



**KOZMETİK ÜRÜNLERDE BULUNABİLECEK BAZI
POTANSİYEL NÖROTOKSİK ELEMENT
DÜZEYLERİNİN ICP-MS İLE BELİRLENMESİ:
KOZMETİK ÜRÜNLERDEN YAPAY TER
ÇÖZELTİSİNE GEÇEN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Burcu DENEMEÇ



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOZMETİK ÜRÜNLERDE BULUNABİLECEK BAZI POTANSİYEL
NÖROTOKSİK ELEMENT DÜZEYLERİNİN ICP-MS İLE BELİRLENMESİ:
KOZMETİK ÜRÜNLERDEN YAPAY TER ÇÖZELTİSİNE GEÇEN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Burcu DENEMEÇ
0009-0006-8960-5330

Doç. Dr. Ümran SEVEN ERDEMİR
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2023
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KOZMETİK ÜRÜNLERDE BULUNABİLECEK BAZI POTANSİYEL NÖROTOKSİK ELEMENT DÜZEYLERİNİN ICP-MS İLE BELİRLENMESİ: KOZMETİK ÜRÜNLERDEN YAPAY TER ÇÖZELTİSİNE GEÇEN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Burcu DENEMEÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç Dr. Ümran SEVEN ERDEMİR

Bu çalışmada piyasada bulunan çoğunlukla yerli üretim far, allık, fondöten, ruj gibi kozmetik ürünlerde yönetmeliklerle sınırlandırılan Pb, As, Cd, Cr, Ni, Se, Al, Cu, Zn, Mn ve Fe gibi toplam nörotoksik element seviyelerinin, düşük dedeksiyon imkanı sunan indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri (ICP-MS) ile belirlenmesi hedeflenmiştir. Toplam metal düzeyleri fondöten numunelerinde Pb, Cd, As, Zn, Ni düzeyleri sırası ile ortalama en fazla $53,3 \pm 2,6$; $0,38 \pm 0,01$; $8,64 \pm 1,62$; 45750 ± 438 ; $4,7 \pm 0,87$ mg kg⁻¹, far numunelerinde ortalama en fazla Cr, Al, Mn, Fe, Cu düzeyleri sırası ile 140 ± 15 ; 43591 ± 1901 ; 156 ± 4 ; 38734 ± 1184 ; $3,3 \pm 0,1$ mg kg⁻¹, far ve fondöten numunelerinde en fazla Se düzeyi $0,44 \pm 0,01$ mg kg⁻¹ bulunmaktadır. Çalışmanın ikinci yarısını oluşturan pH'a bağlı tere geçen metal seviyelerinin belirlenmesinde elde edilen sonuçlar kozmetik ürünlerinde metal analizlerine yeni bir bakış açısı kazandıracak türdendir; numunelerde tere geçen Pb, Cd, Se, Cu miktarı MLOQ altındadır. Bununla birlikte allık numunesinde ter çözeltisine As geçişi $0,06 \pm 0,02$; Ni geçişi $0,65 \pm 0,05$; Cr geçişi $0,44 \pm 0,11$; Fe geçişi 125 ± 9 mg kg⁻¹, fondöten numunesinden tere Al geçişi $66,2 \pm 1,7$; Zn geçişi 2188 ± 13 mg kg⁻¹, ve far numunesinden tere Mn geçişi $0,99 \pm 0,23$ mg kg⁻¹ seviyelerindedir. Elde edilen sonuçlar ile kanser ve nörolojik kayıplar gibi farklı metabolik işlev bozukluklarına yol açabilecek bu elementlere yönelik daha gerçekçi günlük maruziyetin belirlenebileceği ve ürün içeriklerinde bulunan toplam metal seviyeleri ve tere geçebilen biyoerişilebilir seviyeleri arasındaki farkın ürünlere yönelik gerçekleştirilen testlerde farklı bir bakış açısı ile değerlendirilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kozmetik, Ağır Metal, ICP-MS, Yapay Ter Çözeltisi, Nörotoksisite
2023, xiv + 100 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

DETERMINATION OF SOME POTENTIAL NEUROTOXIC ELEMENTS IN COSMETIC PRODUCTS BY ICP-MS: INVESTIGATION OF THE AMOUNTS OF MIGRATION LEVELS FROM COSMETIC PRODUCTS PASSING INTO THE ARTIFICIAL SWEAT SOLUTION

Burcu DENEMEÇ

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ümran SEVEN ERDEMİR

In this study, the total neurotoxic element levels was determined such as Pb, As, Cd, Cr, Ni, Se, Al, Cu, Zn, Mn and Fe, which are limited by regulations in cosmetic products from local market such as eyeshadow, blush, foundation, lipstick, by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), which provides low detection capability. Results in the total metal analysis, Pb, Cd, As, Zn, Ni levels in the foundation samples were respectively; 53.3 ± 2.6 ; 0.38 ± 0.01 ; 8.64 ± 1.62 ; 45750 ± 438 ; 4.7 ± 0.87 mg kg⁻¹, maximum Cr, Al, Mn, Fe, Cu levels in eyeshadows were respectively; 140 ± 15 ; 43591 ± 1901 ; 156 ± 4 ; 38734 ± 1184 ; 3.3 ± 0.1 mg kg⁻¹, eyeshadow and foundation have maximum Se level of 0.44 ± 0.01 mg kg⁻¹. The second half of the study, results obtained metal levels in perspiration, Pb, Cd, Se, Cu was below MLOQ. Cr transition to the perspiration solution in the blush sample is 0.44 ± 0.11 ; Fe transition is 125 ± 9 mg kg⁻¹; As migration 0.06 ± 0.02 ; Ni migration 0.65 ± 0.05 Al transition from foundation is 66.2 ± 1.7 ; The Zn transition is 2188 ± 13 mg kg⁻¹, and the Mn transition from eyeshadow is 0.99 ± 0.23 mg kg⁻¹. The results suggest that a more realistic daily exposure to these neurotoxic elements, can be determined, and that the difference between the total metal levels in the product and the bioaccessible levels that can pass into artificial perspiration solution can be reevaluated for the tests performed on the products.

Key words: Cosmetic, Heavy Metal, ICP-MS, Artificial Perspiration Solution, Neurotoxicity

2023, xiv + 100 pages.

TEŞEKKÜR

Teşekkürlerime herkesten önce beni dünyaya gelirken karşılayan, büyüten, yetiştiren sevgili annem Afife DENEMEÇ ve sevgili babam Mehmet DENEMEÇ ile başlamak isterim. Sevgili anneciğim ve babacığım bütün eğitim-öğretim hayatım boyunca sadece bana destek olmakla kalmayıp benimle öğrendiler, öğretiler, benimle hayat görüşlerini, dünyaya bakışlarını değiştirdiler. Bana hayatta ne ile karşılaşsam karşılaşayım benim yanımda koşulsuz bir sevgi ile benimle olacaklarını gösterdiler. Artık bir yetişkin olarak var olduğum dünyada mutlulukları birlikte karşıladığımız gibi iş hayatımda ve yüksek lisans hayatımda karşılaştığım bütün zorlukları da benimle karşıladılar, en büyük sırdaşım oldular. İyi ki annem ve babam sizsiniz dedirttiğiniz için çok teşekkür ederim. Sevgili kardeşim İsmail DENEMEÇ ile hayatı birlikte öğrenmeye başladık ve öğrenmeye devam ediyoruz, yoldaşım olduğu için, abla olarak sevilmenin nasıl bir duygu olduğunu tattırdığı için, her zaman annemin, babamın ve benim yanımda olduğu için çok teşekkür ediyorum.

İkinci teşekkürümü 2008 yılında başlayan üniversite hayatım boyunca her şeyimizi paylaştığımız, sonrasında da sıkıntılarımızı, dertlerimizi, mutluluklarımızı sonuna kadar paylaştığımız, başarılarımızdan ilham aldığımız, birbirimizi desteklediğimiz, birbirimize güven duyduğumuz canım arkadaşlarım Dr. Berna KAYA ve Dr. Rabia SULUYAYLA'ya var oldukları için teşekkür ediyorum.

Teşekkürlerime yüksek lisans hayatıma başlamaya teşvik eden ve her zaman motivasyon ile dolduran, bilgisini korkusuzca aktaran, hiçbir konuda yardımını asla esirgemeyen TÜBİTAK BUTAL Laboratuvarlar Sorumlumuz Sayın Anıl ÇETİNOĞLU'na bütün desteklerinden dolayı teşekkür ederim. TÜBİTAK BUTAL Müdürümüz Sayın Sedat AKTAŞ'a hem iş hayatımda hem yüksek lisans hayatımda verdiği destekler ve duyduğu güven için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans hayatıma derslerini alarak başladığım, derslerini zevkle ve keyifle öğrenerek geçirdiğim, yüksek lisans hayatımın zorlu geçişlerinde beni kabul eden ve bana güven duyduğunu gösteren, akademik bilgisini benimle paylaşan, psikolojik destek veren, benim için örnek bir akademisyen olan, mezun olan ilk yüksek lisans öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum, çok Sevgili ve Sayın Danışman Hocam Doç. Dr. Ümran SEVEN ERDEMİR'e bana kattığı her şey için sonsuz teşekkür ederim.

TÜBİTAK BUTAL iş hayatım boyunca gülümsememi sağlayan, başarılarımda destek olan, zorluklarda yanımda olan her biri birbirinden kıymetli bütün iş arkadaşlarıma teşekkür ederim. Çalışma hayatımda öğrendiğim her şey için, yüksek lisans boyunca cihazlarından, kimyasallarından ve bütün olanaklarından faydalandığım için, yüksek lisans yapmama olanak tanıdığı ve destek olduğu için çalıştığım kurum TÜBİTAK ve TÜBİTAK BUTAL'e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak Bursa Uludağ Üniversitesi'ne yüksek lisansı olanaklı kıldığı için, yüksek lisans boyunca öğrendiğim her şey için, iş hayatımda kendimi tamamlamama yardımcı olan bütün dersler için teşekkür ederim. Ders aldığım bütün Bursa Uludağ Üniversitesi hocalarıma teşekkür ederim.

Burcu DENEMEÇ
14/06/2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Kozmetik Ürünlerinde Metal Analizleri	2
2.2. Kozmetik Alanında Metallerle İlgili Yasal Düzenlemeler	2
2.2.1. Dünyada yasal düzenlemeler	2
2.2.2. Türkiye’de yasal düzenlemeler	4
2.3. Kozmetik Ürünlerinde Örnek Hazırlama	5
2.3.1. Açık yaş parçalama	6
2.3.2. Mikrodalga parçalama	7
2.4. Kozmetik Ürünlerinde Analiz Yöntemleri	7
2.4.1. ICP-MS	9
2.4.2. ICP-MS prensibi	9
2.5. Matriks: Kozmetik Ürünler.....	12
2.6. Nörotoksik Metaller	13
2.6.1. Kurşun	15
2.6.2. Arsenik	16
2.6.3. Kadmiyum	16
2.6.4. Mangan	17
2.6.5. Krom	17
2.6.6. Bakır	18
2.6.7. Selenyum	18
2.6.8. Demir	19
2.6.9. Alüminyum	19
2.6.10. Çinko	19
2.6.11. Nikel	20
2.7. Kozmetik Ürünlerinde Metal Migrasyonu-Yapay Tere Migrasyon.....	20
2.8. Yanıt Yüzey Yöntemi (Response Surface Methodology)	22
3. MATERYAL ve YÖNTEM	24
3.1. Materyal	24
3.1.1. İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri (ICP-MS)	24
3.1.2. Mikrodalga cihazı	24
3.1.3. Terazî	26
3.1.4. Çalkalamalı-ısıtıcılı su banyosu.....	26
3.1.5. Saf su cihazı	27
3.1.6. pH metre	27
3.1.7. Standart çözeltiler ve sertifikalı referans malzemeler	28
3.1.8. Kimyasallar	28
3.1.9. Sarf malzemeler	29
3.1.10. Numuneler	29
3.1.11. İstatistik programı.....	30

3.2. Yöntem	30
3.2.1. Asidik ter çözeltileri	30
3.2.2. Alkali ter çözeltileri	31
3.2.3. Optimum ter çözeltisi	31
3.2.4. Sodyum hidroksit çözeltisi	32
3.2.5. ICP-MS seyreltme çözeltisi	32
3.2.6. ICP-MS kalibrasyon çözeltileri	32
3.2.7. ICP-MS iç standart çözeltisi	32
3.2.8. ICP-MS ayarlama (tune) çözeltisi	33
3.2.9. ICP-MS kalibrasyon kontrol çözeltisi	33
3.2.10. Mikrodalga parçalamalı toplam metal çözeltileri	33
3.2.11. Tere migrasyon sonrası mikrodalga parçalama çözeltisi	33
3.2.12. Mikrodalga temizleme çözeltisi	33
3.2.13. Toplam metal analizleri	34
3.2.14. Toplam metal sonuçlarının hesaplanması yöntemi	35
3.2.15. Ter optimizasyon analizleri	36
3.2.16. Ter analizleri	39
3.2.17. Tere migrasyon sonrası sonuçların hesaplanması yöntemi	39
3.2.18. Mikrodalga temizleme metodu	40
3.2.19. ICP-MS çalışma koşulları	41
4. BULGULAR	42
4.1. Toplam Metal Analizleri	42
4.2. Ter Çözeltisi Optimizasyon Çalışması Sonuçları	43
4.3. Ter Çözeltisi Mikrodalga Yakma Sonuçları	55
4.4. Kalite Kontrol Çalışmaları	56
4.4.1. ICP-MS ayarlama (tune) çalışmaları	56
4.4.2. Kalibrasyon eğrileri	57
4.4.3. İç standart çalışması	61
4.4.4. Kalibrasyon kontrol çalışmaları.....	62
4.4.5. Mikrodalga kontrol çalışmaları.....	63
4.4.6. LOD-LOQ ve MLOD-MLOQ çalışmaları.....	64
4.4.7. Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları.....	64
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	66
5.1. Toplam Metal Analizleri.....	66
5.2. Ter Çözeltisine Geçen Metal Analizleri ve Risk Değerlendirmesi.....	74
KAYNAKLAR	84
EKLER	94
EK 1 Numuneler	94
ÖZGEÇMİŞ	100

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

akb	Atomik Kütle Birimi
dk	Dakika
g	Gram
k	Bağımsız Değişken Sayısı
K	Kelvin
kg	Kilogram
m/z	Kütle/Yük
L	Litre
μ	Mikro
μg	Mikrogram
mL	Mililitre
μg/L	Mikrogram/Litre
mg/L	Miligram/Litre
mg/kg (mg kg ⁻¹)	Miligram/kilogram
n	Çalışma Tekrar Sayısı
ppm	Milyonda Bir Kısım
ppb	Milyarda Bir Kısım
ppt	Trilyonda Bir Kısım
R ²	Regresyon Katsayısı
±	Standart Sapma
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
W	Watt
X ₁	Bağımsız Değişken

Kısaltmalar

AAS	Atomik Absorbsiyon Spektroskopi
ANOVA	Varyans Analizi
ASEAN	Güneydoğu Asya Ulusları Birliği
BS EN ISO 105-E04	Textiles — Tests for colour fastness — Part E04: Colour fastness to perspiration: 2013
BS EN ISO 17072-1	Leather — Chemical determination of metal content — Part 1: Extractable metals: 2019
BS EN ISO 21392	Cosmetics — Analytical methods — Measurement of traces of heavy metals in cosmetic finished products using ICP/MS technique: 2021
BS EN 1811	Reference test method for release of nickel from all post assemblies which are inserted into pierced parts of the human body and articles intended to come into direct and prolonged contact with the skin: 2023
CCD	Merkezi Kompozit Dizayn
CRC	Çarpışma Reaksiyon Hücresi

CV	Varyasyon Katsayısı
CVAAS	Soğuk Buhar Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
DRC	Dinamik Reaksiyon Hücresi
EAEU	Avrasya Ekonomi Birliği
EDXRF	Enerji Dağılımlı X-Işını Florasans Spektroskopisi
EFTA	Avrupa Serbest Ticaret Birliği
EU	Avrupa Birliği
FAAS	Alev Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
GCC	Körfez Arap Devletleri Birliği
GFAAS	Grafit Fırın Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
HPLC-UV	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi-Ultraviyole
ICP-MS	İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometri
ICP-OES	İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometri
KED	Kinetik Enerji Ayrımı
LA-ICP-MS	Lazer Ablasyon-İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometri
LOD	Belirleme Limiti
LOQ	Nicel Tayin Limiti
MC-ICP-MS	Multi Kollektör-İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometri
MERCOSUR	Güney Amerika Ortak Pazarı
MLOD	Metot Belirleme Limiti
MLOQ	Metot Nicel Tayin Limiti
OEKO-TEX	Uluslararası Tekstil, Deri Ekolojisi Alanında Araştırma ve Test Derneği
PFA	Perfloroalkoksi
PRESS	Tahmin Edilen Artık Hataların Karelerinin Toplamı
PTFE	Politetrafloroetilen
RF	Radyo Frekansı
RSD	Bağıl Standart Sapma
SD	Standart Sapma
SED	Sistemik Maruziyet Dozu
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Güçlü asitlerin organik maddelerle tepkimesi	6
Şekil 2.2. Güçlü asitlerin oksidan olarak davranarak metalleri iyonik haline getirmesi	6
Şekil 2.3. Güçlü asitlerin inorganik metal oksitleri çözünürleştirilmesi	6
Şekil 2.4. ICP-MS sistem bölümleri (ICP-MS cihazı Agilent 7700x, MassHunter Workstation yazımından uyarlanmıştır.).....	9
Şekil 3.1. ICP-MS cihazı	24
Şekil 3.2. Mikrodalga cihazı	25
Şekil 3.3. Politetrafloroetilen (PTFE) yapıllı mikrodalga kabı (vessel)	25
Şekil 3.4. Analitik terazi	26
Şekil 3.5. Çalkalamalı-ısıtıcılı su banyosu	26
Şekil 3.6. Saf su cihazı	27
Şekil 3.7. pH metre	27
Şekil 3.8. Mikrodalga programı	35
Şekil 4.1. Modele ait yanıt yüzey grafikleri a) pH ve örnek miktarının element miktarına etkisi b) Süre ve örnek miktarının element miktarına etkisi c) Süre ve pH'ın element miktarına etkisi.....	48
Şekil 4.2. Modele göre deneysel element miktarı (mg/L) (gerçek değer) ve tahmin edilen element miktarı (mg/L) grafiği	52
Şekil 4.3. ICP-MS ayarlama (tune) parametreleri	56
Şekil 4.4. ICP-MS cihazından alınan performans raporu	57
Şekil 4.5. Al kalibrasyon eğrisi	57
Şekil 4.6. Cr kalibrasyon eğrisi	58
Şekil 4.7. Mn kalibrasyon eğrisi	58
Şekil 4.8. Fe kalibrasyon eğrisi	58
Şekil 4.9. Ni kalibrasyon eğrisi	59
Şekil 4.10. Cu kalibrasyon eğrisi	59
Şekil 4.11. Zn kalibrasyon eğrisi	59
Şekil 4.12. As kalibrasyon eğrisi	60
Şekil 4.13. Se kalibrasyon eğrisi	60
Şekil 4.14. Cd kalibrasyon eğrisi	60
Şekil 4.15. Pb kalibrasyon eğrisi	61
Şekil 4.16. ICP-MS iç standart okumaları	61
Ek Şekil 1. F-1 kodlu numune, açık bakır simli pudra pembe far numunesi	94
Ek Şekil 2. F-2 kodlu numune, parlak yeşil far numunesi	94
Ek Şekil 3. F-3 kodlu numune, gece mavisi koyu renkli far numunesi	95
Ek Şekil 4. B-1 kodlu numune, açık renk fondöten numunesi	95
Ek Şekil 5. B-2 kodlu numune, orta renk fondöten numunesi	96
Ek Şekil 6. B-3 kodlu numune, koyu renk fondöten numunesi	96
Ek Şekil 7. A-1 kodlu numune, toz allık numunesi	97
Ek Şekil 8. A-2 kodlu numune, krem allık numunesi	97
Ek Şekil 9. A-3 kodlu numune, sıvı allık numunesi	98
Ek Şekil 10. R-1 kodlu numune, kalıcı ruj numunesi	98
Ek Şekil 11. R-2 kodlu numune, lip oil numunesi	99
Ek Şekil 12. R-3 kodlu numune, koyu kırmızı renk ruj numunesi	99

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) İçme Suyu Kalitesi Kılavuzu'nda belirtilen metallere ait içme suyu kılavuz üst değerleri ve yetişkinler için tolere edilebilir alım üst limitleri	15
Çizelge 3.1. Numunelerin tanımları ve özellikleri	30
Çizelge 3.2. Mikrodalga programı	35
Çizelge 3.3. Design Expert13 programında optimize edilen parametreler	37
Çizelge 3.4. Merkezi kompozit dizayn optimizasyon tablosu.....	38
Çizelge 3.5. Mikrodalga temizleme programı	40
Çizelge 3.6. ICP-MS deneysel koşulları.....	41
Çizelge 4.1. Toplam metal analiz sonuçları (mg/kg).....	42
Çizelge 4.2. B-2 numunesinden ter çözeltisine metal geçişleri optimizasyon çalışması- Çinko elementi.....	44
Çizelge 4.3. B-2 numunesinde Zn ile yapılan optimizasyon modelinin istatistiki özeti.....	45
Çizelge 4.4. B-2 numunesinde Zn ile yapılan optimizasyon modelinin uygunluk özeti.....	45
Çizelge 4.5. Design Expert13 programı ile çinko elementi için elde edilen kuadratik modele ait ANOVA sonuçları.....	47
Çizelge 4.6. Design Expert13 programı ile çinko ile yapılan optimizasyon modelinin optimum sonuçları.....	53
Çizelge 4.7. Design Expert13 programı ile çinko ile yapılan optimizasyon modelinin tahmin edilen ve deneysel bulunan sonuçları.....	53
Çizelge 4.8. Çinko elementi ter çözeltisine geçiş optimizasyon çalışması direk ve mikrodalga parçalama sonrası ICP-MS sonuçları.....	54
Çizelge 4.9. Ter çözeltisine geçen metallerin mikrodalga ile parçalanması ICP-MS sonuçları (mg/kg).....	55
Çizelge 4.10. Kalibrasyon kontrol sonuçları.....	62
Çizelge 4.11. Sertifikalı referans malzemelerin mikrodalga parçalama ile ICP-MS analiz sonuçları.....	63
Çizelge 4.12. ICP-MS cihazında elementlere ait LOD ve LOQ değerleri, Metot LOD ve Metot LOQ değerleri (MLOD ve MLOQ).....	64
Çizelge 4.13. ICP-MS cihazında elementlere ait gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik analiz sonuçları (n=6).....	65
Çizelge 5.1. Literatürde kozmetik ürünlerinde yapılan toplam metal analizlerine örnekler	67
Çizelge 5.2. Literatürde farklı numunelerde yapılan ter çözeltisine geçen metal analizlerine örnekler.....	75
Çizelge 5.3. Kozmetik ürün tipine göre tahmin edilen günlük maruziyet düzeyleri (Sağlık Bakanlığı, 2005).....	77

1. GİRİŞ

Kozmetik, dönemimizde geliştirilen sayısız özellikte ve renkte ürünleriyle yeni bir keşif gibi dursa da insanların güzel görünme endişesi ile eski uygarlıklarda dahi kadın ve erkeklerin uyguladığı bir yöntem olmuştur. İnsanların uyguladığı kremlerin, pudraların kusurları gizlemek, güzelliği arttırmak ya da korumak, zamana karşı savaşmak gibi amaçları olsa da aynı zamanda geçmişten beri sosyal statüyü, kıdem üstünlüğünü, evlilik durumunu, başarıyı ve dini vurgulamak gibi birçok amacı da olmuştur (Witkowski ve diğerleri, 2001). Kozmetik kelimesi “cosmetae” olarak Antik Roma’da görevleri sahiplerinin süslenmesi olan köleler için kullanılmıştır (Chaudhri ve diğerleri, 2009). Kozmetik tarihi denildiği zaman ilk akla gelen Antik Mısır’da da göz makyajı ayrı bir öneme sahiptir; göz makyajı sadece güzellik için değil sağlık ve dini nedenlerle de tercih edilmiştir. Koyu bir göz makyajı sıcaktan ve tozdan koruduğu için ve inanışlarına göre kötü ruhlardan koruduğu için de kullanılmıştır (Stewart, 2017).

Günümüzde geçmiş ile benzer kullanım amaçlarına sahip olan kozmetik ürünleri çeşitli özellikleri ile her yaştan, ekonomik ve sosyal statüden insanın rahatça ulaşabileceği konumdadır. Ancak geçmişten farklı olarak toplumsal bilincin artmasıyla kozmetik ürünlerin içerikleri hem yasa koyucular hem bilim insanları hem de kullanıcılar tarafından irdelenir hale gelmiştir. Buna bağlı olarak temiz ve organik üretilmiş, hayvan deneyi içermeyen ürünler gibi farklı ürün grupları da yeni eğilime ayak uydurmuştur. Güvenli ürüne ulaşma isteği kozmetik ürünleri üzerine yapılan araştırma sayısını da arttırmaktadır. Çünkü kozmetik ürünlerin formülasyonlarında yer alan 12000’den fazla sentetik ve kimyasal içeriğin sadece %20’sinden azının kullanımı güvenli olarak kabul edilmektedir (Bilal ve diğerleri, 2020). Bu araştırma da kozmetik ürünleri içerisinde güvenli olarak kabul edilmeyen ve sağlık üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş olan metal kirliliği düzeylerini araştırmak üzere kurgulanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Kozmetik Ürünlerinde Metal Analizleri

Farklı kozmetik ürünlerinin kişisel bakım için kullanımı neredeyse insanlık tarihiyle eşit görülmektedir ve geçen zamanla birlikte kozmetik ürünlerinin kullanımı kat ve kat artmaktadır (Arshad ve diğerleri, 2020). Kozmetik ürünleri; cilt bakım ürünleri (kremler, peelingler gibi), makyaj malzemeleri (ruj, rimel, allık gibi) ve vücut bakım ürünleri (temizleyiciler, losyonlar, ter önleyiciler gibi) gibi birçok ürünü içinde barındırmaktadır (Malvandi ve diğerleri, 2018).

Kozmetik ürünlerinin artan çeşitliliği, kozmetik ürünlerinin tüketiminin artması, kozmetik ürünlere artan ilgi ve tüketicilerde oluşan bilinçli tüketme farkındalığı ile kozmetik ürünlerin içinde oluşabilecek ağır metal kirliliği ile ilgili duyulan endişe de artmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda kurşun, çinko, krom, kadmiyum, alüminyum, civa gibi ağır metallerin lipstik, far, güneş kremi gibi kozmetik ürünlerinde iz miktarda bulunduğu raporlanmıştır (Shaaban ve diğerleri, 2022). Ağır metallerin ise insan sağlığına tehdit oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Bocca ve diğerleri, 2014).

2.2. Kozmetik Alanında Metallerle İlgili Yasal Düzenlemeler

Kozmetik ürünlerinin kullanımının artmasıyla birlikte kozmetik ürünleri üreticisinden, dağıtıcısından ve ithalat-ihracatçısından beklenen iyi üretim uygulamaları beklentileri de artmaktadır (Marinovich ve diğerleri, 2014). Bunun yanında insan sağlığı üzerinde tehdit oluşturabilecek ağır metal içeriklerine yönelik olarak ülkelerin uyguladığı kısıtlamalar ve yönetmeliklerle birlikte iyi üretim uygulamaları da şekillenmektedir.

2.2.1. Dünyada yasal düzenlemeler

Kozmetik alanında civa, kurşun, arsenik ve kadmiyum metallerinin seviyeleri için yasal düzenlemeler Güneydoğu Asya Ulusları Birliği (ASEAN) üyesi olan Brunei, Kamboçya, Endonezya, Laos, Malezya, Myanmar, Filipinler, Singapur, Tayland ve Vietnam 2003

yılında, Körfez Arap Devletleri Birliği (GCC) içinde yer alan Bahreyn, Kuveyt, Umman, Katar, Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri 2016 yılında, Avrasya Ekonomi Birliğine (EAEU) üye olan Ermenistan, Beyaz Rusya, Kazakistan, Kırgızistan ve Rusya 2012 yılında, Japonya 2001 yılında, Hindistan 2005 yılında, Çin ise 2012 yılında, Avrupa Serbest Ticaret Birliği (EFTA) ülkeleri İzlanda, Lihtenştayn, Norveç ve İsviçre 2013 yılında, Avrupa Birliği (EU) üyesi ülkelerde 2013 yılında, Güney Amerika ülkelerinden Güney Ortak Pazarı (MERCOSUR) üyesi ülkeler Arjantin, Brezilya, Paraguay, Uruguay, Venezuela 2015 yılında düzenlenerek yürürlüğe alınmıştır (Michalek ve diğerleri, 2019).

Civa ve bileşikleri Japonya'da bütün kozmetik ürünlerinde yasaklanmıştır. Amerika'da göz bölgesinde kullanılan kozmetiklerde civa ve bileşiklerine koruyucuların içinde bulunabileceği gerekçesiyle % 0,0065 oranında, renk katkı maddelerinde bulunabileceği gerekçesiyle 1 ppm oranında izin verilmiştir. Kanada'da civa ve bileşiklerine göz bölgesi makyaj malzemelerinde safsızlık olarak bulunabileceği gerekçesiyle 1 ppm oranında izin verilmiştir. Arap Devletleri Birliği ülkeleri ise göz dışında kullanılan kozmetik ürünlerinde civa ve bileşiklerinin limit konsantrasyonunu safsızlık olarak bulunabileceği gerekçesiyle 3 ppm olarak belirlemiştir (Michalek ve diğerleri, 2019).

Kurşun ve bileşikleri ASEAN, EAEU, EFTA, EU ve MERCOSUR üye ülkelerinde tamamen yasaklanmıştır. Amerika'da ve Hindistan'da renk katkı maddelerinde bulunabileceği gerekçesi ile 20 ppm limit olarak belirlenmiştir. GCC üye ülkelerinde, Çin'de ve Kanada'da ise safsızlık olarak bulunabileceği gerekçesiyle 10 ppm derişime kadar izin verilmiştir (Michalek ve diğerleri, 2019).

Arsenik ve bileşikleri ASEAN, EAEU, EFTA, EU ve MERCOSUR üye ülkelerinde tamamen yasaklanmıştır. Arsenik ve bileşiklerine Çin'de, Kanada'da ve GCC üye ülkelerde safsızlık olarak bulunabileceği gerekçesiyle Çin'de 10 ppm, Kanada'da ve GCC üye ülkelerde 3 ppm konsantrasyona kadar izin verilmiştir. Amerika ve Hindistan'da ise renk katkı maddelerinde arsenik miktarı sırası ile 3 ppm ve 2 ppm olarak düzenlenmiştir (Michalek ve diğerleri, 2019).

Kadmiyum ve bileşikleri de ASEAN, EAEU, EFTA, EU ve MERCOSUR üye ülkelerinde tamamen yasaklanmıştır. Safsızlık olarak bulunmasına izin veren GCC ülkeleri ve Kanada'nın limiti 3 ppm, Çin'in ise 5 ppm olarak belirlemiştir. Renk katkı maddeleri içerisinde bulunabilecek kadmiyum miktarı Amerika'da 15 ppm, Hindistan'da ise 100 ppm olarak düzenlenmiştir (Michalek ve diğerleri, 2019).

2.2.2. Türkiye’de yasal düzenlemeler

Türkiye’de kozmetik ürünlerin topluma güvenli, etkili ve kaliteli şekilde ulaşmasını temin etmek üzere ürünlerin piyasaya arz edilmesinden önce bildirimde bulunulması, piyasa gözetim ve denetiminin yapılması ile bu ürünlerin üretim yerlerinin denetimi konularındaki esasları belirlemek amacıyla 30.03.2005 tarihinde 25771 numaralı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren 5324 numaralı Kozmetik Kanunu bulunmaktadır. Kanun kapsamında insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatlar veya maddeler bulunmaktadır. Kanunun uygulayıcısı ve denetleyicisi Sağlık Bakanlığı’dır. Kozmetik ürünün piyasaya ilk kez arz edilmesinden önce Sağlık Bakanlığı’na bildirimde bulunulması zorunludur. Bildirimden sonra üründe veya üreticide meydana gelen değişikliklerin de bildirilmesi zorunludur. Piyasaya arz edilen kozmetik ürünlerin üretim yerlerinin denetimi ile piyasa gözetim ve denetimi Sağlık Bakanlığı tarafından yapılır (Sağlık Bakanlığı, 2005a).

5324 numaralı Kozmetik Kanunu, usul ve esaslarını Sağlık Bakanlığı’nın 23.05.2005 tarihinde 25823 numaralı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren Kozmetik Yönetmeliği ile düzenler. Kozmetik Yönetmeliği Avrupa Birliği Kozmetik Mevzuatının 76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 96/335/EC sayılı Komisyon Kararına paralel olarak hazırlanmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2005b).

Kozmetik Yönetmeliği EK II Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Maddelerin Listesi'nde 1132 madde ve daha fazla kimyasal bileşik bulunmaktadır. Yasaklı maddeler metaller bazında incelendiğinde, arsenik ve bileşikleri, berilyum ve bileşikleri, kadmiyum ve bileşikleri, civa ve bileşikleri, kurşun ve bileşikleri, selenyum ve bileşikleri, zirkonyum ve bileşikleri, talyum ve bileşikleri, tellür ve bileşikleri ve bazı metal içeren bileşikler; altın tuzları, kromik asit ve tuzları gibi maddeler bulunmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2005b). Civa ve bileşikleri miktarı yalnızca göz makyajı ve göz makyajı temizleyicileri için olmak üzere % 0,007 (civa olarak); yönetmelikte izin verilen başka civa bileşimleriyle karıştırılırsa maksimum civa konsantrasyonu yine % 0,007'de sabit olacak şekilde Kozmetik Yönetmeliği EK VI Kısım 1 Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen Koruyucuların Listesi'nde ayrıca düzenlenmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2005b).

2.3. Kozmetik Ürünlerinde Örnek Hazırlama

Kozmetik ürünlerde metal analizlerinin önemli bir kısmını numune hazırlama oluşturmaktadır. Kozmetik ürünlerinin kompleks yapıları analiz için zor bir matriks olarak görülmektedir. Kozmetik ürünlerde örnek hazırlamada kullanan iki ana yöntem bulunmaktadır. İlk yöntem H_2SO_4 , HNO_3 , HF veya HNO_3/HCl (1:3) gibi güçlü asitlerle veya bu güçlü asitlerin H_2O_2 ile kombinasyonlarıyla ısı yardımıyla parçalanmasıdır. İkinci yöntem ise yine güçlü asitlerle yağ parçalanmanın kapalı bir mikrodalga sistemi kullanılarak yapılmasıdır, çoğunlukla HNO_3 , HNO_3-HCl , $HNO_3-H_2SO_4$ asitlerinin karışımları kullanılır (Papadopoulos ve diğerleri, 2022).

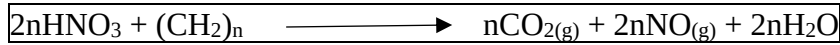
Kullanılan diğer bir yöntem, özellikle yağ ve balmumu (vaks) içeriği yüksek kozmetik ürünlerde kuru kül metodudur. Bu metod ile numune belirli bir sıcaklıkta ısıtılarak (600 °C) kül haline getirilir, oluşan inorganik yapı tekrar asitler ile çözülerek analize hazır hale getirilir (Brandao ve diğerleri, 2012).

Yeni geliştirilen metotlar arasında metallerin organik nükleofilik reaktiflerle oluşturdukları çözünür yapıdaki lipofilik ve stabil kompleksler oluşturması sağlanarak bu komplekslerin çeşitli organik çözücülerde çözülerek ayrılması bulunmaktadır (Papadopoulos ve diğerleri, 2022).

Bir diğerk numune hazırlama yöntemi olarak ise numunenin asitlerle parçalanmasından sonra oluşan ürünün bir mikro kolona; katı faz mikro ekstraksiyon kolonuna kanallze edilerek, mikro kolonda bulunan katı faz çoklu karbon nanotüplerin metallerle oluşturduğu bağ sayesinde zenginleştirilmiş bir numune elde etmenin hedeflendiğı yöntemdir. Kolonda tutulan metal iyonları nitrik asit ile ayrıştırılarak analizine devam edilir (Alqadami ve diğerkleri, 2013).

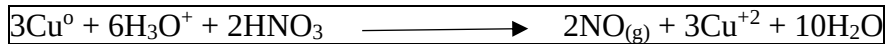
2.3.1. Açık yaş parçalama

Yaş parçalama terimi numunelerin yapısında bulunan organik maddelerin parçalanarak yok edilmesini ve bu sayede metallerin asit çözeltisi içinde çözünmüş duruma gelmesini ifade eder, kozmetik ürünlerin yapısında bulunan organik maddelerin parçalanmasında da kullanılır (Twyman, 2005). Yaş parçalama sırasında güçlü asitler sayesinde organik materyaldeki karbon karbondioksite çevrilir (Şekil 2.1). Numune içeriğindeki metaller ise en yüksek oksitleyici basamağa yükseltgenir ve çözünür tuzlara dönüştürülür (Papadopoulos ve diğerkleri, 2022).

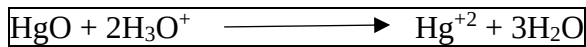


Şekil 2.1. Güçlü asitlerin organik maddelerle tepkimesi

Güçlü asitlerin metal analizleri sırasında kozmetik ürünlerin parçalanmasında tercih edilmesinin ana nedenlerinden biri bir oksidan olarak davranıp kozmetik numunelerde bulunan sıfır değerlikli metalleri oksitleyebilir ve çözünür formdaki iyonik hallerine getirebilir, bir diğerk neden ise numunelerde bulunan inorganik metal oksitleri çözebilir ve yine iyonik hallerine getirebilir (Şekil 2.2 ve Şekil 2.3) (Papadopoulos ve diğerkleri, 2022).



Şekil 2.2. Güçlü asitlerin oksidan olarak davranarak metalleri iyonik haline getirmesi



Şekil 2.3. Güçlü asitlerin inorganik metal oksitleri çözünürleştirmesi

Bu yöntemin dezavantajlarından biri işlem yüksek sıcaklıklarda meydana geldiği için metal kayıplarının oluşabilmesi ve buharlaşmayla birlikte kalıntı asit konsantrasyonunun düşmesidir (Papadopoulos ve diğerleri, 2022). Açık parçalama işlemi sırasında halojenler, antimon, arsenik, selenyum, civa, bor gibi elementler kısmen veya tamamen buharlaşabilmektedir (Barnes ve diğerleri, 2014).

2.3.2. Mikrodalga parçalama

Bazı elementler açık yaşı parçalama işlemi ile buharlaşarak kayboldukları için doğru tespit edilememektedir. Bunun yanında numune sıcaklığı ortam basıncı altında kullanılan asidin kaynama sıcaklığı ile sınırlandırıldığı için (Nitrik asit 121°C, su ile oluşturduğu karışıma bağlı olarak hidroklorik asit 61-109°C) parçalama işlemlerinin uzun sürebilmesi veya tam gerçekleşmemesi durumu oluşmaktadır (Barnes ve diğerleri, 2014). Bu durumun önüne geçen yalıtımlı, basınç ve sıcaklık kontrollü kapalı mikrodalga sistemleri bulunmaktadır. Mikrodalga sistemleri bölgesel ısıtma özellikleri ile daha yüksek ısıtma oranlarına daha kısa sürelerde ulaşabilme özellikleri ile düşük ısı kaybı sağlayan, seçici ısıtma sağlamaları bakımında enerji tasarruflu, çevre dostu bir yöntem olarak bilinmektedir (Mello ve diğerleri, 2014).

Mikrodalga parçalama sistemleri numune sıcaklığını ve basıncını çeşitli sensörler (optik fiber vb.) sayesinde numune parçalanması sırasında anlık olarak izlenmesini olanaklı kılmıştır. Yüksek sıcaklık ve basınç koşullarına mekanik olarak dayanıklı politetrafloroetilen (PTFE), perfloroalkoksi (PFA) ve kimyasal olarak değiştirilmiş malzemeler; perfloro (n-propil vinileter) ile değiştirilmiş bir PTFE olan ve kuvars gibi malzemelerden yapılmış kapalı kaplar (vessel) mikrodalga sistemleri için özel tasarlanmış kaplardır (Mello ve diğerleri, 2014).

2.4. Kozmetik Ürünlerinde Analiz Yöntemleri

Kozmetik örneklerinde metal analizi, numune hazırlama yöntemlerinden sonra uygun bir analitik yöntemin seçilmesi ile devam etmektedir. Metal analizlerinde alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi (FAAS), grafit fırın atomik absorpsiyon spektroskopisi

(GFAAS), soğuk buhar atomik absorpsiyon spektroskopisi (CVAAS), indüktif eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrometri (ICP-OES) ve indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri (ICP-MS) kullanılmaktadır (Tyler ve diğerleri, 1995). Metallerin organik reaktiflerle kompleksler oluşturarak organik çözücüler yardımıyla ayrıldığı numune hazırlama yöntemlerinde ise HPLC-UV analiz yöntemi kullanılmaktadır (Papadopoulos ve diğerleri, 2022; Okano ve diğerleri, 2015).

Mayildurai ve arkadaşları Hindistan marketlerinde bulunan deodorantlarda, far, yüz kremi, saç boyası, sürme, ruj ve sabun gibi 20 farklı kozmetik ürününde arsenik, kadmiyum, krom, civa, nikel, kurşun, kobalt, bakır ve çinko elementlerinin seviyelerini kül etme numune ön işlemi uyguladıktan sonra ICP-OES yöntemi kullanarak incelemişlerdir ve bazı ürünlerde bulunan metal seviyeleri dedeksiyon limitinin altında kalsa da bazılarında örneğin saç boyasında 0,523 ppm arsenik ve dikkate alınacak miktarlarda krom, bakır ve diğer elementlerden gözlemlemişlerdir (Mayildurai ve diğerleri, 2015).

Cha ve arkadaşları ise kozmetik ürünlerin içinde bulunan metallerin yanı sıra içerisinde bulunan diğer yağlar, polimerler, mumlar, yüzey aktif maddeler ve benzer organik ve inorganik matriks etkilerinden kurtularak demir, bakır, çinko, kurşun, nikel ve kadmiyum elementlerinin seviyelerini tespit edebilmek için standart çözelti eklemesi yapılarak (spike) FAAS ile analiz etmişler ve yüksek geri kazanım elde etmişlerdir (Cha ve diğerleri, 2010).

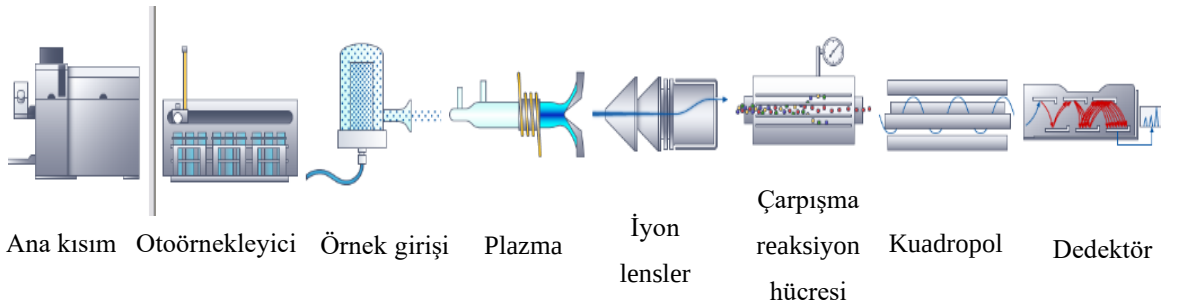
Diğer bir çalışmada ise ICP-MS tekniği kullanılarak 34 farklı numunede yine kozmetik ürünleri arasında bulunan geçici dövmelede, kınalarda kullanılan boyalardaki 11 elementin (alüminyum, nikel, çinko, kurşun, baryum, krom, mangan, kobalt, bakır, arsenik ve kadmiyum) seviyelerinin, numunelere kapalı kaplarda ısıtıcı tabla üzerinde asitlerle parçalama işlemi yapılarak tespiti yapılmıştır ve numunelerde çeşitli metal safsızlıklarına rastlamışlardır (Rubio ve diğerleri, 2022). Ayrıntılı çalışmalara tartışma ve sonuç kısmında da değinilmiştir.

2.4.1. ICP-MS

İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri (ICP-MS) 1970’lerde ticari olarak varlığını başlatmış, elementlerin kütle/yük (m/z) oranlarına göre tespitini olanaklı kılan analitik bir yöntemdir (Houk ve diğerleri, 1980). Piyasaya sürüldüğünden günümüze sürekli gelişim halinde olan ICP-MS tekniği çevre, adli tıp, gıda, kimya, malzeme gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Ammann, 2007). ICP-MS periyodik tabloda bulunan 80’den fazla elementi, eş zamanlı olarak, düşük tespit limitleri ile (ppt, 10^{-12}) analiz edebilme yeteneğine sahiptir (Al-Hakkani, 2019). Bunun yanında elementlerin izotop oranlarını da tespit edebildiği için hem tek başına hem de farklı cihazlarla da birleştirilerek LA-ICP-MS (lazer ablasyon-indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri), MC-ICP-MS (multi kollektör-indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri) gibi doğal izotop oranları, kararlı-kararsız izotop oranları, radyoaktif izlenebilirlik nükleer araştırmalarda kullanılmaktadır (Becker ve diğerleri, 2000).

2.4.2. ICP-MS prensibi

ICP-MS sistemi temel olarak numune giriş sistemi, ICP ve radyofrekans bobini (RF coil) sistemi, vakum-arayüz (interface) sistemi, iyon optik sistemi, girişim giderme sistemleri (CRC, KED), kütle analizör sistemi ve dedektörden oluşmaktadır (Wilschefski ve diğerleri, 2019). Şekil 2.4’te ICP-MS sistemini oluşturan parçalar şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.4. ICP-MS sistem bölümleri (ICP-MS cihazı Agilent 7700x, MassHunter Workstation yazılımından uyarlanmıştır.)

ICP-MS numune giriş sistemi, otomatik ya da manuel numune alma girişinden, peristaltik pompadan, taşıyıcı gaz girişi, sisleştirici (nebulizer), sprej odası ve atık kısmından oluşmaktadır. Burada bir peristaltik pompa sayesinde cihaza doğru pompalanan sıvı genellikle (1 mL/dk) numune sisleştirici kısmına ulaşarak argon gazının (taşıyıcı gaz) yardımı ile aerosol bir yapıya dönüştürülür. Numunenin sadece % 1-2'lik kısmını temsil eden aerosolun içinde bulunan ince damlalar (yaklaşık 10 µm) sprej odasında büyük damlalardan ayrıştırılır. Sprej odasında ayrıştırılan ince damlalar ICP'nin plazma kısmına yönlendirilirken, ayrıştırılan büyük damlalar atık kısmıyla atılmaktadır (Thomas, 2013).

ICP sisteminin parçası olan plazma torçu (torch) iç içe geçmiş (concentric) üç kuartz tüpten oluşmaktadır; en içte örnekle aerosol oluşturmuş argon gazı, ortada plazmaya akan yardımcı argon gazı ve en dışta soğutma sağlayan argon gazı bulunmaktadır (Hollas, 2004). ICP'de bulunan plazma; elektronlardan ve iyonlardan oluşan elektrik ileten kısmen iyonlaşmış bir gaz karışımı olarak tanımlanmaktadır. Plazmayı başlatmak ve sürekliliğini sağlamak üzere radyofrekans bobini sistemi bulunmaktadır. Yüksek voltaj kıvılcımı ile ateşlenen plazma, argon gazının radyofrekans radyasyonu ile indüktif ısıtılmasıyla varlığını korur (Kealey ve diğerleri, 2002). Oluşan plazmada sıcaklık 8000-10000 K'lere ulaşarak aerosol formunda bulunan elementleri atomlara ve sonrasında da iyonlaştırarak pozitif yüklü iyonlara dönüştürür (Al-Hakkani, 2019).

Plazmadan çıkan iyonlar, kütle analizörüne iletilirken atmosferik basınç (760 Torr) altında bulunan plazmadan yüksek vakum düşük basınç (10^{-3} - 10^{-8} Torr arasında) içeren kütle analizörüne doğru iki metal koniden oluşan bir arayüzden geçmektedir. İyonlar konilerin uçlarında bulunan küçük (yaklaşık 1 mm) deliklerden geçerek iyon odaklanması için iyon optik sistemine ve kütle analizörüne iletilir (Skoog ve diğerleri., 2013).

İyon optik sistemi ise plazmada oluşan fotonları ve nötr atomları, pozitif yüklü iyonlardan ayırarak fotonların ve nötr atomların dedektöre ulaşmasını engeller ve arka planda oluşabilecek gürültüyü azaltarak, yüksek hassaslık sağlar (Al-Hakkani, 2019).

Kütle analizörleri ise kuadrupol, manyetik sektör, çift odaklamalı ve uçuş zamanlı gibi farklı tespit prensibine sahip sistemler olabilir. Kuadrupol analizörler dört silindirik çubuğa ayarlanarak verilen belirli bir doğru akım ve radyofrekans voltajı sayesinde belirli m/z oranına sahip iyonların kararlı bir yol izleyerek dedektöre ulaşması prensibi ile çalışır. Voltaj değişimi o kadar hızlı gerçekleştirilir ki kuadrupol 100 milisaniyede neredeyse bütün periyodik tabloyu (2-260 akb) tarayabilir. Manyetik sektör analizörler iyonların m/z oranlarına göre manyetik alanda farklı yörüngelere sapmaları prensibine bağlıdır. Çift odaklı analizörler manyetik sektör analizörlere ek olarak manyetik alan öncesinde iyonları elektrostatik alan altında kinetik enerjilerinden faydalanarak ayırır ve cihazın dedeksiyon limitini güçlendirir. Uçuş zamanlı analizörler ise elektrik ve manyetik alansız bir ortamda eşit kinetik enerjili iyonların dedektöre ulaşma sürelerinin m/z oranları ile değiştiği prensibi ile çalışır. Yani m/z oranı düşük olan iyon dedektöre daha kısa zamanda ulaşır (Skoog ve diğerleri, 2013).

ICP-MS cihazına entegre olarak çalışan girişim giderme sistemleri arasında kütle analizörünün hemen öncesinde bulunan çarpışma veya reaksiyon gazlarının bulunduğu CRC (çarpışma reaksiyon hücresi) veya DRC (dinamik reaksiyon hücresi), KED (kinetik enerji ayrımı) olarak isimlendirilen bölüm bulunmaktadır (Wilschefski ve diğerleri, 2019). CRC (collision reaction cell), kuadrupol ya da daha fazla çubuktan oluşan örneğin ORS (oktapol reaksiyon sistemi) gibi çeşitli gazlarla inert veya reaktif veya bu gazların kombinasyonları şeklinde basınçlanmış alüminyum kaplardır (Reyes ve diğerleri, 2003)

İyonlar kütle analizöründen geçtikten sonra iyon sinyalleri bir elektron çoğaltıcı dedektör sayesinde tespit edilir. Elektronlar bir katoda çarparak ikincil elektronların yayılmasını sağlar, bu elektron banyosu da ardışık olarak duran ve artan voltajlarda olan dinotlara çekilir. Analitin yoğunluğuna bağlı olarak dedektör, düşük konsantrasyonlarda pulse, yüksek konsantrasyonlarda analog modda çalışır (Skoog ve diğerleri, 2013).

2.5. Matriks: Kozmetik Ürünler

Kozmetik ürünleri içerisinde analizleri sıklıkla gerçekleştirilen UV filtreleri, renklendirici maddeler, koruyucular, koku maddeleri, yüzey aktif maddeler, diğer organik bileşikler, elementler ve inorganik anyonlar bulunmaktadır (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

UV fitresi olarak bilinen UV koruyucuları; (organik veya inorganik bileşikler) bunlar benzofenon-3, etilheksil metoksisinamat, etilheksil dimetil PABA ve bütül metoksidibenzoilmetan gibi bileşikler bulunabilmektedir. Yine UV koruyucuları kategorisinde bronzlaşmaya yönelik dihidroksiaseton, bergapten gibi bileşikler ve beyazlatma aktif maddeleri olarak hidrokinon ve onun esterleri ile askorbik asit türevleri ve kojik asit bulunabilmektedir (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

Renklendirici maddeler olarak monoazo-, disazo-, trifenilmetan-, floran-, ksanten-, kinolin-, antrakınon- temelli renklendirici maddeler ve ayrıca saç boyalarında diaminobenzenler, aminofenoller ve polifenoller gibi bileşikler kullanılmaktadır (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

Koruyucu maddeler antimikrobiyal ve antioksidan olarak iki şekilde incelenmektedir ve en çok çalışılan türleri parabenler, formaldehit ve formaldehit salan koruyucu maddelerdir (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

Koku maddeleri hem parfümlerin içerisinde hem de diğer kozmetik ürünlerin içerisinde bulunabilmektedir, analizleri en çok gerçekleştirilen koku türleri potansiyel alerjik türleridir (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

Yüzey aktif maddelerin katyonik, anyonik, iyonik olmayan ve amfoterik türleri kozmetik ürünlerde bulunabilmektedir (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

Diğer organik bileşikler içerisinde kozmetik ürünlerinde analiz edilen botanik özütleri lanolin, Aloe vera, *Centella asiatica* (Gotu kola bitkisi), glisiretik asit bulunmaktadır. A, C, B5 ve E vitaminleri ile heterosiklik bileşikler, organik asitler, tiyo bileşikler,

alkanolaminler, aminler, aminoasitler, alkoller, peroksitler, amidler, polimerler, peptitler, seramidler içerik olarak kozmetik ürünlerde bulunabilecek ve analizleri yapılan bileşiklerdir. Bunların yanında kozmetik ürünlerde bulunabilecek toksik bileşikler, safsızlık olarak ya da yan ürün olarak ortaya çıkmış olabilecek nitrozaminler, fenoller, pestisitler, poliklorlu bifeniller gibi bileşikler de literatürde çalışılmış durumdadır (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

Elementler ve inorganik anyonlar kozmetik ürünlerde içerik olarak kullanılan tuzlar ve organometalik bileşiklerden gelmektedir. Bazıları ise kozmetik ürünlerde kullanılan ham maddede bulunabilecek safsızlık olarak ya da yan ürün olarak ortaya çıkmış ancak toksik olan elementlerdir. Bunlardan literatürde en çok analiz edilenleri Se, Pb, Hg, Cd ve Zn'dir (A. Salvador ve diğerleri, 2011).

2.6. Nörotoksik Metaller

Nörotoksisite, doğal veya insan yapımı toksik maddelere (nörotoksik maddelere) maruz kalmanın sinir sisteminin normal aktivitesini değiştirdiğinde ortaya çıkar. Bu durum beyindeki ve sinir sisteminin diğer bölümlerindeki sinyalleri iletmek ve işlemek ile görevli olan nöronları kesintiye uğratabilir ve hatta öldürebilir. Nörotoksisite kemoterapi, radyasyon tedavisi, ilaç tedavileri ve organ nakillerinde kullanılan maddelere maruz kalmanın yanı sıra kurşun ve civa gibi ağır metallere, bazı gıdalara ve gıda katkı maddelerine, pestisit, endüstriyel ve/veya temizlik solventlerine, kozmetiklere ve bazı doğal olarak oluşan maddelere maruz kalma sonucu ortaya çıkabilir (Bilge, 2022).

Nörotoksisitenin semptomları arasında baş ağrısı, yorgunluk, kafa karışıklığı, dikkat ve kısa süreli hafıza kaybı, motor fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı olarak yürüme bozukluğu, mide bulantısı, baş dönmesi, uzuv zayıflığı, uyuşma, koku ve tat kaybı, görme kaybı, bilişsel ve davranışsal problemler, cinsel işlev bozukluğu bulunmaktadır (Harris ve diğerleri, 2004).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda otizm, dikkat eksikliği bozukluğu ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların tek bir nörotoksik etken ile korelasyon halinde olduğu

gösterilememiştir. Ancak global olarak yapılan ve bu hastalıklara sahip olan yetişkinlerin kan taramalarında alüminyum, arsenik, kurşun, mangan, civa ve selenyum gibi nörotoksik elementlerin toplam seviyelerinin insan vücuduna aşırı yük oluşturabileceği sonucu elde edilmiştir (Schofield, 2017). Renzetti ve arkadaşları, İtalya Taranto'nun yüksek miktarda elementel kirlilik içeren bir bölgesinde yaşayan okul çağındaki çocukların kan, idrar ve saç numunelerindeki kurşun, civa, kadmiyum, mangan, arsenik ve selenyum toplam metal maruziyeti ve metallerin birbiriyle oluşturmuş olabileceği sinerjik etkileri haritalandırarak çocukların davranışsal özellikleri ile sosyal problemler, agresif davranışlar, depresyon, endişe, dikkat dağınıklığı, hiperaktivite gibi korelasyon ilişkisi gözlemlemek istemişlerdir. Sonuçlarda kanda kurşun seviyesi ve idrarda arsenik seviyesi yüksek olan çocuklarda arsenik ve kurşunun sinerjik etki yaratarak nörodavranışsal bozukluklara sahip olma riskini arttırdığını gözlemlemişlerdir (Renzetti ve diğerleri, 2021).

Tarih boyunca metallerin boya pigmentlerinin içerisinde sıklıkla kullanılıyor olması ya da doğal olarak bulunuyor olması, kozmetik ürünleri de dahil olmak üzere (renk pigmentlerinde veya hammaddede), toksik etkileri gün yüzüne çıkmaya başladıkça kullanım eğilimleri de değişim göstermiştir. Arsenik ve krom toksisiteleri nedeniyle kırmızı ve yeşil boyaların üretiminden aşamalı olarak çıkarılmış, kadmiyum kanserojenik olmasına da rağmen hala kırmızı, sarı ve turuncu pigmentlerin üretiminde kullanılmaktadır. Kurşun antik çağlardan beri boru imalatlarında, boya katkı maddesinde, kozmetiklerde, hatta şarap için tatlandırıcı olarak dahi kullanılmıştır. (Caito ve diğerleri, 2015)

İnsanların nörotoksik metallerden etkilenerek metallerin nörotoksik etkileri ile karşılaşmaları 17. yüzyılda Fransa'da ilk defa civanın şapka endüstrisinde şapka yapımı prosesinde kullanılması ile olmuştur. İngiltere'de Victoria döneminde şapkacı zehirlenmeleri o kadar sık yaşanmıştır ki dönemin yazarlarından Lewis Carroll'ın Alice Harikalar Diyarında eserinde yer verdiği Mad Hatter (deli şapkacı) karakteri durumun ciddiyetini ortaya koymaktadır. (Waldron, 1983)

Bu literatür bilgileri ışığında tez kapsamında incelenen 11 element nörotoksitesini vurgulanan elementler olduğundan çalışmamızda bu elementlere yer verilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 yılında güncellediği ve elde edilen verilere, yapılan araştırmalara göre nörotoksik veya nörotoksik olmayan metallerle ilgili koyduğu içme suyundaki üst kılavuz değerleri ve yetişkinler için koyduğu günlük, haftalık, aylık tolere edilebilir değerler Çizelge 2.1'de verilmiştir (World Health Organization, 2022).

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) İçme Suyu Kalitesi Kılavuzu'nda belirtilen metallere ait içme suyu kılavuz üst değerleri ve yetişkinler için tolere edilebilir alım üst limitleri

Metaller	DSÖ-Kılavuz Değeri (µg/L)	DSÖ-Tolere Edilebilir Değer
Pb	10	0,02-3 µg/kg vücut ağırlığı/gün
As	10	2-7 µg/kg vücut ağırlığı/gün
Cd	3	25 µg/kg vücut ağırlığı/ay
Cr	50	-
Se	40	400 µg/gün
Mn	80	25000 µg/kg vücut ağırlığı/gün
Cu	2000	2000-3000 µg/gün
Hg	6	2 µg/kg vücut ağırlığı/gün
Ni	70	13 µg/kg vücut ağırlığı/gün
Fe	-	800 µg/kg vücut ağırlığı/gün
Al	-	1000 µg/kg vücut ağırlığı/hafta
Zn	-	1000 µg/kg vücut ağırlığı/gün

2.6.1. Kurşun

Kurşun zehirlenmesi, kurşun içeren bileşiklere tekrar tekrar maruz kalınarak, kurşunun vücutta kademeli olarak birikmesi sonucu oluşmaktadır. Sürekli maruziyetin sonucunda kurşun zehirlenmesi semptomları ve işaretleri yavaş yavaş veya aniden ortaya çıkabilmektedir. Zehirlenme tüm vücudu etkiler, özellikle kas ve sinir sistemini, mide ve

bağırsak sistemini ve hematolojik (kan) sistemini etkiler. Etkilenen kişi solgun, depresif, dengesiz, sinirli olur ve metal tadı alma ve uyuma sorunu yaşar. Diş etlerinde morumsu bir çizgi ya da noktalar görülebilir. İştah kaybı, baş ağrısı, şiddetli karın ağrısı veya kabızlık yaygındır. Karın kasları sertleşir ve hassaslaşır (Witkowski ve diğerleri, 2001). Tüm bunlara, kurşunun eritrositlerin üretiminde görev alan enzimleri inhibe etmesiyle birlikte anemi eşlik edebilir (Çaylak, 2010).

2.6.2. Arsenik

Arsenik beyindeki serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin düzeylerini değiştirerek nörotoksik etkilere neden olabilir (Thakur ve diğerleri, 2021). Krüger ve arkadaşları, arseniğin +3 oksidasyon seviyesinde olduğu üç oksijenli arsenit bileşiğinin farklı konsantrasyonları ile fareler üzerinde gerçekleştirdikleri deneylerde öğrenme ve hafıza mekanizmasının temelini oluşturan uzun süreli sinaptik aktivitelerinin genç farelerde kısa süreli etkilendiğini geçici etkiler gözlemlendiğini ancak yetişkin farelerde uzun süreli sinaptik aktiviteyi kontrol grubuna göre %50 oranında azalttığını gözlemlemiştir (Krüger ve diğerleri, 2006). Bu da arseniğin öğrenme ve hafıza oluşumunu bozulabileceğinin bir göstergesidir. Ayrıca inorganik arseniğe (iAs) maruz kalınması, sadece merkezi sinir sisteminde (CNS) gözlemlenen çeşitli etkilerle ilişkilendirilmemiş; aynı zamanda kanser ve çeşitli iç organlarda ciddi yaralanmalarla periferik nöropati ve endokrin bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Sánchez-Peña ve diğerleri, 2010).

2.6.3. Kadmiyum

Kadmiyumun insan sağlığı üzerinde kanserojenik, nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiyovasküler, üreme toksisiteleri, nörotoksisite dahil olmak üzere çeşitli toksik etkileri vardır (Gonçalves ve diğerleri, 2021). Alanazi ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları makalelerinde otizm spektrum bozukluklarında (OSB) yaygın olan kadmiyum maruziyetini fareler üzerinde yaptıkları deneylerle hem davranışsal hem de kadmiyumun moleküler yollar üzerindeki etkisini inceleyerek hastalığı oluşturan moleküler mekanizmayı anlamaya çalışmışlardır. Davranışsal deneylerin sonuçları, kadmiyum maruziyetinin farelerde sosyal etkileşimleri azaltırken kendi kendini

temizlemeyi ve bilye gömmeyi (tekrarlayan davranışlar) önemli ölçüde artırdığını ve moleküler mekanizma olarak inceledikleri bağışıklık yolağında görev alan moleküllerin beyindeki ekspresyonlarının arttığını gözlemlemişlerdir (Alanazi ve diğerleri, 2023). Sonuç olarak kadmiyuma oral maruz kalmanın, bir OSB hayvan modelinde davranışsal ve bağışıklık anormalliklerini şiddetlendirdiğini göstermektedir. Bu da OSB için ağır metallerin proinflatuar etkiler yoluyla nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunduğuna kanıt sağlamaktadır (Alanazi ve diğerleri, 2023).

2.6.4. Mangan

Mangan vücut için gerekli olan ağır metallerden birdir, ancak çok fazla maruz kaldığı zaman gerekli metallerden biri olmaktan çıkarak nörotoksik etkiler göstermeye başlamaktadır (Peres ve diğerleri, 2016). Ma ve arkadaşlarının 2018 yılında mangana yüksek miktarda maruz kalan, düşük miktarda maruz kalan ve mangana maruz kalmayan kontrol grubu işçiler ile gerçekleştirdiği çalışmada beyindeki hareketten sorumlu motor fonksiyonların yolaklarında bulunan inhibitör nörotransmitter olan GABA (Gamma aminobutyric acid) seviyelerinde mangana yüksek maruziyeti olan grupta artış gözlemlemişlerdir ve bunun yanında işçilerin motor fonksiyonlarında da daha düşük performans gözlemlemişlerdir. Düşük maruziyet ve kontrol grubu arasında ise belirgin bir farka rastlanmamıştır (Ma ve diğerleri, 2018).

2.6.5. Krom

Krom ile ilgili yapılan nörotoksisite çalışmalarının çoğu kromun +6 oksidasyon seviyesindeki türü ile ilgili olsa da ve oluşan nörotoksisitenin beyindeki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da araştırmalar kromun hem +3 hem de +6 oksidasyon seviyesindeki türleri için devam etmektedir (Wise Jr ve diğerleri, 2022). Xu ve arkadaşları 2021 yılında zebra balığı embriyoları üzerinde yaptığı çalışmada, embriyoları kromun her iki türüne (+3 ve +6) de ayrı ayrı maruz bırakarak hem davranışsal hem de epigenetik değişiklikleri kontrol grubuna karşı gözlemlemiştir. Davranışsal olarak kromun farklı türlerine maruz kalan iki grupta da kontrol grubuna göre daha az yüzme mesafesi katetme, ışığa ve karanlığa hassasiyet gösterme eğilimi gözlemlenmiştir. Epigenetik olarak ise kromun karbon metabolizmasına müdahale ederek ve nöro-ilişkili genlerin

ekspresyonunu düzenlemek için DNA metilasyonunu ve histon metilasyonunu etkileyerek nörotoksisiteyi indükleyebileceği sonucu çıkarılmıştır (Xu ve diğerleri, 2021).

2.6.6. Bakır

Bakır da mangan gibi biyolojik süreçler için gerekli temel eser metallere biridir ancak fazla bakır toksik etkiler oluşturabilmektedir. Bakırın eksikliği ve fazlalığı farklı hastalıklara neden olmaktadır (Bulcke ve diğerleri, 2017). Karaciğerden sonra bakır içeriği en yüksek olan organ beyin olarak bilinmektedir. Bakırın, beyin farklı bölgelerinde farklı oranlarda artışı veya azalışı çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir; Wilson hastalığı, Menkes hastalığı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Lewy hastalığı, Huntington hastalığı bunlar arasındadır (Bulcke ve diğerleri, 2017). Bayer ve arkadaşları tarafından bakır elementine bağlanarak bakırın seviyesini ayarlayan proteini genetik olarak değiştirilen fareler üzerinde yapılan deneyde, gıdayla birlikte verilen bakırın Alzheimer hastalığında da etkili olabileceği düşünülen yolağı etkileyerek eski haline döndürdüğü gözlemlenmiştir (Bayer ve diğerleri, 2003). Ancak klinik denemelerde Alzheimer hastası insanlara yapılan bakır takviyesi ile hastalarda bilişsel gelişmeler gözlemlenememiştir (Kessler ve diğerleri, 2008).

2.6.7. Selenyum

Selenyum güvenli alım aralığı dar olan hem nörotoksikolojik açıdan hem de beslenme açısından araştırmacılar tarafından sıklıkla araştırılan bir elementtir (Vinceti ve diğerleri, 2014). Selenyumun antioksidan özelliği ile bazı nörotoksik etkilere karşı koruyucu olabileceği (Imam ve diğerleri, 1999; Erken ve diğerleri, 2014) ve özellikle civanın beyinde yol açabileceği nörotoksik etkilere karşı selenyumun koruyucu olabileceği ile ilgili moleküler mekanizmaları araştıran yayınlar bulunmaktadır (Björklund ve diğerleri, 2017; Ralston ve diğerleri, 2018). Estevez ve arkadaşlarının genetik çalışmalarda sıklıkla kullanılan model hayvanlardan biri olan ipliksi solucan olarak da bilinen şeffaf *C. elegans* (*Caenorhabditis elegans*) üzerinde gerçekleştirdiği deneylerde; selenyum kaynaklı oksidatif stres ile birlikte kolinerjik motor sinyalin azalarak, hareket ve

yumurtlama için gerekli kolinerjik nöronların bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir (Estevez ve diğerleri, 2012).

2.6.8. Demir

Nörotoksik elementler denilince ilk akla gelen metaller arasında yer almayan demirin de nörotoksik etkileri üzerine yapılan araştırmalar bulunmaktadır. Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların, demirin zamanla yaşlanma süreci boyunca birikerek oluşturabileceğine dair hipotezler, Alzheimer ve Parkinson hastalarında yüksek demir birikimine rastlanmış olmasını destekler durumdadır (G. A. Salvador ve diğerleri, 2011). Demir, birçok biyolojik süreçte örneğin oksijen taşınmasında, miyelin sentezinde, nörotransmitter üretiminde ve elektron transferlerinde rol oynayarak, merkezi sinir sisteminde önemli bir kofaktör olarak hizmet eder. Ancak yaşlanmayla birlikte artan hücre ölümleri, serbest radikal oluşumları beyin demir seviyesini de attırarak nörotoksisiteyi destekleyebilir (Stankiewicz ve diğerleri, 2009).

2.6.9. Alüminyum

Alüminyum, oksijen ve silisyumdan sonra yer kabuğunda üçüncü en çok bulunan kimyasal element olarak kabul edilirken, insanların alüminyum maruziyetinin kaynağını ise besin (vücutta bulunan alüminyumun %95'i), içme suyu, hava, ilaçlar ve kozmetik ürünler oluşturmaktadır (Skalny ve diğerleri, 2021). Alüminyum vücut için gerekli bir element değildir ve daha önce yapılan çalışmalarda da Amyotrofik lateral skleroz (ALS), otizm spektrum hastalıkları ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Kawahara ve diğerleri, 2021). Ancak diğer nörotoksik elementler olan kurşun, arsenik, civa veya kadmiyum gibi kozmetik ürünlerine ait yasal düzenlemelerde yer almamıştır. Bununla birlikte, Çizelge 2.1'de görüleceği gibi Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzunda haftalık tolere edilebilir değeri bulunmaktadır.

2.6.10. Çinko

İnsan vücudundaki birçok biyolojik aktivite için gerekli element olduğu bilinen çinko, sinir hücrelerinden sinaptik boşluklara salınarak sinir hücrelerinin ateşlenmesinde görev

alır, bununla birlikte yaralanma veya hastalıktan sonra salınan fazla çinko sinir hücrelerinin ölümüne yol açar (Morris ve diğerleri, 2017). Yine yapılan çalışmalarda fazla veya yetersiz çinkonun sinir sisteminde görevli olduğu yolların normal işleyişini bozarak veya birikmelere neden olarak Alzheimer, depresyon, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirildiği görülmektedir (Narayanan ve diğerleri, 2020). Ancak kozmetik ürünlerine yönelik ulusal veya uluslararası düzenlemelerde belirlenen bir limit değeri bulunmamaktadır. Çizelge 2.1’de Dünya Sağlık Örgütü’nün kılavuzunda geçen günlük tolere edilebilir alım değeri bulunmaktadır.

2.6.11. Nikel

Nikel günümüzde endüstriyel amaçlarla ve endüstriyel olmayan amaçlarla sıklıkla kullanılan bir ağır metal olup, nikelin her alanda çok fazla kullanılması hem çevre kirliliğinde hem de insanların aşırı maruz kalarak vücutta birikme oranlarında artışa neden olduğu bilinmektedir (Ijomone, 2021). Nikelin nörotoksik etkilerini araştırmak için farklı model organizmalar üzerinde yapılan iki örnek çalışma, Zhou ve arkadaşlarının fareler üzerinde ve Wang ve arkadaşlarının ise zebra balığı üzerinde yaptığı çalışmalardır. Fareler ile yapılan çalışmada nikelin sinir hücrelerinin ölümüne neden olmadan yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olduğu, nikelin nöral açıdan etkin olan genlerin ekspresyonunu azalttığını ve nöral genlerin epigenetik modifikasyonlarında azalmalara neden olduğu belirlenirken; zebra balığı üzerinde yapılan çalışmada ise nikelin, gelişimsel aşamalarda nikel maruz bırakılan zebra balıklarında nörogelişimsel ve nörodavranışsal bozukluklara neden olduğu gözlemlenmiştir (Zhou ve diğerleri, 2021; Wang ve diğerleri, 2023).

2.7. Kozmetik Ürünlerinde Metal Migrasyonu-Yapay Tere Migrasyonu

Literatürde kozmetik ürünleri üzerinde yapılan araştırmalara bakıldığında çok sayıda farklı kozmetik ürünü içeriklerindeki metal konsantrasyonlarının tespitine yönelik yayınlar bulunmaktadır. Çalışmalar çoğunlukla olabildiğince farklı ürünü, farklı ülkelerin üretimleri olan ürünleri kapsayacak şekilde ve en yüksek sayıda toksik, nörotoksik veya nörotoksik olabileceği düşünülen metali kapsayacak şekilde çalışmalardır (Borowska ve diğerleri, 2015). Literatürde aynı zamanda çok sayıda tekstil ürünlerinden, deri

ürünlerinden, topraktan veya kilden insan vücuduna ter aracılığı ile geçebilecek metal konsantrasyonunu araştıran çalışmalar da bulunmaktadır (Anselm ve diğerleri, 2022; Bielak ve diğerleri, 2022; Bastos ve diğerleri, 2023; Rovira ve diğerleri, 2017).

Literatürde kozmetik ürünlerinin içeriğinde bulunabilecek metallerin ter çözeltisi ile insan vücuduna geçişini araştıran çalışma tarafımızca tespit edilememiştir. Daha önce yapay ter ile yapılmış özellikle tekstil ürünlerine yönelik çalışmalar göz önüne alınarak (Denemeç, 2021; Rovira ve diğerleri, 2017) ve ter ile teması düşünülerek yerli kozmetik ürünleri matriks olarak seçilmiş; içeriğindeki toplam metal seviyelerinin araştırılmasının yanı sıra yapay ter içerikli çalışmaların bilgisinden faydalanılarak ter ortamında ne kadar geçebileceğinin belirlenmesine yönelik yeni bir bakış açısı ile kozmetik ürünlerinden yapay ter çözeltisine geçen metal seviyeleri araştırılmıştır.

Tekstil ürünlerinden deri ile temas ederek terle insan vücuduna geçebilecek metal seviyelerinin araştırılması uluslararası standartlarda BS EN ISO 17072-1 gibi ve güvenli tekstil üretim etiketlendirilmesinde OEKO-TEX (Uluslararası Tekstil, Deri Ekolojisi Alanında Araştırma ve Test Derneği) gibi kuruluşlarda ve doğal olarak üreticiler ve tüketiciler arasında kabul görmüş bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda gerçekleştirilen araştırmalarda da risk değerlendirmeleri ter ile geçebilen metal konsantrasyonları üzerinden hesaplanabilmektedir (Rovira ve diğerleri, 2017).

Kozmetik ürünleri üzerine literatürde terle geçebilecek metal konsantrasyonlarına yönelik araştırma belirlenemediği için ayrıca Herrmann ve arkadaşlarının terin farklı uyaranlar varlığında örneğin ilaçlar, egzersizler, sıcaklık, kozmetik ürünler (sabun, şampuan vb), su gibi farklı pH seviyelerine geçtiğini gözlemlmelerine (Herrmann ve diğerleri, 1955) dayanarak tere geçen metal seviyelerini optimum şekilde gözlemleyebilmek için ter pH optimizasyonu çalışması bu tez çalışması için gerekli görülmüştür. Ayrıca insanların terleri yapısal olarak asidik skalada (pH 4-pH 7) veya alkali skalada (pH 8-pH 9) bulunabilmektedir (Lambers ve diğerleri, 2006). Bu durum da geçişleri etkileyebilecektir.

Midander ve arkadaşları 2016 yılında metal diskler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada iki farklı ter çözeltisi ile çalışmış, biri BS EN 1811 standardına göre hazırlanmış diğeri

ise kapsamlı olarak hazırlanmış farklı pH'larda olan ter çözeltilerine geçebilen nikel, bakır, altın, krom kobalt gibi metal miktarlarını kıyaslamışlardır (Midander ve diğerleri, 2016).

Wang ve arkadaşlarının farklı tanecik boyutlarına sahip olan nikel ve kobaltın karışımları halinde olan malzemelerde, tüm materyal (disk) ve materyalin toz haline getirilmiş halini yapay tere tabi tutarak tere geçen metal miktarını ve biyoerişilebilirlik oranlarını hesaplamışlardır (Wang ve diğerleri, 2019) Bu araştırmacılar, tere geçen metal miktarını biyoerişilebilirlik yaklaşımı ile incelemişlerdir.

2.8. Yanıt Yüzey Yöntemi (Response Surface Methodology)

Deney tasarımının iki ana uygulaması, bir deneyi etkileyen faktörlerin belirlendiği tarama ve bir deney için en uygun ayarların veya koşulların bulunduğu optimizasyondur. Genel yaklaşım, deneyi etkileyebilecek tüm kontrol edilebilir faktörleri içeren bir tarama tasarımı ile başlamak, en önemlilerini belirlemek ve deneysel bir optimizasyon tasarımı ile devam etmektir. Üretilen modeller varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilebilir. Tek yönlü ANOVA, araştırmacıların birkaç gözlem grubunu karşılaştırmasına olanak tanır, iki yönlü ANOVA etkileşimli etkilerinin yanı sıra iki faktörün etkilerini ayrı ayrı incelemeye izin verir (Hanrahan ve diğerleri, 2006).

Yanıt Yüzey Metodolojisi 1951 yılında Box ve Wilson tarafından deneyleri uygun bir deney dizaynı ve belirlenmiş kontrol edilebilir değişkenlerle etkili bir şekilde yürüterek deneyden optimum cevabı alabilmek için tasarlanmış bir metottur (Khuri, 2006). Yanıt Yüzey Metodolojisi çok değişkenli olup, teorik tasarımda incelenen deneysel şartların matematiksel olarak uyan deneysel çalışmalar sonucunda bir yanıt fonksiyonu aracılığıyla optimum koşulların belirlendiği tekniklerdir (Myers ve diğerleri, 1989). Yanıt Yüzey Metodu biyolojik, çevre, eczacılık, gıda teknolojileri ve endüstriyel süreçlerde kullanılmaktadır (Hanrahan ve diğerleri, 2006).

Bu çalışmada Yanıt Yüzey Metodu çeşitlerinden biri olan Merkezi Kompozit Dizayn yöntemi kullanılmıştır, bu tasarım ikinci dereceden modellere uyacak şekilde merkez ve

eksen noktalarıyla zenginleştirilmiş 2 seviyeli faktöriyel tasarımlara dayalıdır (Bhattacharya, 2021). Bu çalışmada da kullanıldığı gibi deneysel faktörlerin birbiri arasındaki ilişkiyi açıklayan matematiksel işlem ve bir yanıt denklemi oluşturan matriks dizaynında tipik bir 3 faktörlü model aşağıdaki eşitlikle açıklanmaktadır (2.1) (Brereton, 2007).

$$\begin{aligned}
 y = & \quad \text{(cevap)} \\
 & b_0 + \quad \text{(bir kesişme veya ortalama)} \\
 & b_{1x_1} + b_{2x_2} + b_{3x_3} + \quad \text{(üç faktörün her birine bağlı doğrusal denklemi)} \\
 & b_{11x_1^2} + b_{22x_2^2} + b_{33x_3^2} + \quad \text{(üç faktörün her birine bağlı ikinci dereceden denklemi)} \\
 & b_{12x_1x_2} + b_{13x_1x_3} + b_{23x_2x_3} \quad \text{(faktörler arası etkileşim denklemi)}
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

Denklemde (2.1) verilen terimlerden kesişim (b_0) ortalama deneysel değer ile ilgilidir, doğrusal denklem faktör ile cevap arasındaki direk ilişkiyi göstermektedir, ikinci dereceden denklem ise bir eğri oluşturarak maksimum ve minimum değerlerin elde edilmesini sağlar, faktörler arası etkileşim denklemi de faktörlerin genel olarak birbirini etkilemesinden dolayı ortaya çıkarak ikili etkileşimleri gösterir (Brereton, 2007).

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometri (ICP-MS)

Metal analizlerinde kullanılan ICP-MS cihazı Agilent 7700x serisidir. 7700x serisinde ilave gaz hattı eklenerek H₂ gaz hattı opsiyonel hale getirilmiştir. Cihaz veri toplamak ve toplanan veriyi analiz etmek için MassHunter Workstation yazılımını kullanmaktadır. Otomatik örnekleyicisi ASX-500 Autosampler serisidir. Analizlerde kullanılan ICP-MS cihazı Şekil 3.1’ de verilmiştir.



Şekil 3.1. ICP-MS cihazı

3.1.2. Mikrodalga cihazı

Kozmetik numunelerinin parçalanmasında kullanılan mikrodalga sistemi Anton Paar Multiwave GO cihazıdır. Yazılım versiyonu 2.00’dir. Cihaza ait rotor modeli Rotor 12HTV50, basınçlı kapları ise 12 adet 50 mL hacimli basınç aktivasyonlu havalandırılmalı PTFE (Politetrafloroetilen) malzemeden yapılmış Pressure Vessel HVT50’dir.

Analizlerde kullanılan mikrodalga cihazı Şekil 3.2’ de verilmiştir. Analizlerde kullanılan mikrodalga kapları Şekil 3.3’ de verilmiştir.



Şekil 3.2. Mikrodalga cihazı



Şekil 3.3. Politetrafloroetilen (PTFE) yapılı mikrodalga kabı (vessel)

3.1.3. Terazi

Numunelerin tartımlarında kullanılan elektronik hassas terazi markası Sartorius CP 224S ve hassasiyeti $\pm 0,0001$ 'dir. Analizlerde kullanılan analitik terazi Şekil 3.4' te verilmiştir.



Şekil 3.4. Analitik terazi

3.1.4. Çalkalamalı-ısıtıcılı su banyosu

Ter çözeltisine migrasyon deneyinde kullanılan çalkalamalı su banyosu markası Memmert WNB29'dur. Analizlerde kullanılan çalkalamalı-ısıtıcılı su banyosu Şekil 3.5' te verilmiştir.



Şekil 3.5. Çalkalamalı-ısıtıcılı su banyosu

3.1.5. Saf su cihazı

Numunelerin ve çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan ultra saf su (18,3 M Ω .cm) GenPure Pro UV-TOC/UF marka modelli saf su cihazından alınmıştır.



Şekil 3.6. Saf su cihazı

3.1.6. pH metre

Çözeltilerin pH ayarlamalarında kullanılan pH metre marka ve modeli WTW/pH7110'dur. Analizlerde kullanılan pH metre Şekil 3.7' de verilmiştir.



Şekil 3.7. pH metre

3.1.7. Standart çözeltiler ve sertifikalı referans malzemeler

- ICP Multi-Element Standart Solution IV 1000 mg/L Lot numarası: HC15457555
Merck Sigma Aldrich Certipur-23 elements in diluted nitric acid. Elementler: Ag, Al, B, Ba, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, In, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Sr, Tl, Zn
- Se- High Purity Standards Cat numarası: 100049-1 Lot numarası: 1635013-2018 %2 HNO₃ 1000 µg/mL Accredited to ISO/IEC 17025 Guide 34
- As- High Purity Standards Cat numarası: 10003-1 Lot numarası: 1625313-2018 %2 HNO₃ 1000 µg/mL Accredited to ISO/IEC 17025 Guide 34
- CRM-TMDW-500 High Purity Standards %2 HNO₃/ Tr HF Trace Metals in Drinking Water Lot numarası: 2231242-500 Accredited to ISO/IEC 17025 and ISO 17034
Metaller: 35000 µg/L Ca, 9000 µg/L Mg, 6000 µg/L Na, 2500 µg/L K, 250 µg/L Sr, 120 µg/L Al, 100 µg/L Fe, Mo, 80 µg/L As, 70 µg/L Zn, 60 µg/L Ni, 50 µg/L Ba, 40 µg/L Mn, Pb, 30 µg/L V, 25 µg/L Co, 20 µg/L Be, Cr, Cu, Li, 10 µg/L Bi, Cd, Rb, Sb, Se, Tl, U, 3 µg/L Te, 2 µg/L Ag
- Tuning Solution for ICP-MS Agilent Technologies 1 µg/L Ce, Co, Li, Mg, T, Y %2 HNO₃ Part numarası: 5185-5959 Lot numarası: 31-222GSX2
- Agilent Technologies ICP-MS Internal Standart Mix 100 µg/mL Bi, Ge, In, Li (6), Rh, Lu, Sc, Tb %10 HNO₃ Part numarası: 5188-6525 Lot numarası: 55-155CRY2
- Lahana Sertifikalı Referans Malzeme, International Atomic Energy Agency Reference Materials Groups, IAEA-359 Cabbage
- Çilek Yaprağı Sertifikalı Referans Malzeme, LGC7162 Batch: 001 Sample: 0069, Laboratory of the Government Chemist
- Çay Sertifikalı Referans Malzeme, NCS ZC73014, China National Analysis Center for Iron and Steel 2008

3.1.8. Kimyasallar

- HCl %37 a.r. Chem-Lab NV Batch numarası: 30.7273105
- HNO₃ %65 a.r. Chem-Lab NV Batch numarası: 30.0020108
- NaOH pellet Merck Sigma Aldrich Lot numarası: B1835162 031
- NaCl Merck Sigma Aldrich Lot numarası: K53298304 134

- L-histidine monohydrochloride monohydrate (L-histidin monohidroklörür monohidrat) ($C_6H_9O_2N_3.HCl.H_2O$) Merck Sigma Aldrich Lot numarası: K54099650 214
- Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat) ($NaH_2PO_4.2H_2O$) Merck Lot numarası: K95553245 818
- Disodium hydrogen orthophosphate dihydrate (Disodyum dihidrojen ortofosfat dihidrat) ($Na_2HPO_4.2H_2O$) Merck Lot numarası: K52696880 049

3.1.9. Sarf malzemeler

- ISO Lab 15 mL ve 50 mL falkonlar,
- ISO Lab PVDF/L 0,45 μm filtreler,
- Genject 10 mL tek kullanımlık enjektör,
- 300 μL , 1 mL, 5 mL, 10 mL otomatik pipetler ve pipet uçları
- Kırmızı kapaklı 100 mL kaplar

3.1.10. Numuneler

Çizelge 3.1’de verilen 12 adet numune yerli pazardan, menşei yerli olarak belirtilen, 5 farklı markaya ait olan 4 farklı ürün türünde, aynı lot numarasından 3 adet olmak üzere satın alınmıştır. EK 1’de gösterildiği şekilde her bir numunenin 3 aynı lotu tek bir kap içinde karıştırılarak homojenize edilerek analizler gerçekleştirilmiştir. Toplam homojenize örnek son kütleleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Numunelerin seçiminde farklı ve canlı renklere sahip olmaları, kalıcılık gibi farklı son özellikler edinmiş olmaları ile sıvı, toz ve krem gibi farklı fiziksel özelliklere sahip olmaları etkili olmuştur.

Çizelge 3.1. Numunelerin tanımları ve özellikleri

Numune Kodu	Numune Açıklaması	Marka	Adet	Toplam Gramaj	Menşei
F-1	Açık bakır simli pudra pembe far	Marka-1	3	11 g	Yerli
F-2	Parlak yeşil far	Marka-1	3	11 g	Yerli
F-3	Gece mavisi koyu renkli far	Marka-1	3	11 g	Yerli
A-1	Toz allık	Marka-1	3	21 g	Yerli
A-2	Krem allık	Marka-2	3	17 g	Yerli
A-3	Sıvı allık	Marka-3	3	51 g	Yerli
B-1	Açık renk fondöten	Marka-4	3	78 g	Yerli
B-2	Orta renk fondöten	Marka-4	3	84 g	Yerli
B-3	Koyu renk fondöten	Marka-4	3	80 g	Yerli
R-1	Kalıcı ruj	Marka-2	3	13 g	Yerli
R-2	Lip oil	Marka-3	3	20 g	Yerli
R-3	Koyu kırmızı renk ruj	Marka-5	3	12 g	Yerli

3.1.11. İstatistik programı

Deneyssel tasarım Merkezi Kompozit Dizayn (CCD) kullanılarak Design Expert (Versiyon 13.0) (Stat-Ease Inc, Minneapolis, ABD) paket programı ile yapılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Asidik ter çözeltileri

Optimizasyonda kullanılan ter çözeltileri pH'larına göre asidik olmak üzere BS EN ISO 105-E04:2013 standardına göre hazırlanmıştır:

pH 4, pH 5, pH 6,5 için;

- 0,5 g L-histidin monohidroklorür monohidrat,
- 5 g sodyum klorür,
- 2,2 g sodyum dihidrojen fosfat dihidrat,

- 1 litre saf su içerisinde çözdürülerek hazırlanmıştır.
- Çözelti pH'ları pH 4, pH 5, pH 6,5 olarak 0,1 mol/L sodyum hidroksit çözeltisi ile ayarlanmıştır.

3.2.2. Alkali ter çözeltileri

Optimizasyonda kullanılan ter çözeltileri pH'larına göre alkali olmak üzere BS EN ISO 105-E04:2013 standardına göre hazırlanmıştır:

pH 8 ve pH 9 için;

- 0,5 g L-histidin monohidroklorür monohidrat,
- 5 g sodyum klorür,
- 2,5 g disodyum dihidrojen ortofosfat dihidrat,
- 1 litre saf su içerisinde çözdürülerek hazırlanmıştır.
- Çözelti pH'ları pH 8 ve pH 9 olarak 0,1 mol/L sodyum hidroksit çözeltisi ile ayarlanmıştır.

3.2.3. Optimum ter çözeltisi

Optimum şartlarda elementel miktar belirlemeye imkan veren çözelti şartlarında elde edilen çözelti optimum ter çözeltisi olarak adlandırılmıştır. Optimum ter çözeltisi de BS EN ISO 105-E04:2013 standardına göre asidik ter çözeltisi olarak;

- 0,5 g L-histidin monohidroklorür monohidrat,
- 5 g sodyum klorür,
- 2,2 g sodyum dihidrojen fosfat dihidrat,
- 1 litre saf su içerisinde çözdürülerek hazırlanmıştır.
- Çözelti pH'ı optimizasyonda bulunan sonuca göre 5,5'e 0,1 mol/L sodyum hidroksit çözeltisi ile ayarlanmıştır.

3.2.4. Sodyum hidroksit çözeltisi

0,1 mol/L NaOH çözeltisi:

- Tam olarak 0,4 g tartılan NaOH peleti bir miktar suda çözüldükten sonra balon jode 100 mL'ye ultra saf su eklenip tamamlanarak hazırlanmıştır.

3.2.5. ICP-MS seyreltme çözeltisi

Seyreltme çözeltileri BS EN ISO 21392:2021 standardına göre mikrodalga parçalama çözeltisi ile aynı oranlarda olmak üzere aşağıdaki oranlarda ilgili çözeltiler karıştırılarak hazırlanmıştır:

- 25 mL nitrik asit,
- 5 mL hidroklorik asit,
- 970 mL saf su

3.2.6. ICP-MS kalibrasyon çözeltileri

ICP-MS Kalibrasyon çözeltileri ICP Multi-Element Standart Solution IV 1000 mg/L, Se 1000 µg/mL ve As 1000 µg/mL çözeltilerinden 10 mg/L stok çözelti seyreltme çözeltisi ile hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi için 0 (blank)-1-2-5-10-25-50-100-150-200 µg/L derişimlerinde kalibrasyon çözeltileri seyreltme çözeltisi ile hazırlanmıştır.

3.2.7. ICP-MS iç standart çözeltisi

ICP-MS online iç standart için ICP-MS Internal Standart Mix 100 µg/mL Bi, Ge, In, Li, Rh, Lu, Sc, Tb % 10 HNO₃ seyreltme çözeltisi ile 250 µg/L derişimde olacak şekilde hazırlanmıştır. Bütün çalışmalar online iç standart hattı bağı olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.8. ICP-MS ayarlama (tune) çözeltisi

ICP-MS cihazında gerçekleştirilen çalışmalar öncesi 3.1.7’de belirtilen “Tuning Solution for ICP-MS Agilent Technologies 1 µg/L Ce, Co, Li, Mg, T, Y % 2 HNO₃” çözeltisi doğrudan cihaza verilerek cihazın ayarlama işlemleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.9. ICP-MS kalibrasyon kontrol çözeltisi

ICP-MS cihazı ile gerçekleştirilen her analizde 3.1.7’de belirtilen “CRM-TMDW-500 High Purity Standards % 2 HNO₃/ Tr HF Trace Metals in Drinking Water” çözeltisi direk okutularak kalibrasyon eğrilerinin doğruluğu kontrol edilmiştir.

3.2.10. Mikrodalga parçalamalı toplam metal çözeltileri

Toplam metal analizleri mikrodalga çözeltileri aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:

- 300 mg numune,
- 1,5 mL saf su,
- 7,5 mL nitrik asit,
- 1,5 mL hidroklorik asit,
- Mikrodalga parçalama sonrası numunelerin son hacmi 20 mL’ye tamamlanmıştır.

3.2.11. Tere migrasyon sonrası mikrodalga parçalama çözeltisi

Ter çözeltisi sonrası migrasyona uğraya numunelerin mikrodalga çözeltileri aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:

- 6 mL numune,
- 5 mL nitrik asit,
- 1 mL hidroklorik asit,
- Mikrodalga parçalama sonrası numunelerin son hacmi 15 mL’ye tamamlanmıştır.

3.2.12. Mikrodalga temizleme çözeltisi

Mikrodalga temizleme çözeltisi aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:

- 1,5 mL saf su,
- 7,5 mL nitrik asit,
- 1,5 mL hidroklorik asit

3.2.13. Toplam metal analizleri

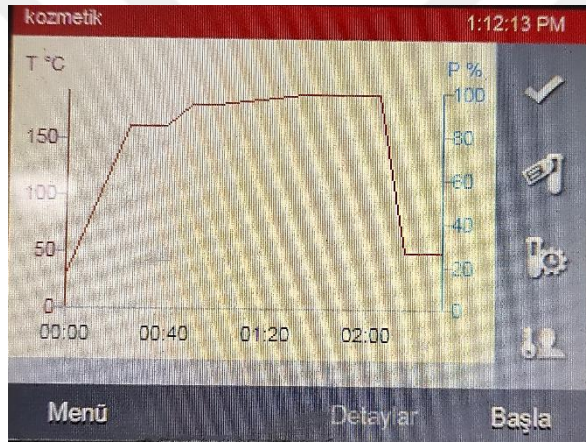
BS EN ISO 21392:2021 standardının su oranı düşük ürünler için belirtilen numune hazırlama yöntemi kullanılmıştır. ISO 21392:2021 standardından numune, asit ve su oranlarında 1,5 kat artırma yapılarak 3.2.10 bölümünde belirtildiği gibi hazırlanmıştır:

- 300 mg numune,
- 1,5 mL saf su,
- 7,5 mL nitrik asit,
- 1,5 mL hidroklorik asit

Mikrodalga parçalama sonrası numuneler, son hacimleri 20 mL'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. Hazırlanan numuneler Çizelge 3.2 ve Şekil 3.8'de açıklanan materyal ve yöntem ile ISO 21392:2021 standardında belirtilen şekilde parçalanmıştır. ISO 21392:2021 standardından farklı olarak mikrodalga cihazı kullanım tavsiyesine uygun olarak numuneler, sıcaklık en fazla 190°C'ye çıkarılacak şekilde parçalanmıştır.

Çizelge 3.2. Mikrodalga programı

Basamaklar	İşlemler
1. basamak	160°C 25 dk rampa (ısıtma)
2. basamak	160°C 15 dk bekletme
3. basamak	160°C'den 180°C 10 dk rampa
4. basamak	180°C 10 dk bekletme
5. basamak	180°C'den 190°C 35 dk rampa
6. basamak	190°C 30 dk bekletme
7. basamak	50°C'ye soğutma



Şekil 3.8. Mikrodalga programı

3.2.14. Toplam metal sonuçlarının hesaplanması yöntemi

Numunelerdeki metallerin konsantrasyonları aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanmıştır ve mg/kg olarak belirtilmiştir.

$$d = \frac{\beta \cdot V}{m \cdot 1000} \quad (3.1)$$

Formülde belirtilen;

d : mg/kg cinsinden kütlece metal miktarı

β : $\mu\text{g/L}$ cinsinden parçalanmış solüsyon içindeki metal konsantrasyonu (ICP-

MS cihazında okunan)

V : mL cinsinden parçalanmış solüsyon son hacmi

m : g cinsinden tartılan numunenin kütlesini ifade etmektedir.

1000 : $\mu\text{g/L}$ 'nin mg/L 'ye birim çevrilmesidir.

Test için bir seyreltme uygulanmışsa, seyreltme faktörü, test sonucunun belirlenmesi için hesaba katılmıştır.

3.2.15. Ter optimizasyon analizleri

Ter optimizasyon analizleri BS EN ISO 105-E04:2013 standardından, BS EN ISO 17072-1:2019 standardından ve OEKO-TEX Standard 100'de belirtilen tere geçebilen metaller kısmından referans alınarak yapılmıştır. Kozmetik ürünlerinin kullanım miktarı kullanıcıya göre değişebileceği için numune miktarı, kozmetik ürününün kullanım süresi kullanıcıya göre değişebileceği için migrasyon süresi ve insanlarda oluşan terin pH değerinin doğal olarak veya kullanılan kimyasallarla değişken olabileceği göz önünde bulundurularak pH değişkenleri optimizasyon için temel alınmıştır. Böylece migrasyon süresi, pH aralığı ve migrasyona tabi tutulacak numune miktarının elementel migrasyon düzeyini etkileyebilecek unsurlar olacağı öngörülerek optimizasyon için bu 3 faktör seçilmiştir. Özetle bu çalışmada faktör 1 (A): örnek miktarı (g), faktör 2 (B): pH ve faktör 3 (C): süre (dk) parametreleri kozmetik ürünlerinden yapay tere geçen metal miktarını etkileyebilecek faktörler olarak ele alınarak 3 faktörlü merkezi kompozit dizayn ile yanıt yüzey yöntemi kullanılarak optimize edilmiştir. Faktörlerin sınır noktaları olarak kozmetik ürünlerinin kullanım miktarları göz önünde bulundurularak 0,4 g (düşük)-0,9 g (yüksek), ter çözeltisinin pH'ı için asidik ve bazik ter pH'ları göz önünde bulundurularak 5 (düşük)-8 (yüksek), süre faktöründe ise 60 dk (düşük)- 150 dk (yüksek) seviyeleri kozmetik ürününün kullanım süresinin değişkenliğini temsil etmesi açısından seçilmiştir. Program ise $+\alpha$ ve $-\alpha$ değerlerini ve merkez değerleri Çizelge 3.3'te belirtildiği şekilde atamıştır. Çizelge 3.3'te belirtilen 3 faktör 5 farklı seviyede Design Expert13 programı kullanılarak optimize edilmiştir.

Çizelge 3.3. Design Expert13 programında optimize edilen parametreler

Faktörler	Faktör Seviyeleri				
	En Düşük -1,6818 (- α)	Düşük -1	Merkez 0	Yüksek +1	En Yüksek +1,6818 (+ α)
Örnek Miktarı (g)	0,23	0,4	0,65	0,9	1,07
Ter Çözeltisi pH	3,98	5	6,5	8	9,02
Süre (dk)	29,32	60	105	150	180,68

Design Expert13 Programının Çizelge 3.3'te belirtilen faktörlere göre belirlediği optimizasyon deneyleri Çizelge 3.4'te verilmiştir. B-2 numunesi Çizelge 3.4'te belirtilen miktarlarda tartılmıştır ve ter çözeltileri pH'ları pH değerlerine göre 3.2.1 ve 3.2.2 bölümlerinde belirtilen şekillerde pH 4, 5, 6,5, 8 ve 9 olmak üzere hazırlanmıştır. Hazırlanan numuneler Çizelge 3.4'te belirtilen sürelerde Şekil 3.5'te verilen çalkalamalı-ısıtmalı su banyosunda 37°C'de BS EN ISO 105-E04:2013 standardına göre blank (örnek içermeyen) ter çözeltileri de numunelerle aynı anda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süreleri tamamlanan numuneler 0,45 µm PVDF filtreler ile süzülerek analiz için ICP-MS cihazına verilmiştir.

Çizelge 3.4. Merkezi kompozit dizayn optimizasyon tablosu

Std	Run	Faktör 1: Numune Miktarı (g)	Faktör 2: pH	Faktör 3: Süre (dk)
1	18	0,4	5	60
2	7	0,9	5	60
3	8	0,4	8	60
4	15	0,9	8	60
5	9	0,4	5	150
6	19	0,9	5	150
7	20	0,4	8	150
8	2	0,9	8	150
9	3	0,23	6,5	105
10	12	1,07	6,5	105
11	13	0,65	3,98	105
12	5	0,65	9,02	105
13	4	0,65	6,5	29,32
14	17	0,65	6,5	180,68
15	6	0,65	6,5	105
16	16	0,65	6,5	105
17	14	0,65	6,5	105
18	10	0,65	6,5	105
19	1	0,65	6,5	105
20	11	0,65	6,5	105

Ter çözeltisine migrasyon çalışması sonrası numunelerden geçen metallerin kozmetik numunelerin yapısındaki organik malzemelere bağlı olabileceği durumu göz önüne alınarak ter çözeltilerinin migrasyon sonrası mikrodalga metodu ile parçalanması ve ICP-MS sonuçlarının kıyaslanması hedeflenmiştir. Mikrodalga parçalama sonrası gözlemlenen element yoğunluğunun daha fazla olması nedeniyle (bkz. Çizelge 4.8) optimizasyon sonrası çalışılan bütün numunelerde ter çözeltisine geçen elementler

mikrodalga parçalama işlemine tabi tutulmuştur. Ayrıca mikrodalga parçalamaya tabi tutulmayan optimizasyon numuneleri de kıyaslama amaçlı analiz edilmiştir.

3.2.16. Ter analizleri

Optimizasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra ter çözeltisine optimum migrasyon koşulları 0,6427 g numune pH 5,9 ve 97,4 dk olarak bulunmuştur. Design Expert13 programında optimizasyon sonuçları Çizelge 4.6'da gösterilmiştir. 12 adet kozmetik numunesi optimum koşullar olarak belirlenen 0,6427 g numune ile 50 mL'lik falkonlarda tartılarak pH 5,9 olan 20 mL asidik ter çözeltisi içinde çalkalamalı-ısıtmalı su banyosunda 37°C'de 97,4 dk migrasyona uğratılmıştır. Numuneler 0,45 µm PVDF filtreler ile süzülerek mikroalgada parçalama aşamasına geçilmiştir.

Ter çözeltisinde bekletilerek migrasyona uğrayan numunelerden mikroalgada parçalanmak üzere 6 mL numune alınarak 1 mL HCl ve 5 mL HNO₃ eklenerek 3.2.11 bölümünde anlatıldığı gibi mikrodalga parçalama sonrası son hacim 15 mL olacak şekilde saf su ile tamamlanmıştır. Mikrodalga parçalama ise Çizelge 3.2'de belirtilen toplam metal analizlerinde uygulanan mikrodalga programı ile aynı program kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak ter çözeltisi sonrası mikrodalga parçalama yapılan numunelerin hepsinde oluşan seyreltmeler 3.2.17 sonuçların hesaplanması bölümünde vurgulanan seyreltme faktörü göz önünde bulundurularak hesaplanmıştır.

3.2.17. Tere migrasyon sonrası sonuçların hesaplanması yöntemi

Numunelerdeki metallerin konsantrasyonları aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanmıştır ve mg/kg olarak belirtilmiştir.

$$d = \frac{\beta \cdot V}{m \cdot 1000} \cdot k \quad (3.2)$$

Formülde belirtilen;

d : mg/kg cinsinden kütlece metal miktarı

β : $\mu\text{g/L}$ cinsinden parçalanmış solüsyon içindeki metal konsantrasyonu (ICP-MS cihazında okunan)

V : mL cinsinden parçalanmış solüsyon son hacmi

m : g cinsinden tartılan numunenin kütlesini ifade etmektedir.

1000 : $\mu\text{g/L}$ 'nin mg/L 'ye birim çevrilmesidir.

k : seyreltme faktörü

3.2.18. Mikrodalga temizleme metodu

Mikrodalga kapları, mikrodalga temizleme çözeltisi ile 3.2.12 bölümünde açıklandığı şekilde hazırlanarak Çizelge 3.5'te belirtilen temizleme programında her çalışma öncesi numuneler arası çapraz kirlilik oluşturmaması için saf su ile yıkanması dışında temizlenerek kullanılmıştır.

Çizelge 3.5. Mikrodalga temizleme programı

Basamaklar	İşlemler
1. Basamak	180°C'ye 10 dk rampa (ısıtma)
2. Basamak	180°C'de 5 dk bekletme
3. Basamak	50°C'ye 10 dk soğutma

3.2.19. ICP-MS çalışma koşulları

Agilent marka 7700x model ICP-MS cihazında gerçekleştirilen bütün çalışmalar sırasında ICP-MS çalışma koşulları Çizelge 3.6'da belirtildiği gibidir.

Çizelge 3.6: ICP-MS deneysel koşulları

Deneysel Parametreler	Değer
Oto Sampler Tipi	ASX-520
Örnekleyici	PeriPump
Sisleştirici	MicroMist Nebulizer
Sampler ve Skimmer Koniler	Nikel
Plazma Ignition Modu	Sıvı Çözelti
İyon Lensi	x-Lens
Girişim Giderme Modu	CRC
Kütle Analizörü	Kuadrupol
RF Gücü	1550 W
Argon Akış Hızı	15 L/dk
Sisleştirici Gaz Akış Hızı	0,85 L/dk
Örnek Akış Hızı	1,01 L/dk
He Gaz Akış Hızı	0,06 L/dk
Bekleme Süresi	50 ms
Tek Okumada Tekrar Sayısı	3

4. BULGULAR

4.1. Toplam Metal Analizleri

12 adet kozmetik numunesinde n=3 tekrarlı mikrodalga yakma işlemi gerçekleştirilen ve sonuçların 3 ayrı çalışmanın ortalaması ve standart sapması olarak verilen 11 adet metale elemente ait sonuçlar Çizelge 4.1’de verilmiştir. Elementlere ait LOD, LOQ ve MLOD, MLOQ (sırası ile: belirleme limiti, nicel tayin limiti, metot belirleme limiti ve metot nicel tayin limiti) çalışmaları Çizelge 4.12’de verilmiştir. Tabloda “<” işareti ile belirtilen sayısal değerler tespitin LOQ altında olduğunu vurguladığından doğrudan <LOQ şeklinde verilmiştir. Sonuçlar irdelendiğinde matriks bazında ilgili elementlerin hiçbiri için nicel tayin limitine ulaşamayan örnekler olduğu gibi aynı örnek grupları içinde farklı eğilimler de görülebilmektedir. Alüminyum (Al), çinko (Zn) ve demir (Fe) genellikle örneklerde en fazla derişime sahip elementlerdir.

Çizelge 4.1. Toplam metal analiz sonuçları (mg/kg)

Numune	Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu
F-1	4,7± 0,6	< 0,05	< 0,05	4,3± 0,2	43591 ±1901	< 0,1	50,5± 2,2	24,1± 1,2	19392 ±1194	< 0,5	3,3± 0,1
F-2	2,1± 0,5	< 0,05	< 0,05	4,5± 0,3	32119 ±7995	0,12± 0,01	89,4± 3,4	14,2± 0,6	38734 ±1184	1,8± 0,2	2,3± 0,3
F-3	3,4± 0,1	< 0,05	0,26± 0,01	140± 15	19624 ±178	0,44± 0,01	156± 4	1982± 20	29764 ±205	< 0,5	0,43± 0,07
A-1	2,14± 0,15	< 0,05	0,23± 0,03	3,95± 0,74	20411 ±846	0,23± 0,01	25,2± 0,1	1647± 14	15853 ±454	2,28± 0,09	0,35± 0,01
A-2	0,92± 0,04	< 0,05	< 0,05	0,48± 0,11	2011± 242	0,30± 0,03	2,05± 0,09	1,36± 0,01	1592± 91	0,60± 0,05	0,15± 0,03
A-3	< 0,1	< 0,05	< 0,05	0,43± 0,05	228±8	< 0,1	3,92± 0,62	3,08± 0,57	5792± 530	< 0,5	< 0,1

Çizelge 4.1. Toplam metal analiz sonuçları (mg/kg) (devam)

Numune	Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu
B-1	6,14± 0,87	0,36± 0,02	2,77± 0,26	10,1± 2,1	620±1	0,18± 0,06	19,3± 0,2	45394 ±1498	9769± 320	4,70± 0,87	0,57± 0,02
B-2	53,3± 2,6	0,38± 0,01	8,64± 1,62	3,19± 0,25	1704± 73	0,44± 0,01	26,7± 1,3	45750 ±438	12726 ±630	0,92± 0,08	0,48± 0,06
B-3	2,18± 0,33	< 0,05	0,18± 0,02	11,9± 1,3	4221± 1010	0,24± 0,03	36,5± 0,4	42445 ±573	27416 ±1874	1,25± 0,21	0,52± 0,02
R-1	0,34± 0,03	< 0,05	< 0,05	0,95± 0,04	21006 ±1096	< 0,1	7,85± 0,73	12,0± 1,3	504± 45	< 0,5	0,26± 0,01
R-2	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,1	< 0,5	< 0,1	< 0,1	< 0,5	< 2,0	< 0,5	< 0,1
R-3	< 0,1	< 0,05	< 0,05	0,41± 0,04	7390± 173	< 0,1	2,67± 0,08	< 0,5	5821± 75	< 0,5	0,12± 0,01

4.2. Ter Çözültisi Optimizasyon Çalışması Sonuçları

Design Expert13 Programının merkezi kompozit deney tasarımı ile oluşturulan ve Çizelge 3.4’te belirtilen değerlere göre B-2 kodlu fondöten numunesi (orta renk fondöten) ile hazırlanan 1-20’ye numaralandırılmış 20 adet numuneye ait ICP-MS cihazından elde edilen çinko elementinin belirlenen değerleri (mg/L) Çizelge 4.2’de verilmiştir. Optimizasyon çalışmasında toplam metal sonuçlarından elde edilen verilere göre en fazla kurşun ve arsenik miktarı içerdiği için B-2 kodlu fondöten numunesi (orta renk fondöten) kullanılması tercih edilmiştir. Hazırlanan numuneler üzerinde mikrodalga parçalama işlemi gerçekleştirilmemiş, süzülen numuneler direk olarak ICP-MS cihazında okutulularak sonuçlar (mg/L) cinsinden hesaplanmıştır. Optimizasyon çalışmaları sırasında programa, ICP-MS cihazından farklı elementlere ait (LOD değerinden büyük sonuçlara sahip olan elementler arasından seçilerek) cevaplar girilerek çalışmalar yapılmıştır. Bu elementler

arasında özellikle alüminyum, mangan ve çinko dizaynı optimizasyona uygun yanıtlar verirken diğer elementler farklı doğrusal yanıtlar verdiği için tercih edilmemiştir. Özellikle mangan ve çinko örnek miktarı, pH ve süre açısından yaklaşık optimum cevaplar verirken, alüminyum pH açısından tekrarlanabilir olmayan ya da alkali koşullara kayan sonuçlar verdiği için özellikle cilt pH'ı göz önüne alınarak ve olası seyrelmelere yönelik toplam elementel seviyesi daha yüksek olduğundan optimizasyonda çinko elementi seçilmiştir. Bu elemente ait optimum deney koşulları belirlenerek devamındaki tüm deneysel çalışmalar bu koşullara göre yapılmıştır.

Çizelge 4.2. B-2 numunesinden ter çözeltisine metal geçişleri optimizasyon çalışması cevapları- Çinko elementi

Std	Run	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Cevap 1
		A: Örnek Miktarı (g)	B: pH	C: Süre (dk)	Element miktarı (mg/L)
1	18	0,4	5	60	46,865
2	7	0,9	5	60	47,760
3	8	0,4	8	60	5,904
4	15	0,9	8	60	6,424
5	9	0,4	5	150	29,545
6	19	0,9	5	150	16,887
7	20	0,4	8	150	12,686
8	2	0,9	8	150	13,201
9	3	0,23	6,5	105	32,180
10	12	1,07	6,5	105	35,877
11	13	0,65	3,98	105	36,064
12	5	0,65	9,02	105	7,551
13	4	0,65	6,5	29,32	27,805
14	17	0,65	6,5	180,68	41,075
15	6	0,65	6,5	105	55,543
16	16	0,65	6,5	105	53,467
17	14	0,65	6,5	105	49,982
18	10	0,65	6,5	105	94,703
19	1	0,65	6,5	105	74,214
20	11	0,65	6,5	105	52,664

Çizelge 4.2’de ayrıntısı belirtilen 20 deneme sonrası seçilen faktörlerle elde edilen ve yine bu çizelgenin son sütununda belirlenen mg/L olarak verilen çinko değerlerine göre Design Expert programından elde edilen sonuçlardan modele ilişkin olanlar Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4’te verilmiştir.

Çizelge 4.3. B-2 numunesinde Zn ile yapılan optimizasyon modelinin istatistiki özeti

Kaynak	Standart Sapma	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahmini R ²	PRESS	
Doğrusal	23,44	0,1602	0,0028	-0,1502	12042,12	
2FI	25,23	0,2099	-0,1547	-1,1306	22306,66	
Kuadratik	14,10	0,8101	0,6392	0,4677	5572,62	Tavsiye Edilen
Kübik	16,61	0,8419	0,4995	-1,3681	24793,46	

Çizelge 4.4. B-2 numunesinde Zn ile yapılan optimizasyon modelinin uygunluk özeti

Kaynak	Sıralı <i>p</i> -Değeri	Model Uygunsuzluğu <i>p</i> -Değeri	Düzeltilmiş R ²	Tahmini R ²	
Doğrusal	0,4108	0,2101	0,0028	-0,1502	
2FI	0,8442	0,1440	-0,1547	-1,1306	
Kuadratik	0,0019	0,9054	0,6392	0,4677	Tavsiye Edilen
Kübik	0,8668	0,5908	0,4995	-1,3681	

Çizelge 4.4’te yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen yanıtlara karşılık olarak programın tavsiye ettiği ve en uygun deneysel tasarım modeli kuadratik (ikinci dereceden polinomiyal) model olarak belirlenmiştir. Kuadratik modelin seçilmesindeki parametrelerden biri sıralı *p*-değerinin (sequential *p*-value) % 95 güven aralığında <0,05 olmasıdır. Bir diğer parametre ise PRESS (predicted residual error sum of squares-tahmin edilen artık hataların karelerinin toplamı) değeri ne kadar küçük ise modelin tahmin yeteneği o kadar yüksek olmaktadır (Özcan, 2022). Çizelge 4.3’te kuadratik modelin PRESS değerinin en küçük olduğu görülmektedir. Modelin uygunluğu için ölçütlerden biri değeri de R², düzeltilmiş R² ve tahmini R² değerlerinin 1’e ve birbirlerine yakın olmasıdır (Erdemir, 2017). R² değeri 0,8101 ile 1’e daha yakınken, düzeltilmiş R² ve

tahmini R^2 değerleri sırasıyla 0,6392 ve 0,4677 olduğu için model düzeltilmiş R^2 ve tahmini R^2 değerlerinin maksimize edilmesi gerektiğini önermektedir. 0,8101'lik R^2 değeri % 81 uyumu gösterirken varyansın % 19'unun açıklanamadığını belirtmektedir. 0,4677'lik tahmini R^2 , 0,6392'lik düzeltilmiş R^2 ile makul düzeyde uyum içindedir; yani fark 0,2'den azdır. Yeterli hassasiyet (Adeq. Precision) sinyal/gürültü oranını ölçer. Oranın 4'ten büyük olması arzu edilir. 6,376 oranı yeterli bir sinyale işaret etmektedir.

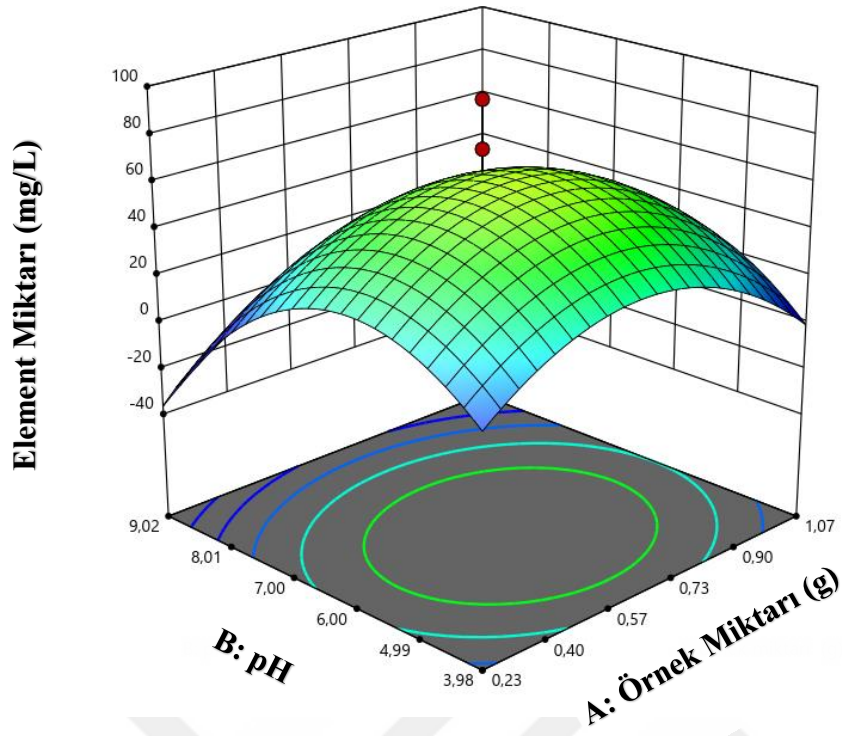
Modele ait ANOVA sonuçları Çizelge 4.5' te verilmiştir. Modelin uygunluğunun değerlendirilmesinde F-değeri, p-değeri, model uygunsuzluğu değerleri önem taşımaktadır. Modelin F değerinin 4,74 olması modelin anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu kadar büyük bir F değerinin gürültüden kaynaklanma ihtimali yalnızca % 1,16'dır. Modelde büyük F-değeri ve küçük p-değeri olduğunda optimizasyonda kullanılan faktörlerin yanıtlar üzerinde daha anlamlı bir etkiye sahip olduğuna işaret eder (Erdemir, 2017). Çizelge 4.5'teki p-değerlerine bakıldığında ise 0,0500'ten küçük p-değerleri model bileşenlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu durumda B, A^2 , B^2 , C^2 önemli model bileşenleridir. Öte yandan 0,1000'den büyük p-değerleri model bileşenlerinin anlamlı olmadığını göstermektedir. Örnek miktarı ve ekstraksiyon süresinin tek başına etkileri istatistiksel olarak önemsizken modeldeki ikili veya kuadratik etkileri önemli hale gelmektedir. Modelin F-değeri ve p-değeri anlamlı olmak zorundadır.

ANOVA tablosundaki model uygunsuzluğu değeri merkezi kompozit dizayn ile geliştirilen matematiksel modelin cevap olarak belirlenen değerleri tahmin edebilme yetisindeki hatayı ifade etmektedir. (Daldal & Demiralay, 2020). Eğer model uygunsuzluğu değeri 0,05'ten büyük ise, matematiksel modelin cevap değerlerini tahmin edebilme yetisindeki hata önemsizdir (Daldal & Demiralay, 2020). Çizelge 4.5'te verilen 0,28'lik model uygunsuzluğu F-değeri, model uygunsuzluğunun saf hataya göre anlamlı olmadığını gösterir. Modelin uygun olması için anlamlı olmayan (önemsiz) model uygunsuzluğu değeri diğer bir deyişle uyum eksikliği değeri (lack of fit) gerekmektedir.

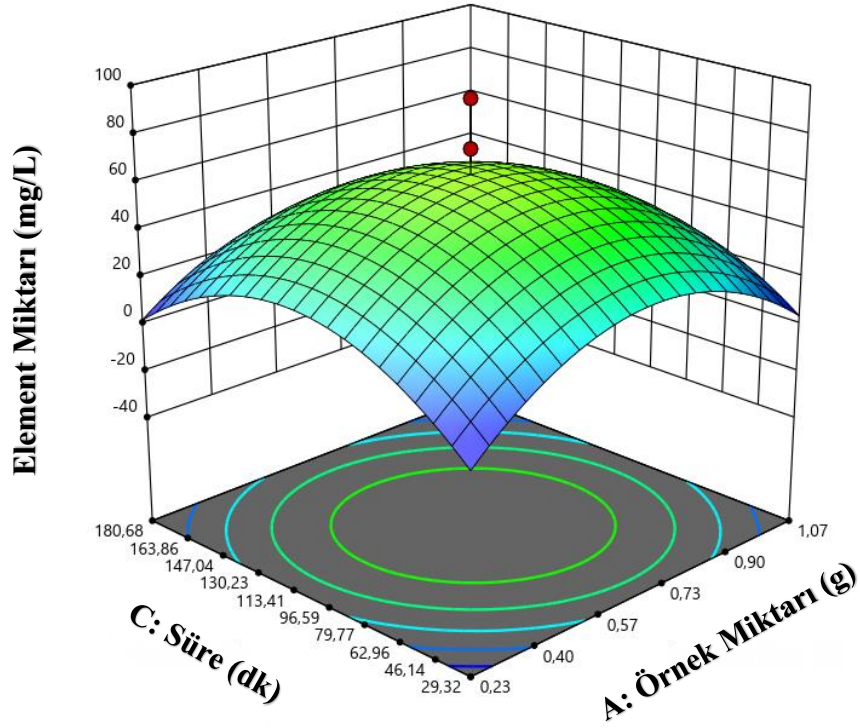
Çizelge 4.5. Design Expert13 programı ile çinko elementi için elde edilen kuadratik modele ait ANOVA sonuçları

Kaynak	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Karelerin Ortalaması	F-Değeri	p-Değeri	
Model	8481,87	9	942,43	4,74	0,0116	Anlamlı
Doğrusal Etkiler						
A-Örnek Miktarı	1,49	1	1,49	0,0075	0,9327	Önemsiz
B-pH	1665,03	1	1665,03	8,38	0,0160	Önemli
C-Süre	11,11	1	11,11	0,0559	0,8179	Önemsiz
İkili Etkiler						
AB	20,47	1	20,47	0,1030	0,7549	Önemsiz
AC	22,98	1	22,98	0,1156	0,7409	Önemsiz
BC	476,66	1	476,66	2,40	0,1525	Önemsiz
Kuadratik Etkiler						
A²	1935,56	1	1935,56	9,74	0,0109	Önemli
B²	3647,87	1	3647,87	18,35	0,0016	Önemli
C²	1887,26	1	1887,26	9,49	0,0116	Önemli
Kalıntı	1987,93	10	198,79			
Model	435,41	5	87,08	0,2805	0,9054	Önemsiz
Uygunsuzluğu						
Saf Hata	1552,52	5	310,50			
Toplam	10469,80	19				

Modele ait istenirlik değeri 0,675 olarak hesaplanmıştır. İstenirlik fonksiyonlarının değerleri 0 ile 1 arasındadır. 0 değeri, faktörler istenmeyen bir yanıt verdiğinde atfedilirken, 1 değeri, çalışılan faktörler için en uygun performansa karşılık gelir (Amdoun ve diğerleri, 2018) Modelin varyasyon katsayısı (% CV) % 37,09 olarak standart sapmanın ortalamaya göre yüzdesi alınarak hesaplanmıştır. Modelin standart sapması arttıkça CV değeri artmaktadır, CV değeri arttıkça modelin tahmin kapasitesi düşmektedir (Pélabon ve diğerleri, 2020). Deneysel ve tahmin edilen değerler, Şekil 4.2’de gösterildiği gibi, yeterli bir uyum göstermektedir. % 37,09'luk varyasyon katsayısı (CV) değeri her ne kadar yüksek olsa da gerçek örneklerde veya daha heterojen matrislerde beklenebilir bir düzeydir.

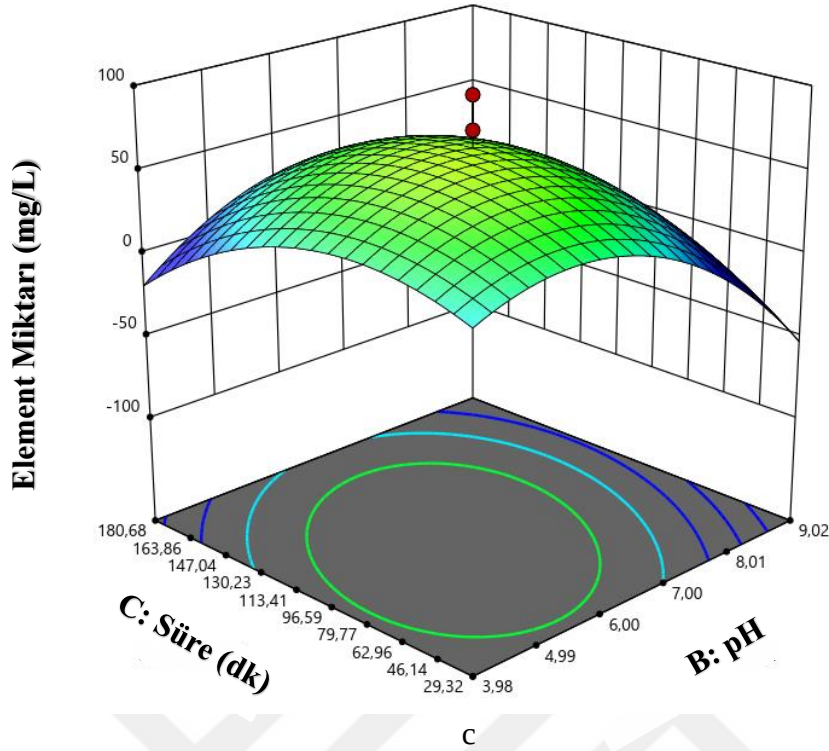


a



b

Şekil 4.1. Modele ait yanıt yüzey grafikleri **a)** pH ve örnek miktarının element miktarına etkisi **b)** Süre ve örnek miktarının element miktarına etkisi **c)** Süre ve pH'ın element miktarına etkisi



Şekil 4.1. Modele ait yanıt yüzey grafikleri **a)** pH ve örnek miktarının element miktarına etkisi **b)** Süre ve örnek miktarının element miktarına etkisi **c)** Süre ve pH'ın element miktarına etkisi (devam)

Süre değişkeni sabitken ($C=105$) pH ve örnek miktarının deneysel sonuca etkisine ilişkin yanıt yüzey grafiği Şekil 4.1 a'da görülmektedir. Örnek miktarı arttıkça deneysel olarak tespit edilen elementel miktarın önce arttığı yaklaşık 0,65 gramdan sonra azaldığı görülmektedir. Aynı şekilde pH arttıkça önce az bir artış görülmekte; sonra yaklaşık pH 5,5 -6'lardan sonra neredeyse keskin bir şekilde azaldığı sonucu izlenmektedir. pH değişkeni sabitken ($B=6,5$) pH süre ve örnek miktarının deneysel sonuca etkisine ilişkin yanıt yüzey grafiği Şekil 4.1 b'de görülmektedir. Örnek miktarı arttıkça deneysel olarak tespit edilen elementel miktarın önce arttığı yaklaşık 0,65 gramdan sonra daha az bir eğimle azaldığı görülmektedir. Süre arttıkça da elementel miktarda önce çok az bir artış görülmekte; yaklaşık 100 dk'dan sonra azalma yönünde seyrettiği izlenmektedir. Örnek miktarı sabitken ($A=0,65$) pH ve sürenin deneysel sonuca etkisine ilişkin yanıt yüzey grafiği Şekil 4.1 c'de görülmektedir. pH arttıkça elementel tespit edilen miktar önce az bir artış göstermekte sonra hızlı bir şekilde azalmaktadır. Süre arttıkça da elementel

miktarda genelde bir artış görülmekte; belli bir seviyeye ulaşıncaya (yaklaşık 100 dk) azalma yönünde seyrettiği görülmektedir.

Bu izlenimler yüksek pH değerlerinde ekstraktlara geçen yani çözünür haldeki elementel miktarın azaldığını bazik ortam oluşturulduğunda muhtemelen ekstrakttan çökme ile ayrıldığını ya da oluştuğu farklı bir formla çözelti ile temas eden matriks yüzeyine yapışarak süzüntüye geçmediğini gösterebilecektir. Sürenin ve elementel miktarın bir noktaya kadar pozitif etkisi genel eğilim olarak mevcuttur. Bu durumda tartılan örnekler ile ter çözeltisinin temas edebileceği yüzeyin sınırlılığı göz önüne alınırsa bu ekstraksiyon süresinin miktar açısından da yeterli olduğunu, örnek miktarı arttıkça matriksten kaynaklı diğer elementlerin muhtemel girişim etkisi ile daha az element tespit edildiği düşünülebilir.

Eşitlik 2.1’de verilen teorik denklemin bu çalışmaya ait optimizasyon modeli uygulanması sonrası kodlu faktörler ile ortaya çıkan denklemi eşitlik 4.1a’da, gerçek faktörler ile oluşan denklemi ise 4.1b’de verilmiştir. Kodlanmış faktörler cinsinden verilen denklem, her faktörün belirli seviyelerine verilen yanıt hakkında tahminlerde bulunmak için kullanılabilir. Faktörlerin yüksek seviyeleri +1, düşük seviyeleri ise -1 olarak kodlanmaktadır. Kodlanmış denklem, faktör katsayılarını karşılaştırarak faktörlerin göreceli etkisini belirlemek için kullanılmaktadır. Gerçek faktörler cinsinden verilen denklem ise her faktörün belirli seviyelerine verilecek yanıt hakkında tahminlerde bulunmak için kullanılmaktadır. Burada her faktör için seviyelerin orijinal birimlerinde belirtilmesi gerekir.

$$\begin{aligned} \text{Element Miktarı} = & \\ & +63,61 \\ & -0,3303 A \\ & -11,04 B \\ & -0,9019 C \\ & +1,60 AB \\ & -1,69 AC \end{aligned}$$

$$+7,72 \text{ BC}$$

$$-11,59 \text{ A}^2$$

$$-15,91 \text{ B}^2$$

$$-11,44 \text{ C}^2$$

(4.1a)

Element Miktarı =

$$-239,18798$$

$$+227,82189 \text{ Örnek Miktarı}$$

$$+69,78264 \text{ pH}$$

$$+0,521316 \text{ Süre}$$

$$+4,26600 \text{ Örnek Miktarı} * \text{pH}$$

$$-0,150644 \text{ Örnek Miktarı} * \text{Süre}$$

$$+0,114356 \text{ pH} * \text{Süre}$$

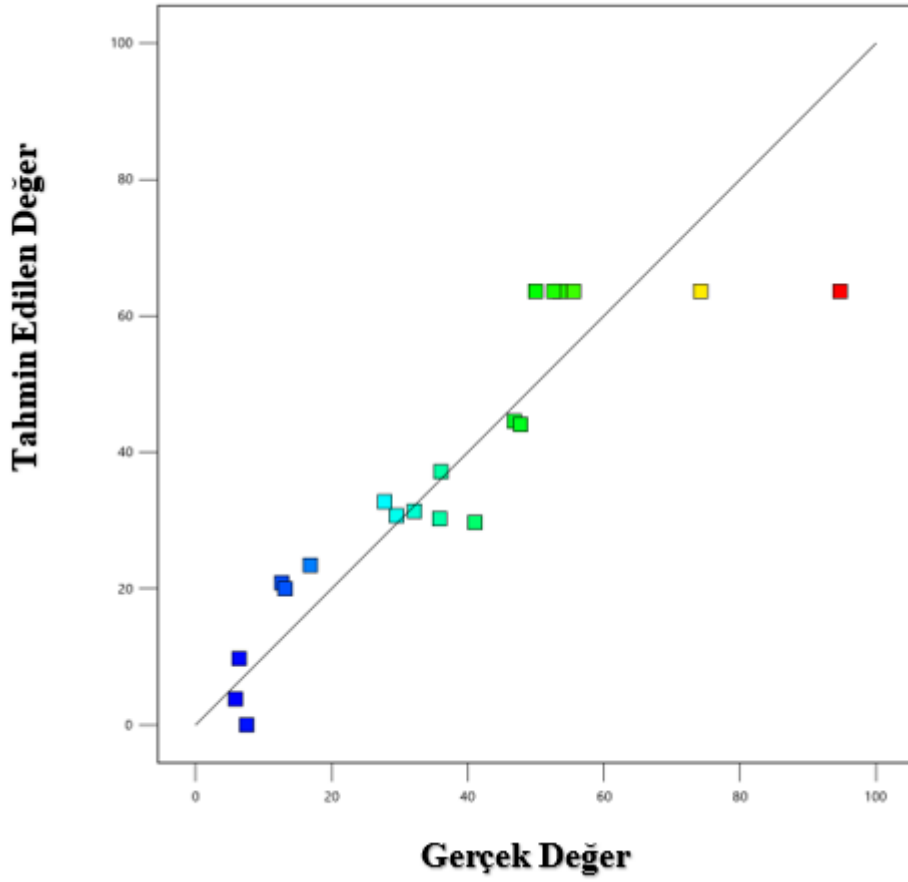
$$-185,42638 \text{ Örnek Miktarı}^2$$

$$-7,07108 \text{ pH}^2$$

$$-0,005651 \text{ Süre}^2$$

(4.1b)

Modelin verdiği denklemler seçilen faktörler ve deneysel sonuç arasındaki ilişkiyi belirlemek için ikinci dereceden polinom denklem kullanılmıştır. Kodlanmış ve gerçek faktörler açısından merkezi kompozit dizayn (CCD) deneysel tasarımına dayalı ikinci dereceden son polinom denklemler $X_{1,2,3}$ ve Y değişkenli olarak formüle çevrildiği zaman kodlanmış denklem; $Y (\text{Elementel miktar}) = +63,61 - 0,3303X_1 - 11,04X_2 - 0,9019X_3 + 1,60X_1X_2 - 1,69X_1X_3 + 7,72X_2X_3 - 11,59X_1^2 - 15,91X_2^2 - 11,44X_3^2$ gerçek faktörlerle oluşturulan denklem; $Y (\text{Elementel miktar}) = -239,18798 + 227,82189X_1 + 69,78264X_2 + 0,521316X_3 + 4,26600X_1X_2 - 0,150644X_1X_3 + 0,114356X_2X_3 - 185,42638X_1^2 - 7,07108X_2^2 - 0,005651X_3^2$ olarak eşitlik 4.1a ve 4.1b'den yola çıkarak tek satırda ifade edilebilir. Ayrıca Çizelge 4.5'te verilen önemli parametreler (p -değeri<0,05) göz önüne alındığında kodlanmış denklem; $Y (\text{Elementel miktar}) = +63,61 - 0,3303X_1 - 11,04X_2 - 0,9019X_3 - 11,59X_1^2 - 15,91X_2^2 - 11,44X_3^2$ olarak özetlenebilir.



Şekil 4.2. Modele göre deneysel element miktarı (mg/L) (gerçek değer) ve tahmin edilen element miktarı (mg/L) grafiği

Modelden elde edilen denkleme göre oluşturulan tahmini değerlere (predicted) karşılık deneysel gerçek değerlere (actual) ait grafik Şekil 4.2’de verilmiştir. Grafiğe ait denklem $y = 0,8101x + 7,0289$ ve regresyon katsayısı $R^2 = 0,8101$ olarak hesaplanmıştır.

Optimizasyon çalışması sonucunda elde edilen optimum değerler Çizelge 4.6’da görüleceği gibi örnek miktarı için 0,6427 g, pH 5,9 ve süre 97,4 dk olarak belirlenmiş ve ter çözeltisi deneyleri bu optimum şartlarda yürütülmüştür.

Çizelge 4.6. Design Expert13 programı ile çinko ile yapılan optimizasyon modelinin optimum sonuçları

Faktör	Faktör	Level	Düşük Seviye	Yüksek Seviye	Standart Sapma
A	Örnek Miktarı (g)	0,6427	0,4000	0,9000	0,0000
B	pH	5,9	5,00	8,00	0,0000
C	Süre (dk)	97,4	60,00	150,00	0,0000

Yapılan çalışma ile seçilen modelin matematiksel formunun uygun olduğu Çizelge 4.7’de verilen optimum koşullarda çalışıldığında tahmin edilen ortalama değer ile gerçek ortalama yanıtı (deneysel gözlemlenen) programın % 95 güven aralığında verdiği düşük ve yüksek aralığın içinde kalarak temsil edebildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca Design Expert yazılımından elde edilen optimum değerler çalışıldığında bulunacak olan 65,8419 mg/L tahmini değer; bu optimum değerleri uyguladıktan sonra bulduğumuz $66,78 \pm 19,64$ mg/L (N=7) Zn değeri ile karşılaştırdığımızda %95 güven seviyesinde sonuçlar arasında önemli bir fark yoktur (%95 olasılık seviyesi için $t=2,447$; $\frac{ts}{\sqrt{N}} = 16,16 > 0,94 = \bar{x} - \mu$) (Hadjioannou, 1988).

Çizelge 4.7. Design Expert13 programı ile çinko ile yapılan optimizasyon modelinin tahmin edilen ve deneysel bulunan sonuçları

Analiz	Tahmin Edilen Ortalama	Tahmin Edilen Medyan	Standart Sapma	Deneysel Gözlemlenen $\pm$ SD	Düşük Aralık	Yüksek Aralık
Element Miktarı (mg/L)	65,8419	65,8419	14,0994	$66,7828 \pm 19,6451$	48,516	83,1678

Optimizasyon çalışması sonrası süzülerek ICP-MS cihazı ile direk okutulan numuneler daha sonra bölüm 3.2.11’de belirtilen şekillerde hazırlanarak ICP-MS cihazında okutulmuştur. Çizelge 4.8’de çinko elementine ait ter çözeltisi sonrası direk okutulan B-2 kodlu numuneye ait sonuçlar ve yine çinko elementine ait ter çözeltisi sonrası mikrodalga parçalamaya tabi tutulan B-2 kodlu numuneye ait sonuçlar birlikte verilmiştir.

Çizelge 4.8. Çinko elementi ter çözeltisine geçiş optimizasyon çalışması direk ve mikrodalga parçalama sonrası ICP-MS sonuçları

	Tartım (g)	Ter Çözeltisi Direk			Ter Çözeltisi Mikrodalga		
		Hacim (mL)	Seyreltme Katsayısı	Sonuç (mg/kg)	Hacim (mL)	Seyreltme Katsayısı	Sonuç (mg/kg)
1	1,0794	20	1	665	20	8,3	1790
2	0,6557	20	1	1100	20	8,3	1842
3	0,6470	20	1	233	20	8,3	735
4	0,6587	20	1	1082	20	8,3	1992
5	0,6512	20	1	854	20	8,3	1694
6	0,6458	20	1	1147	20	8,3	1935
7	0,3968	20	1	639	20	8,3	1952
8	0,2268	20	1	2837	20	8,3	3655
9	0,6456	20	1	1272	20	8,3	3905
10	0,9094	20	1	290	20	8,3	947
11	0,8956	20	1	1067	20	8,3	730
12	0,4003	20	1	2341	20	8,3	2546
13	0,8987	20	1	376	20	8,3	4813
14	0,6539	20	1	1074	20	8,3	1862
15	0,4050	20	1	291	20	8,3	845
16	0,6549	20	1	1018	20	8,3	1628
17	0,6530	20	1	1097	20	8,3	3314
18	0,9061	20	1	142	20	8,3	419
19	0,3986	20	1	1482	20	8,3	2347
20	0,6589	20	1	1178	20	8,3	2573

Mikrodalga parçalama sonrası ter çözeltisi içinde organik bağlı bulunabilecek metallerin açığa çıkması ile sonuçların ortalama 2,5 kat artarak (mg/kg cinsinden) ve ICP-MS cihazında gözlemlenebilmesi, bütün numunelere ait ter geçişlerine ait sonuçların mikrodalga parçalama işlemine tabi tutularak ICP-MS cihazında okutma sonrası hesaplanması ile devam edilmiştir. Ter sonuçları olarak belirtilen metal sonuçları (bkz. Çizelge 4.9) bütün numunelerde tere migrasyon sonrası mikrodalga parçalama yapılarak elde edilen sonuçlardır.

4.3. Ter Çözeltisi Mikrodalga Yakma Sonuçları

Çizelge 4.9’da 12 adet kozmetik numunesinin 11 adet elemente ait n=2 tekrarlı olarak optimum ter çözeltisi koşullarında migrasyona uğratarak sonrasında mikrodalga yakma işlemine tabi tutularak elde edilen 2 ayrı çalışmanın sonucunun ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir. Elementlere ait LOD, LOQ ve MLOD, MLOQ çalışmaları Çizelge 4.12’de verilmiştir.

Çizelge 4.9. Ter çözeltisine geçen metallerin mikrodalga ile parçalanması ICP-MS sonuçları (mg/kg)

Numune	Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu
F-1	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,1	< 0,5	< 0,1	< 0,1	<0,5	< 2,0	< 0,5	< 0,1
F-2	< 0,1	< 0,05	< 0,05	0,31± 0,03	< 0,5	< 0,1	0,99± 0,23	<0,5	6,65± 2,07	< 0,5	< 0,1
F-3	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,1	4,79± 0,27	< 0,1	0,71± 0,01	157±2	< 2,0	< 0,5	< 0,1
A-1	< 0,1	< 0,05	0,06± 0,02	0,44± 0,11	7,66± 0,53	< 0,1	0,22± 0,05	83,0± 3,0	8,52± 0,59	0,65± 0,05	< 0,1
A-2	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	14,1± 1,9	< 0,1	0,11± 0,01	<0,5	< 2,0	< 0,5	< 0,1
A-3	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	37,7± 1,2	< 0,1	< 0,1	<0,5	125±9	< 0,5	< 0,1
B-1	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,5	< 0,1	< 0,1	2086± 41	< 2,0	< 0,5	< 0,1
B-2	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,5	< 0,1	< 0,1	2188± 13	< 2,0	< 0,5	< 0,1

Çizelge 4.9. Ter çözeltisine geçen metallerin mikrodalga ile parçalanması ICP-MS sonuçları (mg/kg) (devam)

Numune	Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu
B-3	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	66,2±1,7	< 0,1	< 0,1	1915±109	< 2,0	< 0,5	< 0,1
R-1	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	9,12±0,12	< 0,1	< 0,1	<0,5	< 2,0	< 0,5	< 0,1
R-2	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,1	< 0,5	< 0,1	< 0,1	<0,5	< 2,0	< 0,5	< 0,1
R-3	< 0,1	< 0,05	< 0,05	< 0,1	< 0,5	< 0,1	< 0,1	<0,5	< 2,0	< 0,5	< 0,1

4.4. Kalite Kontrol Çalışmaları

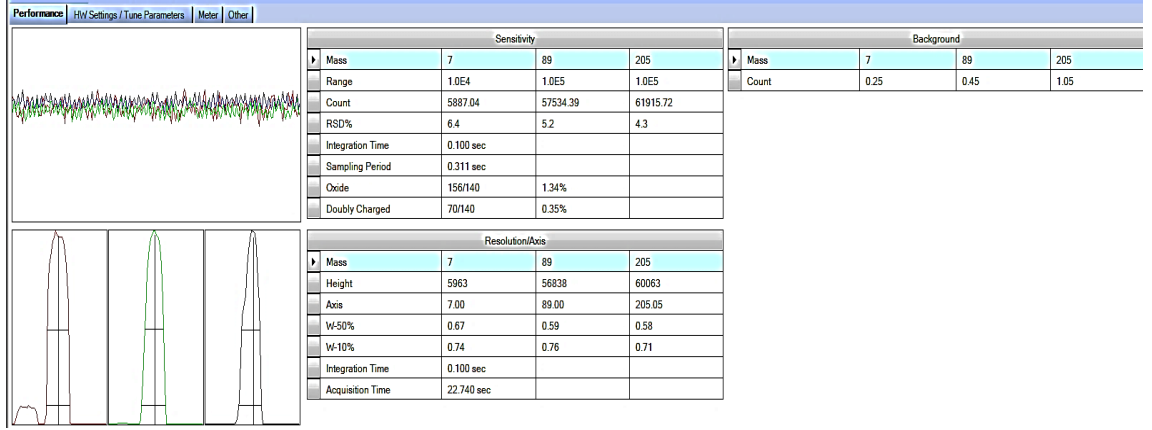
4.4.1. ICP-MS ayarlama (tune) çalışmaları

ICP-MS cihazında her çalışma öncesi 3.2.8 bölümünde belirtilen Tune çözeltisi (ayarlama çözeltisi) cihaza verilerek Şekil 4.3'te belirtilen Torch Axis, EM, Standard Lenses Tune parametrelerinde cihazın kendini ayarlaması ve performans raporu oluşturması sağlanmıştır. Şekil 4.4'te ICP-MS cihazında gerçekleştirilen çalışmalardan birine ait performans raporu gösterilmiştir.

Hardware Settings	On	Vial #	Monitored Masses	PeriPump
Torch Axis	☒	1307	7 89 205	Set
EM	☒	1307		Set
Plasma Correction	☐	1307		Set
Standard Lenses Tune	☒	1307	7 89 205	Set
Resolution/Axis	☐	1307	7 89 205	Set
Performance Report	☒	1307	Oxide: 140; Doubly Charged: 140	Set
Full Spectrum	☐	1307		Set
P/A Factor	☐	1103 110	52 59 60 63 66 75 77 82 111 121 137 208	Set

Standard Setting		
Vial# : 2101 ☐	Monitored Masses: 7 89 205 ☐	Set PeriPump/ISIS

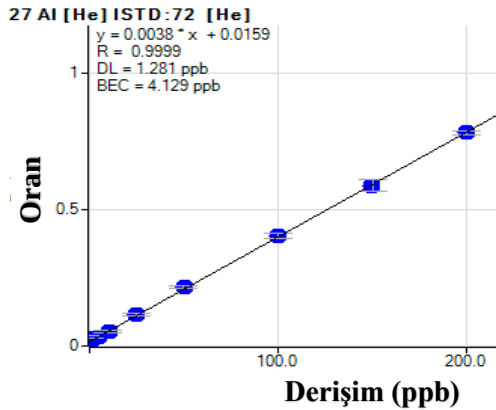
Şekil 4.3. ICP-MS ayarlama (tune) parametreleri



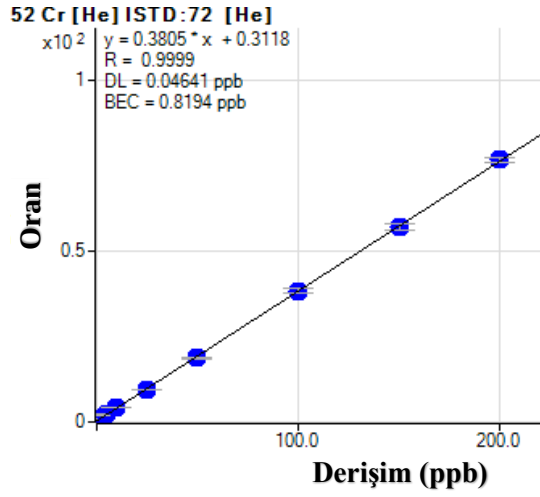
Şekil 4.4. ICP-MS cihazından alınan performans raporu

4.4.2. Kalibrasyon eğrileri

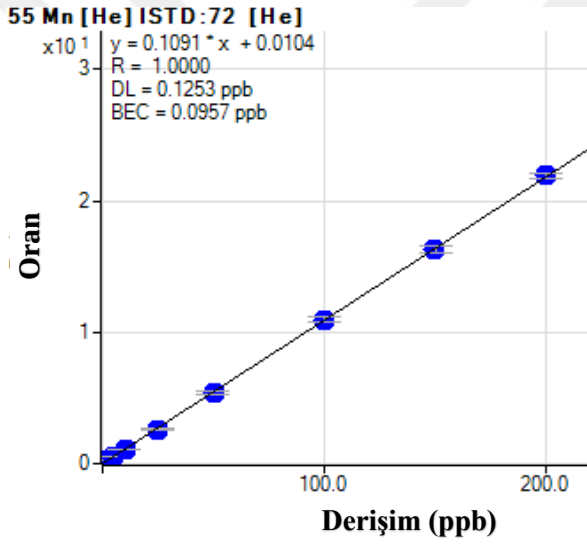
ICP-MS çalışmalarında bütün analizler öncesi kalibrasyon eğrileri çizdirilmiştir. Şekil 4.5 ve Şekil 4.15 arasında ICP-MS cihazında 3.2.6 bölümünde belirtildiği şekilde hazırlanan kalibrasyon eğrileri bulunmaktadır. Şekilde verilen ve cihazdan alınan ekran görüntüleri derişime karşı (x eksen) sinyal oranı (y eksen) şeklindedir. Kalibrasyon eğrilerinin y eksen elementlerin saniye başına sayımının (CPS Count Per Second) iç standart okumalarının saniye başına sayımlarına oranını (Ratio) göstermektedir. Kalibrasyon eğrilerinin x eksen ise 3.2.6 bölümünde belirtilen kalibrasyon noktalarını (konsantrasyonlarını) göstermektedir. Elementler için seçilen izotopların kütleleri Al;27, Cr;52, Mn;55, Fe;56, Ni;60, Cu;63, Zn;66, As;75, Se;78, Cd;111, Pb;208 akb'dir. Okumalar sırasında kullanılan iç standart çözeltisinde bulunan Ge;72 akb bütün elementler için iç standart olarak okutulmuştur.



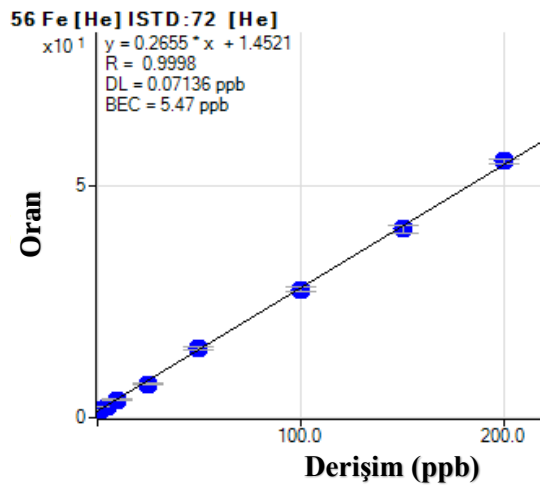
Şekil 4.5. Al kalibrasyon eğrisi



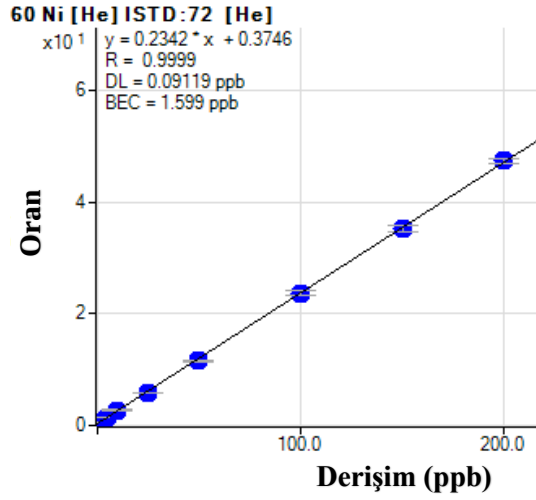
Şekil 4.6. Cr kalibrasyon eğrisi



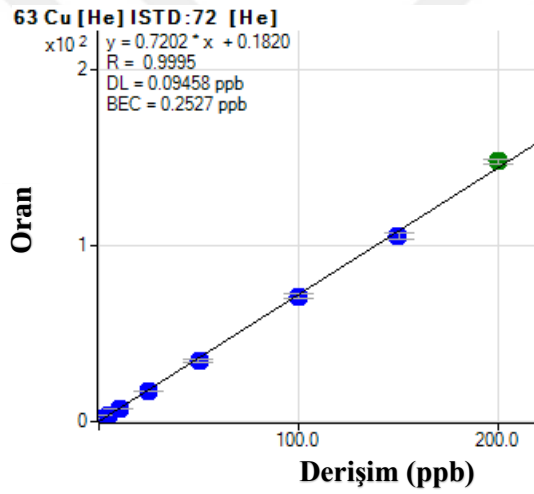
Şekil 4.7. Mn kalibrasyon eğrisi



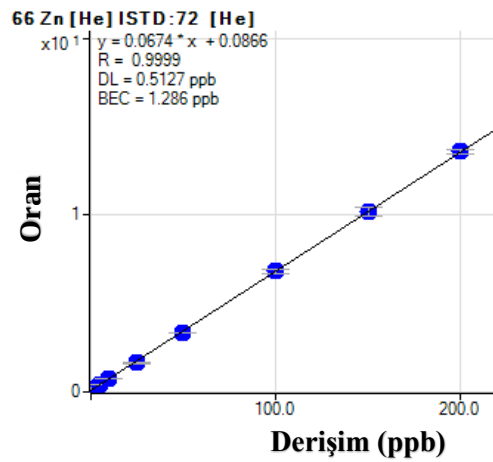
Şekil 4.8. Fe kalibrasyon eğrisi



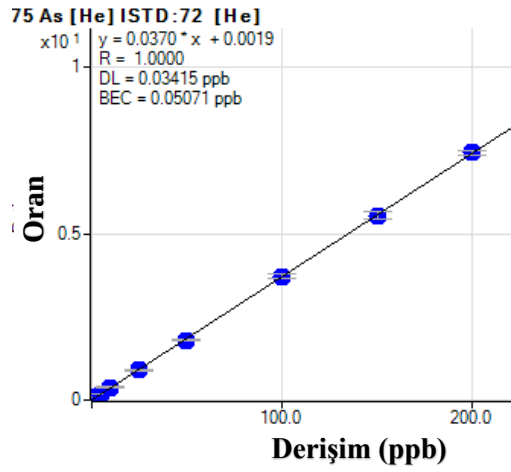
Şekil 4.9. Ni kalibrasyon eğrisi



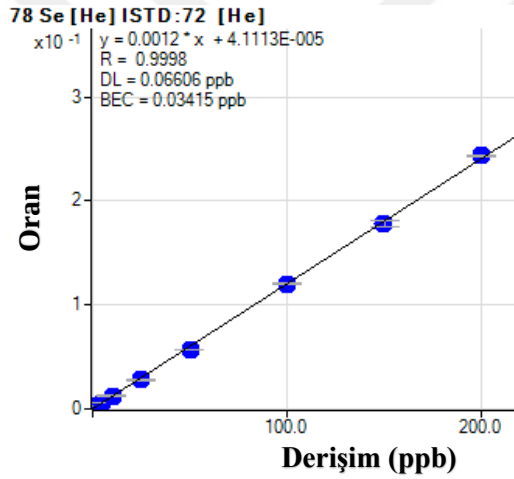
Şekil 4.10. Cu kalibrasyon eğrisi



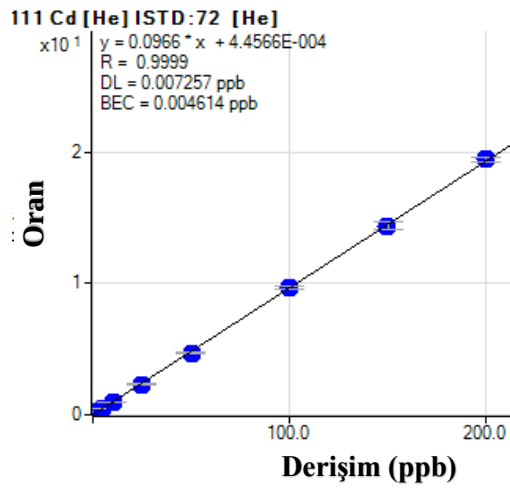
Şekil 4.11. Zn kalibrasyon eğrisi



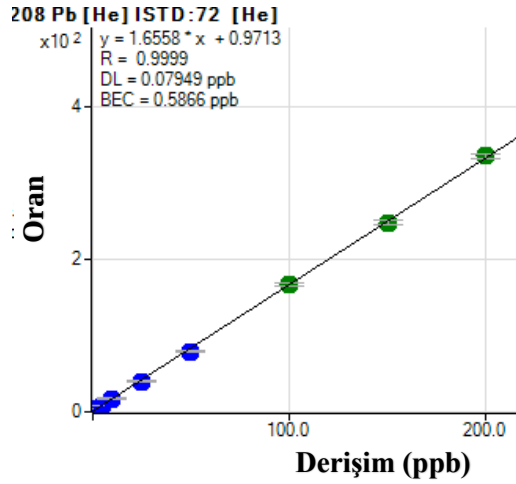
Şekil 4.12. As kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.13. Se kalibrasyon eğrisi



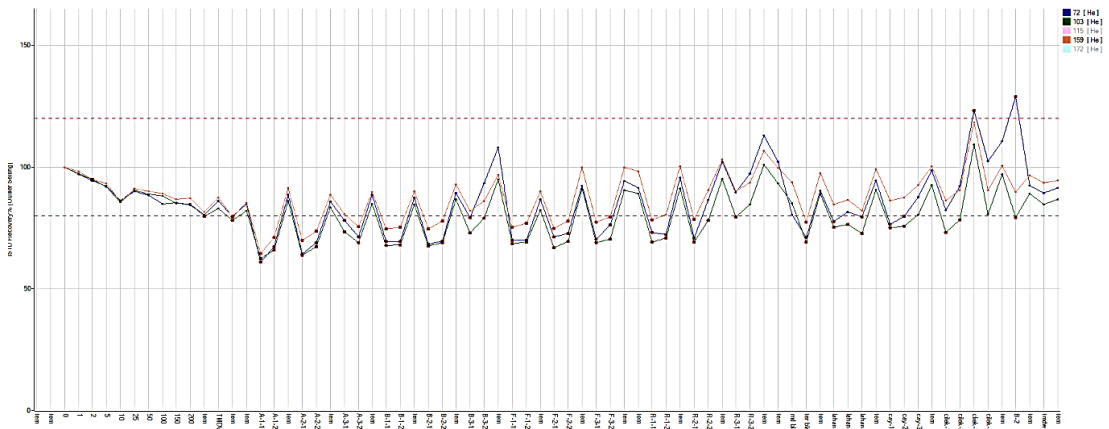
Şekil 4.14. Cd kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.15. Pb kalibrasyon eğrisi

4.4.3. İç standart çalışması

ICP-MS cihazında gerçekleştirilen bütün çalışmalar online iç standart hattı bağlı olarak gerçekleştirilmiştir. İç standart 3.2.7 bölümünde belirtildiği şekilde hazırlanmıştır ve cihaza bağlanan ek numune çekme sistemi ile bağlanarak bütün analizler sırasında iç standart okuması da alınmıştır. Şekil 4.16'te iç standart okumalarının sonucu gösterilmiştir. Şekil 4.16'nın y eksenı sürekli (online) olarak okuması alınan iç standart çözeltisinin % geri kazanım oranını göstermektedir. % 70- % 130'luk geri kazanım oranlarının dışı sapmış olarak kabul edilmektedir. Burada numunelerin farklı matrislere sahip olmalarından kaynaklı sapma genel olarak numunelerde % 70'in altına düştüğü gözlemlenmiştir. x eksenı ise örnekleri göstermektedir.



Şekil 4.16. ICP-MS iç standart okumaları

4.4.4. Kalibrasyon kontrol çalışmaları

ICP-MS cihazında gerçekleştirilen bütün analizlerde kalibrasyon eğrileri çizildikten sonra Çizelge 4.10’da belirtilen referans değerlere sahip olan CRM-TMDW çözeltisi direk olarak okutularak kalibrasyon eğrilerinin kontrolü sağlanmıştır. Çizelge 4.10’da gerçekleştirilen çalışmalardan birinden elde edilen CRM-TMDW sonucu gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Kalibrasyon kontrol sonuçları

Metaller	CRM-TMDW	
	Bulunan Değer	Referans Değer
	(µg/L)	(µg/L)
Pb	39,3	40
Cd	10,6	10
As	79,6	80
Cr	20,2	20
Se	10,7	10
Mn	39,9	40
Zn	71,8	70
Fe	100,3	100
Ni	61,0	60
Cu	20,0	20
Al	123,2	120

Referans malzemenin değeri ile deneysel olarak bulunan değerler arasında t-testi uygulanmış olur % 95 güven seviyesinde sonuçlar arasında fark bulunmamaktadır.

4.4.5. Mikrodalga kontrol çalışmaları

Kozmetik ürünlerinin toplam metal analizleri sırasında ve kozmetik numunelerinden ter çözeltilerine geçen metallerin mikrodalga ile parçalanması işlemi sırasında numuneler ile aynı anda sertifikalı referans malzemeler de üçlü paraleller halinde (n=3) çalışılarak, mikrodalga metodunun doğruluğu kontrol edilmiştir. Çizelge 4.11’de kullanılan sertifikalı referans malzemelerin referans değerleri ve mikrodalga parçalama sonrası ICP-MS cihazında bulunan ortalama değerler gösterilmiştir. Bu tablo üzerinde de referans değer ile deneysel çalışmalar arasında t-testi uygulanmış olup % 95 güven seviyesinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.11. Sertifikalı referans malzemelerin mikrodalga parçalama ile ICP-MS analiz sonuçları

Metaller	Lahana		Çay		Çilek Yaprığı	
	Bulunan	Referans	Bulunan	Referans	Bulunan	Referans
	Değer (mg/kg)	Değer (mg/kg)	Değer (mg/kg)	Değer (mg/kg)	Değer (mg/kg)	Değer (mg/kg)
Pb	-	-	1,4	1,5	1,4	1,8
Cd	0,12	0,12	0,060	0,062	0,13	0,17
As	0,09	0,10	0,08	0,09	0,25	0,28
Cr	1,1	1,3	-	-	1,60	2,15
Se	0,12	0,12	-	0,098	-	-
Mn	31,3	31,9	493	500	165	171
Zn	35,4	38,6	43	51	19	24
Fe	148	148	233	242	-	-
Ni	0,92	1,05	3,8	3,4	3,0	2,6
Cu	4,82	5,67	14,9	18,6	-	-
Al	-	-	-	-	-	-

4.4.6. LOD-LOQ ve MLOD-MLOQ çalışmaları

ICP-MS cihazında gerçekleştirilen LOD çalışmaları her element için çizilen kalibrasyon eğrisinde elemente özel olarak okunabilecek en düşük derişimlerde n=10 tekrarlı okutularak 3s (standart sapmanın 3 katı) ve 10s (standart sapmanın 10 katı) temel alınarak sırası ile LOD ve LOQ belirlenmiştir. Metot LOD ve metot LOQ değerleri hesaplanırken MLOD’de metotta uygulanan seyreltme faktörü ve tartılan örnek miktarı temel alınarak ortalama bir değer belirlenmiş, MLOQ’da ise matriks için pratik olarak inilebilecek en düşük derişim olarak belirlenmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.12’de verilmiştir.

Çizelge 4.12. ICP-MS cihazında elementlere ait LOD ve LOQ değerleri, Metot LOD ve Metot LOQ değerleri (MLOD ve MLOQ)

Parametre	Pb	Cd	As	Mn	Cu	Ni	Fe	Zn	Al	Se	Cr
LOD (µg/L)	0,15	0,08	0,16	0,12	0,11	0,41	0,80	0,09	0,84	0,38	0,12
LOQ (µg/L)	0,49	0,27	0,52	0,39	0,37	1,35	2,67	0,30	2,80	1,25	0,39
MLOD (mg/kg)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,06	0,01	0,07	0,03	0,01
MLOQ (mg/kg)	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1	0,5	2,0	0,5	0,5	0,1	0,1

4.4.7. Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları

Tekrarlanabilirlik çalışmaları CRM-TMDW (certificated reference material- total metal in drinking water) çözeltisi ile gün içi tekrarlanabilirlik çalışmaları aynı gün içinde n=6 tekrarlı ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları ise numunelerin çalışıldığı farklı günlerde n=6 tekrarlı okutularak ortalamaları (X), standart sapmaları (SD) hesaplanmıştır. % RSD (bağıl standart sapma) değerleri ise eşitlik 4.2’de gösterildiği gibi hesaplanmıştır:

$$\% \text{RSD} = \frac{\text{SD}}{\text{X}} \cdot 100 \quad (4.2)$$

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik analizlerinin sonuçları Çizelge 4.13'te verilmiştir. CRM-TMDW çözeltisine ait referans değerler Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.13. ICP-MS cihazında elementlere ait gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik analiz sonuçları (n=6)

Parametre	Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu
X(gün içi)	39,0	10,5	79,6	20,0	122,7	10,4	41,0	71,3	101,8	59,3	19,9
SD(gün içi)	1,39	0,48	2,90	0,65	6,65	0,61	1,10	2,60	5,63	1,98	1,18
%RSD(gün içi)	3,57	4,57	3,64	3,24	5,42	5,88	2,68	3,64	5,53	3,34	5,94
X(günler arası)	36,6	9,9	77,5	19,6	112,1	10,0	40,7	69,3	97,7	56,9	18,1
SD(günler arası)	1,84	0,53	2,92	0,77	4,77	0,56	1,09	1,72	1,24	2,95	0,81
%RSD(günler arası)	5,03	5,35	3,77	3,93	4,26	5,60	2,68	2,48	1,27	5,18	4,47

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Toplam Metal Analizleri

Literatürde kozmetik ürünleri ile ilgili farklı ülkelerden tespit edilebilen çalışmalar, kullanılan matriks, kullanılan analitik cihaz, incelenen elementler ve bu elementlere ait belirlenen derişimler temel alınarak Çizelge 5.1’de özetlenmiştir.

Tez kapsamında araştırılan numuneler toplam metal içerikleri açısından incelendiğinde Pb seviyelerinin MLOQ (kurşun elementi için 0,1) ve maksimum miktar olarak bulunan 53,3 mg/kg aralığında gözlemlenmektedir. 53,3 mg/kg ile en yüksek konsantrasyona sahip olan orta renk fondöten numunesi olurken, kurşun düzeyi diğerler fondöten numunelerinden yaklaşık 25 kat daha fazladır. Bu durum o fondöten örneğinde kullanılan mineral içeriğine ya da üretim proseslerinden kaynaklanabilecek kurşun kirliliğine dayandırılabilir. 2 adet dudak ürününde (lip oil ve koyu kırmızı renkli rujda) kurşun metot nicel tayin limitinin altında kalmıştır. Ruj numunelerinden sadece kalıcı ruj numunesinde 0,34 mg/kg Pb bulunmaktadır. Tayin limitinin altında kalan bir diğer numune de sıvı allık numunesi olmuştur. Minimum ve maksimum konsantrasyona sahip olan 4 numune dışında kalan numunelerin ortalama Pb konsantrasyonu 2,74 mg/kg’dır. Çizelge 5.1’de verilen literatürde yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında en yüksek kurşun konsantrasyonları yine Türkiye’de gerçekleştirilmiş olan Kilic ve arkadaşlarının 2021 yılında gerçekleştirdiği sürme numunesindeki 1923 mg/kg, Mercan ve arkadaşları tarafından far numunesinde gerçekleştirilen çalışmada 364 mg/kg ve Söğüt ve arkadaşları tarafından allık numunesinde gerçekleştirilen çalışmada 59 mg/kg olarak ölçülmüştür (Söğüt ve diğerleri, 2016; Mercan ve diğerleri, 2023; Kilic ve diğerleri, 2021). Çalışmalar ülkelerin kurşun için koydukları izin verilebilir üst limitler açısından değerlendirildiğinde ise Amerika ve Hindistan’ın koyduğu limitleri (20 ppm) aşan Çizelge 5.1 ‘de verilen 17 çalışmadan 5 adet çalışma bulunmaktadır. Çin ve Kanada’nın limitlerini (10 ppm) aşan ise 8 adet çalışma bulunmaktadır. Türkiye’de kurşun kozmetik ürünlerinde bulunması yasak elementler arasında yer almakla beraber, birçok bilimsel çalışmada kurşunun vücudun çeşitli yerlerinde birikerek farklı kanser türlerine yol açtığı gösterilmiştir (Liao ve diğerleri, 2016).

Çizelge 5.1. Literatürde kozmetik ürünlerinde yapılan toplam metal analizlerine örnekler

Örnek	Ülke	Cihaz	Metaller (mg/kg)												Referans
			Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu	Hg	
Ruj	Nijerya	AAS-Alevli ve Hidrür ve Soğuk Buhar	0,09	0,203	0,031	-	-	-	-	-	-	0,105	-	0,207	(Adepoju-Bello ve diğerleri, 2012)
Ruj	İran	AAS-Alevli	0,8	0,05	-	2	-	-	-	-	-	0,34	-	-	(Naalbandi ve diğerleri, 2016)
Fondöten	Fransa	ICP-MS	0,25	0,01	0,06	0,23	2915	0,46	73,08	8909	4	-	8,1	0,005	(Shomar & Rashkeev, 2021)
Fondöten	ABD	ICP-MS	0,9	0,02	0,06	6,7	3660	0,6	48	122	22,12	-	0,6	0,002	(Shomar & Rashkeev, 2021)
Ruj	Pakistan	AAS-Alevli	11,33	0,43	-	0,774	-	-	-	5,99	1164	1,61	6,036	-	(Ullah ve diğerleri, 2017)
Pudra	Hindistan	AAS-Alevli	3,105	0,36	-	TE	-	-	-	1067	1067	1,185	1,515	-	(Ullah ve diğerleri, 2017)

Çizelge 5.1. Literatürde kozmetik ürünlerinde yapılan toplam metal analizlerine örnekler (devam)

Örnek	Ülke	Cihaz	Metaller (mg/kg)												Referans
			Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu	Hg	
Ruj	Türkiye	ICP-MS	0,34	TE	TE	0,95	21006	TE	7,85	12	5821	TE	0,26	-	Bu Çalışma
Far	Çin	AAS-Alevli	25	1,1	-	-	-	-	-	21	-	11	27	-	(Świerczek ve diğerleri, 2019)
Allık	Türkiye	EDXRF	59	-	2,7	1449	-	-	325	9380	-	66	91	-	(Söğüt ve diğerleri, 2016)
Fondöten	Türkiye	ICP-MS	53,3	0,38	8,64	11,9	4221	0,44	36,5	45750	12726	4,7	0,57	-	Bu Çalışma
Far	Güney Kore	ICP-MS	6,62	1,27	0,16	9,17	142,46	-	1169,04	182,87	936,59	9,43	2,18	3,14	(Lim ve diğerleri, 2018)
Far	Suudi Arabistan	ICP-MS ve FIMS	11,9	0,266	2,95	7000	50000	3,41	108	20000	10000	6,7	37,3	8,2	(Al-Dayel ve diğerleri, 2011)

Çizelge 5.1. Literatürde kozmetik ürünlerinde yapılan toplam metal analizlerine örnekler (devam)

Örnek	Ülke	Cihaz	Metaller (mg/kg)												Referans
			Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu	Hg	
Allık	ABD	ICP-MS ve AAS-Soğuk Buhar	4,8	1,2	0,62	28	-	-	-	-	-	23	-	0,0075	(Hepp ve diğerleri, 2014)
Sürme	Türkiye	ICP-MS	1923	0,2	1,5	8,6	-	-	-	-	-	2,8	9	-	(Kilic ve diğerleri, 2021)
Fondöten	Türkiye	AAS-Alevli	0,007	0,004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(Altunay & GÜRKAN, 2016)
Far	Türkiye	ICP-MS	364	0,967	20,2	14062	147409	11,52	3017	4020	-	63,3	1211	0,45	(Mercan ve diğerleri, 2023)
Far	ABD	ICP-MS ve AAS-Soğuk Buhar	14	0,36	1,7	22000	-	-	-	-	-	1600	-	0,04	(Hepp ve diğerleri, 2014)

*TE: Tespit Edilemedi.

Numuneler Cd konsantrasyonları açısından incelendiğinde genel olarak MLOQ değeri olan 0,05 mg/kg altında kalırken, iki adet fondöten numunesinde 0,38-0,36 mg/kg olarak gözlemlenmiştir. Çizelge 5.1’ de bulunan çalışmalar incelendiğinde Güney Kore far numunesinde, Amerika allık numunesinde ve Çin far numunesinde 1,1-1,3 mg/kg konsantrasyonlarda kadmiyum bulunmuştur. Türkiye’de Mercan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise far numunesinde 1 mg/kg Cd tespit edilmiştir (Mercan ve diğerleri, 2023). Diğer çalışmalarda bulunan Cd konsantrasyonları ise 0,5 mg/kg değerinden küçük olarak özetlenebilir. Kadmiyum için farklı ülkeler tarafından belirlenen izin verilen üst limitler göz önüne alındığında Arap Ülkeleri ve Kanada 3 ppm ile en düşük limit değere sahiptir, Çin 5 ppm, Amerika 15 ppm ve Hindistan 100 ppm ile en yüksek limit değerine sahiptir. İncelenen çalışmalarda ve bu çalışmada herhangi bir limit değeri aşan değer bulunmamasına rağmen kadmiyumun kozmetik ürünlerinde bulunması Türkiye’de, Avrupa Birliği ülkelerinde ve birçok diğer ülkede yasaklanmıştır. Kadmiyumun tip 1 kanserojen olarak sınıflandırılması ve sigara, gıda gibi farklı maruziyetler aracılığı ile ağızdan alınıyor olması kadmiyumun ağız kanseri ile ilişkilendirildiği Satir’in derleme makalesinde anlatılmaktadır (Satir, 2022). Sadece maruz kalınan bölgede sınırlı kalmayarak vücutta oksidatif stresi artırarak, DNA onarım mekanizmalarını bozarak ve başka farklı yollarla meme kanseri, akciğer kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri gibi vücudun farklı bölgelerinde kansere neden olduğu Tarhonska ve arkadaşlarının derleme makalesinde açıklanmıştır (Tarhonska ve diğerleri, 2022).

Arsenik seviyeleri numunelerde far ve allık numunelerinden birer numunede MLOQ (0,05 mg/kg) üzerine çıkarak 0,25 mg/kg seviyelerinde ölçülmüştür. Ruj numunelerinin tamamı MLOQ değerinin altında kalmıştır. Fondöten numunelerinin hepsinde farklı oranlarda; 0,18-2,77-8,64 mg/kg seviyelerinde arsenik tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Mercan ve arkadaşlarının far numunesinde bulduğu arsenik sonucu 20,2 mg/kg en yüksek arsenik konsantrasyonuna sahiptir (Mercan ve diğerleri, 2023). Sonrasını fondöten numunesi ile bu çalışma 8,64 mg/kg, Suudi Arabistan pazarından far numunesi ile Al-Dayel ve arkadaşları 3 mg/kg, Türkiye pazarından allık numunesi ile Söğüt ve arkadaşları 2,7 mg/kg, Amerika pazarından far numunesi ile 1,7 mg/kg, yine Türkiye pazarından sürme numunesi ile Kilic ve arkadaşları 1,5 mg/kg ile

izlemektedir (Sögüt ve diğerleri, 2016; Al-Dayel ve diğerleri, 2011; Kilic ve diğerleri, 2021). Dünyadaki arsenik üzerine yapılan yasal düzenlemeler dikkate alındığında en düşük izin verilebilir limit Hindistan'da 2 ppm, diğer ülkelerde ortalama 3 ppm olarak belirtilmiştir. Türkiye'de ve Avrupa'da arsenik kozmetik ürünlerinde yasaklı elementler arasında olmakla birlikte çalışmalarda bulunan seviyelerin farklı ülkelerin yasal düzenlemelerinin üzerinde olduğu görülmektedir. Arseniğin ve diğer nörotoksik elementlerin, nörotoksik etkilerinin yanında içme suyundan maruz kalınarak böbrek kanseri (Jaafarzadeh ve diğerleri, 2023), akciğer kanseri gibi farklı kanserojen etkilerinin olduğu bilinmektedir (Yang ve diğerleri, 2022).

Krom seviyeleri numunelerde 140 mg/kg ile MLOQ (0,1 mg/kg) arasında değişkenlik göstermektedir. Lip oil numunesi MLOQ değerinin altında kalan tek numunedir, gece mavisi koyu renkli far numunesinde 140 mg/kg krom bulunmaktadır. Çizelge 5.1'de bulunan çalışmalar incelendiğinde Amerika'daki far ürününde gerçekleştirilen araştırmada 22000 mg/kg, Türkiye'de yapılan far analizinde 14062 mg/kg, Suudi Arabistan'daki far analizinde 7000 mg/kg gibi yüksek konsantrasyonlar tespit edilmiştir. Krom ile ilgili kozmetik ürünlerine yönelik dünyada ve Türkiye'de uygulanan yasal düzenlemelerde direk bir yönlendirme ve limit bulunmasa da Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği içme sularında maksimum bulunabilen Cr limiti 50 ppb'dir (bkz. Çizelge 2.1). Yapılan araştırmalar da kromun toksikolojik etkilerinin genotoksisite, kanser, solunum ve deri duyarlılığı, nörotoksisite dahil olmak üzere kronik sağlık sorunlarına yol açtığını belirtmektedir (Rowbotham ve diğerleri, 2000).

Alüminyum seviyeleri çalışılan numunelerde incelendiğinde 5000 ppm üzeri konsantrasyona sahip 6 adet numune bulunmaktadır. 5 adet numune ise 5000 ppm ile 230 ppm aralığında konsantrasyona sahiptir. Sadece bir numunede, lip oil numunesi, alüminyum konsantrasyonu MLOQ değerinin (0,5 ppm) altında kalmıştır. Ortalama en yüksek alüminyum konsantrasyonlarına far numuneleri sahiptir. Açık bakır simli pudra pembe far 43591 mg/kg'lık konsantrasyonla en yüksek alüminyum miktarına sahiptir. Diğer far numuneleri ise 32000-20000 mg/kg alüminyum içermektedir. Toz allık numunesi 20000 mg/kg'dan yüksek Al içerirken, kalıcı ruj numunesi de 21000 mg/kg Al içermektedir. Çizelge 5.1 'de listelenen literatür çalışmalarından bu çalışmanın üzerinde

Al miktarı tespit edilen çalışmalar bulunmaktadır. Suudi Arabistan’da yapılan far numunesindeki çalışmada 50000 ppm, yine Türkiye’de gerçekleştirilen far numunesinin analizinde 147409 ppm Al konsantrasyonu bulunmuştur. Kozmetik ürünlerine ait yasal düzenlemelerde alüminyum belirtilmemekle beraber yüksek alüminyum konsantrasyonları sağlık açısından, özellikle Alzheimer hastalığı, risk oluşturduğu bilinmektedir (Klotz ve diğerleri, 2017).

Selenyum seviyeleri çalışılan numunelerde MLOQ değeri olan 0,1 mg/kg ile 0,44 mg/kg arasındadır. 5 adet numunede Se düzeyi metot LOQ değerinin altındadır. Ruj numunelerinin hepsi MLOQ değerinden küçüktür. En yüksek Se konsantrasyonu gece mavisi koyu renkli far numunesinde ve orta renk fondöten numunesinde 0,44 ppm olarak tespit edilmiştir. Literatürden bulunan çalışmalarda 11,52 ppm ile Mercan ve arkadaşlarının far numunesi ve Al-Dayel ve arkadaşlarının 3,41 ppm ile far numunesi bulunmaktadır (Al-Dayel ve diğerleri, 2011; Mercan ve diğerleri, 2023). Selenyum elementi vücut için gerekli elementler arasında yer alsa da selenyum için DSÖ’nün belirlediği içme suyundaki limiti 40 ppb’dir (bkz. Çizelge 2.1) ve maruziyet sonucu hormonal sistemi, gastrointestinal sistemi, sinir sistemini bozarak çeşitli rahatsızlıklara ve kansere de yol açtığı bilinmektedir (Vinceti ve diğerleri, 2001).

Mangan bu çalışmada far örneklerinde 50-150 mg/kg, allık örneklerinde 2-25 mg/kg, fondöten örneklerinde 19-36 mg/kg ve ruj örneklerinde ise <MLOQ-8 mg/kg düzeylerinde tespit edilmiştir. En yüksek mangan miktarı gece mavisi koyu renkli far numunesinde tespit edilmiştir. Çizelge 5.1’de verilen çalışmalarda en yüksek Mn seviyesi 3017 ppm ile Türkiye’deki far örneğidir. Bunu Güney Kore’deki far örneği 1169 ppm ile ve Türkiye’deki allık örneği 325 ppm ile takip etmektedir. Mangan da selenyum elementi gibi vücut için gerekli elementler arasında yer alsa da mangan için DSÖ’nün belirlediği içme suyundaki limiti 80 ppb’dir (bkz. Çizelge 2.1). Yapılan araştırmalarda manganın nörotoksik etkileri (manganizm), solunduğunda akciğere kötü etkileri, spermelerde zarara yol açtığı ve cinsel hayatta sıkıntılara neden olduğu raporlanmıştır (Williams ve diğerleri, 2013).

Çinko elementi fondöten numunelerinin üçünde de 42000 ppm'den büyük derişimlerde gözlemlenmiştir. İki adet ruj numunesinde MLOQ değeri olan 0,5 ppm'den küçüktür. Toz allık numunesi ve gece mavisi koyu renkli far numunesinde 1500-2000 ppm değerlerindedir. Diğer numunelerde değışen seviyelerde 25 ppm den küçük miktarlarda tespit edilmiştir. Kozmetik ürünlerinde çinko üzerine yapılan diğer araştırmalarda ise bu çalışmaya benzer seviyelerde 20000 ppm Al-Dayel ve arkadaşlarının far numunesi, 9380 ppm ile Söğüt ve arkadaşlarının allık numunesi, 8909 ppm ile Fransa'dan Shomar ve Rashkeev'in fondöten numunesi ve 4020 ppm ile Mercan ve arkadaşlarının far numunesi bulunmaktadır (Söğüt ve diğerleri, 2016; Al-Dayel ve diğerleri, 2011; Mercan ve diğerleri, 2023; Shomar & Rashkeev, 2021), Yüksek derişimlerdeki çinkonun hücre içindeki çeşitli mekanizmaları bozduğu ve planlanmış hücre ölümleri sonrasında da birikerek beyinde iskemiye veya travmaya neden olduğu bilinmektedir (Plum ve diğerleri, 2010).

Demir elementi bu çalışmada hemen hemen bütün ürün gruplarında yüksek konsantrasyonlarda gözlemlenmiştir. Sadece lip oil numunesinde demir MLOQ değeri <2,0 ppm'in altında kalmıştır. En yüksek demir konsantrasyonu 38734 ppm ile parlak yeşil far numunesi olmuştur. Genel olarak demir konsantrasyonu en yüksek olan kozmetik ürünü farlar, daha sonra fondötenler olmuştur. Bu çalışmada tespit edilen yüksek demir seviyelerinde Suudi Arabistan'da gerçekleştirilen far analizinde 10000 ppm demir tespit edilmiştir. Yüksek miktarlarda demir alımı nörotoksik etkilerinin yanında karaciğerde demir birikmesine neden olarak karaciğerde hasara neden olabilmektedir (Swanson, 2003).

Nikel numunelerde en yüksek 4,70 ppm açık renk fondöten numunesinde tespit edilmiştir. Altı adet numune MLOQ değerinin, 0,5 ppm'in, altındadır. Çizelge 5.1'de yapılan araştırmalarda ise Amerika'da incelenen far numunesinde 1600 ppm ile en yüksek seviyededir. Nikelin solunduğunda solunum yolu kanserine, cilt ile uzun süreli temasından kaynaklanan alerjik kontakt dermatite yol açtığı belirtilmektedir (Schaumlöffel, 2012).

Bakır iki numunede MLOQ değerin altında <0,1 ppm olarak ölçülmüş, genel olarak numunelerde 0,1-0,5 ppm aralığında konsantrasyona sahiptir. Açık bakır simli pudra pembe far ve parlak yeşil far numunesinde en yüksek konsantrasyonda sırasıyla 3,3 ve 2,3 ppm’lerde gözlemlenmiştir. Cu derişimleri en fazla Çizelge 5.1’de belirtilen Mercan ve arkadaşlarının far numunesinde 1211 ppm ve Söğüt ve arkadaşlarının allık numunesinde 91 ppm olarak gözlemlenmiştir (Söğüt ve diğerleri, 2016; Mercan ve diğerleri, 2023). Yine Świerczek ve arkadaşları tarafından analiz edilen Çin menşeli bir far örneğinde de 27 ppm bakır tespit edilmiştir (Świerczek ve diğerleri, 2019). Bakıra tekrarlanan dozlarda maruz kalmanın karaciğer ve gastrointestinal toksisite oluşturduğu raporlanmıştır (Taylor ve diğerleri, 2020).

Bu çalışmadan elde edilen toplam metal analizlerine ait veriler bir bütün olarak özetlendiğinde bütün numunelerin toplamında bulunan metal konsantrasyonlarının sıralaması Fe>Al>Zn>Mn>Cr>Pb>As>Ni>Cu>Se>Cd olarak elde edilmiştir. Numuneler metal yükü açısından sıralandığında kodlarıyla; B-3>F-2>F-1>B-2>B-1>F-3>A-1>R-1>R-3>A-3>A-2>R-2, isimleriyle; koyu renk fondöten > parlak yeşil far > açık bakır simli pudra pembe far > orta renk fondöten > açık renk fondöten > gece mavisi koyu renk far > toz allık > kalıcı ruj > koyu kırmızı renk ruj > sıvı allık > krem allık > lip oil olarak özetlenebilir. Numuneler ürün grupları olarak sınıflandırıldıklarında ise toplam metal miktarları Fondötenler>Farlar>Allıklar>Rujlar olarak sıralanmaktadır.

5.2. Ter Çözeltisine Geçen Metal Analizleri ve Risk Değerlendirmesi

Tez kapsamında incelenen kozmetik ürünlerinin içeriğinden yapay ter çözeltisine geçebilen metallerin analizlerinde MLOQ değerlerinin altında kalan elementler Pb, Cd, Se ve Cu olmuştur. Bu nedenle risk değerlendirilmeleri hesaplanmamıştır. Bu metallerden literatürde yapılan çalışmaların verildiği Çizelge 5.2’de tere geçişin farklı matrikslerde gözlemlendiği örnekler bulunmaktadır, ancak Se geçişi herhangi bir çalışmada tespit edilememiştir. İspanya’da Rovira ve arkadaşları tarafından farklı kıyafetler üzerinde yapılan tere migrasyon çalışmasında 0,22 ppm kurşun geçişi gözlemlenmiştir (Rovira ve diğerleri, 2017). Türkiye’de Sungur ve Gülmez tarafından farklı tekstil fiberleri üzerinde

Çizelge 5.2. Literatürde farklı numunelerde yapılan ter çözeltisine geçen metal analizlerine örnekler

Örnek	Ülke	Cihaz	Metaller (mg/kg)												Referans
			Pb	Cd	As	Cr	Al	Se	Mn	Zn	Fe	Ni	Cu	Hg	
Denim Kumaş	İspanya	ICP-MS	TE	TE	TE	TE	7,89	TE	256	5,49	10,2	0,7	5,22	TE	(Herrero ve diğerleri, 2019)
Tekstil	Hırvatistan	ICP-OES	-	0,05	TE	0,32	1,58	-	2,17	-	TE	0,1	1,95	-	(Rezić & Steffan, 2007)
Çeşitli Kıyafetler	İspanya	ICP-MS	0,22	TE	TE	0,97	30,6	TE	1,5	537	7,57	0,24	0,99	TE	(Rovira ve diğerleri, 2017)
Eldiven	Türkiye	ICP-OES	0,98	0,07	-	53,4	-	-	-	4,6	-	0,3	3,7	-	(Aslan, 2011)
Tekstil Fiberleri	Türkiye	MP-AES	1,68	-	-	0,37	5,52	-	1,44	-	-	-	3,16	-	(Sungur & Gülmez, 2015)
Tekstil Ürünü	Türkiye	FI-AAS-Soğuk Buhar	-	0,015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(Alp ve diğerleri, 2012)
Ruj	Türkiye	ICP-MS	TE	TE	TE	TE	9,12	TE	TE	TE	TE	TE	TE	-	Bu Çalışma
Far	Türkiye	ICP-MS	TE	TE	TE	0,31	4,79	TE	0,99	157	6,64	TE	TE	-	Bu Çalışma
Fondöten	Türkiye	ICP-MS	TE	TE	TE	TE	66,2	TE	TE	2188	TE	TE	TE	-	Bu Çalışma

*TE: Tespit Edilemedi.

yaptıkları araştırmada 1,68 ppm kurşun, Aslan tarafından eldivenler üzerinde gerçekleştirdiği migrasyon çalışmasında ise 0,98 ppm kurşun tespit edilmiştir (Aslan, 2011; Sungur & Gülmez, 2015). Yine Aslan tarafından gerçekleştirilen aynı çalışmada Cd 0,07 ppm tespit edilmiştir. Cu ise İspanya'daki denim kumaşlar üzerine Herrero ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada diğer araştırmalara göre en yüksek seviyede 5,22 ppm olarak gözlemlenmiştir (Herrero ve diğerleri, 2019; Aslan, 2011).

As için sadece toz allık numunesinde 0,06 ppm ter çözeltisine geçiş gözlemlenmiştir. Toplam metal seviyesi ile kıyaslandığında % 26'lık bir geçiş olduğu gözlemlenmiştir. DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) 2-7 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak ifade edilmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında tere geçişler biyoerişilebilir miktarlar olarak karakterize edilmiştir. Biyoerişilebilir düzeyler in vitro olarak çalışılan ve organizma tarafından alınma müsait toplam düzeyleri simgeleyecektir (Erdemir, 2018). Bu nedenle Sağlık Bakanlığının kozmetik ile ilgili SED (Systemic Exposure Dose) değeri hesaplamalarına ilişkin verdiği kılavuzdaki yönerge dikkate alınarak önerilen hesaplama tez çalışmamıza uyarlanmaya çalışılmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2005). Sonuç olarak yaptığımız çalışmalar ışığında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Kozmetik Ürünlerde Güvenlik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 2.0'dan alınan aşağıdaki formül ile SED değeri; sistemik maruziyet dozu hesaplanmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2005). SED dozu kan dolaşımına geçmesi beklenen kozmetik bileşenin miktarıdır, birimi mg/kg vücut ağırlığı/gün cinsinden ifade edilir (Sağlık Bakanlığı, 2005).

$$SED = A \text{ (mg/kg vücut ağırlığı/gün)} \times C(\%) / 100 \times DAp (\%)/100 \quad (5.1)$$

SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Sistemik maruziyet dozu

A (mg/kg vücut ağırlığı/gün): Vücut ağırlığının kg'ı başına uygulanan ürün miktarı ile uygulama sıklığına bağlı olarak bir kozmetik ürüne günlük maruziyet (bkz. Çizelge 5.3)

C (%): Maruziyeti hesaplanacak olan maddenin bitmiş ürün içerisindeki yüzde konsantrasyonu

DAP (%): Ürünün dermal emilim yüzdesi (kullanım koşulları taklit edilerek yapılan deney sonucunda elde edilmekte olup bilinmiyor ise ürünün % 100 emiliminin olduğu kabul edilir) (Sağlık Bakanlığı, 2005).

Verilen formüle (5.1) göre toz allık numunesinde As için SED değerini hesaplamada **A** değeri Çizelge 5.3'te hesaplanmadığı için far numunesinin değeri kullanılmıştır. **C** değeri için toplam metal analizlerinden elde edilen As yüzdesi hesaplamaya alınmıştır. **DAP** değeri için ise tere geçen As yüzde miktarın (% 26,08) % 100'ünün emildiği kabul edilerek hesaplamada kullanılmıştır. İlgili değerler As için **A** = 0,33; **C** = 0,000023 (%); **DAP** = 26,08 (%) SED değeri 0,0000198 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. DSÖ limit değeri olan 2-7 µg/kg vücut ağırlığı/gün değerinin altında kalmaktadır. Literatür çalışmalarında ise tere geçebilen As değeri gözlemlenmemiştir (bkz. Çizelge 5.2).

Çizelge 5.3. Kozmetik ürün tipine göre tahmin edilen günlük maruziyet düzeyleri (Sağlık Bakanlığı, 2005)

Tipi	Günlük Olarak Uygulanan Tahmini Miktar	Uygulanan Bağıl (Rölatif) Miktar (mg/kg ağırlık/gün)	Alıkonma Faktörü (Uygulama sıklığı)	A (g/gün) Hesaplanmış Günlük Maruziyet	Hesaplanmış Bağıl (Rölatif) Günlük Maruziyet (mg/kg/ağırlık /gün)
Likit Fondöten	0,51 g	7,90	1,0	0,51	7,90
Göz Farı	0,02 g	-	1,0	0,02	0,33
Ruj	0,057 g	0,90	1,0	0,057	0,90

Ni elementinin yine sadece toz allık numunesinde 0,65 ppm ter çözeltisine geçtiği gözlemlenmiştir. Toplam metal seviyesi ile kıyaslandığında % 28'lik bir geçiş olduğu gözlemlenmiştir. DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) ile kıyaslandığında

ise 13 µg/kg vücut ağırlığı/gün olan limite karşılık toz allık numunesine ait SED değeri 0,0002145 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. Limitin altında kalmaktadır. Literatür çalışmalarında ise tere geçebilen bu çalışmadan yüksek bir konsantrasyona sahip olan İspanya'daki denim kumaşlar üzerine Herrero ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 0,7 ppm Ni bulunmaktadır (Herrero ve diğerleri, 2019).

Kromun tere geçişi iki numunede parlak yeşil far ve toz allık numunesinde 0,31 ve 0,44 ppm konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. Toplam metal seviyesine oranlandığında migrasyon yüzdesi % 6 ve % 11 seviyelerindedir. DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) bulunmamaktadır. Ancak numunelere ait SED değerleri toz allık numunesinde 0,000057 µg/kg vücut ağırlığı/gün; parlak yeşil far numunesinde 0,0001023 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. Çizelge 5.2'de bulunan çalışmalarda en yüksek krom migrasyonu Aslan'a ait eldiven çalışmasında 53,4 ppm olarak tespit edilmiştir (Aslan, 2011).

Numunelerden yapay ter çözeltisine Mn geçişi 4 adet numunede 0,11-0,99 mg/kg aralığında tespit edilmiştir. Yüzde geçiş oranları ise % 0,4 ve % 5 arasındadır. Numunelerden parlak yeşil fara ait SED değeri 0,198 µg/kg vücut ağırlığı/gün, krem allık numunesinin SED değeri 0,000036 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) ile kıyaslandığında ise altında kalmaktadır. Literatür çalışmalarında ise tere geçebilen en yüksek mangan konsantrasyonu İspanya'daki denim kumaşlar üzerine Herrero ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 256 ppm olarak gözlemlenmiştir (Herrero ve diğerleri, 2019).

Demir 3 adet numunede migrasyonu gözlemlenen bir element olmuştur. En yüksek miktarda sıvı allık numunesinde 125 ppm demir geçişi olurken, toplam metal seviyesine oranlandığında % 2'lik bir geçiş mevcuttur. Diğer 2 numunede 8,52 ppm ve 6,65 ppm seviyesinde ve yüzde olarak % 0,05 ve % 0,01 oranlarında migrasyon gözlemlenmiştir. Numunelerden parlak yeşil fara ait SED değeri 0,002195 µg/kg vücut ağırlığı/gün, sıvı allık numunesinin SED değeri 0,00281 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) ile kıyaslandığında ise 800 µg/kg vücut ağırlığı/gün limitinin altında kalmıştır. Literatür çalışmalarında ise tere geçebilen

en yüksek mangan konsantrasyonu İspanya'daki denim kumaşlar üzerine Herrero ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 10,2 ppm olarak gözlemlenmiştir (Herrero ve diğerleri, 2019).

Çinko migrasyonu 5 adet numunede 2188-83 ppm aralığında değişen konsantrasyonlarda gözlemlenmiştir. Fondöten numunelerinin hepsinde % 4,5 oranında toplam metalden tere geçme oranı bulunmaktadır. Gece mavisi koyu renkli farda 157 ppm'lik tere geçen çinko tespit edilse de tere geçiş oranı en yüksek, % 8 oranında, kozmetik ürünü olmuştur. Numunelere ait SED değerleri orta renk fondötende 17,3 µg/kg vücut ağırlığı/gün; açık renk fondötende 16,5 µg/kg vücut ağırlığı/gün; koyu renk fondötende 15,1 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. Toz allık numunesinin SED değeri 0,02739 µg/kg vücut ağırlığı/gün; gece mavisi koyu renkli far numunesinin SED değeri ise 0,05181 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) ile kıyaslandığında ise 1000 µg/kg vücut ağırlığı/gün limitinin bütün numuneler altında kalmıştır. Çizelge 5.2'de belirtilen çalışmalardan bu çalışmanın sonrasında tespit edilen en yüksek yapay tere çinko migrasyon miktarı 537 ppm ile Rovira ve arkadaşlarının farklı kıyafetler üzerinde yaptığı çalışma olmuştur (Rovira ve diğerleri, 2017).

Kozmetik numunelerinin 6 tanesinde alüminyum migrasyonu 66,2 ppm ile 4,79 ppm aralığında değişen konsantrasyonlarda bulunmuştur. Yapay tere geçen en yüksek alüminyum miktarı koyu fondöten numunesinde bulunurken, toplam metal miktarından yüzde olarak en yüksek geçme oranı sıvı allık numunesinde % 16 bulunmuştur. Numunelere ait SED değerleri koyu renk fondötende 0,52298 µg/kg vücut ağırlığı/gün; krem allık numunesinde 0,10973 µg/kg vücut ağırlığı/gün; sıvı allık numunesinde 0,01244 µg/kg vücut ağırlığı/gün diğer numunelerde daha düşük olarak hesaplanmıştır. Kalıcı ruj numunesinde SED değeri 0,00821 µg/kg vücut ağırlığı/gün hesaplanmıştır. Numuneler DSÖ'ye ait tolere edilebilir değer (bkz. Çizelge 2.1) ile kıyaslandığında ise tablo değeri 1000 µg/kg vücut ağırlığı/hafta olan Al bütün numunelerde limitin altında kalmaktadır. Çizelge 5.2'de belirtilen çalışmalardan bu çalışmanın sonrasında tespit edilen en yüksek yapay tere Al migrasyon miktarı 30,6 ppm ile Rovira ve arkadaşlarının farklı kıyafetler üzerinde yaptığı çalışma olmuştur (Rovira ve diğerleri, 2017).

Bu çalışmadan elde edilen kozmetik ürünlerinden yapay tere geçebilen metal analizlerine ait veriler bir bütün olarak özetlendiğinde bütün numunelerin toplamında bulunan metal konsantrasyonlarının sıralaması $Zn > Fe > Al > Mn > Cr > Ni > As$ olarak elde edilmiştir. Toplam metal miktarlarından yapay tere geçiş oranlarının toplam yüzdelerinin sıralaması ise $Ni > Zn > As > Al > Cr > Mn > Fe$ 'dir. Numuneler tere geçen metal yükü açısından sıralandığında kodlarıyla; B-2>B-1>B-3>A-3>F-3>A-1>A-2>R-1>F-2 olarak sıralanmıştır. Toplam metal miktarlarından yapay tere geçiş oranlarının toplam yüzdelerinin sıralaması ise numune kodlarıyla; B-1>B-2>A-3>B-3>A-2>F-3>A-1>R-1>F-2'dir.

Numunelere ait SED değerleri ve koyulan limitler dikkate alındığında kullanıcıların kullanım sıklığının artması, ürünlerin toplu şekilde kullanıldığı da düşünülerek metallerin toplu toksisitelerin de dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca ruj gibi sadece ter ile değil tükürükle de emilimi olabilecek ürünleri de toksisite oranlarının artabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak optimizasyon dizaynının tek bir kozmetik matriksi (fondöten) ve tek bir element üzerinden yapıldığı düşünülürse, farklı matriksler ve farklı elementler için optimum koşulların farklı olabileceği dolayısı ile farklı tere geçiş miktarlarının (daha az veya daha çok) değişebileceği de düşünülmelidir. Burada hesaplamalarda kullanılan SED değerinin biyoerişilebilirlik ile uyarlaması tez kapsamında verilmiş olup; buradaki DAp (%) değeri standartta ürünün dermal emilimini gösterdiği için in vivo çalışmalarla desteklenerek gerçek emilim yüzdelerinin belirlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ancak bu şartlar altında biyoerişilebilirlik değeri organizmadan gerçek emilimi gösteren biyoalınım değerine yaklaşabilecektir. Yine de risk değerlendirmesi açısından yaklaşımımız farklı bir bakış açısı da önerebilecektir. Ayrıca tarafımızdan kullanılan bu yaklaşım dışında tere geçen düzeyler doğrudan biyoerişilebilir düzeye eşit kabul edilerek de risk değerlendirmesi yapılabilir. Bu klasik bakış açısı ile değerlendirildiğinde;

Tez kapsamında incelenen matrikslerden ruj örneklerinde Pb için genel olarak belirleme limitinin altında (MLOQ) gözlenirken bir numune 0,34 mg/kg düzeyinde derişim saptanmıştır. Far örneklerinde Pb düzeyi 2,1-4,7 mg/kg arasında, allık örneklerinde 0,92-

2,14, fondöten örneklerinde ise 2,18-53,3 mg/kg arasında değişmektedir. Kurşun düzeyi kalıcı rujda yüksek oranda çıkarken, far örneklerinde renkler arasında istatistiksel (student t-test) olarak belirgin bir fark görülmemiştir. Allıklardan sıvı formda olan numunede tespit limitinin altında kalırken, fondöten ise orta renk olan numunede kurşun düzeyi diğerlerinden yaklaşık 25 kat daha fazladır. Bu durum o fondöten örneğinde kullanılan mineral içeriğine ya da üretim proseslerinden kaynaklanabilecek kurşun kirliliğine dayandırılabilir. İncelenen tüm elementler içinde örnek arasında en farklı dağılım gösteren element de kurşun elementidir. Ter çözeltisine geçen Pb düzeyleri 1 mg/kg'a kadar çıkabilirken optimum şartlarda çalışılan örneklerde ter çözeltisine geçiş tespit edilememiştir.

Cd için far, allık ve ruj örneklerinde tespit limitinin altında iken fondöten numunesinde iki örnekte 0,4 mg/kg düzeyinde Cd tespit edilmiştir. Numunelerin hiçbirinde ter çözeltisine geçen Cd tespit edilememiştir.

As için ruj örnekleri ile bazı far ve allık örneklerinde tespit edilememiştir. Bir far, bir allık ve fondöten örneklerinde As tespit edilmiştir. Tere geçiş açısından 0,23 mg/kg da As numuneler açısından herhangi bir risk faktörü oluşturmamaktadır.

Cr için far örneklerinde 4-140 mg/kg aralığında derişim düzeyleri tespit edilirken, allık numunelerinde istatistiksel (student t-test) olarak bir fark belirlenmemiştir. Fondöten örneklerinde ilgili düzeyler 3-12 mg/kg, ruj örneklerinde ise Cr düzeyleri < MLOQ-0,95 aralığındadır. Tere geçiş seviyelerinde bir allık numunesinde 0,44 mg/kg ve bir far numunesinde 0,31 mg/kg krom geçişi belirlenmiştir. Allık örneği krem allık formunda olup, toplam metal düzeyleri aynı olsa bile matriks bileşenleri farklı olan örneklerin migrasyona farklı yanıt verebileceği görülmektedir. Krom için DSÖ tarafından tolere edilebilir değer verilmediği için risk değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Al örnek arasında en fazla yayılım gösteren elementlerden biridir. Tüm matriksler arasındaki derişim değişimi < MLOQ-44000 mg/kg arasında değişmektedir. Toplam metal açısından en yüksek matriksler far örnekleridir. Bunlardan sadece birinde 4,79 mg/kg'lık tere geçiş tespit edilmiştir. Koyu fondöten örneğinde 66 mg/kg geçiş tespit

edilmiştir, bu değer de toplam metal düzeyinin % 1'nin üstündedir. 60 kg vücut ağırlığı göz önüne alınarak DSÖ'nün haftalık olarak tolere edilebilir limitin 3'te birinden fazlası bir günde tek seferlik kullanımda ter çözeltisine geçebilmektedir. Bu da her gün kullanımı ve daha düşük vücut ağırlığı düşünüldüğünde büyük oranda risk oluşturmaktadır.

Se için toplam metal ve tere geçen düzeyler kıyaslandığında risk oluşturan bir durum gözlenmemiştir.

Mn için far örneklerinde 50-150 mg/kg, allık örneklerinde 2-25 mg/kg, fondöten örneklerinde 19-36 mg/kg ve ruj örneklerinde 8 mg/kg toplam metal düzeyleri varken tere geçiş ise far örneklerinin ikisinde 0,7-1 mg/kg aralığındadır. Günlük tolere edilebilir limit açısından bir risk teşkil etmemektedir.

Zn elementi tüm örneklerde değişen düzeylerde varken ruj örneklerinden sadece kalıcı rujda belirlenebilmiştir. Tere geçen düzeylere bakıldığında en büyük geçiş oranı ise fondöten örneklerinde tespit edilmiştir. Fondöten örneklerinde Zn geçiş oranı yaklaşık %4 düzeyinde olmakla birlikte, DSÖ'nün belirttiği tolere edilebilir günlük limit değerini yaklaşık 10 kat aşarak bir günde tek kullanımda geçildiği görülmektedir.

Fe elementi de Zn ile benzer bir değişkenlik göstermekte olup, en yüksek tere geçiş 125 mg/kg ile sıvı allık örneğindedir, tolere edilebilir limitin yaklaşık yarısını tek kullanımda sıvı allık ile ulaşılabilir.

Ruj örneklerinde Ni tespit edilemezken, far örneklerinin sadece birinde belirlenmiş, en yüksek oranda 4,70 mg/kg ile fondöten numunesinde tespit edilmiştir. Tere geçen düzeyler bir allık numunesinde 0,65 mg/kg olup, DSÖ limitlerine göre risk teşkil etmemektedir.

Cu ise ter örneklerine geçmeyip, toplam metal analizleri açısından örnekler arasında <MLOQ-3,3 mg/kg arasında değişmektedir.

Sonuç olarak toplam metal düzeyinin çok yüksek çıkması Pb, Al, Zn, Fe elementlerinde olduğu gibi, ter çözeltisine nispeten daha düşük oranda geçiş olduğu için risk yaratmazken Al, Zn ve Fe elementlerinde risk yaratabilecek düzeyde çözünürlükler tespit edilmiştir. Aynı matriksler arasında farklılık arz eden elementler olabildiği gibi çok düşük düzeylerin yüksek oranda tere geçişleri de tespit edilebilmiştir. Bu durum toplam metalden ziyade migrasyon çalışmalarının hem matriks yapısının değerlendirilmesinde hem de risk analizlerinde daha değerli olacağı sonucuna ulaştırmıştır. Ayrıca bu klasik yaklaşım üstte vurgulanan SED yaklaşımına göre bazı elementler için farklı sonuçlara götürebilmektedir. Klasik biyoerişilebilirlik yaklaşımında sabit bir vücut ağırlığı alındığından bu farkın oluşması doğaldır. Hem değişken fizyolojik koşullar hem de vücut ağırlığına bağlı olarak biyoerişilebilirlik çalışmaları da kendi içerisinde farklı sonuçlar verebileceğinden ancak ileride in vivo çalışmalarla desteklenirse biyoerişilebilir düzeyler biyoyararlılık ve biyotoksisite açısından daha gerçekçi yorumlamalara götürebilecektir.

KAYNAKLAR

- Adepoju-Bello, A., Oguntibeju, O. O., Adebisi, R., Okpala, N., & Coker, H. (2012). Evaluation of the concentration of toxic metals in cosmetic products in Nigeria. *African journal of biotechnology*, 11(97), 16360-16364. DOI: 10.5897/AJB12.1411
- Al-Dayel, O., Hefne, J., & Al-Ajyan, T. (2011). Human exposure to heavy metals from cosmetics. *Oriental Journal of Chemistry*, 27(1), 1.
- Al-Hakkani, M. F. (2019). Guideline of inductively coupled plasma mass spectrometry "ICP-MS": Fundamentals, practices, determination of the limits, quality control, and method validation parameters. *SN Applied Sciences*, 1(7), 791. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-0825-5>
- Alanazi, M. M., Ansari, M. A., Nadeem, A., Attia, S. M., Bakheet, S. A., Al-Mazroua, H. A., Aldossari, A. A., Almutairi, M. M., Albekairi, T. H., & Hussein, M. H. (2023). Cadmium Exposure Is Associated with Behavioral Deficits and Neuroimmune Dysfunction in BTBR T+ Itpr3tf/J Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6575. <https://doi.org/10.3390/ijms24076575>
- Alp, O., DEMİRÖZ, H., Ataman, O. Y., & Ertaş, N. (2012). Determination of cadmium in high salt content matrices by flow injection cold vapor atomic absorption spectrometry. *Turkish Journal of Chemistry*, 36(2), 247-256. 10.3906/kim-1106-73
- Alqadami, A. A., Abdalla, M. A., AlOthman, Z. A., & Omer, K. (2013). Application of solid phase extraction on multiwalled carbon nanotubes of some heavy metal ions to analysis of skin whitening cosmetics using ICP-AES. *International journal of environmental research and public health*, 10(1), 361-374. <https://doi.org/10.3390/ijerph10010361>
- Altunay, N., & Gürkan, R. (2016). A simple and efficient approach for preconcentration of some heavy metals in cosmetic products before their determinations by flame atomic absorption spectrometry. *Turkish Journal of Chemistry*, 40(6), 988-1001. DOI 10.3906/kim-1604-76
- Amdoun, R., Khelifi, L., Khelifi-Slaoui, M., Amroune, S., Asch, M., Assaf-Ducrocq, C., & Gontier, E. (2018). The desirability optimization methodology; a tool to predict two antagonist responses in biotechnological systems: case of biomass growth and hyoscyamine content in elicited *Datura starmonium* hairy roots. *Iranian Journal of Biotechnology*, 16(1). doi: 10.21859/ijb.1339
- Ammann, A. A. (2007). Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP MS): a versatile tool. *Journal of mass spectrometry*, 42(4), 419-427. <https://doi.org/10.1002/jms.1206>
- Anselm, O. H., Davidson, C. M., Oyeyiola, A. O., & Oluseyi, T. O. (2022). Effects of artificial sweat formulation and extraction temperature on estimation of the dermal bioaccessibility of potentially toxic elements in a contaminated soil from an e-waste recycling site. *Geosciences*, 12(1), 31. <https://doi.org/10.3390/geosciences12010031>

- Arshad, H., Mehmood, M. Z., Shah, M. H., & Abbasi, A. M. (2020). Evaluation of heavy metals in cosmetic products and their health risk assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(7), 779-790. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.05.006>
- Aslan, A. (2011). Eldivenlik Mamul Derilerin Ağır Metal İçeriklerinin Belirlenmesi. *Hayvansal Üretim*, 52(1).
- Barnes, R. M., Júnior, D. S., & Krug, F. J. (2014). Introduction to sample preparation for trace element determination. In *Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Analysis* (pp. 1-58). Elsevier.
- Bastos, C. M., Rocha, F., Patinha, C., & Marinho-Reis, P. (2023). Bioaccessibility by perspiration uptake of minerals from two different sulfurous peloids. <https://doi.org/10.1007/s10653-023-01639-z>
- Bayer, T. A., Schäfer, S., Simons, A., Kemmling, A., Kamer, T., Tepests, R., Eckert, A., Schüssel, K., Eikenberg, O., & Sturchler-Pierrat, C. (2003). Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid A β production in APP23 transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 14187-14192. <https://doi.org/10.1073/pnas.2332818100>
- Becker, J. S., & Dietze, H.-J. (2000). Precise and accurate isotope ratio measurements by ICP-MS. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 368, 23-30. <https://doi.org/10.1007/s002160000481>
- Bhattacharya, S. (2021). Central composite design for response surface methodology and its application in pharmacy. In *Response surface methodology in engineering science*. IntechOpen. 10.5772/intechopen.95835
- Bielak, E., & Marcinkowska, E. (2022). Heavy metals in leathers, artificial leathers, and textiles in the context of quality and safety of use. *Scientific Reports*, 12(1), 5061. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08911-9>
- Bilal, M., Mehmood, S., & Iqbal, H. M. (2020). The beast of beauty: environmental and health concerns of toxic components in cosmetics. *Cosmetics*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7010013>
- Bilge, S. (2022). Neurotoxicity, Types, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. In *Neurotoxicity-New Advances*. IntechOpen. 10.5772/intechopen.101737
- Bjørklund, G., Aaseth, J., Ajsuvakova, O. P., Nikonorov, A. A., Skalny, A. V., Skalnaya, M. G., & Tinkov, A. A. (2017). Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity. *Coordination Chemistry Reviews*, 332, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.10.009>
- Bocca, B., Pino, A., Alimonti, A., & Forte, G. (2014). Toxic metals contained in cosmetics: a status report. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68(3), 447-467. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.02.003>
- Borowska, S., & Brzóska, M. M. (2015). Metals in cosmetics: implications for human health. *Journal of applied toxicology*, 35(6), 551-572. <https://doi.org/10.1002/jat.3129>

- Brandao, J., Okonkwo, O., Sehkula, M., & Raseleka, R. (2012). Concentrations of lead in cosmetics commonly used in South Africa. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 94(1), 70-77. <https://doi.org/10.1080/02772248.2011.633911>
- Brereton, R. G. (2007). *Applied chemometrics for scientists*. John Wiley & Sons.
- Bulcke, F., Dringen, R., & Scheiber, I. F. (2017). Neurotoxicity of copper. *Neurotoxicity of Metals*, 313-343. 10.1007/978-3-319-60189-2_16
- Caito, S., & Aschner, M. (2015). Neurotoxicity of metals. *Handbook of clinical neurology*, 131, 169-189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00011-1>
- Cha, N.-R., Lee, J.-K., Lee, Y.-R., Jeong, H.-J., Kim, H.-K., & Lee, S.-Y. (2010). Determination of iron, copper, zinc, lead, nickel and cadmium in cosmetic matrices by flame atomic absorption spectroscopy. *Analytical Letters*, 43(2), 259-268. <https://doi.org/10.1080/00032710903325781>
- Chaudhri, S., & Jain, N. (2009). History of cosmetics. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 3(3). <https://doi.org/10.22377/ajp.v3i3.260>
- Çaylak, E. (2010). Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyol bileşiklerin antioksidan etkisi. *Çocuk Dergisi*, 10(1), 13-23. <https://doi.org/10.5222/j.child.2010.013>
- Daldal, Y. D., & Demiralay, E. Ç. (2020). Merkezi Kompozit Dizayn Kullanılarak Kapesitabin Tayini için RPLC Yönteminin Geliştirilmesi ve Validasyonu. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(1), 105-112.
- Denemeç, B. (2021). Tekstil Numunelerinde EN 16711-1 Standardına Göre Toplam Metal Miktarı ile Oeko-Tex Standard-100 Standardına Göre Yapay Ter Çözeltilisine Migrasyon ile Geçen Metal Miktarının Belirlenmesi ve Kıyaslanması. Türkiye Bilimsel Ve Teknolojik Araştırma Kurumu Bursa Test Ve Analiz Laboratuvarı Kimya-Çevre Laboratuvarı, Uzmanlık Tezi
- Erdemir, Ü. S. (2017). Development of a sample preparation strategy for the determination of tungsten in soil samples by inductively coupled plasma mass spectrometry using a response surface methodology. *Turkish Journal of Chemistry*, 41(3), 354-369. 10.3906/kim-1607-19
- Erdemir, Ü. S. (2018). Contribution of tea (*Camellia sinensis* L.) to recommended daily intake of Mg, Mn, and Fe: An in vitro bioaccessibility assessment. *Journal of Food Composition and Analysis*, 69, 71-77. 10.1016/j.jfca.2018.02.006
- Erken, H. A., Koç, E. R., Yazıcı, H., Yay, A., Önder, G. Ö., & Sarıcı, S. F. (2014). Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: a preliminary study. *Neurotoxicology*, 42, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.04.002>
- Estevez, A. O., Mueller, C. L., Morgan, K. L., Szweczyk, N. J., Teece, L., Miranda-Vizuete, A., & Estevez, M. (2012). Selenium induces cholinergic motor neuron degeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotoxicology*, 33(5), 1021-1032. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.019>

Gonçalves, J. F., Dressler, V. L., Assmann, C. E., Morsch, V. M. M., & Schetinger, M. R. C. (2021). Cadmium neurotoxicity: From its analytical aspects to neuronal impairment. In *Advances in Neurotoxicology* (Vol. 5, pp. 81-113). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2021.03.001>

Hadjiioannou, T. P. (1988). *Problem Solving in Analytical Chemistry: A Practical Handbook Containing Over 1000 Worked Examples, Problems and Answers*. Elsevier Science Limited. <https://books.google.com.tr/books?id=lZH1tAEACAAJ>

Hanrahan, G., & Lu, K. (2006). Application of factorial and response surface methodology in modern experimental design and optimization. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 36(3-4), 141-151. <https://doi.org/10.1080/10408340600969478>

Harris, J., & Blain, P. (2004). Neurotoxicology: what the neurologist needs to know. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(suppl 3), iii29-iii34. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.046318>

Hepp, N. M., Mindak, W. R., Gasper, J. W., Thompson, C. B., & Barrows, J. N. (2014). Survey of cosmetics for arsenic, cadmium, chromium, cobalt, lead, mercury, and nickel content. *J. Cosmet. Sci*, 65(3), 125.

Herrero, M., Rovira, J., Nadal, M., & Domingo, J. L. (2019). Risk assessment due to dermal exposure of trace elements and indigo dye in jeans: Migration to artificial sweat. *Environmental research*, 172, 310-318. DOI: 10.1016/j.envres.2019.02.030

Herrmann, F., & Mandol, L. (1955). Studies of pH of sweat produced by different forms of stimulation. *Journal of Investigative Dermatology*, 24(3), 225-246. <https://doi.org/10.1038/jid.1955.36>

Hollas, J. M. (2004). *Modern spectroscopy*. John Wiley & Sons.

Houk, R. S., Fassel, V. A., Flesch, G. D., Svec, H. J., Gray, A. L., & Taylor, C. E. (1980). Inductively coupled argon plasma as an ion source for mass spectrometric determination of trace elements. *Analytical Chemistry*, 52(14), 2283-2289. <https://doi.org/10.1021/ac50064a012>

Ijomone, O. M. (2021). Neurotoxicity of nickel. In *Advances in neurotoxicology* (Vol. 5, pp. 263-284). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2020.11.004>

Imam, S. Z., Newport, G. D., Islam, F., Slikker Jr, W., & Ali, S. F. (1999). Selenium, an antioxidant, protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Brain research*, 818(2), 575-578. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01311-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01311-0)

Jaafarzadeh, N., Poormohammadi, A., Almasi, H., Ghaedrahmat, Z., Rahim, F., & Zahedi, A. (2023). Arsenic in drinking water and kidney cancer: a systematic review. *Reviews on environmental health*, 38(2), 255-263. <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0168>

Kawahara, M., Tanaka, K.-i., & Kato-Negishi, M. (2021). Neurotoxicity of aluminum and its link to neurodegenerative diseases. *Metallomics Research*, 1(1), rev-47-rev-65. <https://doi.org/10.11299/metallomicsresearch.MR202104>

Kealey, D., & Haines, P. J. (2002). *BIOS instant notes in analytical chemistry*. Taylor & Francis.

Kessler, H., Bayer, T. A., Bach, D., Schneider-Axmann, T., Supprian, T., Herrmann, W., Haber, M., Multhaup, G., Falkai, P., & Pajonk, F.-G. (2008). Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Journal of Neural Transmission*, 115, 1181-1187. 10.1007/s00702-008-0080-1

Khuri, A. I. (2006). *Response surface methodology and related topics*. World scientific. <https://doi.org/10.1142/5915>

Kilic, S., Kilic, M., & Soylak, M. (2021). The determination of toxic metals in some traditional cosmetic products and health risk assessment. *Biological Trace Element Research*, 199(6), 2272-2277. DOI: 10.1007/s12011-020-02357-8

Klotz, K., Weistenhöfer, W., Neff, F., Hartwig, A., van Thriel, C., & Drexler, H. (2017). The health effects of aluminum exposure. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(39), 653. 10.3238/arztebl.2017.0653

Krüger, K., Binding, N., Straub, H., & Mußhoff, U. (2006). Effects of arsenite on long-term potentiation in hippocampal slices from young and adult rats. *Toxicology letters*, 165(2), 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.03.005>

Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H., & Finkel, P. (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *International journal of cosmetic science*, 28(5), 359-370. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x>

Liao, L. M., Friesen, M. C., Xiang, Y.-B., Cai, H., Koh, D.-H., Ji, B.-T., Yang, G., Li, H.-L., Locke, S. J., & Rothman, N. (2016). Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the shanghai Men's and Women's health study cohorts. *Environmental health perspectives*, 124(1), 97-103. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408171>

Lim, D. S., Roh, T. H., Kim, M. K., Kwon, Y. C., Choi, S. M., Kwack, S. J., Kim, K. B., Yoon, S., Kim, H. S., & Lee, B.-M. (2018). Non-cancer, cancer, and dermal sensitization risk assessment of heavy metals in cosmetics. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 81(11), 432-452. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1451191>

Ma, R. E., Ward, E. J., Yeh, C.-L., Snyder, S., Long, Z., Yavuz, F. G., Zauber, S. E., & Dydak, U. (2018). Thalamic GABA levels and occupational manganese neurotoxicity: Association with exposure levels and brain MRI. *Neurotoxicology*, 64, 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.08.013>

Malvandi, H., & Sancholi, F. (2018). Assessments of some metals contamination in lipsticks and their associated health risks to lipstick consumers in Iran. *Environmental monitoring and assessment*, 190, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10661-018-7065-9>

Marinovich, M., Boraso, M. S., Testai, E., & Galli, C. L. (2014). Metals in cosmetics: An a posteriori safety evaluation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69(3), 416-424. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.05.005>

Mayildurai, R., Ramasubbu, A., & Velmani, N. (2015). ICP-OES investigations of heavy metal contents in cosmetic products. *J. Pharm. Res*, 9(1), 27-30.

Mello, P. A., Barin, J. S., & Guarnieri, R. A. (2014). Chapter 2-Microwave Heating. *Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Analysis*, 59-75.

- Mercan, S., Zengin, S., Kilic, M. D., & Yayla, M. (2023). Theoretical Health Risk Assessment Based on Potentially Toxic Element Profiling of Cosmetic Products in Istanbul Street Bazaars. *Biological Trace Element Research*, 1-13. DOI: 10.1007/s12011-023-03791-0
- Michalek, I. M., Benn, E. K., Dos Santos, F. L. C., Gordon, S., Wen, C., & Liu, B. (2019). A systematic review of global legal regulations on the permissible level of heavy metals in cosmetics with particular emphasis on skin lightening products. *Environmental research*, 170, 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.029>
- Midander, K., Julander, A., Kettelarij, J., & Lidén, C. (2016). Testing in artificial sweat—is less more? Comparison of metal release in two different artificial sweat solutions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.09.021>
- Morris, D. R., & Levenson, C. W. (2017). Neurotoxicity of zinc. *Neurotoxicity of metals*, 303-312. 10.1007/978-3-319-60189-2_15
- Myers, R. H., Khuri, A. I., & Carter, W. H. (1989). Response surface methodology: 1966–1988. *Technometrics*, 31(2), 137-157. <https://doi.org/10.1080/00401706.1989.10488509>
- Naalbandi, H., Saeedi, M., Moharrami Moghanlou, O., Akbari, J., Morteza-Semnani, K., Alizadeh, R., Esfahani-Zadeh, M. H., & Tajbakhsh, M. (2016). Evaluation of heavy metal content of some lipsticks in Iran market. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 2(3), 31-37. 10.18869/acadpub.pbr.2.3.31
- Narayanan, S. E., Rehuman, N. A., Harilal, S., Vincent, A., Rajamma, R. G., Behl, T., Uddin, M. S., Ashraf, G. M., & Mathew, B. (2020). Molecular mechanism of zinc neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 43542-43552. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10477-w>
- Okano, G., Igarashi, S., Yamamoto, Y., Saito, S., Takagai, Y., Ohtomo, T., Kimura, S., Ohno, O., & Oka, Y. (2015). HPLC-spectrophotometric detection of trace heavy metals via 'cascade' separation and concentration. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 95(2), 135-144. <https://doi.org/10.1080/03067319.2014.994619>
- Özcan, H. (2022). *Ispanak kökünde ultrason destekli ekstraksiyon yöntemi ile biyoaktif bileşenlerin kazanımı ve sürecin yanıt yüzey yöntemi ile optimizasyonu* Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Papadopoulos, A., Assimomytis, N., & Varvaresou, A. (2022). Sample preparation of cosmetic products for the determination of heavy metals. *Cosmetics*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9010021>
- Pélabon, C., Hilde, C. H., Einum, S., & Gamelon, M. (2020). On the use of the coefficient of variation to quantify and compare trait variation. *Evolution letters*, 4(3), 180-188. doi:10.1002/evl3.171
- Peres, T. V., Schettinger, M. R. C., Chen, P., Carvalho, F., Avila, D. S., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2016). Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral

consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 17, 1-20. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>

Plum, L. M., Rink, L., & Haase, H. (2010). The essential toxin: impact of zinc on human health. *International journal of environmental research and public health*, 7(4), 1342-1365. [10.3390/ijerph7041342](https://doi.org/10.3390/ijerph7041342)

Ralston, N. V., & Raymond, L. J. (2018). Mercury's neurotoxicity is characterized by its disruption of selenium biochemistry. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1862(11), 2405-2416. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.05.009>

Renzetti, S., Cagna, G., Calza, S., Conversano, M., Fedrigi, C., Forte, G., Giorgino, A., Guazzetti, S., Majorani, C., & Oppini, M. (2021). The effects of the exposure to neurotoxic elements on Italian schoolchildren behavior. *Scientific reports*, 11(1), 9898. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88969-z>

Reyes, L. H., Marchante-Gayon, J., Alonso, J. G., & Sanz-Medel, A. (2003). Quantitative speciation of selenium in human serum by affinity chromatography coupled to post-column isotope dilution analysis ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 18(10), 1210-1216. <https://doi.org/10.1039/B305455A>

Rezić, I., & Steffan, I. (2007). ICP-OES determination of metals present in textile materials. *Microchemical Journal*, 85(1), 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2006.06.010>

Rovira, J., Nadal, M., Schuhmacher, M., & Domingo, J. L. (2017). Trace elements in skin-contact clothes and migration to artificial sweat: risk assessment of human dermal exposure. *Textile Research Journal*, 87(6), 726-738. <https://doi.org/10.1177/0040517516639816>

Rowbotham, A. L., Levy, L. S., & Shuker, L. K. (2000). Chromium in the environment: an evaluation of exposure of the UK general population and possible adverse health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, 3(3), 145-178. <https://doi.org/10.1080/10937400050045255>

Rubio, L., Barrulas, P., Costa, M., Garcia-Jares, C., Lores, M., & Dias, C. B. (2022). The chemistry behind the body art: unveiling the elemental profile and heavy metal content of natural tattoos and dyes by ICP-MS. *RSC advances*, 12(53), 34414-34424. <https://doi.org/10.1039/D2RA06126K>

Sağlık Bakanlığı, T. (2005a). Kozmetik Kanunu. *Resmi Gazete*(5324). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/03/20050330-1.htm>

Sağlık Bakanlığı, T. (2005b). Kozmetik yönetmeliği. *Resmi Gazete*(25823). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/05/20050523-3.htm>

Sağlık Bakanlığı, T. (2005). Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 2.0. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2363>

Salvador, A., & Chisvert, A. (2011). *Analysis of cosmetic products*. Elsevier.

- Salvador, G. A., Uranga, R. M., & Giusto, N. M. (2011). Iron and mechanisms of neurotoxicity. *International journal of Alzheimer's disease*, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/720658>
- Sánchez-Peña, L. C., Petrosyan, P., Morales, M., González, N. B., Gutiérrez-Ospina, G., Del Razo, L. M., & Gonsebatt, M. E. (2010). Arsenic species, AS3MT amount, and AS3MT gen expression in different brain regions of mouse exposed to arsenite. *Environmental research*, 110(5), 428-434. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.01.007>
- Satir, S. (2022). The relationship between oral cancer and cadmium: A review. *Molecular Biology Reports*, 49(3), 2413-2419. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-07000-w>
- Schaumlöffel, D. (2012). Nickel species: analysis and toxic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.01.002>
- Schofield, K. (2017). The metal neurotoxins: an important role in current human neural epidemics? *International journal of environmental research and public health*, 14(12), 1511. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121511>
- Shaaban, H., Issa, S. Y., Ahmad, R., Mostafa, A., Refai, S., Alkharraa, N., Albaqshi, B. T., Hussien, D., & Alqarni, A. M. (2022). Investigation on the elemental profiles of lip cosmetic products: Concentrations, distribution and assessment of potential carcinogenic and non-carcinogenic human health risk for consumer safety. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(6), 779-792. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.03.014>
- Shomar, B., & Rashkeev, S. N. (2021). A comprehensive risk assessment of toxic elements in international brands of face foundation powders. *Environmental research*, 192, 110274. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110274>
- Skalny, A. V., Aschner, M., Jiang, Y., Gluhcheva, Y. G., Tizabi, Y., Lobinski, R., & Tinkov, A. A. (2021). Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies. In *Advances in neurotoxicology* (Vol. 5, pp. 1-34). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2020.12.001>
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2013). *Fundamentals of analytical chemistry*. Cengage learning.
- Söğüt, Ö., Reyhanlioğlu, H., Ezer, M., & Baltaş, H. (2016). Elemental compositions of some cosmetic products marketed in Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 25(4), 1068-1077.
- Stankiewicz, J. M., & Brass, S. D. (2009). Role of iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(1), 22-29. [10.1097/MCO.0b013e32831ba07c](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831ba07c)
- Stewart, S. (2017). *Painted faces: A colourful history of cosmetics*. Amberley Publishing Limited.
- Sungur, Ş., & Gülmez, F. (2015). Determination of metal contents of various fibers used in textile industry by MP-AES. *Journal of Spectroscopy*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/640271>

- Swanson, C. A. (2003). Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload. *Alcohol*, 30(2), 99-102. [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(03\)00103-4](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(03)00103-4)
- Świerczek, L., Cieřlik, B., Matysiak, A., & Konieczka, P. (2019). Determination of heavy metals in eyeshadows from China. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 150, 1675-1680. DOI 10.1088/1755-1315/559/1/012030
- Tarhonska, K., Lesicka, M., Janasik, B., Roszak, J., Reszka, E., Braun, M., Kořacińska-Wow, A., & Jabłońska, E. (2022). Cadmium and breast cancer—current state and research gaps in the underlying mechanisms. *Toxicology Letters*, 361, 29-42. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.03.003>
- Taylor, A. A., Tsuji, J. S., Garry, M. R., McArdle, M. E., Goodfellow, W. L., Adams, W. J., & Menzie, C. A. (2020). Critical review of exposure and effects: implications for setting regulatory health criteria for ingested copper. *Environmental management*, 65, 131-159. <https://doi.org/10.1007/s00267-019-01234-y>
- Thakur, M., Rachamalla, M., Niyogi, S., Datusalia, A. K., & Flora, S. J. S. (2021). Molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity including neuronal dysfunctions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 10077. <https://doi.org/10.3390/ijms221810077>
- Thomas, R. (2013). Practical guide to ICP-MS: a tutorial for beginners.
- Twyman, R. (2005). Sample dissolution for elemental analysis| Wet Digestion. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369397-7/00539-2>
- Tyler, G., & Yvon, J. (1995). ICP-OES, ICP-MS and AAS Techniques Compared. *ICP Optical Emission Spectroscopy Technical Note*, 5.
- Ullah, H., Noreen, S., Rehman, A., Waseem, A., Zubair, S., Adnan, M., & Ahmad, I. (2017). Comparative study of heavy metals content in cosmetic products of different countries marketed in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(1), 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.09.021>
- Vinceti, M., Wei, E. T., Malagoli, C., Bergomi, M., & Vivoli, G. (2001). Adverse health effects of selenium in humans. *Reviews on environmental health*, 16(4), 233-252. 10.1515/reveh.2001.16.4.233
- Vinceti, M., Mandrioli, J., Borella, P., Michalke, B., Tsatsakis, A., & Finkelstein, Y. (2014). Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicology letters*, 230(2), 295-303. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.016>
- Waldron, H. A. (1983). Did the Mad Hatter have mercury poisoning? *British medical journal (Clinical research ed.)*, 287(6409), 1961. <https://doi.org/10.1136/bmj.287.6409.1961>
- Wang, X., Herting, G., Wei, Z., Wallinder, I. O., & Hedberg, Y. (2019). Bioaccessibility of nickel and cobalt in powders and massive forms of stainless steel, nickel-or cobalt-based alloys, and nickel and cobalt metals in artificial sweat. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 106, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.04.017>
- Wang, Z., Li, K., Xu, Y., Song, Z., Lan, X., Pan, C., Zhang, S., Foulkes, N. S., & Zhao, H. (2023). Ferroptosis contributes to nickel-induced developmental neurotoxicity in

zebrafish. *Science of The Total Environment*, 858, 160078. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160078>

Williams, M., Todd, G. D., Roney, N., Crawford, J., Coles, C., McClure, P. R., Garey, J. D., Zaccaria, K., & Citra, M. (2013). Toxicological profile for manganese.

Wilschefski, S. C., & Baxter, M. R. (2019). Inductively coupled plasma mass spectrometry: introduction to analytical aspects. *The Clinical Biochemist Reviews*, 40(3), 115. <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00024>

Wise Jr, J. P., Young, J. L., Cai, J., & Cai, L. (2022). Current understanding of hexavalent chromium [Cr (VI)] neurotoxicity and new perspectives. *Environment international*, 158, 106877. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106877>

Witkowski, J. A., & Parish, L. C. (2001). You've come a long way baby: a history of cosmetic lead toxicity. *Clinics in dermatology*, 19(4), 367-370. [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(01\)00196-1](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(01)00196-1)

World Health Organization (2022). *Guidelines for drinking-water quality: incorporating the first and second addenda*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>

Xu, Y., Wang, L., Zhu, J., Jiang, P., Zhang, Z., Li, L., & Wu, Q. (2021). Chromium induced neurotoxicity by altering metabolism in zebrafish larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 228, 112983. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112983>

Yang, P., Li, X., Wen, Q., & Zhao, X. (2022). Quercetin attenuates the proliferation of arsenic-related lung cancer cells via a caspase-dependent DNA damage signaling. *Molecular Carcinogenesis*, 61(7), 655-663. <https://doi.org/10.1002/mc.23408>

Zhou, C., Liu, M., Mei, X., Li, Q., Zhang, W., Deng, P., He, Z., Xi, Y., Tong, T., & Pi, H. (2021). Histone hypoacetylation contributes to neurotoxicity induced by chronic nickel exposure in vivo and in vitro. *Science of The Total Environment*, 783, 147014. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147014>

EKLER

EK 1 Numuneler



Ek Şekil 1. F-1 kodlu numune, açık bakır simli pudra pembe far numunesi



Ek Şekil 2. F-2 kodlu numune, parlak yeşil far numunesi



Ek Şekil 3. F-3 kodlu numune, gece mavisi koyu renkli far numunesi



Ek Şekil 4. B-1 kodlu numune, açık renk fondöten numunesi



Ek Şekil 5. B-2 kodlu numune, orta renk fondöten numunesi



Ek Şekil 6. B-3 kodlu numune, koyu renk fondöten numunesi



Ek Şekil 7. A-1 kodlu numune, toz allık numunesi



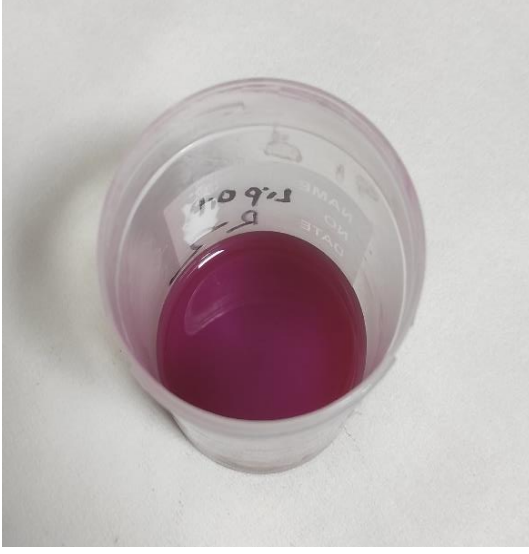
Ek Şekil 8. A-2 kodlu numune, krem allık numunesi



Ek Şekil 9. A-3 kodlu numune, sıvı allık numunesi



Ek Şekil 10. R-1 kodlu numune, kalıcı ruj numunesi



Ek Şekil 11. R-2 kodlu numune, lip oil numunesi



Ek Şekil 12. R-3 kodlu numune, koyu kırmızı renk ruj numunesi