maddelerin varlığı veya sigara içme alışkanlığı gibi faktörler, sonuca ulaşılmasını güçleştirmektedir.

IARC, akrilonitrilin karsinojenitesi için, insanlarda yetersiz, deney hayvanlarında ise yeterli veri bulunmasına dayanarak, akrilonitrili insanlar için olası bir karsinojen olarak sınıflandırmıştır (Grup 2B)(1).

## ANTİDOTLAR

Akrilonitrilin akut toksisitesinde, akrilonitril molekülü, CEO ve siyanürün potansiyel toksik bileşikler olduğu kabul edilmektedir(72).

Antidot olarak, D-Penisillamin, sisteamin, 2-merkaptolan ve bazı sistein bileşiklerinin etkinliği araştırılmıştır(20,72-75). Tiyol grubu içeren antidotların kullanılma amacı, akrilonitrilin vücutta sülfidril gruplarıyla reaksiyona girmesini engellemek ve siyanür detoksifikasyonunda etkin rol oynamaktır. Ayrıca, bazı tiyoller, siyanoetilasyonla tüketilmiş glutatyon ve protein sülfidril gruplarının yeniden sentezlenmesinde prekürsör olarak işlev görmektedir(75). Akrilonitril toksisitesine karşı, sistein içeren antidotların bağıl etkinlikleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Bu dört antidotun belirgin şekilde koruma sağladığı, ancak, N-Asetil-D-sistein'in, diğerlerine göre daha az etki gösterdiği belirlenmiştir(75).

Tablo 5. Sıçanlarda akrilonitrilin median letal dozu üzerine antidot uygulamasının etkileri(75)

Antidot <sup>a</sup>	Akrilonitrilin median letal dozu <sup>b</sup> (%95güvenirlilik aralığı) (mg/kg 95 güvenirlilik aralığı)	Antidot protektif indeksi <sup>c</sup> (% 95 güvenirlilik aralığı)
Kontrol	74.7 (66.2-84.4)	
N-Asetil-L-Sistein	131.2 (111.3-154.7)	1.76 (1.43-2.15)
L-Sistein	151.4 (122.9-186.4)	2.03 (1.59-2.58)
N-Asetil-D-Sistein	93.3 (81.5-106.9)	1.25 (1.04-1.50)
D-Sistein	147.1 (136.2-158.8)	1.97 (1.70-2.27)

<sup>a</sup> Antidotlar, 2 mmol/kg ip dozda uygulanmıştır.

<sup>b</sup> Her median letal doz, dört veya daha fazla sayıda geometrik olarak artan akrilonitril dozunun 10-20 sıçan/grup olan gruplara uygulanması sonucu bulunmuştur. Median letal dozlar ve % 95 güvenirlilik aralığı, Litchfield ve Wilcoxon (1949) yöntemi ile hesaplanmıştır.

<sup>c</sup> Protektif İndeksler (Potens oranları) ve % 95 güvenirlilik aralığından, median letal dozlardan, Litchfield ve Wilcoxon (1949) yöntemi ile hesaplanmıştır.

Bir siyanür antidotu olan sodyum tiyosülfatın, intraperitoneal yolla 60 mg/kg akrilonitril verilen farelerde, uygulamadan 10-30 dakika önce veya sonra, ip olarak uygulandığında, ölümü engellediği kaydedilmiştir(76). Bununla birlikte, kan siyanür düzeyi tiyosülfatla hemen hemen sıfıra indirilmiş sıçanlarda, akrilonitrilin letal olduğunun gözlenmesi ile akut toksisitenin yalnızca siyanür oluşumundan kaynaklanmadığı ve türler arasında da farklılık olduğu belirlenmiştir(77).

Akrilonitrilin sıçanlarda neden olduğu gastrik kanama ve nekroza karşı atropin ve sülfidril içeren bileşiklerin belirgin bir koruyucu etki sağladığı(55); ayrıca, atropinin, sıçanları, akrilonitrilin indüklediği kolinomimetik nörotoksositeye karşı koruduğu saptanmıştır(57).

## SONUÇ

Endüstriyel amaçlarla 1940'lı yıllarda üretilmeye başlanan akrilonitril, birçok ürünün ana maddesini oluşturmaktadır. Değişik nedenlerle çevreye yayılabilmesinden dolayı bir çevre kirleticisi olması, endüstride mesleki maruziyet açısından risk taşıması ve insan sağlığı üzerine olumsuz etki yapması, önemini artırmaktadır. Bu maddenin toksisitesi ile ilgili çalışmalar, akrilonitril ve metabolitlerinin insanlarda ve deney hayvanlarında değişik toksik etkilere neden olduğunu, sıçanlarda karsinojenik etki oluşturduğunu göstermiştir. IARC, hayvanlar için yeterli, insanlar için yetersiz veri bulunması nedeniyle, akrilonitrili olası bir karsinojenik madde olarak kabul etmiştir. Bu durum, akrilonitrilin sağlık ve çevre kirliliği üzerindeki etkilerinin çok yönlü olarak araştırılması ve değerlendirilmesi gereken bir madde olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. IARC International Agency for Research on Cancer. Acrylonitrile in: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, Vol.71, Pt.1, pp.43-108 (1999).

2. **World Health Organization.** Acrylonitrile, Environmental Health Criteria 28, Geneva (1983).
3. **GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BTJA).** Acrylonitrile BUA Report 142 (August 1993), S.Hirzel/Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (1995).
4. **IPCS International Programme on Chemical Safety Division of Environmental Health.** Acrylonitrile Health and Safety Guide World Health Organization, Geneva (1986).
5. **IRPTC International Register of Potentially Toxic Chemicals UN Environment Programme .**Data Profiles for Chemicals for the Evaluation of Their Hazards to the Environment of the Mediterranean Sea, Geneva, pp.793-823 (1978).
6. **Leonard, A.,Gerber, G.B., Stecca, C, Rueff, J., Borba, H., Farmer, P.B., Sram, R.J., Czeizel, A.JE., Kalina, I.** "Mutagenicity, carcinogenicity, and teratogenicity of acrylonitrile" *Mutat. Res.*, **436**,263-283 (1999).
7. **Environmental Health Center** Acrylonitrile Chemical Backgrounder.<http://www.nsc.org/EHC/ew/chems/acryloni.htm> (July 1997).
8. **US Environmental Protection Agency,** Pollution Prevention and Toxics Acrylonitrile Fact Sheet.<http://www.epa.gov/opptintr/chemfact/acry-fs.txt>(December1994).
9. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry,**Public Health Statement on Acrylonitrile. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/phs9002.html> (December 1990).
10. **US Environmental Protection Agency,** Pollution Prevention and Toxics Acrylonitrile Fact Sheet:Support Documen. <http://www.epa.gov/opptintr/chemfact/acry-sd.txt> (December 1994).
11. **Occupational Safety and Health Administration Regulations,** Substance Safety Data Sheet for Acrylonitrile. [http://www.osha-slc.gov/OshStd\\_data/1910\\_1045\\_APP\\_A.html](http://www.osha-slc.gov/OshStd_data/1910_1045_APP_A.html) (Jan,1998).

12. **Hashimoto, K.** "Toxicology of acrylonitrile(AN)" *Sangyo Igaku*, **22(5)**, 327-347 (1980)(author's transl).
13. **US Environmental Protection Agency Office of Water**, Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health:Acrylonitrile.<http://www.epa.gov/ost/humanhealth/acrylo5.html>(July 1998).
14. **IARC International Agency for Research on Cancer**. Acrylonitrile, acrylic and modacrylic fibers, and acrylonitrile-butadiene-styrene and styrene-acrylonitrile copolymers, in:IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Lyon, Vol.19, pp.73-113 (1979).
15. **The International Technical Information Institute**. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual (For Handling and Disposal with Toxicity and Hazard Data)Japan,pp. 16-17 (1976).
16. **Occupational Safety and Health Administration** Regulations,Substance Technical Guidelines for Acrylonitrile. [http://www.osha-slc.gov/OshStd\\_data/1910\\_1045\\_APP\\_B.html](http://www.osha-slc.gov/OshStd_data/1910_1045_APP_B.html) (1998).
17. **National Institute for Occupational Safety and Health**, Current18 Acrylonitrile [http://www.cdc.gov/niosh/78127\\_18.html](http://www.cdc.gov/niosh/78127_18.html)(July 1,1977/1997).
18. **Dearfield, K.L., Abernathy, CO., Ottley, M.S., Brantner, J.H., Hayes, P.F.** "Acrylamide:its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity and carcinogenicity" *Mutat. Res.*, **195**,45-77 (1988).
19. Merck Index/Twelfth Edition, Merck&Co., Inc.New Jersey,p.24 (1996).
20. **Mostafa, A.M., Abdel-Naim, A.B., Abo-Salem, O., Abdel-Aziz, A.H., Hamada, F.M.A.** "Renal metabolism of acrylonitrile to cyanide:In vitro studies" *Pharmacol.Res.*, 40(2),195-200 (1999).
21. **Hamada, F.M., Abdel-Aziz, A.H., Abd-Allah, A.R., Ahmed, A.E.** "Possible functional immunotoxicity of acrylonitrile (VCN)" *Pharmacol.Res.*, 37(2),123-129 (1998).

22. **Donberg, P.A., Odelson, D.A., Klecka, G.M., Markham, D.A.** "Biodegradation of acrylonitrile in soil" *Environ.Toxicol.Chem.*,11, 1583-1594 (1992).
23. **Palmer, S., Mathews, R.A.** "The role of non-nutritive dietary constituents in carcinogenesis" *Nutr.Cancer*, 66(5), 891-915 (1986).
24. **Conacher, H.B.S., Page, B.D., Ryan, J J.** "Industrial chemical contamination of foods" *Food Addit.Contam.*,10(1),129-143 (1993).
25. **Robatto, G., Malinverno, G., Bootman, J.** "Development and implementation of a safety evaluation program for chemical fibers" *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 17,193-208 (1993).
26. **Bombick, D.W., Bombick, B.R., Ayres, P.H., Putnam, K., Avalos, J., Borgerding, M.F., Doolittle, D J.** "Evaluation of the genotoxic and cytotoxic potential of mainstream whole smoke and smoke condensate from a cigarette containing a novel carbon filter" *Fundam. Appl. Toxicol*, 39,11-17 (1997).
27. **Bergmark, E.** "Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers and nonsmokers" *Chem. Res. Toxicol.*, 10,78-84 (1997).
28. **British Columbia Ministry of Health and Ministry Responsible for Seniors**, 1998 Reports on Cigarette Additives and Ingredients and Smoke Constituents. <http://www.cctc.ca/bcreports/Smokeanalysis.htm>(December 1998).
29. **Osterman Golkar, S.M., Mac Neela, J.P., Turner, M J., Walker, V.E., Swenberg, J.A., Sumner, S J., Youtsey, N., Fennell, T.R.** "Monitoring exposure to acrylonitrile using adducts with N-terminal valine in hemoglobin" *Carcinogenesis*, 15(12), 2701-2707 (1994).
30. **Tavares, R., Borba, H., Monteiro, M., Proença, M J., Lynce, N., Rueff, J., Bailey, E., Sweetman, G.M.A., Lawrence, R.M., Farmer, P.B.** "Monitoring of exposure to acrylonitrile by determination of N-(2-cyanoethyl)valine at the N-terminal position of haemoglobin" *Carcinogenesis*, 17(12), 2655-2660 (1996).
31. **Rogaczewska, T., Piotrowski, J.** "Routes of acrylonitrile absorption in man" *Med.Pr.*, 19, 349-353 (1968).

32. **Bakker, J.G., Jongen, S.M.J., Van Neer, F.C.J., Neis, J.M.** "Occupational contact dermatitis due to acrylonitrile" *Contact Derm.*, 24,50-53 (1991).
33. **Ahmed, A.E., Farooqui, M.Y.H., Upreti, R.K., El-Shabrawy, O.** "Distribution and covalent interactions of [ $^{14}\text{C}$ ] acrylonitrile in the rat" *Toxicology*, 23,159-175 (1982).
34. **Kedderis, G.L., Batra, R., Held, S.D., Loos, M.A., Teo, S.K.O.** "Rodent tissue distribution of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile" *Toxicol. Lett.*, 69,25-30 (1993).
35. **Teo, S.K.O., Kedderis, G.L., Gargas, M.L.** "Determination of tissue partition coefficients for volatile tissue-reactive chemicals:Acrylonitrile and its metabolite 2-cyanoethylene oxide" *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **128**,92-96 (1994).
36. **Ahmed, A.E., Abdel-Aziz, A.H., Abdel-Rahman, S.Z., Haque, A.K., Nouraldeen, A.M., Shouman, S A.** "Pulmonary toxicity of acrylonitrile: Covalent interaction and effect on replicative and unscheduled DNA synthesis in the lung" *Toxicology*, 76,1-14 (1992).
37. **Ahmed, A.E., Nouraldeen, A.M., Abdel-Rahman, S.Z., Rajaraman, S.** "Role of glutathione modulation in acrylonitrile-induced gastric DNA damage in rats" *Arch. Toxicol.*, 70,620-627 (1996).
38. **Peter, H., Bolt, H.M.** "Irreversible protein binding of acrylonitrile" *Xenobiotica*, **11**, 51-56 (1981).
39. **Pilon, D., Roberts, A.E., Rickert, D.E.** "Effect of glutathione depletion on the uptake of acrylonitrile vapors and on its irreversible association with tissue macromolecules" *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 95, 265-278 (1988).
40. **Pilon, D., Roberts, A.E., Rickert, D.E.** "Effect of glutathione depletion on the irreversible association of acrylonitrile with tissue macromolecules after oral administration to rats" *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 95, 311-320 (1988).
41. **Silver, E.H., Kuttub, S.H., Hasan, T., Hassan, M.** "Structural considerations in the metabolism of nitriles to cyanide in vivo" *Drug Metab. Dispos.*, **10(5)**, 495-498 (1982).



42. **Fennell, T.R., Kedderis, G.L., Sumner, S.C.J.** "Urinary metabolites of [1,2,3-<sup>13</sup>C]acrylonitrile in rats and mice detected by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy" *Chem. Res. Toxicol.*, 4,678-687 (1991).
43. **Lambotte-Vandepaer, M., Duverger-van Bogaert, M.Jiollman, B.** "Metabolism and mutagenicity of acrylonitrile:An in vivo study" *Environ. Mutagenesis*, 7, 655-662 (1985).
44. **Kedderis, G.L., Sumner, S.C.J., Held, S.D., Batra, R., Turner, M.J. Jr., Roberts, A.E<sup>1</sup>, Fennell, T.R.** "Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice" *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **120**,288-297 (1993).
45. **Müller, G., Verkoyen, C, Soton, N., Norpoth, K.** "Urinary excretion of acrylonitrile and its metabolites in rats" *Arch. Toxicol.*, 60,464-466 (1987).
46. **Kedderis, G.L., Batra, R.** "Species differences in the hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile" *Carcinogenesis*, 14(4), 685-689 (1993).
47. **Hogy, L.X., Guengerich, F.B.** "In vivo interaction of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with DNA in rats" *Cancer Res.*, 46, 3932-3938 (1986).
48. **Roberts, A.E., Lacy, S.A., Pilon, D., Turner, M.J. Jr., Rickert, D.E.** "Metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide in F-344 rat liver microsomes, lung microsomes, and lung cells" *Drug Metab. Dispos.*, **17(5)**, 481-486 (1989).
49. **Ahmed, A.X., Patel, K.** "Acrylonitrile:In vivo metabolism in rats and mice" *Drug Metab. Dispos.*, 9(3), 219-222 (1981).
50. **Houthuijs, D., Remijn, B., Willems, H., Boleij, J., Biersteker, K.** "Biological monitoring of acrylonitrile exposure" *Am. J. Ind. Med.*, 3, 313-320 (1982).
51. **National Institute for Occupational Safety and Health**, Chemical Listing and Documentation of Revised IDLH Values (As of 3/1/95) Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLHs).[http://siri.uvm.edu/nioshdb/idlh/idlh\\_1.htm](http://siri.uvm.edu/nioshdb/idlh/idlh_1.htm) (July 1998).

52. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology**, Minimal Risk Levels(MRLs) for Hazardous Substances. <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls.html> (February 2000).
53. **Occupational Safety and Health Administration Regulations**, Medical Surveillance Guidelines for Acrylonitrile. [http://www.osha-slc.gov/OshStd\\_data/1910\\_1045\\_APP\\_C.html](http://www.osha-slc.gov/OshStd_data/1910_1045_APP_C.html) (1998).
54. **Felten, R.K., DeNicola, D.B., Carlson, G.P.** "Minimal effects of acrylonitrile on pulmonary and hepatic cell injury enzymes in rats with induced cytochrome P450" *Drug Chem. Toxicol.*,21(2), 181-194 (1998).
55. **Ghanayem, B.I., Boor, P.J., Ahmed, A.E.** "Acrylonitrile-induced gastric mucosal necrosis:Role of gastric glutathione" *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **232**,570-577 (1985).
56. **Ghanayem, B J., Ahmed, A.E.** "Acrylonitrile-induced gastrointestinal hemorrhage and the effects of metabolism modulation in rats" *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68,290-296 (1983).
57. **Ghanayem, B.I., Farooqui, M.Y.H., Elshabrawy, O., Mumtaz, M.M., Ahmed, A.E.** "Assessment of the acute acrylonitrile-induced neurotoxicity in rats" *Neurotoxicol. Teratol.*, 13,499-502 (1991).
58. **Cova, D., Fumagalli, P., Santagastino, A.** "Toxicity of acrylonitrile in a human neuroblastoma cell line and its effect on glutathione and glutathione-S-transferase" *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*,49, 886-891 (1992).
59. **Whysner, J., Steward, R.E. 3rd, Chen, D., Conaway, C.C., Verna, L.K., Richie, J.P. Jr., Ali, N., Williams, G.M.** "Formation of 8-oxodeoxyguanosine in brain DNA of rats exposed to acrylonitrile" *Arch. Toxicol.*, 72,429-438 (1998).
60. **Kamendulis, L.M., Jiang, J., Xu, Y., Klaunig, J.E.** "Induction of oxidative stress and oxidative damage in rat glial cells by *acrylonitrile*" *Carcinogenesis*, **20(8)**, 1555-1560 (1999).

61. **Working, P.K., Bentley, K.S., Hurtt, M.E., Mohr, K.L.** "Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats" *Mutagenesis*, 2(3), 215-220 (1987).
62. **deMeester, C., van Bogaert, M.D., Lambotte-Vandepaer, M., Roberfroid, M., Poncelet, F., Mercier, M.** "Liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile" *Toxicology*, 13,7-15 (1979).
63. **Recio, L., Skopek, T.R.** "Mutagenicity of acrylonitrile and its metabolite 2-cyanoethylene oxide in human lymphoblasts in vitro" *Mutat. Res.*, 206,297-305 (1988).
64. **Saillenfait, A.M., Payan, J.P., Langonne, I., Beydon, D., Grandclaude, M.C., Sabate, J.P., de Ceaurriz, J.** "Modulation of acrylonitrile-induced embryotoxicity in vitro by glutathione depletion" *Arch. Toxicol.*, 67,164-172 (1993).
65. **Kankaanpaa, E.E., Hemminki, K., Vainio, H.** "Embryotoxicity of acrolein, acrylonitrile and acrylamide in developing chick embryos" *Toxicol. Lett.*, 4,93-96 (1979).
66. **O'Berg, M.T., Chen, J.L., Burke, C.A., Walrath, J., Pell, S.** "Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile: An update" *J. Occup. Med.*, 27(11), 835-840 (1985).
67. **Chen, J.L., Walrath, J., O'Berg, M.T., Burke, C.A., Pell, S.** "Cancer incidence and mortality among workers exposed to acrylonitrile" *Am. J. Ind. Med.*, 11,157-163 (1987).
68. **Chen, J.L., Fayerweather, W.E., Pell, S.** "Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile" *J. Occup. Med.*, 30(10), 813-818 (1988).
69. **Collins, J.J., Page, L.C., Caporossi, J.C., Utidjian, H.M., Lucas, L.J.** "Mortality patterns among employees exposed to acrylonitrile" *J. Occup. Med.*, 31(4), 368-371 (1989).
70. **Swaen, G.M.H, Bloemen, L.J.N., Twisk, J., Scheffers, T., Slangen, J.J.M, Sturmans, F.** "Mortality of workers exposed to acrylonitrile" *J. Occup. Med.*, 34,801-809 (1992).

71. **Blair, A., Steward, P.A., Zaubst, D.D., Pottern, L., Zey, J.N., Bloom, T.F., Miller, B., Ward, E., Lubin, J.** "Mortality study of industrial workers exposed to acrylonitrile" *Scand. J. Work Environ. Health*, 24(Suppl. 2), 25-41 (1998).
72. **Nerland, D.E., Benz, F.W., Babiuk, C.** "Effects of cysteine isomers and derivatives on acute acrylonitrile toxicity" *Drug Metab. Rev.*, 20(2-4), 233-246 (1989).
73. **Abreu, M.E., Ahmed, A.E.** "Metabolism of acrylonitrile to cyanide" *Drug Metab. Dispos.*, 8(6), 376-379 (1980).
74. **Buchter, A., Peter, H.** "Clinical toxicology of acrylonitrile" *G. Ital. Med. Lav.*, 6(3-4), 83-86 (1984).
75. **Benz, F.W., Nerland, D.E., Pierce, W.M., Babiuk, C.** "Acute acrylonitrile toxicity: Studies on the mechanism of the antidotal effect of D- and L-cysteine and their N- acetyl derivatives in the rat" *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 102,142-150 (1990).
76. **Mehta, C.** "Antidotal effect of sodium thiosulfate in mice exposed to acrylonitrile" *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 87(2), 155-165 (1995).
77. **Benz, F.W., Nerland, D.E., Li, J., Corbett, D.** "Dose dependence of covalent binding of acrylonitrile to tissue protein and globin in rats" *Fundam. Appl. Toxicol.*, 36, 149-156 (1997).