



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**PİYASADA YAYGIN OLARAK BULUNAN
CİLT BEYAZLATICI KREMLERDE ELEMENTEL
İMPÜRİTENİN ARAŞTIRILMASI VE TOKSİKOLOJİK
RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İREM USLU

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMMUZ 2025



**PİYASADA YAYGIN OLARAK BULUNAN CİLT BEYAZLATICI
KREMLERDE ELEMENTEL İMPÜRİTENİN ARAŞTIRILMASI VE
TOKSİKOLOJİK RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İrem USLU

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İrem USLU

17.07.2025

PİYASADA YAYGIN OLARAK BULUNAN CİLT BEYAZLATICI KREMLERDE
ELEMENTEL İMPÜRİTENİN ARAŞTIRILMASI VE TOKSİKOLOJİK RİSKİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

İrem USLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2025

ÖZET

Porselen beyaz tenin küresel bir popülerlik kazanmasıyla birlikte cilt beyazlatıcı kremler kozmetik sektörünün en hızlı büyüyen pazarlarından biri haline gelmiştir. Cilt beyazlatıcı kremlerin içeriklerinde kasıtlı veya kazara bulunduğu bilinen ağır metallerin varlığı, gittikçe yaygınlaşan kullanımları nedeniyle güncel bir araştırma konusu haline gelmiştir. Dermal yolla alınan ve vücutta biriken ağır metallerin zamanla topikal ve sistemik sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalar, meme kanseri başta olmak üzere kanser türlerinin görülme sıklığı, cilt hassasiyetleri, solunum bozuklukları, doğurganlık sorunları, çoklu düşükler ve genetik bozukluklar ile kozmetik ürünlerin kullanımı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Çeşitli kimyasalların dermal maruziyetinden kaynaklanan olası istenmeyen sağlık etkileri bilinmekte olmasına rağmen, kozmetiklerde dermal riskin değerlendirilmesi hakkında yeterli veri mevcut değildir. Yapılan çalışma, ülkemizde yaygın olarak bulunan cilt beyazlatıcı kremlerdeki ağır metallerin konsantrasyonlarının belirlenmesi ve olası sağlık risklerinin değerlendirilmesini amaçlayan bir piyasa araştırması niteliğindedir. Bu tez çalışmasında yerel marketlerden ve internet satış sitelerinden temin edilen 37 cilt beyazlatıcı kremde bulunan antimon, arsenik, cıva, kadmiyum, kurşun ve nikel düzeyleri İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre antimon dışında tüm elementlerin bu ürünlerde tespit edilebilir seviyelerde olduğu ve arsenik ve nikelin tüm numunelerde belirlenen yasal limitlerin altında bulunduğu görülmüştür. Yurt dışı menşeli numunelerin yedisinde cıva, kadmiyum ve kurşun için limit dışı seviyeler tespit edilmiş olup, ülkemizde üretilen tüm kremlerde ise ağır metal seviyeleri belirlenen limitlerin altındadır. Yapılan dermal risk değerlendirmesine göre 37 üründen sadece iki ürünün kullanımı halk sağlığı açısından güvenli bulunmuştur. Araştırmaya dahil edilen diğer cilt beyazlatıcı kremlerde, sistemik maruziyet dozu, NOAEL, güvenlilik sınırı, tehlike katsayısı, tehlike indeksi ve yaşam boyu kanser riski gibi farklı parametreler kullanılarak yapılan dermal risk değerlendirmesine göre arsenik, cıva, kadmiyum, kurşun ve nikel için sağlık açısından için güvenli olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Halk sağlığı ve güvenliği için cilt beyazlatıcı kremlerin üretim prosesi, kalite kontrol testleri ve sağlık risklerinin değerlendirilmesi basamaklarının regülasyonlarla düzenlenmesi önemli bir gereklilik olarak görülmektedir.

Bilim Kodu : 10103.07
Anahtar Kelimeler : Cilt beyazlatıcı kremler, ağır metal, elementel impürite, risk değerlendirme
Sayfa Adedi : 110
Danışman : Prof.Dr. Bensus KARAHALİL

INVESTIGATION OF ELEMENTAL IMPURITY AND EVALUATION OF
TOXICOLOGICAL RISK IN SKIN WHITENING CREAMS COMMONLY
AVAILABLE ON THE MARKET

(Ph. D. Thesis)

İrem USLU

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

July 2025

ABSTRACT

Since the increasing global popularity of porcelain white skin, skin whitening creams have become one of the fastest growing markets in the cosmetics industry. The intentional or accidental presence of heavy metals as the ingredients of skin whitening creams, has become a current research topic due to their increasingly widespread use. It is well known that heavy metals absorbed through the skin and accumulated in the body can lead to both topical and systemic health problems over time. Various studies conducted in recent years have revealed a direct relationship between the use of cosmetic products and the incidence of cancer types, particularly breast cancer, as well as skin sensitivities, respiratory disorders, fertility problems, multiple miscarriages and genetic disorders. Although the potential adverse health effects resulting from dermal exposure to various chemicals are known, there is insufficient data on the assessment of dermal risk in cosmetics. This study is a market research aimed to determine the concentrations of heavy metals in skin whitening creams commonly available in our country and evaluate their potential health risks. In this thesis study, the levels of antimony, arsenic, mercury, cadmium, lead, and nickel were analyzed by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) in 37 skin whitening creams purchased from local markets and online sales platforms. According to the results, all elements except antimony were found at detectable levels in these products, and arsenic and nickel were found to be below the legal limits in all samples. Mercury, cadmium, and lead were detected at levels exceeding the limits in seven of the imported samples, whereas the heavy metal levels were found to be below the legal limits in all creams produced in our country. According to the results of dermal risk assessment, only two out of the 37 products were found to be safe for public health. In the other skin whitening creams included in the study, the dermal risk assessment revealed results indicating that arsenic, mercury, cadmium, lead, and nickel have potential health risks, which is conducted by using various parameters as systemic exposure dose, no observed adverse effect level, margin of safety, hazard quotient, hazard index, and lifetime cancer risk. Regulation of the production process, quality control tests, and health risk assessment steps of skin whitening creams through legislation is considered as an important necessity for public health and safety.

Science Code : 10103.07

Key Words : Skin whitening creams, heavy metal, elemental impurity, risk assessment

Page Number : 110

Supervisor : Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde bana rehberlik eden ve desteğini her zaman hissettiğim danışman hocam ve Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bensu Karahalil'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım süresince değerli yardım ve katkıları, kıymetli tecrübeleri, bu tezin ortaya çıkmasında büyük rol oynamıştır.

Tez konusu seçiminden itibaren yanımda olan, araştırmalarımnda yol gösteren ve deneylerin yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, karşılaşılan sorunların çözümünde bilimsel desteğini her zaman hissettiğim hocam Prof. Dr. Orkun Alp'e,

Akademik eğitimimin başlangıcından itibaren kıymetli bilgilerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. İsmet Çok, Prof. Dr. Goncak Çakmak ve tez izleme komite üyesi hocam Prof. Dr. Ela Kadioğlu'na,

Çalışma süresince benimle hiç sakınmadan bilgilerini paylaşan ve tezin her aşamasında yardımlarıyla bana destek olan Dr. Öğr. Üyesi Aylin Elkama'ya,

Doktora eğitimime başlarken ve tüm eğitim sürecim boyunca bana olan güvenini benden esirgemeyen, moral ve motivasyon vererek her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli yöneticilerim Dilek Özer'e, Mustafa Arısoy'a ve Semra Evirgen'e,

Sosyal ve bilimsel desteğiyle bu çalışmaya büyük katkıları olan, tecrübelerini ve bilgilerini koşulsuz bir şekilde benimle paylaşan kıymetli arkadaşım Mehmet Tansel Sarı'ya,

Bu süreçte ve her hayalimde yanımda olan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, en büyük destekçim sevgili eşim Nevzat Tolga Uslu'ya,

Son olarak, tez sürecim boyunca bana sabır ve anlayış göstererek desteklerini esirgemeyen çok değerli aileme ve her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşlarıma,

En çok da onlarla geçirdiğim zamandan fedakarlık ederek bana güç veren ve varlıklarıyla beni her şeyi başarabileceğime inandıran güzel çocuklarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Kozmetikler.....	7
2.1.1. Kozmetiklerde ağır metaller.....	10
2.1.2. Kozmetiklerde yasal düzenlemeler.....	20
2.2. Cilt Beyazlatıcı Kremler.....	28
2.2.1. Cilt pigmentasyonu.....	31
2.2.2. Cilt beyazlatıcı ajanların etki mekanizmaları.....	35
2.3. Ağır Metallerin Miktar Tayini.....	40
2.3.1. İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS)	43
2.4. Dermal Risk Değerlendirmesi.....	46
2.4.1. Tehlikenin tanımlanması.....	47
2.4.2. Maruziyet değerlendirme.....	48
2.4.3. Doz-cevap ilişkisinin değerlendirilmesi.....	48
2.4.4. Risk karakterizasyonu.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51

3.1. Numunelerin Temini.....	51
3.2. Cilt Beyazlatıcı Kremlerde Elementel İmpürite Tayini.....	51
3.2.1. Kullanılan malzemeler.....	51
3.2.2. Numunelerin mikrodalga yakma işlemi için hazırlanması.....	53
3.2.3. ICP-MS analizi.....	54
3.3. Dermal Risk Değerlendirmesi.....	59
4. BULGULAR.....	65
4.1. Numunelerde Ölçülen Elementel İmpürite Düzeyleri.....	65
4.2. Risk Değerlendirme Bulguları.....	69
5. TARTIŞMA.....	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	95
KAYNAKLAR.....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	109

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kozmetiklerde bulunan majör toksik içerikler.....	9
Çizelge 2.2. Cıva ve bileşiklerinin toksisitesi.....	19
Çizelge 2.3. Kozmetik ürünlerde izin verilen ağır metal içeriklerine ilişkin regülasyonlar (ppm).....	28
Çizelge 2.4. Depigmentasyon ajanlarının etki mekanizmaları.....	36
Çizelge 2.5. Cilt beyazlatıcı bileşiklerin advers etkileri.....	37
Çizelge 2.6. Kozmetik ürünlerde ağır metal analizlerinde kullanılan analitik yöntemler.....	41
Çizelge 3.1. Uygulanan mikrodalga yakma ünitesi programı.....	53
Çizelge 3.2. ICP-MS cihazı çalışma koşulları.....	55
Çizelge 3.3. Araştırılan elementler için dermal RfD ve CSF değerleri.....	62
Çizelge 4.1. Cilt beyazlatıcı kremlerde ölçülen element konsantrasyonları (mg/kg).....	67
Çizelge 4.2. NOAEL değerleri (mg/kg/gün).....	70
Çizelge 4.3. %50 biyoyararlanım için SED değerleri (mg/kg/gün).....	71
Çizelge 4.4. %100 biyoyararlanım için SED değerleri (mg/kg/gün).....	72
Çizelge 4.5. Hesaplanan MoS değerleri (SED _{%50}).....	73
Çizelge 4.6. Hesaplanan MoS değerleri (SED _{%100}).....	74
Çizelge 4.7. Hesaplanan HQ ve HI değerleri (SED _{%50}).....	76
Çizelge 4.8. Hesaplanan HQ ve HI değerleri (SED _{%100}).....	77
Çizelge 4.9. Hesaplanan LCR değerleri (SED _{%50}).....	79
Çizelge 4.10. Hesaplanan LCR değerleri (SED _{%100}).....	80

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Ciltte metal birikimi ve absorbsiyonunun şematik gösterimi.....	12
Şekil 2.2. Memeli derisinin üç ana katmanı (epidermis, dermis ve hipodermis).....	32
Şekil 2.3. Melanogenez.....	33
Şekil 2.4. İnsanların kozmetiklerle metallere maruziyeti.....	41
Şekil 2.5. ICP-MS şematik görünümü.....	44
Şekil 2.6. Monotonik olmayan doz-cevap ilişkilerine örnekler.....	49
Şekil 3.1. Cıva için kalibrasyon grafiği.....	56
Şekil 3.2. Nikel için kalibrasyon grafiği.....	56
Şekil 3.3. Arsenik için kalibrasyon grafiği.....	57
Şekil 3.4. Kadmiyum için kalibrasyon grafiği.....	57
Şekil 3.5. Antimon için kalibrasyon grafiği.....	58
Şekil 3.6. Kurşun için kalibrasyon grafiği.....	58
Şekil 4.1. Cıva tespit edilen numunelerdeki ölçüm sonuçları (mg/kg).....	66
Şekil 4.2. Limit değerin üstünde kadmiyum tespit edilen numunelerdeki ölçüm sonuçları (mg/kg).....	68
Şekil 4.3. Limit değerin üstünde kurşun tespit edilen numunelerdeki ölçüm sonuçları (mg/kg).....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar
Al	Alüminyum
Ar	Argon
As	Arsenik
As(III)	Arsenit
As(V)	Arsenat
Cd	Kadmiyum
Ce	Seryum
Cl ₂	Klor
Co	Kobalt
Cr	Krom
Cu	Bakır
dk	Dakika
Fe	Demir
Ge	Germanyum
h/h	Hacim/hacim
Hg	Cıva
HgS	Cıva sülfür
HNO ₃	Nitrik asit
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
In	İndiyum
Ir	İridyum
kg	kilogram
L	Litre

Simgeler (devamı)	Açıklama
Li	Lityum
m/m	Kütle/kütle
m/z	Kütle/yük
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
Mn	Manganez
ng	Nanogram
Ni	Nikel
O₂	Oksijen
Pb	Kurşun
ppb	Milyarda bir
ppm	Milyonda bir
ppt	Binde bir
S	Kükürt
Sc	Skandiyum
Tl	Talyum
W	Watt
Y	İtriyum
Zn	Çinko

Kısaltmalar	Açıklama
α-MSH	Alfa-melanosit stimüle edici hormon
AAS	Atomik absorpsiyon spektrometresi
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASEAN	Güneydoğu Asya Ülkeleri Birliği
BHA	Butil hidroksi anisol
BHT	Butil hidroksi tolueen

Kısaltmalar (devamı)	Açıklama
BMD	Benchmark dozu
BMD10	%10'luk cevap için Benchmark dozu cevabı
BMDL	En düşük Benchmark dozu
BVL	Federal Almanya Lojistik Birliği
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
CSF	Kanser eğim faktörü
CV-AAS	Soğuk buhar atomik absorpsiyon spektrometresi
DEA	Dietanolamin
DHI	5,6-dihidroksi indol
DHIKA	5,6-dihidroksi indol-2-karboksilik asit
DKT	dopakrom tautomeraz
DMA	Dimetilsarinik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOPA	3,4-dihidroksifenilalanin
DQ	L-dopakinona
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EKG	Elektrokardiyografi
ETA	Elektrotermal atomlaştırma
FAAS	Alevli atomik absorpsiyon spektrometresi
GCC	Körfez Arap Ülkeleri İşbirliği Konseyi
GF AAS	Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometresi
GMP	İyi imalat uygulamaları
HI	Tehlike indeksi
HQ	Tehlike katsayısı
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ICP-AES	İndüktif eşleşmiş plazma atomik emisyon spektrometresi
ICP-MS	İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi
ICP-OES	İndüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrometresi
IS	İç standart
l-cys	l-sistein
L-DOPA	L-3,4-dihidroksifenilalanin
LCR	Ömür boyu kanser riski

Kısaltmalar (devamı)	Açıklama
LOAEL	Herhangi Bir Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz
LOD	Tayin sınırı
MITF	Mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü
MMA	Monometilarsonik asit
MoS	Güvenlilik Sınırı
mRNA	Haberci ribonükleik asit
NOAEL	Herhangi Bir Advers Etkinin Gözlenmediği Doz
PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PoD	Çıkış noktası
POMC	Proopiomelanokortin
RfD	Referans doz
ROT	Reaktir oksijen türleri
RSD	Bağıl standart sapma
SCCS	Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi
SED	Sistemik Maruziyet Dozu
SLES	Sodyum lauril eter sülfat
SLS	Sodyum lauril sülfat
TC	Türkiye Cumhuriyeti
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TRP1	Tirozinazla ilişkili protein 1
TRP2	Tirozinazla ilişkili protein 2
TYR	Tirozinaz
US FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XRF	X-ışını floresans spektrometresi

1.GİRİŞ

Kozmetikler, eski çağlardan beri dünyanın her yerinde insanlar tarafından cilt, saç, tırnak ve dişlerin görünümünü temizlemek, iyileştirmek veya değiştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Kozmetik ürünler, yüz ve vücut bakım ürünleri (kremler, losyonlar, deodorantlar, sabunlar gibi), renkli kozmetikler (rujlar, maskaralar, göz farları, oje gibi) ve saç ürünlerini (şampuanlar, renkler, spreylere, jeller gibi) de içeren geniş bir ürün grubundan oluşmaktadır (Borowska ve Brzóska, 2015).

Kozmetiklerin formülasyonunda kullanılan oldukça fazla sayıda kimyasal ve bitkisel ham maddenin yanı sıra, çeşitli nedenlerden dolayı ürün içerisinde birçok bileşen de kontaminant olarak bulunabilmektedir. Kontaminantlar, üretim prosesi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkabilirken, üretim ekipmanları aracılığıyla bitmiş ürüne taşınabilmekte veya kullanılan ham maddelerde bulunan impüritelerden de kaynaklanabilmektedir (Axford, Hill, Bird, Singh ve Macintyre, 2023; Bocca, Pino, Alimonti ve Forte, 2014). Pek çok sektörde olduğu gibi, kozmetik endüstrisinde de yer alabilen en önemli impürite ve rezidüel arasında ciddi toksik etkileri olduğu bilinen ağır metaller dikkat çekmektedir. Kozmetik ürünlerde bulunan ağır metaller ham madde veya üretim prosesi kaynaklı istenmeyen impüriteler olabileceği gibi, geçmiş yıllarda bu metallerden bazılarının üreticiler tarafından temel ürün bileşeni olarak kullanıldığı da bilinmektedir (Alsaffar ve Hussein, 2014).

İlaçların aksine, kozmetik ürünlerin güvenliğini değerlendirecek özel bir kurum, özel gereklilikleri içeren bir pazarlama izni, risk-fayda oranının değerlendirilmesi ve bir seriden diğerine süreklilik garantisi yoktur. Kozmetik ürünlerin kullanımıyla ilişkili sağlık riskleri, son yıllarda büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Akhtar, Kazi, Afridi ve Khan, 2022; Pereira ve Pereira, 2018). Belirli metallerin kozmetik ürünlerin içeriğinde kullanılması çoğu ülke tarafından yasaklanmış olmasına rağmen, kozmetiklerde bu metaller impürite olarak bulunabilmektedir. Kozmetiklerde izin verilen ağır metallerin limitlerine ilişkin uluslararası bir anlaşma yoktur, her ülkenin kendi regülasyonları mevcuttur (Almukainzi, Alotaibi, Abdulwahab, Albukhary ve El Mahdy, 2022; Navarro-Tapia ve diğerleri, 2021). Kullanıcılara bir koruma düzeyi sağlamak amacıyla bazı ülkeler, kozmetik ürünlerin üretiminde metallerin "teknik olarak önlenabilir" kabul edilebileceği limitler getirmiştir; fakat dünya çapında tek ve etkili bir regülasyon bulunmadığından, renkli kozmetikler, yüz

ve vücut bakım ürünleri, saç kozmetikleri ve bitkisel kozmetikler gibi bazı kozmetik ürünler, formülasyonlarında bu ağır metalleri nispeten yüksek miktarlarda içerebilmektedir. Bu elementler ciltte ve iç organlarda birikerek topikal ve sistemik toksik etkilere neden olabilmektedir (Bocca ve diğerleri, 2014; Pereira ve Pereira, 2018).

Kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), arsenik (As) ve cıva (Hg) gibi bilinen önemli toksik özelliklere sahip ağır metaller bu konuda dikkat çekmektedir. Vücutta biriken ağır metallerin nörolojik ve gelişim bozuklukları, üreme sisteminde bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, iskelet, kas, immun sistem, gastrointestinal sistem ve endokrin sistemde bozukluklar ve renal problemler, solunum problemleri, cilt ve yumuşak doku hastalıkları, kanser ve genetik bozukluklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca, bakır (Cu), çinko (Zn), nikel (Ni) ve demir (Fe) gibi esansiyel metaller yüksek konsantrasyonlarda vücuda alındığında toksik etkiler yaratabilmektedir. Kozmetik ürünlerin çoğu doğrudan cilde uygulandığından dermal maruziyetin en önemli maruziyet yolu olması beklenmektedir (Alsaffar ve Hussein, 2014; Massadeh, El-Khateeb ve Ibrahim, 2017; Volpe, Nazzaro, Coppola, Rapuano ve Aquino, 2012).

Kozmetikler arasında yaygın olarak kullanılan ve yoğun talep gören ürün gruplarından biri cilt renginin açılmasına ve/veya cildin görünümünün iyileştirilmesine yardımcı olan cilt beyazlatıcı kremlerdir. Cilt beyazlatma, cilt aydınlatma ve cilt ağartma olarak da bilinir ve cilt tonunu açmak için kimyasal maddelerin uygulanmasını ifade etmektedir. Cilt beyazlatıcı kremlerin dünya çapında kullanımı, “cilt tonunun daha açık olmasının ve pürüzsüz bir cildin daha fazla prestij ve fırsat getirdiğine dair değiştirilemez bir inanış”tan kaynaklanmaktadır. Bu durum, hem ırksal/etnik gruplar arasında açık bir renk arayışı nedeniyle, hem de artan sosyal medya kullanımıyla özellikle kadınlar arasında porselen tenin çekicilik ve arzu edilirliliğin bir işareti olarak görülmesi nedeniyle cilt beyazlatıcı krem tüketiminin giderek yaygınlaşmasına yol açmıştır (Peltzer, Pengpid ve James, 2016).

Cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan ağır metal içeriği üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Metaller cilt beyazlatıcı ürünlerde ve diğer kozmetiklerde kasıtlı olarak eklenmesinin yanı sıra kontaminasyon olarak da bulunabilmektedir ve tüketiciler çoğunlukla bunların varlığından habersizdir. Renkli kozmetiklerin üretiminde, mineral pigmentler yaygın olarak kullanılmakta ve bu da kozmetik ürünlerin bakır, nikel, kobalt (Co), kurşun, krom (Cr), kadmiyum gibi ağır metallerle kontaminasyonuna yol açmaktadır. Buna ek olarak

üretimde kullanılan su, diğer ham maddeler ve endüstriyel ekipmanlar da ağır metal kontaminasyonuna neden olabilmektedir. Birçok ülkenin regülasyonuna göre bu ağır metallerin kozmetik ürünlerde kullanımı yasak olmasına rağmen; pigment, koruyucu madde, UV filtre, ter önleyici, mantar önleyici ve antibakteriyel maddeler şeklinde kasıtlı olarak kozmetiklere eklenebilmekte olup, cilt beyazlatıcı kremlerin üretimi sırasında ise cildi soyma ve rengini açma özelliklerinden dolayı kullanılabilmektedirler (Arshad, Mehmood, Shah ve Abbasi, 2020; Burger, Landreau, Azoulay, Michel ve Fernandez, 2016). Cıva gibi cilt beyazlatıcı kremlerin üretiminde kullanılan ve kontaminant olarak bulunan ağır metallerin belirlenen limit değerlerin üzerinde pek çok ürün raporlanmıştır. Bu ürünlerin kullanımının giderek arttığı ve özellikle internet satışıyla bu ürünlere erişimin kolaylaştığı göz önüne alındığında, kalite standartlarını sağlamaları kullanıcılar açısından büyük önem arz etmektedir (Michalek ve diğerleri, 2019a).

Cilt beyazlatıcı kremlerin aşırı tüketimi, kalite standartlarına uyulmaması ve yeterince önem verilmemesi, tüketicilerin kolay ve ucuza ulaşabileceği şekilde yurt dışından da ülkelere girmesi çeşitli hastalık ve rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Bu ürünlerin kullanım yaşının giderek düşmesi ve kullanım sıklığının artması, vücuda alınan ağır metal miktarlarıyla ilgili ciddi endişelere yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalar, meme kanseri başta olmak üzere kanser türlerinin görülme sıklığı, cilt hassasiyetleri, solunum bozuklukları, doğurganlık sorunları, çoklu düşükler ve genetik bozukluklar ile kozmetik ürünlerin kullanımı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Ghaderpoori ve diğerleri, 2020). Krom, nikel ve kobalt gibi metaller iyi bilinen cilt hassaslaştırıcılar iken, kadmiyum, arsenik, kurşun ve cıva toksisiteye neden olmaktadır (Ashraf, Taneez, Kalsoom, Irfan ve Shafique, 2021). Kullanıcılar, uzun süreler boyunca bu metallere maruz kaldığında kronik sağlık riskleriyle karşılaşabilmektedir. Kozmetik şirketlerinin bu tür impüriteleri raporlama zorunluluğu olmadığından, tüketicilerin bunu algılamasının bir yolu yoktur (Lara-Torres ve diğerleri, 2021).

Avrupa Birliği mevzuatı, kozmetik ürünlerde bulunması yasak olan 1200'ün üzerinde çeşitli toksik madde tanımlamaktadır. Bunlar arasında kurşun, kadmiyum, arsenik, nikel ve cıva gibi özellikle insan sağlığı açısından tehlikeli olan metaller bulunmaktadır (Borowska ve Brzóska, 2015; Dogo-Mračević, Laketić, Stanković ve Lolić, 2023; EU, 2009). Ülkemizde de, Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) 10.05.2016 tarihinde kozmetik ürünlerde “Ağır Metal Safsızlıklarına İlişkin

Kılavuz”unu yayınlamıştır. Bu kılavuza göre kozmetik ürünlerde sağlığa olumsuz etkilerin önlenmesi açısından öncelikli olarak dikkate alınması gereken ağır metaller kurşun, arsenik, kadmiyum, cıva ve antimonudur. Kılavuza göre, ağır metaller için belirlenen limit değerlerin üzerindeki metal düzeylerinin teknik olarak önlenabilir olduğu belirtilmiştir (TİTCK, 2016). Kozmetiklerde isteyerek veya kazara (impürite) bulunan metaller, belirlenen sınır değerleri aştığında ciddi güvenlik sorunlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle kozmetik ürünlerdeki metal miktarının tam olarak ölçülmesi oldukça önemlidir (Salve ve Sonwane, 2015). Ticari olarak satılan cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan toksik metallerin insan sağlığı için tehlike yaratacak miktarlarda bulunabilmesi, artan kullanımları nedeniyle özel olarak dikkate alınması gereken bir konudur. Bu yüzden, çalışmamızın temel amacı ülkemizde satılan cilt beyazlatıcı kremlerde toksik metal konsantrasyonlarının belirlenmesi ve bunların karsinojen ve karsinojen olmayan sağlık risklerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmada kullanılmak üzere piyasada yaygın olarak bulunan 37 cilt beyazlatıcı krem internet alışveriş sitelerinden ve yerel marketlerden temin edilmiş olup, yerli ve ithal üreticileri olan bu kremler, ağır metal konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) ile analiz edilmiştir. TİTCK Kozmetik Ürünlerde Ağır Metal Safsızlıklarına İlişkin Kılavuz (TİTCK, 2016) gereğince cıva, arsenik, kadmiyum, antimon, kurşun metal impüritelerine ek olarak, bazı regülasyonlara göre araştırılması gereken nikel (Attard, T., Attard, E., Saleh ve Hassan, 2022: 8) metali de çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışma, ülkemiz sağlık otoritelerince belirlenen limitlere göre cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan ağır metallerle ilgili halk sağlığı açısından önemli bir piyasa araştırması olarak görülmektedir.

Cilt beyazlatıcı kremler, doğrudan cilde uygulanan ve uzun yıllar boyunca günlük kullanılan ürünler olması nedeniyle halk sağlığı açısından güvenli olmalıdır. Bu ürünlerde bulunan metaller, ciltte tutularak doğrudan etki gösterebileceği gibi, cilt yoluyla emilerek kana karışıp vücutta akümülyasyona uğrayarak çeşitli organlarda toksik etki gösterebilir. Bu nedenle, son yıllarda hem ilaçlarda hem de kozmetiklerde kimyasal bileşime, ağır metallerin varlığına (kontaminasyonlar dahil) ve bunların dermal absorpsiyonuna daha fazla önem verilmektedir (Kicińska ve Kowalczyk, 2025). Literatürde çeşitli kimyasallara dermal maruziyet nedeniyle olası istenmeyen sistemik sağlık etkileri bildirilmiştir. Sistemik toksisitenin net bir şekilde anlaşılabilmesi için, toplam vücut ağırlığı göz önünde bulundurularak cilt tarafından absorbe edilen dozun dikkatle değerlendirilmesi büyük önem

taşımaktadır. Bu nedenle, araştırmacıların ve değerlendiricilerin kozmetikler yoluyla toksik elementlerin dermal absorpsiyonunu “dermal risk değerlendirmesi” için temel parametre olarak dikkate almaları önemlidir (Akhtar ve diğerleri, 2022; Frasch ve diğerleri, 2014; Kilic, Kilic ve Soylak, 2021).

Kozmetik içeriklerin test edilmesi ve güvenlik değerlendirmesi için SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety; Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi) Kılavuz Notları ile uyumlu olarak Türkiye’de, TİTCK tarafından yayımlanan Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz’da gerekli tanımlamalar yapılmıştır. Bu kılavuza göre dermal risk değerlendirmesi; güvenlik sınırı ve sistemik maruziyet dozu dahil olmak üzere farklı parametreler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Bernauer ve diğerleri, 2023; TİTCK, 2020). Bu nedenle, yapılan çalışmada analitik analizlerle metal düzeylerinin ölçülmesinin ardından yetişkinler için dermal riskin, sistemik maruziyet dozu, NOAEL , güvenlik sınırı, tehlike katsayısı, tehlike indeksi ve yaşam boyu kanser riski parametreleri ile değerlendirilmesi bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır. Cilt beyazlatıcı kremlerde ağır metallerin varlığından kaynaklı dermal riskin değerlendirildiği sınırlı çalışma bulunmasından dolayı, elde edilen sonuçların hem ulusal, hem de uluslararası düzeyde bilimsel fayda sağlaması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kozmetikler

Tarihte “kozmetik” terimi, detaylı bir fiziksel hijyen sistemi olarak kullanılan antik Roma hamamlarında ortaya çıkmıştır (Blanco-Dávila, 2000). Medeniyetin başlangıcından bu yana, kozmetikler sadece toplumun üst tabakası tarafından değil, aynı zamanda orta ve alt tabaka tarafından da rutin vücut bakımının bir parçası olmuştur (Bocca ve diğerleri, 2014). Avrupa Parlamentosu ve Konseyi’nin kozmetik ürünlere ilişkin 30 Kasım 2009 tarih ve 1223/2009 sayılı (EC) yönetmeliğine göre, “kozmetik ürün” insan vücudunun dış kısımlarıyla (epidermis, saç sistemi, tırnaklar, dudaklar ve dış genital organlar) veya dişlerle ve ağız boşluğunun mukozası ile, sadece veya esas olarak onları temizlemek, parfümlemek, görünüşlerini değiştirmek, korumak, iyi durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek için temas ettirilmesi amaçlanan herhangi bir madde veya karışım anlamına gelmektedir (EU, 2009). Bir ürünün kozmetik ürün olup olmadığı, ürünün tüm özellikleri dikkate alınarak vaka bazında değerlendirilmelidir. Bu tanım, erkekler ve kadınlar tarafından kullanılan sayısız ürünü içermektedir: cilt bakım kremleri, emilsüyonları, losyonları, yağları ve jelleri, yüz maskeleri, talk ve yüz pudraları, sabunlar, spreyleyler, kişisel hijyen ürünleri, parfümler, rujlar, ojeler ve oje çıkarıcılar, makyaj malzemeleri ve makyaj çıkarma ürünleri, şampuanlar, saç boyaları gibi saç ürünleri, tıraş kremleri, köpükleri ve losyonları, deodorantlar ve terlemeyi önleyiciler, güneş kremleri, bronzlaşma ürünleri, cilt beyazlatıcı kremler, kırışıklık karşıtı ürünler, banyo ve duş yağları, tuzları, köpükleri, jelleri ve kremleri, tüy dökücüler ve diş macunları gibi farklı ürünler kozmetik adı altında pazarlanmaktadır. (EU, 2009; Massadeh ve diğerleri, 2017).

Kimyasalların üretiminin artmasıyla kozmetik ürün kullanımı zaman içinde artarak devam etmektedir. Kozmetikler birçok kimyasaldan meydana gelen karışım ürünleridir ve bir kozmetik ürün kullanımıyla birden fazla kimyasala maruziyet söz konusu olmaktadır. Yapılan anket çalışmalarına göre, 2004 yılında 2300’den fazla kişinin katıldığı kişisel bakım ürünü kullanımı ile ilgili bir çalışmada, bir yetişkinin her gün ortalama 126 farklı kimyasal içeren 9 kişisel bakım ürünü kullandığını göstermiştir (Bocca ve diğerleri, 2014). 2008 yılında yapılan bir çalışmada ise bir kadının her gün ortalama 168 farklı kimyasal içeren 12 kişisel bakım ürünü kullandığı gözlenmiştir (Collins ve diğerleri, 2023). Günümüzde, kişisel bakım ürünlerinin kullanım yüzdelerini ve bu ürünlerle ilgili algıyı daha geniş bir şekilde

araştırmaya yönelik ilgi günden güne artmaktadır. 2023 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmada, 591 yetişkin arasında son 24-48 saat içinde kullanılan kişisel bakım ürünü sayısı 15.6 ± 7.7 olarak bulunmuştur. Kişisel bakım ürünü kullanımı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır ve kullanılan ürün çeşitleri ırk ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir (Llanos ve diğerleri, 2023).

1960'lı yıllara kadar, kozmetiklerin her zaman vücut yüzeyinde kalacağına inanılmakta olduğu için güvenlik kaygısı olarak sadece lokal etkiler meydana gelebileceği düşünülmüştür. Zaman içinde toksikoloji bilimi ve toksisite konusunda farkındalığın artmasıyla 1960'larda ve 1970'lerde, kozmetik güvenlik değerlendirmesi için duyarlılık, fototoksisite, ışığa duyarlılık ve klinik güvenlik testleri gibi ilave yaklaşımlar geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalar, topikal olarak uygulanan bazı maddelerin insan cildine nüfuz edebileceği ve insanda sistemik maruziyet oluşturabileceğini göstermiştir. Bu durum, kozmetik ürün bileşenlerinin perkütan penetrasyon potansiyeline ilişkin testlerin geliştirilmesinin yanı sıra, potansiyel sistemik toksisitelerinin araştırılmasına da yol açmıştır (Bocca ve diğerleri, 2014).

Kozmetik ürünlerde sık kullanılan formaldehit, fitalat, paraben, sodyum lauril sülfat (SLS), sodyum lauril eter sülfat (SLES), parafin, benzofenon, etanolamin, 1,4-dioksan, fenilenediamin, rezorsinol, silikon, kömür katranı, alüminyum (Al), triklosan, etilen oksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), parfüm, başta kurşun ve cıva olmak üzere ağır metaller gibi pek çok kimyasal maddenin toksisitesi değerlendirilmiştir (Çağlar ve Saral, 2014; Öztürk, 2021). Kozmetik ürünlerde bulunan temel toksik bileşenler ve toksik etkileri Çizelge 2.1'deki gibidir.

Kozmetiklerin formülasyonunda yer alan bileşenlerin çoğu %1 veya daha yüksek oranda kullanılmaktadır; ancak çeşitli nedenlerden dolayı ürün içerisinde daha düşük oranlarda olan birçok bileşen de kontaminant (bulaşan) olarak bulunabilmektedir. Kontaminantlar, üretim prosesi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkabilirken, üretim ekipmanları aracılığıyla bitmiş ürüne taşınabilmekte veya kullanılan ham maddelerde bulunan impüritelerden de kaynaklanabilmektedir (Bocca ve diğerleri, 2014).

Çizelge 2.1. Kozmetiklerde bulunan majör toksik içerikler

İçerik	Ürün	Amaç	Toksik Etki
Butil hidroksi anisol (BHA) ve Butil hidroksi toluen (BHT)	Nemlendiriciler	Anti-oksidan	Endokrin sistemde bozukluk Kanser
Dietanolamin (DEA)-ilişkili malzemeler	Nemlendiriciler Şampuan	Sulu kısmı koyulaştırıcı	Kanser
Parabenler	Vücut losyonları Islak mendiller	Koruyucu	Endokrin sistemde bozukluk Göğüs kanseri
Koku	Neredeyse tüm kozmetikler	Güzel koku	Lenf sistemi tıkanıklıkları Endokrin sistemde bozukluk Organ sistem toksisitesi
Talk	Göz farı Allık Bebek pudrası Deodorant Yüz pudrası	Emici (absorban)	Akciğer tümörü Yumurtalık kanseri
Formaldehit	Tırnak ürünleri Saç boyası Takma kirpik yapıştırıcıları Şampuanlar	Koruyucu	Kanser
Fitalatlar	Koku Parfümler Deodorantlar Losyonlar	Çözücü ve sabitleyiciler Denatüran	Baş ağrısı Astım Cilt iltihabı Endokrin sistemde bozukluk Karaciğer/ Böbrek/ Akciğer hasarı Kanser
Pb	Ruj Saç boyası	Kontaminantlar	Kanser Nörotoksisite
Hg	Maskara Bazı göz damlaları	Kontaminantlar	Allerjen Beyin gelişimini engelleyici
SLS SLES	Köpüren kozmetikler (şampuan, temizleyici sabun gibi)	Yüzey aktif madde	Göz ve cilt tahrişi Depresyon Karaciğer hasarı Kanser
Toluen	Tırnak cilası Saç boyası	Çözücü Renklendirici ajan	Üreme ve gelişme bozuklukları Karaciğer ve böbrek hasarı
Oksibenzon	Güneş kremi	UVB ışınlarından koruma	Temas alerjileri ve foto alerjiler Endokrin sistemde bozukluk Organ sistem toksisitesi
p-fenilendiamin	Saç boyası	Renklendirici ajan	Cilt tahrişi, Karaciğer toksisitesi Doğum kusurları Kanser

(Stanly ve Asha, 2020)

İmpüriteler, iyi imalat uygulamaları (Good Manufacturing Practice; GMP) çerçevesinde teknik olarak kaçınılması mümkün olmayan; doğal ya da sentetik bileşenlerden, üretim sürecinden, depolamadan veya ambalajdan kaynaklanan, yasaklı bir maddenin bir üründe

istemeden (kazara) bulunması durumu olarak tanımlanır. Kozmetiklerde tespit edilen impüritelere kimyasal gruplara göre sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

- Bisfenoller
- Fitalatlar
- Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
- Organoklorlu pestisitler ve piretroidler
- Alerjenler
- Poliklorlu bifeniller
- Kalıntı çözücüler
- Dioksinler
- Uçucu organik bileşikler
- Alkali metaller
- Halojenler
- Ametaller
- Toprak alkali metaller
- Geçiş metalleri
- Zayıf metaller
- Yarı metaller (metalloidler)
- Ağır metaller (Couture, Guillemine ve Pirnay, 2023).

Pek çok sektörde olduğu gibi, kozmetik endüstrisinde de yer alabilen en önemli impürite ve rezidüler (kalıntılar) arasında ciddi toksik etkilerinden dolayı ağır metaller dikkat çekmektedir. Kozmetik ürünlerde bulunan ağır metaller ham madde veya üretim prosesi kaynaklı istenmeyen impüritelere olabileceği gibi, geçmiş yıllarda bu metallerden bazılarının temel ürün bileşeni olarak kullanıldığı da bilinmektedir (Alsaffar ve Hussein, 2014).

2.1.1.Kozmetiklerde ağır metaller

Tarihsel olarak kozmetikler 6.000 yıl önce kullanılmaya başlanmış ve kullanımı tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Eski Mısır'da bulunan kayıtlar, kurşun açısından zengin siyah pigmentleri (Kohl) içeren kozmetiklerin göz bölgesine uygulandığı gözlenmiştir. Kurşun cilt ile temas ettiğinde, vazodilatasyon ve sitotoksik özelliklere sahip olup makrofajların aktivasyonu ile immün sistemi aktive edebilen gaz halindeki nitrik oksiti serbest bırakmaktadır (Draeos, 2015). Mısırlılar tarafından kullanılan pigmentli kurşun bazlı

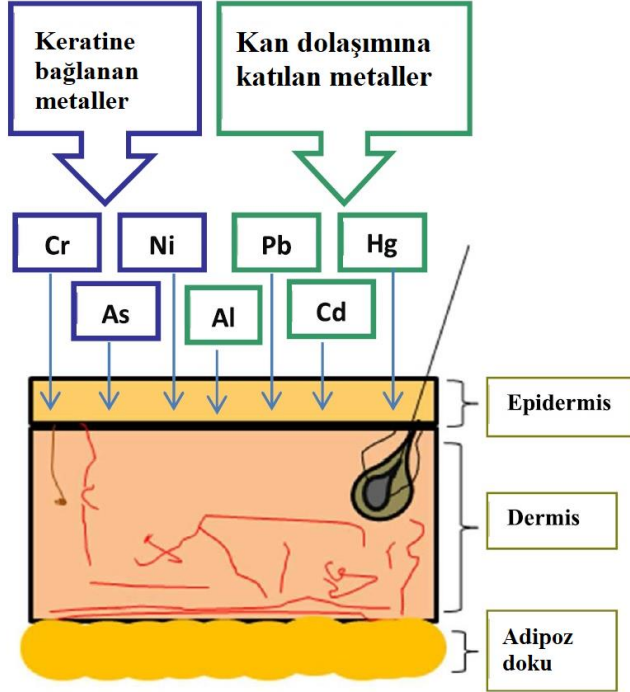
kozmetikler, kozmetik kullanımı komplikasyonlarının en eski kanıtı olarak nitelendirilmektedir. Daha sonra, kırmızımsı renklerini cıva sülfürden (HgS) alan rujlar ve allıklar ortaya çıkmıştır. Organizmaya zarar verebilecek bir diğer toksik bileşik ise Yunanlılar ve Romalılar tarafından kimyasal tüy dökücü solüsyonlarda kullanılan arseniktir (Pereira ve Pereira, 2018).

Cildin fizyolojisi ve bileşenleri hakkındaki bilgilerin gelişmesiyle birlikte ilaç endüstrisi, kozmetik üretimi için yeni prensiplere ve araçlara yatırım yapmaya başlamıştır. Dolayısıyla, ürün kullanımında güvenliğin sağlanması için kozmetiklerde kalite kontrol testlerinin yapılması ve gerekli durumlarda güncellenmesi gerekmiştir. Dünya çapında yasal düzenlemelerde yer alan birçok kurum, kozmetiklerin güvenliği, kalite kontrolü ve ticari faaliyetlerinin düzenlenmesi için çalışmaktadır. Kozmetiklerin üretiminde uyulması gereken kurallar ve kalite kontrol testleri belirli olmasına rağmen, bu düzenleyici mekanizmalar tam olarak etkili değildir; çünkü olumsuz etkiler kozmetik tüketici popülasyonlarda halen devam etmektedir (Pereira ve Pereira, 2018).

Hükümet ve endüstri otoriteleri, çok çeşitli kozmetik ürünlerde potansiyel impüriteler olarak tanımlanan, kanser, nörotoksisite ve üreme problemlerine kadar uzanan sağlık sorunlarına neden olan endüstriyel kimyasalları tanımlamaktadır. Kozmetik proses zincirine girebilecek istenmeyen bileşenlerinden biri de metallerdir (Bocca ve diğerleri, 2014).

Ağır metaller çevrede doğal olarak bulunur ve eser miktarlarda ham maddelere de bulaşabilir (Massadeh ve diğerleri, 2017). Örneğin pamuk tohumu yağları ve pirinç türevleri gibi bitki kaynaklarından türetilen çeşitli bileşenler kontaminant olarak kurşun ve cıva gibi metalleri içerebilmektedir. Bazı metaller ise kozmetik endüstrisinde renklendirici olarak kullanılmaktadır. Örneğin krom, göz farı ve allıklarda renklendirici olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak, kırmızı renkli kozmetiklerde kullanılan D&C Red 6 gibi bazı renklendirici katkı maddeleri, arsenik, kurşun ve cıva metalleri ile kontamine olabilmektedir. Tüketicilere bir koruma düzeyi sağlamak amacıyla bazı ülkeler, kozmetik ürünlerin üretiminde metallerin "teknik olarak önlenabilir" kabul edilebileceği limitler getirmiştir; fakat dünya çapında tek ve etkili bir regülasyon bulunmadığından, renkli kozmetikler, yüz ve vücut bakım ürünleri, saç kozmetikleri ve bitkisel kozmetikler gibi bazı kozmetik ürünler, formülasyonlarında bu ağır metalleri nispeten yüksek miktarlarda içerebilmektedir. Bu elementler ciltte ve iç organlarda birikerek topikal (temel olarak kontakt dermatit) ve sistemik (sistemik alerjik

dermatit) olarak sınıflandırılabilir toksik etkilere neden olabilmektedir (Bocca ve diğerleri, 2014; Pereira ve Pereira, 2018).



Şekil 2.1. Ciltte metal birikimi ve absorpsiyonunun şematik gösterimi (Borowska ve Brzóska, 2015)

Kadmiyum, kurşun, arsenik ve cıva gibi bilinen önemli toksik özelliklere sahip ağır metaller bu konuda dikkat çekmektedir. Vücutta biriken ağır metallerin zamanla: nörolojik ve gelişim bozuklukları, üreme sisteminde bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, iskelet, kas, immun sistem, gastrointestinal (mide-bağırsak) sistemde bozukluklar ve renal (böbrek) problemleri, baş ağrıları, akciğer, cilt ve yumuşak doku hastalıkları ve kanserin yanı sıra kırılğan saçlar ve saç dökülmesi gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir. Bazıları endokrin bozucular olarak tanımlanırken, diğerleri solunum toksinleridir. Kadınlar tarafından yaygın olarak kullanılan kozmetik ürünlerde ağır metallerin bulunduğu bilinmektedir. Vücut ve saç kremlerinde bulunan kadmiyum, dermal temas yoluyla vücuda emilip böbreklerde ve karaciğerde depolanmasının yanı sıra hemen hemen tüm dokularda bulunabilmektedir. Ayrıca, bakır, çinko, nikel ve demir gibi esansiyel metaller yüksek konsantrasyonlarda vücuda alındığında toksik etkiler yaratabilir. Oral maruziyet, ağız içi ve çevresinde kullanılan kozmetiklerle olabileceği gibi, ağır metal impüriteleri içeren kozmetiklere maruz kaldıktan sonra elden ağıza temas yoluyla da meydana gelebilmektedir. Kozmetik ürünlerin çoğu doğrudan cilde uygulandığından dermal maruziyetin en önemli

maruziyet yolu olması beklenmektedir (Alsaffar ve Hussein, 2014; Massadeh ve diğerleri, 2017; Volpe ve diğerleri, 2012). Kozmetiklerde bulunabilen ve toksik özelliklere sahip olan başlıca metallerin dermal ve sistemik etkileri aşağıda her element için özetlenmiştir.

Antimon

Antimon, cevherlerinin çıkarılması, işlenmesi ve antimon metali, alaşımları, antimon oksit ve antimonun diğer maddelerle kombinasyonlarının üretimi sırasında çevreye karışmaktadır. Çevrede bulunan antimonun çoğu, demir, manganez (Mn) veya alüminyum içeren parçacıklara güçlü bir şekilde bağlanarak toprakta veya sedimentte kalmaktadır. Kozmetiklerde ise bu metal esas olarak rujlarda, göz kalemlerinde ve yüz pudralarında bulunmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer; IARC) sınıflandırmasına göre, antimon trisülfür karsinojen olmadığını gösteren Grup 3'te; antimon trioksit ise insanlarda muhtemel karsinojen olarak sınıflandırılan Grup 2B'de yer almaktadır. Antimon inhalasyon yoluyla ve oral yolla vücuda alındığında, toksisitenin birincil hedefleri; kalp (EKG'de değişiklikler), gastrointestinal sistem (mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal, anoreksiya), kas-iskelet sistemi (miyalji, artralji), karaciğer (alanin ve aspartat aminotransferazlarda artışlar), pankreas (serum amilaz seviyelerinde artış) ve sinir sistemi üzerinedir (baş ağrısı, baş dönmesi) (ATSDR, 2019; Pereira ve Pereira, 2018).

İşyerlerinde inhalasyon yoluyla antimon dumanına maruz kalmanın, dermatoz ve cilt lezyonlarına neden olduğu rapor edilmiş olsa da, dermal absorpsiyonu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İn vitro perkütan bir çalışmada insanda dermal yolla antimon trioksitin %0,26'lık bir absorpsiyon yüzdesine sahip olabileceği öne sürülmüştür. Sülfür formundaki antimon allık ve kaş boyası gibi kozmetiklerde kullanılmıştır ve antimon sülfid azaldığında yerini kurşun sülfid ve kurşun oksit almıştır. Diğer antimon bileşikleri vermilyon (parlak kırmızı), sarı veya mavi pigmentlerde kullanılmaktadır. 1223/2009 sayılı Yönetmelik (EC) ve 76/768/EEC sayılı Direktif, antimon ve tuzlarının kozmetiklerde kasıtlı olarak kullanılmasını yasaklamasına rağmen, ürün safsızlığı olarak bulunması yasaklanmamıştır. Bazı ülkeler, kozmetiklerde impürite olarak izin verilen maksimum antimon miktarını tanımlamak için ulusal düzenlemeleri benimsemiştir (Bocca ve diğerleri, 2014). Ülke otoritelerin belirledikleri limit değerler hakkında daha sonraki bölümlerde detaylı bilgi verilecektir.

Arsenik

Arsenik, yerkabuğunda bulunan, doğal olarak oluşan bir elementtir ve çevrede genelde elementel (metalik, As^0) arsenik olarak değil de; oksijen (O_2), klor (Cl_2), kükürt (S) gibi diğer elementlerle birleşmiş olarak bulunur. Bu elementlerle birleşen As, inorganik As olarak adlandırılır. Karbon ve hidrojenle birleşen arsenik ise organik arsenik olarak bilinir. Arsenik, toprakta ve minerallerde doğal olarak oluşması nedeniyle rüzgarla savrulan tozdan kaynaklı olarak havaya, suya ve toprağa, akıntı/sızıntı nedeniyle de suya karışabilmektedir. Ayrıca, tekstil, koruyucular ve pigmentler gibi çeşitli ürünlerde kullanılmakta ve hava koşulları, kömür yakma, eritme, pestisit kullanımı gibi yollarla çevreye salınmaktadır (ATSDR, 2007).

Arsenik dört oksidasyon seviyesinde bulunabilir: -3 , 0 , $+3$ ve $+5$. Arsenit; $As(III)$ ve arsenat; $As(V)$, sırasıyla indirgeyici ve oksijenli koşullar altında baskın oksidasyon seviyeleridir. İnsan vücudunda inorganik arsenik bileşikleri $As(III)$ ve $As(V)$ 'a dönüşmektedir. Vücuda giren $As(V)$, hızla $As(III)$ 'e dönüştürülür. İnorganik arsenik bileşiklerinden arsenik trioksit, sodyum arsenit ve arsenik triklorür en yaygın üç değerlikli bileşikler iken; arsenik pentoksit, arsenik asit ve arsenatlar (örneğin kurşun arsenat ve kalsiyum arsenat) en yaygın beş değerlikli bileşiklerdir. Yaygın organik arsenik bileşikleri arasında arsanilik asit, metilarsonik asit, dimetilarsonik asit (kakodilik asit) ve arsenobetain bulunmaktadır (IARC, 2012).

Arseniğin toksisite derecesi temel olarak formuna (inorganik veya organik) ve oksidasyon seviyesine bağlıdır. Genel olarak inorganik arseniklerin organik arseniklerden daha toksik olduğu düşünülmektedir. $As(III)$ türleri, hem daha yüksek kimyasal reaktivitesi nedeniyle hem de hücrelere daha kolay girmesi nedeniyle $As(V)$ türlerinden daha toksik ve biyoaktiftir. Cilt, solunum, kardiyovasküler, bağışıklık, genitoüriner, üreme, gastrointestinal ve sinir sistemleri dahil olmak üzere birçok farklı organ sistemi arsenikten etkilenmektedir. Arsenik ve inorganik arsenik bileşikleri için IARC sınıflandırması Grup 1 (insan karsinojeni) iken, organik arsenik bileşikleri olan dimetilarsonik asit (DMA) ve monometilarsonik asit (MMA) Grup 2B (muhtemel insan karsinojeni) olarak sınıflandırılmıştır. Arsenobetain ve diğer organik arsenik bileşikleri insan vücudunda metabolize edilmediği için insan karsinojeni olarak sınıflandırılmamıştır (Grup 3) (IARC, 2012; WHO, 2001)

Arsenik, hem inhalasyon hem de oral yolla maruz kalmada, insan karsinojenidir. İnhalasyon yoluyla maruz kalmada birincil tümör türleri solunum sistemi kanserleridir, ancak birkaç çalışmada karaciğer, cilt ve sindirim sistemi dahil olmak üzere diğer bölgelerdeki tümör vakalarının insidansındaki artışa dikkat çekilmiştir. Oral yolla kronik olarak maruz kalan insanlarda cilt tümörleri en sık görülen kanser türüdür. Cilt kanserine ek olarak, arsenik maruziyetinin aynı zamanda mesane, akciğer ve daha az ölçüde karaciğer, böbrek ve prostat tümörlerinin riskini de artırdığını gösteren çok sayıda vaka raporu ve epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (ATSDR, 2007).

Arseniğin, saç ve tırnaklar gibi keratince zengin yapılara ve cilde belirgin bir afinitesi vardır ve advers etkileri arasında çeşitli cilt döküntüleri, saç dökülmesi ve tırnaklarda çatlakların yanı sıra cilt kanseri de bulunabilir. Dermal yolla maruziyetin boyutunu belirlemek amacıyla yapılan araştırmalar 1990'lı yıllarda başlamıştır ve bu çalışmalara göre dermal alımın sınırlı olması beklenmektedir. Kozmetiklerde ise bu metal temel olarak yüz pudraları ve cilt kremlerinde bulunmakla birlikte, göz farı ve ruj gibi makyaj ürünleri, saç ve duş ürünleri ve cilt beyazlatıcı kremlerde de tespit edilmiştir (Bocca ve diğerleri, 2014; Pereira ve Pereira, 2018).

Kadmiyum

Kadmiyum yer kabuğunda bulunan, genellikle çinko, kurşun ve bakır cevherleriyle ilişkili ve aynı zamanda okyanus suyunun doğal bir bileşeni olan bir metaldir. Kadmiyumun çevreye doğal emisyonları volkanik patlamalardan, orman yangınlarından, deniz tuzu aerosollerinin oluşmasından veya diğer doğa olaylarından kaynaklanabilir. Demir dışı metal madenciliği, fosfatlı gübrelerin üretimi ve kullanılması, fosil yakıtların yakılması ve atıkların bertarafı ise temel antropojenik kadmiyum kaynaklarıdır. Kadmiyum suda yaşayan organizmalarda ve tarımsal ürünlerde birikebilir. Kadmiyumun piller, pigmentler, metal kaplamalar ve plastikler dahil olmak üzere birçok kullanım alanı vardır (ATSDR, 2012).

Mesleki kadmiyum maruziyetinin tehlikelerinin fark edildiği 1950'li yılların başlarından bu yana, kadmiyum maruziyetinin insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında toksik etkilerine ilişkin birçok araştırma yapılmıştır. Kadmiyumun toksikolojik özellikleri, araştırılan çeşitli kadmiyum tuzları ve oksitleri için benzerdir, ancak absorpsiyon ve dağılımdaki farklılıklar farklı etki seviyelerine yol açmaktadır (ATSDR, 2012).

Kadmiyum, renk verici özelliğinden dolayı kozmetik sanayisinde renk pigmenti olarak kullanılmaktadır. Kozmetiklerde kadmiyumun varlığı eser miktarda olabilmesine ve dermal yolla absorpsiyon vücuda girişte önemli bir yol olmamasına rağmen, kadmiyumun yavaş salınımı insan vücudu için zararlı etkilere neden olabilir (Bocca ve diğerleri, 2014). Düşük düzeyde kadmiyuma kronik maruz kalma aynı zamanda kemik kırılabilirliğine ve bunun sonucunda kemik kırıklarına neden olabilir. Kadmiyum yaygın olarak saç kremlerinde, rujlarda ve cilt kremlerinde bulunur (Pereira ve Pereira, 2018).

IARC'a göre, kadmiyum ve bileşikleri uzun süreli maruziyet durumunda insanlar için karsinojendir (Grup 1). Japonya'nın Toyama şehrinde uzun süreli kadmiyum maruziyeti sonucunda görülen itai-itai hastalığı renal tübüler fonksiyon bozukluğu, osteomalazi ve anemiye neden olmaktadır. Aynı zamanda kadmiyuma uzun süreli maruziyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığına da yol açmaktadır (Buluz ve Başpınar, 2024; Mostafaii ve diğerleri, 2022).

Nikel

Nikel, gümüşü beyaz renkte bir metal olup yer kabuğunda doğal olarak bulunan kimyasal bir elementtir. Dayanıklılığı, korozyona karşı direnci ve yüksek sıcaklıklara dayanma yeteneği nedeniyle birçok alanda kullanılmaktadır. Bu sebeple, diğer birçok uygulamanın yanı sıra, metal paralardan mücevherlere, ısı eşanjörlerinden (ısı değiştirici) pillere ve seramik renklendirmeye kadar yaygın olarak kullanılmaktadır. Nikelin çevrede kalıcılığı ve kayalarda, toprakta ve suda doğal olarak bulunması, pigmentlerde ve kozmetik endüstrisinde kullanılan diğer ham maddelerde oluşumuna neden olmaktadır (ATSDR, 2024b).

IARC'na göre nikel ve bileşikleri, hava yoluyla vücuda alındıktan sonra insan solunum sisteminde karsinojen olarak kabul edilir; ancak dermal maruziyet yoluyla kansere yol açtığına dair bir kanıt yoktur (IARC, 1990; Mostafaii ve diğerleri, 2022). Dermal duyarlılık, nikelin kozmetik kullanımıyla ilgili ciddi bir etkisidir. Yama (patch) testlerinde tüm Avrupa'da en yaygın alerjen nikeldir. On bir AB ülkesinde nikel-alerjik kontakt dermatitin ortalama yüzdesi %20,6 olup, en yüksek pozitif oran (%27,4) İtalya'ya aittir (Uter ve diğerleri, 2012). Nikel, göz farı, yüz boyası, saç kremi ve ruj gibi kozmetiklerde yaygın olarak mevcuttur (Pereira ve Pereira, 2018).

Nikel alerjisinin gelişimindeki önemli değişkenler haptin konsantrasyonu, tek veya tekrarlanan uygulama ve bireyin immünolojik yanıtıdır (Fischer, Menné ve Johansen, 2005). Kadınlarda nikel karşı erkeklere göre daha fazla alerji gelişmektedir. Bu durumun, mücevherler, kozmetikler ve ev temizlik ürünleri yoluyla kadınların nikel daha fazla maruz kalmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Nikel maruziyetiyle ilgili yasalara bakıldığında, 1223/2009 sayılı Yönetmelik ve 76/768/EEC sayılı Direktif ile, nikel ve tuzlarının kozmetiklerde kasıtlı bileşenler olarak kullanılması yasaklanmıştır, ancak metal rezidüleri impürte olarak kabul edilmiştir. Buna uyumlu olarak, kozmetiklerdeki nikel impüriteleri için uluslararası standartlar mevcut değildir; WHO (World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü) ve US FDA (US Food and Drug Administration; ABD Gıda ve İlaç Dairesi) gibi kuruluşlar da kozmetiklerde nikelin varlığıyla ilgili limitler belirtmemiştir (Bocca ve diğerleri, 2014; Rezaeian ve diğerleri, 2025).

Kurşun

Kurşun, dünya çapında yaygın olarak bulunan, konsantre ve kolay erişilebilen kurşun cevheri yataklarında görülen bir elementtir. Kurşun bazlı boyalar, benzin ve kurşunla kirlenmiş tozlar tarihsel olarak kurşun maruziyetinin ana kaynakları olmakla birlikte pek çok başka maruziyet kaynağı da bulunmaktadır. Genel popülasyon ortam havası, yiyecekler, içme suyu, toprak ve tozlar yoluyla kurşuna maruz kalabilmektedir. Kurşun aynı zamanda akümülatörler, lehimler, çömlek sırları, kurşunlu kristal cam eşyalar, kozmetikler, mücevherler, ateşli silahlar ve mühimmat, eski balıkçılık kurşunları, lastik ağırlıkları, oyuncaklar, remediler ve şeker/gıda ambalajları gibi çeşitli diğer tüketici ürünlerinde de bulunmuştur (ATSDR, 2020).

Kurşunun insanlar için toksisitesi 2000 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. İlk epidemiyolojik çalışmalar, yüksek mesleki maruziyetlerle ilişkili toksisiteye odaklanmıştır. Ancak, düşük düzeyde çevresel maruziyetin özellikle çocuklar için advers etkilerine ilişkin artan bir farkındalık vardır. Kurşunun toksik etkileri her organ sistemi için detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Genel popülasyonda kurşun maruziyeti, inhalasyon yolunun da katkısıyla öncelikli olarak oral yolla meydana gelirken, inhalasyon yoluyla maruziyet partikül boyutuna bağlı olarak mesleki ortamlarda daha fazla önem kazanmaktadır. Ek olarak, organik kurşun bileşiklerine mesleki maruziyet, önemli bir maruziyet yolu olarak dermal absorpsiyonu da içerebilmektedir (ATSDR, 2020).

Kurşun, oral yolla büyük miktarlarda alındığında, sinir iletimi için önemli fonksiyonları olan hemoglobin ve kalsiyum kanallarının sentezine müdahale edebilmektedir. Nörotoksik etkilerinin yanı sıra infertiliteye, kadınlarda düşüklere ve ergenlik döneminin geç başlamasına neden olabilmektedir. Kurşunlu saç boyaları (kurşun asetat gibi) ve rujlar, göz kalemleri, güneş koruyucular, fondötenler, ojeler, dudak kremleri, diş beyazlatıcı macunlar ve saç kremlerinde inorganik formda bulunmaktadır ve cilt tarafından minimum düzeyde absorbe edilebilmektedir. (Çağlar ve Saral, 2014; Öztürk, 2021; Pereira ve Pereira, 2018). Cilt kurşuna maruz kaldığında, kurşun iyonları nitrik oksit gazı salınımını tetikler, bu da vazodilatasyon ve makrofaj aktivasyonu yoluyla bağışıklık sistemini harekete geçirmektedir (Draeos, 2015).

Kozmetiklerde kurşunun varlığı çok defa rapor edildiğinden dolayı Avrupa Birliği (AB) kozmetik kanunu 1976'dan bu yana kozmetiklerde kurşun ve kurşun bileşiklerini yasaklamıştır, ancak GMP koşulları altında eser miktarda kurşun bulunması kaçınılmazdır (Salve ve Sonwane, 2015).

Cıva

Cıvanın, oda sıcaklığında sıvı olan tek metal olması, düşük viskozitesi, yüksek yoğunluğu, mükemmel elektrik iletkenliği ve yansıtıcı yüzeyi gibi benzersiz fiziksel özellikleri çok sayıda uygulama için kullanılmasının nedenidir. Bununla birlikte, alkali piller, elektronik anahtarlar ve aydınlatma uygulamaları, fungusitler ve pestisitler, boyalar ve pigmentler, termometreler ve diğer bilimsel ve tıbbi cihazlarda kullanımlarının birçoğu yasaklanmış veya büyük ölçüde azaltılmıştır. Tarihsel olarak cıva bileşikleri aynı zamanda çeşitli endüstriyel işlemlerde ve ürünlerde (keçeleme ve patlayıcılar gibi) ve farmasötik ajanlar olarak (antibiyotikler ve diüretikler gibi) da kullanılmıştır. Klor-kostik soda (kloralkali), dişçilik ürünleri, elektronikler ve floresan aydınlatma üretim endüstrileri de cıvanın en yaygın kullanım alanları arasındadır (Clarkson ve Magos, 2006).

Cıva, doğal olarak kendiliğinden oluşan bir mineraldir ve hem doğal hem de antropojenik süreçlerle çevreye dağılmaktadır. Farklı değerlikli şekillerde ve çeşitli bileşik türleri halinde bulunabilmektedir. Cıva bileşikleri üç genel kategoriye ayrılır: (1) elementel cıva; (2) inorganik cıva bileşikleri (örneğin cıva klorür); ve (3) organik cıva bileşikleri (örneğin metil cıva). Her cıva sınıfı, farklı toksikokinetik ve toksikodinamik özelliklere sahiptir, dolayısıyla

toksisitesi değişmektedir. Genel popülasyon cıvanın her formuna maruz kalmakla birlikte, öncelikli maruziyet gıda yoluyla metil cıvaya (balık, deniz ürünleri, pirinç gibi) ve diş amalgamları nedeniyle elementel cıvaya (ATSDR, 2024a).

Çizelge 2.2. Cıva ve bileşiklerinin toksisitesi

	Elementel cıva	İnorganik cıva	Organik cıva
Temel maruziyet yolu	İnhalasyon	Oral	Oral
Kan-beyin bariyeri	Geçebilir	Geçemez	Geçebilir
Toksosite şekli	Akut zehirlenme	Akut zehirlenme	Kronik zehirlenme
Temel maruziyet kaynağı	Diş amalgamları	Cilt beyazlatıcı kremler	Kontamine deniz ürünleri (özellikle balık)
Akut maruziyet etkileri	Solunum, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler etkiler, böbrek hasarı ve gastrointestinal rahatsızlıklar	Sindirim sistemi etkileri, böbrek hasarı, kardiyovasküler etkiler ve cilt/göz etkileri	Nörotoksosite, solunum ve böbrek hastalıkları
Kronik maruziyet etkileri	Nörotoksosite, nefrotoksosite ve ağız boşluğuna etkileri	Nörotoksosite, sindirim sistemi etkileri veya böbrek yetmezliği	Merkezi sinir sistemi, gastrointestinal ve prenatal toksik etkiler, böbrek ve karaciğer hastalıkları
Akut dermal maruziyet etkileri	Eritematöz ve kaşıntılı cilt döküntüleri ve akrodiniyle (pembe hastalık) ilişkili olarak el ve ayak avuçlarında ciltte kızarıklık ve soyulma	İrritasyon, vezikülasyon, kontakt dermatit	Kontakt dermatit ve irritasyon

(Kern, Geier, Homme ve Geieri, 2020; Langford ve Ferner, 1999; Magos ve Clarkson, 2006; UKHSA, 2022; Wu ve diğerleri, 2024)

Cıva bileşiklerinin toksisitesi eski çağlardan beri bilinmesine rağmen, cıva bileşiklerine çevresel maruziyet ile ilişkili toksisite ancak 1950'lerde Minamata Körfezi'nde popülasyonun metil cıvaya maruz kalmasıyla fark edilmiştir (Ekino, Susa, Ninomiya, Imamura ve Kitamura, 2007). Cıva bileşiklerinin toksisite mekanizmaları çeşitlidir ve tüm hücreler için ortak olan hedefleri içermektedir. Bu hedefler arasında hücre içi kalsiyum homeostazisi, hücre iskeleti, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres, nörotransmitter salınımı ve DNA metilasyonu yer almaktadır. Cıvanın biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin çeşitliliğine katkıda bulunan faktörlerden biri, Hg^{2+} ve CH_3Hg^{2+} 'nın tiyolat anyonuna yönelik yüksek afinitesi ve Hg^{2+} ve CH_3Hg^{2+} S-konjugatlarının oluşumudur. Bu durum, cıvanın aktivite için fonksiyonel tiyol gruplarına bağlı olan enzimlere, taşıyıcılara ve

diğer proteinlere bağlanmasını ve yapılarını bozmasına neden olmaktadır. Tüm çeşitli mekanizmalar göz önüne alındığında, cıva bileşikleri çok sayıda hedefi olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir (ATSDR, 2024a).

Cıva içeren kozmetikler son yıllarda kronik cıva zehirlenmesinin ana kaynağı olmuştur. Cıvaya uzun süreli ve aşırı maruz kalma sonucunda vücutta biriktiği ve normal vücut fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. İnorganik cıva, kozmetiklerde bulunan cıvanın ana formudur ve en toksik olanıdır. Cildin cıvaya uzun süre maruz kalması hayati vücut organlarına zarar verebilmektedir. Cıvanın yaklaşık %80'i insan vücuduna girdikten sonra böbreklerde birikir; bu nedenle cıva zehirlenmesinden en çok etkilenen organ böbrektir ve tüm formları nefrotoksiktir (Bamidele ve diğerleri, 2023; Zhang ve diğerleri, 2023).

Cıva içeren kremler ve merhemler yüzyıllardır çeşitli enfeksiyonlar (örn. frengi), impetigo (bakteri kaynaklı oluşan bir cilt hastalığı), bit ve enflamatuvar cilt hastalıklarını (örn. sedef hastalığı) tedavi etmek için kullanılmıştır; ancak son zamanlarda cilt rengini açıcı olarak da kullanılmaya başlanmıştır (Ladizinski, Mistry ve Kundu, 2011).

Cıvalar, renk açıcı etkilerini sülfidril enzimlerinin veya merkaptanların inhibisyonu yoluyla göstermektedir. Bu etki, tirozinazın (melanin yolağındaki hız sınırlayıcı enzim) baskılanması ve melanogenezin azalmasıyla sonuçlanmaktadır. İnorganik cıva tuzlarının tirozinaz aktivitesi geri döndürülemez şekilde inhibe ettiği ve böylece pigmentasyonda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Cıva tuzlarının mide-bağırsak sorunlarına, kansere, hepatotoksisiteye, nefrotoksisiteye ve merkezi sinir sisteminde hasara neden olma riski vardır (Bamidele ve diğerleri, 2023).

2.1.2.Kozmetiklerde yasal düzenlemeler

Kozmetik ürünlerin kullanımının artması ve bileşiklerine daha uzun sürelerde ve sıklıkta maruz kalınmasıyla birlikte yan etkileri dünya çapındaki popülasyonda daha sık görülmeye başlanmıştır. Dünyanın her yerinde sonsuz gençlik arayışı içinde olan kadınlar ve erkekler, bu ürünlerin olası sağlık risklerini göz ardı ederek büyük miktarda kozmetik ürün kullanmaktadır; fakat kozmetik içerikleri de ortaya çıkan kirlетici maddelerdendir. Çevreye çeşitli yollardan, çoğunlukla su yoluyla karışıkları, deniz ve tatlı su ekosistemlerinin yanı sıra insanlar için de sağlık riskleri oluşturdıkları bilinmektedir. Böylece halk sağlığında

ticari amaçlı kozmetik ürünlerin güvenliğinin amaçlandığı bir tür sağlık gözetimini “kozmetovijilans” terimi temsil etmeye başlamıştır (Akhtar ve diğerleri, 2022; Ho, Abdullah, Hamsan ve Tan, 2017).

Dünya çapındaki çeşitli sağlık gözetim kurumları tarafından şart koşulmakta olan bazı kozmetik bileşenlerin kullanımına ilişkin kısıtlamalar, kısıtlama listesinde yer almayan herhangi bir bileşene izin verileceği anlamına gelmektedir. Kozmetik sektörü oldukça yaratıcı olduğundan ve ürünlerini sürekli iyileştirme arayışında olduğu için sürekli olarak kısıtlama listesinde yer almayan yeni içerikleri kullanmaktadır; fakat bu içerikler yeni potansiyel alerjenlerdir. İlaçların aksine, kozmetik ürünlerin güvenliğini değerlendirecek özel bir kurum, özel gereklilikleri içeren bir pazarlama izni, risk-fayda oranının değerlendirilmesi ve bir seriden diğerine süreklilik garantisi yoktur. Kozmetik ürünlerin kullanımıyla ilişkili sağlık riskleri, son dokuz yılda genel popülasyondaki kullanıcıların yaklaşık %12'sinin bir veya daha fazla kozmetik ürünle ilgili istenmeyen etkiler yaşaması sonucu ortaya çıkan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Akhtar ve diğerleri, 2022; Pereira ve Pereira, 2018).

"Saf Gıda ve İlaç Yasası" olarak da bilinen 1906 tarihli orijinal Gıda ve İlaç Yasası, gıdalar ve ilaçlar için renklendirici gıda katkı maddeleri içermesine rağmen kozmetik ürünleri kapsamamaktadır. Bu dönemlerde, makyajın "saygın" olduğu düşünülmemekte; losyonlar ve kremler doğal güzelliği arttırmak için pazarlanmaktadır ve şampuanlar, losyonlar, kremler ve hatta makyaj malzemeleri genellikle ev yapımıdır. Hiçbiri regülasyonlara tabi değildir ve hatta bazıları tehlikeli sayılmaktadır. Örneğin, 1860'larda cilt bakımı ve rengi için kullanılan bir kremin kurşun içerdiği bulunmuştur. Buna rağmen, kozmetik ürünlerini 1906 Yasası'na dahil edilme girişimleri başarısız olmuştur; çünkü kozmetikler (1) ekonomide küçük bir paya sahiptir; (2) nüfusun sınırlı bir kesimi tarafından kullanılmaktadır; ve (3) gereksiz görülmektedir. 1920'lere doğru film endüstrisinin kozmetik kullanımı ve kadınların işgücüne girmesi gibi dış etkiler ortaya çıktıkça, perakende mağazalarda ve güzellik salonlarında doğrudan satışı da dahil olmak üzere kozmetik ticaretinde değişiklikler görülmeye başlanmıştır.

Gıdaların, ilaçların ve kozmetiklerin düzenlenmesine ilişkin endişeler 1930'lara kadar devam etmiştir. O dönemde tamamen yasal olan iki kozmetik ürünü, düzenlemeye tabi olmayan kozmetik sorununa geniş çapta ilgi çekilmesine sebep olmuştur; (1) kullanımı kelliğe,

polinöropatiye ve felce neden olan tüy dökücü ürün bir fare zehiri olan talyum asetat içermekte; kullanımı ileri seviye dermatit, konjonktival ödem, kornea ülserasyonu ve körlüğe neden olan kirpikler için kullanılan bir ürün ise anilin boyası içermektedir. 1930'ların başlarında, Amerikan Tabipler Birliği Dergisi'nde (Journal of American Medical Association) bu ürünlerle ilgili birçok olumsuz olay rapor etmesi ile kozmetiklerin tüketici mevzuatına dahil edilmesine yetki veren kongrenin yapılması, 1938 Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası ile sonuçlanmıştır (Katz, Lewis, Spence ve Sadrieh, 2022; US FDA, 2018).

Kozmetik endüstrisi, kozmetiklerin güvenli üretimi için yönergeleri belirleyen 1938 tarihli ABD Gıda ve İlaç ve Kozmetik Yasası'na bağlıdır. Cilt, saç ve tırnakların süslenmesi ve bakımına yönelik ürünlere eklenen pek çok bileşen vardır. Bu bileşenler hastalıkların önlenmesi, sağlığın sürdürülmesi ve özsaygının korunmasıyla insan yaşamının kalitesini artıran karmaşık formülasyonların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Kozmetik endüstrisi düzenlenmiş olsa da, yalnızca temel yönergeler mevcuttur ve her bir formülasyon onay için sunulmamaktadır. Kozmetik sektörünün kontrolünde bazı ürünlere kurşun, cıva ve arsenik bulaştığının fark edilmesi de önemli rol oynamıştır. 1930'larda ağartıcı kremler olarak tanıtılan ve günümüzde cilt beyazlatıcı kremler olarak bilinen en yaygın kremlerden birinin cıva içerdiği ve bir diğerrinin arsenik içerdiği bulunmuştur (Draelos, 2012).

Kozmetiklerde kullanılan boya katkı maddeleri, antioksidanlar ve koruyucular gibi maddeler, yapılan düzenlemelerin sürekli geliştirilmesini gereken unsurlardandır. Oksidasyonun ve mikrobiyal kontaminasyonun engellenmesi ürünün raf ömrünü ve stabilitesini artırmaktadır. Bu katkı maddelerinden bazılarının zaman içinde kullanımının artmasıyla alerjik ve toksik etkiler görülmeye başlanmıştır. Sonuç olarak, bu maddelerin (örneğin, heksaklorofen, bitionol, halojenlenmiş salisilanilidler ve salisilanilidler) kullanımı yasaklanmıştır. Son yıllarda “doğal” ürünlerin kullanımının artması ve alternatif tıbbı dönüş, kozmetiklerin regülasyonu ile ilgili sorunları daha da karmaşık hale getirmektedir. “Doğal ürünler” yüzeysel olarak “güvenli” ürünlerle eşanlamlı gibi görünmekle birlikte, kozmetiklerde ve ilaçlarda “doğal”ın özel tanımı, gıdalardaki “organik” kadar belirsizdir. Örneğin birçok doğal alkaloit toksiktir; dolayısıyla "güvenli" ve/veya "etkili" bu tür bir tanımla eşanlamlı görülmemelidir (Millikan, 2001).

Avrupa Birliği (AB)

Kozmetikler ve içerikleri normal kullanım koşulları altında güvenli olmalı ve pazarlanmadan önce kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bitmiş ürünlerde güvenlik değerlendirmesi, bileşenlerin toksikolojik profili, kimyasal yapıları ve lokal ve sistemik etkiler yaratma potansiyelleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Kozmetiklerin ve içeriklerinin güvenlik değerlendirmesi yapılırken her ülkenin kendi yasal düzenlemeleri dikkate alınmalıdır. Kişisel bakım ürünleri ve kozmetiklerin güvenliğine ilişkin Avrupa düzenlemeleri 1976 yılında AB Kozmetik Direktifi ile uygulamaya koyulmuştur ve periyodik olarak güncellenmektedir (Nohynek, Antignac ve Toutain, 2010).

Kozmetik içeriklerin güvenlik değerlendirmesine ilişkin kılavuzlar AB Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi onayına sunulduktan sonra yayınlanmaktadır. Kılavuz Notları, 440/2008 sayılı Komisyon Tüzüğü'nde (EC) bildirilen toksikolojik test prosedürlerini içerir. Yayınlanan bu kılavuz, insan sağlığıyla ilgili farklı toksikolojik sonuçları değerlendirmek için gereken temel toksisite test prosedürlerini içerir ve uzun vadeli bilimsel anlaşmaların sonucu olarak uluslararası kabul görmektedir. 440/2008 sayılı Komisyon Tüzüğü (EC), hayvan deneyleri yapılmadan kimyasalların risk değerlendirmesine yönelik yeni (3R: azaltma, iyileştirme ve değiştirme) yöntemleri de içermektedir. 1223/2009 sayılı tüzüğün (EC) yalnızca bitmiş ürünler için değil, aynı zamanda kozmetik ürünlerin içerikleri için de valide edilmiş yöntemlerin kullanımını zorunlu kıldığı gerçeği göz önüne alındığında, kozmetik maddelerin ve kozmetik bitmiş ürünlerin güvenlik değerlendirmesine büyük önem verildiği görülmektedir (Bernauer ve diğerleri, 2023).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

Amerika'da 1938 tarihli ABD Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası kozmetik ürünlerin güvenliğinden sorumlu kurum olarak US FDA'ni tanımlamıştır. Bu yasanın hükümleri ABD'nde pazarlanan kozmetiklerin saflığını ve uygun etiketlenmesini sağlamaktadır. Bu tarihten itibaren bir süre FDA'nin gözetimi, değiştirilmiş veya eksik etiketlenmiş ürünlerle ilgi uyarı mektupları yayınlamakla sınırlı kalmıştır. Bunun en büyük sebepleri, kozmetik üreticilerinin ürünlerini yasal olarak kaydettirmek, advers etkileri FDA'ne bildirmek veya temel GMP kurallarına uyum göstermek zorunda olmamalarıdır. Dolayısıyla FDA'nin düzenleyici kapasitesini artırmak için belirli aralıklarla yeni öneriler yapılmıştır ve

programlar başlatılmıştır (Filley ve Woodruff, 2023; Nguyen, Bergfeld, Forman, Belsito ve Bologna, 2018).

Kişisel Bakım Ürünleri Konseyi 2008 yılında tüketicilere yönelik endüstriyel önlemleri daha da güçlendirmek amacıyla, sektördeki tüm şirketler için gönüllülük esasına dayalı olarak Tüketici Taahhüt Kuralları adı verilen bir program başlatmıştır. Bu kuralları imzalayanlar, ABD Kozmetik İçerik İncelemesi'nin tavsiyelerine uymayı, FDA Gönüllü Kozmetik Raporlama programına katılmayı, ürünlerini GMP'yla tutarlı bir şekilde üretmeyi ve ham maddelerinin ve bitmiş ürünlerinin güvenliğini kanıtlamayı kabul etmektedir. Dolayısıyla, programa katılan kozmetik üreticilerinin FDA tarafından denetlendiklerinde belirtilen koşulları yerine getirmesi gerekmektedir. Oldukça rekabetçi ve çok seçenekli bir sektör olması nedeniyle, kozmetik sektöründe ürün güvenliği ve kalitesinin artmasında bu tarz uygulamaların büyük etkisi olmuştur (Nohynek ve diğerleri, 2010).

Japonya ve Doğu Asya

Japonya'nın kozmetikler ve kozmetik içeriklerinin güvenliğine ilişkin düzenlemeleri, tüm sanayileşmiş ülkeler arasında en katı kurallara sahiptir. Kozmetik kategorilerinin tanımı ABD'nin tanımına benzese de, Japon regülasyonları ilaç benzeri (quasi-drug) olarak adlandırılan ek ürün kategorileri kozmetikler için belirlenmiştir. Saç boyaları, cilt beyazlatıcı ürünler, saç uzatıcılar ve saç dökülmesini önleyici maddeleri içeren bu ürün sınıfı, etkinlik ve güvenlik kanıtlarını da içeren bir kayıt sürecine tabi tutulmaktadır. Son yıllarda Çin, Güney Kore, Tayvan gibi diğer Asya ülkeleri de Japon modeline benzer kozmetik regülasyonları uygulamaya koymuştur (Nohynek ve diğerleri, 2010).

İlaç İşleri Yasası (Pharmaceutical Affairs Act)'na dayalı kozmetikler ve ilaç benzeri ürünler (quasi-drug) için düzenlemeler Japonya'da 1900'lü yıllarda başlatılmıştır. İyi kalite uygulamaları ve iyi vijilans uygulamalarını da kapsayacak şekilde periyodik olarak güncellenmiştir. Ayrıca, 1959 yılında kurulan Japonya Kozmetik Endüstrisi Birliği, tüketici güvenliğinin sağlanması ve kozmetik sektörünün geliştirilmesi konusunda aktif olarak çalışmaya devam etmektedir (JCIA, 2014).

Türkiye

Ülkemizde kozmetiklerle ilgili yasal düzenlemeye ve güvenilirlik değerlendirmesine yönelik hususlar, TİTCK tarafından hazırlanmış olan Kozmetik Ürünler Yönetmeliği ile belirlenmektedir. Regülasyonlar 3977 sayılı Kozmetik Kanunu'na istinaden 8/4/1994 tarihli ve 21899 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Kozmetik Yönetmeliği'nin yürürlüğe konulmasıyla başlamıştır. Yayımlanan bu yönetmelik, kozmetiklerin sınıflandırılması, üretim ve ithalat izni verilmesi, ambalaj bilgileri, kontrolleri ve tanıtımlarına ilişkin esasları, üretim yerlerinin taşınması gereken özellikleri ve kozmetik ürünlere ilişkin tedbirleri kapsamaktadır.

Kozmetik ürünlerle ilgili AB mevzuat uyumu kapsamında, 5324 Sayılı Kozmetik Kanunu ile 23/05/2005 tarih ve 25823 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Kozmetik Yönetmeliği 2005 yılında yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelik, AB Kozmetik Mevzuatının 76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 96/335/EC sayılı Komisyon Kararına paralel olarak hazırlanmıştır. Bu çerçevede 12/10/2006 tarih ve 26317 sayılı Resmi Gazetede, 26/04/2009 tarih ve 27211 sayılı Resmi Gazetede, 18/08/2012 tarihli ve 28388 sayılı Resmi Gazetede ve 01/04/2013 28605 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan “Kozmetik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik” ile AB Mevzuatında değişiklik yapan direktiflerin uyumu sağlanmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları ile ilgili kılavuz ilk defa 2015 yılında yayımlanmıştır ve bu kılavuz 2022 yılında güncellenmiştir. Kılavuzun amacı, kozmetik ürünlerin güvenli ve kaliteli bir biçimde üretilmesini sağlamak amacıyla üretim yerlerinde uygulanacak İyi Üretim Uygulamalarına ait usul ve esaslarla üretim yeri denetimlerine ilişkin standartları düzenlemektir.

Güncel olarak, 5324 Sayılı Kozmetik Kanunu ile 08.05.2023 tarihli ve 32184 Mükerrer sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Kozmetik Ürünler Yönetmeliğinin amacı insan sağlığının yüksek düzeyde korunmasını sağlamak üzere, piyasada bulundurulmuş kozmetik ürünlere ilişkin usul ve esasları düzenlemektir. Bu Yönetmelik, kozmetik ürünlere ilişkin 30/11/2009 tarihli ve (EC) 1223/2009 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü dikkate alınarak AB mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır (TİTCK, 2023).

Ağır metallerle ilgili yasal düzenlemeler

Kozmetiklerde bulunan tehlikeli madde gruplarından biri, başta kurşun, kadmiyum, nikel, arsenik ve cıva gibi toksik elementler olmak üzere ağır metallerdir. Kozmetiklerde bu toksik eser metallerin yanı sıra krom, demir, bakır ve kobalt gibi gerekli; ancak aşırı miktarlarda vücuda alındığında tehlikeli olan elementler de bulunabilmektedir. Ayrıca bazı kozmetik ürünler hafif metal olarak sınıflandırılan alüminyum içermektedir. Metallerin insan sağlığına zararları nedeniyle kozmetik ürünlerdeki içeriği bazı ülkelerin yönetmelikleriyle yasaklanmış veya kısıtlanmıştır; ancak birçok ülkede bu konuda bir düzenleme bulunmamaktadır (Borowska ve Brzóska, 2015).

Topikal kozmetik preparatlar doğrudan cilt üzerinde etkili olabileceği gibi dolaylı olarak sistemik dolaşım yoluyla cilde nüfuz ederek de etki gösterebilmektedir. Bu nedenle ağır metal kontaminasyonunun zararlı sonuçları vücudun farklı organlarını etkileyebilmektedir. Belirli metallerin kozmetik ürünlerin içeriğinde kullanması çoğu ülke tarafından yasaklanmış olmasına rağmen, kozmetiklerde impürite olarak bulunabilmektedirler. Kozmetiklerde izin verilen ağır metallerin limitlerine ilişkin uluslararası bir anlaşma yoktur, her ülkenin kendi regülasyonları mevcuttur. Her ülke farklı teknikler kullanarak yasal limitleri (Çizelge 2.3) tanımlamaktadır (Almukainzi ve diğerleri, 2022; Navarro-Tapia ve diğerleri, 2021).

Avrupa Birliği mevzuatı, kozmetik ürünlerde bulunması yasak olan 1200'ün üzerinde çeşitli toksik madde tanımlamaktadır. Bunlar arasında kurşun, kadmiyum, arsenik, nikel ve cıva gibi özellikle insan sağlığı açısından tehlikeli olan metaller bulunmaktadır (Borowska ve Brzóska, 2015; Đogo-Mračević ve diğerleri, 2023; EU, 2009).

Kozmetiklerde ağır metallerle ilgili regülasyonları olan bazı ülkelere bakıldığında; Almanya'daki limitler, risk bazlı bir yaklaşım yerine, teknik olarak önlenebilecek seviyelere dayanmaktadır. Almanya'da, Tüketici Koruma ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi (BVL; Bundesvereinigung Logistik; Federal Almanya Lojistik Birliği), kozmetikler, tütün ürünleri, gıdayla temas eden malzemeler için Federal Devlet tarafından yapılan izleme sürecini koordine etmekten ve risk yönetiminden sorumludur. Alman Federal Hükümeti, çeşitli kozmetik ürünlerdeki ağır metal içeriğinin arka plan düzeylerini (background levels) belirlemek için analizler gerçekleştirmiştir. Yapılan çalışmalara göre, kozmetik ürünlerde

Çizelge 2.3'te verilen değerlerin üzerindeki ağır metal düzeylerinin teknik olarak önlenabilir olduğu belirlenmiştir; bu nedenle, ağır metal impüritelerinin limitleri normal arka plan düzeylerinin üzerinde kalan rakamlarla sınırlanmıştır (Al-Dayel, Hefne ve Al-Ajyan, 2011).

Kanada Sağlık Bakanlığı, ağır metal impürite limitlerinin belirlenmesinde Almanya ile benzer bir yaklaşım benimsemiştir ve kozmetiklerdeki impüritelerin teknik olarak mümkün olduğu ölçüde azaltılması gerektiğini savunmuştur. Kanada Sağlık Bakanlığı Ürün Güvenliği Laboratuvarı'nda, Kanada'da satılan bir dizi kozmetik ürün üzerinde gerçekleştirilen ağır metal analizi sonuçlarının incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucu Çizelge 2.3'te verilen limitler belirlenmiştir (HC, 2012).

Almanya ve Kanada regülasyonlarından farklı olarak, ABD'de, kozmetiklerde kullanılan renklendirici katkı maddeleri için de ağır metal limitleri belirlenmiştir. Diğer kozmetik içeriklerinden farklı olarak renklendirici katkı maddelerinin FDA onayına sahip olması zorunludur. Onayın yanı sıra, ABD'de pazarlanan kozmetiklerde kullanılacaksa renklendirici katkı maddelerinin FDA tarafından sertifikalı seriler olması gerekmektedir (US FDA, 2022).

Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK 10.05.2016 tarihinde kozmetik ürünlerde “Ağır Metal Safsızlıklarına İlişkin Kılavuz”u yayınlamıştır. Bu kılavuza göre kozmetik ürünlerde sağlığa olumsuz etkilerin önlenmesi açısından öncelikli olarak dikkate alınması gereken ağır metaller kurşun, arsenik, kadmiyum, cıva ve antimon olarak belirlemiştir. Ağır metaller için belirlenen limit değerler kozmetik ürünler ve diş macunları için ayrı ayrı verilmiştir. Kozmetik ürünlerde, Çizelge 2.3'te verilen değerlerin üzerindeki ağır metal düzeylerinin teknik olarak önlenabilir olduğu belirlenmiştir (TİTCK, 2016).

İnsanlar ve hayvanlarda görülen ağır metal toksisitesi, hava, su ve gıdalar dahil olmak üzere çevremizde yaygın olan kirleticilere uzun süreli düşük veya yüksek düzeyde maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunların dışında kozmetikler ve hijyen malzemeleri gibi çok sayıda tüketici ürününün de insanlar için ağır metal maruziyeti kaynağı olduğu rapor edilmiştir. Ruj, göz kalemi ve göz farı gibi renkli kozmetikler, yüz ve vücut bakım ürünleri, saç kremi ve saç boyası gibi saç ürünleri, bitkisel kozmetikler, sabunlar, makyaj pudrası, şampuan, tıraş kremi gibi bir çok kozmetik üründe ağır metaller tespit edilmiştir (Borowska ve Brzóska, 2015; Pereira ve Pereira, 2018; Salve ve Sonwane, 2015).

Çizelge 2.3. Kozmetik ürünlerde izin verilen ağır metal içeriklerine ilişkin regülasyonlar (ppm)

Ülke(ler)	Kurşun	Arsenik	Kadmiyum	Cıva	Antimon	Nikel
Türkiye	20	5	5	1	10	-
Sırbistan	10	3	3	-	-	10
Almanya	2	0.5	0.1	0.1	0.5	10
Kanada	10	3	3	1	5	-
ABD*	10	-	-	1	-	-
GCC	10	3	3	3	5	-
Çin	10	2	5	1	-	-
ASEAN	20	5	5	1	-	-
Tayland	20	5	3	1	-	-
Hollanda	20	5	5	1	5	-

(ASEAN: Güneydoğu Asya Ülkeleri Birliği, GCC: Körfez Arap Ülkeleri İşbirliği Konseyi)

*ABD FDA tarafından kozmetiklerde kullanılan renklendirici katkı maddeleri için belirlenen limitler; kurşun, arsenik ve cıva için sırasıyla 20, 3 ve 1 ppm olarak belirlenmiştir (Axford ve diğerleri, 2023; Bund, 2017; Đogo-Mračević ve diğerleri, 2023; HC, 2012; Shree, Venkatesh ve Bose, 2022; TİTCK, 2016; US FDA, 2022).

Kozmetik ürünlerin kalitesi ve tüketiciler açısından güvenliği, kimyasal bileşimlerine bağlıdır. Belirlenen limit değerlerin üzerinde ağır metal içeren kozmetikler cilde zarar vermenin yanı sıra; cilde nüfuz edip kan-beyin bariyeri ve kan-plasenta bariyeri gibi bariyerleri geçebilmekte, organlara zarar verebilmekte, hücre ve DNA yapılarını bozabilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda hem ilaçlarda hem de kozmetiklerde kimyasal bileşime, ağır metallerin varlığına (kontaminasyonlar dahil) ve bunların dermal absorpsiyonuna daha fazla önem verilmektedir (Kicińska ve Kowalczyk, 2025).

Kozmetik ürünler arasında kullanımı gittikçe yaygınlaşan cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan ağır metal içeriği üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Cilt beyazlatıcı kremlerin üretiminde kullanılan (cıva) ve kirletici olarak bulunan ağır metallerin belirlenen limit değerlerin üzerinde pek çok ürün raporlanmıştır. Bu ürünlerin kullanımının giderek arttığı ve bu ürünlere erişimin kolaylaştığı (çevrimiçi satış) göz önüne alındığında, kalite standartlarını sağlamaları kullanıcılar açısından büyük önem arz etmektedir (Michalek ve diğerleri, 2019a).

2.2. Cilt Beyazlatıcı Kremeler

Cilt rengini açma, bazı toplumlarda yerleşik olan çok eski bir uygulamadır. Bu eski uygulamanın izleri 16. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Günümüzde halen Hindistan, Çin, Japonya ve Kore'nin de aralarında bulunduğu Asya ülkelerinde eşit ve açık ten tonu, güzellik

açısından oldukça önemli bir faktör olarak görülmektedir. Cilt beyazlatıcı ürünler, eşit ve açık bir cilt tonu oluşturmalarının yanı sıra, yaşlanma karşıtı olarak da kullanılmaktadır. Kozmetikte büyüyen en önemli pazarlardan biri olduğu göz önüne alındığında, cilt beyazlatıcı ürünler, klinik açıdan ön plana çıkmaktadır (Desmedt ve diğerleri, 2016).

Cilt beyazlatma hakkında küresel ilginin analiz edildiği bir çalışmada, 2022 yılında bu ürünler için küresel pazarın 8,8 milyar dolar olarak tahmin edildiği ve 2030 yılına kadar 15,7 milyar dolara ulaşarak büyümenin devam etmesinin öngörüldüğü belirtilmiştir. Bu sektörün hedef tüketicileri arasında dünya çapındaki satışların yaklaşık %80'ini oluşturan farklı ırklardan kadınlar yer almaktadır. Bu ürünler özellikle Afrika, Asya-Pasifik, Orta Doğu ve Karayipler gibi açık ten ve Avrupa merkezli güzelliğe kültürel olarak değer verildiği bölgelerde popülerdir. Bahsedilen toplulukların çoğunda ten rengi; sosyoekonomik statü, istihdam ve evlenilebilmek için etkili olan bir faktördür. Bu nedenle cilt beyazlatıcı ürünlere olan talebin artmasını ve ürünlerin hem yasal hem de yasa dışı satışını körüklemektedir (Arora ve Amin, 2024).

Cildin beyazlatılması çeşitli mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Bu amaçla kullanılan kimyasal ürünler, melanin konsantrasyonunu düşürerek hiperpigmentasyonunun azaltılması gibi mekanizmalarla cildin beyazlamasına neden olur. Cilt beyazlatıcılar, hiperpigmentasyondan kaynaklanan cilt bozukluklarının tedavisinde kullanılabilecek bir çeşit tedavi yöntemidir ve melanin sentezini engelleyebilirler. Melanin, melanositlerde üretilen bir pigmenttir. Tirozinaz, melanin üretiminden sorumlu anahtar enzimdir. Tirozinaz varlığında kompleks bir süreçte tirozinden sentezlenirler ve melanozomlarda paketlenildikten sonra ana epidermal hücreler olan keratinositlere göç ederler (Şekil 2.3). Bu pigment üretimleri normalden fazla olduğunda ya da dağılımları normal olmadığında ciltte hiperpigmentasyon gelişimine neden olmaktadır. Günümüzde cildin beyazlatılması, cildin fazla pigmentli kısımlarını iyileştirmeye yönelik en yaygın prosedürlerden biridir (Saeedi, Eslamifar ve Khezri, 2019).

Cilt beyazlatma ve cilt beyazlatıcılarda tehlikeli ve güçlü maddelerin kullanımı, cilt hastalıklarından diyabet, hipertansiyon ve böbrek hastalıkları gibi ciddi sistemik sorunlara kadar birçok advers etkiyle ilişkilendirilmiştir. Dermatit, steroid akne, cilt renginin solması, cilt kalınlığında değişiklikler (incelme), enflamatuvar bozukluklar, cıva zehirlenmesi ve eksojen okronozis gibi çeşitli advers sağlık etkileri bu sorunlar arasında yer almaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılındaki raporuna göre cilt beyazlatıcı ürünlerdeki advers etkiler içeriklerinde bulunan hidrokinon, kortikosteroid ve cıva gibi maddelerle ilişkilendirilmiştir. Yassı (skuamöz) hücreli karsinom gibi cilt kanserleri olan hastalarda uzun süreli cilt beyazlatıcı ürün kullanım öyküsü bulunmaktadır. Cilt problemlerine ek olarak bu ürünlerin kronik kullanımı, nefrotik sendrom, adrenal yetmezlik, Cushing sendromu, femur başı osteonekrozu ve yaşamı tehdit eden postoperatif adrenal kriz semptomlarıyla ilişkilendirilmektedir (Thant ve diğerleri, 2023).

Bahsedilen tüm advers sağlık etkilerine rağmen, porselen beyaz tenin küresel bir popülerlik kazanmasıyla birlikte cilt beyazlatıcı ürünlerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır (Ho ve diğerleri, 2017). Cilt beyazlatıcı ürünler, krem, jel, losyon ve sabun şeklinde satılan ve cilde uygulanan kozmetik türleridir. Birçok Afrika ve Asya ülkesinde ve bu ülkelerdeki bireylerin ikamet ettiği dünya çapındaki birçok büyük şehirde cilt beyazlatıcı ürünlerin kullanımı giderek daha da yaygınlaşmaktadır (Michalek, Liu, Benn ve Dos Santos, 2019b).

Senegal'de kadınların %60'ının, Mali'de %50'sinin, Gana'da %30'unun ve Nijerya'da %75'e kadarının düzenli olarak cilt beyazlatıcı krem kullandığı tahmin edilmekle birlikte diğer Afrika ülkelerinde de benzer oranlar görülmektedir. Bazı Asya ülkelerinde, Güney Kore ve Hindistan'da nüfusunun %40'ı ve Malezya'da %60'ı düzenli olarak cilt beyazlatıcıları kullanmakta, Filipinler'de aktif cilt hastalığı veya kozmetik nedenlerden dolayı günde ortalama 3 ila 4 hasta bu ürünleri talep etmektedir. Orta Doğu'da ise Suudi kadınların %43,3'ü, Ürdünlülerin %60'tan fazlasının cilt beyazlatıcı ürünleri kullandığı ve diğer Orta Doğu ülkelerinde bu ürünlerinin daha yüksek kullanımı olduğu tahmin edilmektedir (Pollock ve diğerleri, 2021).

Hiperpigmentasyon bozuklukları ve cilt beyazlatma tedavileri; dermatolojik, fizyolojik, psikolojik, ekonomik, sosyal ve kültürel açıdan toplumda önemli bir etkiye sahiptir. Cilt beyazlatıcı ürünler, melazma (melanositlerin aşırı melanin üretmesiyle karakterize bir durum) ve post-enflamatuvar hiperpigmentasyon gibi hiperpigmentasyon bozuklukları olan veya kozmetik nedenlerden dolayı daha açık ten isteyen kişiler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılan cilt beyazlatma ürünleri hidrokinon, topikal kortikosteroidler veya cıva içermektedir. Cildi beyazlatma konusunda gözle görünür etkinliklerine rağmen çok sayıda advers etkiyle ilişkilendirilmeleri, bu ürünlerin üretimi ve dağıtımına ilişkin regülasyonların yapılmasına yol açmıştır (Ladizinski ve diğerleri, 2011).

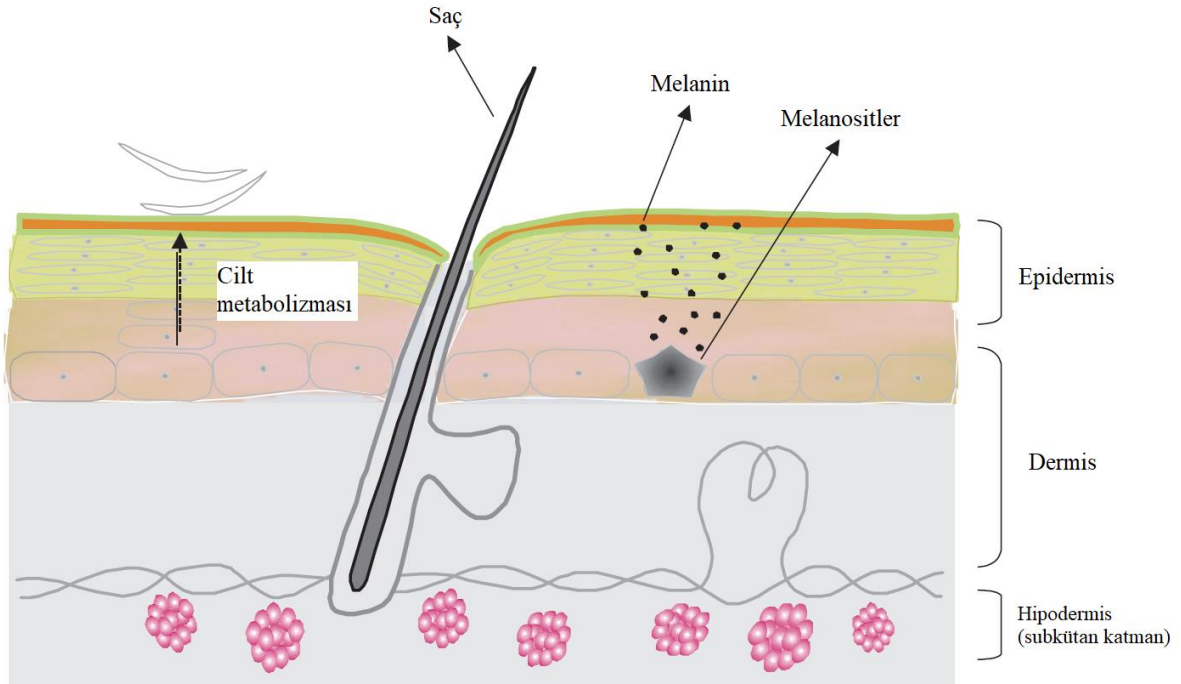
2.2.1.Cilt pigmentasyonu

Cilt rengi, cilt tipleri ve genetik yapı gibi iç faktörlerden ve güneş ışığına maruz kalma derecesi ve çevre kirliliği gibi dış faktörlerden etkilenmektedir. Cilt rengi, melanozomların miktarına ve ciltteki dağılım derecesine göre belirlenmektedir. Fizyolojik koşullar altında, pigmentasyon cildi zararlı UV'nin sebep olduğu hasarlara karşı koruyabilir. Aşırı melanin üretimi de, melazma, efelid (çil) pigmentasyonu ve post-enflamatuvar hiperpigmentasyon dahil olmak üzere bir takım estetik sorunlara neden olabilmektedir (Qian ve diğerleri, 2020).

Kortikosteroidler, hidrokinon ve aminomerkürük klorür gibi geleneksel farmakolojik ajanlar, melanosit olgunlaşmasının engellenmesi veya melanogenez sürecine müdahale edilmesi yoluyla cilt tonunu hafifletmektedir. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen ajanların tümü olmasa da çoğu, karıncalanma hissi, kontakt dermatit, irritasyon, yüksek toksisite ve duyarlılık gibi olumsuz etkilerle ilişkilidir (Qian ve diğerleri, 2020). Bahsedilen risklerden ötürü, tüm kozmetik ürünlerin insan sağlığı açısından güvenli olmasını gerektiren AB Kozmetik Yönetmeliği 1223/2009 ile bu ajanlar yasaklanmıştır. Buna rağmen, yasal olmayan bu ajanları içeren kozmetik ürünler halen AB pazarında bulunabilmektedir (Desmedt ve diğerleri, 2016).

Melanogenez

Melanin, cildin epidermal melanositleri tarafından sentezlenen ana pigmenttir. Hücresel düzeyde melanin sentezi oldukça özelleşmiş organellerde meydana gelir ve organel oluşumu, enzimlerin transferi ve sentezi, substratların, bakırın, proteinlerin ve kofaktörlerin regülasyonu ve yapısı, son aktivasyonun ve süreçlerin dinamik transformasyonu ve hızını da içeren mekanizmalarla regüle edilmektedir. Gözle görülür pigmentasyon, cildin dermis tabakasında bulunan melanositlerdeki melanin sentezi ve dağılımından kaynaklanmaktadır (Parvez ve diğerleri, 2006). Ciltte pigmentasyon oluşumu Şekil 2.2'de gösterildiği gibidir.

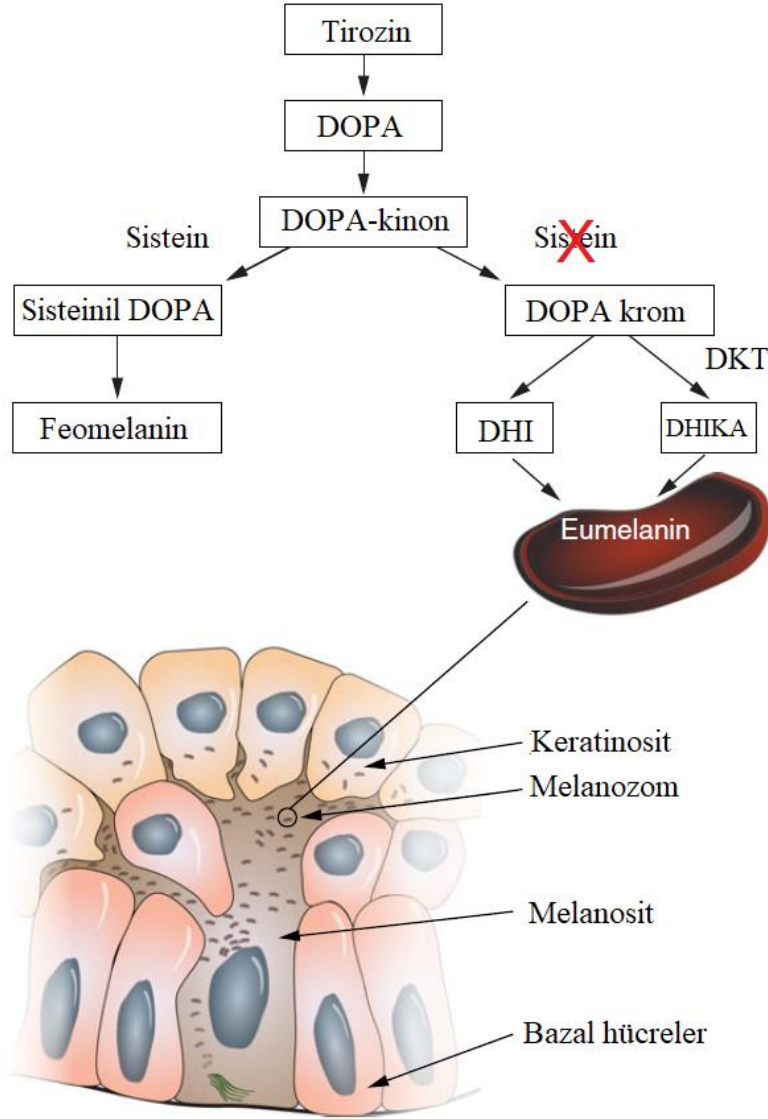


Şekil 2.2. Memeli derisinin üç ana katmanı (epidermis, dermis ve hipodermis) (Parvez ve diğerleri, 2006)

Melanogenez, melanin üretimiyle sonuçlanan ve melanozomlarda gerçekleşen bir dizi enzimatik ve kimyasal reaksiyonu içeren kompleks bir süreçtir. İki tip melanin bulunur: eumelanin ve feomelanin. Eumelanin koyu kahverengi-siyah renkte çözünmeyen bir polimerdir, feomelanin ise kükürt de içeren açık kırmızı-sarı renkte çözünür bir polimerdir. Hem eumelanin hem de feomelanin, sistein veya glutatyonun konjugasyonu ile oluşur (In ve diğerleri, 2023; Qian ve diğerleri, 2020).

Melanin, cilt rengini belirlemesinin yanı sıra hücre içi veya çevresel olarak üretilen oksidatif serbest radikalleri absorbe ederek zarar verici maddelere karşı koruma sağlar ve cildi UV radyasyonu da dahil olmak üzere iyonlaştırıcı radyasyondan korumaktadır. Ancak melaninin aşırı üretimi melazma, kloazma (gebelikte görülen hiperpigmentasyon formu; gebelik maskesi), akantozis nigrikans (kadifemsi yapıda hiperpigmentasyon formu), çil oluşumu, solar lentigo (güneş lekesi) ve melanom gibi yaşam kalitesini etkileyen ve kozmetik müdahale gerektirebilecek çeşitli hiperpigmentasyon bozukluklarına neden olmaktadır. Melanin ve onun oldukça reaktif ara ürünleri, melanom gelişimi, ilerlemesi ve ileri tedavide olumlu ve olumsuz bir role sahiptir. Bu nedenle melanogenez inhibisyon mekanizmalarının incelenmesi ve inhibitörlerinin geliştirilmesi ilaç ve kozmetik alanlarında büyük ilgi görmektedir.

Beyazlatma ajanlarının mekanizmasını anlamak için cilt melanogeneziyle ilişkili sinyal yollarının bir özeti Şekil 2.3'te sunulmuştur.



Şekil 2.3. Melanogenez (DOPA; 3,4-dihidroksifenilalanin, DKT; dopakrom tautomeraz, DHI; 5,6-dihidroksi indol, DHICA; 5,6-dihidroksi indol-2-karboksilik asit) (Desmedt ve diğerleri, 2016)

Pigmentasyon süreci, hız kısıtlayıcı enzim tirozinazın (TYR) varlığında L-tirozinin L-dopakinona (DQ) oksidasyonu ile başlar. DQ oluşumunun ardından ortaya çıkan kinon, molekül içi siklizasyon ve oksidasyona uğrar ve burada eumelanin ve feomelanin sentezi için bir substrat görevi görür. Melanogenez süreci sırasında L-tirozin'in, L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) oluşturmak üzere hidroksilasyonu, TYR tarafından katalize edilen tüm sürecin hız kısıtlayıcı basamağıdır. (Qian ve diğerleri, 2020).

Melanogenezin düzenlenmesinde yer alan temel sinyal yolları

Melanin, çeşitli sinyal yolları tarafından düzenlenen enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonların bir kombinasyonu yoluyla oluşturulur. Melanogenezin anahtar enzim tirozinaz tarafından başlatılması, melanin sentezi yolağında hız kısıtlayıcı tek basamaktır; çünkü diğer tüm basamaklar normal fizyolojik koşullar altında kendiliğinden ilerler. Tirozinazın yanı sıra, tirozinazla ilişkili protein 1 ve 2 (TRP1 ve TRP2) de melanin sentezine katılır.

İlaç ve kozmetik endüstrisinde hiperpigmentasyona bağlı bozuklukların önlenmesi veya tedavisi için tirozinaz aktivitesinde bir azalma hedeflenmiştir. Melanogenez, melanositlerin hedef bölgelere göç etmesi, melanositlerde melanozom oluşumu ve tirozinaz ve TRP1/2 dahil melanogenezle ilişkili enzimlerin gen ekspresyonu dahil olmak üzere birçok seviyede düzenlenir. Melanositlerde melanogenez enzimlerinin gen ekspresyonu, UV radyasyonuna veya strese yanıt olarak hormonlar [alfa-melanosit stimüle edici hormon (α -MSH)] ve büyüme faktörleri (kök hücre faktörü; SCF ve Wnt proteinleri) dahil olmak üzere çeşitli ligandlar tarafından başlatılan sinyal yolları aracılığıyla düzenlenir. Bu sinyal yolları, tirozinaz ve TRP1/2 ekspresyonunu düzenleyerek melanogenezin ana düzenleyicisi olarak işlev gören transkripsiyon faktörü, mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörünü (MITF) içerir. Buna göre melanogenezin transkripsiyonel aktivitesi MITF'nin temel düzenleyicisidir. MITF'in yukarı ve aşağı yönde regülasyonu, ilgili enzim genlerinin transkripsiyonunu aktive ederek ve inaktive ederek, sırasıyla, melanogenezi kolaylaştırabilir ve baskılayabilir.

Melanogenez, proopiomelanokortin (POMC) ve α -MSH içeren POMC peptitleri ve ayrıca ciltte üretilen diğer melanojenik nöropeptitler tarafından düzenlenir. UVB, α -MSH reseptörü (MC1R) ekspresyonunu, POMC ekspresyonunu ve UV radyasyonuna yanıt olarak cilt pigmentasyonunu düzenleyen POMC peptitlerinin üretimini düzenleyerek siklik adenosin monofosfat'a (cAMP) bağımlı bir yolak aracılığıyla melanogenezi uyarır.

Bu sinyal yolları kombinasyon halinde MITF seviyelerini kontrol ederek nükleer seviyesini ve transkripsiyonel aktivitesini etkiler. Son olarak, bu hücre içi yollar, anahtar melanogenez enzimi olan tirozinazın seviyesini modüle eder, bu da yolların MITF tarafından tirozinaz transkripsiyonunun yukarı akışında işlev gördüğünü gösterir. Bu nedenle, melanogeneizde bu sinyal yolları ve transkripsiyon faktörü MITF arasındaki

etkileşimin anlaşılması, pigmentasyon bozuklukları ve melanom için yeni kozmetik ve terapötiklerin geliştirilmesi konusunda oldukça önemlidir.

Tirozinazı hedeflemenin yanı sıra, bu yolakları hedefleyerek melanogenez inhibisyonu da gerçekleştirilebilir. Tirozinaz inhibitörleri, melanin hiperpigmentasyonunu tedavi etmek için terapötik ajanlar olarak ve güneş yanığından sonra cilt beyazlatmak için kozmetik materyaller olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kojik asit, hidrokinon ve arbutin dahil olmak üzere çeşitli tirozinaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Tirozinaz inhibitörleri gıda endüstrisinde de kullanılır çünkü tirozinazın oksidatif ve reaktif ürünü olan dopamin kinon, amino asitler ve proteinlerle reaksiyona girdiğinde kahverengimsi bir pigment oluşturur. Bununla birlikte, bu maddelerin düşük etkililik, güvenilirlik, yüksek toksisite, zayıf geçirgenlik ve stabilite eksikliği gibi sınırlamaları ve yan etkileri vardır (In ve diğerleri, 2023; Kim ve diğerleri, 2023; Qian ve diğerleri, 2020).

2.2.2.Cilt beyazlatıcı ajanların etki mekanizmaları

Melanin sentezi öncesinde, sırasında veya sonrasında müdahale edilerek cilt depigmentasyonu sağlanabilir. Tirozinaz, melanogenezde anahtar enzim olduğu için depigmentasyon sürecinde de önemli bir rol oynar. Bu nedenle depigmentasyonda hedeflidir. Cilt depigmentasyonu ayrıca MC1R'nin modüle edilmesi, reaktif oksijen türleri (ROT)'nin detoksifikasyonu, melanozom transferinin engellenmesi veya melanin dağılımının artırılması yoluyla da meydana gelebilir.

Cilt beyazlatıcı kremlerde en yaygın bulunan ve yasal olarak kullanımına izin verilen bileşenler, çoktan aza doğru sıralanmış bulunma sıklığına göre: kojik asit, askorbit asit, arbutin, laktik asit, glikolik asit, aloesin, salisilik asit, alfa lipoik asit ve nikotinamid şeklinde sıralanabilir. Kortikosteroidler, hidrokinon, monobenzilhidrokinon, tretinoin ve cıva tuzları dahil olmak üzere kozmetik açıdan yasa dışı maddeler de cilt beyazlatıcı kremlerde bulunabilmektedir (Desmedt ve diğerleri, 2016). Bu amaçla kullanılan depigmentasyon ajanlarının farklı etki mekanizmaları Çizelge 2.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. Depigmentasyon ajanlarının etki mekanizmaları (Couteau ve Coiffard, 2016)

Etki Mekanizmaları	Kullanılan ajanlar
Tirozinaz transkripsiyonunun inhibisyonu	Tretinoin, glukozamin, retinol, retinaldehit, N-asetil glukozamin
Tirozinaz enziminin inhibisyonu	Hidrokinon, mequinol, arbutin, azelaik asit, kojik asit, ellagik asit, resveratrol, oksiresvaretral, aloesin
Epidermal döngünün hızlandırılması	Vitamin C (askorbik asit), Vitamin E, tiyoktik asit, retinoidler, laktik asit, glikolik asit, salisilik asit, liquiritin
Melanozom transferinin inhibisyonu	Linoleik asit, nikotinamid
Anti-enflamatuvar	Niasinamid, soya sütü
Serbest radikalleri yakalama ajanları	Topikal steroidler, glisiretinik asit

Tirozinaz enzimi umut verici bir ilaç hedefidir ve tirozinaz inhibitörleri üzerine artan sayıda çalışma nedeniyle farmasötik pazarında büyük bir potansiyele sahip olması beklenmektedir. Meyve, sebze, mantar ve içeceklerde enzimatik esmerleşmeden de sorumlu olan tirozinaz, koyu pigment oluşumu nedeniyle taze ürünlerin raf ömrünü kısalttığı gibi duyu ve tatlarını da bozar. Bu nedenle, enzim pigmentasyon sürecinin hız kısıtlayıcı basamağını katalize ettiği için cilt hiperpigmentasyonunun tedavisinde tirozinaz inhibisyonu en yaygın yaklaşımdır (Mermer ve Demirci, 2023).

İstenilen sonuçları elde etmek için yasa dışı, yani herhangi bir ilaç veya kozmetik yasası tarafından düzenlenmeyen kozmetikler veya preparatlar da kullanılabilir. Bu amaçla steroidler, hidrokinon ve türevleri, kojik asit ve cıva türevleri en sık kullanılan aktif maddelerdir. Dermokortikoid kullanan kişilerde istenmeyen etkiler (hiperkortisizm) görülebilir. Yüksek dozdaki preparatların cildin geniş alanlarına uygulanması, hastanın sağlık durumunda genel bir değişikliğe (cilt atrofisi, arteriyel hipertansiyon, osteoporoz, diyabet vb.) yol açabilir. Benzer durumları cıvada da görmek mümkündür. Depigmentasyon preparatları kullananlarda ortaya çıkan anoreksi, zayıflama, arteriyel hipertansiyon, hiperhidroz veya yoğun kaşıntı sağlık çalışanlarına bildirilmelidir. Afrika'da yaşayan kadınların %25 ila %67'sinin ve Fransa metropolünde yaşayan kadınların %20'sinin bu uygulamadan etkilendiği tahmin edilmektedir (Couteau ve Coiffard, 2016). Cilt beyazlatma amacıyla kullanılan hidrokinon, cıva türevleri ve kortikosteroidlerin advers etkileri Çizelge 2.5'te sunulmuştur.

Çizelge 2.5. Cilt beyazlatıcı bileşiklerin advers etkileri (Ladizinski ve diğerleri, 2011)

Hidrokinon	Cıva bileşikleri	Topikal kortikosteroidler
Alerjik kontakt dermatit	Alerjik kontakt dermatit	Alerjik kontakt dermatit
Hiperpigmentasyon	Hiperpigmentasyon	Cildin bozulması/çatlama
Kornea pigmentasyonu/dejenerasyonu	Anksiyete/depresyon/psikoz	Akne/ağız çevresi egzaması
Ekzogen okronozis	Eritroderma	Selülit/ciltte mantar enfeksiyonu
Konjonktiva melanomu	Akut tübüler nekroz	Katarakt/göz tansiyonu
Trimetilaminüri (balık kokusu sendromu)	Membranöz nefropati	Hipertrikoz (kurt adam sendromu)
Yara iyileşme bozukluğu	Periferik nöropati	Gül hastalığı (rosacea)/telenjiektazi (ince damar genişlemesi)
Tırnak renginin bozulması	Anti nükleer antikor (+)	Adrenal yetmezlik/Cushing sendromu
Yassı hücreli karsinom	Titreme	Yassı hücreli karsinom

Hidrokinon, kojik asit ve α -arbutin gibi doğal veya sentetik kaynaklardan elde edilen tirozinaz inhibitörlerinin düşük aktivitesi, bazı güvenlik riskleri veya ortaya çıkan dirençleri nedeniyle etkili ve seçici tirozinaz inhibitörlerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Son zamanlarda yaşam standartlarının gelişmesiyle birlikte insanların güzellik arayışına yönelmesinden dolayı kozmetik veya cilt beyazlatıcı ürünlere olan istek de giderek artmaktadır. Melanin cilt renginde baskın madde olduğundan ve tirozinaz enzimi melanin biyosentezinde anahtar hız kısıtlayıcı enzim olduğundan, tirozinaz inhibitörleri melanin üretimini seçici ve etkili bir şekilde engelleyebilen cilt beyazlatma maddeleri olarak kullanılmaktadır. Özellikle son 10 yılda çok sayıda sentetik triazol türevi sentezlenmiş ve inhibisyon çalışmaları triazollerin potansiyel tirozinaz inhibitörleri olarak da kullanılabileceğini göstermiştir. Beş üyeli N-heterosiklik bileşikler sınıfı arasında önemli bir yere sahip olan triazoller, özellikle farmasötik, tarım ve malzeme bilimlerindeki geniş uygulamaları nedeniyle bilimin sürekli ve artan şekilde ilgi alanı olmuştur.

Literatürde, tirozinaz enziminin inhibisyonunda dikkat çekici bir kapasiteye sahip, farklı farmakofor grupları içeren 1,2,3-triazol veya 1,2,4-triazol hibrid bileşiklerine adanmış bir dizi araştırma yer almaktadır. Triazol hibrid bileşiklerde farmakofor grupları

çeşitlendirilerek daha kapsamlı çalışmalar yapılabileceği ve tirozinaz inhibitör potansiyeli 1 μM 'den düşük olan türevlerdeki substitüentlerin yapısı ve konumu değiştirilerek daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bugüne kadar sentetik veya doğal kaynaklardan geliştirilen çok sayıda mantar tirozinaz inhibitörü adayından, güvenlik sorunları ve zayıf etkinlik nedeniyle yalnızca birkaçı cilt beyazlatma maddesi olarak kullanılmıştır (Mermer ve Demirci, 2023).

Pigmentasyonun kontrolü için çalışılan diğer potansiyel mekanik hedefler hakkında yapılan bazı araştırmalar arasında, glutaminerjik/adrenerjik sinyalleme ve cinsiyet hormonlarının kontrolü, ve tetrahidrobiopterinin düzenlenmesi de yer almaktadır. Bu yolların düzenlenmesinin cilt rengi açma uygulamalarında potansiyel kullanımı ve güvenliği için ileri çalışmalar gerekmektedir (Gillbro ve Olsson, 2011).

Kojik asit

Kojik asit, anti-tirozinaz aktivitesi nedeniyle kozmetik ürünlerde cilt beyazlatma ajanları arasında en yaygın kullanılan bileşiktir; fakat zayıf etkinliğe, yetersiz stabiliteye ve cilde nüfuz etme özelliğine sahiptir. Bu dezavantajları ortadan kaldırmak için kojik asidin daha yüksek konsantrasyonda kullanılması bir yöntemdir, bu da yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle, güçlü ve güvenli tirozinaz inhibitörlerinin tasarımında kojik asidin farklı farmakofor grupları ile hibridizasyonu son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Kojik asit, *Acetobacter*, *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerinden elde edilen doğal olarak oluşan hidrofilik bir mantar metabolitidir. Cilt beyazlatıcı etkisine tirozinazdaki bakır atomunun şelasyonu aracılık eder. Kojik asitlerin bazı faydaları ve riskleri vardır. Kojik asidin beyazlatma maddesi olarak avantajları, görünür güneş hasarı ve yaşlılık lekeleri üzerindeki beyazlatıcı etkisi, yaşlanma karşıtı sonuçlar ve sivilce karşıtı özellikleridir. Kojik asidin dezavantajları kontakt dermatitin (özellikle hassas ciltler için) yanı sıra cilt tahrişi, kaşıntı, döküntü ve ağrıdır. Kojik asit ayrıca hasarlı ciltte cilt kanserine neden olabilir. Kojik asit türevleri arasında kojik asit-fenilalanin amidin güçlü tirozinaz aktivitesi gösterdiği bulunmuştur.

Son zamanlarda 1,2,3-triazol bazlı kojik asit analoglarının da güçlü tirozinaz inhibitörleri olduğu raporlanmıştır. Benzer şekilde, kojik asidin seçilmiş fenolik doğal ürünlerle (vanilin, izovanilin, kumarinol gibi) konjugasyonu, hücresel toksisite olmaksızın kojik asitten daha

yüksek anti-tirozinaz aktivitesi sergileyen yeni bileşikler ortaya çıkarmıştır (Brtko, 2022; Desmedt ve diğerleri, 2016; Gillbro ve Olsson, 2011; Kim ve diğerleri, 2023; Mermer ve Demirci, 2023).

Kinonlar

Kinon ailesi bileşikleri içerisinde sıklıkla uygulanan cilt beyazlatma ajanları hidrokinon ve arbutindir. Hidrokinon, bazı aromatik bileşiklerin oksidasyon ürünüdür; ve kahve, çay, bira, şarap, kızılıcık ve yaban mersini gibi bitkilerde ve gıdalarda doğal olarak bulunan bir hidroksifenoldür. 1960'lardan bu yana depigmentasyon amaçlı kullanılmaktadır. Tirozinaz sentezinin inhibisyonu, serbest radikallerin oluşumu yoluyla melanositlerin hasar görmesi ve melanin içeren organellere (melanozomlar) müdahale, bu bileşenin etkin bir depigmentasyon ajanı haline gelmesinde etkilidir. Tirozin ile yapısal benzerliğinden dolayı tirozinaz için alternatif bir substrat görevi görebilir. Bu reaksiyon, hidrokinonun lökoderma ve ekzojen okronoz gibi olası yan etkilerinin yanı sıra, tirozinazın oksidatif hasarından da sorumlu olduğu düşünülen ROT oluşumunu sağlar ve hidrokinonun cilt rengini açma etkisini açıklar. Bu nedenle hidrokinon AB'de, ABD'de ve bazı Afrika ve Asya ülkelerinde yasaklanmıştır (Couteau ve Coiffard, 2016; Desmedt ve diğerleri, 2016; Parvez ve diğerleri, 2006; Qian ve diğerleri, 2020).

Cilt rengini açmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir diğer kinon, hidrokinonun (hidrokinon-O-b-D-glukopiranosid) bir türevi olan ve kızılıcık, yaban mersini, buğday ve armutta bulunan arbutindir. Arbutin, hiperpigmenter bozukluklar için etkili bir tedavidir ve hidrokinona göre daha az melanosit sitotoksitesisi gösterir. Arbutin, tirozinazın mRNA transkripsiyonunu etkilemeden tirozinazı rekabetçi ve geri dönüşümlü olarak bağlayarak melanogenezi inhibe eder. Arbutin, ana bileşiği olan hidrokinon ile karşılaştırıldığında etkisi daha hafiftir (Redoulés ve diğerleri, 2005). Alfa izomeri, memeli tirozinazlarına karşı en büyük inhibitör aktiviteye sahiptir (Sugimoto ve diğerleri, 2005).

Cıva

Cıva kozmetiklerde inorganik veya organik tuzlar halinde bulunabilir. İnorganik cıva tipik olarak cilt rengi açıcı ürünlerde kullanılmaktadır (amonyaklı cıva, cıva klorür ve cıva iyodür gibi). Sabunlar sıklıkla %1-3 (m/m) konsantrasyonunda cıva iyodür içerir ve kremlerin %1-

10 (m/m) amonyaklı cıva içerdği bulunmuştur. İnorganik cıva cilt tarafından kolayca emilmekte ve tirozinazın bakır iyonu ile rekabet ederek renk açma etkisi yaratmaktadır. Cıva içeren ürünler toksiktir ve çok sayıda vaka çalışmasında kanıtlanmış olan ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Lokal etkiler arasında ciltte yanma hissi, kontakt dermatit, tırnaklarda renk değişikliği ve mavi/siyah cilt pigmentasyonu yer almaktadır. Cıva esas olarak böbrekler yoluyla atılır ve tekrarlanan maruziyet sonrasında göz merceğinin kahverengi renginin değişmesi (mercuria lentis), titreme, kas zayıflığı, metalik tat ve nefrotoksisite gibi kronik komplikasyonlar meydana gelebilir.

Cıva ayrıca plasenta ve anne sütü yoluyla da aktarılmakta olup, yenidoğanda katarakt, böbrek hastalıkları ve nörolojik bozukluklara yol açabilmektedir. Bu riskler nedeniyle cıva içeren ürünler AB, ABD, Kanada ve dünyanın diğer bölgelerinde yasaklanmıştır. Bununla birlikte, cıva bazlı cilt beyazlatma ürünleri AB ve ABD'de yasa dışı olarak mevcuttur ve genellikle Meksika, Kenya, Hong Kong ve Senegal'de de bulunmaktadır (Desmedt ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, kozmetik şirketleri ve araştırma kurumları tarafından yapılan son araştırmalar, sağlıklı melanositlere yönelik sitotoksiteyi önlerken, hiperpigmentasyonu azaltmak için tirozinaz aktivitesini seçici olarak baskılayan yeni beyazlatıcı ajanların geliştirilmesine odaklanmaktadır. Bu yüzden, doğal cilt beyazlatıcı bileşikler şu anda kozmetik ve tıp endüstrisinde büyük ilgi görmektedir (Qian ve diğerleri, 2020).

2.3.Ağır Metallerin Miktar Tayini

İnsanlara ve hayvanlara yönelik ağır metal toksisitesi, soluduğumuz hava, su ve gıdalar dahil olmak üzere çevremizde yaygın olan kirleticilere uzun süreli düşük veya yüksek düzeyde maruz kalmanın bir sonucudur. Bunlara ek olarak kozmetik ve hijyen malzemeleri (Şekil 2.4) gibi çok sayıda tüketici ürününün de insanların ağır metal maruziyeti kaynağı olduğu raporlanmıştır (Salve ve Sonwane, 2015).



Şekil 2.4. İnsanların kozmetiklerle metallere maruziyeti (Borowska ve Brzóska, 2015)

Kozmetiklerde isteyerek veya kazara (impürte) bulunan metaller, belirlenen sınır değerleri aştığında ciddi güvenlik sorunlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle kozmetik ürünlerdeki metal miktarının tam olarak ölçülmesi oldukça önemlidir (Salve ve Sonwane, 2015). Kozmetiklerde ağır metal tayini ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan analitik yöntemler Çizelge 2.6’da verildiği gibidir.

Çizelge 2.6. Kozmetik ürünlerde ağır metal analizlerinde kullanılan analitik yöntemler

Referans	Araştırılan kozmetikler	Araştırılan metaller	Analiz yöntemi
(Al-Saleh, Al-Enazi ve Shinwari, 2009a)	Ruj, göz farı	Pb	AAS (atomik absorpsiyon spektrometresi)
(Peregrino, Moreno, Miranda, Rubio ve Leal, 2011)	Cilt beyazlatıcı kremler	Hg	CV-AAS (soğuk buhar atomik absorpsiyon spektrometresi)
(Orisakwe ve Otaraku, 2013)	Vücut kremi ve losyonu, pudra, sabun, göz makyaj malzemeleri, ruj	Pb, Cd, Ni, Cr, Hg	AAS
(ALqadami, Abdalla, ALOthman ve Omer, 2013)	Cilt beyazlatıcı kremler	As, Bi, Cd, Pb, Hg, Ti	ICP-AES (indüktif eşleşmiş plazma atomik emisyon spektrometresi)
(Hamann ve diğerleri, 2014)	Cilt beyazlatıcı kremler	Hg	XRF (X-ışını floresans spektrometresi)

Çizelge 2.6. (devam) Kozmetik ürünlerde ağır metal analizlerinde kullanılan analitik yöntemler

(Murphy ve diğerleri, 2015)	Cilt beyazlatıcı kremler	Hg	XRF
(Salve ve Sonwane, 2015)	Oje, göz kalemi, yüz kremi, yüz temizleyici, şampuan, sabun, talk pudra, ruj, nemlendirici, saç boyası	Pb, Cd	FAAS (alevli atomik absorpsiyon spektrometresi)
(Gbetoh ve Amyot, 2016)	Cilt beyazlatıcı kremler ve sabunlar	Hg	Otomatize cıva analiz cihazı
(Salama, 2016)	Saç bakım ürünleri, cilt kremi, beyazlatıcı peeling, vücut bakım ürünleri, çeşitli sabunlar, tıraş kremi, diş macunu	Pb, Al, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Hg, As	ICP-MS (indüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi)
(Alqadami ve diğerleri, 2017)	Cilt beyazlatıcı kozmetikler	Bi, As, Cd, Pb, Hg, Ti	ICP-AES
(Ho ve diğerleri, 2017)	Cilt beyazlatıcı kremler	Hg	CV-AAS
(Massadeh ve diğerleri, 2017)	Göz kalemi, maskara, ruj, pudra, yüz kremi, vücut kremi, güneş kremi, vazelin, kohl	Cd, Cr, Cu, Ni, Pb	AAS
(Kanwal, Yamakawa, Narukawa ve Yoshinaga, 2019)	Yüz kremi, sabun, cilt beyazlatıcı krem	Hg	CV-AAS
(Arshad ve diğerleri, 2020)	Losyon, fondöten, cilt beyazlatıcı krem, ruj, saç boyası, güneş kremi	Cd, Cr, Fe, Ni, Pb	AAS
(Ashraf ve diğerleri, 2021)	Cilt beyazlatıcı kremler	Hg, Cd, Pb, As, Cr, Ni, Co, Cu, Zn, Fe	ICP-OES (indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrometresi)
(Suliman ve diğerleri, 2021)	Renkli kozmetikler	Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ni, Pb, Zn, As	ICP-OES
(Mostafaii ve diğerleri, 2022)	Saç boyası	Pb, Cd, Cr, Ni, Co	ICP-OES
(Wan Mohamed Radzi ve Nordin, 2022)	Cilt beyazlatıcı kremler ve sabunlar	Hg	AAS
(Akhtar ve diğerleri, 2022)	Yüz pudrası, fondöten, cilt beyazlatıcı krem, nemlendirici, göz farı, ruj, göz kalemi, allık, maskara, güneş kremi	Pb, As, Ni, Cd, Hg	AAS
(Afridi ve diğerleri, 2023)	Ruj, yüz pudrası, göz kalemi, göz farı	Pb	AAS
(Saah, Boadi, Sakyi ve Smith, 2024)	Ruj	Cr, Mn, Ni, Cu, Cd, Pb	XRF
(Kicińska ve Kowalczyk, 2025)	Fondöten, allık, ruj, krem, yüz maskesi, göz farı	Cr, Fe, Ni, Mn, Zn	ICP-MS
(Rezaeian ve diğerleri, 2025)	Kına (kırmızı, yeşil, siyah)	Hg, Cd, Ni	FAAS
(Ahmad ve diğerleri, 2025)	Cilt beyazlatıcı kremler	Cd, Cr, Pb, Ni, As, Hg	ICP-OES

Kozmetiklerde elementel impürite analizleriyle ilgili literatürde bir çok analitik yöntem önerilmiş ve kullanılmıştır. Numune hazırlanması ve elementel analiz yönteminin belirlenmesi için en uygun yaklaşım, kozmetik matrisinin bileşimine ve analit özelliklerine göre belirlenmelidir (Mesko, Novo, Rondan, Pereira ve Costa, 2017).

Kozmetiklerde metallerin, metaloidlerin ve metal olmayanların belirlenmesinde doğrudan analize olanak sağlayan sistemler ve bir ön işlem olarak numune hazırlama aşamasını içeren tespit teknikleri alternatif yöntemler arasındadır. Doğrudan analize olanak sağlayan yöntemler; nötron aktivasyon analizi (El-Shazly, Abo Zahra, El-Sweify ve Kanas, 2004; Sneyers, Verheyen, Vermaercke ve Bruggeman, 2009), lazer kaynaklı arıza spektroskopisi (Gondal, Seddigi, Nasr ve Gondal, 2010), yüksek çözünürlüklü sürekli ışık kaynaklı grafit fırınlı moleküler absorpsiyon spektrometresi (Barros, Silva, Ferreira ve Gomes Neto, 2015; Borges ve diğerleri, 2016) olmakla birlikte bunların arasından en sık kullanılan yöntem Çizelge 2.6’da görüldüğü üzere X-ışını floresans spektrometresidir. Bu analitik araçlar, kapsamlı numune hazırlama adımlarını ortadan kaldırarak veya en aza indirerek kozmetiklerin doğrudan analizine izin vermesine rağmen, bazı dezavantajları vardır. Kalibrasyon adımlarıyla ilgili problemler ve numune homojenliğinin olmayışı, rutin analizlerde uygulanmalarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca bu yöntemler laboratuvarlarda yaygın olarak mevcut değildir.

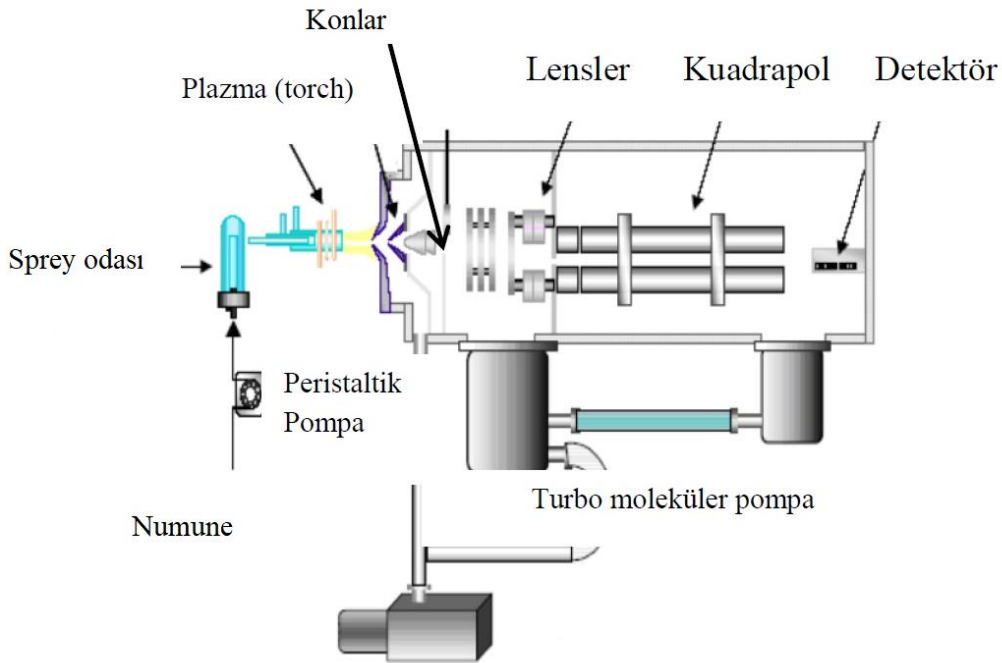
Kozmetiklerde toksik elementlerin kantitatif tayini, atomik spektrometrik ve kromatografik analizlere dayalı analitik yaklaşımlarla yapılabilmektedir. Bunlar arasında grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometresi (GF AAS), FAAS, ICP-OES, ICP-MS ve iyon kromatografisi ve Çizelge 2.6’da verilen diğer yöntemler kullanılmıştır. Spektrometrik ve kromatografik analizlerde eser element tayini için uygun bir numune hazırlama adımı çok önemli ve gereklidir. Numune hazırlamada, konsantre asitler ve konvansiyonel veya mikrodalga ısıtma kullanılarak yapılan parçalama/yakma (digestion) yöntemleri yaygın olarak önerilmektedir (Mesko, Novo, Costa, Henn ve Flores, 2020).

2.3.1. İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS)

Günümüzde yaygın olarak kullanılan eser element analiz tekniği ICP-MS’dir ve ilk kez 1983 yılında ticarileştirilmiştir. ICP-MS’nin kullanımının hızla artmasının en önemli nedeni, ultra eser düzeyde çoklu element tayinlerini çok hızlı yapabilme yeteneğidir. Her ne kadar FAAS,

elektrotermal atomlaştırma (ETA), ve ICP-OES gibi diğer atomik tekniklerle genel olarak aynı elementleri tayin edebiliyor olsa da, ICP-MS çoklu element analizi, hız, tayin sınırları ve elementlerin izotoplarını tayin edebilme yeteneği açısından belirgin avantajlara sahiptir.

Çoğunlukla sıvı formdaki numune, genellikle peristaltik bir pompa ile 1 mL/dk hızla bir sisleştiriciye pompalanır ve burada yaklaşık 1 L/dk hızında argon (Ar) gazı ile aerosol haline dönüştürülür. Numunenin sadece %1-2'sini oluşturan aerosol damlacıkları, sprej odası vasıtasıyla daha büyük damlacıklardan ayrılır. Daha sonra uygun boyuttaki aerosoller, sprej odasından plazmanın olduğu hamlaç bölümüne taşınır.



Şekil 2.5. ICP-MS şematik görünümü (Güzelsoy, 2013)

ICP-MS'de yatay olarak konumlandırılan hamlaç, pozitif yüklü iyonlar üretmek için kullanılır ve oluşan fotonlar gürültüyü arttırabileceği için fotonların detektöre ulaşması engellenir. İyonlar plazmada oluşturulduktan sonra, mekanik bir vakum pompası ile 1-2 torr'luk vakumda tutulan arayüz bölgesi aracılığıyla kütle spektrometresine yönlendirilirler. Bu arayüz bölgesi, oluşan iyonların lenslere ulaşmasına olanak sağlayan küçük bir açıklığa (0,6-1,2 mm) sahip, örnekleme ve süpürme konisi adı verilen iki veya üç metalik koniden (tasarıma bağlı olarak) oluşur ve burada iyonlar kütle analizörüne yönlendirilir.

İyonlar arayüz bölgesinden başarıyla çıkarıldıktan sonra, iyon optiği adı verilen bir dizi elektrostatik lens tarafından ana vakum odasına yönlendirilir. Bu bölgedeki çalışma vakumu, turbomoleküler bir pompa ile yaklaşık 10^{-3} torr seviyesinde tutulur. İyon optik bölümü, iyon demetini kütle analizörüne doğru elektrostatik olarak odaklarken, fotonların, parçacıkların ve nötr türlerin dedektöre ulaşmasını engeller. Tüm analit ve matris iyonlarını içeren iyon demeti iyon optiğinden çıkar ve kütle spektrometre (yaklaşık 10^{-6} torr'luk bir çalışma vakumunda tutulan ve ikinci bir turbo pompa) bölümüne geçer.

Kütle spektrometresinin tasarımına bağlı olarak, bu işlem iyonların kütle/yük (m/z) oranına göre ya dedektöre ardışık bir şekilde ulaştığı bir tarama işlemi ya da iyonların aynı anda tespit edildiği eş zamanlı bir işlemdir. Günümüzde kuadrapol cihazların çoğu çarpışma/reaksiyon hücrelerine sahiptir. Bu teknoloji, çarpışma/reaksiyon hücresine inert veya reaktif bir gaz gönderilerek iyon-molekül çarpışma ve reaksiyon mekanizmaları kullanarak poliatomik girişimleri azaltmak için yeni bir yol sunar. Kütle spektrometresinden m/z oranına göre çıkan iyonların sinyali bir dedektör aracılığıyla elektrik sinyaline dönüştürülür. Günümüzde kullanılan en yaygın tasarım, dedektörün uzunluğu boyunca bir dizi metal dinot içeren ayrık dinot dedektörü olarak adlandırılır. Bu tasarımda, iyonlar kütle spektrometresinden çıktığında, ilk dinoda çarpar ve elektron salınımına neden olur. Elektronlar bir sonraki dinoda çekildikçe, elektron çoğalması gerçekleşir ve bu da son dinottan çıkan çok yüksek bir elektron akışıyla sonuçlanır. Bu elektronik sinyal daha sonra veri işleme sistemi tarafından işlenir ve ICP-MS kalibrasyon standartları kullanılarak analit konsantrasyonuna dönüştürülür. Çoğu dedektör sisteminin dinamik aralığı 10^8 mertebesinde ve bu da ppt seviyelerinden birkaç yüz ppm derişimine kadar numunelerin analizinde kullanılabilecekleri anlamına gelir.

Kuadrapol kütle analizörü ile bazı elementlerin tayini, poliatomik spektral girişimlerin oluşması nedeniyle risklidir. Poliatomik spektral girişimler genellikle plazmada iki veya daha fazla türün birleşmesiyle oluşur. Bunlar çeşitli faktörlerden kaynaklanır, ancak genellikle argon gazı, kullanılan çözelti veya numune kaynaklı matris bileşenleri, numunedeki diğer elementler veya çevredeki havadan gelen oksijen/azotla ilişkilidir. Her ne kadar bu girişimleri en aza indirmenin, düzeltme denklemleri, soğuk plazma kullanımı ve matris ayrımı da dahil olmak üzere çeşitli yolları olsa da, tamamen ortadan kaldırılamazlar. Bu nedenle, çarpışma/reaksiyon hücresinin performansı poliatomik girişimleri azaltmak için önem taşımaktadır.

Tüm çarpışma/reaksiyon hücrelerinde iyonlar önce arayüze girer ve daha sonra kütle analizöründen önce konumlandırılan bir çarpışma/reaksiyon hücresine yönlendirilir. Poliatomik girişimleri azaltmak için, bir çarpışma/reaksiyon gazı (örneğin, helyum, hidrojen, amonyak veya oksijen, tasarıma bağlı olarak) çok kutuplu (dört kutuplu, altı kutuplu veya sekiz kutuplu) hücrelerde kullanılır. Kullanılan çarpışma/reaksiyon gazına bağlı olarak iyonlar hücrede çarpışarak veya reaksiyona girerek çarpışma/reaksiyon gazıyla etkileşirler. Çeşitli iyon-molekül çarpışması ve reaksiyon mekanizmalarıyla, $^{40}\text{Ar}^+$, $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$, ve $^{38}\text{ArH}^+$ gibi poliatomik girişim yapan iyonlar ya girişim yapmayan türlere dönüştürülür ya da analit, girişim yapmayan başka bir iyonla dönüştürülür. Bu türler ortadan kaldırılmazsa veya elenmezse, potansiyel olarak ek spektral girişimlere yol açabilirler. Poliatomik girişimlerin oluşumunu azaltmak ve bu istenmeyen yan reaksiyon ürünlerini analit iyonundan ayırmak için temel olarak iki farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlar:

- Reaktif olmayan gazlar ve kinetik enerji ayrımı kullanan çarpışma mekanizmaları veya
- Reaktif gazlar ve seçici bant geçişli kütle filtrelemesi ile ayırım kullanan reaksiyon mekanizmalarıdır (Thomas, 2008).

2.4. Dermal Risk Değerlendirmesi

İnsanlar her gün çevreden yayılan ve doğal olarak oluşan metallere çeşitli yollarla maruz kalmaktadır. Atmosferik emisyonlar, hem söz konusu metallerin miktarı hem de yaygın dağılım nedeniyle insan maruziyeti ve sağlığı açısından en büyük endişe kaynağı olma eğilimindedir. Ancak kozmetik ürünleri kullanımı da dahil olmak üzere, diğer maruziyet kaynaklarının da dikkate alınması gerekmektedir. Nitekim çoğu kozmetik ürünün içerisinde metal rezidüleri impürte olarak tespit edilebilmekte ve çok sayıda kişinin doğrudan maruz kalmasına yol açabilmektedir. Analitik yöntemlerin artan hassasiyeti, giderek daha düşük eser miktarlarının tespitine olanak sağlamaktadır. Sonuç olarak, GMP kurallarına göre üretilmiş olsalar bile, kozmetik ürünlerde metallere rastlanmaktadır. 1223/2009/CE sayılı AB yönetmeliği, pazarlanan kozmetik ürünlerin normal kullanım koşulları altında insan sağlığı için güvenli olması ve GMP'na uygunluk sağlanması koşuluyla, bitmiş ürünlerde "teknik olarak kaçınılmaz seviyeler" olarak tanımlanan "düşük miktarlarda" metallerin bulunmasına izin vermektedir. Bir kozmetik ürünün güvenliğini ve düzenleyici uyumluluğunu sağlayan nihai sorumluluğu, ürünü piyasaya sunmaktan sorumlu kuruluş (yani üretici, dağıtıcı ve/veya ithalatçı) aittir (Marinovich, Boraso, Testai ve Galli, 2014).

Birçok kozmetik ürünün günlük kullanımı, insan vücudunun ağır metallere maruz kalmasını artırabilmektedir. Kozmetiklerden kaynaklanan ağır metal maruziyeti, cilt alerjileri, şiddetli kızarıklık, şişme/cilt ülserleri, hücre ölümü, DNA hasarı, oksidatif stres, nörotoksisite, hafıza kaybı, üreme sistemi bozuklukları ve karsinojen etkiler gibi çok sayıda sağlık sorununa yol açabilmektedir. Bu bağlamda kozmetik ürünlerdeki ağır metal konsantrasyonlarının belirlenmesi ve maruziyete bağlı sağlık risklerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Risk değerlendirmesinin yapılması, kozmetik ürünlerin uzun süreli kullanımıyla oluşabilecek sağlık risklerine ilişkin önemli bilgiler sağlamaktır (Arshad ve diğerleri, 2020).

Literatürde çeşitli kimyasallara dermal maruziyet nedeniyle olası istenmeyen sistemik sağlık etkileri bildirilmiştir. Sistemik toksisitenin net bir şekilde anlaşılabilmesi için, toplam vücut ağırlığı göz önünde bulundurularak cilt tarafından absorbe edilen dozun dikkatle değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, araştırmacıların ve değerlendiricilerin kozmetikler yoluyla toksik elementlerin dermal absorpsiyonunu “dermal risk değerlendirmesi” için temel parametre olarak dikkate almaları önemlidir. (Akhtar ve diğerleri, 2022).

Kozmetik içeriklerin test edilmesi ve güvenlik değerlendirmesi için SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety; Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi) Kılavuz Notları ile uyumlu olarak Türkiye’de, TİTCK tarafından yayımlanan Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz’da gerekli tanımlamalar yapılmıştır. Bu kılavuza göre dermal risk değerlendirmesi; MoS (Margin of Safety; Güvenlilik Sınırı), NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; Herhangi Bir Advers Etkinin Gözlenmediği Doz), SED (Systemic Exposure Dose; Sistemik Maruziyet Dozu) dahil olmak üzere farklı parametreler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Güvenlik değerlendirmesi prosedürünün bir parçası olarak tehlikenin tanımlanması, maruziyetin ve doz-cevap ilişkisinin değerlendirilmesi ve riskin karakterizasyonu oldukça önemlidir (Bernauer ve diğerleri, 2023; TİTCK, 2020).

2.4.1. Tehlikenin tanımlanması

Tehlike tanımlaması, bir maddenin toksikolojik özelliklerini, yani insan sağlığına zarar verme potansiyeli olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmaktadır. İn vivo, in vitro ve ex vivo testler, kimyasal metodoloji, in silico yöntemler ve çapraz okuma, klinik çalışmalar,

vaka raporları, epidemiyolojik çalışmalar ve ürünün pazarlamasından sonraki gözlemlerden elde edilen verilere dayanmaktadır. İncelenen maddenin içsel fiziksel ve kimyasal özellikleri de dikkate alınmaktadır.

2.4.2. Maruziyet değerlendirilmesi

İnsan maruziyeti, bir maddenin kozmetik bileşen olarak beyan edilen işlevleri ve kullanımları, ilgili kozmetik ürün kategorilerinde bulunan miktarları ve kullanım sıklıkları esas alınarak hesaplanmaktadır. Maruziyet düzeyinin belirlenmesi için sistemik dolaşıma geçen, yani doku ve organlara dağılan miktarın hesaplanması gerekmektedir. Kozmetik ürünlerde maruziyet düzeyini belirlemek için SED değeri hesaplanmalıdır. Çoğunlukla, yalnızca kozmetik bileşeni olarak kullanılan maddelerden kaynaklanan maruziyetler dikkate alınırken (karsinogen, mutajen, üreme için toksik bileşikler hariç), kozmetik dışı kullanımı olan maddeler de dikkate alınmalıdır.

2.4.3. Doz-cevap ilişkisinin değerlendirilmesi

Maruziyet ile toksik cevap arasındaki ilişki için bir çıkış noktası (PoD) belirlenmektedir. PoD, düşük doz ekstrapolasyonunun (eşikli ve eşiksiz bileşikler için) başlangıcını işaret eden doz-cevap noktası olarak tanımlanır. Çoğu görüşe göre NOAEL değerleri PoD olarak kullanılmıştır.

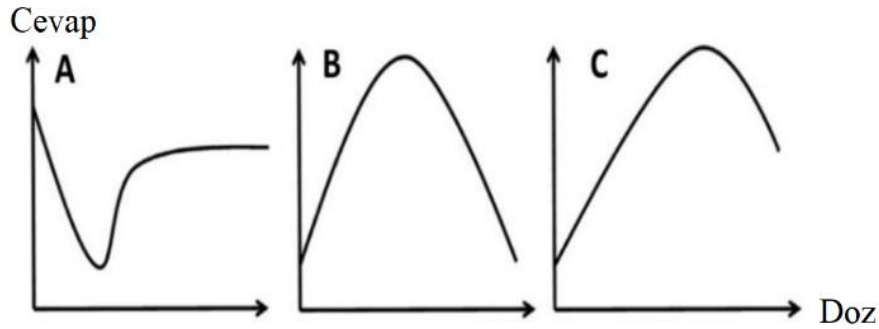
SCCS, kullanılabilir in vivo verilerin mevcut olduğu durumlarda, hem eşikli hem de eşiksiz kozmetik bileşenler için kullanılacak yöntemin doz metriğinin Benchmark dozu (BMD) olarak da ifade edilebileceğini belirtmektedir. Aynı zamanda EFSA (European Food Safety Authority; Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) ve WHO da insan sağlığı risk değerlendirmesinin başlangıç noktası olarak PoD değerinin türetilmesinde BMD yaklaşımının kullanılabileceğini belirtmektedir.

BMD modellemesinde doz-cevap ilişkisi artan veya monotonik bir eğilim göstermektedir, yani tehlikeli bir bileşiğe maruziyet ne kadar fazlaysa, bir etkinin ortaya çıkma olasılığının (olasılıksal etkiler için) veya etkinin şiddetinin (belirleyici etkiler için) o kadar yüksek olduğu anlamına gelmektedir. BMD yaklaşımının NOAEL kullanımına göre avantajları aşağıdaki gibidir.

- Mevcut doz-cevap verilerinin tamamını kullanmaktadır.
- Doz-cevap eğrisinin şeklini hesaba katmaktadır.
- Doz aralığına daha az bağımlıdır.
- İstatistiksel metodoloji kullanılarak doz-cevap verilerindeki belirsizliklerin nicelleştirilmesini sağlamaktadır.

Eşikli bileşikler için PoD değeri, NOAEL, LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level; Herhangi Bir Advers Etkinin Gözlenmediği En Düşük Doz) veya BMDL (lower limit BMD; en düşük BMD değeri) olabilmektedir.

Buna karşılık, bazı bileşikler için eğrinin belirli bir noktasında kıvrılabilen, sözde "monotonik olmayan" bir ilişki gözlemlenmiştir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Monotonik olmayan doz-cevap ilişkilerine örnekler (A: kıvrılma noktasının düşük doz alanında görüldüğü U şeklinde bir eğri, B: ters U veya çan şeklinde bir eğri, C: kıvrılma noktasının yüksek doz alanında görüldüğü bir eğri)

2.4.4. Risk karakterizasyonu

Risk karakterizasyonunda odak noktası sistemik etkilerdir. Eşik etkisi durumunda, geçerli dermal toksisite verileri mevcut olmadığı sürece MoS çoğunlukla oral toksisite çalışmalarından hesaplanmaktadır. Oral toksisite çalışması durumunda aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$MoS = \frac{PoD_{sys}}{SED} \quad (2.1)$$

PoD_{sys}, bir maddenin sistemik maruziyetine ilişkin bir doz tanımlayıcısıdır ve oral PoD'ndan sistemik olarak absorbe edilen madde oranı kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu eşitlikte PoD

yerine, BMDL, NOAEL veya LOAEL değerleri kullanılabilir. Eşiksiz etkiler (örneğin eşik değeri olmayan karsinogen etki) için, yaşam boyu risk genellikle BMD10 (%10'luk cevap için BMD cevabı) değerine dayanmaktadır. Karsinogenler için risk değerlendirmesi LCR (lifetime cancer risk; ömür boyu kanser riski) yaklaşımına göre yapılmaktadır.

Kabul edilebilir LCR bir risk yönetimi sorunudur ve SCCS'nin yetki kapsamı dışındadır. Karsinogen risk, bir bireyin yaşamı boyunca kanser geliştirme olasılığının değerlendirilmesidir. Ölçülen bir kimyasal kontaminanta maruz kalmanın ilişkili olduğu potansiyel kanser riskleri LCR kullanılarak hesaplanmaktadır ve genellikle karsinogen metaller için araştırılmaktadır (Arshad ve diğerleri, 2020; Lim ve diğerleri, 2018; Uslu, Alp ve Karahalil, 2025).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Numunelerin Temini

Çalışmada kullanılan cilt beyazlatıcı kremler, 2023 yılı Temmuz ayında online alışveriş sitelerinden ve yerel marketlerden temin edilmiştir. Tüm ürünler laboratuvara orijinal ambalajında getirilmiş ve üretici firmanın belirttiği talimatlara göre muhafaza edilmiştir. Son kullanma tarihleri kontrol edilerek analizden hemen önce açılarak numuneler hazırlanmıştır. 6 farklı ülkede üretilen 37 cilt beyazlatıcı kremde, belirlenen elementler için impürite analizleri yapılmıştır. Temin edilen kremlerin tümü kozmetik kategorisinde yer alıp, reçete edilmeden kullanıcı erişimine açık olacak şekilde seçilmiştir. Çalışmada yer alan kremler kolay tanımlama ve yüksek metodolojik standartların sürdürülebilmesi için S1-S37 şeklinde kodlanarak analize alınmış, sonuçlar değerlendirilirken ürün ve firma isimleri belirtilmemiştir.

3.2. Cilt Beyazlatıcı Kremlerde Elementel İmpürite Tayini

Elementel impüritelerin numunelerde tayini ICP-MS ile gerçekleştirilmiştir. TİTCK Kozmetik Ürünlerde Ağır Metal Safsızlıklarına İlişkin Kılavuz (TİTCK, 2016) gereğince cıva, arsenik, kadmiyum, antimon, kurşun elementlerine ek olarak, bazı regülasyonlara göre araştırılması gereken nikel (Attard ve diğerleri, 2022: 8) de çalışmaya dahil edilmiştir. Elementel impüriteler, USP (United States Pharmacopeia: Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi) <233> Elementel Safsızlıklar-Prosedürler monografi referans alınarak ICP-MS ile tayin edilmiştir (Al-Qutob, Alatrash ve Abol-Ola, 2013; Lim ve diğerleri, 2018; Salama, 2016; USP, 2018).

3.2.1. Kullanılan malzemeler

Kullanılan cihazlar

İlaçlardaki elementel impüriteleri tespit etmek için Micromist sisleştirici ve Peltier soğutmalı Scott tipi sprej odası ile donatılmış bir Agilent 7800 ICP-MS (Agilent Technologies, ABD) cihazı kullanılmıştır. Enstrümantal kontroller ve veri analizi için Mass Hunter yazılımı

kullanılmıştır. Çözeltilerin ve numunelerin hazırlanmasında ultra saf su kaynağı olarak Milli-Q (Millipore, ABD) ultra saf su cihazı kullanılmıştır. Numunelerin tartımı sırasında Mettler Toledo (İsviçre) hassas terazi kullanılmıştır. Numunelerin analize hazırlanması aşamasında Ethos Easy (Milestone, İtalya) mikrodalga yakma sistemi kullanılmıştır. Çalışmada Eppendorf marka 10-100; 20-200;100-1000 µL aralığında mikropipetler (Almanya) kullanılmıştır.

Kullanılan kimyasallar

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıktadır. Kullanılan kimyasalların tamamı aşağıdaki gibidir.

Nitrik asit (HNO_3), %65, Merck (Almanya)

Hidrojen peroksit (H_2O_2), %35, Merck (Almanya)

L-sistein (l-cys), Merck (Almanya)

Çoklu element standart çözeltisi, 10 mg/L, LabMix24 (Almanya)

Cıva standart çözeltisi, 10 mg/L, LabMix24 (Almanya)

Skandiyum (Sc), germanyum (Ge), indiyum (In) ve iridyum (Ir) iç standartları, 1000 ppm, LabMix24 (Almanya)

Lityum (Li), itriyum (Y), seryum (Ce), talyum (Tl), kobalt (Co) içeren 1 ng/mL'lik günlük performans kontrol (tuning) çözeltisi (Agilent, ABD)

Çözeltiler

Hazırlanan stok çözeltiler ve çalışmadaki örneklerin tümü 5°C'de saklanmıştır.

- ICP-MS cihazında kullanılmak üzere 1000 ppm stoktan; skandiyum, germanyum, indiyum ve iridyum elementleri için 500 ppb derişiminde iç standart çözeltisi hazırlanmıştır.

- Antimon, nikel, arsenik, kadmiyum ve kurşun için kalibrasyon standartları 10 mg/L derişiminde çoklu element stok çözeltisinden uygun seyreltmeler yapılarak 0,1, 0,5, 5, 10 ve 20 ng/mL konsantrasyonlarında olmak üzere 5 adet standart çözelti hazırlanmıştır.

- Cıva için kalibrasyon standardı 10 mg/L derişiminde cıva stok çözeltisinden uygun seyreltmeler yapılarak 0,5, 1, 2, 5 ve 10 ng/mL konsantrasyonlarında olmak üzere 5 adet standart çözelti hazırlanmıştır.

- Cihazın günlük performans kontrolü için lityum, itriyum, seryum, talyum, kobalt elementlerini içeren 1 ng/mL’lik bir çözelti kullanılmıştır.

3.2.2. Numunelerin mikrodalga yakma işlemi için hazırlanması

Numuneler analize alınmadan önce tüp içinde bulunan kremlerin ucundan bir miktar sıkılarak dışarı atıldıktan sonra analiz edilecek örnek alınmıştır. Numuneler iyice homojenize edildikten sonra Ethos Easy marka mikrodalga parçalama cihazı kaplarına 0,5 g tartılıp alınan numunelerin üzerine 5 mL nitrik asit (HNO_3) (%65) ve 2 mL hidrojen peroksit (H_2O_2) (%35) eklenmiştir. Bir süre karıştırıldıktan sonra 20 dk gaz çıkışının tamamlanması beklenmiştir. Kör (blank) çözeltisi de numunelerle aynı prosedür uygulanarak hazırlanmıştır. Tüm numunelere mikrodalga cihazında uygun sıcaklık ve basınç programında (Çizelge 3.1) parçalama (yakma) işlemi uygulanmıştır. Parçalama işleminden sonra kapların soğuması beklenerek numuneler 25 mL hacimli balon jojelere alınmıştır. Mikrodalga kaplarında kalan tüm numuneleri toplayabilmek için; 5 mL ultra saf su ile kaplar yıkanarak aynı işlem 2 defa daha tekrarlanmış ve balon joje içerisine aktarılmıştır. Numuneler son hacmi 25 mL olacak şekilde ultra saf su ile tamamlanmıştır. Tüm numuneler 3 tekrarlı olacak şekilde hazırlanmıştır.

Çizelge 3.1. Uygulanan Mikrodalga Yakma Ünitesi Programı

	Sıcaklık (°C)	Basınç (bar)	Ramp (Geçiş) Süresi (dk)	Zaman (dk)	Güç (%)
1	160	50	5	5	90
2	180	50	3	5	90
3	190	50	3	15	90
4	100	50	3	1	90
5	100	50	1	1	90

3.2.3. ICP-MS analizi

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıktadır. Derişik HNO_3 , H_2O_2 çözeltisi ve l-cys Merck firmasından temin edilmiştir. Tüm standart çözeltilerin ve numunelerin hazırlama işlemleri için Milli-Q su arıtma sisteminden (Millipore, ABD) elde edilen ultra saf su (18.2 M Ω .cm) kullanılmıştır.

Antimon, nikel, arsenik, kadmiyum ve kurşun kalibrasyon standartları uygun seyreltmelerle 0,1-20 ng/mL aralığında 10 mg/L (LabMix24, Almanya) derişiminde çoklu element stok çözeltisinden; Cıva kalibrasyon standardı ise 0,5-10 ng/mL aralığında 10 mg/L (LabMix24, Almanya) derişiminde cıva stok çözeltisinden hazırlanmıştır.

Tüm kalibrasyon standartları ve numunelere son hacimde %2 (h h^{-1}) olacak şekilde derişik nitrik asit eklenmiştir. Diğer elementlerden farklı olarak cıva için numune ve kalibrasyon standartlarının hazırlanmasında cıvanın hafıza etkisini elimine etmek için ayrıca l-cys kullanılmıştır. Son hacimde %2 (h/h) olacak şekilde derişik HNO_3 ve %0,2 (h/h) olacak şekilde l-cys numunelere eklenmiştir.

Cıvanın hafıza etkisi

Cıva analizinde, konvansiyonel olarak %2'lik HNO_3 çözeltisi kullanıldığında uzun yıkama süresi, doğrusal olmayan kalibrasyon eğrileri ve zamanla azalan hassasiyet gibi bir dizi sorunla karşılaşmaktadır. Bunun nedeni, cıvanın nispeten düşük konsantrasyonlarda bile sprej odasının duvarlarına ve numune giriş sisteminin transfer tüpüne yapışabilmesidir; bu duruma “cıva hafıza etkisi” denir. Bu durum, ICP-MS cihazıyla cıva elementinin doğru ve kesin tayininin yapılmasını zorlaştırmaktadır. l-cys gibi organik maddeler, ICP-MS sisteminde cıvanın sprej odasının duvarlarına ve numune giriş sisteminin transfer tüpüne yapışma olasılığını azaltmak açısından yüksek verimliliğe sahiptir. l-cys, ağır metaller için yüksek bir reaktivite ve afiniteye sahip olduğundan cıvanın numune transfer bölümündeki parçalarda birikmesini etkin bir şekilde engellemektedir. Bu nedenle, cıvanın hafıza etkisini ortadan kaldırmak veya azaltmak amacıyla, ICP-MS sistemine verilmeden önce standart ve numune çözeltilerine ve de ölçüm sonrası kullanılan yıkama çözeltisine eklenmektedir (Li ve diğerleri, 2006).

Numunelerin hazırlanması sırasında seyreltme faktörü olarak cıva ve diğer elementler için ölçüme uygun olacak şekilde 2 farklı seyreltme oranı uygulanmıştır. Cıva derişimi bazı örneklerde çok yüksek olduğu için, cıva için numuneler diğer elementlere kıyasla 10.000 kat daha fazla seyreltilmiştir. Uygun şekilde seyreltilen numuneler ICP-MS kullanılarak analiz edilmiştir.

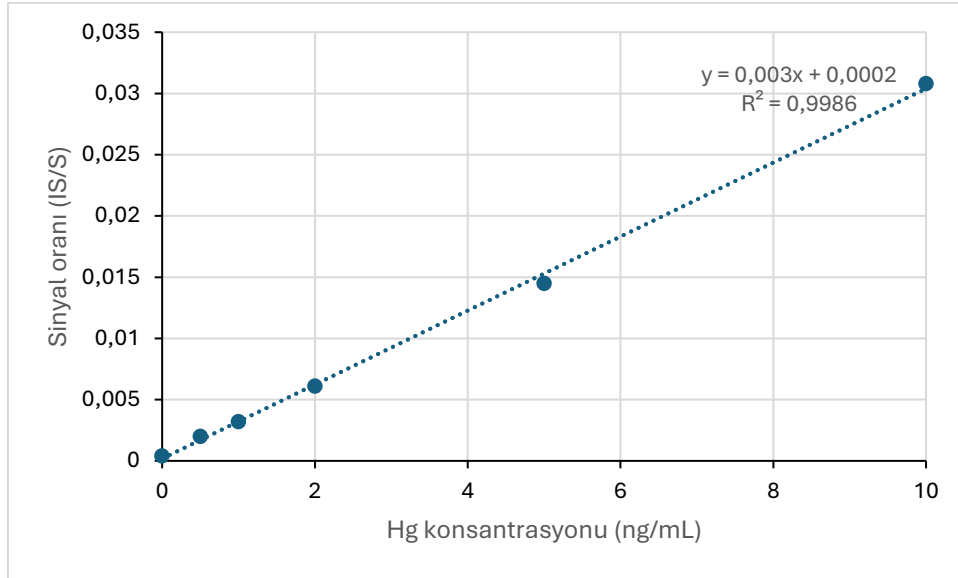
Sinyal kaymasını düzeltmek ve olası matris etkilerini minimize etmek için skandiyum, germanyum, indiyum ve iridyum iç standartları kullanılmıştır. İç standart çözeltisi tüm numunelere ayrı ayrı eklemek yerine, peristaltik pompa vasıtasıyla sürekli olarak pompalanarak numune çözeltisiyle karıştırılmıştır. Numune ve iç standart peristaltik pompa tüplerinin iç çapları sırasıyla 1,02 mm and 0,25 mm'dir. Yöntemin kesinliği, her bir elementin kalibrasyon standardının en düşük konsantrasyonunun kullanılmasıyla hesaplanmıştır. Bağlı standart sapma (RSD) açısından kesinlik %5'ten küçüktür.

Kılavuzlarda belirtilen risk değerlendirmesi gerekliliğine göre 6 element için elementel impürite, yüksek hassasiyeti nedeniyle literatürde yaygın olarak kullanılan bir teknik olan ICP-MS yöntemi ile ölçülmüştür. Cihazın günlük performans kontrolü için lityum, itriyum, seryum, talyum ve kobaltın 1 ng/mL'lik bir çözelti (Agilent, ABD) kullanılarak oksit ve çift yüklü iyon oranları sırasıyla %1'den ve %3'ten küçük olacak şekilde test edilmiştir. ICP-MS cihazının çalışma koşulları Çizelge 3.2'de özetlenmiştir.

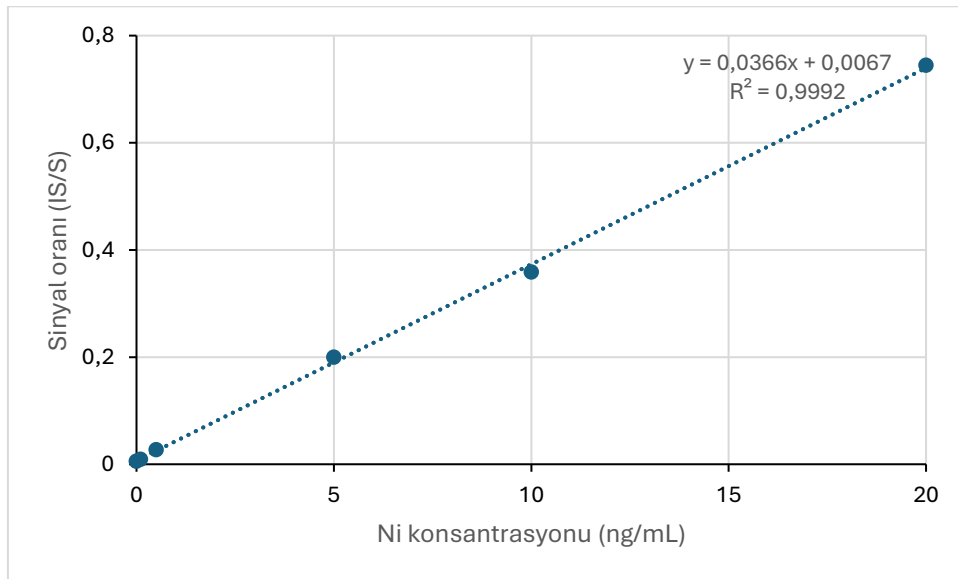
Çizelge 3.2. ICP-MS Cihazı Çalışma Koşulları

Parametreler	
Plazma gücü	1550 W
Plazma gaz akış hızı	15 L dk ⁻¹
Yardımcı gaz akış hızı	0.9 L dk ⁻¹
Sisleştirici gaz akış hızı	1.05 L dk ⁻¹
Numune akış hızı	0.35 mL dk ⁻¹
Örnekleme derinliği	8 mm
Çarpışma hücresinin kullanılmadığı izotoplar, m/z	¹¹¹ Cd, ²⁰¹ Hg, ²⁰² Hg, ²⁰⁸ Pb, ¹¹⁵ In (I.S.), ¹⁹³ Ir (I.S.), ¹⁹⁵ Pt (I.S.)
Çarpışma hücresinin kullanıldığı izotoplar, m/z	⁶⁰ Ni, ¹²¹ Sb, ⁷⁵ As, ⁴⁵ Sc (I.S.), ⁷² Ge (I.S.)

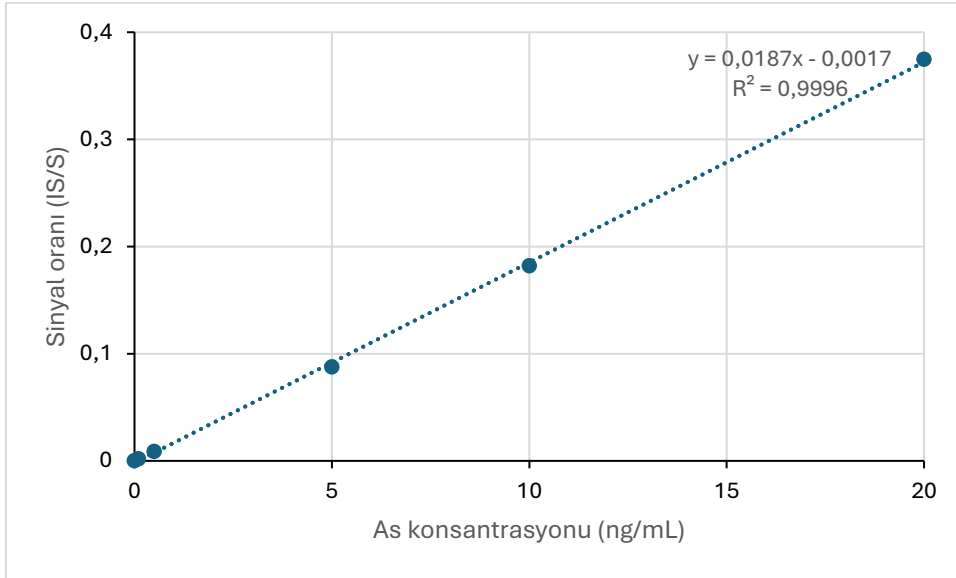
Elementler, poliatomik girişimleri baskılamak için çarpışma gazı olarak 4,3 mL dk⁻¹ helyum (He) akışına sahip bir oktopol çarpışma/reaksiyon hücre sistemi kullanılarak He modunda veya gazsız modda izlenmiştir. Her numune için üç ardışık ölçüm yapılmıştır. Kalibrasyon doğruları en az altı standart seviyeden oluşacak şekilde hazırlanmıştır. Tüm analitlerin kalibrasyon doğrularına ait korelasyon katsayıları 0,9950'den büyüktür. Araştırmaya dahil edilen tüm elementler için ICP-MS ile elde edilen kalibrasyon grafikleri Şekil 3.1-3.6'da verilmiştir. Kalibrasyon grafikleri, çalışılan konsantrasyon aralığında doğrusaldır. Elde edilen kalibrasyon grafikleri konsantrasyona (ng/mL) karşı iç standartın analit sinyaline oranı: IS/S şeklindedir.



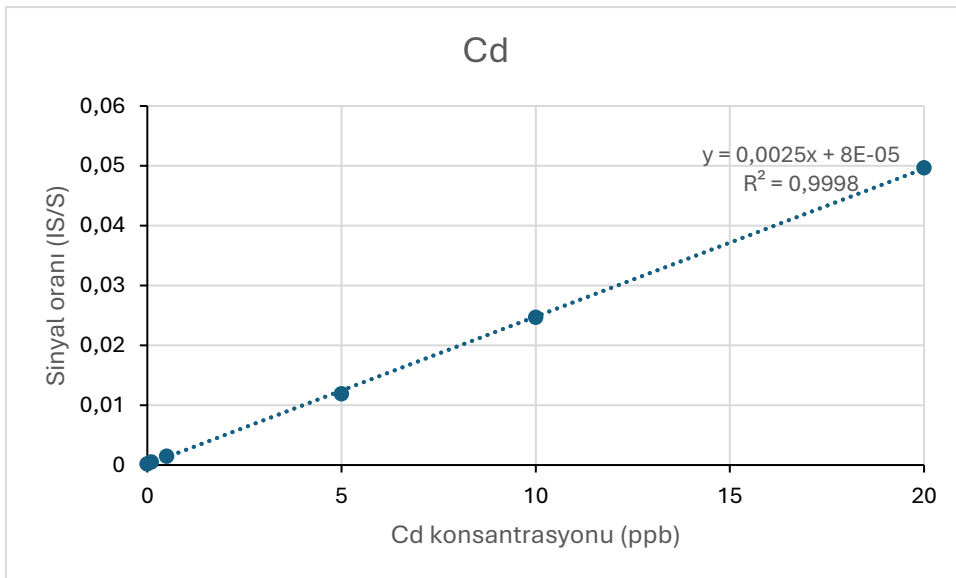
Şekil 3.1. Cıva için kalibrasyon grafiği



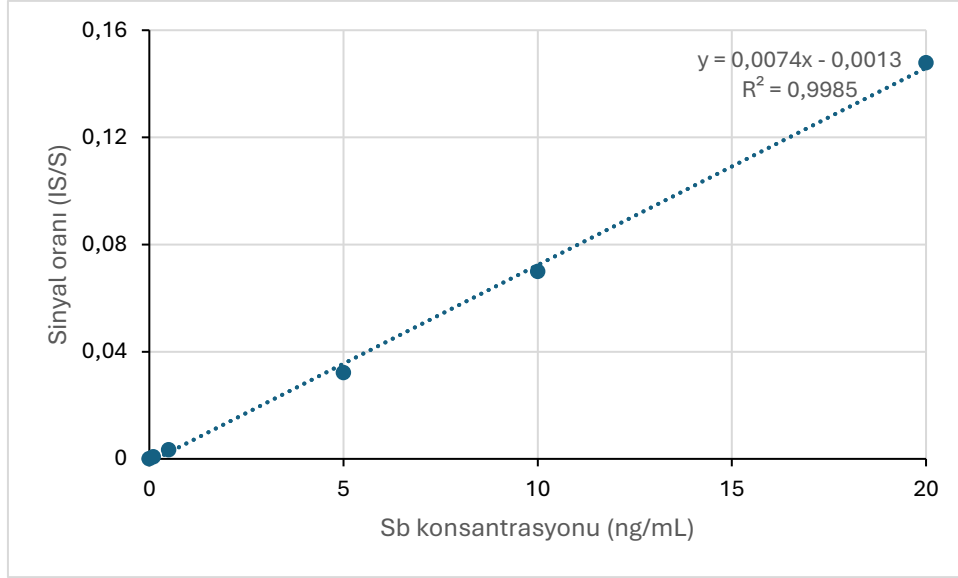
Şekil 3.2. Nikel için kalibrasyon grafiği



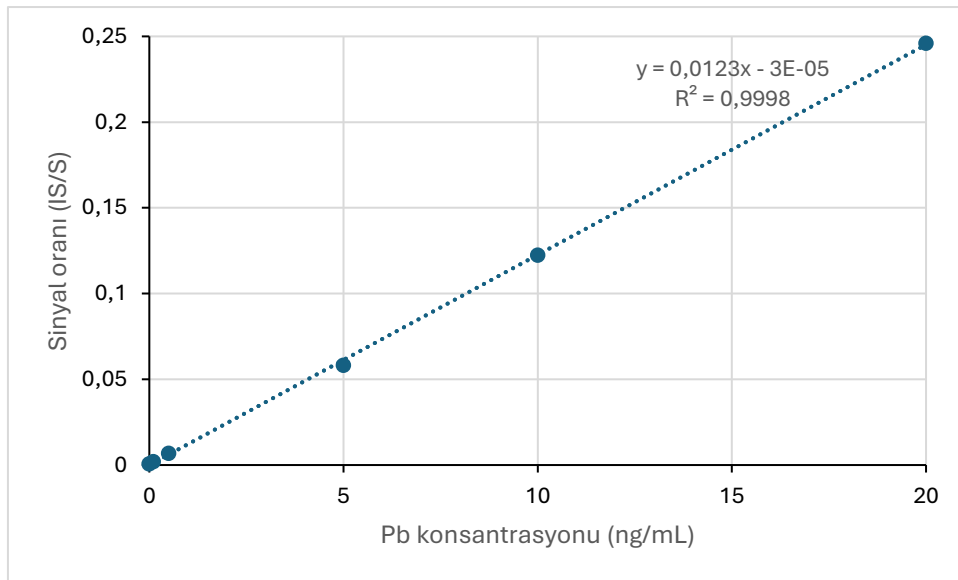
Şekil 3.3. Arsenik için kalibrasyon grafiği



Şekil 3.4. Kadmiyum için kalibrasyon grafiği



Şekil 3.5. Antimon için kalibrasyon grafiği



Şekil 3.6. Kurşun için kalibrasyon grafiği

Her bir element için LOD (limit of detection; tayin sınırı) kör çözeltisinin 10 ardışık ölçümünün standart sapması alınarak 3σ (standard sapma/eğim) formülüyle hesaplanmıştır. Her bir elementin LOD değeri ölçüm sonuçlarıyla birlikte Çizelge 4.1’de verilmiştir. Yöntemin doğruluğunu kontrol etmek amacıyla, her analitin bilinen bir miktarı rastgele seçilen bir krem numunesine eklenerek geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar %86-107 aralığında hesaplanmıştır.

3.3. Dermal Risk Değerlendirmesi

Kozmetiklerde bulunan ağır metal impüritelerine maruziyet sonucunda insanlar için oluşan sağlık riski, çalışılan ürünün NOAEL değerinin SED değerine oranlanmasıyla bulunan MoS değeri ile hesaplanmaktadır (Arshad ve diğerleri, 2020; Bernauer ve diğerleri, 2023; Ghaderpoori ve diğerleri, 2020; TİTCK, 2020). Bir bitmiş ürünün kullanımının güvenli olarak kabul edilmesi için MoS değerinin en az 100 olması gerekmektedir ($MoS \geq 100$).

$$MoS = \frac{NOAEL}{SED} \quad (3.1)$$

Maruziyet düzeyinin belirlenmesi sistemik dolaşıma geçen, vücutta doku ve/veya organlara dağılan miktarın, yani kozmetik ürünlerde SED (mg/kg/gün) değerinin hesaplanması ile yapılmaktadır. SED, çeşitli maruziyet yollarıyla insan vücuduna giren kimyasalların miktarını belirlemek için kullanılır. İncelenen üründe bulunan ağır metal konsantrasyonu, günde uygulanan ürün miktarı, uygulama sıklığı, ürünün uygulandığı cildin yüzey alanı ve ortalama vücut ağırlığına göre hesaplanmaktadır.

$$SED = \frac{C \times AA \times SSA \times F \times RF \times BF}{BW} \times 10^{-3} \quad (3.2)$$

Eşitlikte bulunan 10^{-3} (mg/kg) değeri birim dönüştürme faktörü olarak kullanılmıştır. Kullanılan diğer tüm terimlerin açıklamaları, SCCS ve TİTCK kılavuzlarında önerilen değerleri ile birlikte aşağıdaki gibidir.

C (concentration): numunedeki ağır metal konsantrasyonudur (mg/kg; ppm), analitik tayin yöntemleriyle her numune için belirlenen metallerin ölçümü sonucu bulunan değeri ifade eder.

SSA (skin surface area): ürünün uygulandığı cilt yüzey alanıdır (cm^2), yüz kremleri için cilt yüzey alanı $565 cm^2$ olarak belirtilmiştir.

AA (application amount): cilde uygulanan ürün miktarıdır (g/ cm^2), yüz kremleri için günlük uygulama miktarı 1,54 g olarak belirtilmiştir.

RF (retention factor): tutulma (retansiyon) faktörüdür, durulanmayan kozmetikler için (yüz kremi ve vücut losyonu gibi) 1,0 ($Rf=1$) (%100) fraksiyon kullanılmaktadır.

F (frequency): ürünün günlük uygulama sıklığıdır, yüz kremleri için uygulama frekansı 2,14/gün olarak belirtilmiştir.

BF (bioaccessibility factor): biyoyararlanım faktörüdür, dermal yolla maruz kalma durumunda sistemik maruziyet hesaplaması için en kötü durum değeri olarak %100 veya oral biyoyararlanımın bile %100 olmadığı göz önünde bulundurularak %50 alınabilmektedir.

BW (body weight): ortalama vücut ağırlığıdır (kg), standart olduğu kabul edilen yetişkin insan ağırlığı 60 kg olarak belirtilmiştir.

Hiçbir advers etkinin gözlenmediği maruziyet düzeyine NOAEL adı verilir ve değeri, her bir metal için dermal referans dozlar (RfD) baz alınarak aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$NOAEL = RfD \times UF \times MF \quad (3.3)$$

RfD (mg/kg/gün), insan popülasyonunda yaşam boyu zararlı etkilere neden olmayacak cilt yoluyla kozmetik ürünlere günlük maruziyetin tahminidir. Bu eşitlikte kullanılan UF ve MF ise sırasıyla, belirsizlik faktörü (uncertainty factor) ve dönüştürme faktörüdür (modifying factor). UF, çeşitli veri kümelerine olan genel güveni yansıtırken; MF değeri bilimsel hükümlere dayanmaktadır. MF ve UF için varsayılan değerler sırasıyla 1 ve 100'dür.

NOAEL ve SED değerleri hesaplandıktan sonra risk değerlendirmesi için MoS ve HQ (hazard quotient; tehlike katsayısı) hesaplanabilir. Bir kirleticinin maruziyet düzeyine ilişkin risk değerlendirmesinde risk düzeyini hesaplamak için kullanılan HQ, SED değerinin her bir metalin dermal RfD'sine oranıdır ve aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (US EPA, 2004).

$$HQ = \frac{SED}{RfD} \quad (3.4)$$

HQ değeri 1'den daha az ise maruziyet nedeniyle sağlık üzerinde zararlı bir etki beklenmez, HQ değeri 1 veya daha büyükse insan sağlığı açısından güvenli olmadığı kabul edilir ($HQ < 1$). Kozmetik ürünlerdeki metal karışımlarına maruz kalmanın neden olduğu karsinojen olmayan toplam potansiyel sağlık etkilerini tahmin etmek için HI (hazard index; tehlike indeksi) hesaplanır. HI, tüm ağır metaller için hesaplanan HQ değerlerinin toplamıdır ve aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (Ghaderpoori ve diğerleri, 2020; Uslu ve diğerleri, 2025).

$$HI = \sum HQ = HQ_{Pb} + HQ_{As} + HQ_{Cd} + HQ_{Hg} + HQ_{Sb} + HQ_{Ni} \quad (3.5)$$

HI değeri 1'den küçük ise, maruz kalan tüketiciler için ürünün güvenli olduğu, HI değeri 1 veya daha fazla ise, insan sağlığı için güvenli olmadığı kabul edilir ($HI < 1$). HQ ve HI hesaplandıktan sonra karsinojen metaller için LCR hesaplanmalıdır. LCR, SED ve CSF (cancer slope factor; kanser eğim faktörü)'nün çarpılmasıyla elde edilir. CSF (mg/kg/gün)¹, bir etkenin ortalama bir yaşam süresi boyunca kansere neden olma riskini, birim doz başına yaklaşık olarak tanımlar.

$$LCR = SED \times CSF \quad (3.6)$$

Karsinojen bir element için izin verilen veya tolere edilebilen LCR sınırı 0,0001 ile 0,000001 (1×10^{-4} - 1×10^{-6}) olarak kabul edilir. LCR değeri 1×10^{-4} 'ten büyükse insan sağlığı için önemli bir risk olduğu kabul edilmektedir (Arshad ve diğerleri, 2020; Lara-Torres ve diğerleri, 2021; US EPA, 2004; Uslu ve diğerleri, 2025).

Risk hesaplamalarında kullanılan dermal RfD değerleri, kurşun elementi hariç US EPA (US Environmental Protection Agency; ABD Çevre Koruma Ajansı) tarafından yayımlanan IRIS (Integrated Risk Information System; Entegre Risk Bilgi Sistemi) ve PPRTVs (Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values; Geçici Değerlendirilen Toksisite Değerleri) dokümanlarından elde edilen verilerden hesaplanmıştır (US EPA, 2024, 2025). Kurşun için IRIS sisteminde tanımlı bir RfD değeri bulunmadığı için farklı literatürlerden elde edilen dermal RfD değeri risk hesaplamalarında kullanılmıştır (Adeyemi ve diğerleri, 2023; Rovira, Nadal, Schuhmacher ve Domingo, 2015). Karsinojen riskin hesaplanmasında kullanılan CSF değeri ise benzer şekilde arsenik için IRIS sisteminden elde edilen verilerden hesaplanmıştır, diğer elementler için ise literatür taraması yapılarak bulunan dermal CSF değerleri kullanılmıştır (Jolaosho ve diğerleri, 2024; Rovira ve diğerleri, 2015). Dermal RfD ve CSF değerleri Çizelge 3.3'te sunulmuştur.

Çizelge 3.3. Araştırılan elementler için dermal RfD ve CSF değerleri

Elementler	RfD (dermal) (mg/kg/gün)	CSF (dermal) (mg/kg/gün)
Pb	$7,0 \times 10^{-3}$	$8,5 \times 10^{-3}$
Cd	$2,5 \times 10^{-5}$	6,3
Ni	$8,0 \times 10^{-4}$	0,84
As	$5,7 \times 10^{-5}$	33,7
Hg*	$2,1 \times 10^{-5}$	***
Sb	$6,0 \times 10^{-5}$	***

*Cıva için RfC değerine göre dermal RfD hesaplanmıştır (Akhtar ve diğerleri, 2022).

** US EPA tarafından veya yapılan literatür taramasında belirlenmemiş olan değerlerdir.

Yapılan tüm hesaplamalar ve dönüştürme işlemleri yine US EPA tarafından yayımlanan RAGS kılavuzu-Bölüm E; Süperfon için Risk Değerlendirme Kılavuzu Cilt I: İnsan Sağlığı Değerlendirme Kılavuzu (Bölüm E, Dermal Risk Değerlendirmesi için Ek Kılavuz) temel alınmaktadır (US EPA, 2004).

IRIS tarafından doğrulanan toksisite endeksleri (örneğin RfD, CSF) genellikle uygulanan doza dayanmaktadır. Bu nedenle, dermal maruziyet yolundan kaynaklanan riski karakterize etmek için, uygulanan dozdan ziyade absorbe edilen dozu temsil edecek şekilde oral toksisite faktörünün düzeltilmesi gerekmektedir. Bu düzeltme, RfD'un temelini oluşturan absorpsiyon etkisini hesaba katmaktadır. Bir kimyasalın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu %100'den düşükse, vücuda absorbe edilen doz, uygulanan dozdan daha küçüktür. Bu nedenle, absorbe edilen doza dayalı toksisite faktörleri, uygulanan doza göre absorbe edilen doz arasındaki farkı hesaba katacak şekilde ayarlanmalıdır. Gastrointestinal sistemden absorpsiyon göz önünde bulundurularak oral RfD değerlerini dermal RfD değerlerine dönüştürmek için kullanılan formül aşağıdaki gibidir. Formülde geçen ABS(GI) değeri, gastrointestinal sistemden absorbe olan kontaminant kısmını ifade etmektedir ve her bir metal için bu değer RAGS kılavuzu-Bölüm E'de tanımlanmıştır (Ho ve diğerleri, 2017; Pramanik, Kumar ve Qureshi, 2021; US EPA, 2004).

$$RfD(dermal) = RfD(oral) \times ABS(GI) \quad (3.7)$$

Dermal risk değerlendirmesinde kullanmak üzere, absorbe edilen doza dayalı dermal CSF değerleri ise aynı nedenlerden dolayı aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$CSF(dermal) = \frac{CSF(oral)}{ABS(GI)} \quad (3.8)$$

US EPA tarafından belirlenmiş olan toksisite değerleri (RfD ve CSF) Çizelge 3.3'te belirtilmiştir. Kılavuzlarda toksisite değerleri yer almayan metaller için risk değerlendirmesi yapılamamaktadır (US EPA, 2025).

4. BULGULAR

4.1. Numunelerde Ölçülen Elementel İmpürite Düzeyleri

Çalışmada kullanılan cilt beyazlatıcı kremler online alışveriş sitelerinden (S10-S37) ve yerel marketlerden (S1-S9) temin edilerek kapsamlı bir piyasa araştırması yapılması hedeflenmiştir. Çoğunluğu ülkemizde üretilen (n=25), ayrıca Pakistan (n=8), Tayland (n=1), Çin (n=1), Bulgaristan (n=1) ve Polonya (n=1) menşei toplam 37 cilt beyazlatıcı krem araştırmaya dahil edilmiştir. ICP-MS cihazı kullanılarak belirtilen regülasyonlar doğrultusunda cıva, nikel, arsenik, kadmiyum, antimon ve kurşun elementleri için impürite analizleri yapılmıştır. Her element için numunelerden 3 tekrarlı ölçümler yapılarak, sonuçların ortalaması alınmış ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen ölçüm sonuçları ve her bir element için LOD değerleri Çizelge 4.1’de belirtilmiştir.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından yayımlanan “Ağır Metal Safsızlıklarına İlişkin Kılavuz”a göre kozmetik bitmiş ürünlerinde öncelikli olarak dikkate alınması gereken ağır metaller kurşun, arsenik, kadmiyum, cıva ve antimon olarak belirlemiştir. Bu kılavuza göre kozmetik ürünlerde sağlığa olumsuz etkilerin önlenmesi açısından ağır metaller için belirlenen limit değerler Çizelge 2.3’te verilmiştir. Çizelge 2.3’te belirtildiği üzere Almanya ve Sırbistan regülasyonlarında yer alan nikel elementi de araştırmaya dahil edilerek, bu ülkelerce belirlenen limite göre değerlendirilmiştir.

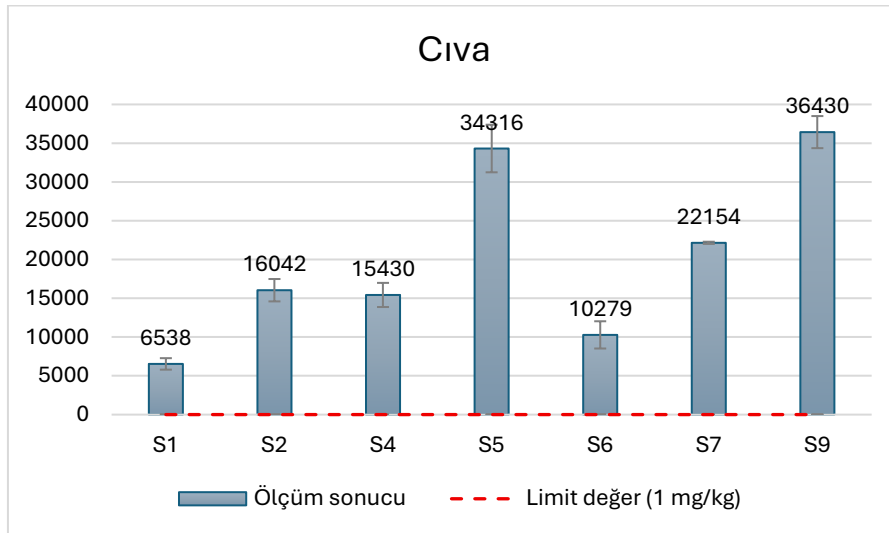
Araştırmaya dahil edilen tüm elementler için sonuçlar her bir numune açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yapılan analizlere göre 37 numuneden 9’unda belirlenen limit değerleri aşan sonuçlar olduğu tespit edilmiştir.

Antimon, çalışmada yer alan 37 cilt beyazlatıcı kremin tümü için tespit sınırının (LOD) altında kalmıştır. Ülkemizde kozmetik ürünlerde impürite olarak bulunabilecek antimon için belirlenen limit değer 10 mg/kg’dır.

Arsenik, çalışmada yer alan 37 cilt beyazlatıcı kremden 17’sinde tespit sınırının altında kalmıştır. Arsenik tespit edilen örneklerdeki en düşük düzey S9 numunesinde görülmüş olup

0,01 mg/kg ve en yüksek düzey S7 ve S8 numunelerinde görülmüş olup 0,09 mg/kg olarak ölçülmüştür. Bu elementin tespit edildiği 20 numunede ortalama arsenik miktarı 0,04 mg/kg düzeyinde olup, tüm sonuçlar 5 mg/kg olarak belirlenen limit değerin oldukça altında kalmaktadır.

Cıva, çalışmada yer alan 37 cilt beyazlatıcı kremden 30'unda tespit sınırının altında kalmıştır. Cıva tespit edilen örneklerdeki en düşük düzey S1 numunesinde görülmüş olup 6538 mg/kg ve en yüksek düzey S9 numunesinde görülmüş olup 36430 mg/kg olarak ölçülmüştür. Bu elementin tespit edildiği 7 numunede ortalama cıva miktarı 20170 mg/kg düzeyinde olup, tüm sonuçlar 1 mg/kg olarak belirlenen limit değerin üstünde kalmaktadır. Cıva tespit edilen numunelerdeki cıva miktarları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Cıva tespit edilen numunelerdeki ölçüm sonuçları (mg/kg)

Cıva tespit edilen tüm numunelerin yerel marketlerden temin edilmiş olması ve belirlenen limit değerlerin oldukça üstünde kalması dikkat çekmiştir. Bu numunelerin diğer bir ortak özelliği ise hepsinde üretici ülkenin Pakistan olmasıdır.

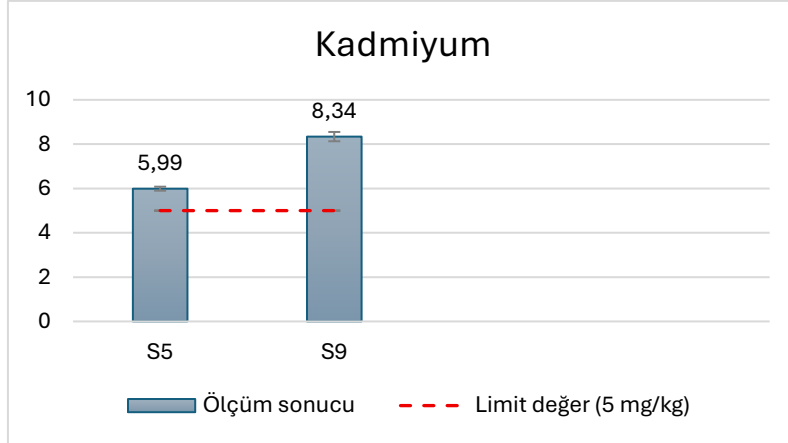
Kadmiyum, çalışmada yer alan 37 cilt beyazlatıcı kremden 25'inde tespit sınırının altında kalmıştır. Kadmiyum tespit edilen örneklerdeki en düşük düzey S32 numunesinde görülmüş olup 0,03 mg/kg ve en yüksek düzey S9 numunesinde görülmüş olup 8,34 mg/kg olarak ölçülmüştür. Bu elementin tespit edildiği 12 numunede ortalama kadmiyum miktarı 1,39 mg/kg düzeyinde olup, S5 (5,99 mg/kg) ve S9 numunelerinin sonuçları 5 mg/kg olarak

belirlenen limit değerin üstünde kalmaktadır. Limit değerin üstünde kadmiyum tespit edilen numunelerdeki kadmiyum miktarları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Cilt beyazlatıcı kremlerde ölçülen element konsantrasyonları (mg/kg)

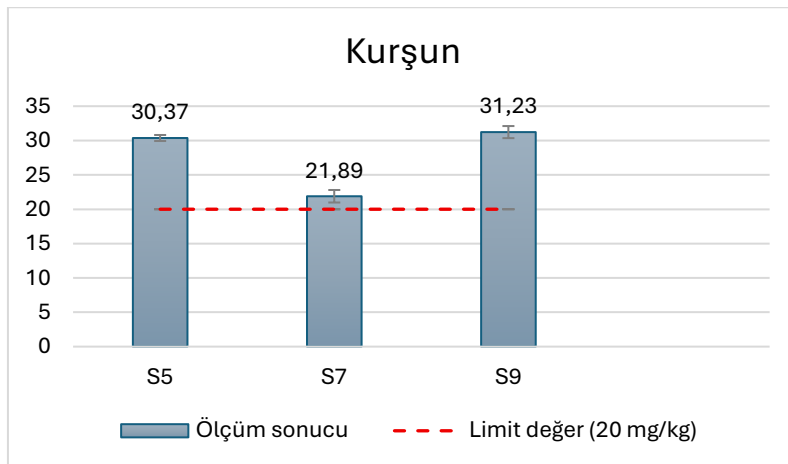
Numune Kodu	Üretici Ülke	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb
S1	Pakistan	6538±741	0,16±0,05	0,04±0,01	0,07±0,01	<LOD	0,44±0,21
S2	Pakistan	16042±1444	0,14±0,08	0,07±0,02	0,04±0,005	<LOD	0,31±0,03
S3	Tayland	<LOD	0,12±0,06	<LOD	<LOD	<LOD	0,07±0,05
S4	Pakistan	15430±1556	0,14±0,05	0,03±0,01	0,07±0,02	<LOD	0,30±0,09
S5	Pakistan	34316±3070	0,16±0,05	<LOD	5,99±0,09	<LOD	30,37±0,44
S6	Pakistan	10279±1757	0,15±0,06	0,04±0,01	0,07±0,02	<LOD	0,25±0,05
S7	Pakistan	22154±143	0,17±0,08	0,09±0,02	1,75±0,08	<LOD	21,89±0,91
S8	Pakistan	<LOD	0,34±0,22	0,09±0,04	0,10±0,01	<LOD	1,03±0,10
S9	Pakistan	36430±2068	0,18±0,04	0,01±0	8,34±0,21	<LOD	31,23±0,88
S10	Türkiye	<LOD	0,06±0,004	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S11	Çin	<LOD	0,12±0,008	<LOD	<LOD	<LOD	0,05±0,002
S12	Türkiye	<LOD	0,34±0,02	0,04±0,003	<LOD	<LOD	0,14±0,008
S13	Türkiye	<LOD	<LOD	0,04±0,001	<LOD	<LOD	0,28±0,01
S14	Türkiye	<LOD	0,07±0,004	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S15	Türkiye	<LOD	0,10±0,008	0,05±0,006	<LOD	<LOD	0,91±0,07
S16	Türkiye	<LOD	<LOD	0,03±0,002	<LOD	<LOD	0,12±0,005
S17	Polonya	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,02±0,004
S18	Türkiye	<LOD	0,10±0,04	0,02±0,001	<LOD	<LOD	<LOD
S19	Türkiye	<LOD	0,11±0,01	<LOD	<LOD	<LOD	0,07±0,006
S20	Türkiye	<LOD	0,16±0,009	<LOD	<LOD	<LOD	0,08±0,003
S21	Türkiye	<LOD	0,12±0,02	<LOD	<LOD	<LOD	0,02±0,001
S22	Türkiye	<LOD	0,09±0,007	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S23	Türkiye	<LOD	0,07±0,003	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S24	Türkiye	<LOD	0,61±0,04	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S25	Türkiye	<LOD	<LOD	0,02±0,002	0,10±0,008	<LOD	0,33±0,01
S26	Bulgaristan	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	Türkiye	<LOD	0,07±0,01	0,06±0,004	0,05±0,002	<LOD	0,09±0,007
S28	Türkiye	<LOD	0,33±0,05	0,04±0,001	<LOD	<LOD	0,25±0,01
S29	Türkiye	<LOD	0,21±0,02	<LOD	<LOD	<LOD	0,02±0
S30	Türkiye	<LOD	0,39±0,06	0,02±0	<LOD	<LOD	0,02±0,001
S31	Türkiye	<LOD	0,14±0,006	0,03±0,001	<LOD	<LOD	<LOD
S32	Türkiye	<LOD	0,08±0,04	<LOD	0,03±0,004	<LOD	<LOD
S33	Türkiye	<LOD	<LOD	0,05±0,004	<LOD	<LOD	0,28±0,03
S34	Türkiye	<LOD	<LOD	0,02±0,002	<LOD	<LOD	0,09±0,01
S35	Türkiye	<LOD	0,06±0,009	<LOD	0,08±0,01	<LOD	<LOD
S36	Türkiye	<LOD	0,20±0,04	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S37	Türkiye	<LOD	0,09±0,006	0,03±0,001	<LOD	<LOD	0,02±0,001
LOD (µg/kg)		1,21	0,57	0,38	0,21	0,4	0,45

Kadmiyum tespit edilen ve limit değerin üzerinde sonuçları olan S5 ve S9 numuneleri de limit değerin üzerinde olan cıva numuneleri ile benzer olarak yerel marketlerden temin edilmiştir ve Pakistan menşelidir.



Şekil 4.2. Limit değerin üstünde kadmiyum tespit edilen numunelerdeki ölçüm sonuçları (mg/kg)

Kurşun, çalışmada yer alan 37 cilt beyazlatıcı kremden 11'inde tespit sınırının altında kalmıştır. Kurşun tespit edilen örneklerdeki en düşük düzey S17, S21, S29, S30 ve S37 numunelerinde görülmüş olup 0,02 mg/kg ve en yüksek düzey S9 numunesinde görülmüş olup 31,23 mg/kg olarak ölçülmüştür. Bu elementin tespit edildiği 26 numunede ortalama kurşun miktarı 3,41 mg/kg düzeyinde olup, S5 (30,37 mg/kg), S7 (21,89 mg/kg) ve S9 numunelerinin sonuçları 20 mg/kg olarak belirlenen limit değerin üstünde kalmaktadır. Limit değerin üstünde kurşun tespit edilen numunelerdeki kurşun miktarları Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Limit değerin üstünde kurşun tespit edilen numunelerdeki ölçüm sonuçları (mg/kg)

Kurşun tespit edilen ve limit değerin üzerinde sonuçları olan S5, S7 ve S9 numuneleri de limit değerin üzerinde olan cıva ve kadmiyum numuneleri ile benzer olarak yerel marketlerden temin edilmiştir ve Pakistan menşelidir. Ayrıca kurşun, cıva ve kadmiyum

impüriteleri için en yüksek limit dışı değerin görüldüğü numune benzer şekilde S9 kodlu cilt beyazlatıcı kremdir.

Nikel, çalışmada yer alan 37 cilt beyazlatıcı kremden 7'sinde tespit sınırının altında kalmıştır. Nikel tespit edilen örneklerdeki en düşük düzey S10 ve S35 numunelerinde görülmüş olup 0,06 mg/kg ve en yüksek düzey S24 numunesinde görülmüş olup 0,61 mg/kg olarak ölçülmüştür. Bu elementin tespit edildiği 30 numunede ortalama nikel miktarı 0,17 mg/kg düzeyinde olup, tüm sonuçlar 10 mg/kg olarak belirlenen limit değerin oldukça altında kalmaktadır.

Çalışmada araştırılan elementel impüriteler arasında, numunelerde tespit edilme sıklığı açısından azalan sırayla nikel (%81), kurşun (%70), arsenik (%54), kadmiyum (%32), cıva (%19) ve antimon (%0) elementleri tespit edilmiştir. Ülkemizde üretilen ve araştırmaya dahil edilen cilt beyazlatıcı kremlerin hiçbirinde limit değerin üzerinde elementel impürite sonucu görülmemiştir.

4.2. Risk Değerlendirme Bulguları

Araştırmaya dahil edilen cilt beyazlatıcı kremlerde belirlenen elementel impüritelerin ölçümünden sonra yetişkinler için risk değerlendirme yapılmıştır. Bir kozmetik ürünün güvenli olup olmadığının belirteci olarak kabul edilen güvenlilik sınırı, sistemik maruziyetin hesaplanarak ilgili NOAEL değerleriyle oranı ile tanımlanır. Sistemik maruziyetin hesaplanması için en önemli faktörlerden biri olan absorpsiyon, bir maddenin biyoyararlanımı ile doğrudan bağlantılıdır.

Maruziyetin tanımlanması için dermal yolla absorpsiyonda biyoyararlanım, en kötü durum değeri olarak %100 veya oral biyoyararlanımın bile %100 olmadığı göz önünde bulundurularak %50 alınabilir. Yapılan risk değerlendirme hesaplamalarında sistemik maruziyet her iki koşul içinde hesaplanarak, bulunan SED değerleri Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te belirtilmiştir.

SED değerinin hesaplanması için Eş. 4.1'de belirtilen veriler tüm numunelerde ölçümü yapılan elementlere tek tek uygulanmıştır. Örnek olarak S1 kodlu numune için %50 biyoyararlanım oranına göre $SED_{cıva}$ hesaplaması aşağıdaki gibidir.

$$SED_{civa} = \frac{6538 \frac{mg}{kg} \times 1,54 \frac{g}{cm^2} \times 565 cm^2 \times \frac{2,14}{gün} \times 1,0 \times \%50}{60 kg} \times 10^{-3} \quad (4.1)$$

$SED_{civa} = 1,01 \times 10^2$ mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır.

Güvenlilik sınırının bulunması için gerekli olan bir diğer parametre NOAEL değerleridir. NOAEL değerini belirlemek için Çizelge 3.3'te gösterilen dermal RfD değerleri kullanılmıştır. Örnek olarak S1 kodlu numune için Eş. 4.2'ye göre $NOAEL_{civa}$ hesaplaması aşağıdaki gibidir. Bulunan NOAEL değerlerinin tümü Çizelge 4.2'de belirtilmiştir.

$$NOAEL_{civa} = 2,1 \times 10^{-5} \times 100 \times 1 \quad (4.2)$$

$NOAEL_{civa} = 2,1 \times 10^{-3}$ mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.2. NOAEL değerleri (mg/kg/gün)

Elementler	NOAEL değerleri
Hg	$2,1 \times 10^{-3}$
Ni	$8,0 \times 10^{-2}$
As	$5,7 \times 10^{-3}$
Cd	$2,5 \times 10^{-3}$
Pb	$7,0 \times 10^{-1}$
Sb	$6,0 \times 10^{-3}$

Çalışmada yer alan her bir element için NOAEL ve SED değerleri hesaplandıktan sonra güvenlik sınırı (MoS) değerlendirilmiştir. Güvenlilik sınırının değerlendirilmesi için örnek olarak S1 kodlu numune için %50 biyoyararlanım oranına göre MoS_{civa} hesaplaması aşağıdaki gibidir.

$$MoS_{civa} = \frac{2,1 \times 10^{-3}}{1,01 \times 10^2} \quad (4.3)$$

$MoS_{civa} = 2,07 \times 10^{-5}$ olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.3. %50 biyoyararlanım için SED değerleri (mg/kg/gün)

Numune Kodu	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb
S1	$1,01 \times 10^2$	$2,48 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-4}$	$1,09 \times 10^{-3}$	<LOD	$6,83 \times 10^{-3}$
S2	$2,49 \times 10^2$	$2,17 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	$4,81 \times 10^{-3}$
S3	<LOD	$1,86 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$1,09 \times 10^{-3}$
S4	$2,39 \times 10^2$	$2,17 \times 10^{-3}$	$4,66 \times 10^{-4}$	$1,09 \times 10^{-3}$	<LOD	$4,66 \times 10^{-3}$
S5	$5,32 \times 10^2$	$2,48 \times 10^{-3}$	<LOD	$9,29 \times 10^{-2}$	<LOD	$4,71 \times 10^{-1}$
S6	$1,59 \times 10^2$	$2,33 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-4}$	$1,09 \times 10^{-3}$	<LOD	$3,88 \times 10^{-3}$
S7	$3,44 \times 10^2$	$2,64 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,72 \times 10^{-2}$	<LOD	$3,4 \times 10^{-1}$
S8	<LOD	$5,28 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-3}$	<LOD	$1,6 \times 10^{-2}$
S9	$5,65 \times 10^2$	$2,79 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-4}$	$1,29 \times 10^{-1}$	<LOD	$4,85 \times 10^{-1}$
S10	<LOD	$9,31 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S11	<LOD	$1,86 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$7,76 \times 10^{-4}$
S12	<LOD	$5,28 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$
S13	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$4,34 \times 10^{-3}$
S14	<LOD	$1,09 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S15	<LOD	$1,55 \times 10^{-3}$	$7,76 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$1,41 \times 10^{-2}$
S16	<LOD	<LOD	$4,66 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$1,86 \times 10^{-3}$
S17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$
S18	<LOD	$1,55 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	<LOD
S19	<LOD	$1,71 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$1,09 \times 10^{-3}$
S20	<LOD	$2,48 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$1,24 \times 10^{-3}$
S21	<LOD	$1,86 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$
S22	<LOD	$1,4 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S23	<LOD	$1,09 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S24	<LOD	$9,47 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S25	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$	$1,55 \times 10^{-3}$	<LOD	$5,12 \times 10^{-3}$
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	<LOD	$1,09 \times 10^{-3}$	$9,31 \times 10^{-4}$	$7,76 \times 10^{-4}$	<LOD	$1,4 \times 10^{-3}$
S28	<LOD	$5,12 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$3,88 \times 10^{-3}$
S29	<LOD	$3,26 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$
S30	<LOD	$6,05 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$
S31	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$	$4,66 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	<LOD
S32	<LOD	$1,24 \times 10^{-3}$	<LOD	$4,66 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD
S33	<LOD	<LOD	$7,76 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$4,34 \times 10^{-3}$
S34	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$1,4 \times 10^{-3}$
S35	<LOD	$9,31 \times 10^{-4}$	<LOD	$1,24 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD
S36	<LOD	$3,1 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S37	<LOD	$1,4 \times 10^{-3}$	$4,66 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$3,1 \times 10^{-4}$

Çizelge 4.4. %100 biyoyararlanım için SED değerleri (mg/kg/gün)

Numune Kodu	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb
S1	$2,03 \times 10^2$	$4,97 \times 10^{-3}$	$1,24 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$	<LOD	$1,37 \times 10^{-2}$
S2	$4,98 \times 10^2$	$4,34 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$	$1,24 \times 10^{-3}$	<LOD	$9,62 \times 10^{-3}$
S3	<LOD	$3,72 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$
S4	$4,79 \times 10^2$	$4,34 \times 10^{-3}$	$9,31 \times 10^{-4}$	$2,17 \times 10^{-3}$	<LOD	$9,31 \times 10^{-3}$
S5	$1,06 \times 10^3$	$4,97 \times 10^{-3}$	<LOD	$1,86 \times 10^{-1}$	<LOD	$9,42 \times 10^{-1}$
S6	$3,19 \times 10^2$	$4,66 \times 10^{-3}$	$1,24 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$	<LOD	$7,76 \times 10^{-3}$
S7	$6,88 \times 10^2$	$5,28 \times 10^{-3}$	$2,79 \times 10^{-3}$	$5,43 \times 10^{-2}$	<LOD	$6,79 \times 10^{-1}$
S8	<LOD	$1,06 \times 10^{-2}$	$2,79 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-3}$	<LOD	$3,2 \times 10^{-2}$
S9	$1,13 \times 10^3$	$5,59 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-4}$	$2,59 \times 10^{-1}$	<LOD	$9,69 \times 10^{-1}$
S10	<LOD	$1,86 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S11	<LOD	$3,72 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$1,55 \times 10^{-3}$
S12	<LOD	$1,06 \times 10^{-2}$	$1,24 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	$4,34 \times 10^{-3}$
S13	<LOD	<LOD	$1,24 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	$8,69 \times 10^{-3}$
S14	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S15	<LOD	$3,1 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	$2,82 \times 10^{-2}$
S16	<LOD	<LOD	$9,31 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$3,72 \times 10^{-3}$
S17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$
S18	<LOD	$3,1 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	<LOD
S19	<LOD	$3,41 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$
S20	<LOD	$4,97 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$2,48 \times 10^{-3}$
S21	<LOD	$3,72 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$
S22	<LOD	$2,79 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S23	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S24	<LOD	$1,89 \times 10^{-2}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S25	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-3}$	<LOD	$1,02 \times 10^{-2}$
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	<LOD	$2,17 \times 10^{-3}$	$1,86 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-3}$	<LOD	$2,79 \times 10^{-3}$
S28	<LOD	$1,02 \times 10^{-2}$	$1,24 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	$7,76 \times 10^{-3}$
S29	<LOD	$6,52 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$
S30	<LOD	$1,21 \times 10^{-2}$	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$
S31	<LOD	$4,34 \times 10^{-3}$	$9,31 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	<LOD
S32	<LOD	$2,48 \times 10^{-3}$	<LOD	$9,31 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD
S33	<LOD	<LOD	$1,55 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	$8,69 \times 10^{-3}$
S34	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$2,79 \times 10^{-3}$
S35	<LOD	$1,86 \times 10^{-3}$	<LOD	$2,48 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD
S36	<LOD	$6,21 \times 10^{-3}$	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S37	<LOD	$2,79 \times 10^{-3}$	$9,31 \times 10^{-4}$	<LOD	<LOD	$6,21 \times 10^{-4}$

Çizelge 4.5. Hesaplanan MoS değerleri (SED_{%50})

Numune Kodu	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb
S1	2,07x10 ⁻⁵	3,22x10 ¹	9,18	2,3	<LOD	1,03x10 ²
S2	8,44x10 ⁻⁶	3,68x10 ¹	5,25	4,03	<LOD	1,46x10 ²
S3	<LOD	4,3x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	6,44x10 ²
S4	8,77x10 ⁻⁶	3,68x10 ¹	1,22x10 ¹	2,3	<LOD	1,5x10 ²
S5	3,94x10 ⁻⁶	3,22x10 ¹	<LOD	2,69x10 ⁻²	<LOD	1,49
S6	1,32x10 ⁻⁵	3,44x10 ¹	9,18	2,3	<LOD	1,8x10 ²
S7	6,11x10 ⁻⁶	3,03x10 ¹	4,08	9,21x10 ⁻²	<LOD	2,06
S8	<LOD	1,52x10 ¹	4,08	1,61	<LOD	4,38x10 ¹
S9	3,71x10 ⁻⁶	2,86x10 ¹	3,67x10 ¹	1,93x10 ⁻²	<LOD	1,44
S10	<LOD	8,59x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S11	<LOD	4,3x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	9,02x10 ²
S12	<LOD	1,52x10 ¹	9,18	<LOD	<LOD	3,22x10 ²
S13	<LOD	<LOD	9,18	<LOD	<LOD	1,61x10 ²
S14	<LOD	7,37x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S15	<LOD	5,16x10 ¹	7,35	<LOD	<LOD	4,96x10 ¹
S16	<LOD	<LOD	1,22x10 ¹	<LOD	<LOD	3,76x10 ²
S17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,26x10 ³
S18	<LOD	5,16x10 ¹	1,84x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD
S19	<LOD	4,69x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	6,44x10 ²
S20	<LOD	3,22x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	5,64x10 ²
S21	<LOD	4,3x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	2,26x10 ³
S22	<LOD	5,73x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S23	<LOD	7,37x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S24	<LOD	8,45	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S25	<LOD	<LOD	1,84x10 ¹	1,61	<LOD	1,37x10 ²
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	<LOD	7,37x10 ¹	6,12	3,22	<LOD	5,01x10 ²
S28	<LOD	1,56x10 ¹	9,18	<LOD	<LOD	1,8x10 ²
S29	<LOD	2,46x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	2,26x10 ³
S30	<LOD	1,32x10 ¹	1,84x10 ¹	<LOD	<LOD	2,26x10 ³
S31	<LOD	3,68x10 ¹	1,22x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD
S32	<LOD	6,44x10 ¹	<LOD	5,37	<LOD	<LOD
S33	<LOD	<LOD	7,35	<LOD	<LOD	1,61x10 ²
S34	<LOD	<LOD	1,84x10 ¹	<LOD	<LOD	5,01x10 ²
S35	<LOD	8,59x10 ¹	<LOD	2,01	<LOD	<LOD
S36	<LOD	2,58x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S37	<LOD	5,73x10 ¹	1,22x10 ¹	<LOD	<LOD	2,26x10 ³

Çizelge 4.6. Hesaplanan MoS değerleri (SED_{%100})

Numune Kodu	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb
S1	1,04x10 ⁻⁵	1,61x10 ¹	4,59	1,15	<LOD	5,13x10 ¹
S2	4,22x10 ⁻⁶	1,84x10 ¹	2,62	2,01	<LOD	7,28x10 ¹
S3	<LOD	2,15x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	3,22x10 ²
S4	4,39x10 ⁻⁶	1,84x10 ¹	6,12	1,15	<LOD	7,52x10 ¹
S5	1,97x10 ⁻⁶	1,61x10 ¹	<LOD	1,34x10 ⁻²	<LOD	7,43x10 ⁻¹
S6	6,58x10 ⁻⁶	1,72x10 ¹	4,59	1,15	<LOD	9,02x10 ¹
S7	3,05x10 ⁻⁶	1,52x10 ¹	2,04	4,6x10 ⁻²	<LOD	1,03
S8	<LOD	7,58	2,04	8,06x10 ⁻¹	<LOD	2,19x10 ¹
S9	1,86x10 ⁻⁶	1,43x10 ¹	1,84x10 ¹	9,66x10 ⁻³	<LOD	7,22x10 ⁻¹
S10	<LOD	4,3x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S11	<LOD	2,15x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	4,51x10 ²
S12	<LOD	7,58	4,59	<LOD	<LOD	1,61x10 ²
S13	<LOD	<LOD	4,59	<LOD	<LOD	8,06x10 ¹
S14	<LOD	3,68x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S15	<LOD	2,58x10 ¹	3,67	<LOD	<LOD	2,48x10 ¹
S16	<LOD	<LOD	6,12	<LOD	<LOD	1,88x10 ²
S17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,13x10 ³
S18	<LOD	2,58x10 ¹	9,18	<LOD	<LOD	<LOD
S19	<LOD	2,34x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	3,22x10 ²
S20	<LOD	1,61x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	2,82x10 ²
S21	<LOD	2,15x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	1,13x10 ³
S22	<LOD	2,86x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S23	<LOD	3,68x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S24	<LOD	4,23	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S25	<LOD	<LOD	9,18	8,06x10 ⁻¹	<LOD	6,84x10 ¹
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	<LOD	3,68x10 ¹	3,06	1,61	<LOD	2,51x10 ²
S28	<LOD	7,81	4,59	<LOD	<LOD	9,02x10 ¹
S29	<LOD	1,23x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	1,13x10 ³
S30	<LOD	6,61	9,18	<LOD	<LOD	1,13x10 ³
S31	<LOD	1,84x10 ¹	6,12	<LOD	<LOD	<LOD
S32	<LOD	3,22x10 ¹	<LOD	2,69	<LOD	<LOD
S33	<LOD	<LOD	3,67	<LOD	<LOD	8,06x10 ¹
S34	<LOD	<LOD	9,18	<LOD	<LOD	2,51x10 ²
S35	<LOD	4,3x10 ¹	<LOD	1,01	<LOD	<LOD
S36	<LOD	1,29x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S37	<LOD	2,86x10 ¹	6,12	<LOD	<LOD	1,13x10 ³

Risk değerlendirmesinin ileri aşamalarında tüm hesaplamalar %50 ve %100 biyoyararlanım oranına göre bulunan SED değerlerine göre ayrı ayrı yapılmıştır. Hesaplanan MoS değerleri SED_{%50} için Çizelge 4.5'te ve SED_{%100} için Çizelge 4.6'da sunulmuştur. MoS değerinin en az 100 olması (MoS ≥ 100), kozmetik ürünün güvenli olarak kabul edildiği anlamına gelmektedir. Hesaplanan MoS değerlerine göre, cıva, nikel, arsenik ve kadmiyum için tayin sınırının üzerinde olan tüm sonuçlar güvenli sınıırın (MoS < 100) altındadır. Kurşun elementinin hesaplanan MoS değerlerine bakıldığında ise SED_{%50} için S5, S7, S8, S9 ve S15 numuneleri ve SED_{%100} için S1, S2, S4, S5, S6, S7, S8, S9 S13, S15, S25, S28 ve S33 numuneleri aynı şekilde güvenli sınıırın altındadır.

Çalışmada yer alan tüm numuneler için MoS değerleri bulunduğundan sonra maruziyet düzeyine ilişkin risk düzeyini değerlendirebilmek için HQ değerleri hesaplanmıştır. Tehlike katsayısının değerlendirilmesi için örnek olarak S1 kodlu numune için %50 biyoyararlanım oranına göre HQ_{cıva} hesaplaması aşağıdaki gibidir.

$$HQ_{cıva} = \frac{1,01 \times 10^2}{2,1 \times 10^{-5}} \quad (4.4)$$

HQ_{cıva} = 4,83 × 10⁶ olarak hesaplanmıştır.

Hesaplanan HQ değerleri SED_{%50} için Çizelge 4.7'de ve SED_{%100} için Çizelge 4.8'de belirtilmiştir. HQ değeri 1'den daha az olduğunda (HQ < 1) maruziyetin insan sağlığı aćısından güvenli olduğu kabul edilmektedir. Çalışmada yer alan numuneler için hesaplanan HQ değerlerine göre, cıva, nikel, arsenik ve kadmiyum için tayin sınırının üzerinde olan tüm sonuçlar tehlike katsayısının üzerinde (HQ > 1) kalmaktadır. Kurřun elementinin hesaplanan HQ değerlerine göre ise SED_{%50} için S5, S7, S8, S9 ve S15 numuneleri ve SED_{%100} için S1, S2, S4, S5, S6, S7, S8, S9 S13, S15, S25, S28 ve S33 numuneleri aynı şekilde tehlike katsayısının üzerindedir.

Bulunan sonuçlar incelendiğinde, tüm numuneler için hesaplanan HQ değerlerinin, MoS değerleriyle paralel olduğu görölmüştür. Tehlike katsayısının üstünde ve güvenli sınıırın altında kalanlar SED_{%50} ve SED_{%100} değerleri için aynı numunelerde görölmüştür.

Çizelge 4.7. Hesaplanan HQ ve HI değerleri (SED₅₀)

Numune Kodu	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb	HI
S1	4,83x10 ⁶	3,1	1,09x10 ¹	4,34x10 ¹	<LOD	9,75x10 ⁻¹	4,83x10 ⁶
S2	1,19x10 ⁷	2,72	1,91x10 ¹	2,48x10 ¹	<LOD	6,87x10 ⁻¹	1,19x10 ⁷
S3	<LOD	2,33	<LOD	<LOD	<LOD	1,55x10 ⁻¹	2,48
S4	1,14x10 ⁷	2,72	8,17	4,34x10 ¹	<LOD	6,65x10 ⁻¹	1,14x10 ⁷
S5	2,54x10 ⁷	3,1	<LOD	3,72x10 ³	<LOD	6,73x10 ¹	2,54x10 ⁷
S6	7,6x10 ⁶	2,91	1,09x10 ¹	4,34x10 ¹	<LOD	5,54x10 ⁻¹	7,6x10 ⁶
S7	1,64x10 ⁷	3,3	2,45x10 ¹	1,09x10 ³	<LOD	4,85x10 ¹	1,64x10 ⁷
S8	<LOD	6,59	2,45x10 ¹	6,21x10 ¹	<LOD	2,28	9,54x10 ¹
S9	2,69x10 ⁷	3,49	2,72	5,18x10 ³	<LOD	6,92x10 ¹	2,69x10 ⁷
S10	<LOD	1,16	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,16
S11	<LOD	2,33	<LOD	<LOD	<LOD	1,11x10 ⁻¹	2,44
S12	<LOD	6,59	1,09x10 ¹	<LOD	<LOD	3,1x10 ⁻¹	1,78x10 ¹
S13	<LOD	<LOD	1,09x10 ¹	<LOD	<LOD	6,21x10 ⁻¹	1,15x10 ¹
S14	<LOD	1,36	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,36
S15	<LOD	1,94	1,36x10 ¹	<LOD	<LOD	2,02	1,76x10 ¹
S16	<LOD	<LOD	8,17	<LOD	<LOD	2,66x10 ⁻¹	8,43
S17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	4,43x10 ⁻²	4,43x10 ⁻²
S18	<LOD	1,94	5,44	<LOD	<LOD	<LOD	7,38
S19	<LOD	2,13	<LOD	<LOD	<LOD	1,55x10 ⁻¹	2,29
S20	<LOD	3,1	<LOD	<LOD	<LOD	1,77x10 ⁻¹	3,28
S21	<LOD	2,33	<LOD	<LOD	<LOD	4,43x10 ⁻²	2,37
S22	<LOD	1,75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,75
S23	<LOD	1,36	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,36
S24	<LOD	1,18x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,18x10 ¹
S25	<LOD	<LOD	5,44	6,21x10 ¹	<LOD	7,32x10 ⁻¹	6,82x10 ¹
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	<LOD	1,36	1,63x10 ¹	3,1x10 ¹	<LOD	2x10 ⁻¹	4,89x10 ¹
S28	<LOD	6,4	1,09x10 ¹	<LOD	<LOD	5,54x10 ⁻¹	1,78x10 ¹
S29	<LOD	4,07	<LOD	<LOD	<LOD	4,43x10 ⁻²	4,12
S30	<LOD	7,56	5,44	<LOD	<LOD	4,43x10 ⁻²	1,31x10 ¹
S31	<LOD	2,72	8,17	<LOD	<LOD	<LOD	1,09x10 ¹
S32	<LOD	1,55	<LOD	1,86x10 ¹	<LOD	<LOD	2,02x10 ¹
S33	<LOD	<LOD	1,36x10 ¹	<LOD	<LOD	6,21x10 ⁻¹	1,42x10 ¹
S34	<LOD	<LOD	5,44	<LOD	<LOD	2x10 ⁻¹	5,64
S35	<LOD	1,16	<LOD	4,97x10 ¹	<LOD	<LOD	5,08x10 ¹
S36	<LOD	3,88	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	3,88
S37	<LOD	1,75	8,17	<LOD	<LOD	4,43x10 ⁻²	9,96

Çizelge 4.8. Hesaplanan HQ ve HI değerleri (SED%₁₀₀)

Numune Kodu	Hg	Ni	As	Cd	Sb	Pb	HI
S1	9,66x10 ⁶	6,21	2,18x10 ¹	8,69x10 ¹	<LOD	1,95	9,66x10 ⁶
S2	2,37x10 ⁷	5,43	3,81x10 ¹	4,97x10 ¹	<LOD	1,37	2,37x10 ⁷
S3	<LOD	4,66	<LOD	<LOD	<LOD	3,1x10 ⁻¹	4,97
S4	2,28x10 ⁷	5,43	1,63x10 ¹	8,69x10 ¹	<LOD	1,33	2,28x10 ⁷
S5	5,07x10 ⁷	6,21	<LOD	7,44x10 ³	<LOD	1,35x10 ²	5,07x10 ⁷
S6	1,52x10 ⁷	5,82	2,18x10 ¹	8,69x10 ¹	<LOD	1,11	1,52x10 ⁷
S7	3,27x10 ⁷	6,59	4,9x10 ¹	2,17x10 ³	<LOD	9,7x10 ¹	3,27x10 ⁷
S8	<LOD	1,32x10 ¹	4,9x10 ¹	1,24x10 ²	<LOD	4,57	1,91x10 ²
S9	5,38x10 ⁷	6,98	5,44	1,04x10 ⁴	<LOD	1,38x10 ²	5,38x10 ⁷
S10	<LOD	2,33	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,33
S11	<LOD	4,66	<LOD	<LOD	<LOD	2,22x10 ⁻¹	4,88
S12	<LOD	1,32x10 ¹	2,18x10 ¹	<LOD	<LOD	6,21x10 ⁻¹	3,56x10 ¹
S13	<LOD	<LOD	2,18x10 ¹	<LOD	<LOD	1,24	2,3x10 ¹
S14	<LOD	2,72	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,72
S15	<LOD	3,88	2,72x10 ¹	<LOD	<LOD	4,03	3,51x10 ¹
S16	<LOD	<LOD	1,63x10 ¹	<LOD	<LOD	5,32x10 ⁻¹	1,69x10 ¹
S17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	8,87x10 ⁻²	8,87x10 ⁻²
S18	<LOD	3,88	1,09x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	1,48x10 ¹
S19	<LOD	4,27	<LOD	<LOD	<LOD	3,1x10 ⁻¹	4,58
S20	<LOD	6,21	<LOD	<LOD	<LOD	3,55x10 ⁻¹	6,56
S21	<LOD	4,66	<LOD	<LOD	<LOD	8,87x10 ⁻²	4,74
S22	<LOD	3,49	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	3,49
S23	<LOD	2,72	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,72
S24	<LOD	2,37x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,37x10 ¹
S25	<LOD	<LOD	1,09x10 ¹	1,24x10 ²	<LOD	1,46	1,36x10 ²
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	<LOD	2,72	3,27x10 ¹	6,21x10 ¹	<LOD	3,99x10 ⁻¹	9,78x10 ¹
S28	<LOD	1,28x10 ¹	2,18x10 ¹	<LOD	<LOD	1,11	3,57x10 ¹
S29	<LOD	8,15	<LOD	<LOD	<LOD	8,87x10 ⁻²	8,23
S30	<LOD	1,51x10 ¹	1,09x10 ¹	<LOD	<LOD	8,87x10 ⁻²	2,61x10 ¹
S31	<LOD	5,43	1,63x10 ¹	<LOD	<LOD	<LOD	2,18x10 ¹
S32	<LOD	3,1	<LOD	3,72x10 ¹	<LOD	<LOD	4,03x10 ¹
S33	<LOD	<LOD	2,72x10 ¹	<LOD	<LOD	1,24	2,85x10 ¹
S34	<LOD	<LOD	1,09x10 ¹	<LOD	<LOD	3,99x10 ⁻¹	1,13x10 ¹
S35	<LOD	2,33	<LOD	9,93x10 ¹	<LOD	<LOD	1,02x10 ²
S36	<LOD	7,76	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	7,76
S37	<LOD	3,49	1,63x10 ¹	<LOD	<LOD	8,87x10 ⁻²	1,99x10 ¹

Çalışmada yer alan numunelerdeki ağır metal karışımlarına maruz kalmanın neden olduğu karsinojen olmayan toplam potansiyel sağlık etkilerini tahmin etmek için, HQ değerlerinin bulunmasını takiben her bir numune için HI değeri hesaplanmıştır. Tehlike indeksinin değerlendirilmesi için örnek olarak S1 kodlu numune için %50 biyoyararlanım oranına göre HI hesaplaması aşağıdaki gibidir.

$$HI = (4,83 \times 10^6) + 3,1 + (1,09 \times 10^1) + (4,34 \times 10^1) + (9,75 \times 10^{-1}) \quad (4.5)$$

$HI = 4,83 \times 10^6$ olarak hesaplanmıştır.

Hesaplanan HI değerleri SED_{%50} için Çizelge 4.7’de ve SED_{%100} için Çizelge 4.8’de sunulmuştur. HI değeri 1’den az olduğunda ($HI < 1$) maruz kalan tüketiciler için ürünün güvenli olduğu kabul edilmektedir. Çalışmada yer alan numuneler için hesaplanan HI değerlerine göre, S17 ve S26 dışında tüm numuneler hem SED_{%50}, hem de SED_{%100} için tehlike indeksinin ($HI > 1$) üzerindedir.

Karsinojen olmayan risk değerlendirmesi verilerine göre, S17 ve S26 kodlu numunelerin SED_{%50} ve SED_{%100} için hesaplanan MoS, HQ ve HI değerleri insan sağlığı açısından güvenli aralıkta bulunmuştur. Karsinojen olmayan risk değerlendirmesinin yanı sıra çalışmada yer alan tüm numunelerde araştırılan karsinojen metaller için ortalama bir yaşam süresi boyunca kansere neden olma riskini değerlendirebilmek için LCR değerleri hesaplanmıştır. Yaşam boyu kanser riskinin değerlendirilmesi için örnek olarak S1 kodlu numune için %50 biyoyararlanım oranına göre LCR_{nikel} hesaplaması aşağıdaki gibidir.

$$LCR_{\text{nikel}} = (2,48 \times 10^{-3}) \times 0,84 \quad (4.6)$$

$LCR_{\text{nikel}} = 2,09 \times 10^{-3}$ olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.9. Hesaplanan LCR değerleri (SED₅₀)

Numune Kodu	Ni	As	Cd	Pb
S1	2,09x10 ⁻³	2,09x10 ⁻²	6,84x10 ⁻³	5,8x10 ⁻⁵
S2	1,82x10 ⁻³	3,66x10 ⁻²	3,91x10 ⁻³	4,09x10 ⁻⁵
S3	1,56x10 ⁻³	<LOD	<LOD	9,23x10 ⁻⁶
S4	1,82x10 ⁻³	1,57x10 ⁻²	6,84x10 ⁻³	3,96x10 ⁻⁵
S5	2,09x10 ⁻³	<LOD	5,86x10 ⁻¹	4,01x10 ⁻³
S6	1,96x10 ⁻³	2,09x10 ⁻²	6,84x10 ⁻³	3,3x10 ⁻⁵
S7	2,22x10 ⁻³	4,71x10 ⁻²	1,71x10 ⁻¹	2,89x10 ⁻³
S8	4,43x10 ⁻³	4,71x10 ⁻²	9,78x10 ⁻³	1,36x10 ⁻⁴
S9	2,35x10 ⁻³	5,23x10 ⁻³	8,15x10 ⁻¹	4,12x10 ⁻³
S10	7,82x10 ⁻⁴	<LOD	<LOD	<LOD
S11	1,56x10 ⁻³	<LOD	<LOD	6,59x10 ⁻⁶
S12	4,43x10 ⁻³	2,09x10 ⁻²	<LOD	1,85x10 ⁻⁵
S13	<LOD	2,09x10 ⁻²	<LOD	3,69x10 ⁻⁵
S14	9,12x10 ⁻⁴	<LOD	<LOD	<LOD
S15	1,3x10 ⁻³	2,61x10 ⁻²	<LOD	1,2x10 ⁻⁴
S16	<LOD	1,57x10 ⁻²	<LOD	1,58x10 ⁻⁵
S17	<LOD	<LOD	<LOD	2,64x10 ⁻⁶
S18	1,3x10 ⁻³	1,05x10 ⁻²	<LOD	<LOD
S19	1,43x10 ⁻³	<LOD	<LOD	9,23x10 ⁻⁶
S20	2,09x10 ⁻³	<LOD	<LOD	1,06x10 ⁻⁵
S21	1,56x10 ⁻³	<LOD	<LOD	2,64x10 ⁻⁶
S22	1,17x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S23	9,12x10 ⁻⁴	<LOD	<LOD	<LOD
S24	7,95x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S25	<LOD	1,05x10 ⁻²	9,78x10 ⁻³	4,35x10 ⁻⁵
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	9,12x10 ⁻⁴	3,14x10 ⁻²	4,89x10 ⁻³	1,19x10 ⁻⁵
S28	4,3x10 ⁻³	2,09x10 ⁻²	<LOD	3,3x10 ⁻⁵
S29	2,74x10 ⁻³	<LOD	<LOD	2,64x10 ⁻⁶
S30	5,08x10 ⁻³	1,05x10 ⁻²	<LOD	2,64x10 ⁻⁶
S31	1,82x10 ⁻³	1,57x10 ⁻²	<LOD	<LOD
S32	1,04x10 ⁻³	<LOD	2,93x10 ⁻³	<LOD
S33	<LOD	2,61x10 ⁻²	<LOD	3,69x10 ⁻⁵
S34	<LOD	1,05x10 ⁻²	<LOD	1,19x10 ⁻⁵
S35	7,82x10 ⁻⁴	<LOD	7,82x10 ⁻³	<LOD
S36	2,61x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S37	1,17x10 ⁻³	1,57x10 ⁻²	<LOD	2,64x10 ⁻⁶

Çizelge 4.10. Hesaplanan LCR değerleri (SED_{%100})

Numune Kodu	Ni	As	Cd	Pb
S1	4,17x10 ⁻³	4,18x10 ⁻²	1,37x10 ⁻²	1,16x10 ⁻⁴
S2	3,65x10 ⁻³	7,32x10 ⁻²	7,82x10 ⁻³	8,18x10 ⁻⁵
S3	3,13x10 ⁻³	<LOD	<LOD	1,85x10 ⁻⁵
S4	3,65x10 ⁻³	3,14x10 ⁻²	1,37x10 ⁻²	7,91x10 ⁻⁵
S5	4,17x10 ⁻³	<LOD	1,17	8,01x10 ⁻³
S6	3,91x10 ⁻³	4,18x10 ⁻²	1,37x10 ⁻²	6,59x10 ⁻⁵
S7	4,43x10 ⁻³	9,41x10 ⁻²	3,42x10 ⁻¹	5,77x10 ⁻³
S8	8,86x10 ⁻³	9,41x10 ⁻²	1,96x10 ⁻²	2,72x10 ⁻⁴
S9	4,69x10 ⁻³	1,05x10 ⁻²	1,63	8,24x10 ⁻³
S10	1,56x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S11	3,13x10 ⁻³	<LOD	<LOD	1,32x10 ⁻⁵
S12	8,86x10 ⁻³	4,18x10 ⁻²	<LOD	3,69x10 ⁻⁵
S13	<LOD	4,18x10 ⁻²	<LOD	7,39x10 ⁻⁵
S14	1,82x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S15	2,61x10 ⁻³	5,23x10 ⁻²	<LOD	2,4x10 ⁻⁴
S16	<LOD	3,14x10 ⁻²	<LOD	3,17x10 ⁻⁵
S17	<LOD	<LOD	<LOD	5,28x10 ⁻⁶
S18	2,61x10 ⁻³	2,09x10 ⁻²	<LOD	<LOD
S19	2,87x10 ⁻³	<LOD	<LOD	1,85x10 ⁻⁵
S20	4,17x10 ⁻³	<LOD	<LOD	2,11x10 ⁻⁵
S21	3,13x10 ⁻³	<LOD	<LOD	5,28x10 ⁻⁶
S22	2,35x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S23	1,82x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S24	1,59x10 ⁻²	<LOD	<LOD	<LOD
S25	<LOD	2,09x10 ⁻²	1,96x10 ⁻²	8,7x10 ⁻⁵
S26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
S27	1,82x10 ⁻³	6,27x10 ⁻²	9,78x10 ⁻³	2,37x10 ⁻⁵
S28	8,6x10 ⁻³	4,18x10 ⁻²	<LOD	6,59x10 ⁻⁵
S29	5,47x10 ⁻³	<LOD	<LOD	5,28x10 ⁻⁶
S30	1,02x10 ⁻²	2,09x10 ⁻²	<LOD	5,28x10 ⁻⁶
S31	3,65x10 ⁻³	3,14x10 ⁻²	<LOD	<LOD
S32	2,09x10 ⁻³	<LOD	5,87x10 ⁻³	<LOD
S33	<LOD	5,23x10 ⁻²	<LOD	7,39x10 ⁻⁵
S34	<LOD	2,09x10 ⁻²	<LOD	2,37x10 ⁻⁵
S35	1,56x10 ⁻³	<LOD	1,56x10 ⁻²	<LOD
S36	5,21x10 ⁻³	<LOD	<LOD	<LOD
S37	2,35x10 ⁻³	3,14x10 ⁻²	<LOD	5,28x10 ⁻⁶

Hesaplanan LCR değerleri SED_{%50} için izelge 4.9’da ve SED_{%100} için Tablo 19’da sunulmuştur. Karsinojen bir element için insan sağlığı açısından tolere edilebilen LCR sınırı 0,0001 ile 0,000001 (1×10^{-4} - 1×10^{-6}) olarak kabul edilmektedir ve 1×10^{-4} ’ten büyük ise riskli olarak değerlendirilmektedir. Çalışmada yer alan numuneler için hesaplanan LCR değerlerine bakıldığında, nikel, arsenik ve kadmiyum için tayin sınırının üzerinde ve llebilen tüm sonuçlar yaşam boyu kanser riski için limit değerin ($LCR > 1 \times 10^{-4}$) zerindedir. Kurşun elementinin hesaplanan LCR değerlerine göre ise SED_{%50} için S5, S7, S8, S9 ve S15 numuneleri ve SED_{%100} için S1, S5, S7, S8, S9 ve S15 numuneleri aynı şekilde yaşam boyu kanser riski için belirlenen limit değerin üstünde kalmaktadır.

Bulunan sonuçlar incelendiğinde, SED_{%50} için hesaplanan için LCR değerlerinin, HQ ve MoS değerleriyle paralel şekilde karsinojenik açıdan da riskli olduğu grlmştur. Bunun yanı sıra SED_{%100} için hesaplanan LCR değerleri arasında yaşam boyu kanser riski açısından limit değerin üzerinde kalan numuneler, HQ ve MoS değerleri için de karsinojen olmayan risk açısından güvenli olmayan aralıktaki bulunmuştur.

Çalışmada yer alan numuneler için hesaplanan LCR değerlerine bakıldığında, S17 ve S26 dışında tüm numunelerde en az bir metalin sonuçları hem SED_{%50}, hem de SED_{%100} için yaşam boyu kanser riski açısından limit değerin üstünde kalmaktadır. Elde edilen bu sonuç, karsinojen olmayan risk değerlendirmesi verileriyle doğru orantılıdır.

5. TARTIŞMA

Ağır metallerin zamanla hayvan ve insan vücudunda birikebileceğini ve böylece sağlık sorunlarına yol açabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu metaller, hücre proteinlerine bağlanarak normal hücresel işlevleri engellemekte ve hücre ölümü ile birçok hastalığa yol açabilmektedir (Almashhadany ve diğerleri, 2024; Bonfiglio ve diğerleri, 2024; Palma-Lara ve diğerleri, 2020; Salles, Paniz, Batista, Nardocci ve Olympio, 2022; Servadei ve diğerleri, 2025). İnsanların ağır metallere maruz kalmasının yollarından biri de kozmetik kullanımıdır (Ghaderpoori ve diğerleri, 2020). Son zamanlarda, dünya çapında her yaş grubundan insanın, özellikle kadınların, düzenli olarak kozmetik ürünleri kullanması yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Kozmetik ürünlerde yüksek seviyelerde toksik elementlerin bulunması, insanların önemli sağlık sorunlarına neden olan ana maruziyet yollarından birisi olarak görülmektedir. Doğrudan cilde uygulandığını bildiğimiz yüz kozmetikleri, kullanıcıların bu toksik elementlere maruz kalması açısından oldukça yüksek risk içermektedir (Akhtar ve diğerleri, 2022). Yüze uygulanan kozmetikler arasında cilt beyazlatıcı kremlere olan talep, medyada ürün reklamlarının hızla artması ve cildin görünümünü iyileştirmeye yönelik artan farkındalık nedeniyle dünya çapında hızla artmıştır. Bu ürünler büyük ölçüde leke önleyici veya çil önleyici olarak cildin güzelleştirilmesi ve pürüzsüzleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Ashraf ve diğerleri, 2021).

Metaller cilt beyazlatıcı ürünlerde ve diğer kozmetiklerde kasıtlı olarak eklenmesinin yanı sıra kontaminasyon olarak da bulunabilmektedir ve tüketiciler çoğunlukla bunların varlığından habersizdir. Renkli kozmetiklerin üretiminde, mineral pigmentler yaygın olarak kullanılmakta ve bu da kozmetik ürünlerin bakır, nikel, kobalt, kurşun, krom, kadmiyum gibi ağır metallerle kontaminasyonuna yol açmaktadır. Buna ek olarak üretimde kullanılan su, diğer ham maddeler ve endüstriyel ekipmanlar da ağır metal kontaminasyonuna neden olabilmektedir. Birçok ülkenin regülasyonuna göre bu ağır metallerin kozmetik ürünlerde kullanımı yasak olmasına rağmen; pigment, koruyucu madde, UV filtre, ter önleyici, mantar önleyici ve antibakteriyel maddeler şeklinde kasıtlı olarak kozmetiklere eklenebilmekte olup, cilt beyazlatıcı kremlerin üretimi sırasında ise cildi soyma ve rengini açma özelliklerinden dolayı kullanılabilirler (Arshad ve diğerleri, 2020; Burger ve diğerleri, 2016). Cilt beyazlatıcı kremlerdeki metallere maruziyet çoğunlukla cilt yoluyla gerçekleşmektedir. Bazı cilt beyazlatıcı kremler ciltle birkaç saat veya gün temas halinde

kalırken diğerkleri uygulamadan kısa bir süre sonra yıkanmaktadır. Cilt beyazlatıcı kremlerin sürekli kullanımı zamanla vücutta metal birikmesine neden olmakta ve bu metallerin kanser, üreme, gelişim ve nörolojik bozukluklar, kontakt dermatit, kırılğan saçlar ve saç dökülmesi gibi çeşitli kronik sağlık sorunlarına neden olduğu bilinmektedir. Bazı metaller güçlü endokrin bozucular ve solunum toksinleridir. Krom, nikel ve kobalt gibi metaller iyi bilinen cilt hassaslaştırıcılar iken, kadmiyum, arsenik, kurşun ve cıva toksisiteye neden olmaktadır (Ashraf ve diğerkleri, 2021).

Cilt beyazlatıcı kremlerin aşırı tüketimi, kalite standartlarına uyulmaması ve yeterince önem verilmemesi, tüketicilerin kolay ve ucuza ulaşabileceği şekilde yurt dışından da ülkelere girmesi çeşitli hastalık ve rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Bu ürünlerin kullanım yaşının giderek düşmesi ve kullanım sıklığının artması, vücuda alınan ağır metal miktarlarıyla ilgili ciddi endişelere yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalar, meme kanseri başta olmak üzere kanser türlerinin görülme sıklığı, cilt hassasiyetleri, solunum bozuklukları, doğurganlık sorunları, çoklu düşükler ve genetik bozukluklar ile kozmetik ürünlerin kullanımı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Ghaderpoori ve diğerkleri, 2020). Çeşitli kimyasalların dermal maruziyetinden kaynaklanan olası istenmeyen sistematik sağlık etkileri literatürde raporlanmıştır. Dermal riski değerlendirmek için, araştırmacılar ve yetkili kuruluşların kozmetikler aracılığıyla maruz kalınan toksik elementlerin dermal absorpsiyonunu temel parametre olarak dikkate almaları çok önemlidir (Frasch ve diğerkleri, 2014; Kilic ve diğerkleri, 2021). Bu nedenle, yapılan çalışmada ülkemiz piyasasında yaygın olarak bulunan cilt beyazlatıcı kremlerdeki ağır metallerin (antimon, arsenik, cıva, kadmiyum, kurşun ve nikel) miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan analitik analizlerle ağır metal düzeylerinin ölçülmesinin ardından yetişkinler için dermal riskin, sistemik maruziyet dozu, NOAEL, güvenlik sınırı, tehlike katsayısı, tehlike indeksi ve yaşam boyu kanser riski gibi farklı parametreler üzerinden değerlendirilmesi bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır.

Ülkemizde kozmetik mevzuatı 1223/2009 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü dikkate alınarak AB mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır (EU, 2009; TİTCK, 2023). Antimon, arsenik, cıva, kadmiyum, kurşun ve nikel gibi ağır metaller, kozmetik ürünler yönetmeliği kapsamında yasaklı maddeler olarak tanımlanıp, içeriklerinde kasıtlı olarak kullanılması konusu ele alındığından bu yana, bu maddelerin kozmetiklerde teknik olarak kaçınılmaz impüriteler olarak varlığına dikkat çekilmektedir. Yazının icadından

öncesine dayanan kozmetik kullanımının ilk kanıtları Mısır'da bulunduğunda, bakır, kurşun cevherleri ve antimon gibi bileşiklerin ham madde olarak kullanılmasıyla elde edilen formüllerin varlığı keşfedilmiştir (Mesko ve diğerleri, 2020). Mısırlı kadınların göz kapaklarını siyaha boyamak için kullandıkları antimon bileşiklerinin kozmetiklerdeki varlığı, renk verici özelliğinden dolayı özellikle renkli kozmetiklerde araştırılmasına neden olmuştur. Ağır metallerin kozmetiklerdeki varlığı kabul edilebilir olmamasına rağmen, antimon içeren bileşikler yüz makyaj ürünlerinde kırmızı, sarı veya mavi renk veren pigmentler olarak bulunabilmektedir. Antimon ve bileşikleri solunum ve mide-bağırsak hastalıkları ve kontakt dermatit de dahil olmak üzere insan sağlığına yönelik bir dizi soruna neden olabilmektedir (Barros, de Babos, Ferreira ve Neto, 2016). Ülkemizde, kozmetiklerde izin verilen maksimum antimon düzeyi 10 mg/kg olarak belirlenmiştir. Cilt beyazlatıcı kremlerde yapılan çalışmamızda elde edilen sonuçlara bakıldığında antimon, araştırmaya dahil edilen tüm ürünler (n=37) için tayin sınırının altında ($<0,4$ ng/g) bulunmuştur. Literatürde cilt beyazlatıcı kremlerde antimon henüz çok fazla araştırılmamış olmasına rağmen, diğer kozmetiklerde yapılan çalışmalar bulgularımızla uyumludur. 2015 yılında kozmetik losyonlarda yapılan bir araştırmada, ICP-MS ile ölçülen antimon sonuçları 0,0013 mg/kg (beyaz renkli losyon) ile 0,0048 mg/kg (mavi renkli losyon) aralığında değişmekte olup, bulunan miktarların oldukça düşük olduğu görülmüştür (Chen, Jiang, Chen ve Sahayam, 2015). Sneyers ve diğerleri (2009), Avrupa pazarından topladıkları 20 kozmetik üründe 20'den fazla elementi araştırdıkları yayınlarında, antimon için benzer şekilde düşük seviyelerde veya tayin sınırının altında sonuçlar elde etmiştir. Göz farları, cilt kremleri ve rujlar için sırasıyla 0,157-0,76; 0,0134-0,265; 0,17-3,28 mg/kg aralığında sonuçlar elde etmişlerdir. Aynı çalışmada, Asya pazarından gelen sabun ve pudralarda ise antimon için sonuçlar en yüksek 0,46 mg/kg olarak bulunmuştur (Sneyers ve diğerleri, 2009). Grosser ve diğerleri (2011) de ICP-MS ile cilt kremlerinde araştırdıkları 7 element arasından antimon için 0,00187-0,0120 mg/kg aralığında sonuçlar elde etmişlerdir (Grosser, Davidowski, Thompson ve Food, 2011). El-Shazly ve diğerleri (2004) de Mısır pazarından temin edilen yüz pudrası, ruj, göz kalemi ve göz farlarını içeren 27 kozmetik üründe yaptıkları araştırmada antimon miktarlarını çoğunlukla tayin sınırının altında, 13 numunede ise ortalama 1,56 mg/kg olacak şekilde oldukça düşük miktarlarda bulmuştur (El-Shazly ve diğerleri, 2004). Karsinojenik olmayan risk, karsinojenik risk ve duyarlılık açısından vücut kremleri ve losyonları, yüz ve göz makyaj ürünleri, dudak ürünleri, duş emülsiyonları, şampuanlar, oje saç bakım ürünleri dahil 200 kozmetik üründe 14 elementi araştıran Lim ve diğerleri (2018), antimon konsantrasyonunu numunelerin %60'tan fazlasını tayin sınırının

altında bulmuş olup, en yüksek ölçüm sonucunu 0,025 mg/kg olarak raporlamıştır. Yapılan karsinojenik olmayan risk hesaplamalarında ise tüm ürünler için MoS değerlerinin 100'den büyük olduğu ve insanlar için sağlık riski olmadığı bulunmuştur (Lim ve diğerleri, 2018). Sonuçlarımızın ve diğer literatürlerin aksine, 2011-2015 yılları arasında 29 cilt beyazlatıcı kremde ağır metal analizi yapan Murphy ve diğerleri (2015), bir markanın sahte olarak üretildiği tespit edilen iki numunesinde 500 mg/kg antimon olduğunu tespit etmiştir. Bulunan sonuç üzerine araştırmacılar, diğer numunelerde antimonun nadiren bulunduğunu ve analiz yöntemi olarak kullan XRF ölçümlerinin bu element için geçerliliğinden emin olmadıklarını, validasyon ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (Murphy ve diğerleri, 2015).

Çalışmamızda analitik ölçümleri ve dermal risk değerlendirmesi yapılan arsenik, cıva, kadmiyum, kurşun ve nikel, cilt beyazlatıcı kremlerde en sık araştırılan ve dermal uygulama yoluyla çeşitli organlar üzerindeki etkileri hakkında kapsamlı bilgiler bulunan ağır metaller arasında yer almaktadır. Cilt beyazlatıcı kremlerin de içerisinde yer aldığı kozmetik ürün gruplarında regülasyonlar sınırlıdır ve üreticilerin tasarrufunda bu metallerin limitleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Kurşun ve arsenik, günümüzde kozmetiklerde kontaminant olarak kabul edilirken, kadmiyum kontaminant olarak bulunmasının yanı sıra renklendirici ajan olarak da bulunabilmektedir. Nikel, alerjik kronik dermatitle ilişkisi nedeniyle endişe vermekte olup, cıva önceki araştırmalara göre diğer kozmetiklerde nadiren bulunsa da, cilt beyazlatıcı kremlerde önemli miktarlarda tespit edilmiştir. Bu metallerle ilgili yapılan araştırmalara bakıldığında, genel olarak rujlar, göz farları, yüz boyaları, makyaj fondötenleri ve cilt beyazlatıcı kremlerde, diğer yüz ve vücut ürünlerine göre daha yüksek miktarda ağır metaller bulunmuştur (Attard ve diğerleri, 2022: 1-21). Kurşun, arsenik, kadmiyum, cıva ve nikel için çalışmada kullanılan limit değerler sırasıyla 20, 5, 5, 1 ve 10 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bulgularımıza göre, araştırılan elementel impüriteler arasında görülme sıklığı açısından azalan sırayla nikel (%81), kurşun (%70), arsenik (%54), kadmiyum (%32) ve cıva (%19) elementleri tespit edilmiştir. Tespit edilen bu elementler arasında arsenik ve nikel belirlenen limit değerlerin oldukça altında kalırken, cıva (n=7), kadmiyum (n=2) ve kurşun (n=3) bazı numunelerde yasal limitlerin üzerinde bulunmuştur. Ülkemizde üretilen ve araştırmaya dahil edilen cilt beyazlatıcı kremlerin hiçbirinde limit değerinin üzerinde elementel impürite sonucu görülmezken, Pakistan'dan ithal edilen S1, S2, S4 ve S6 kodlu numunelerde cıva; S7 kodlu numunede cıva ve kurşun; S5 ve S9 kodlu numunelerde ise bahsedilen üç element de yasal limit değerlerinin üzerindedir.

Cilt beyazlatıcılarda yapılan önceki çalışmalara bakıldığında, Alqadami ve diğerleri (2017), ICP-AES ile analize aldıkları numunelerdeki ağır metal konsantrasyonlarını arsenik, kadmiyum, cıva ve kurşun için sırasıyla 1,0-12,3; 0,20-0,6; 0,70-2700 ve 1,20-143 mg/kg aralığında bulmuştur. İncelenen 15 cilt beyazlatıcı numune için, çalışmada WHO limitlerine göre değerlendirme yapılmış olup, arsenik (10,0 mg/L) sadece bir üründe, kadmiyum (0,3 mg/L) 4 üründe, cıva (1,0 mg/L) 8 üründe, kurşun (10,0 mg/L) ise 5 üründe limit dışı olarak raporlanmıştır (Alqadami ve diğerleri, 2017). Çalışmamızda kullanılan limit değerlere göre bu sonuçlara bakıldığında arsenik, cıva ve kurşun için limit dışı durumlar aynı şekilde değerlendirilirken, kadmiyum oldukça düşük miktarlarda kalmaktadır. Alqadami ve diğerleri (2013), daha önce 34 cilt beyazlatıcı üründe yaptıkları araştırmada ise, numunelerdeki ağır metal konsantrasyonlarını arsenik, kadmiyum, cıva ve kurşun için sırasıyla 0,34-15,36; 0,09-5,22; 0,637-2,745; 3,37-794,25 mg/kg aralığında bulmuştur (Alqadami ve diğerleri, 2013). Her iki çalışmanın bulguları da çalışmamıza benzer şekilde raporlanmış iken, 2013 yılında yapılan çalışmada hem WHO, hem ülkemiz limitlerine göre yaklaşık 80 kat fazla kurşun konsantrasyonu görülmesi oldukça dikkat çekicidir.

Ashraf ve diğerleri (2021), metal içeriğini belirlemek için Pakistan pazarındaki yerel marketlerden temin ettikleri 15 cilt beyazlatıcı kremde ICP-OES kullanarak yaptıkları çalışmada, cıva, nikel ve kurşun için sırasıyla 1,0-18210; 0,75-1,60; 0,30-4,73 mg/kg aralığında metal konsantrasyonu bulmuşken, arsenik ve kadmiyumun hiçbir üründe tespit edilemediğini raporlamışlardır. WHO ve FDA tarafından belirlenen limitlerin referans alındığı yayında 1 mg/kg olarak belirlenen cıva limiti, sonuçlarımıza benzer şekilde bazı ürünlerde oldukça yüksek konsantrasyonda görülmüştür. Ayrıca, çalışmada FDA tarafından kozmetikler için tanımlanan güvenli sınırlar içinde bulunan tek ürün, yurt dışından ithal edilen bir cilt beyazlatıcı krem olarak raporlanmış ve diğer ürünlerin tümünün Pakistan menşeli olduğu belirtilmiştir (Ashraf ve diğerleri, 2021). Bu sonuç, çalışmamızda 6538-36430 mg/kg aralığında limit dışı cıva konsantrasyonu görülen ürünlerin tümünün Pakistan menşeli olmasıyla oldukça tutarlıdır.

Pakistan'da cilt beyazlatıcı kozmetiklerin kullanımının katlanarak artması ve bu ürünlerde ağır metal impüritelerinin bulunması, halkın uzun süreli olarak cilt beyazlatıcı ürünleri uygulamasından kaynaklanabilecek sağlık etkileri konusunda endişe duyulmasına neden olmuştur. Pakistan piyasasında bulunan standart altı ve otoriteye tabi olmayan güzellik ürünleriyle ilişkili birçok riskten ötürü Ahmad ve diğerleri (2025), Pakistan'ın Faisalabad

kentindeki yerel marketlerde bulunan cilt beyazlatıcı kremlerdeki (n=12) metal konsantrasyonunu ICP-OES ile tespit etmeyi amaçladıkları çalışmada, kadmiyum, kurşun, nikel, arsenik ve cıva için sonuçları sırasıyla 0,03-12,40; 0,32-32,40; 0,0-0,74; 0,01-3,30 ve 1,12-67,41 mg/kg aralığında bulmuştur. Çalışmanın sonucu, test edilen kremlerin %83,33'ünün WHO tarafından izin verilen maksimum seviyeden daha yüksek metal konsantrasyonlarına sahip olduğunu gösterirken, sadece %16,67'si ilişkili sağlık tehlikeleri açısından güvenli bulunmuştur. Kadmiyum, kurşun, arsenik ve cıva için görülen en yüksek konsantrasyonlar sırasıyla 12,40, 32,40, 3,30 ve 67,41 mg/kg olup aynı yerel kremde tespit edilmiştir (Ahmad ve diğerleri, 2025). Sonuçlara bakıldığında, kurşun ve nikel için en yüksek konsantrasyonları sırasıyla 31,23 ve 0,61 mg/kg olarak bulduğumuz çalışmamızla uyumlu olmasının yanı sıra, bulgularımıza göre arsenik (0,09 mg/kg) ve kadmiyum (5,99 mg/kg) yukarıda bahsedilen çalışmaya göre daha düşük konsantrasyonlarda ve cıva yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Cilt beyazlatıcı kremler çok iyi dokümente edilmiş bir cıva kontaminasyonu kaynağı olarak bilinmektedir. Bu ağır metalin bazen daha beyaz bir cilt elde etmek amacıyla melanin üretimini engellemek için cilt beyazlatıcı kremlere eklendiği bilinmektedir. Geçmişte yapılan çalışmaların, Kamboçya'nın başkenti olan Phnom Penh'de satılan cilt beyazlatıcı kremlerin yaklaşık üçte birinin hem ABD hem de ASEAN kılavuzlarına göre önemli ölçüde daha yüksek cıva seviyeleri içerdiğini göstermesi üzerine Murphy ve diğerleri (2012), bölge sakinlerinin gönüllülerinden toplanan 676 cilt beyazlatıcı kremde bulunan cıva miktarını taşınabilir bir XRF ünitesi ile ölçmüştür. En yüksek cıva konsantrasyonunun 35000 mg/kg bulunduğu çalışmada, incelenen cilt beyazlatıcı kremlerin %16'sında 20 mg/kg'dan fazla cıva olduğu tespit edilmiştir (Murphy ve diğerleri, 2012). Ürün etiketlerinin hiçbirinde cıva eklendiği belirtilmeyen cilt beyazlatıcı kremlerde 2011 yılında gördükleri yüksek sonuçlardan sonra, Murphy ve diğerleri (2015) kremlerin cıva içeriğinin değişip değişmediğini belirlemek ve kremlerde diğer metallerin varlığını değerlendirmek için dört yıl sonra tekrar bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre altı üreticinin cıvayı artık cilt beyazlatıcı ajan olarak kullanmadığı tespit edilmesine rağmen, cilt beyazlatıcı kremlerde halen en çok endişe duyulan metal olduğu ve 1,0 mg/kg'dan fazla cıva içeren kremlerin dermatitin (%27 vaka) yaygın bir nedeni olduğu raporlanmıştır. Yeni bir XRF analizörü kullanılarak gerçekleştirilen analizlerde ayrıca ASEAN yönergelerini aşan miktarlarda kurşun ve arsenik tespit edilmiştir (Murphy ve diğerleri, 2015). Yapılan her iki

çalışmanın sonuçları da araştırılan metaller açısından bulgularımızla uyumlu olup, ölçülen cıva miktarlarının en yüksek konsantrasyonları hemen hemen aynıdır.

Benzer bir sonuç olarak Pramanik ve diğerleri (2021), Hindistan’da doğrudan cıva analizörü kullanarak yaptıkları çalışmada yerel üreticilerden temin edilen 20 cilt beyazlatıcı kremde cıva konsantrasyonunu 0,00003-0,00145 mg/kg aralığında bulmuşken, yurt dışında üretilen altı cilt beyazlatıcı kremde 2500-40200 mg/kg aralığında bulmuş olup daha önce yapılan bir çalışmada da aynı altı markanın benzer cıva konsantrasyonlarına sahip olduğunu bildirmiştir (Pramanik ve diğerleri, 2021). Jamaika’da 60 cilt beyazlatıcı üründe yapılan çalışmada da cıva konsantrasyonlarının altı üründe 1 ppm’den büyük olduğu görülürken, ürünlerdeki cıva konsantrasyonlarının 0,05-17547 mg/kg arasında değiştiği raporlanmıştır. Ayrıca, cilt beyazlatıcı ürün kategorileri arasında yapılan kıyaslamaya göre kremlerin, losyonlar ve sabunlara oranla daha yüksek cıva içerdiği tespit edilmiştir (Ricketts, Knight, Gordon, Boischio ve Voutchkov, 2020). Cıva konsantrasyonunun araştırılması amacıyla ABD, Çin, Tayvan, Tayland, Japonya ve Sri Lanka’dan temin edilen 549 cilt beyazlatıcı üründe de, cıva içeren tüm ürünlerin krem formunda olduğu raporlanmıştır. Test edilen 549 ürünün %6,0’sı (n=33) 1000 mg/kg’ın üzerinde cıva içerirken, bu örneklerin toplamda %45’inin (15/33) 10000 mg/kg’ın üzerinde cıva içerdiği ve en yüksek konsantrasyonunun 45622 mg/kg olduğu bulunmuştur (Hamann ve diğerleri, 2014). En yüksek sonucun 36430 mg/kg olarak bulunduğu çalışmamızdaki cıva konsantrasyonları, yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuç aralığında kalmaktadır. 2022 yılında Malezya’da 104 cilt beyazlatıcı üründe yapılan bir çalışmada, en yüksek cıva konsantrasyonunun 838123 mg/kg bulunması ve bunun yanı sıra limit dışı ürünlerin %50’sinin (8/16) Malezya Ulusal İlaç Düzenleme Kurumu tarafından yayınlanan yasaklı ürünler listesinde bulunması oldukça dikkat çekici bir sonuçtur (Wan Mohamed Radzi ve Nordin, 2022).

Avrupa Çevre Bürosu’nun 2018 yılında hazırladığı bir raporda, Pakistan’ın Bangladeş ve Filipinler gibi ülkelere çok sayıda cıva yüklü toksik cilt beyazlatıcı krem ihraç ettiği belirtilmektedir. Toplam 22 ülkeden 338 cilt beyazlatıcı kremin, dünyanın dört bir yanındaki 17 sivil toplum kuruluşu tarafından toplanıp test edildiği çalışmada 34 kremin (%10) cıva konsantrasyonları 93-16353 mg/kg arasında değişmektedir. Bu seviyelerin, yalnızca bu ürünleri düzenleyen ülkeler tarafından belirlenen yasal standartları değil, aynı zamanda 2020 yılından sonra cıva içeriği 1 mg/kg’ın üzerinde olan kozmetiklerin "üretimini, ithalatını veya ihracatını" yasaklayan Minamata Sözleşmesi’nde belirtilen hükümleri de önemli ölçüde

aştığı raporlanmıştır (Prevodnik, Willcox, Lymberidi-Settimo, Bender ve Lane, 2018). Pakistan Sürdürülebilir Kalkınma Politikası Enstitüsü'nün hazırladığı bir raporda, Pakistan'ın Karaçi, Lahor, İslamabad, Peşaver ve diğer büyük şehirlerinde bulunan cilt beyazlatıcı kremlerde yüksek miktarda cıva ve diğer ağır metallerin bulunduğu belirtilmiştir. 2016 yılında yapılan çalışmada, analiz edilen 20 cilt beyazlatıcı krem markasında toplam cıva içeriğinin 0,13-26500 mg/kg aralığında olduğu bulunmuştur (Khwaja ve Zaigham, 2016). Pakistan, İslamabad'daki İklim Değişikliği ve Sürdürülebilir Kalkınma Politika Enstitüsü Bakanlığı'nın bir projesinden alınarak 2021 yılında yayınlanan yerel cilt beyazlatıcı krem markalarında bulunan cıva miktarlarına bakıldığında, 0,8-40131 mg/kg aralığında sonuçlar elde edilmesinin yanı sıra, çalışmamızda cıva konsantrasyonu 15430 mg/kg olarak bulunan S4 kodlu numune için oldukça benzer bir sonuç olarak 15710 mg/kg raporlanmıştır (Khan ve diğerleri, 2021). Avrupa Çevre Bürosu'nun 2018 yılında yayınlanan raporunda ise cilt beyazlatıcı krem markalarında bulunan cıva miktarlarına bakıldığında ise, çalışmamızda cıva konsantrasyonu 34316 mg/kg olarak bulunan S5 kodlu numune için XRF analizörü ile 28718 mg/kg olarak sonuç verilmiştir (Prevodnik ve diğerleri, 2018). 2021 yılında Avrupa Birliği resmi internet sitesinin tehlikeli gıda dışı ürünler için AB'nin hızlı uyarı sistemi üzerinden A12/01060/21 uyarı numaralı duyurusunda, çalışmamızda cıva konsantrasyonu 6538 mg/kg olarak bulunan S1 kodlu numune için 9270 mg/kg ölçüm sonucu bulunduğu belirtilerek ürünün Avrupa'da pazarlanması yasaklanmıştır (EC, 2021). Yetişkin tüketicilerin kullanımı için üretilen cilt beyazlatıcı kremlerin, kazara çocuklar tarafından da kullanılabileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu sonuçlar oldukça endişe vericidir. Önceki literatürlere bakıldığında, cilt beyazlatıcı krem kullanımına bağlı inorganik cıva zehirlenmesi geçiren 4 yaşında bir kız çocuğunun beyin manyetik rezonans görüntülemesine göre geri dönüşümlü hiperintens (yüksek sinyal yoğunluğu gösteren alanlar) lezyonlar gösteren bir vaka bildirilmiştir (Benz, Lee, Kellner, Döhlemann ve Berweck, 2011). Cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan yüksek cıva miktarlarıyla ilgili yapılan pek çok çalışmanın ardından, dermal maruziyet kaynaklı sonuçlar da merak konusu olmuştur. Bu amaçla Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, cıvaya dermal maruziyetin, cilt beyazlatıcı kremin uygulanmasının ardından farelerin yumurtalıklarında önemli bir akümülyasyona neden olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuç, yumurtalıklarda biriken cıvanın üreme davranışlarında değişikliklere neden olabileceği ve kısırlığa veya yumurtalık yetmezliğine katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Al-Saleh, Shinwari ve Al-Amodi, 2009b).

Hem kozmetik ürünler de, hem de bu ürün grubunda yer alan cilt beyazlatıcı kremlerde dermal riskin hesaplanmasıyla ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Akhtar ve diğerleri (2022), cilt beyazlatıcı kremlerin de (n=20) içinde olduğu, Pakistan pazarından temin edilen yüz kozmetik ürünlerinde cıva, kurşun, nikel, arsenik ve kadmiyum için çalışmamızla benzer parametreler kullanarak dermal risk değerlendirmesi yapmıştır. Kurşun, kadmiyum, nikel, arsenik ve cıva için AAS ölçüm sonuçları cilt beyazlatıcı kremlerde sırasıyla 2,86-6,24; 0,18-0,48; 5,21-9,25; 5,45-7,37 ve 1415-1705 mg/kg aralığında bulunmuştur. Sistemik maruziyetin hesaplanması için en önemli faktörlerden birinin absorpsiyon olduğu göz önünde bulundurularak, seçilmiş toksik elementler için dermal maruziyetle ilgili tüm hesaplamalar %50 ve %100 biyoyararlanım senaryolarına göre yapılmıştır. Cilt beyazlatıcı kremler için hesaplanan MoS değerleri %50 biyoyararlanımda kurşun, kadmiyum, nikel, arsenik ve cıva için sırasıyla $5,75 \times 10^{-2}$; $1,74 \times 10^{-1}$; $1,61 \times 10^{-1}$; $1,13 \times 10^{-3}$ ve $8,5 \times 10^{-7}$ olarak ve %100 biyoyararlanımda $2,87 \times 10^{-2}$; $8,71 \times 10^{-2}$; $8,06 \times 10^{-2}$; $5,66 \times 10^{-4}$; $4,3 \times 10^{-7}$ olarak bulunmuş olup, tüm MoS değerleri 100'den küçük bulunmuştur. HQ ve HI değerlerinin tüm kozmetikler için birden düşük olduğu, ancak, bu ürünlerin tekrarlayan ve uzun süreli uygulanmasından kaynaklı elementlerin zamanla vücutta daha yüksek konsantrasyonda birikebileceği ve ciddi cilt sorunlarına ve hassasiyete neden olabileceği raporlanmıştır (Akhtar ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda elde edilen karsinojenik olmayan risk değerlendirmesi sonuçlarına bakıldığında, cıva, nikel, arsenik ve kadmiyum için tayin sınırının üzerinde olan tüm sonuçlar güvenlik sınırının ($MoS \geq 100$) altında ve tehlike katsayısının ($HQ < 1$) üzerinde bulunmuş olup, kurşun için de MoS ve HQ değerleri %50 ve %100 biyoyararlanımda sırasıyla 5 ve 13 (n=37) numunede güvenli olmayan aralıkta sonuçlar bulunmuştur. Bulunan MoS değerleri çalışmayla benzerken, HQ ve HI değerleri farklılık göstermiştir. Akhtar ve diğerleri (2022), cıva için CSF bulunmaması nedeniyle çalışmamızda olduğu gibi LCR değerlerini hesaplayamamıştır. Diğer elementler için tüm cilt beyazlatıcı kremler (n=20) yaşam boyu kanser riski açısından güvenli bulunmuştur (Akhtar ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda hesaplanan LCR değerlerine bakıldığında, nikel, arsenik ve kadmiyum için tayin sınırının üzerindeki tüm sonuçlar yaşam boyu kanser riski için limit değerin ($LCR < 1 \times 10^{-4}$) üzerindedir. Kurşun için ise %50 ve %100 biyoyararlanımda sırasıyla 5 ve 6 (n=37) numunede belirlenen limit değerin üzerinde sonuçlar bulunmuştur.

Arshad ve diğerleri (2020), kadmiyum, nikel ve kurşunun da dahil edildiği 5 ağır metal için AAS kullanarak farklı losyon, fondöten, cilt beyazlatıcı krem, ruj, saç boyası ve güneş kremi

markalarında yaptıkları analitik ölçümün ardından SED, MoS, HQ, HI ve LCR parametrelerini kullanarak, kullanıcının sağlığına yönelik riski belirlemiştir. Farklı cilt beyazlatıcı krem markaları arasında (n=18), kadmiyum, nikel ve kurşun sırasıyla aralığında 0,10-0,14; 5,94-6,60 ve 2,50-4,02 mg/kg konsantrasyonlarda bulunmuştur. Kozmetik ürünlerindeki ağır metaller için MoS seviyeleri %50 ve %100 biyoyararlanımda saç boyası, fondöten, cilt beyazlatıcı krem ve ruj örneklerinde MoS 100'den büyük bulunmuş olup, değerlendirilen örneklerin kullanım için güvenli olduğu; losyonlar ve güneş kremlerinde kadmiyum ve kurşun için MoS değerleri 100'ün altında bulunmuş olup, kullanım için güvenli olmadıkları belirtilmiştir. Aynı şekilde, %50 ve %100 biyoyararlanımda saç boyası, fondöten, cilt beyazlatıcı krem ve ruj örneklerinde HQ ve HI değerleri birden küçük bulunmuş olup, değerlendirilen örneklerin insan sağlığı için güvenli olduğu; losyonlar ve güneş kremlerinde kadmiyum ve kurşun için MoS değerleri birden büyük bulunmuş olup, insan sağlığı için tehdit oluşturduğu belirtilmiştir (Arshad ve diğerleri, 2020). Bulunan sonuçlar çalışmamızla farklılık göstermekte olmasına rağmen, karsinogenik olmayan risk parametrelerinin (MoS, HQ ve HI) birbiriyle paralel olacak şekilde aynı ürünlerde güvenli bulunması çalışmamızla uyumludur. Analiz edilen tüm ağır metallerin, cilt beyazlatıcı kremlerde (18/18) LCR için izin verilen sınırdan daha yüksek bulunması, sonuçlarımızla (35/37) benzerlik göstermektedir.

Cilt beyazlatıcı kremlerin yaygın kullanımı ve cıvanın bu ürünlerde kontaminasyon olarak bulunabilmesinin yanı sıra, melanin üretimini durdurarak daha parlak bir cilt tonu verdiği için yasadışı bir şekilde kasıtlı olarak da eklenebilmesi, küresel bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Akhtar ve diğerleri, 2022; Peregrino ve diğerleri, 2011). Bu nedenle cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan cıva kaynaklı sağlık risklerinin değerlendirildiği çalışmalar diğer ağır metallere göre daha yaygındır. Ho ve diğerleri (2017), Malezya'da 20 cilt beyazlatıcı kremde CV-AAS kullanarak yaptıkları çalışmada en yüksek cıva konsantrasyonun 1,13 mg/kg bulmuşlardır. Çalışmada, cilt beyazlatıcı kremlerin uygulanmasına ilişkin karsinogen olmayan kronik sağlık riskleri dermal emilim dozu ve HQ kullanılarak hesaplandığında, 30 yıllık maruz kalma süresi varsayımına göre bu ürünlerin günlük uygulanması sonucu sağlık riski olmadığı ($HQ < 1$) raporlanmıştır (Ho ve diğerleri, 2017). Pramanik ve diğerleri (2021), Hindistan'da doğrudan cıva analizörü kullanarak yaptıkları çalışmada yerel üreticilerden temin edilen 20 cilt beyazlatıcı kremde cıva konsantrasyonunu 0,00003-0,00145 mg/kg aralığında bulmuşken, yurt dışında üretilen altı cilt beyazlatıcı kremde 2500-40200 mg/kg aralığında bulmuştur. Yerel üreticilerden temin

edilen kremler için HQ değerleri 0,1'den küçük iken, yurt dışında üretilen altı krem için HQ değerleri 600-3050000 aralığında bulunmuş olup, tüm değerler 100'den büyük olduğundan düzenli olarak kullanan kullanıcılar için potansiyel toksikolojik riskler olabileceği belirtilmiştir (Pramanik ve diğerleri, 2021). Yapılan risk değerlendirmesi sonuçları, cıva için benzer konsantrasyonlar görülen çalışmamızda tüm HQ değerlerinin 100'den büyük bulunmasıyla uyumludur. Mohammed ve diğerleri (2024), Trinidad ve Tobago'da yaygın olarak kullanılan 19 cilt beyazlatıcı kremde CV-AAS kullanarak cıva konsantrasyonlarını belirledikten sonra risk değerlendirmesi için MoS ve HQ hesaplamışlardır. Çalışmaya dahil edilen 19 kremden 16'sında cıva için 0,294-14415 mg/kg aralığında sonuçlar bulunurken, 9 numunenin Minamata konvansiyonunun kabul edilen 1mg/kg sınırını aştığını ve 3 numunenin 3800 mg/kg'ın üstünde cıva içerdiğini belirtmiştir. MoS ve HQ kullanılarak yapılan risk değerlendirmelerine göre, 3800 mg/kg'ın üstünde olduğu belirtilen 3 numunenin kullanım için güvenli olmadığı ve tehlikeli kabul edildiği raporlanmıştır (Mohammed, Rambocas, Basdeo ve Kissoon, 2024). Çalışmamızda 6538-36430 mg/kg aralığında bulunan cıva konsantrasyonlarında da benzer şekilde MoS ve HQ kullanılarak yapılan risk değerlendirmelerine göre sonuçlar güvenli sınırların dışında bulunmuştur.

Cilt beyazlatıcı kremlerin ağır metal içeriği, bu metallere maruz kalmanın olumsuz sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle endişe vericidir. Dünya genelinde tek ve etkin bir regülasyon bulunmadığından, kozmetik ürünlerin formülasyonlarında ağır metaller nispeten yüksek miktarlarda bulunabilmektedir (Pereira ve Pereira, 2018). Kullanıcılar, uzun süreler boyunca bu metallere maruz kaldığında kronik sağlık riskleriyle karşılaşabilmektedir. Kozmetik şirketlerinin bu tür impüriteleri raporlama zorunluluğu olmadığından, tüketicilerin bunu algılamasının bir yolu yoktur (Lara-Torres ve diğerleri, 2021). Cilt beyazlatıcı kremler, doğrudan cilde uygulanan ve uzun yıllar boyunca günlük kullanılan ürünler olması nedeniyle halk sağlığı açısından güvenli olmalıdır. Bu ürünlerde bulunan ağır metaller, ciltte tutularak doğrudan etki gösterebileceği gibi, cilt yoluyla emilerek kana karışıp vücutta akümülyasyona uğrayarak çeşitli organlarda toksik etki gösterebilir. Elde edilen literatür verileri, ticari olarak satılan cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan toksik metallerin insan sağlığı için tehlike yaratacak miktarlarda bulunabileceğini göstermekte olup, artan kullanımları nedeniyle bu sorunlara özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Bu yüzden, çalışmamızın temel amacı ülkemizde satılan cilt beyazlatıcı kremlerde toksik metal konsantrasyonlarının belirlenmesi ve bunların karsinogen ve karsinogen olmayan sağlık risklerinin değerlendirilmesi olmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen verilerin cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan seçilmiş ağır metallerin içeriği ve bu elementlere maruz kalmanın potansiyel riskleri hakkında yararlı bilgiler sunmakta olduğu değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler genel olarak literatür verileriyle uyumlu olup, ülkemiz sağlık otoriteleri tarafından belirlenen limitlerin üstünde ağır metal konsantrasyonları görülen numunelerin yurt dışından ithal edilmiş olması dikkate alınması gereken bir konudur. Kozmetik ürünlerde, ağır metallerin ham madde olarak kullanılması çoğu ülke otoritelerince yasaklanmasına rağmen, üreticiler ürün içeriğinde belirtmeden bu metalleri kullanabilmekte veya bazı ham maddelerde bu metaller kontaminant olarak bulunabilmektedir. Üreticilerin GMP ilkelerine uygun şekilde hem ham maddeleri, hem de bitmiş ürünleri üretim prosesi boyunca metal içeriği açısından izlemeleri oldukça önemlidir. Sonuçlarımıza göre, cilt beyazlatıcı kremlerin günlük ve uzun süreli kullanımı nedeniyle içeriğinde az miktarlarda bulunan ağır metallerin dahi karsinogenik ve karsinogenik olmayan riskler oluşturabileceği görülmüştür. Cilt beyazlatıcı kremlerde görülen ağır metal impüriteleri yalnızca ülkemizde değil, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde bu ürünlerin internet satışı ve yurt dışından ithal edilmesi yoluyla da erişim mümkün olduğu için, regülasyonları en sıkı ülkelerde bile cilt beyazlatıcı kremlerde toksik metallerin varlığından söz edilebilmektedir. Ulusal ve uluslararası düzeyde yapılacak daha kapsamlı araştırmalar neticesinde, cilt beyazlatıcı kremlerin üretim prosesi, kalite kontrol testleri, sağlık risklerinin değerlendirilmesi ve ithalatı konularının regülasyonlarla düzenlenmesinin alınabilecek en önemli tedbirler arasında yer aldığı değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ağır metallerin çevredeki kalıcı varlığı ve kayalarda, toprakta ve suda doğal olarak bulunması, bunların kozmetik sanayinde kullanılan pigmentlerin ve diğer ham maddelerin üretiminde impürite olarak bulunmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla, insanlar günlük kullandıkları kozmetik ürünlerde, eser kontaminantlar olarak metallere maruz kalabilmektedir. Kozmetiklerin çok sayıda formu, kullanım şekli ve maruziyet senaryosu vardır ve içlerinde bulunan metaller ciltte lokal sorunlara yol açabildiği gibi dermal veya oral yolla alındığında sistemik etkilere de neden olabilmektedir. Kozmetik üreticilerinin bu tarz impüriteleri raporlama zorunluluğu olmaması nedeniyle tüketicilerin maruz kaldıkları sağlık riskleri hakkında bilgi sahibi olmalarının bir yolu yoktur.

Bu çalışmada sunulan çok sayıda literatür verisi, kozmetik ürünlerde ağır metallere ilişkin sıkı yasal sınırlamalar uygulayan ülkeler de dahil olmak üzere çeşitli ülkelerde üretilen cilt beyazlatıcı kremlerde ağır metallerin varlığının ve bunların çok yüksek konsantrasyonlarının tespit edildiğine dair kanıt sağlamaktadır. Günümüzde insanların tüm kozmetik ürünleri internet üzerinden satın alabilmeleri veya kozmetiklerde maksimum metal içeriği konusunda özel bir düzenleme olmayan ülkelere getirebilmeleri oldukça kolaydır. Bu durum, kozmetiklerdeki metal içeriği konusunda sıkı regülasyonların olduğu ülkelere bile kontamine ürünlerin kullanılma riskini doğurmaktadır. Kozmetiklerde bulunan ağır metallerin neden olduğu alerjik reaksiyonlar ve sistemik etkiler literatürde bildirilmekte olup, günümüzde üretilen kozmetiklerdeki metal konsantrasyonları hakkında yapılan mevcut çalışmalar, cilt beyazlatıcı kremlerde bulunan metallere bağlı olumsuz sağlık etkileri riskinin halen var olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, ağır metallerin bu ürünlerde bulunmasıyla ilgili limitlerin belirlenmesi, ham maddelerin, kozmetik üretim koşullarının ve son ürünlerin düzenli olarak kontrol edilmesi gibi uygun tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Kozmetik ürünler, dünyanın her yerinde sadece kadınlar ve erkekler tarafından değil, aynı zamanda metallerin dermal yolla absorpsiyonunun daha kolay olduğu ve toksik etkilerine karşı daha duyarlı olan risk grupları (çocuklar, yaşlılar ve gebeler gibi) tarafından da her gün kullanılmaktadır. Bu nedenle kozmetikler toksik metallere maruziyetin olası bir kaynağı olarak değerlendirilmelidir. Metal zehirlenmelerinde vaka geçmişi mesleki ve çevresel koşullardan kaynaklanan maruziyete dair kanıt sağlamadığında, kozmetikler olası nedensel

faktörler olarak düşünölüp değerdendirilmelidir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, kozmetik ürün gruplarında kullanımı en yaygın ürünlerden olan cilt beyazlatıcı kremlerdeki toksik metallerin konsantrasyonu ve bunlara maruz kalmanın beraberinde getirdiğı sağıık riskleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Kozmetiklerin ruhsatlandırılmasıyla ilgili mevzuata elementel impürite limitlerinin eklenmesi ve kalite testleriyle araştırılmasının konuya büyük katkı sağlayıp, sağıık risklerini azaltacağı düşünölmektedir.

Çalışmada yer alan ve Pakistan'dan ithal edilen 7 numunede cıva, kurşun ve kadmiyum konsantrasyonlarında, ölkemiz sağıık otoritelerince belirlenen limitlerin üzerinde sonuçlar görölmesi, halk sağıığı açısından önemli bir sonuç olarak değerdendirilmektedir. Ayrıca, Avrupa Birliğı ve ölkemizdeki yönergelere göre yapılan dermal risk değerdendirmesi, numunelerde bulunan metal konsantrasyonlarının açık bir şekilde karsinojen ve karsinojen olmayan sağıık riskleri olabileceğini göstermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, sağıık otoriteleri, yetkili araştırma kuruluşları ve kozmetik üreticilerinin yapacakları iş birliğı ile konunun geniş bir yelpazede araştırılması büyük önem taşımaktadır. Yapılan araştırma, halk sağıığını korumak için cilt beyazlatıcı kremlerdeki toksik metallerin varlığının daha fazla araştırılması gerektiğini ve bu metallere sürekli maruz kalmanın bir sonucu olarak olası kronik etkilerin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymuştur. Oldukça çeşitli ham maddeler kullanılarak üretilen kozmetik ürünlerde, ağır metaller dışında bulunabilecek diğder toksik bileşenlerin de varlığı göz önünde bulundurulduğunda, sağıık riskleri açısından detaylı araştırmalar gerekmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların, cilt beyazlatıcı kremlerde kullanılan bileşenlerin regölasyonu ve güncellenmesine katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

- Adeyemi, J. A., Cruz, J. C., Ayo-Awe, T. V., Rocha, B. A., Adedire, C. O., de Oliveira-Souza, V. C., Souza, M. C. O., Domingo, J. L., and Barbosa Jr, F. (2023). Occurrence of trace elements in print paper products: Non-carcinogenic risk assessment through dermal exposure. *Environmental Research*, 237, 116996.
- Afridi, H. I., Ali, A., Bhatti, M., Unar, A., Chanihoon, G. Q., Talpur, F. N., Kazi, T. G., and Arain, F. A. (2023). Effect of lead on the skin and health of female dermatitis patients through cosmetics. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 35(1), 88-94.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2007). *Toxicological Profile for Arsenic*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2012). *Toxicological Profile for Cadmium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2019). *Toxicological Profile for Antimony and Compounds*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2020). *Toxicological Profile for Lead*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2024a). *Toxicological Profile for Mercury*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2024b). *Toxicological Profile for Nickel*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, USA.
- Ahmad, M. N., Ashraf, U.-e.-K., Anjum, M. N., Kiran, S., Abrar, S., and Farid, M. F. (2025). Identification and quantification of selected heavy metals by ICP-OES in skin whitening creams marketed in Pakistan. *Environmental Monitoring and Assessment*, 197(3), 263.
- Akhtar, A., Kazi, T. G., Afridi, H. I., and Khan, M. (2022). Human exposure to toxic elements through facial cosmetic products: Dermal risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 131, 105145.
- Al-Dayel, O., Hefne, J., and Al-Ajyan, T. (2011). Human exposure to heavy metals from cosmetics. *Oriental Journal of Chemistry*, 27(1), 1.
- Al-Qutob, M. A., Alatrash, H. M., and Abol-Ola, S. (2013). Determination of different heavy metals concentrations in cosmetics purchased from the Palestinian markets by

ICP/MS. *Advances in Environmental Sciences – International Journal of the Bioflux Society*, 5(3), 287-293.

- Al-Saleh, I., Al-Enazi, S., and Shinwari, N. (2009a). Assessment of lead in cosmetic products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(2), 105-113.
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., and Al-Amodi, M. (2009b). Accumulation of mercury in ovaries of mice after the application of skin-lightening creams. *Biological Trace Element Research*, 131, 43-54.
- Almashhadany, D. A., Rashid, R. F., Altaif, K. I., Mohammed, S. H., Mohammed, H. I., and Al-Bader, S. M. (2024). Heavy metal (loid) bioaccumulation in fish and its implications for human health. *Italian Journal of Food Safety*, 14(1), 12782.
- Almukainzi, M., Alotaibi, L., Abdulwahab, A., Albukhary, N., and El Mahdy, A. M. (2022). Quality and safety investigation of commonly used topical cosmetic preparations. *Scientific Reports*, 12(1), 18299.
- Alqadami, A. A., Abdalla, M. A., ALOthman, Z. A., and 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.
- Alqadami, A. A., Naushad, M., Abulhassan Abdalla, M., Khan, M. R., Alothman, Z. A., Wabaidur, S. M., and Ghfar, A. A. (2017). Determination of heavy metals in skin-whitening cosmetics using microwave digestion and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Iet Nanobiotechnology*, 11(5), 597-603.
- Alsaffar, N., and Hussein, H. J. (2014). Determination of heavy metals in some cosmetics available in locally markets. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*, 8(1), 9-12.
- Arora, N., and Amin, S. (2024). Analyzing Global Interest in Skin Whitening by Geographic Region. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 37(3), 505-507.
- Arshad, H., Mehmood, M. Z., Shah, M. H., and Abbasi, A. M. (2020). Evaluation of heavy metals in cosmetic products and their health risk assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(7), 779-790.
- Ashraf, T., Taneez, M., Kalsoom, S., Irfan, T., and Shafique, M. A. (2021). Experimental calculations of metals content in skin-whitening creams and theoretical investigation for their biological effect against tyrosinase enzyme. *Biological Trace Element Research*, 199, 3562-3569.
- Attard, T., Attard, E., Saleh, H. M., and Hassan, A. I. (2022). *Environmental impact and remediation of heavy metals: Heavy metals in cosmetics*. IntechOpen, 1-21.
- Axford, I., Hill, D. S., Bird, G., Singh, D. S., and Macintyre, K. (2023). A feasibility study investigating action limits for certain heavy metal impurities in cosmetic products. *Office for Product Safety and Standards*, 1-67.

- Bamidele, O. D., Kayode, B. A., Eniayewu, O. I., Adegbola, A. J., Olatoye, R. S., Njinga, N. S., Abdullahi, S. a. T., and Bakare-Odunola, M. T. (2023). Quality assessment of hydroquinone, mercury, and arsenic in skin-lightening cosmetics marketed in Ilorin, Nigeria. *Scientific Reports*, 13(1), 20992.
- Barros, A. I., de Babos, D. V., Ferreira, E. C., and Neto, J. A. G. (2016). Effect of different precursors on generation of reference spectra for structural molecular background correction by solid sampling high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry: determination of antimony in cosmetics. *Talanta*, 161, 547-553.
- Barros, A. I., Silva, T. V., Ferreira, E. C., and Gomes Neto, J. A. (2015). Determination of lead in eye shadow and blush by high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry employing direct solid sampling. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26(1), 140-146.
- Benz, M. R., Lee, S.-H., Kellner, L., Döhlemann, C., and Berweck, S. (2011). Hyperintense lesions in brain MRI after exposure to a mercuric chloride-containing skin whitening cream. *European Journal of Pediatrics*, 170(6), 747-750.
- Bernauer, U., Bodin, L., Chaudhry, Q., Coenraads, P., Dusinska, M., Ezendam, J., Gaffet, E., Galli, C., Panteri, E., and Rogiers, V. (2023). *The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation (12th Revision) SCCS/1647/22*, Commission européenne.
- Blanco-Dávila, F. (2000). Beauty and the Body: The Origins of Cosmetics. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 105(3), 1196-1204.
- Bocca, B., Pino, A., Alimonti, A., and Forte, G. (2014). Toxic metals contained in cosmetics: a status report. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68(3), 447-467.
- Bonfiglio, R., Sisto, R., Casciardi, S., Palumbo, V., Scioli, M. P., Giacobbi, E., Servadei, F., Melino, G., Mauriello, A., and Scimeca, M. (2024). Aluminium bioaccumulation in colon cancer, impinging on epithelial-mesenchymal-transition and cell death. *Science of the Total Environment*, 908, 168335.
- Borges, A. R., Duarte, Á. T., Potes, M. d. L., Silva, M. M., Vale, M. G. R., and Welz, B. (2016). Fluorine in eye shadow: Development of method using high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry via calcium mono-fluoride with direct solid sample introduction. *Microchemical Journal*, 124, 410-415.
- Borowska, S., and Brzóska, M. M. (2015). Metals in cosmetics: implications for human health. *Journal of Applied Toxicology*, 35(6), 551-572.
- Brtko, J. (2022). Biological functions of kojic acid and its derivatives in medicine, cosmetics, and food industry: Insights into health aspects. *Archiv der Pharmazie*, 355(10), 2200215.

- Buluz, P., ve Başpınar, N. (2024). Metal Zehirlenmeleri ve Şelasyon Tedavisi. *Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3), 126-131.
- Bund, B. (2017). Technically avoidable heavy metal contents in cosmetic products. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 12, 51-53.
- Burger, P., Landreau, A., Azoulay, S., Michel, T., and Fernandez, X. (2016). Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. *Cosmetics*, 3(4), 36.
- Chen, W.-N., Jiang, S.-J., Chen, Y.-L., and Sahayam, A. (2015). Slurry sampling flow injection chemical vapor generation inductively coupled plasma mass spectrometry for the determination of trace Ge, As, Cd, Sb, Hg and Bi in cosmetic lotions. *Analytica Chimica Acta*, 860, 8-14.
- Clarkson, T. W., and Magos, L. (2006). The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(8), 609-662.
- Collins, H. N., Johnson, P. I., Calderon, N. M., Clark, P. Y., Gillis, A. D., Le, A. M., Nguyen, D., Nguyen, C., Fu, L., and O'Dwyer, T. (2023). Differences in personal care product use by race/ethnicity among women in California: implications for chemical exposures. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 33(2), 292-300.
- Couteau, C. a., and Coiffard, L. (2016). Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products. *Cosmetics*, 3(3), 27.
- Couture, E., Guillemin, L., and Pirnay, S. (2023). Study of the impurities present in the substances of cosmetic products. *Medcrave Online Journal of Toxicology*, 7(1), 5-10.
- Çaglar, A. B., ve Saral, S. (2014). Kozmetolojide Toksisite Sorunu/Toxicity Concerns in Cosmetology: *The Turkish Journal of Dermatology*, 8(4), 248-251.
- Desmedt, B., Courselle, P., De Beer, J., Rogiers, V., Grosber, M., Deconinck, E., and De Paepe, K. (2016). Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), 943-950.
- Đogo-Mračević, S., Laketić, T., Stanković, M., and Lolić, A. (2023). Toxic element determination in selected cosmetic products: health risk assessment. *Environmental Monitoring and Assessment*, 195(9), 1059.
- Draelos, Z. D. (2012). Are cosmetics safe? *Journal of Cosmetic Dermatology*, 11, 249-250.
- Draelos, Z. D. (2015). Cosmetics: the medicine of beauty. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14(2), 91.
- Ekino, S., Susa, M., Ninomiya, T., Imamura, K., and Kitamura, T. (2007). Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1-2), 131-144.

- El-Shazly, E., Abo Zahra, S. F., El-Sweify, F. H., and Kanias, G. (2004). Simultaneous multi-element determination in some cosmetic samples of different origins using neutron activation analysis. *Radiochimica Acta*, 92(2), 111-118.
- European Commission (EC). (2009). Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*, L342, 59-209.
- Filley, A. R., and Woodruff, C. M. (2023). The modernization of cosmetics regulation act of 2022: What dermatologists need to know. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 89(3), 629-631.
- Fischer, L. A., Menné, T., and Johansen, J. D. (2005). Experimental nickel elicitation thresholds—a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis*, 52(2), 57-64.
- Frasch, H. F., Dotson, G. S., Bunge, A. L., Chen, C.-P., Cherrie, J. W., Kasting, G. B., Kissel, J. C., Sahmel, J., Semple, S., and Wilkinson, S. (2014). Analysis of finite dose dermal absorption data: implications for dermal exposure assessment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 24(1), 65-73.
- Gbetoh, M. H., and Amyot, M. (2016). Mercury, hydroquinone and clobetasol propionate in skin lightening products in West Africa and Canada. *Environmental Research*, 150, 403-410.
- Ghaderpoori, M., Kamarehie, B., Jafari, A., Alinejad, A. A., Hashempour, Y., Saghi, M. H., Yousefi, M., Oliveri Conti, G., Mohammadi, A. A., and Ghaderpoury, A. (2020). Health risk assessment of heavy metals in cosmetic products sold in Iran: the Monte Carlo simulation. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 7588-7595.
- Gillbro, J., and Olsson, M. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents—existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(3), 210-221.
- Gondal, M., Seddigi, Z., Nasr, M., and Gondal, B. (2010). Spectroscopic detection of health hazardous contaminants in lipstick using laser induced breakdown spectroscopy. *Journal of Hazardous Materials*, 175(1-3), 726-732.
- Grosser, Z., Davidowski, L., Thompson, L., and Food, T. (2011). The determination of metals in cosmetics. *PerkinElmer Application Notes Search*, 1, 1-6.
- Güzelsoy, N. A. (2013). *ICP-MS ile bazı gıda takviyelerinde element analizleri ve analitik problemler*. Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 9.
- Hamann, C. R., Boonchai, W., Wen, L., Sakanashi, E. N., Chu, C.-Y., Hamann, K., Hamann, C. P., Sinniah, K., and Hamann, D. (2014). Spectrometric analysis of mercury content in 549 skin-lightening products: is mercury toxicity a hidden global health hazard? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 281-287.

- Ho, Y. B., Abdullah, N. H., Hamsan, H., and Tan, E. S. S. (2017). Mercury contamination in facial skin lightening creams and its health risks to user. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88, 72-76.
- In, K.-R., Kang, M. A., Kim, S. D., Shin, J., Kang, S. U., Park, T. J., Kim, S.-J., and Lee, J.-S. (2023). Anhydrous alum inhibits α -MSH-induced melanogenesis by down-regulating MITF via dual modulation of CREB and ERK. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14662.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1990). *IARC Monographs on the Evalution of Carcinogenic Risks to Humans: Chromium, Nickel and Welding (Volume 49)*. IARC, Lyon, France.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012). *A Review on Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts (Volume 100C)*. IARC, Lyon, France.
- İnternet: European Commission (EC). (2021). *Safety Gate: the EU rapid alert system for dangerous non-food products*. EU, European Union. Web: <https://ec.europa.eu/safety-gate-alerts/screen/webReport/alertDetail/10003979?origin=PDF> adresinden 25.05.2025'te alınmıştır.
- İnternet: Health Canada (HC). (2012). *Guidance on Heavy Metal Impurities in Cosmetics*. Government of Canada. Web: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/industry-professionals/guidance-heavy-metal-impurities-cosmetics.html#a4> adresinden 19.02.2025'te alınmıştır.
- İnternet: Japan Cosmetic Industry Association (JCIA). (2014). *Cosmetics in Japan*. Web: <https://www.jcia.org/en/info/regulations> adresinden 17.02.2025'te alınmıştır.
- İnternet: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2023). *Kozmetik Mevzuatı*. T.C. Sağlık Bakanlığı. Web: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/kozmetik/kozmetik-mevzuati> adresinden 20.02.2025'te alınmıştır.
- İnternet: United Kingdom Health Security Agency (UKHSA). (2022). *Elemental mercury and inorganic mercury: toxicological overview*. Government of UK. Web: <https://www.gov.uk/government/publications/mercury-properties-incident-management-and-toxicology/elemental-mercury-and-inorganic-mercury-toxicological-overview> adresinden 11.02.2025'te alınmıştır.
- İnternet: United States Environmental Protection Agency (US EPA). (2024). *Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTVs) Assessments*. Government of US. Web: <https://www.epa.gov/pprtv/provisional-peer-reviewed-toxicity-values-pprtvs-assessments> adresinden 11.01.2025'te alınmıştır.
- İnternet: United States Environmental Protection Agency (US EPA). (2025). *Integrated Risk Information System (IRIS) Assessments*. Government of US. Web: https://iris.epa.gov/AtoZ/?list_type=alpha adresinden 11.01.2025'te alınmıştır.

- İnternet: United States Food and Drug Administration (US FDA). (2018). *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)*. Government of US. Web: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act> adresinden 15.02.2025'te alınmıştır.
- İnternet: United States Food and Drug Administration (US FDA). (2022). *FDA's Testing of Cosmetics for Arsenic, Cadmium, Chromium, Cobalt, Lead, Mercury, and Nickel Content*. Government of US. Web: <https://www.fda.gov/cosmetics/potential-contaminants-cosmetics/fdas-testing-cosmetics-arsenic-cadmium-chromium-cobalt-lead-mercury-and-nickel-content> adresinden 19.02.2025'te alınmıştır.
- Jolaosho, T. L., Elegbede, I. O., Ndimele, P. E., Falebita, T. E., Abolaji, O. Y., Oladipupo, I. O., Ademuyiwa, F. E., Mustapha, A. A., Oresanya, Z. O., and Isaac, O. O. (2024). Occurrence, distribution, source apportionment, ecological and health risk assessment of heavy metals in water, sediment, fish and prawn from Ojo River in Lagos, Nigeria. *Environmental Monitoring and Assessment*, 196(2), 109.
- Kanwal, S., Yamakawa, A., Narukawa, T., and Yoshinaga, J. (2019). Speciation and isotopic characterization of mercury detected at high concentration in Pakistani hair samples. *Chemosphere*, 233, 705-710.
- Katz, L. M., Lewis, K. M., Spence, S. L., and Sadrieh, N. (2022). Regulation of cosmetics in the United States. *Dermatologic Clinics*, 40(3), 307-318.
- Kern, J. K., Geier, D. A., Homme, K. G., and Geier, M. R. (2020). Examining the evidence that ethylmercury crosses the blood-brain barrier. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 74, 103312.
- Khan, N. H., Ullah, F., Khan, T. A., Zafar, U., Farhan Ali Khan, M., Mustaqeem, M., Shah, S. S., Wu, D.-D., and Ji, X.-Y. (2021). Personal-care cosmetic practices in Pakistan: current perspectives and management. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9-21.
- Khwaja, M. A. and Zaigham, A. (2016). *Assessment of Prevalence of Health Complications and Skin Diseases due to Mercury Containing Skin Whitening Creams (SWCs) Use among the Population at Selected Cities of Pakistan*. Sustainable Development Policy Institute (SDPI), Islamabad, Pakistan.
- Kicińska, A., and Kowalczyk, M. (2025). Health risks from heavy metals in cosmetic products available in the online consumer market. *Scientific Reports*, 15(1), 316.
- Kilic, S., Kilic, M., and 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.
- Kim, Y.-S., Lee, E.-B., Yu, Y.-J., Kim, G.-W., Kim, W.-J., and Choi, D.-K. (2023). Ethyl Acetate Fraction from a *Catalpa ovata* G. Don Extract inhibits α -MSH-Induced Melanogenesis through the cAMP/CREB pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 151.

- Ladizinski, B., Mistry, N., and Kundu, R. V. (2011). Widespread use of toxic skin lightening compounds: medical and psychosocial aspects. *Dermatologic Clinics*, 29(1), 111-123.
- Langford, N., and Ferner, R. (1999). Toxicity of mercury. *Journal of Human Hypertension*, 13(10), 651-656.
- Lara-Torres, S., Figueiredo, D., Paz, S., Gutiérrez, A. J., Rubio, C., González-Weller, D., Revert, C., and Hardisson, A. (2021). Determination and risk assessment of toxic metals in lipsticks from Europe and China. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 67, 126792.
- Li, Y., Chen, C., Li, B., Sun, J., Wang, J., Gao, Y., Zhao, Y., and Chai, Z. (2006). Elimination efficiency of different reagents for the memory effect of mercury using ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 21(1), 94-96.
- 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., and 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.
- Llanos, A. A., Rockson, A., Getz, K., Greenberg, P., Portillo, E., McDonald, J. A., Teteh, D. K., Villasenor, J., Lozada, C., and Franklin, J. (2023). Assessment of personal care product use and perceptions of use in a sample of US adults affiliated with a university in the Northeast. *Environmental Research*, 236, 116719.
- Magos, L., and Clarkson, T. W. (2006). Overview of the clinical toxicity of mercury. *Annals of Clinical Biochemistry*, 43(4), 257-268.
- Marinovich, M., Boraso, M. S., Testai, E., and Galli, C. L. (2014). Metals in cosmetics: An a posteriori safety evaluation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69(3), 416-424.
- Massadeh, A., El-Khateeb, M., and Ibrahim, S. (2017). Evaluation of Cd, Cr, Cu, Ni, and Pb in selected cosmetic products from Jordanian, Sudanese, and Syrian markets. *Public Health*, 149, 130-137.
- Mermer, A., and Demirci, S. (2023). Recent advances in triazoles as tyrosinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 259, 115655.
- Mesko, M. F., Novo, D. L. R., Costa, V. C., Henn, A. S., and Flores, E. M. M. (2020). Toxic and potentially toxic elements determination in cosmetics used for make-up: A critical review. *Analytica Chimica Acta*, 1098, 1-26.
- Mesko, M. F., Novo, D. L. R., Rondan, F. S., Pereira, R. M., and Costa, V. C. (2017). Sample preparation of lipstick for further Cd and Pb determination by ICP-MS: is the use of complexing acids really necessary? *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 32(9), 1780-1788.
- Michalek, I. M., Benn, E. K., Dos Santos, F. L. C., Gordon, S., Wen, C., and Liu, B. (2019a). 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.
- Michalek, I. M., Liu, B., Benn, E. K., and Dos Santos, F. L. C. (2019b). Skin lightening products' violations in Europe: An analysis of the rapid alert system for dangerous non-food products 2005–2018. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 106, 50-54.
- Millikan, L. E. (2001). Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clinics in Dermatology*, 19(4), 371-374.
- Mohammed, T., Rambocas, N., Basdeo, S., and Kissoon, Y. (2024). Evaluation of mercury in skin lightening creams commonly used in Trinidad and Tobago and their associated health risk. *The European Research Journal*, 10(3), 276-285.
- Mostafaii, G., Karamali, F., AbooSaedi, Z., Atoof, F., Hesami Arani, M., and Miranzadeh, M. B. (2022). Determination of heavy metals in hair dye sale in Iranian market: dermal sensitivity and carcinogenicity assessment. *Biological Trace Element Research*, 200(3), 1464-1472.
- Murphy, T., Kim, S., Chanra, P., Lim, S., Wilson, K., Irvine, K. N., Slotton, D. G., and Allen, L. (2015). Mercury contamination of skin-whitening creams in Phnom Penh, Cambodia. *Journal of Health and Pollution*, 5(9), 33-46.
- Murphy, T., Lim, S., Huong, S. P., Irvine, K., Bayen, S., Kelly, B. C., and Wilson, K. (2012). Application of handheld x-ray fluorescence analyzers to identify mercury in skin-whitening creams in cambodia. *Journal of Health and Pollution*, 2(3), 21-31.
- Navarro-Tapia, E., Serra-Delgado, M., Fernández-López, L., Meseguer-Gilabert, M., Falcón, M., Sebastiani, G., Sailer, S., Garcia-Algar, O., and Andreu-Fernández, V. (2021). Toxic elements in traditional kohl-based eye cosmetics in Spanish and German markets. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 6109.
- Nguyen, H. P., Bergfeld, W. F., Forman, H. P., Belsito, D. V., and Bolognia, J. L. (2018). Modernizing regulation of cosmetic products: reintroduction of the Personal Care Products Safety Act. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(2), 403-405.
- Nohynek, G. J., Antignac, E., Re, T., and Toutain, H. (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243(2), 239-259.
- Orisakwe, O. E., and Otaraku, J. O. (2013). Metal concentrations in cosmetics commonly used in Nigeria. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 959637.
- Öztürk, A. (2021). Günlük yaşamda kimyasal madde maruziyeti ve insan sağlığına etkileri. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 9(4), 1547-1562.

- Palma-Lara, I., Martínez-Castillo, M., Quintana-Pérez, J., Arellano-Mendoza, M., Tamay-Cach, F., Valenzuela-Limón, O., García-Montalvo, E., and Hernández-Zavala, A. (2020). Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 110, 104539.
- Parvez, S., Kang, M., Chung, H. S., Cho, C., Hong, M. C., Shin, M. K., and Bae, H. (2006). Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(11), 921-934.
- Peltzer, K., Pengpid, S., and James, C. (2016). The globalization of whitening: prevalence of skin lighteners (or bleachers) use and its social correlates among university students in 26 countries. *International Journal of Dermatology*, 55(2), 165-172.
- Peregrino, C. P., Moreno, M. V., Miranda, S. V., Rubio, A. D., and Leal, L. O. (2011). Mercury levels in locally manufactured Mexican skin-lightening creams. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2516-2523.
- Pereira, J. X., and Pereira, T. C. (2018). Cosmetics and its health risks. *Global Journal of Medical Research*, 18, 63-70.
- Pollock, S., Taylor, S., Oyerinde, O., Nurmohamed, S., Dlova, N., Sarkar, R., Galadari, H., Manela-Azulay, M., Chung, H. S., and Handog, E. (2021). The dark side of skin lightening: An international collaboration and review of a public health issue affecting dermatology. *International Journal of Women's Dermatology*, 7(2), 158-164.
- Pramanik, S., Kumar, M., and Qureshi, A. (2021). Mercury in skin-care products in India and consumer exposure risks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 121, 104870.
- Prevodnik, A., Willcox, A., Lymberidi-Settimo, E., Bender, M., and Lane, O. (2018). *Mercury-added skin-lightening creams: available, inexpensive and toxic*. European Environmental Bureau (EEB), Zero Mercury Working Group (ZMWG), Brussels, Belgium.
- Qian, W., Liu, W., Zhu, D., Cao, Y., Tang, A., Gong, G., and Su, H. (2020). Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), 173-185.
- Redoulés, D., Perie, J., Viodé, C., Mavon, A., Fournier, D., Daunes, S., Casas, C., Lougarre, A., and De Viguerie, N. (2005). Slow internal release of bioactive compounds under the effect of skin enzymes. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(2), 270-277.
- Rezaeian, M., Mohammadi, S., Mohamadi, M., Ahmadiania, H., Mohammadi, H., and Ghaffarian-Bahraman, A. (2025). Determination of mercury, cadmium, and nickel in henna samples. *Environmental Monitoring and Assessment*, 197(3), 248.
- Ricketts, P., Knight, C., Gordon, A., Boischio, A., and Voutchkov, M. (2020). Mercury exposure associated with use of skin lightening products in Jamaica. *Journal of Health and Pollution*, 10(26), 200601.

- Rovira, J., Nadal, M., Schuhmacher, M., and Domingo, J. L. (2015). Human exposure to trace elements through the skin by direct contact with clothing: risk assessment. *Environmental Research*, 140, 308-316.
- Saah, S. A., Boadi, N. O., Sakyi, P. O., and Smith, E. Q. (2024). Human health risks of lead, cadmium, and other heavy metals in lipsticks. *Heliyon*, 10(23).
- Saeedi, M., Eslamifar, M., and Khezri, K. (2019). Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 110, 582-593.
- Salama, A. K. (2016). Assessment of metals in cosmetics commonly used in Saudi Arabia. *Environmental Monitoring and Assessment*, 188, 1-11.
- Salles, F. J., Paniz, F. P., Batista, B. L., Nardocci, A. C., and Olympio, K. P. K. (2022). Potentially toxic elements in costume cosmetics used by children and adults are associated with Cancer risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 531.
- Salve, K., and Sonwane, N. (2015). Detection of heavy metals in cosmetics. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(4), 1368-1372.
- Servadei, F., Bonfiglio, R., Sisto, R., Casciardi, S., Giacobbi, E., Scioli, M. P., Palumbo, V., Buonomo, C. O., Melino, G., and Mauriello, A. (2025). Mercury Bioaccumulation in Female Breast Cancer Is Associated to CXCR4 Expression. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 4427.
- Shree, G. R., Venkatesh, M., and Bose, P. (2022). A Comprehensive Outline of the Gulf Nations' Cosmetics Review and Approval Process: GSO Standards. *Asian Journal of Advanced Research and Reports*, 16(5), 7-16.
- Sneyers, L., Verheyen, L., Vermaercke, P., and Bruggeman, M. (2009). Trace element determination in beauty products by k 0-instrumental neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 281(2), 259-263.
- Stanly, P., and Asha, K. (2020). Cosmetic toxicity and its management - An ayurvedic perspective. *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences*, 5(05), 297-300.
- Sugimoto, K., Nomura, K., Nishimura, T., Kiso, T., Sugimoto, K., and Kuriki, T. (2005). Syntheses of α -arbutin- α -glycosides and their inhibitory effects on human tyrosinase. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 99(3), 272-276.
- Suliman, R. S., Alghamdi, S. S., Ahmad, D., Alghamdi, R. I., Alotaibi, R., Alghwainm, M., and Aljammaz, N. A. (2021). Comparative analysis of the heavy metals content in selected colored cosmetic products at Saudi market. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 12(4), 430-434.
- Thant, W., Mambimongo, M., Atweam, D., Bataliack, S., Karamagi, H., and Makubalo, E. L. (2023). *Skin bleaching in Africa...a public health problem (Analytical Factsheet)*. World Health Organization (WHO) African Region, Ghana, Africa.

- Thomas, R. (2008). *Practical guide to ICP-MS: a tutorial for beginners (Second edition)*. Florida: CRC Press.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2016). *Kozmetik Ürünlerde Ağır Metal Safsızlıklarına İlişkin Kılavuz*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2020). *Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 3.0*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA). (2004). *Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment)*. Office of Superfund Remediation and Technology Innovation, Washington, DC, United States.
- Uslu, İ., Alp, O., and Karahalil, B. (2025). Monitoring of essential and toxic elements in multivitamin/mineral effervescent tablet supplements and safety assessment. *Biological Trace Element Research*, 203(1), 499-511.
- United States Pharmacopeia (USP). (2018). <233> *Elemental Impurities-Procedures* [Monograph]. United States Pharmacopeia Convention.
- Uter, W., Aberer, W., Armario-Hita, J. C., Fernandez-Vozmediano, J. M., Ayala, F., Balato, A., Bauer, A., Ballmer-Weber, B., Beliauskienė, A., and Fortina, A. B. (2012). Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007–2008. *Contact Dermatitis*, 67(1), 9-19.
- Volpe, M., Nazzaro, M., Coppola, R., Rapuano, F., and Aquino, R. P. (2012). Determination and assessments of selected heavy metals in eye shadow cosmetics from China, Italy, and USA. *Microchemical Journal*, 101, 65-69.
- Wan Mohamed Radzi, C. W. J., and Nordin, F. N. M. (2022). Status of cosmetic safety in Malaysia market: Mercury contamination in selected skin whitening products. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(12), 6875-6882.
- World Health Organization (WHO). (2001). *Environmental Health Criteria 224: Arsenic and Arsenic Compounds (Second edition)*. United Nations, Geneva, Switzerland.
- Wu, Y.-S., Osman, A. I., Hosny, M., Elgarahy, A. M., Eltaweil, A. S., Rooney, D. W., Chen, Z., Rahim, N. S., Sekar, M., and Gopinath, S. C. (2024). The toxicity of mercury and its chemical compounds: molecular mechanisms and environmental and human health implications: a comprehensive review. *ACS Omega*, 9(5), 5100-5126.
- Zhang, L., Du, M., Tu, Y., Liang, D., Wu, X., and Xie, H. (2023). Clinicopathological features and long-term prognosis of glomerular diseases associated with mercury-containing cosmetics. *Journal of Nephrology*, 36(5), 1401-1407.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : USLU, İrem

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 01/03/1990 Ankara

Medeni hali

Telefon

Faks

e-posta

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi/Farmasötik Toksikoloji Bölümü	Devam ediyor
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü	2014
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2012
Lise	TED Ankara Koleji	2007

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2014-devam ediyor	Drogsan İlaçları	Yönetici

Yabancı Dili

İngilizce

Fransızca

Yayınlar

1. Peker, I., Akca, G., Sarikir, C., Alkurt, M.T. and Celik, I. (2014). Effectiveness of alternative methods for toothbrush disinfection: an in vitro study. *The Scientific World Journal*, 2014(1), 726190.
2. Basman, A., Peker, I., Akca, G., Alkurt, M.T., Sarikir, C. and Celik I. (2015). Evaluation of toothbrush disinfection via different methods. *Brazilian Oral Research*, 30(1).

3. Karahalil, B., Hare, E., Koç, G., Uslu, I., Şentürk, K. and Özkan, Y. (2017). Hepatotoxicity associated with statins. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 68(4), 254-260.
4. Uslu, İ., Alp, O., and Karahalil, B. (2025). Monitoring of essential and toxic elements in multivitamin/mineral effervescent tablet supplements and safety assessment. *Biological Trace Element Research*, 203(1), 499-511.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

