

T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KINA TİPİ GEÇİCİ DÖVMELERDE *LAWSONE*,  
*p-FENİLENDİAMİN* VE AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN  
İLERİ ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE BELİRLENMESİ VE  
TOKSİKOLOJİK ÖNEMİ**

Ayça AKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sema BURGAZ  
Yrd. Doç. Dr. Dilek BATTAL

MERSİN - 2014

T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KINA TİPİ GEÇİCİ DÖVMELERDE *LAWSONE*,  
*p-FENİLENDİAMİN* VE AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN  
İLERİ ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE BELİRLENMESİ VE  
TOKSİKOLOJİK ÖNEMİ**

Ayça AKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sema BURGAZ  
Yrd. Doç. Dr. Dilek BATTAL

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
BAP-SBE EMBB (AA) 2013-3YL nolu proje olarak desteklenmiştir.


Tez No: 269

MERSİN - 2014

## Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Ortak Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Kına Tipi Geçici Dövmelerde Lawsone, p-Fenilendiamin Ve Ağır Metal Düzeylerinin İleri Analiz Yöntemleri İle Belirlenmesi Ve Toksikolojik Önemi” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

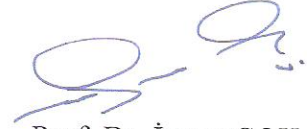
Tez Savunma Tarihi 24/12/2014



Prof. Dr. Sema BURGAZ  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi



Prof. Dr. İsmet ÇOK  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. Dilek BATTAL  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. Zuhale UÇKUN  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 05.01.2015 tarih ve 2015/04 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. S. Necat YILMAZ  
MEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bana yol gösteren, değerli bilgilerini benimle paylaşan, manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Dilek BATTAL'a teşekkür ederim.

Tüm mesafelere rağmen çalışmalarım boyunca yardımlarını ve zamanını esirgemeyen, yol gösteren, değerli bilgilerini benimle paylaşan ek-danışman hocam Prof. Dr. Sema BURGAZ'a (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı) teşekkür ederim.

Bilgi paylaşımları ve desteklerinden dolayı sayın hocalarım; Prof. Dr. İsmet ÇOK'a (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı) ve Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN'a (Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı) ve Yrd. Doç. Dr. Zuhale UÇKUN'a (Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı) teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında deneylerimi gerçekleştirmemde yardımlarını esirgemeyen Uzm. Cihan GEÇGEL'e (Mersin Üniversitesi İleri Araştırma Merkezi) ve deney sonuçlarımın istatistiksel olarak yorumlanmasında yardımcı olan Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN'e (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı) teşekkür ederim.

Yüksek lisansım boyunca yanımda olduklarını hissettiğim, Arş. Gör. Meryem TEMİZ'e (Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı), Gizem GÜLER'e (Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Ana Bilim Dalı Doktora Öğrencisi) ve Arş. Gör. Aylin ELKAMA'ya (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı) teşekkür ederim.

Yüksek lisansım boyunca manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bu süreç süresince gösterdikleri sabır, destek ve sevgi ile yanımda olan ailem, İsmail SAĞLAR, Nebahat DEMİR ve Av. Sinan ŞÜKÜROĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmalarıma verdiği desteklerden dolayı Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	viii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	x
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xi
<b>ÖZET</b> .....	xiii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi.....	3
2.1.1. Avrupa Birliği'nde Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi.....	3
2.1.2. Amerika Birleşik Devletleri'nde Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi.....	4
2.1.3. Japonya ve Doğu Asya'da Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi.....	5
2.2. Avrupa Birliği Güvenlilik Değerlendirmesi ve Veri Gereksinimleri.....	6
2.3. Avrupa Birliği'nde Kozmetik Ürünler İçin Başvuru (Dosyası) Gereksinimleri.....	6
2.4. Kozmetik Bileşenlerin Risk Değerlendirmesi.....	7
2.5. SCCP Tarafından Yapılan Güvenlilik Değerlendirmesi.....	8
2.5.1. Tehlikenin Belirlenmesi.....	9
2.5.2. Doz-Yanıt İlişkisinin Belirlenmesi.....	9
2.5.3. Maruziyetin Belirlenmesi.....	10
2.5.4. Riskin Özelliğinin Belirlenmesi.....	10
2.6. Yetkili Kişi Tarafından Yapılan Güvenlilik Değerlendirmesi.....	10
2.7. Dövmenin Tanımı ve Çeşitleri.....	11
2.7.1. Kalıcı Dövme .....	11
2.7.2. Kalıcı Makyaj .....	12

2.7.3. Yapıştırma Tipi Dövme.....	12
2.7.4. Kına Tipi Geçici Dövme.....	13
2.8. Kına Tipi Geçici Dövmede Yer Alan Maddeler.....	13
2.9. Kına Bitkisi .....	14
2.9.1. Kına Bitkisinin Toksikolojik Değerlendirilmesi.....	16
2.9.1.1. Akut Toksikite.....	16
2.9.1.1.1. Akut Oral Toksikite.....	16
2.9.1.1.2. Akut Dermal Toksikite.....	16
2.9.1.1.3. Akut İnhalasyon Toksikitesi.....	16
2.9.1.2. İritasyon ve Korozyite.....	17
2.9.1.2.1. Deri İritasyonu.....	17
2.9.1.2.2. Mukoz Membran İritasyonu.....	17
2.9.1.3. Deri Duyarlılığı.....	17
2.9.1.4. Deri Absorpsiyonu.....	17
2.9.1.5. Tekrarlanan Doz Toksikitesi.....	18
2.9.1.5.1. Tekrarlanan Doz (28 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksikitesi.....	18
2.9.1.5.2. Sub-kronik (90 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksikitesi.....	18
2.9.1.5.3. Kronik (>12 Ay) Toksikite.....	18
2.9.1.6. Mutajenite/Genotoksikite.....	18
2.9.1.7. Karsinojenite.....	19
2.9.1.8. Teratojenite.....	19
2.9.1.9. Toksikokinetik.....	19
2.9.1.10. İnsan Verileri .....	19
2.10. p-fenilendiamin Maddesi.....	19
2.10.1. p-fenilendiamin Maddesinin Toksikolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	21
2.10.1.1. Akut Toksikite.....	21
2.10.1.1.1. Akut Oral Toksikite.....	21
2.10.1.1.2. Akut Dermal Toksikite.....	21
2.10.1.1.3. Akut İnhalasyon Toksikitesi.....	21
2.10.1.2. İritasyon ve Korozyite.....	21
2.10.1.2.1. Deri İritasyonu.....	21
2.10.1.2.2. Mukoz Membran İritasyonu.....	21

2.10.1.3. Deri Duyarlılığı.....	22
2.10.1.4. Deri Absorpsiyonu.....	22
2.10.1.5. Tekrarlanan Doz Toksisitesi.....	22
2.10.1.5.1. Tekrarlanan Doz (28 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksisitesi.....	22
2.10.1.5.2. Sub-kronik (90 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksisitesi.....	22
2.10.1.5.3. Kronik (>12 Ay) Toksisite.....	22
2.10.1.6. Mutajenite/Genotoksisite.....	23
2.10.1.7. Karsinojenite.....	23
2.10.1.8. Teratojenite.....	23
2.10.1.9. Toksikokinetik.....	23
2.11. Ağır Metaller.....	24
2.12. Geçici Kına Tipi Dövme Kullanımına Bağlı Ortaya Çıkan Olumsuz Etkiler.....	24
2.12.1. Alerjik Kontakt Dermatit.....	24
2.12.2. Çapraz Duyarlılık.....	24
2.13. Yama Testi.....	25
2.14. Kına Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Olgular.....	26
2.15. Kına Tipi Geçici Dövme Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Olgular.....	27
2.16. Türkiye ve Dünyada Kına Tipi Geçici Dövme ile İlgili Yasal Düzenlemeler.....	28
2.16.1. Sağlık Bakanlığı.....	28
2.16.2. Amerikan Gıda ve İlaç Teşkilatı.....	29
2.16.3. Avrupa Birliği Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi.....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.1. Gereç.....	30
3.1.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi ve Örneklerin Toplanması.....	30
3.1.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Araç ve Gereçler.....	31
3.1.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	32
3.2. Yöntem.....	32
3.2.1. Kına Tipi Geçici Dövmelerin HPLC Analizine Hazırlanması.....	32
3.2.1.1. HPLC’de HNQ Analizi İçin Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması.....	32

3.2.1.2. HPLC’de HNQ Analizi İçin Dövme Örneklerinin Hazırlanması.....	33
3.2.1.3. HPLC’de HNQ Analizi İçin HPLC Çalışma Koşulları.....	33
3.2.1.4. HPLC’de PPD Analizi İçin Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması.....	33
3.2.1.5. HPLC’de PPD Analizi İçin Dövme Örneklerinin Hazırlanması.....	34
3.2.1.6. HPLC’de PPD Analizi İçin HPLC Çalışma Koşulları.....	34
3.2.2. Kına Tipi Geçici Dövmelerin ICP-MS Analizine Hazırlanması.....	34
3.2.2.1. Kına Tipi Geçici Dövmeden Suya Geçen Ağır Metal Analizi için Örneklerin Hazırlanması.....	35
3.2.2.2. Kına Tipi Geçici Dövmede Bulunan Ağır Metal Analizi için Örneklerin Hazırlanması.....	35
3.2.3. İstatistiksel Analiz.....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
4.1. HPLC Cihazının PPD ve HNQ Analizi İçin Kalibrasyonu.....	37
4.1.1. HPLC Cihazının PPD İçin Kalibrasyonu.....	37
4.1.2. HPLC Cihazı İle PPD Analizine İlişkin Kromatogramlar .....	38
4.1.3. HPLC Cihazının HNQ İçin Kalibrasyonu.....	40
4.1.4. HPLC Cihazı İle HNQ Analizine İlişkin Kromatogramlar .....	41
4.2. HPLC Cihazında PPD ve HNQ Analizi Yöntem Parametreleri.....	44
4.3. ICP-MS Cihazında Yapılan Ağır Metal Analizi İçin Yöntem Parametreleri	44
4.4. ICP-MS ve HPLC Cihazı İle Yapılan Analiz Sonuçları.....	45
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>58</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>
<b>ÖZ GEÇMİŞ.....</b>	<b>65</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kalıcı dövme yapılışı .....	12
Şekil 2.2. Kalıcı makyaj yapılışı.....	12
Şekil 2.3. Yapıştırma tipi dövme .....	13
Şekil 2.4. Kına tipi geçici dövme şekilleri .....	13
Şekil 2.5. Lawsone molekülünün kimyasal yapısı.....	15
Şekil 2.6. PPD molekülünün kimyasal yapısı.....	20
Şekil 2.7. Yama testinin cilde uygulanışı.....	26
Şekil 2.8. Kına tipi geçici dövme yaptıran çocuğun kolunda oluşan eritem ve papüloveziküler patlamalar.....	27
Şekil 2.9. Yama testi sonucunda 20 numarada PPD karşı oluşan pozitif reaksiyon (2) dövme yapılan kolun şekli.....	28
Şekil 3.1. Toplanan kına tipi geçici dövme örnekleri.....	30
Şekil 4.1. PPD kalibrasyon grafiği.....	37
Şekil 4.2. PPD kalibrasyonu için 5 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	38
Şekil 4.3. PPD kalibrasyonu için 10 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	39
Şekil 4.4. PPD kalibrasyonu için 25 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	39
Şekil 4.5. PPD kalibrasyonu için 50 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	40
Şekil 4.6. PPD kalibrasyonu için 100 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	40
Şekil 4.7. HNQ kalibrasyon grafiği.....	41
Şekil 4.8. HNQ kalibrasyonu için 1 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	42
Şekil 4.9. HNQ kalibrasyonu için 2.5 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	42
Şekil 4.10. HNQ kalibrasyonu için 5 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	42
Şekil 4.11. HNQ kalibrasyonu için 10 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.....	43

<b>Şekil 4.12.</b> HNQ kalibrasyonu için 25 ppm konsantrasyonundaki kromatogram....	43
<b>Şekil 4.13.</b> HNQ kalibrasyonu için 50 ppm konsantrasyonundaki kromatogram....	43

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1.</b> Kınanın genel, kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	14
<b>Çizelge 2.2.</b> Kınaya eklenen renklendirme ajanları.....	16
<b>Çizelge 2.3.</b> Yama testi değerlendirme ölçütü.....	26
<b>Çizelge 3.1.</b> ICP-MS cihazının çalışma parametreleri.....	35
<b>Çizelge 4.1.</b> PPD kalibrasyon tablosu.....	38
<b>Çizelge 4.2.</b> HNQ kalibrasyon tablosu.....	41
<b>Çizelge 4.3.</b> Kına tipi geçici dövme örneklerinde PPD ve HNQ miktarlarını HPLC cihazı ile belirlemek üzere kullanılan yöntem parametreleri.....	44
<b>Çizelge 4.4.</b> Kına tipi geçici dövmedeki HNQ ve PPD miktarını HPLC cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen parametreler.....	44
<b>Çizelge 4.5.</b> Kına tipi geçici dövme örneklerinde PPD ve HNQ miktarlarını HPLC cihazı ile belirlemek üzere kullanılan yöntem parametreleri.....	44
<b>Çizelge 4.6.</b> HPLC cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede bulunan PPD ve HNQ miktarlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri .....	45
<b>Çizelge 4.7.</b> HPLC cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmedeki HNQ ve PPD miktarları.....	46
<b>Çizelge 4.8.</b> ICP-MS cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede yer alan ve geçen ağır metal miktarları.....	47
<b>Çizelge 4.9.</b> ICP-MS cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede bulunan toplam ağır metal miktarları.....	48
<b>Çizelge 4.10.</b> ICP-MS cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede bulunan toplam ve suya geçen ağır metal miktarlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	49
<b>Çizelge 5.1.</b> PPD'nin regülasyon değeri, bulunan en yüksek değeri ile çalışma değerlerinin karşılaştırılması.....	54
<b>Çizelge 5.2.</b> HNQ'nun regülasyon değeri ile çalışılan değerlerinin karşılaştırılması.....	54
<b>Çizelge 5.3.</b> Ağır metal miktarlarının regülasyon değerleri ile çalışma değerlerinin karşılaştırılması.....	55

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

**AAS:** Atomik absorpsiyon cihazı

**ACDS:** Amerikan Kontak Dermatit Derneği

**AB:** Avrupa Birliği

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri (*United States of America, USA*)

**AKD:** Alerjik Kontakt Dermatit

**CAS:** *Chemical Abstract Service*

**CIR:** Kozmetik İçerikleri İnceleme (*The cosmetic ingredient review*)

**DMSO:** Dimetil Sülfoksit

**FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (*Food and Drug Administration*)

**G6PD:** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz

**HNQ:** Lawsone (2-hidroksi-1,4-naftakinon)

**HPLC:** Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (*high pressure liquid chromatography*)

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit

**ICP-MS:** Endüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (*inductively coupled plasma mass spectrometry*)

**IUPAC:** *International Union of Pure and Applied Chemistry*

**LC50:** Solunum yolu ile hayvanların %50'sini öldüren kimyasal madde konsantrasyonu

**LC/MS-MS:** Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi

**LD50:** Medyan letal doz

**LOAEL:** Advers etkinin gözlemlendiği en düşük doz (*lowest-observed-adverse-effect level*)

**LOD:** Tesbit edilebilen miktar limiti (*limit of detection*)

**LOQ:** Miktarlandırılabilen derişim limiti (*limit of quantitation*)

**mg/L:** Miligram/Litre

**MHLW:** *Ministry of Health, Labor and Welfare*

**MSDS:** Madde Güvenlilik Veri Dosyaları

**MoS:** Güvenlik Sınırı (*measure of satisfaction*)

**NOAEL:** Gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz (*no observed adverse effect level*)

**OECD:** *Organization of Economic Co-Operation and Development*

**OTC:** *Over-the-counter*

**QSAR:** Molekölün kimyasal yapısı ile biyolojik aktivite, toksisite gibi molekülün tanımlı özellikleri arasındaki ilişkinin nicel olarak ifade edildiği bir yöntemdir.

**PCPC:** Kozmetik, Tuvalet Malzemesi ve Parfüm Birliği (*Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association*)

**PIF(R):** Ürün bilgi dosyası /gereksinimi (*product information file/requirements*)

**ppb:** *part per billion*

**PPD:** p-fenilendiamin

**ppm:** *part per million*

**RSD:** Rölatif standart sapma

**SCCP:** Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi (*Scientific Committee on Consumer Products*)

**SCCNFP:** Kozmetik ve Gıda dışı ürünler Bilimsel Komitesi (*Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers*)

**TIF:** Teknik bilgi dosyası

**UV-VIS:** UV-görünür bölge

**RfD:** Referans doz

**µg:** Mikrogram

## ÖZET

### Kına Tipi Geçici Dövmelerde Lawsonsone, p-Fenilendiamin ve Ağır Metal Düzeylerinin İleri Analiz Yöntemleri İle Belirlenmesi ve Toksikolojik Önemi

Günümüzde dövmelerin popülerliği giderek artmaktadır. Bir dövme çeşidi olan kına tipi geçici dövme kına bitkisinin içine farklı renklendiriciler eklenerek deriye uygulanmaktadır. Saf kına bitkisinin etken maddesi olan Lawsonsone (HNQ), turuncu kırmızı renkte iken, kına tipi geçici dövmeler çoğunlukla siyah renkte “Hint kınası” olarak adlandırılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kına tipi geçici dövme örneklerine katılan güçlü kontakt alerjen para-fenilendiamin (PPD) konsantrasyonunun % 64'e kadar ulaştığı bilinmektedir. Öte yandan bu dövme örnekleri güçlü kontakt alerjen olarak çeşitli ağır metal kirliliklerini içerebilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'deki çeşitli illerdeki (Adana, Ankara, İstanbul, İzmir ve Mersin) dövmecilerde satılan kına tipi geçici dövme örneklerinde (n=25) HNQ, PPD ve ağır metal (kobalt-co, nikel-ni, kurşun-pb ve krom-cr gibi) kirlilik düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve endüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometrisi (ICP-MS) teknikleri ile ölçülmüştür. Dövme örneklerindeki HNQ miktarları %0.00-88.2, PPD miktarları %3.37-%51.59 arasında bulunmuştur. Dövme örneklerinde toplam ağır metal, Co, Ni, Pb ve Cr kirlilik düzeyleri sırasıyla 0.115-4.583 ppm, 0.541-2.884 ppm, 0.930-11.260 ppm ve 6.440-116.140 ppm arasında iken suya geçen Co, Ni, Pb ve Cr ağır metal kirlilik düzeyleri sırasıyla 0.123-0.205 ppb, 0.141-0.755 ppb, 0.479-1.001 ppb, 0.101-0.773 ppb arasında bulunmuştur. Dövme örneklerinin sadece 3 tanesinin regülasyondaki HNQ (%2) değerinin üstünde olduğu, 22 tanesinin ise regülasyonda saç boyaları için izin verilen PPD (%6) değerinin çok üstünde olduğu tespit edilmiştir. Ağır metaller için ise, dövme örneklerinde yer alan ağır metal miktarları, suya geçen ağır metal miktarlarından yüksek iken, ağır metal miktarlarından kurşun ve krom değerleri regülasyondaki kurşun, krom değerlerinden yüksek, nikel değerlerinin tamamı ise regülasyondaki nikel değerinden düşüktür. Sonuçlarımız tüketici güvenliği açısından önem taşımaktadır ve ilgili kurumların bu yönde bilgilendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kına tipi geçici dövme, HNQ, PPD, HPLC, ICP-MS

## ABSTRACT

### **Determination of *Lawsonia*, *p*-Phenylenediamine, and Heavy metals in Temporary Henna Tattoo Samples with Advanced Analysis Techniques and Its Toxicological Significance**

Nowadays the popularity of temporary henna tattoos is increasing. Temporary henna tattoo which is applied into the skin by adding different dyes in henna plant is a kind of tattoo. Natural henna plant of the active ingredient to the Lawsonia (HNQ), while the orange-red color, type of temporary henna tattoos are often called black henna. Several studies have participated para-phenylenediamine (PPD) which reach a concentration of up to 64%, is known powerful contact allergen, in the henna temporary tattoo samples. On the other hand, these tattoos can contain a variety of heavy metal pollution as strong contact allergens. In this study, in various provinces of Turkey, (Adana, Ankara, İstanbul, İzmir and Mersin) HNQ, PPD and heavy metals (as cobalt-co, nickel-ni, lead-pb and chrome-cr) pollution levels in the temporary henna tattoos (n=25) were measured by high pressure liquid chromatography (HPLC) and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) techniques. In temporary henna tattoos, the amount of HNQ between 0.00-88.2%, and the amount of PPD between 3.37% 51.59% were found. The total heavy metals Co, Ni, Pb and Cr pollution levels were respectively, 0.115-4.583 ppm, 0541-2884 ppm, 0.930-11.260 ppm; heavy metals which are passing from the tattoos to water, Co, Ni, Pb and Cr pollution levels were respectively 0.123-0.205 ppb, 0.141–0.755 ppb, 0.479-1.001 ppb, 0.101-0.773. Only 3 of temporary henna tattoo samples have higher the HNQ value than regulation value, 22 of them have much higher PPD value than regulation value which were allowed to only in hair dyes (6%) were founded. For heavy metals, located in the tattoo samples, while higher than heavy metal amounts passing from the tattoos to water, lead and chrome values in the tattoos higher than the lead and chrome values in the regulation, all of the nickel value is lower than the nickel value in the regulation. Our results are important in terms of consumer safety and the relevant institutions needs to be informed in this respect.

**Keywords:** Henna, HNQ, PPD, HPLC, ICP-MS

# 1. GİRİŞ

Kozmetik ürünler neredeyse insanlığın varoluşundan beri kullanılmaktadır. Kozmetik ürünler, temizlemek, korumak, görünümünü güzelleştirmek ve koku vermek amacıyla, insan vücudunda başta deri olmak üzere, saçlara, kıllara, dişlere, mukoz membranlara uygulanan, tedavi edici etkisi olmayan ürünlerdir (1). Bu tanım, basit nemlendiricilerden, güneşten koruyucular gibi belli bir etkiye sahip ürünlere kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir. Kozmetiklerin kullanımı sırasında çeşitli nedenlerle oluşan deri reaksiyonları ve alerjiler çok sık karşımıza çıkabilir. Kına tipi geçici dövmelemlerden dolayı meydana gelen cilt reaksiyonları ve alerjiler de bunlardan bazılarıdır (2).

Günümüzde dövmelemlerin popülerliği git gide artmaktadır. Bir dövme çeşidi olan kına tipi geçici dövme ise kına bitkisinin içerisine farklı renklendiriciler eklenerek, iğne kullanılmadan deriye uygulanmasına dayanır. Bu dövme tipi uygulandıktan 2-3 hafta sonrasına kadar rengini korumaktadır. Kına bitkisi eski zamanlardan beri gerek ilaç olarak gerekse vücut boyama, süsleme işlemlerinde kullanılmıştır. Saf kına bitkisinin etken maddesi olan Lawsone molekülü (HNQ), turuncu-kırmızı bir renkte iken kına tipi geçici dövmelemler çoğunlukla siyah renkte olup Hint kınası olarak adlandırılmaktadır. Kına bitkisinin içerisine eklenen renklendiriciler sayesinde koyu renkler elde edilmektedir. Bu renklendiricilerden p-fenilendiamin (PPD) en çok kullanılandır. PPD özellikle saç boyalarında siyah rengi elde etmek için kullanılsa da, kauçuk üretiminde lastik üretiminde ve fotoğrafçılıkta da kullanılmaktadır (3).

Amerikan Gıda ve İlaç Teşkilatı (FDA) bir bitki türü olan kınanın sadece, saç boyasında bir renklendirici olarak kullanılmasını onaylamış, Mehndi olarak bilinen vücut dekorasyon işleminde olduğu gibi kınanın, cilde doğrudan uygulamak için uygun olmadığı belirtmiştir (4). Avrupa Birliği (AB); Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesinin (SCCP) sunduğu bilgilerde kınanın saç boyası olarak güvenli kullanımını değerlendirmek için bilgilerinin yetersiz olduğunu, geleneksel ve güncel olarak kullanımda olan kınanın bir vücut boyası olarak kullanımının güvenilirliğinin henüz değerlendirilmediğini belirtmiştir (5). Türkiye de ise Sağlık Bakanlığında PPD maddesinin sadece saç boyalarında okside edici olarak %6 oranında serbest baz olarak kullanılmasına izin verildiği ve “kara kına” olarak adlandırılan Hint kınasının alerji riski



yaratabileceği yer almaktadır (6). Yapılan çalışmaların sonucunda kına tipi geçici dövme materyalindeki PPD konsantrasyonu %64'e kadar ulaşmaktadır (7). Dövme örneklerinde nikel, kobalt, krom, kurşun ve civa gibi ağır metallerde bulunabilmekte ve bu ağır metallerin de güçlü kontak alerjenler olup kontak dermatite yol açtığı bilinmektedir. Yapılan alışmalar sonucunda dövme örneklerinde nikel konsantrasyonunun 2.5-3.6 ppm aralığında, kobalt konsantrasyonu 2.96- 3.54 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir (8). Kına tipi geçici dövmeden kaynaklı oluşan alerji ve deri reaksiyonlarının sayısı Türkiye, Amerika ve Avrupa'da gün geçtikçe artmaktadır (9).

Bu çalışmada amacımız, Türkiye'nin değişik büyük şehirlerindeki dvmecilerin kullandığı kına tipi geçici dövme örneklerindeki HNQ, PPD ve kobalt, nikel, kurşun ve krom ağır metal kirlilik miktarlarını saptamak ve ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler açısından tüketicilere farkındalık yaratmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi**

Geçmişten günümüze bitkisel, hayvansal, mineral ve sentetik maddeleri içeren kozmetik ürünlerin de insan yaşamının oldukça önemli bir süresince kullanılmaları nedeniyle doğal ya da sentetik tüm kozmetik ürün ve bileşenlerinin insan sağlığı açısından güvenli olmaları önem kazanmaktadır (1). Dünya’da yaklaşık 200 milyar dolarlık bir pazar payı olan ve %92’si kadınlara yönelik kozmetik ürünlerin ülkemizdeki pazar payının ise yaklaşık 2 milyar olduğu ve %90’ını ithal ve %10’unu ise yerli üretimin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak kozmetik ürünler özellikle endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir ticari ürün olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde 28 üye devletten oluşan AB; hızla büyüyen Çin pazarı ve gelişmiş Amerika Birleşik Devletleri (ABD) pazarı ile rekabet edebilmek için tek bir pazar olarak hareket edebilmekte; ülkeler arasında mal, hizmet ve insanların serbest dolaşımı sağlamaktadır (10).

#### **2.1.1. Avrupa Birliği’nde Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi**

AB’de üreticiler, kozmetikler üzerine ulusal yasaların farklılıklar göstermesi nedeniyle ürünlerini, satılacağı üye ülkeye göre çeşitlendirmek zorunda kaldığı için kozmetiklerin paketlenmesi, etiketlenmesi ve hatta ürün içeriği hakkında düzenlemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle satılan kozmetik ürünlerle ilgili yasal temellerin atılması ve taleplerin karşılanması için ilk defa 1976 Eylül’ünde Kozmetik Ürünler Direktifi (76/768/EEC, 1976) resmi olarak çıkarılmış ve sürekli olarak geliştirilmiştir (11). Avrupa Kozmetik Yasaları, her ne kadar tek bir pazar oluşturmak amacıyla başlatılmış olsa da, ana hedef, halk sağlığının korunmasıdır. 76/768/EEC Birlik Direktifi, 15 madde ve 8 ekten oluşmaktadır. Ekler; kozmetik tiplerinin sınıflandırılma listesi, kozmetik ürün tiplerinin sınıflandırma listesi (Ek 1), resmi olarak kabul edilen semboller listesi (Ek 8) ve kozmetik ürünlerin içerisinde bulunduğu bazı özel

kısıtlamaların getirilebildiği kimyasalların bir dizi listesinden (Ek 2: kozmetiklerde yasaklanmış kimyasallar; Ek 3: kısıtlamalara tabi kozmetik ürün bileşenleri; Ek 4: renklendiriciler; Ek 6: koruyucular; Ek 7: UV-filtreler) oluşmaktadır. Ekler, Kozmetikler ve Gıda Dışı Ürünler Bilimsel Komitesi'nin kozmetik ürün bileşenleri hakkındaki görüşleri ile “teknik süreçlere uyum” gerekçesiyle sürekli olarak güncellenmektedir (12).

Avrupa da bir maddenin güvenliği hakkında görüşler veren, tüketici ürünleri/güvenlik bilimsel komitesine (Scientific Committee on Consumer Products, SCCP, eski adı ile SCC, SCCNFP) güvenlik dosyasının sunulması bir onay süreci içerir. 1993 yılında çıkarılan 6. değişiklik ile aşağıda özetlenen birkaç önemli değişiklik yapılmıştır (13). Bunlar;

- Kozmetik ürün bileşenlerinin yol gösterici/tanımlayıcı bir envanterinin oluşturulması,
- Güvenlilik gereksinimlerinde daha katı yaklaşım
- Son ürün hakkında bilgi gereksinimleri (güvenlilik ve etkinlik),
- 1 Ocak 1998'den başlayarak içeriklerin ve kombinasyonların test edilmesinin hayvan deneylerinde yasaklanması [alternatif metotlar bilimsel olarak geçerlenmemiş (validasyonu yapılmamış) ise erteleme olanağı vardır]

Alternatif metotların geliştirilmesindeki sınırlı ilerleme nedeniyle ve kozmetik ürünlerde hayvan çalışmalarının yasaklanmasını desteklemek amacı ile çıkarılan 7. değişiklik (2003/15/EC, 2003), kozmetik ürünlere ve ürün bileşenlerine getirilen deney hayvanı test yasası ve deney hayvanları ile test edilen ürünlere getirilen satış yasası hakkındadır (14).

### **2.1.2. Amerika Birleşik Devletleri'nde Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi**

ABD Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu 1938 yılında kozmetik güvenliğinden sorumlu kurum olan FDA tarafından belirlenmiştir. Bu kanunun amacı ABD'de

pazarlanan kozmetiklerin saflığının ayarlanmasını ve etiketlemesinin uygun bir şekilde yapılmasını sağlamaktır (15).

FDA tarafından güneşten koruyucu ürünler, anticavity diş macunu, ter önleyici de dahil olmak üzere, kepek önleyici preparatlar, deri koruyucular ve saç restoratör gibi bazı ürünler *over- the-counter* (OTC) ilaçlar olarak sınıflandırılmış olsa da Avrupa da bu ürünler kozmetikler olarak yer almaktadır (16).

1976 yılında, Kozmetik, Tuvalet Malzemesi ve Parfüm Birliği (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, CTFA veya PCPC) sanayinin kendi kendini düzenlemesi için mekanizma sağlayan Kozmetik içerikleri inceleme (Cosmetic Ingredient Review, CIR) kurumu tarafından kurulmuştur. CIR, bağımsız uzman paneli kozmetik ile ilgili verileri ve onların mevcut kullanım koşullarında güvenli olup olmadığına karar vermeyi sağlar (17). Bu panelde akademik kurumlardan toksikologlar, dermatologlar ve kimyacılar oylama üyesi olarak hizmet vermektedir. Panelin oy hakkı olmayan üye temsilcileri de FDA, PCPC temsilcileridir.

Bir kozmetik madde için CIR güncel asgari veri gereksinimleri aşağıdaki gibidir:

- Kullanım konsantrasyonu
- Kimyasal veri, imalatı ve kirlilikleri dâhil olmak üzere
- Deri iritasyonu ve sensitizasyonu
- Dermal absorpsiyon verileri; eğer önemli dermal emilim, tekrarlanan doz toksisite, dermal ve gelişimsel toksisite oluşursa kullanılır.

CIR tarafından kozmetikler üzerindeki son güvenlik değerlendirilmesi periyodik olarak *International Journal of Toxicology* dergisinde yayınlanmaktadır.

### **2.1.3. Japonya ve Doğu Asya'da Kozmetik Ürünlerin Güvenliliğinin Değerlendirilmesi**

Japonya, kozmetik ve kozmetik ürün içerikleri ile ilgili güvenlik regülasyonu endüstrilemiş en katı ülkelerden birisidir. Kozmetik ürünlerin kategorilerindeki açıklık Amerika'ya benzese de Japon regülasyonunun ek ürün kategorileri *quasi-drugs* olarak adlandırılmaktadır. Bu kategori sınıfı saç boyası, deri ağartıcı, saç gürleştirici, saç

dökülmesini engelleyici ajanların yer aldığı bu kategori sınıfı, etkinliği ve güvenliği adına kanıt içeren bir kayıt sürecine tabi tutulmaktadır. İlaçlar için gerekli tescil gereksinimleri ve detayları Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı (Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW) web sitesinde bulunabilir (18).

## 2.2. Avrupa Birliği Güvenlilik Değerlendirmesi ve Veri Gereksinimleri

Kozmetikler hakkında geçerli olan direktif Avrupa'daki kozmetik ürünlerin güvenlilik değerlendirmesi için; Madde 2 ve Madde 7a, bir çerçeve oluşturmaktadır. **Madde 2:** Birlik genelinde satışa sunulmuş herhangi bir kozmetik ürün, üretici firma, satıcı ya da birlik üyesi ülkelerde satıştan sorumlu kişiler tarafından, ürün tanıtımı, kullanım ve atımı dâhil olmak üzere etikette verilen bilgiler ve uyarılar çerçevesinde, öngörülen uygulama koşulları ile normal kullanım sırasında insan sağlığına hiçbir tehlike oluşturmamalıdır (12). **Madde 7a(d):** Son ürünün insan sağlığı için güvenliliğinin araştırılması üretim sonunda üretici, kozmetik ürün bileşenlerin kimyasal yapıları, maruziyet seviyeleri ve genel toksikolojik profillerini göz önünde bulundurarak Madde 2 son ürünlerin insan sağlığı güvenliliği için temel gereksinimlerini açıkça ortaya koymakta olup, bu konudaki tüm sorumluluğu üreticiye yüklemiştir. Bundan öte, kozmetikler hakkındaki yasa, ürünün pazarlama sonrası izlenme sisteminin oluşturulması ve sürekli takibini de zorunlu kılmaktadır. Madde 7a; ürün hakkında gerekli bilgilerin yetkililere verilmesinin gerektiğini bildirmenin yanı sıra, kozmetik ürünün güvenlilik bilgisinin sağlanmasının, kozmetik ürün bileşenlerinin her birinin özelliklerine dayandırılması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu da, hammadde tedarikçilerine önemli ve yeni bir rol yüklemektedir (12).

## 2.3. Avrupa Birliği'nde Kozmetik Ürünler için Başvuru (Dosyası) Gereksinimleri

Madde 7a'da detayları ile açıklandığı üzere, her bir kozmetik ürün bilgisi özeti (dosyası), satışta bulunan üye ülkenin yetkili mercileri tarafından incelenmek üzere her

zaman hazır bulundurulmalıdır.' Bu özet, ürünün nitel ve nicel içeriği, fiziko-kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri, üretim metotları ile ilgili bilgileri, insan sağlığı için güvenlilik değerlendirmesini, güvenlilik değerlendiricisinin adı, adresi, vasfı, insan sağlığına istenmeyen etkileri konusundaki eldeki verileri, etkileri hakkında öne sürülen bilgilerin kanıtlarını ve ürün/ürün içeriğinin geliştirme sürecinde ve güvenlilik değerlendirmesinde deney hayvanları ile yürütülmüş her türlü çalışmanın verisini içermelidir. Teknik bilgi dosyası (TIF) veya ürün bilgi dosyası/gereksinimi (PIF(R)) olarak adlandırılan, başvuru dosyası genellikle aşağıdaki dört ana bölümden oluşmaktadır (19, 20):

1. İdari Dosya
2. Ürün Bileşenleri Dosyası
3. Son Ürün Dosyası \*
4. Pazarlama Sonrası Dosyası

\*Son ürün dosyasının (bölüm 3) en önemli kısmı, ürünün güvenlilik değerlendiricisi tarafından yürütülen güvenlilik değerlendirmesi işlemidir. Direktif bu risk değerlendirme kısmı için kurallar koymayarak, sorumlu yetkin güvenlilik değerlendiricisine, üzerinde durulan kozmetik ürünün değerlendirmesi konusunda özgürlük sağlamaktadır (10).

#### **2.4. Kozmetik Bileşenlerin Risk Değerlendirmesi**

Kozmetik ürünlerinin güvenliliğinin değerlendirilmesi ile ilgili AB kozmetik yasası, üreticilerin kozmetik ürün bileşenlerinin genel toksikolojik profillerini, kimyasal yapılarını ve maruziyet düzeylerini göz önünde bulundurmalarının gerekliliğini göstermektedir. Bu durum, her bileşenin risk değerlendirmesinin şart olduğunu ortaya koymaktadır. AB'de geçerli kozmetik yasalarına göre, kozmetik ürün bileşenlerinin güvenlilik değerlendirmesi için 2 farklı yol izlenebilmektedir (10)

1. Birlik Direktifi 76/768/EEC (1976)'ya bağlı olarak kozmetik ürün bileşenlerinin güvenlilik değerlendirmesi. Bu maddeler için, insan sağlığını ilgilendiren, kullanım sürecinde veya seneler boyunca bilimsel süreç ışığında edinilen bilgiler açıklanır. Bu

maddelerin toksikolojik bilgileri SCCP uzmanlar grubu tarafından değerlendirilir. İçerik maddelerinin direktif (1976) 76/768/EEC'daki eklerden birine girmesi konusunda komisyona tavsiyede bulunurlar.

2. Direktifin 6. değişikliğindeki, 7a maddesi uyarınca gerekli bilgilere göre hazırlanan başvuru dosyasında son ürünler içinde yer alan kozmetik ürün bileşenlerinin güvenlik değerlendirmesi yapılır.

Güvenlilik değerlendirmesi, güvenlikle ilgili yetkili kılınan kişilerce, son ürünün güvenlik değerlendirmesi çerçevesinde yapılmaktadır. Ana sorumluluk üretici, ithalatçı veya pazarlamacı arasında paylaşılmaktadır.

## **2.5. SCCP Tarafından Yapılan Güvenlilik Değerlendirmesi**

Kozmetoloji Bilimsel Komitesi (The Scientific Committee on Cosmetology, SCC) 19 Aralık 1977'de Komisyon Kararı 78/45/EEC ile kurulmuştur. Amaç Avrupa Birliği ülkelerinde piyasa sunulan kozmetik ürünlerin kompozisyonu, pazarlanması, paketlenmesi ve etiketlenmesinde yaşanan karmaşık bilimsel ve teknik problemlerin incelenmesinde Avrupa Komisyonuna yardımcı olmaktır. 1997'de yeniden yapılandırılan bilimsel komite Komisyon Kararı 97/579/EC ile tüketiciye yönelik Kozmetik ve Gıda dışı ürünler Bilimsel Komitesi (Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers, SCCNFP) adını aldı. 1997 ve 2004 arasında, SCCNFP kozmetik ürünlerin güvenlik değerlendirmesinin geliştirilmesi ile ilgili bir dizi bilimsel görüşü kabul etti. 2004'te, SCCNFP, Komisyon Kararı 2004/210/EC ile Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi (Scientific Committee on Consumer Products, SCCP) adını aldı. Kozmetik ürün bileşenleri için güvenlik değerlendirmesi (risk değerlendirmesi) prosedürü SCCP tarafından 4 aşamada uygulanmaktadır (10):

- 1) Tehlikenin belirlenmesi
- 2) Doz-yanıt ilişkisinin belirlenmesi
- 3) Maruziyetin belirlenmesi
- 4) Riskin özelliğinin belirlenmesi

### **2.5.1. Tehlikenin Belirlenmesi**

*In vivo* ve *in vitro* testler, klinik çalışmalar, kazalar, insan epidemiyolojik çalışmaları ve kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) alışmalarının sonuçlarına dayanır. İncelenen bileşenin insan sağlığına zarar verme potansiyeli olup olmadığını belirlemek için fiziksel kimyasal ve toksikolojik özellikleri araştırılır. Kozmetik rn bileşenleri için genel toksikolojik gereksinimler, SCCP Kılavuzunda řu şekilde özetlenmiştir (11):

1. Kullanımı ve kimyasal/fiziksel zellikleri
2. Akut toksisite
3. Dermal absorpsiyon/emilim
4. Dermal iritasyon
5. Mukoz membran iritasyon
6. Deri duyarlılığı
7. Sub-kronik toksisite
8. Genetik Toksisite
9. Fototoksisite ve fotogenotoksisite
10. İnsan verileri

nemli oral alınımla beklendiği zaman veya toksik maddenin profili ve kimyasal yapısı göz önüne bulundurularak dermal penetrasyon verileri dikkate alındığında önemli sistemik absorpsiyon gösterdiği zaman aşağıdaki verilerden de yararlanılır (11).

### **2.5.2. Doz-Yanıt İlişkisinin Belirlenmesi**

Maruziyet ile toksik yanıt arasındaki ilişki incelenir. Eşik etkili olması durumunda, hiçbir advers etkinin gözlenmediği doz (NOAEL) belirlenir. Eğer NOAEL mevcut değilse, advers etkinin gözlendiği en düşük doz (LOAEL) kullanılır. Eşiksiz etkili karsinojenler olması durumunda, bir doz-belirleyici saptanır (11).



### **2.5.3. Maruziyetin Belirlenmesi**

İnsanın bileşiğe maruziyetinin miktarı ve sıklığı belirlenir (çocuklar ve hamile kadınlar gibi risk altındaki potansiyel spesifik gruplar da dahil) (11).

### **2.5.4. Riskin Özelliğinin Belirlenmesi**

İncelenen molekülün insan sağlığına zarar verme olasılığı ve risk düzeyi incelenir. Eşik etkili olması durumunda, Güvenlik Sınırı (MoS) formüle göre hesaplanır  $MoS = NOAEL/SED$  (SED: Sistemik Maruziyet Dozu demektir.) Eşiksiz etkiler için yaşam boyu risk genellikle doz-belirleyici aracılığıyla saptanır. Risk karakterizasyonundan sonra risk yönetimi ve risk iletişimi gelir ancak bunlar SCCP'nin değil değişik eklerde listelenen bileşenler için Komisyonun görevidir (11).

## **2.6. Yetkili Kişi Tarafından Yapılan Güvenlilik Değerlendirmesi**

Bir kozmetik formülasyonunda yer alan kozmetik ürün bileşenlerinin güvenlilik değerlendirme süreci, son ürünün güvenlilik değerlendirmesi çevresinde yürütülür. İlgili tüm toksikolojik bilgiler ve resmi örnekler, kimyasal sağlayıcı veya kozmetik üretici şirketlerden alınan Madde Güvenlilik Veri Dosyaları (MSDS) ile ticari veri bankaları gibi kaynaklardan sağlanmaktadır. Hazır bir üründeki tüm kozmetik ürün bileşenleri hakkındaki; kimyasal, toksikolojik ve teknik bilgiler, o ürünün başvuru dosyasında bir araya getirilir. Bu dosya, insan maruziyeti ile ilgili mevcut tüm bilgilerle birlikte, yetkili güvenlilik değerlendiricisi tarafından kullanılır. Değerlendirilecek kozmetik risk, genellikle, iritasyon (gerekli ise foto-iritasyonla birlikte) ve immünobiyolojik reaksiyonlar (kontakt alerji ve bazı durumlarda fotoalerjik reaksiyonlar) esas alınarak sınırlı tutulur. Deriden geçişin veya oral alımın önemli olduğu durumlarda potansiyel sistemik etkiler oluşabileceği de dikkate alınmalıdır. Güvenlilik değerlendiricisi, kozmetik ürünün AB pazarında normal ve öngörülen şartlarda kullanımı durumunda, insanlarda sağlık riski oluşturmayacağını belirten belgeyi onaylamalıdır (21, 22).

## 2.7. Dövmenin Tanımı ve Çeşitleri

Dövme, Türk Dil Kurumu'nca "Vücut derisi üzerine iğne veya sivri bir araçla çizilmek ve içine renk veren maddeler konulmak yoluyla yapılan yazı veya resim" olarak açıklanmıştır. Günümüzde dövme; vücuda uyumlu boya maddelerinin, bu iş için üretilen cerrahi metal cihazlarla, insan vücudu üzerine motif ya da desen şeklinde işlenmesi olarak tanımlanmaktadır (23).

Dövme yapma geleneği hayli eskidir. M.Ö.2000'lerde Eski Mısır toplumunda dövme yapıldığı mumyalardan anlaşılmıştır. Eski Yunanlılar ve Romalılar ise, "barbarlara özgü bir uğraş" saydıkları dövmeyi suçlulara ve kölelere yapmışlardır. Hristiyanlık inancında dövme yasak olmasına rağmen Hristiyanlar, bedenlerine İsa'nın adını ya da haç desenleri taşıyan dövmeler yaptırmışlardır. Avrupa dillerinde, dövme karşılığı olan tattoo sözcüğünü Tahiti dilindeki tautau kelimesinden almıştır. Dövme 20. yüzyılın başlarından sonra, özellikle denizciler arasında yaygınlık kazanmıştır (24).

4 çeşit dövme vardır. Bunlar; **Kalıcı Dövme, Kalıcı Makyaj, Yapıştırma Tipi Dövme ve Kına Tipi Geçici Dövme.**

### 2.7.1. Kalıcı Dövme

Kalıcı dövme; dövme makinesi ve diğer iğneler yardımıyla organik boyanın alt deriye işlenmesi sonucu oluşan, bu boyaların deri tarafından yok edilemediği bir vücut süsleme sanatıdır. Dövme makinesinin sivri tarafı ve kullanılan dövme iğneleri ile vücudun istenilen bölgesi yarılr. Ortaya çıkan deliklere makine aracılığı ile doğal dövme boyası enjekte edilir (23).



Şekil 2.1. Kalıcı dövme yapılışı (20).

### 2.7.2. Kalıcı Makyaj

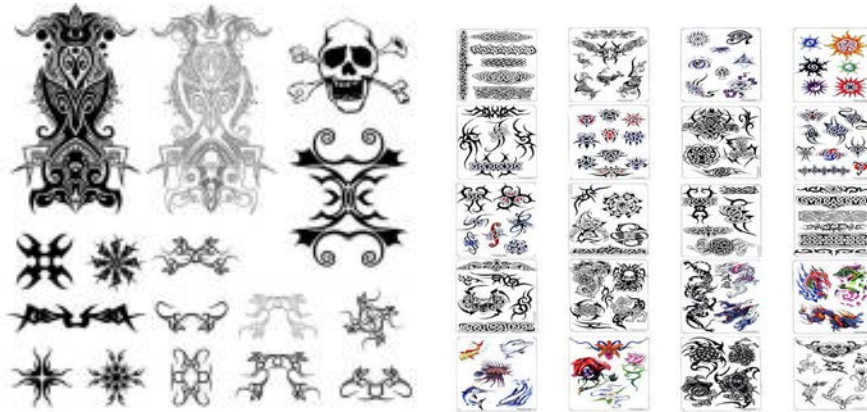
Kozmetik dövmelelerin 1970'lerin sonundan itibaren kalıcı makyaj yapımında tercih edilmesinin popülarlığı artmaktadır. Kalıcı makyaj genellikle dudak, göz ve kaş boyamada kullanılmaktadır. Mikropigmentasyon olarak adlandırılan kalıcı makyaj türünde geçici görünüm vermek adına dövme mürekkebi dermise batırılır. Günümüzde doktorlar, hemşireler, estetsiyen ve makyözler gibi profesyonel ve profesyonel olmayan çeşitli meslek grupları tarafından bu mikropigmentasyon olayı gerçekleştirilmektedir (25).



Şekil 2.2. Kalıcı makyaj yapılışı (22).

### 2.7.3. Yapıştırma Tipi Dövme

Belli bir desenle kaplanmış kağıdın deriye sürtülerek ya da ıslatılarak aktarılmasıdır. 1-2 gün dayanır. Sadece deriye uygulanabilirliği onaylanmış kozmetik ürün ihtiva etmeleri gerekir (23).



Şekil 2.3. Yapıştırma tipi dövme (20).

#### 2.7.4. Kına Tipi Geçici Dövme

Bizim inceleyeceğimiz dövme tipi olan kına tipi geçici dövme, kına kullanılarak deriyi boyama yöntemidir ve iğne kullanılmaz. Uygulanan kına tipi geçici dövmenin rengini koyulaştırmak için farklı renklendiriciler eklenmektedir. Uygulanan kına tipi geçici dövme 2-3 hafta rengini korur (3, 23).



Şekil 2.4. Kına tipi geçici dövme şekilleri (23).

#### 2.8. Kına Tipi Geçici Dövmede Yer Alan Maddeler

Kına tipi Geçici dövmede saf kına ve ayrıca farklı renklendiriciler bulunmaktadır. Bu renklendiricilerden en önemli olanı PPD'dir. Saf kına ve eklenen renklendiricilerden p-fenilendiamin'in fiziksel, kimyasal özelliklerini ve toksikolojik değerlendirmesini inceleyeceğiz.

#### 2.9. Kına Bitkisi

Lythraceae ailesinden gelen kına (Henna), Afrika'nın tropik bölgelerinde ve Güney Asya'da yetişen doğal çalı veya çiçekli bir bitkidir. Kına; Fas, Sudan, Hindistan, Pakistan, Yemen gibi ülkelerde ticari olarak yetiştirilir. Pazarlanan kına, bitkinin

yapraklarının kurutulup toz haline getirilmesi ile elde edilir. Fiziksel olarak yeşilimsi gri toz halinde olan kına boya içeriği ve doğal kaynaklı olması nedeniyle asırlardır saç boyası ve dövme olarak kullanılmaktadır (3). Kınanın genel, kimyasal ve fiziksel özellikleri Çizelge 2.1 de gösterilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Kınanın genel, kimyasal ve fiziksel özellikleri

<b>Kimyasal ve Fiziksel Özellikler</b>	
<b>Kimyasal Kimlik</b>	Bitki Kına (Lawsonia inermis Lythraceae ailesinden)
<b>Birincil Adı veya INCI Adı</b>	Lawsonia inermis
<b>Kimyasal Adı</b>	/
<b>Ticari isimler ve Kısaltmalar</b>	Henna, Henna powder, Lawsonia alba, Henna pulver, Henna Rot
<b>CAS / EINECS Numarası</b>	CAS: 84988-66-9 EINECS: 284-854-1
<b>Kimyasal Formülü</b>	/
<b>Ampirik Formülü</b>	/
<b>Fiziksel Formu</b>	Yeşilimsi gri toz
<b>Molekül Ağırlığı</b>	/
<b>Doğal Bileşenleri</b>	Uçucu yağlar, 1.4-naftakinon, tanenler, gallik asit, flavonoidler, lipidler, şeker, triakontil tridecanoate, mannitol, ksantonların, kumarinler (5-alkiloksi 7-hidroksikumarin), %2-3 reçineler, %5-10 tanenli maddeleri ve en fazla %2 Lawsone (2-hidroksi-1.4-naftakinon)

Kınanın yapraklarında bulunan ve aktif maddesi olan 2-hidroksi-1,4-naftakinon (Lawsone) molekülü kırmızı-turuncu bir pigmenttir. Lawsone miktarı kınanın yetiştiği toprak türüne göre değişmektedir. Genel olarak 20 g kınanın içerisinde 200-300 mg Lawsone bulunur. Lawsone molekülü proteinlerle bağ yapabilme özelliğine sahip olduğundan dolayı genellikle tırnak, vücut, saç, kumaş, yün ve derileri boyamada kullanılmaktadır (26, 27).



Şekil 2.5. Lawsone (2-hidroksi-1,4-naftakinon) molekülünün kimyasal yapısı

Henna yaprakları toz haline getirilerek, su veya yağ ile karıştırılarak kıvamlı bir hale getirilir ve uygulandığı zaman üst deri tabakasından geçerek deride koyu kırmızı bir renk halini almaktadır (28).

"Siyah kına" ve "mavi kına" olarak adlandırılan kına türleri modifiye kına türleridir. Bu ürünlerdeki Lawsone miktarı belirgin olarak değişiklik gösterebilir, fakat bu ürünlere, kınanın tek başına sağladığı rengi koyulaştırmak için ek olarak çeşitli kimyasal maddeler veya bitkiler katılır (Çizelge 2.2). Bunların dışında diaminotoluen ve diaminobenzen gibi kimyasal renklendirme ajanları veya cıva (II) sülfid, kurşun (II) sülfat, kurşun (II) karbonat ve kurşun (II) asetat gibi ağır metallerce zengin çeşitli mineral ürünleri de olabilir. Ayrıca bakır ve çinko da kullanılabilir (3, 5, 29, 30).

Çizelge 2.2. Kınaya eklenen renklendirme ajanları

Limon Suyu	Terebentin	İdrar	<b>PPD</b>
Çay	Hardal Yağı	Kahve	Karanfil Yağı
Safsızlıklar (ağır metaller, pestisitler vs.)			

## **2.9.1. Kına Bitkisinin Toksikolojik Değerlendirilmesi**

### **2.9.1.1. Akut Toksikite**

#### **2.9.1.1.1. Akut Oral Toksikite**

Akut oral toksisite çalışması için Henna Rot, OECD Kılavuz N° 401 (1981)'e uygun olarak Sprague-Dawley sıanına uygulandığında oral medyan letal dozun (LD50) > 2000 mg/kg olduğu bulunmuştur (31).

#### **2.9.1.1.2. Akut Dermal Toksikite**

Akut dermal toksisite çalışması için Kına Rot, OECD Kılavuz 402 (1987)'e uygun olarak Wistar sıanına uygulandığında LD50>2000 mg/kg olduğu bulunmuştur (32).

#### **2.9.1.1.3. Akut İnhalasyon Toksisitesi**

Bu toksisite hakkında veri bulunmamaktadır.

### **2.9.1.2. İritasyon ve Korozitive**

#### **2.9.1.2.1. Deri İritasyonu**

Deneysel hayvanlarla cilt tahrişi için ayrı bir çalışma yapılmıştır ve %1.17 Lawsone içeren kına deneysel koşullar altında, 24 saat boyunca tek bir uygulama ile dermal akut toksisitesi test edilmiş ve deri için tahriş edici potansiyeli bulunmuştur (32).

### **2.9.1.2.2. Mukoz Membran İritasyonu**

%1.17 Lawsone içeren kınanın, 3 beyaz yeni Zelanda tavşanında yapılan deneyler sonucunda tavşanın gözünde hafif ve geçici tahrişe sebep olduğu bulunmuştur (33).

### **2.9.1.3 Deri Duyarlılığı**

10 dişi farede *in vivo* olarak yapılan deneysel çalışma sonucunda %1.17 Lawsone içeren kınanın deri duyarlılığına sebep olduğu ortaya çıkmıştır (34). Gönüllü on kişide yapılan testler sonucunda ise herhangi bir tahriş edici ya da duyarlılaştırıcı potansiyel göstermediği ortaya çıkmıştır (35).

### **2.9.1.4. Deri Absorpsiyonu**

Bitkisel kökenli bir ürün olan kınanın içeriğinde çeşitli toz malzemeler bulunduğu için deri yolu ile emilimi değerlendirmek adına kına bileşenlerinden birini seçmek gereklidir. Kına içeriğinin %2'sini oluşturan Lawsone önemli bir madde olduğundan ve kolay analiz edilebildiğinden temsili madde olarak seçilmiştir. Toz kına maddesi Lawsone %25 pelte olarak *in vitro* domuz derisine uygun şartlarda uygulandığında domuzun derisine nüfuz ettiği bulunmuştur (36).

### **2.9.1.5. Tekrarlanan Doz Toksisitesi**

#### **2.9.1.5.1. Tekrarlanan Doz (28 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksisitesi**

Bu toksisite hakkında veri bulunmamaktadır.



#### **2.9.1.5.2. Sub-kronik (90 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksikitesi**

13 haftalık bir oral toksisite çalışmasında OECD Kılavuz N 408° göre %0.5'lik sulu metil selüloz-kına çözeltisi Sprague-Dawley ırkı sıçanlara, cinsiyet başına 10 sıçan ve 4 ayrı grup olmak üzere gavaj yoluyla günde bir kez uygulanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak, kına NOAEL değeri 40 mg/kg olarak sunulmuştur (37).

#### **2.9.1.5.3. Kronik (>12 Ay) Toksikite**

Bu toksisite hakkında veri bulunmamaktadır.

#### **2.9.1.6. Mutajenite/Genotoksikite**

%1.17 ve %1.36 Lawsone içeren kına ile *in vitro* yapılan çalışmalar sonucunda bakteriotoksik etkisi gözlenmemiş, mutajenite ve gen mutasyon testleri (Ames, HPRT ve fare lenfoma testi), kardeş kromatid değişikliklerinde (SCE testi) negatif sonuç vermiş, *in vivo* yapılan çalışmalar sonucunda ise kemik iliğinde mikronükleus oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca kına zayıf bir şekilde klastojenik (kromozomlarda kırıklara sebep olan) olarak kabul edilmektedir (38). Lawsone'un yüksek konsantrasyonlarında fare lenfoma testinde elde edilen pozitif mutajenik etki ve insan lenfositlerinde zayıf kromozomal hasar sonucu ilave olarak *in vitro* kromozomal hasar testlerinin (CA ve mikroçekirdek) ve *in vivo* testlerin yapılması gereği ortaya çıkmıştır.

#### **2.9.1.7. Karsinojenite**

Bu toksisite hakkında veri bulunmamaktadır.

### **2.9.1.8. Teratojenite**

Kına, 100 gebe Sprague Dawley farelerine 6 gün boyunca vücut ağırlığı-doza seviyelerine uyacak şekilde 40, 200 ve 1000 mg/kg/gün dozlarında, gavaj yoluyla uygulandı. Bu uygulama sonucunda kabul edilen deneysel koşullar altında, test ürünü kına için NOAEL değeri gebe sıçanlarda 200 mg/kg/gün iken sıçan fetusu için ise 40 mg/kg/gün olarak kabul edildi (39).

### **2.9.1.9. Toksikokinetik**

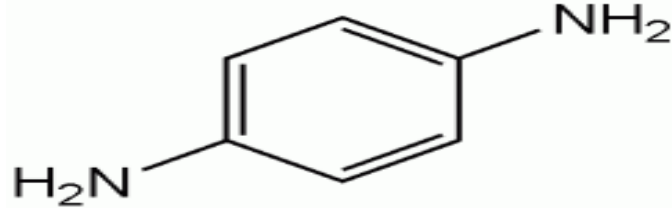
Bu toksisite hakkında veri bulunmamaktadır.

### **2.9.1.10. İnsan Verileri**

1984 ve 1989 yılları arasında yapılan bir olgu araştırması 31 Sudan'lı çocuğun kına ve PPD boya karışımından oral yolla zehirlenerek hastaneye yatırıldığını, bu zehirlenme vakasının en çok çocuklarda görüldüğünü ve meydana gelen ölümlerden 13 tanesinin de çocukların hastaneye yatışından 24 saat sonra meydana geldiğini gösterdi. Meydana gelen ölümlerin nedeninin PPD yan etkileri olduğu belirlenmiştir (40).

## **2.10. PPD Maddesi**

PPD organik bir bileşiktir ve polimer yapıdadır. Anilin türevidir, beyaz bir katı olmasına rağmen oksidasyon işlemiyle kahverengi ve daha sonra da siyaha kadar kolayca koyulaşabilir. PPD, DMSO'da %20 oranında çözünürken, su ve etanolde %10 oranında çözünür (41, 42).



Şekil 2.6. PPD molekülünün kimyasal yapısı.

Polimerlerin ve kompozitlerin bileşeni olarak kullanılan PPD lastik, kauçuk üretiminde fotoğrafçılıkta, kına tipi dövmelemlere renklendirme ajanı olarak ve en çok saç da boyalarında kullanılmaktadır (43).

Özellikle siyah kına, katran rengini saf kınaya eklenen PPD ile kazanır. PPD koyu ve kalıcı saç boyalarının bileşeni olmasına rağmen saç boyalarında kullanılmasına kısıtlı olarak izin verilmektedir ve deriye doğrudan uygulama için uygun olmadığı belirtilmektedir. (43).

PPD; nikel, koku karışımları, peru balsamı ve thimerosal'dan sonra 5. pozitif standart alerjen olarak anılmaktadır. PPD'nin 15 dakika sonrasında reaksiyon gösterdiği bulunmuştur. Son yıllarda yayınlanan vaka raporlarında geçici kına tipi dövme yaptıran insanlarda PPD maddesini içermesinden dolayı ortaya çıkan deri kabarmaları yer almaktadır. Bu sorun genellikle moda trendini takip eden genç insanlarda ortaya çıkmaktadır (44-47).

## **2.10.1. PPD Maddesinin Toksikolojik Değerlendirilmesi**

### **2.10.1.1. Akut Toksikite**

#### **2.10.1.1.1. Akut Oral Toksikite**

PPD için akut oral LD 50 değerleri; sıçanlar için 80-100 mg/kg, fareler için 290 mg/kg, tavşanlar için 250 mg/kg, kediler için 100 mg/kg olarak bulunmuştur (47).

#### **2.10.1.1.2. Akut Dermal Toksikite**

PPD maddesinin akut dermal toksisitesini tam olarak açıklayacak maruziyete bağlı dermal akut toksisite standart çalışmaları olmadığı için PPD maddesi toksik olarak değerlendirilmez (47).

#### **2.10.1.1.3. Akut İnhalasyon Toksikitesi**

Bu toksisite hakkında veri bulunmamaktadır.

#### **2.10.1.2.İritasyon ve Korozitive**

##### **2.10.1.2.1. Deri İritasyonu**

PPD maddesi %2.5 oranında uygulandığında korozif veya iritant bir madde olmadığı görülmüştür (47).

##### **2.10.1.2.2. Mukoz Membran İritasyonu**

Tavşan gözüne %2.5'lik PPD sulu solüsyonunu içeren %0.05'lik sodyum sülfat çözeltisi damlatıldığından 10 saniye iritasyon sadece bir hayvanda görülmüştür (48).

##### **2.10.1.3. Deri Duyarlılığı**

PPD maddesi için daha önceki çalışmalarda dayanarak farelerde son derece güçlü bir cilt sensitizörü olduğu sonucuna varılmıştır. PPD maddesi Avrupa Standartları Serisinde yer alan çok güçlü, potansiyel bir hassaslaştırıcıdır. Almanya'da yaş ve cinsiyete göre gruplara ayrılmış 36.000'dan fazla egzema hastasında yapılan standart yama testlerine göre PPD'nin alerjik kontak dermatit duyarlılık oranı %4.8'dir.

Almanya bölgesi diğer bölgelerle kıyaslandığında duyarlılık oranı önemli farklılıklar gösterir (49).

#### **2.10.1.4. Deri Absorpsiyonu**

PPD deri içine uygulandığında birçok çalışma da bulunan en yüksek birikim yapmış miktarı  $4.47 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 'dir (50).

#### **2.10.1.5. Tekrarlanan Doz Toksisitesi**

##### **2.10.1.5.1. Tekrarlanan Doz (28 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksisitesi**

Deneysel çalışmalar altından PPD'nin  $\text{NOAEL} < 5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$  olarak bulunmuştur (51).

##### **2.10.1.5.2. Sub-kronik (90 gün) Oral/Dermal/İnhalasyon Toksisitesi**

Her iki cinsiyet için de NOEL değeri  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  iken  $\text{NOAEL}$  değeri  $16 \text{ mg}/\text{kg}$ 'dir (52).

##### **2.10.1.5.3. Kronik (>12 Ay) Toksisite**

F344 sıçanlarıyla 80 haftalık yapılan çalışmada  $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$  ya da  $50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$  tekabül eden, %0.05 veya %0.1'lik PPD konsantreleri günlük diyet olarak uygulandığında PPD'nin uzun dönem toksisite ve potansiyel karsinojenitesi belirlenmiştir. PPD potansiyel toksisitesi ile ilgili başka hiçbir yan etki, kullanılan doz seviyesinde gözlenmiştir (53).

#### **2.10.1.6. Mutajenite/Genotoksisite**

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* deneyler sonucunda PPD ve metabolitlerinin genotoksik veya mutajenik bir kimyasal olduğu bulunmuştur (54).

#### **2.10.1.7. Karsinojenite**

PPD, fare ve sıçan ile yapılan deneysel çalışmalarda tek başına karsinojen değildir. Saç boyası formülasyonunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile kullanıldığında farelerde bölgesel karsinojenite göstermemiştir. Yalnız sıçanlarda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile yapılan deneysel çalışmalarda kanserojenik olabileceği tespit edilmiştir (41).

#### **2.10.1.8. Teratojenite**

Gebe 25 fareye 28 mg/kg sulu solüsyon şeklinde hamileliğin 5., 7., 8., 10., 11. ve 14. günlerinde PPD verilmiş ve teratojenik etki gözlenmemiştir. Bölgesel uygulama yapılmadan önce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile yıkanan %1, 2, 3 ve 4 PPD içeren 4 saç örneği 2 mg/kg dozunda 20 hamile fareye hamileliğin 1., 4., 7., 10., 13., 16. ve 19. günlerinde verilmiş ve teratojenik etki gözlenmemiştir (55).

%3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile PPD karışımı içeren saç boyaları haftada 2 kez hamile sıçanlara uygulandığında hiçbir teratojenik etki gözlenmemiştir (56). Yapılan bu çalışmalar sonucunda anneye ait NOAEL değeri 5 mg/kg iken bebeğe dair NOAEL değeri 10 mg/kg olarak bulunmuştur (57).

#### **2.10.1.9. Toksikokinetik**

İki sıçan üzerinde yapılan *in vivo* çalışma sonucunda PPD'nin oral alınmasından sonra kolayca absorbe olduğu ve 24 saat içinde büyük oranda atılımının gerçekleştiği bulunmuştur. Dermal uygulamadan sonra ise kanda sadece diasetile metaboliti

bulunmuştur. İnsanlara *in vivo* radyo-etiketli oksidatif saç boyası formülasyonu ihtiva eden uygulama sonucunda, idrarda %0.4 ve %0.5 oranında PPD elde edilmiş ve radyoaktivite en çok 24 saat içinde yok edilmiştir (41).

## **2.11. Ağır Metaller**

Yapılan çalışmalarda kınanın kurşun, kadmiyum, cıva, arsenik, bakır, krom, nikel ve demir gibi ağır metalleri (0.03-4915 ppm arasında) ve organik klorlu tarım ilaçları gibi kirleticileri içerebildiği saptanmıştır (58).

## **2.12. Geçici Kına Tipi Dövme Kullanımına Bağlı Ortaya Çıkan Olumsuz Etkiler**

### **2.12.1. Alerjik Kontak Dermatit**

Kontak allerjen bir maddeye önceden duyarlanmış kişilerde, aynı madde ile ikinci veya daha sonraki temaslardan 24-48 saat sonra alerjik kontak dermatit (AKD) ortaya çıkar. PPD içeren bir ürünü daha önce kullanan kişilerde PPD içeren kına kullandığında 24-48 saat içinde reaksiyon görülebilir (59).

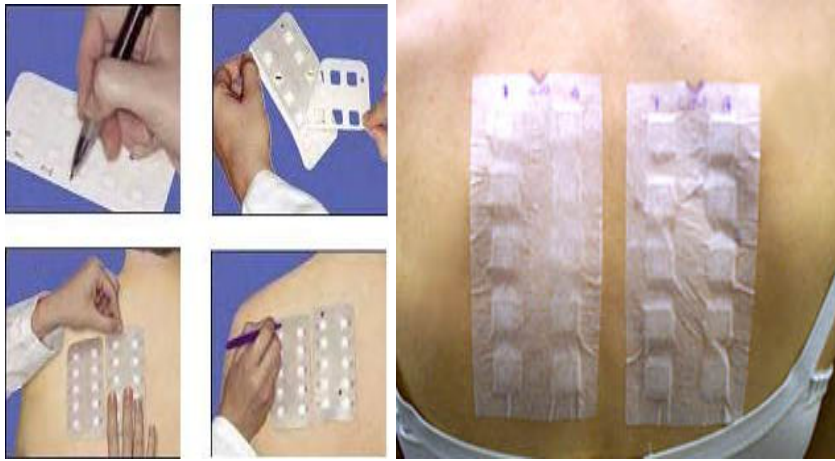
### **2.12.2. Çapraz Duyarlık**

Daha öncesinde kullanılan bir kimyasala benzer olan başka bir kimyasal kullanıldığı zaman çapraz duyarlılık oluşur. Daha öncesinde saç boyası kullananlarda, güneş yağı veya güneş kremi kullananlarda, bazı hibrit ürün içeriği bulunan benzer kimyasal maddeler kullananlarda ve daha öncesinde PPD içeren ürün kullananlarda çapraz duyarlılık görülebilir (59).

### 2.13. Yama Testi

Yama testi, AKD tanısında kullanılan temel testtir. Öykü ve fizik muayene bulguları dikkate alınarak değerlendirildiğinde oldukça değerli sonuçlar verir. Yama testi; 5ml'lik enjektör veya 5 ml'lik damlalıklı şişede veya tüpte bulunan alerjen ve alerjenin içine doldurulacağı test odacığı olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Test odacığı ise 10 odacıktan oluşan ve istenirse kolayca ortadan ayrılarak beş odacık olarak kullanılabilen bir flasterdir (60).

Yama testinin uygulanacağı en ideal yer hastanın sırt kısmı olmakla beraber, üst kolun iç kısmında dikey konumda da kullanılabilir. Test edilecek ve önceden numaralandırılmış alerjenlerin numaralarının, odacık üzerine yazılması okunmasında kolaylık sağlar. Odacıkların üzerindeki ince kağıt bant çıkarılmadan, 5 ml'lik enjektörlerde veya damlalıklı şişelerde bulunan alerjen kare şeklindeki odacıklara, odacıktan taşırılmadan 0.4 ml doldurulur. Hazırlanmış olan test, odacık üzerindeki koruyucusu olan yapışkan kâğıt bant çıkarıldıktan hemen sonra cilt üzerine yapıştırılır. Odacıkların araları cilt ile temas etmesi için üzerine iyice bastırılmalıdır (60).



Şekil 2.7. Yama testinin cilde uygulanışı (44)

Odacıklar hassas ciltli hastalarda 24 saat, normal ciltli hastalarda 48 saat süresince cilt üzerinde bırakılabilir. Bu süre sonunda odacıklar çıkarılarak, odacıkların isabet ettiği yerlerde eritemden erozyona kadar oluşabilecek deri reaksiyonları inspekte



edilerek kaydedilir. Bu inspeksiyon, odacıkların çıkarılmasını takiben 24-48 saat sonra da tekrarlanıp kaydedilir (60).

**Çizelge 2.3.** Yama testi değerlendirme ölçütü

	<b>DEĞERLENDİRME</b>	<b>KLİNİK YORUM</b>
<b>0</b>	<b>Reaksiyon yok</b>	<b>Kontak alerji yok</b>
<b>+/-</b>	<b>Hafif eritem</b>	<b>Kuşkulu reaksiyon</b>
<b>+</b>	<b>Eritem, infiltrasyon ve ödem</b>	<b>Olası kontak alerji</b>
<b>++</b>	<b>Eritem, infiltrasyon ve vezikülasyon</b>	<b>Alerjik kontak dermatit</b>
<b>+++</b>	<b>Vezikülobüllöz ve/veya ülseratif reaksiyon</b>	<b>Alerjik kontak dermatit (kesin)</b>
<b>IR</b>	<b>İritasyon Kontak</b>	<b>Alerji yok</b>

#### **2.14. Kına Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Olgular**

Kınanın saç boyalarında ve deri süslemelerinde geniş kullanımı olduğu bilinmektedir. Bu kullanım koşullarında mesleki maruziyet nedeniyle temas alerjisi raporlarına rastlanmaktadır (58). Saf kınanın neden olduğu alerjik reaksiyonlar çok azdır. Topik olarak uygulama ile birkaç saat içinde yüz, dudak larenks ve farenkste anjiyonörotik ödemlerin gözlemlendiği belirtilmektedir (3). Kınanın yanlılıkla 15 yaşında bir kız çocuğu tarafından ağız yoluyla alınması sonucu ortaya çıkan bir vaka ölümle sonuçlanmıştır. Patolojik otopsi bulgularının laringeal/pulmoner ödem olduğu ve bulguların anafilaksi ile tutarlı olduğu bulunmuştur (61).

1997 yılından bu yana görülen 100'den fazla alerjik dermatit vakasındaki temel nedeni, modifiye kına ürünlerinin dövmelelerdeki kullanımı olduğu ve saf kınanın rengini koyulaştırmak amacıyla ilave edilen yüksek alerjenik özellikteki para-fenilendiamin olduğu belirtilmiştir (3, 29). Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzim eksikliği olan bireylerde perkütan uygulamasının eritrositlerde hemolize neden olduğu bildirilmektedir (62). Bununla ilgili bir vaka raporunda 7 yaşında bir erkek çocuğun vücudunun yaklaşık %50'sine, pişirilmiş önlemek ve kozmetik amaçlarla topikal olarak kına uygulanmıştır. Uygulanmasıyla 29 saat içinde letarji ve solgunluk geliştiği görülmüştür. Bu vaka ile kınanın perkütan absorpsiyonunun artmış olduğu ortaya çıkmaktadır (62). G6PD

eksikliği olan iki kardeşin tüm vücuduna deri lezyonlarını tedavi etmek amacıyla topikal olarak kına uygulanmasıyla ilgili diğer vakada ise, kardeşlerden birinde hemolitik anemi gelişirken, diğerinin öldüğü gösterilmiştir (61).

### 2.15. Kına Tipi Geçici Dövme Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Olgular

9 yaşındaki bir kızın sağ koluna geçici kına dövme bir hafta arayla iki defa uygulanmıştır. İlerleyen iki gün içinde, uygulama yerinde eritem ve papüloveziküler patlamalar meydana gelmiştir. Günde iki kez olmak üzere topikal steroid krem ile tedavi edilmiştir. Hipopigmentasyon şiddeti zamanla azalmıştır (63).



**Şekil 2.8.** Kına tipi geçici dövme yaptıran çocuğun kolunda oluşan eritem ve papüloveziküler patlamalar (63).

11 yaşındaki bir erkek çocuk, sol kolda kaşıntılı, eritemli ile polikliniğe başvurmuştur. Bu lezyonlar sol kol için geçici kına dövme uygulanmasından sonra ortaya çıkmıştır. Yama testleri yapıldı ve topikal steroid krem ile tedavi edildi. İki hafta sonra lezyonlar tamamen kaybolmuştur (63). 12 yaşındaki kızın sol koluna geçici kına dövme uygulanmasından birkaç saat sonra eritem, ödem ve kaşıntı gelişmiştir. Yama testi uygulanan çocuk topikal steroid kremin etkili olması ile üç hafta sonra lezyonlar hafif hipopigmentasyon ile iyileşmiştir (63).

11 yaşında kız çocuğu sol kolda geçici dövme sonrası gelişen kızarıklık ve kaşıntı şikâyeti ile başvurmuştur. Dermatolojik muayenede, sol kolda kına dövmesi yapılan alanda eritemli, yer yer kahverengi kuru plak saptanmıştır (64).



**Şekil 2.9.** (1) Yama testi sonucunda 20 numarada PPD karşı oluşan pozitif reaksiyon (2) dövme yapılan kolun şekli (64).

## 2.16. Türkiye ve Dünyada Kına Tipi Geçici Dövme ile İlgili Yasal Düzenlemeler

### 2.16.1. Sağlık Bakanlığı

**Madde-5 EK. III'**de yer alan ve kullanımına sınırlama getirilen PPD için geçerli olan uygulamaya bakıldığında;

- ✓ Alerjik reaksiyona neden olabileceği,
- ✓ Kaş ve kirpik boyamak için kullanılmayacağı,
- ✓ Sadece saç boyalarında okside edici olarak %6 oranında serbest baz olarak kullanılmasına izin verildiği yer almaktadır.

Daha sonra 23/05/2005 tarihinde “kozmetik yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair çıkan yönetmelikte” PPD için;

- ✓ Saç boyalarının alerjik reaksiyona neden olabileceği,
- ✓ Yüzünüzde bir kızarıklık veya hassasiyet varsa, saç deriniz tahriş olmuş veya zarar görmüş ise, saç boyaları nedeniyle daha önce bir reaksiyon yaşanmışsa, daha önce geçici “kara kına” reaksiyonu yaşanmışsa saçın boyanmaması gerektiği,
- ✓ Geçici “kara kına” dövmesinin alerji riskini artırabildiği,
- ✓ 16 yaşın altındaki kişilerin kullanımına uygun olmadığı,
- ✓ Karışım oranının etikette belirtilmesi gerektiği, yer almaktadır (6).

### **2.16.2. Amerikan Gıda ve İlaç Teşkilatı**

FDA'a göre bir bitki türü olan kınanın sadece saç boyasında bir renklendirici olarak kullanılması onaylanmıştır. Mehndi olarak bilinen ve içerisinde PPD gibi izin verilememiş maddeler yer alan vücut dekorasyon işleminde olduğu gibi kınanın, cilde doğrudan uygulanmasının için uygun olmadığı belirtilmiştir. PPD maddesinin sadece saç boyalarında %6 oranında kullanılmasına izin verilmiştir (4).

### **2.16.3. Avrupa Birliği Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi**

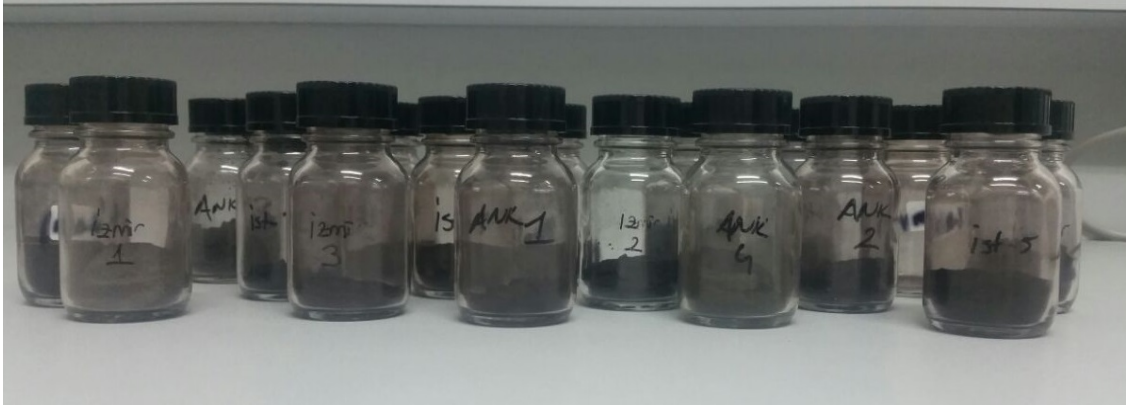
SCCP sunulan bilgilerde kınanın saç boyası olarak güvenli kullanımını değerlendirmek için bilgilerinin özellikle genotoksisite açısından yetersiz olduğu düşünülmektedir. Geleneksel ve güncel olarak kullanımda olan kına bir vücut boyası olarak kullanımının güvenilirliği henüz değerlendirilmemiştir (5). PPD'nin alerji yapabilecek oranda riskli ve hassas olduğu tüketiciye açıklanmalıdır (42).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi ve Örneklerin Toplanması

Çalışmamızda, Nisan 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında Mersin, Adana, İstanbul, Ankara ve İzmir olmak üzere Türkiye'nin 5 büyük şehrinden, şehir merkezlerinde bulunan ve rastgele seçilen dövmeçilerden kına tipi geçici dövme örnekleri alınarak bozulmasını engellemek amacıyla cam kaplara konulmuştur. Her bir şehirde 5 adet dövmeçi gezilerek her bir dövmeçiden de bir örnek toplamda 25 adet dövme örneği alınmıştır. Toplanan dövme örnekleri analiz aşamasına kadar ışık görmeyen nemsiz kuru bir yerde oda sıcaklığında saklanmıştır.



Şekil 3.1. Toplanan kına tipi geçici dövme örnekleri.

### 3.1.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Araç ve Gereçler

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Cihazı...	(Agilent 1200 series, Amerika)
Endüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi (ICP-MS)...	(Agilent 7500 ce Octopole Reaction System, Amerika)
Mikrodalga fırın.....	(MARS 240/50. CEM)
Derin dondurucu (+4°C) .....	(Beko, No Frost, Türkiye)
Etüv.....	(BINDER FD-115. Almanya)
Santrifüj.....	(Sigma 3-30K, Amerika)
Sonik banyo.....	(Bandalin Sonorex RK 5124)
pH metre.....	(Thermo, Orion 5 star, Almanya)
Vorteks.....	(Heidolph, Almanya)
Manyetik karıştırıcı.....	(Wisd Wisestir MSH 320. Almanya)
Elektronik hassas terazi.....	(Mettler Toledo, Amerika)
HPLC kolonu HNQ....	(Agilent, Zorbax C18-AAA,150 mm×4.6 mm, 3.5 µm, Amerika)
HPLC kolonu PPD.....	(Waters, µ- BondapakC18 300x3.9 min ID, Amerika)
Distile su cihazı.....	(Millipore Q-Gard1 Gradient, Almanya)
Amber vial.....	(Agilent, Amerika)
Vial.....	(Agilent, Amerika)
Vial kapağı.....	(Agilent, Amerika)
Kapaklı cam kap.....	(Isolab,Türkiye)
Balonjoje.....	(Isolab,Türkiye)
Beher.....	(Isolab, Türkiye)
Falkon Tüp.....	(Isolab,Türkiye)
Süzgeç Kağıdı.....	(Whatman, İngiltere)
Şırınga Filtre.....	(OEM, HPLC saflıkta)
Şırınga.....	(10 ml, Ayset)
Otomatik pipet.....	(Eppendorf, Almanya)
Pipet ucu.....	(Agilent, Amerika)

### 3.1.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Metanol.....	(34860 HPLC grade, Merck, Almanya)
Amonyum asetat.....	(J.T Baker, Amerika)
Glasiyel Asetik Asit.....	(818755-Sigma, Amerika)
Trietilamin.....	(17924-Sigma, Amerika)
p-fenilendiamin standardı.....	(H46805 Sigma, Amerika)
Lawsone (2-hidroksi-1,4-naftakinon) standardı.....	(695106-Sigma, Amerika)
Hidrojen Peroksit.....	(16911-Merck, Almanya)

## 3.2. Yöntem

Toplanan örnekleri, uygun bir çözücüde çözüp süzdükten sonra, HPLC ile içerisinde bulunan HNQ ve PPD maddeleri nitel ve nicel olarak tayin edilmiştir (65-67). Ayrıca aynı dövme örneklerinde bulunan, ağır metal ve suya geçen ağır metal miktarlarını belirlemek için yaş yakma yöntemi ile suda çözme yöntemi uygulandıktan sonra krom, kobalt, nikel ve kurşundan kaynaklanan kirlilik miktarları ICP-MS cihazına verilerek tespit edilmiştir (65).

### 3.2.1. Kına Tipi Geçici Dövmelerin HPLC Analizine Hazırlanması

#### 3.2.1.1. HPLC’de HNQ Analizi İçin Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması

Agilent 1200 Series HPLC cihazı ile dövme örneklerinde HNQ analizi yapmak üzere öncelikle stok standart hazırlanmış ve stok standart seyreltilerek kalibrasyon standartları hazırlanmıştır. Stok standart derişimi 200 mg/L olacak şekilde metanol içerisinde hazırlanmış ve +4°C’de karanlıkta saklanmıştır. Çalışma standartları stok standarttan 1, 2, 5, 5. 10, 25 ve 50 mg/L olacak şekilde seyreltilmiş ve 6 farklı kalibrasyon standardı hazırlanmıştır.

### **3.2.1.2. HPLC’de HNQ Analizi İçin Dövme rneklerinin Hazırlanması**

Çalışmamızda, Mersin, Adana, İstanbul, Ankara ve İzmir olmak üzere 5 farklı şehirden, şehir merkezlerinde bulunan ve rastgele seçilen dövmeilerden kına tipi geçici dövme örnekleri alınarak bozulmasını engellemek amacıyla cam kaplara konulmuştur. Toplanan örnekler analizleri yapıłana kadar cam kaplarda nem ve ışık almayacak şekilde saklanmıştır. Kına örnekleri analize hazırlanmak için bir falkon tüpüne 0.1 g tartılıp, üzerine 10 ml saf su eklenerek 30 dk boyunca sonik banyoya tabi tutulmuştur. 30 dk sonunda sonik banyodan çıkan örnekler süzgeç kâğıdı ile süzölüp, viyallere alınarak analiz için cihaza yerleştirilmiştir.

### **3.2.1.3. HPLC’de HNQ Analizi İçin HPLC alışma Koşulları**

Agilent 1200 Series HPLC cihazı ile HNQ analizi yapabilmek için geçerli olan bir yöntem modifiye edilmiştir. Bu çalışmaya göre, Zorbax C18-AAA (150 mm x4.6 mm, 3.5 µm) Agilent marka kolonda analize yönelik en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma süresince bu kolonun ve dedektörün sıcaklığı 40°C’ de tutulmuştur. Mobil faz olarak 0.1 mol/L asetik asit: metanol (35:65) kullanılmış ve akış hızı 0.8 mL/dk olarak belirlenmiştir. Yapılan HPLC çalışmasında dedektör olarak UV/görünür bölge (UV-VIS) kullanılarak dalga boyu olarak 280 nm seçilmiştir.

### **3.2.1.4. HPLC’de PPD Analizi İçin Kalibrasyon Standartlarının Hazırlanması**

HPLC cihazı ile dövme örneklerinde PPD analizi yapmak üzere öncelikle stok standart hazırlanmış ve stok standart seyreltilerek kalibrasyon standartları hazırlanmıştır. Stok standart derişimi 100 mg/L olacak şekilde metanol içerisinde hazırlanmış ve +4°C’ de karanlıkta saklanmıştır. Çalışma standartları stok standarttan 5, 10, 25, 50 ve 100 mg/L olacak şekilde seyreltilmiş ve 5 farklı kalibrasyon standardı hazırlanmıştır.



### **3.2.1.5. HPLC’de PPD Analizi İçin Dövme Örneklerinin Hazırlanması**

Çalışmamızda, Mersin, Adana, İstanbul, Ankara ve İzmir olmak üzere 5 farklı şehirden, şehir merkezlerinde bulunan ve rastgele seçilen dövme örneklerinden kına tipi geçici dövme örnekleri alınarak bozulmasını engellemek amacıyla cam kaplara konulmuştur. Toplanan örnekler analizleri yapılana kadar cam kaplarda nem ve ışık almayacak şekilde saklanmıştır. Kına örnekleri analize hazırlanmak için bir falkon tüpüne 0.1 g tartılıp, üzerine 10 ml saf su eklenerek 30 dk boyunca sonik banyoya tabi tutulmuştur. 30 dk sonunda sonik banyodan çıkan örnekler süzgeç kâğıdı ile süzülüp, viyallere alınarak analiz için cihaza yerleştirilmiştir.

### **3.2.1.6. HPLC’de PPD Analizi İçin HPLC Çalışma Koşulları**

Agilent 1200 Series HPLC cihazı ile PPD analizi yapabilmek için geçerli olan bir yöntem modifiye edilmiştir. Bu çalışmaya göre,  $\mu$ -Bondapak C18 (300x3.9 mm, I.D.) Waters marka kolonda analize yönelik en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma süresince bu kolonun ve dedektörün sıcaklığı 25°C’de tutulmuştur. Mobil faz olarak sulu çözelti: metanol (90:10) kullanılmış ve akış hızı 1.5 mL/dk olarak belirlenmiştir. Sulu çözelti olarak 1.54 g NH<sub>4</sub>Ac ve 1 mL trietilenamin 1000 ml suda çözülerek asitliği asetik asit ile 5.20’e ayarlanmıştır. Yapılan HPLC çalışmasında dedektör olarak UV-VIS kullanılarak dalga boyu olarak 254 nm seçilmiştir.

### **3.2.2. Kına Tipi Geçici Dövmelerin ICP-MS Analizine Hazırlanması**

Çalışmamızda, Mersin, Adana, İstanbul, Ankara ve İzmir olmak üzere 5 farklı şehirden, şehir merkezlerinde bulunan ve rastgele seçilen dövme örneklerinden kına tipi geçici dövme örnekleri alınarak bozulmasını engellemek amacıyla cam kaplara konulmuştur. Bu dövme örneklerinde bulunan ve suya geçen ağır metal miktarları ICP-MS cihazında 2 farklı yöntem ile tayin edilmiştir. Kına örneklerinin analizi ICP-MS (Agilent 7500 ce Octopole Reaction System Eşleşmiş) ile yapılmıştır. Her iki yöntemde de kullanılan

ICP-MS cihazında %99.998 saflıkta argon gazı kullanılmış olup, ilgili çalışma parametreleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** ICP-MS cihazının çalışma parametreleri

<b>RF Güç</b>	1500W
<b>Örnek Bölümü</b>	8.8mm
<b>Plazma Gaz Akış Hızı</b>	15 L/dk
<b>Taşıyıcı Gaz Akış Hızı</b>	0.9 L/ dk
<b>Yardımcı Gaz Akış Hızı</b>	1L/ dk
<b>MakeUp Gaz Akış Hızı</b>	0.14 L/min
<b>S/C Sıcaklığı</b>	2 °C
<b>Modu</b>	Nogas mod
<b>Entegrasyon Süresi</b>	0.60 sn
<b>İnterference Correction</b>	Açık

### **3.2.2.1. Kına Tipi Geçici Dövmeden Suyu Geçen Ağır Metal Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması**

Çalışmamız için toplanan kına örneklerinde bulunan suya geçen ağır metal miktarlarını belirlemek için örneklerden 0.04 g olacak şekilde falkon tüplerine tartım yapılarak 10 mL’ye kadar saf su ile tamamlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti, 80-90 °C’de 30 dk boyunca sonik banyoda tutulmuştur. Çıkarılan çözeltiler soğuduktan sonra 5000 rpm’de 6 dk boyunca santrifüj yapılmış ve 0.45 µm’lik şırınga filtre ile süzöldükten sonra elde edilen çözelti, ikinci kez 5000 rpm’de 6 dk boyunca santrifüj yapılmış ve ikinci kez 0.45 µm’lik şırınga filtre ile süzölmüştür. Elde edilen numuneler ICP-MS cihazına verilmeden önce 1 mL alınarak üzerine 4 mL saf su eklenmiştir. 1:5 oranında seyreltilmiş olan örnekler toplamda 2500 oranında seyreltilmiştir.

### **3.2.2.2. Kına Tipi Geçici Dövmede Bulunan Ağır Metal Analizi İçin Örneklerin Hazırlanması**

Çalışmamız için toplanan kına örneklerinde bulunan ağır metal miktarları için yaş yakma yöntemi kullanılmıştır. Toplanan kına örneklerinin her biri 0.1 g olacak şekilde tartılarak yaş yakma yönteminde kullanılan teflon kaplara konulmuş ve yine her

birinin üzerine çeker ocak içerisinde 6 mL HCl, 2 mL H<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> ve 0.25 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenerek, gaz çıkışının bitmesi beklenmiştir. Yaş yakma yönteminde kullanılan kül fırın içerisine konulan çözeltiler 10 dk'da 180°C çıkarılarak 180°C'de 20 dk boyunca bekletilmiştir. Kül fırınından çıkan numuneler 50 mL saf su ile seyreltilmiştir. Hazırlanan bu örneklerden ICP-MS cihazına verilmeden önce 1 mL alınarak üzerine 4 mL saf su eklenmiştir. 1:5 oranında seyreltilmiş olan örnekler toplamda 2500 oranında seyreltilmiştir.

### **3.2.3. İstatistiksel Analiz**

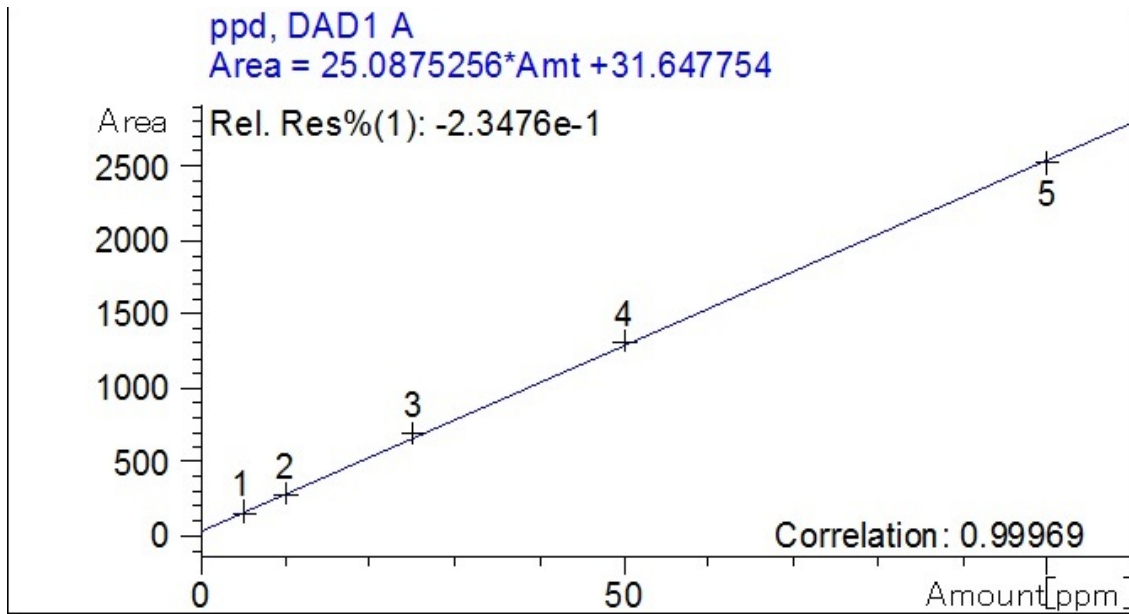
Kına tipi geçici dövmeyle etken madde ve PPD açısından kıyaslamak ve gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları tespit edebilmek için yapılan Power analiz sonucunda %5 tip 1 hata %95 güç ile en az 9 örnekle çalışılması gerektiği uygun bulunmuştur. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. LOD'a göre anlamlılığın test edilmesinde normal dağılan değerler için tek örneklem t-testi, normal dağılmayan değerler için ise Signed rank sum test kullanılmıştır. Şehirlerin karşılaştırılmasında, normal dağılan gruplar için ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi), post-hoc olarak Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis yöntemi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4. 1. HPLC Cihazının PPD ve HNQ Analizi için Kalibrasyonu

#### 4.1.1. HPLC Cihazının PPD için Kalibrasyonu

Kına tipi geçici dövme örneklerinde PPD analizleri için valide edilmiş yöntem kullanılarak yapılan cihaz kalibrasyonuna ilişkin grafik Şekil 4.1’de kalibrasyon tablosu ise Çizelge 4.1’de verilmiştir. Kalibrasyon grafiklerine ilişkin  $r^2$  değeri PPD için 0.99969 olarak bulunmuştur.



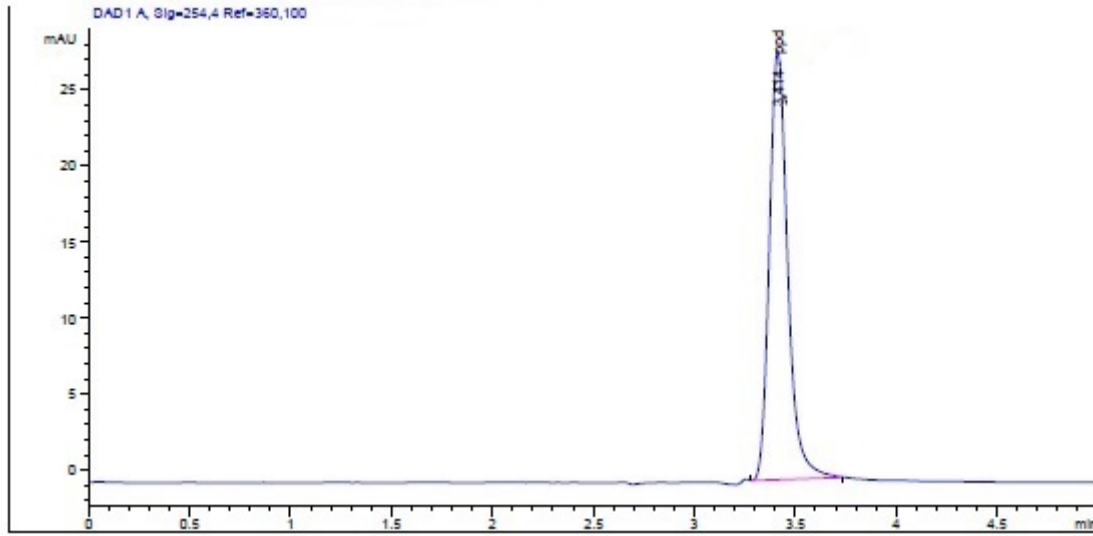
Şekil 4.1. PPD kalibrasyon grafiği.

**Çizelge 4.1.** PPD kalibrasyon çizelgesi.

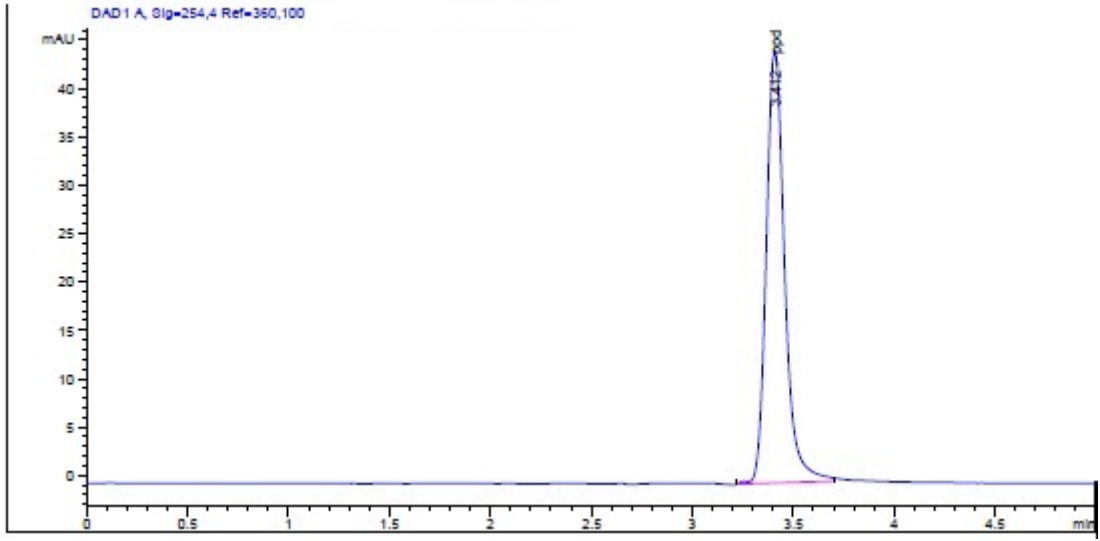
Geliş Zamanı (Min)	Miktar (ppm)	Alan	Miktar/Alan
3.404	5	156.71661	3.19047e-2
3.404	10	279.63303	3.57612e-2
3.404	15	689.42078	3.62653e-2
3.404	20	1309.34485	3.81870e-2
3.404	25	2521.40112	3.96605e-2

#### 4.1.2. HPLC Cihazı ile PPD Analizine İlişkin Kromatogramlar

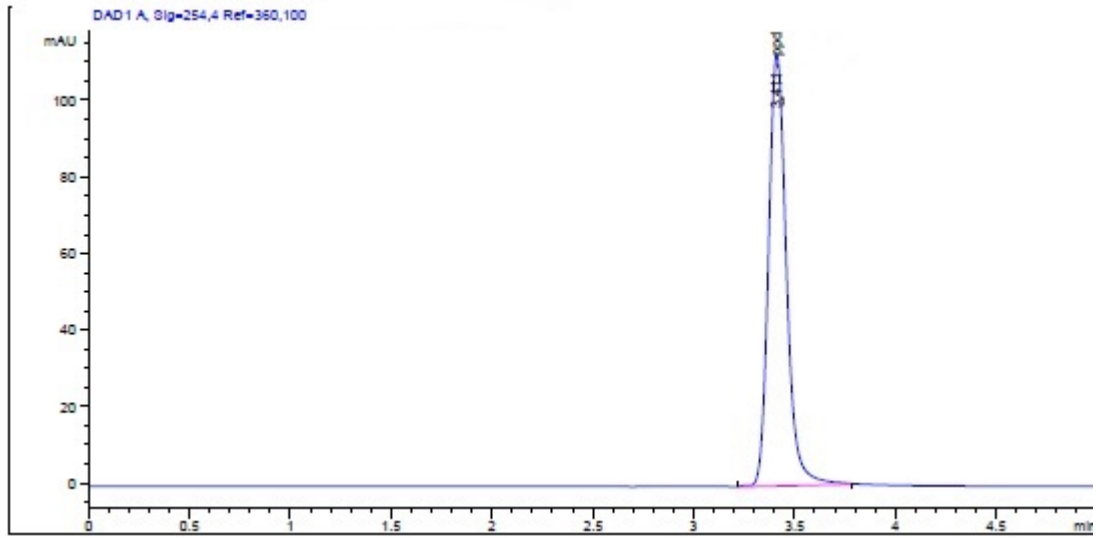
HPLC cihazı ile PPD analizinde, kalibrasyona ilişkin kromatogramlar 5 ppm için olan kromatogram Şekil 4.2, 10 ppm için olan kromatogram Şekil 4.3, 25 ppm için olan kromatogram Şekil 4.4, 50 ppm için olan kromatogram Şekil 4.5 ve 100 ppm için olan kromatogram ise Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



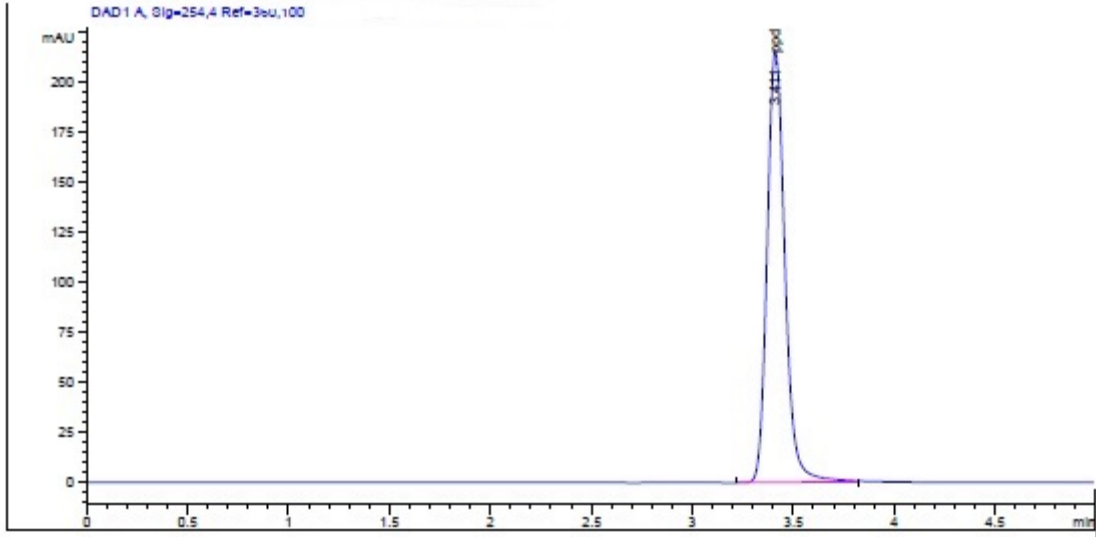
**Şekil 4.2.** PPD kalibrasyonu için 5 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



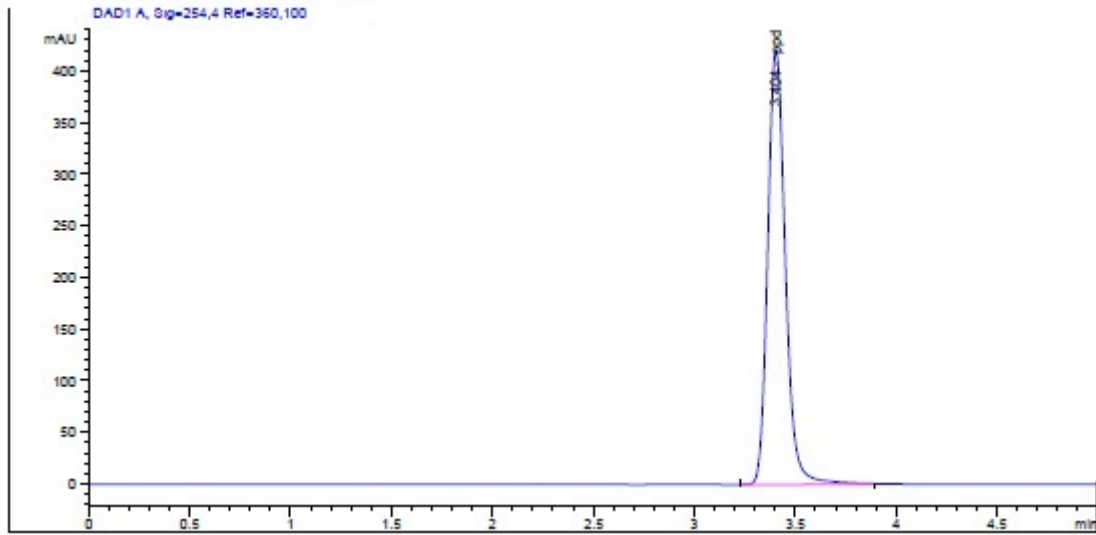
Şekil 4.3. PPD kalibrasyonu için 10 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



Şekil 4.4. PPD kalibrasyonu için 25 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



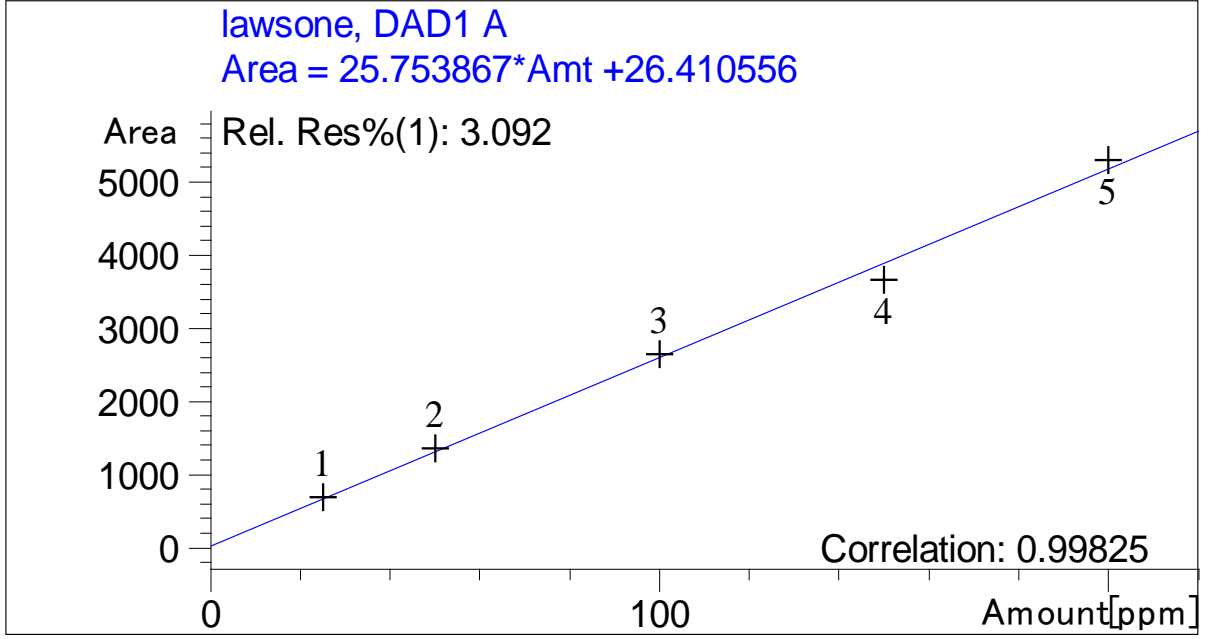
Şekil 4.5. PPD kalibrasyonu için 50 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



Şekil 4.6. PPD kalibrasyonu için 100 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.

#### 4.1.3. HPLC Cihazının HNQ için Kalibrasyonu

Kına tipi geçici dövme örneklerinde HNQ analizleri için valide edilmiş yöntem kullanılarak yapılan cihaz kalibrasyonuna ilişkin grafik Şekil 4.7’de kalibrasyon tablosu ise Çizelge 4.2’de verilmiştir. Kalibrasyon grafiklerine ilişkin  $r^2$  değeri HNQ için 0.99994 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.7. HNQ kalibrasyon grafiği.

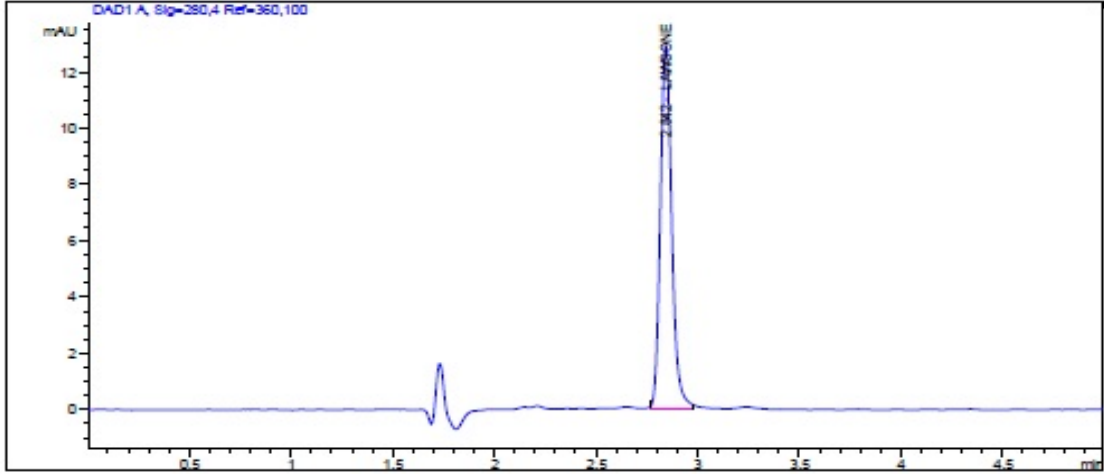
Çizelge 4.2. HNQ kalibrasyon çizelgesi.

Geliş Zamanı (Min)	Miktar (ppm)	Alan	Miktar/Alan
2.868	25	690.98157	3.61804e-2
2.868	50	1364.30591	3.66487e-2
2.868	100	2652.29858	3.77031e-2
2.868	150	3670.98901	3.08609e-2
2.868	200	5300.668464	3.77311e-2

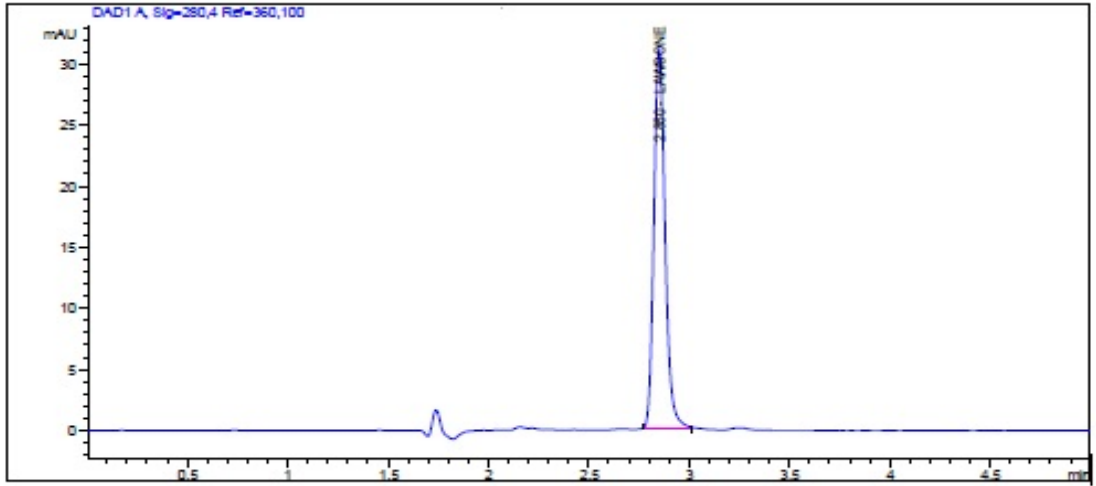
#### 4.1.4. HPLC Cihazı ile HNQ Analizine İlişkin Kromatogramlar

HPLC cihazı ile HNQ analizinde, kalibrasyona ilişkin kromatogramlar 1 ppm için olan kromatogram Şekil 4.8, 2.5 ppm için olan kromatogram Şekil 4.9, 5 ppm için olan kromatogram Şekil 4.10, 10 ppm için olan kromatogram Şekil 4.11, 25 ppm için olan kromatogram Şekil 4.12, 25 ppm için olan kromatogram Şekil 4.13'de gösterilmiştir.

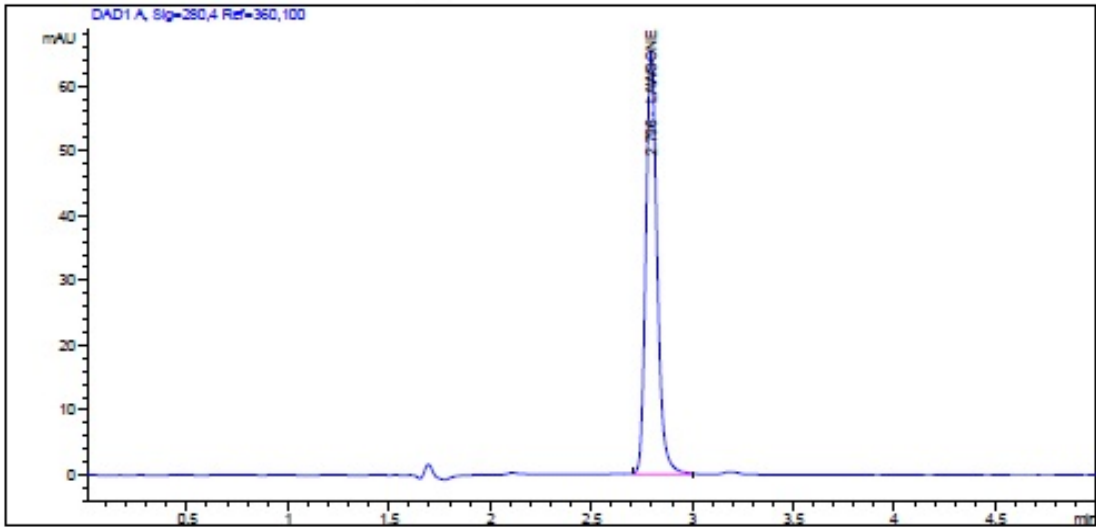




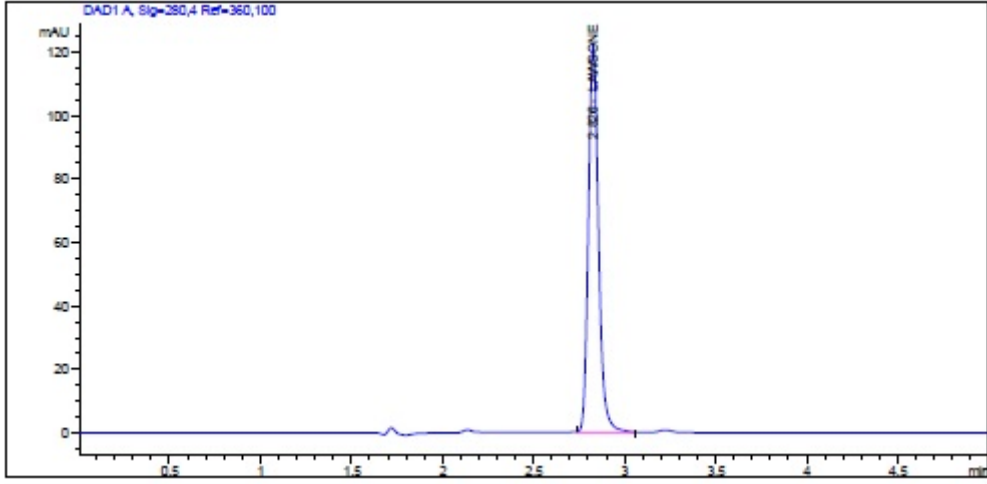
Şekil 4.8. HNQ kalibrasyonu için 1 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



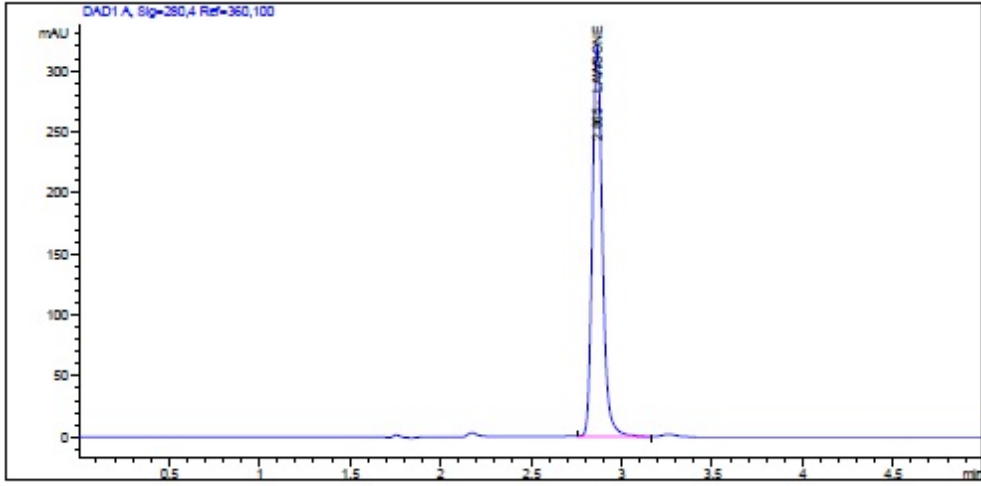
Şekil 4.9. HNQ kalibrasyonu için 2.5 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



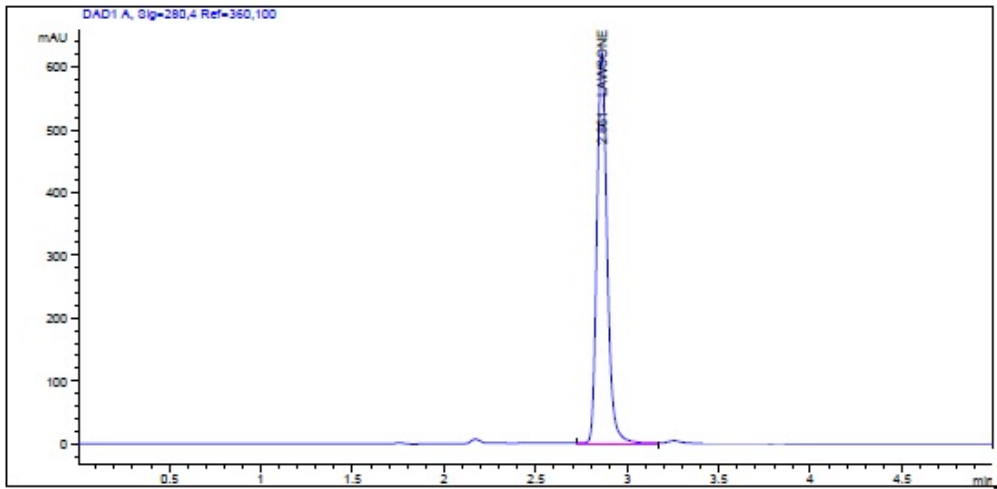
Şekil 4.10. HNQ kalibrasyonu için 5 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



Şekil 4.11. HNQ kalibrasyonu için 10 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



Şekil 4.12. HNQ kalibrasyonu için 25 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.



Şekil 4.13. HNQ kalibrasyonu için 50 ppm konsantrasyonundaki kromatogram.

## 4.2. HPLC Cihazında PPD ve HNQ Analizi Yöntem Parametreleri

HPLC cihazı kullanılarak, PPD ve HNQ miktarlarının belirlenmesi için kullanılan yöntem parametreleri Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

**Çizelge 4.3.** Kına tipi geçici dövme örneklerinde PPD ve HNQ miktarlarını HPLC cihazı ile belirlemek üzere kullanılan yöntem parametreleri.

	LOD (mg/L)	LOQ (mg/L)
PPD	0.05	0.16
HNQ	0.02	0.07

**Çizelge 4.4.** Kına tipi geçici dövmedeki HNQ ve PPD miktarını HPLC cihazı ile belirlemek üzere geliştirilen parametreler.

Uygulanan Madde	Ort* (n=10)	Rec** (%)	RSD*** (%)	Tekrarlanabilirlik	Tekrar Üretilebilirlik	Ölçüm Belirsizliği
HNQ (1.0 mg/mL)	1.01 ± 0.01	99.04	0.315	0.001699	0.0036	0.05841
PPD (5.0 mg/mL)	4.98 ± 0.02	99.71	0.264	0.009447	0.0185	0.03527

\*Ort: Ölçülen derişimlerin ortalaması

\*\* Rec: Geri kazanım (*Recovery, accuracy*)

\*\*\*RSD: Rölatif standart sapma (*Doğruluk*)

## 4.3. ICP-MS Cihazında Yapılan Ağır Metal Analizi için Yöntem Parametreleri

ICP-MS cihazı kullanılarak, ağır metal miktarlarının belirlenmesi için kullanılan yöntem parametreleri Çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

**Çizelge 4.5.** Kına tipi geçici dövme örneklerinde PPD ve HNQ miktarlarını HPLC cihazı ile belirlemek üzere kullanılan yöntem parametreleri.

	NİKEL		KOBALT		KURŞUN		KROM	
	A	B	A	B	A	B	A	B
LOD (mg/L)	0	0	0.02	0.0008	0.25	0.0007	0.02	0
LOQ (mg/L)	0	0	0.06	0.002	0.83	0.003	0.07	0

A: Kına tipi geçici dövme örneklerinde bulunan ve suya geçen ağır metal miktarları ( $\mu\text{g/kg}$ )

B: Kına tipi geçici dövme örneklerinde bulunan toplam ağır metal miktarları ( $\text{mg/kg}$ )

#### 4.4. ICP-MS ve HPLC Cihazı ile Yapılan Analiz Sonuçları

Kına tipi geçici dövme örneklerinin HPLC cihazı ile çalışılması sonucu dövme örneklerinde yer alan HNQ ve PPD miktarlarının şehirler bazında genel istatistik özellikleri Çizelge 4.6’da yer almaktadır. Çizelge 4.6’e göre hem PPD hem de HNQ için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0.008$ ). PPD ve HNQ’ya göre şehirlerarası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık şehirlerarası istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0.040$ ). Kına tipi geçici dövme örneklerinin HPLC cihazı ile çalışılması sonucu dövme örneklerinde yer alan HNQ ve PPD miktarları Çizelge 4.7’de gösterilmiştir. Çizelge 4.7’e göre PPD ve HNQ’nun tüm değerlerinin LOD’nin üzerinde yer alır iken HNQ’nun tespit edilemeyen değerleri olduğu gözlenmiştir.

ICP-MS cihazı ile yapılan çalışma sonucunda, dövme örneklerinde bulunan toplam ağır metal miktarları Çizelge 4.8’de, suya geçen ağır metal miktarları ise Çizelge 4.9’da gösterilmiştir. Kına tipi geçici dövmede yer alan toplam ve suya geçen ağır metal miktarlarının genel istatistik özellikleri Çizelge 4.10’da gösterilmiştir.

**Çizelge 4.6.** HPLC cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede bulunan PPD, HNQ miktarlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

Örnek Kaynağı	İstatistik	PPD (%)	HNQ (%)
ADANA	ORT ± SS	14.36 ± 4.04*	0.02 ± 0.02*
	MEDYAN	14.44	0.04
	[MİN-MAK]	[5.88-18.47]	[0.00-0.043]
ANKARA	ORT ± SS	20.56 ± 8.47*	0.26 ± 0.001*
	MEDYAN	17.66	0.17
	[MİN-MAK]	[13.04-32.27]	[0.12-0.63]
İSTANBUL	ORT ± SS	22.73 ± 18.09*	0.05 ± 0.02*
	MEDYAN	14.34	0.051
	[MİN-MAK]	[3.37-51.59]	[0.00 -8.13]
İZMİR	ORT ± SS	33.26 ± 8.26*	2.26 ± 5.62*
	MEDYAN	29.36	0.002
	[MİN-MAK]	[24.92-41.99]	[0.00-11.26]
MERSİN	ORT ± SS	18.50 ± 11.55*	20.48 ± 42.25*
	MEDYAN	18.50	0.12
	[MİN-MAK]	[5.37-27.17]	[0.046-88.2]

*n: 3, \*; p<0.005. SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Medyan: Orta değer, Min-Mak: Minimum- Maksimum Değer*

**Çizelge 4.7.** HPLC cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmedeki HNQ ve PPD miktarları

<b>Örnek Kaynağı</b>	<b>PPD Miktarı % (<math>\pm</math> SS)</b>	<b>HNQ Miktarı % (<math>\pm</math> SS)</b>
<b>Adana 1</b>	8.64 ( $\pm$ 0.76)	0.04 ( $\pm$ 0.10)
<b>Adana 2</b>	18.47 ( $\pm$ 1.41)	0.043 ( $\pm$ 0.001)
<b>Adana 3</b>	14.44 ( $\pm$ 1.55)	0.011 ( $\pm$ 0.001)
<b>Adana 4</b>	14.36 ( $\pm$ 0.28)	T.E
<b>Adana 5</b>	5.88 ( $\pm$ 1.69)	T.E
<b>TOPLAM ADANA</b>	14.36 ( $\pm$ 4.04)	0.02 ( $\pm$ 0.02)
<b>Ankara 1</b>	16.54 ( $\pm$ 0.56)	0.17 ( $\pm$ 0.001)
<b>Ankara 2</b>	32.27 ( $\pm$ 1.41)	0.12 ( $\pm$ 0.001)
<b>Ankara 3</b>	23.31 ( $\pm$ 1.55)	0.14 ( $\pm$ 0.405)
<b>Ankara 4</b>	13.04 ( $\pm$ 1.40)	0.63 ( $\pm$ 0.00)
<b>Ankara 5</b>	17.66 ( $\pm$ 1.41)	0.22 ( $\pm$ 0.001)
<b>TOPLAM ANKARA</b>	20.56 ( $\pm$ 8.47)	0.26 ( $\pm$ 0.244)
<b>İstanbul 1</b>	12.9 ( $\pm$ 1.41)	0.02 ( $\pm$ 0.001)
<b>İstanbul 2</b>	31.47 ( $\pm$ 1.55)	0.07 ( $\pm$ 0.0)
<b>İstanbul 3</b>	51.59 ( $\pm$ 0.14)	0.08 ( $\pm$ 0.007)
<b>İstanbul 4</b>	14.34 ( $\pm$ 1.56)	0.051 ( $\pm$ 0.01)
<b>İstanbul 5</b>	3.37 ( $\pm$ 1.41)	0.045 ( $\pm$ 0.00)
<b>TOPLAM İSTANBUL</b>	22.73 ( $\pm$ 18.09)	0.05 ( $\pm$ 0.02)
<b>İzmir 1</b>	41.86 ( $\pm$ 1.57)	T.E
<b>İzmir 2</b>	24.92 ( $\pm$ 2.13)	0.002 ( $\pm$ 0.01)
<b>İzmir 3</b>	29.36 ( $\pm$ 1.49)	11.26 ( $\pm$ 0.00)
<b>İzmir 4</b>	41.99 ( $\pm$ 1.41)	T.E
<b>İzmir 5</b>	28.16 ( $\pm$ 0.71)	0.027 ( $\pm$ 0.00)
<b>TOPLAM İZMİR</b>	33.26 ( $\pm$ 8.26)	2.26 ( $\pm$ 5.62)
<b>Mersin 1</b>	25.45 ( $\pm$ 1.43)	0.079 ( $\pm$ 0.001)
<b>Mersin 2</b>	7.36 ( $\pm$ 1.41)	88.2 ( $\pm$ 0.577)
<b>Mersin 3</b>	27.15 ( $\pm$ 1.41)	0.12 ( $\pm$ 0.001)
<b>Mersin 4</b>	5.37 ( $\pm$ 1.55)	13.94 ( $\pm$ 0.208)
<b>Mersin 5</b>	27.17 ( $\pm$ 1.41)	0.046 ( $\pm$ 0.001)
<b>TOPLAM MERSİN</b>	18.50 ( $\pm$ 11.55)	20.48 ( $\pm$ 42.25)

*n: 3, SS: Standart Sapma, T.E: Tespit Edilmemiştir.*

**Çizelge 4.8.** ICP-MS cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede bulunan toplam ağır metal miktarları

	<b>KOBALT</b> (ppm ± SS)	<b>NİKEL</b> (ppm ± SS)	<b>KURŞUN</b> (ppm ± SS)	<b>KROM</b> (ppm ± SS)
<b>Adana 1</b>	2.267 ± 0.001	1.832 ± 0.001	9.723 ± 0.001	61.450 ± 0.002
<b>Adana 2</b>	2.050 ± 0.001	1.703 ± 0.001	10.485 ± 0.001	49.400 ± 0.001
<b>Adana 3</b>	2.205 ± 0.001	1.195 ± 0.001	9.913 ± 0.001	54.600 ± 0.002
<b>Adana 4</b>	0.863 ± 0.001	1.016 ± 0.010	5.485 ± 0.002	47.475 ± 0.002
<b>Adana 5</b>	2.035 ± 0.001	1.294 ± 0.001	10.203 ± 0.002	48.525 ± 0.001
<b>Ankara 1</b>	2.015 ± 0.001	2.062 ± 0.001	9.025 ± 0.002	59.625 ± 0.001
<b>Ankara 2</b>	2.111 ± 0.001	0.884 ± 0.001	11.260 ± 0.002	56.330 ± 0.571
<b>Ankara 3</b>	4.358 ± 0.001	2.431 ± 0.001	29.300 ± 0.001	68.175 ± 0.002
<b>Ankara 4</b>	4.583 ± 0.001	2.884 ± 0.001	28.425 ± 0.001	99.250 ± 0.002
<b>Ankara 5</b>	2.264 ± 0.002	2.832 ± 0.010	10.398 ± 0.002	101.57 ± 0.001
<b>İstanbul 1</b>	0.129 ± 0.001	2.543 ± 0.001	7.278 ± 0.002	82.175 ± 0.001
<b>İstanbul 2</b>	0.174 ± 0.002	2.357 ± 0.001	7.063 ± 0.001	54.975 ± 0.002
<b>İstanbul 3</b>	0.893 ± 0.002	0.596 ± 0.001	5.983 ± 0.001	47.055 ± 0.002
<b>İstanbul 4</b>	1.603 ± 0.002	3.657 ± 0.001	7.440 ± 0.002	91.575 ± 0.001
<b>İstanbul 5</b>	0.938 ± 0.002	1.362 ± 0.001	5.698 ± 0.002	58.400 ± 0.001
<b>İzmir 1</b>	0.974 ± 0.001	1.056 ± 0.001	7.095 ± 0.002	54.800 ± 0.002
<b>İzmir 2</b>	1.061 ± 0.001	1.312 ± 0.001	6.145 ± 0.001	52.300 ± 0.001
<b>İzmir 3</b>	1.012 ± 0.001	1.097 ± 0.001	8.180 ± 0.003	57.075 ± 0.002
<b>İzmir 4</b>	1.008 ± 0.002	0.914 ± 0.001	6.705 ± 0.002	54.500 ± 0.002
<b>İzmir 5</b>	1.150 ± 0.001	1.285 ± 0.001	7.318 ± 0.002	57.575 ± 0.001
<b>Mersin 1</b>	0.626 ± 0.002	1.900 ± 0.001	1.864 ± 0.002	6.440 ± 0.001
<b>Mersin 2</b>	0.961 ± 0.001	3.058 ± 0.001	1.516 ± 0.001	116.14 ± 0.002
<b>Mersin 3</b>	0.115 ± 0.001	0.541 ± 0.001	0.930 ± 0.003	T.E.
<b>Mersin 4</b>	0.272 ± 0.002	1.463 ± 0.001	1.400 ± 0.002	15.840 ± 0.001
<b>Mersin 5</b>	0.244 ± 0.002	1.560 ± 0.001	2.238 ± 0.002	36.600 ± 0.002

*n: 3,ppm: part pert million, SS: Standart Sapma T.E: Tespit Edilmemiştir.*

**Çizelge 4.9.** ICP-MS cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede yer alan ve suya geçen ağır metal miktarları

	<b>KOBALT</b> (ppb ± SS)	<b>NİKEL</b> (ppb ± SS)	<b>KURŞUN</b> (ppb ± SS)	<b>KROM</b> (ppb ± SS)
<b>Adana 1</b>	0.177 ± 0.001	0.231 ± 0.001	0.493 ± 0.007	0.330 ± 0.002
<b>Adana 2</b>	0.200 ± 0.001	0.359 ± 0.001	0.688 ± 0.001	0.172 ± 0.001
<b>Adana 3</b>	0.169 ± 0.002	0.595 ± 0.001	1.001 ± 0.001	0.250 ± 0.004
<b>Adana 4</b>	0.171 ± 0.001	0.421 ± 0.002	0.538 ± 0.001	0.196 ± 0.002
<b>Adana 5</b>	0.205 ± 0.004	0.473 ± 0.003	0.606 ± 0.001	0.200 ± 0.003
<b>Ankara 1</b>	0.166 ± 0.001	0.509 ± 0.001	0.656 ± 0.001	0.172 ± 0.001
<b>Ankara 2</b>	0.154 ± 0.003	0.370 ± 0.002	0.577 ± 0.002	0.194 ± 0.002
<b>Ankara 3</b>	0.175 ± 0.001	0.520 ± 0	0.540 ± 0.003	0.247 ± 0.001
<b>Ankara 4</b>	0.167 ± 0.002	0.316 ± 0.002	0.603 ± 0.001	0.227 ± 0.001
<b>Ankara 5</b>	0.172 ± 0.002	0.287 ± 0.002	0.538 ± 0.002	0.237 ± 0.002
<b>İstanbul 1</b>	0.171 ± 0.001	0.527 ± 0.002	0.656 ± 0.002	0.176 ± 0.001
<b>İstanbul 2</b>	0.150 ± 0.002	0.262 ± 0.002	0.565 ± 0.003	0.101 ± 0.001
<b>İstanbul 3</b>	0.123 ± 0.002	0.230 ± 0.002	0.606 ± 0.002	0.207 ± 0.002
<b>İstanbul 4</b>	0.165 ± 0.004	0.503 ± 0.001	0.572 ± 0.001	0.149 ± 0.002
<b>İstanbul 5</b>	0.123 ± 0.002	0.142 ± 0	0.504 ± 0.002	0.018 ± 0.001
<b>İzmir 1</b>	0.159 ± 0.001	0.463 ± 0.001	0.670 ± 0.001	0.290 ± 0.001
<b>İzmir 2</b>	0.168 ± 0.001	0.466 ± 0.002	0.637 ± 0.001	0.773 ± 0.002
<b>İzmir 3</b>	0.150 ± 0.003	0.383 ± 0.002	0.667 ± 0.002	0.247 ± 0.001
<b>İzmir 4</b>	0.139 ± 0.001	0.580 ± 0.002	0.680 ± 0.001	0.417 ± 0.001
<b>İzmir 5</b>	0.148 ± 0.001	0.212 ± 0.160	0.536 ± 0.001	0.173 ± 0.003
<b>Mersin 1</b>	0.152 ± 0.003	0.272 ± 0.002	0.521 ± 0.002	0.224 ± 0.002
<b>Mersin 2</b>	0.163 ± 0.001	0.755 ± 0.003	0.713 ± 0.002	0.245 ± 0.001
<b>Mersin 3</b>	0.150 ± 0.002	0.242 ± 0.002	0.520 ± 0.002	0.181 ± 0.001
<b>Mersin 4</b>	0.130 ± 0.002	0.141 ± 0.002	0.479 ± 0.001	0.130 ± 0.003
<b>Mersin 5</b>	0.127 ± 0.002	0.204 ± 0.004	0.541 ± 0.001	0.117 ± 0.003

*n: 3, ppb: part per billion, SS: Standart Sapma, T.E: Tespit Edilmemiştir.*

**Çizelge 4.10.** ICP-MS cihazı ile belirlenen, kına tipi geçici dövmede bulunan toplam ve suya geçen ağır metal miktarlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

		KOBALT		NİKEL		KURŞUN		KROM	
		A	B	A	B	A	B	A	B
ADANA	ORT ± SS	0.18 ± 0.02*	1.49 ± 0.87*	0.42 ± 0.13	1.40 ± 0.35	0.67 ± 0.20	9.16 ± 2.08*	0.23 ± 0.06	52.29 ± 5.81
	MEDYAN	0.17	2.03	0.42	1.29	0.61	9.91	0.20	49.40
	[MİN-MAK]	[0.17-0.21]	[0.27-2.21]	[0.23-0.59]	[1.01-1.83]	[0.49-1.0]	[5.49-10.49]	[0.17-0.33]	[47.48 -61.46]
ANKARA	ORT ± SS	0.16 ± 0.01*	3.11 ± 1.35*	0.40 ± 0.11	2.22 ± 0.82	0.58 ± 0.05	17.68 ± 0.24*	0.22 ± 0.03	76.99 ± 21.83
	MEDYAN	0.17	2.26	0.37	2.43	0.57	11.26	0.23	68.18
	[MİN-MAK]	[0.15-0.18]	[2.02-4.58]	[0.29-0.52]	[0.88-2.88]	[0.54-0.66]	[9.03-29.30]	[0.17-0.24]	[56.33-101.5]
İSTANBUL	ORT ± SS	0.15 ± 0.02*	0.75 ± 0.61*	0.33 ± 0.17	2.10 ± 1.17	0.58 ± 0.06	6.69 ± 0.80*	0.16 ± 0.04	66.83 ± 19.04
	MEDYAN	0.15	0.89	0.26	2.36	0.57	7.06	0.16	58.40
	[MİN-MAK]	[0.12-0.17]	[0.13-1.60]	[0.14-0.53]	[0.60-3.66]	[0.50-0.66]	[5.70-7.44]	[0.10-0.21]	[47.05-91.57]
İZMİR	ORT ± SS	0.15 ± 0.01*	1.04 ± 0.07*	0.42 ± 0.14	1.13 ± 0.17	0.64 ± 0.06	7.09 ± 0.76*	0.38 ± 0.24	55.25 ± 2.13
	MEDYAN	0.15	1.01	0.46	1.09	0.67	7.09	0.29	54.80
	[MİN-MAK]	[0.14-0.17]	[0.97-1.15]	[0.21-0.58]	[0.91-1.31]	[0.54-0.68]	[6.15-8.18]	[0.17-0.77]	[52.30-57.58]
MERSİN	ORT ± SS	0.14 ± 0.02*	0.44 ± 0.35*	0.32 ± 0.25	1.70 ± 0.91	0.55 ± 0.09	1.59 ± 0.49*	0.18 ± 0.06	35.00 ± 47.42
	MEDYAN	0.15	0.27	0.24	1.56	0.52	1.52	0.1810	15.84
	[MİN-MAK]	[0.13-0.16]	[0.12-0.96]	[0.14-0.75]	[0.54-3.05]	[0.48-0.71]	[0.93-2.24]	[0.12-0.25]	[0.00-116.14]

n: 3, \*; p<0.005. SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Medyan: Orta değer, Min-Mak: Minimum- Maksimum Değer

A: Kına tipi geçici dövmede bulunan ve suya geçen ağır metal miktarları (µg/kg)

B: Kına tipi geçici dövmede bulunan toplam ağır metal miktarları(mg/kg)



## 5. TARTIŞMA

Günümüzde kına tipi geçici dövmelelere olan ilgi yetişkin ve gençlerde gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle tatil bölgelerinde yazlık tatilciler tarafından kına tipi geçici dövme yaptıranların sayısı gitgide artmaktadır. Afrika ve Hint Okyanusunun sahil bölgelerinde olmak üzere Türkiye'nin de sahil bölgelerinde kına tipi geçici dövme çok sık karşımıza çıkmaktadır. Kına yaprakları tahriş edici bir molekül olan naftakinon içermesine rağmen günümüzde saç boyası olarak ve deri süslemelerinde geniş kullanımı olduğu bilinmektedir. Bu kullanım koşullarında mesleki maruziyet nedeniyle temas alerjisi raporlarına rastlanmaktadır (58). Saf kınanın neden olduğu alerjik reaksiyonlar çok azdır. Kınanın, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzim eksikliği olan bireylerde perkütan uygulamasının eritrositlerde hemolize neden olduğu bildirilmektedir (62). Bununla ilgili bir vaka raporunda 7 yaşında bir erkek çocuğun vücudunun yaklaşık %50'sine, pişiği önlemek ve kozmetik amaçlarla topikal olarak kına uygulanmıştır. Uygulanmasıyla 29 saat içinde letarji ve solgunluk geliştiği görülmüştür. Bu vaka ile kınanın perkütan absorpsiyonunun artmış olduğu ortaya çıkmaktadır (62). Başka bir vakada G6PD eksikliği olan iki kardeşin tüm vücuduna deri lezyonlarını tedavi etmek amacıyla topikal olarak kına uygulanmasıyla ise, kardeşlerden birinde hemolitik anemi gelişirken, diğersinin öldüğü gösterilmiştir (61). Kına tipi geçici dövme karışımlarına PPD eklenmesi sonucu alerjik kontak dermatit riskinin ve hassasiyetin arttığına dair çok sayıda vaka rapor edilmiştir (70-75).

Saç boyalarındaki PPD maruziyeti, geçici dövme gibi diğer kaynaklardaki PPD maruziyetinden daha az duyarlaştırıcıdır. Çünkü saç boyasının içine katılan içerikler özellikle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> PPD'nin oksidasyon hızını arttırarak duyarlaştırıcılığını azaltmaktadır. PPD eklenmiş kına tipi dövmelelerde duyarlaştırıcılığı, eklenen PPD'nin yüksek konsantrasyonu, kına tipi geçici dövmenin kılsız deride uzun süre uygulanması, değişik yağ ve çözücülerin kullanılması ve ultraviyole gibi etkenler arttırmaktadır. Avrupa popülasyonundaki PPD hassasiyet prevalansı %0.1 ile %1 arasında bulunmuştur (68). Ayrıca PPD'nin yanında nikel, kobalt, krom, kurşun ve civa gibi ağır metal kirlilikleri dövme karışımlarında bulunabilmektedir ve bu ağır metallerin de güçlü kontak alerjenler olup kontak dermatite yol açtığı gösterilmiştir (69).

Bununla ilgili olarak FDA, bir bitki türü olan kınanın sadece saç boyasında renklendirici olarak kullanılmasını onaylamış, Mehndi olarak bilinen ve içerisinde PPD gibi izin verilmeyen maddelerin de yer aldığı vücut dekorasyon işleminde olduğu gibi kınanın, cilde doğrudan uygulanmasının uygun olmadığını belirtmiştir. PPD maddesinin sadece saç boyalarında %6 oranında kullanılmasına izin vermiştir (4). SCCP’de sunulan bilgilerde kınanın saç boyası olarak güvenli kullanımını değerlendirmek için bilgilerinin özellikle genotoksisite açısından yetersiz olduğu düşünülmüştür. Geleneksel ve güncel olarak kullanımda olan kınanın bir vücut boyası olarak kullanımının güvenilirliği henüz değerlendirilmemiştir (5). AB’nin yayınladığı direktife benzer bir direktif Yeni Zelanda tarafından da yayınlamıştır. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı saç boyalarının alerjik reaksiyona neden olabileceğini, yüzünüzde bir kızarıklık veya hassasiyet varsa, saç deriniz tahriş olmuş veya zarar görmüş ise, saç boyaları nedeniyle daha önce bir reaksiyon yaşanmışsa, daha önce geçici “kara kına” reaksiyonu yaşanmışsa saçın boyanmaması gerektiğini, geçici “kara kına” dövmesinin alerji riskini artırabildiğini, 16 yaşın altındaki kişilerin kullanımına uygun olmadığını belirtilmiş olmasına rağmen kına tipi geçici dövmelemlerin ülke içerisinde kullanımına ilişkin bir düzenleme yayınlanmamıştır (6).

2003 yılında, Kanada Sağlık Örgütü, PPD içeren "kara kına" olarak adlandırılan ve yapıştırılan dövmelemler için vatandaşları uyarmıştır. Buna bağlı olarak Gıda ve İlaç Yasası Bölüm 16’ya göre kına tipi geçici dövmelemler de dahil olmak üzere tüketiciye zarar verecek kozmetik ürünlerin çoğunun pazarlarda, fuarlarda, eğlence parklarında ve esnaf tarafından satılması, uygulanması engellenmiştir (75). Sayıları hızla artan raporlar ile Amerikan Kontak Dermatit Derneği (ACDS), PPD maddesine olan toplumsal farkındalığı arttırmak ve ortaya çıkan maruziyet modelleri ile kamu bilincini oluşturmak adına PPD maddesine "2006 Yılıının Alerjeni" unvanını vermiştir (9). 2008 yılında, ACDS ve Amerikan Dermatoloji Akademisi, ortak bir girişim yaparak, sağlık danışma uyarısı yayınlamıştır. Bu uyarıdan sonra New Jersey, "kara kına" dövme almak veya yaptırmak isteyen çocuklar için ebeveyn onayı şart koşmuştur. Oklahoma, kına dövme sanatçıları için lisans mevzuatı tanıtmış ve Florida Sağlık Bölümü ise "kara kına" kullanımı ile ilgili bir tüketici danışma hattı geliştirerek "kara kına" dövme uygulamasının raporlarının inceleneceğini belirtmiştir. Ayrıca, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), PPD maddesini bir alerjen olarak listelemiştir (76).

Kına tipi geçici dövme yapıldıktan kısa süre sonra geçtiği için zarar vermediği düşünülse de, küçük çocuklarda hafif egzama ve kalıcı hipopigmentasyon büllöz reaksiyonlara sebep olduğu bildirilen yüzlerce rapor vardır (76). O raporlardan bazıları incelendiğinde; 17 yaşındaki bir genç kız bilinmeyen bir saç boyası ile saçını boyamış, yüz şişmesi ve kafa derisinde soyulmalar meydana geldiği bildirilmiştir. Genç kızın öyküsüne bakıldığı zaman 10 yaşında iken sağ koluna geçici kına tipi dövme yaptırmış olduğu ve kolunda veziküler dermatit geliştiği görülmüştür. Yama testi uygulanan genç kız PPD maddesine karşı pozitif sonuç vermiştir (77). 44 yaşındaki yaşlı hasta kaşlarını ve kirpiklerini RefectoCil (PPD içeren bir ürün) ile ilk defa boyadıktan sonra, 24 saat içinde hastada ödem ve yaygın veziküler dermatit gelişmiştir. Yapılan sorgu sırasında 9 yıl önce sağ koluna dövme yaptırdığı öğrenilmiştir. Yama testi uygulanan yaşlı hasta PPD maddesine karşı pozitif sonuç vermiştir (77). 9 yaşındaki erkek çocuk sol kolunun ön tarafında, deride eritematöz püskürme vakası ile hastaneye başvurmuş ve lezyonun başlama yerine yaklaşık 10 gün önce bir plaj sanatçısı tarafından geçici kına tipi dövme uygulattığı ortaya çıkmıştır. Yama testi uygulanan çocuk PPD maddesine karşı pozitif sonuç vermiştir (67). Doğu Afrika'da 42 yaşındaki, HIV-pozitif olan bir kadın kollarında, ellerinde yaklaşık 3 cm boyunda kaşıntı, eritem ve şişme ile sağlık merkezine başvurmaktadır. Bu şikâyetler kadının siyah kına uygulamasından 1 gün sonra ortaya çıkmıştır. Yama testi uygulanan kadın saç boyasında ve siyah kınada yer alan PPD maddesine karşı pozitif sonuç vermiştir (78). Rapor edilen bu olgulardan da anlaşılacağı gibi PPD, alerjik kontak dermatite sebep olduğu bilinen hassaslaştırıcı bir maddedir.

Kang ve ark.'nın 2006 yılında kına tipi geçici dövmelemlerde HPLC ve atomik absorpsiyon cihazı (AAS) ile yaptıkları çalışmada PPD konstrasyonu %0.25-2.35 aralığında, nikel konstrasyonu 2.5-3.6 ppm aralığında, kobalt konstrasyonu 2.96-3.54 ppm aralığında tespit edilmiştir (8). Almeida ve ark.'nın 2011 yılında farklı ülkelerden topladıkları kına tipi geçici dövmelemlerde HPLC cihazı ile yaptıkları çalışmada HNQ konstrasyonunu %0.21-2.27 aralığında tespit ederken PPD konstrasyonunu %1-64 aralığında tespit etmişlerdir (7). Al-Suwaidi ve ark.'nın 2010 yılında topladıkları kına tipi geçici dövmelemler üzerinde HPLC cihazı ile yaptıkları çalışmada PPD konstrasyonu %0.8-29.5 arasında değişmektedir (79). Seyedzadeh ve ark.'nın 2007 yılında kına ile

ilgili yaptıkları *in vitro* çalışmalar sonucunda HNQ'nun oksidatif hemolize yol açan bir ajan olduğunu göstermişlerdir (80).

Bizim çalışmamızda kına tipi geçici dövme örneklerinde PPD, HNQ ve ağır metal analizi yapmak için, kına tipi geçici dövmenin çok kullanıldığı düşünülen 5 büyük şehirden, her şehirdeki farklı 5 adet dövmeciden, toplamda 25 adet dövme örneği toplanmıştır. Dövmeciler, kına tipi geçici dövme tipi olan siyah kınayı elde etmek için kına taşı, siyah toz saç boyası ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kullandıklarını ifade etmişlerdir. Kına tipi geçici dövme elde etmek için, bir miktar kına taşını rendelediklerini, içerisine kesin olmayan ölçülerde bir miktar siyah toz saç boyası ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklediklerini ve bu karışımı sakız kıvamına gelene kadar karıştırdıklarını ifade etmişlerdir. Dövme örneğine eklenen saç boyasını ise aktarlarda yer alan toz saç boyalarından temin ettiklerini belirtmişlerdir. Kına tipi geçici dövme içerisinde bulunan Lawsone ve ağır metal miktarlarını, dövmenin yapımında eklenen kına taşı miktarı, PPD miktarını ise eklenen toz saç boyasının miktarı etkilemektedir. Her dövmeci eklediği kına taşı ve toz saç boyası miktarlandırmasını, belirli bir ölçüğe dayandırmadan kendine özgü yaptığı için kına tipi geçici dövmenin içerisinde yer alan HNQ, PPD ve dolayısıyla ağır metal miktarları da değişmektedir.

Çalışmamızda HPLC cihazı ile PPD ve HNQ miktarlandırılmasının yanı sıra ICP-MS cihazı ile de kobalt, nikel, krom ve kurşun ağır metallerinin miktarlandırılması yapılmıştır. Ağır metal miktarlandırması için ICP-MS cihazı yerine AAS cihazı da kullanılabilirdi fakat birden fazla elementin analizinin aynı anda yapılabilmesinden, dedeksiyon limitinin daha fazla olmasından ve daha hassas ölçümler yapılabilmesinden olmasından dolayı ICP-MS cihazı, AAS cihazından daha üstündür. Bu sebeplerden dolayı ICP-MS cihazı ile çalışılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda toplanan dövme örneklerinde PPD ve HNQ'ya göre şehirlerarası anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir (p=0.008). Örneklerdeki PPD miktarlarının tamamı, LOD değerinin üzerinde olup miktarları %3.37-51.59 arasında değişmektedir. En fazla PPD içeren İstanbul 3 örneğidir. SCCP regülasyonunda, PPD maddesinin sadece saç boyasında %6 oranında bulunmasına izin verilirken çalışmamızda yer alan kına tipi geçici dövme örneklerinin tamamında PPD tespit edilmiştir.

**Çizelge 5.1.** PPD'nin regülasyon değeri, bulunan en yüksek değeri ile çalışma değerlerinin karşılaştırılması

<b>PPD</b>	<b>Genel</b>	<b>Şehirlerarası</b>
%6* >	3	0
%6* <	22	5
%64** <	0	0

\*Regülasyonda saç boyalarında izin verilen maksimum değer , \*\* Yapılan çalışmalarda bulunan maksimum değer

PPD miktarı örneklerimizden 3 tanesinde (%12) regülasyonda saç boyalarında kullanılmasına izin verilen miktarın altında yer alırken, 22 tanesi (%88) bu miktarın üstünde yer almaktadır. Şehirlerarası olarak incelediğimiz zaman PPD için en yüksek değer İzmir (%33.26) şehrinde iken en düşük değer Adana'da (%14.36) yer alırken bütün değerler, regülasyonda izin verilen değerlerin üzerindedir.

**Çizelge 5.2.** HNQ'nun regülasyon değeri ile çalışma değerlerinin karşılaştırılması

<b>HNQ</b>	<b>Genel</b>	<b>Şehirlerarası</b>
%2* >	20	3
%2* <	5	2

\*Regülasyona göre kınada bulunan Lawsone miktarı

HNQ miktarlarında ise LOD değerinin altında kalan değer yok iken tespit edilemeyen yani HNQ olmayan dövme örnekleri vardır. HNQ miktarları %0.002-88.2 arasında değişirken en fazla HNQ içeren, Mersin 2 örneğidir. SCCP regülasyonuna göre bir kına örneğinde, etken maddesi olan HNQ'nun % 2 oranında yer alması gerekmektedir. Örneklerimizin, 4 tanesinde (%16) HNQ tespit edilememiş iken 5 tanesi (%12) regülasyon değerinin üzerinde, 16 tanesi (%72) regülasyon değerinin altında HNQ miktarı içermektedir. Şehirlerarası olarak incelediğimiz zaman HNQ için en yüksek değer Mersin (%20.48) iken en düşük değer Adana'da (0.02) yer almaktadır. Bu sonuçlara göre kına tipi geçici dövme örneklerine en çok PPD, İzmir'de eklenirken dövmede kınanın en çok bulunduğu şehir Mersin'dir.

ICP-MS cihazı ile belirlenen ve kınada bulunan toplam ağır metal miktarlarına genel olarak baktığımız zaman ise kobalt miktarı 0.115-4.583 ppm arasında değiştiğini en düşük örneğin Mersin 3, en yüksek örneğin Ankara 4 olduğunu görmekteyiz. Nikel miktarının 0.541–2.884 ppm arasında değiştiğini, en düşük örneğin Mersin 3, en yüksek örneğin Ankara 4 olduğunu görmekteyiz. Kurşun miktarının 0.930-11.260 ppm arasında değiştiğini en düşük örneğin Mersin 3, en yüksek örneğin Ankara 2 olduğunu görmekteyiz. Krom miktarının 6.440-116.140 ppm arasında değiştiğini en düşük örneğin Mersin 4 en yüksek örneğin Mersin 2 olduğunu görmekteyiz. Dövme örneklerinde bulunan bütün ağır metal miktarlarının LOD değerlerinin üzerinde olduğunu görmekteyiz. Bu sonuçlardan yola çıkarak Ankara 4 örneğinde yer alan kobalt ve nikel ağır metal miktarlarının diğer örneklere göre fazla olduğunu söyleyebiliriz. Mersin 3 örneği diğer dövme örneklerine kıyasla en düşük miktarda kobalt, nikel, kurşun miktarına sahip olup, krom ağır metali içermemektedir. Dövme örneklerinde bulunan toplam ağır metal miktarlarını şehirlerarası olarak inceleyecek olursak, kobalt ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Ankara (3.11 ppm) iken en düşük bulunduğu şehir Mersin (0.44 ppm), nikel ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Ankara (2.22 ppm) iken en düşük bulunduğu şehir İzmir (1.13 ppm), kurşun ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Ankara (17.68 ppm) iken en düşük bulunduğu şehir Mersin (1.59 ppm), krom ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Ankara (76.99 ppm) iken en düşük bulunduğu şehir Mersin'dir (35.00 ppm). Bu değerlere göre dövme örneklerinde bulunan toplam ağır metal miktarının en fazla bulunduğu şehir Ankara'dır.

**Çizelge 5.3.** Ağır metal miktarlarının regülasyon değerleri ile çalışma değerlerinin karşılaştırılması

<b>Ağır Metal</b>	<b>Regülasyon Değeri (ppm)</b>	<b>Genel</b>	<b>Şehirlerarası</b>
<b>Nikel</b>	8.06<	0	0
	8.06>	25	5
<b>Kurşun</b>	1.04<	24	5
	1.04>	1	0
<b>Krom</b>	9.4<	23	5
	9.4>	2	0

SCCP regülasyonuna göre kınada yer alan ağır metal miktarlarından kurşun miktarı 1.04 ppm, krom miktarı 9.4 ppm, nikel miktarı 8.06 ppm olarak yer alırken kobalt miktarı yer almamaktadır. Regülasyonda yer alan ağır metal miktarları ile örneklerimizde bulunan ağır metal miktarlarını kıyaslamak olursak, kurşun değerinin 1 tanesi (%4) ve krom değerlerinin sadece 1 tanesi (%1) regülasyonun altında, nikel değerlerinin tamamı (%100) regülasyon değerinin altında yer alırken regülasyonda kobalta dair bir veri bulunmadığı için karşılaştırma yapılamamaktadır. Dövme örneklerinde bulunan toplam ağır metal miktarlarını şehirlerarası olarak inceleyecek olursak, ağır metal değerlerinden krom ve kurşun miktarları regülasyonda bulunan ağır metal miktarlarının üzerinde bulunurken nikel miktarı altında yer almaktadır.

ICP-MS cihazı ile belirlenen diğer analiz olan dövme örneğinden suya geçen ağır metal miktarlarına genel olarak baktığımız zaman ise kobalt miktarı 0.123-0.205 ppb arasında değiştiğini en düşük örneğin İstanbul 3, en yüksek örneğin Adana 5 olduğunu görmekteyiz. Nikel miktarının 0.141-0.755 ppb arasında değiştiğini, en düşük örneğin Mersin 4. en yüksek örneğin Mersin 2 olduğunu görmekteyiz. Kurşun miktarının 0.479-1.001 ppb arasında değiştiğini en düşük örneğin Mersin 4. en yüksek örneğin Adana 3 olduğunu görmekteyiz. Krom miktarının 0.101-0.773 ppb arasında değiştiğini en düşük örneğin İstanbul 2. en yüksek örneğin İzmir 2 olduğunu görmekteyiz. Bu sonuçlardan yola çıkarak Mersin 4 örneğinde yer alan ve suya geçen kobalt, nikel ağır metal miktarlarının diğer örneklere göre fazla olduğunu söyleyebiliriz. Bütün örneklerdeki suya geçen ağır metal miktarları LOD'ye göre anlamlı olup LOD değerinin üzerindedir.

Dövme örneklerinden suya geçen ağır metal miktarlarını şehirlerarası olarak inceleyecek olursak kobalt ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Adana (0.18 ppb) iken en düşük bulunduğu şehir Mersin (0.14 ppb), nikel ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Adana (0.42 ppb) iken en düşük bulunduğu şehir Mersin (0.32 ppb), kurşun ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir Adana (0.67 ppb) iken en düşük bulunduğu şehir Mersin (0.55 ppb), krom ağır metalinin en yüksek bulunduğu şehir İzmir (0.38 ppb) iken en düşük bulunduğu şehir İstanbul'dur (0.16 ppb). Bu değerlere göre dövme örneklerinde bulunan toplam ağır metal miktarının en fazla bulunduğu şehir Ankara'dır. Dövme örneklerinde bulunan ağır metal miktarlarına baktığımız zaman dövme de bulunan toplam kobalt ( $p < 0.0001$ ) ve kurşun ( $p = 0.001$ ) miktarlarında ve

dövme örneğinden suya geçen kobalt ( $p=0.003$ ) miktarında şehirlerarası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda yer alan maksimum PPD değeri, Almeida ve ark.'nın 2011 yılında yaptığı çalışmada yer alan maksimum PPD değerlerinin altında yer alırken, Kang ve ark. 2006 ile Al-Suwaidi ve ark.'nın 2010'da yaptığı çalışmada yer alan maksimum PPD değerinden yüksektir. Çalışmamızda yer alan maksimum HNQ değeri ise Almeida ve ark.'nın yaptığı çalışmada yer alan maksimum HNQ değerinden yüksektir. Kang ve ark.'nın yaptığı çalışmada yer alan kobalt konstrasyonu, çalışmamızdaki kobalt konstrasyonundan düşük iken, nikel konstrasyonu, çalışmamızdaki nikel konstrasyonundan yüksektir.

Sonuç olarak yapılan çalışma ile dövmecilerde, kına tipi geçici dövme veya Hint kınası olarak yapılan dövme örneklerinde yer alan PPD, HNQ ve ağır metal miktarları verilmiş ve yorumlanmıştır. Amerika başta olmak üzere Avrupa ülkelerinde de kına tipi geçici dövmelerin yapılmasına dair bir yasal düzenleme yer alır iken Türkiye'de bununla ilgili bir yasal düzenleme bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışma, Türkiye'deki 5 şehirde kullanılan kına tipi geçici dövmelerin içerik ve ağır metal miktarlarının gösterilmesi açısından ilk olma özelliği taşımaktadır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Doğal kınanın alerjik potansiyeli çok düşüktür. Kınanın boyar maddesi olan Lawsone'un hemoliotik özelliği nedeniyle, G6PD enzim eksikliği olduğu bilinen tüm yetişkin ve çocuklarda saf kınanın kullanılmasına izin verilmemelidir. Alerji potansiyelini doğal kınaya eklenen PPD maddesi yaratmaktadır. Çocuklar, alerjik bir bünyeye sahip olan insanlar, daha öncesinde saç boyatan veya dövme yaptıranlar insanlar risk altındadır. Tüketicilere siyah kına tipi geçici dövme yaptırmadan önce yama testi yaptırması önerilmelidir. Özellikle çocuklarda siyah kına tipi geçici dövme yaptırılmasından kaçınılmalıdır. Geçici dövmelerde kullanılan siyah kınanın ürün kalitesi ve güvenliği konusunda etiket bilgilerinin bulunması ve tüketicinin bu konuda bilgilendirilmesi önemlidir. Siyah kına satılan veya geçici dövme uygulaması yapılan yerlerin yasal düzenlemelere tabi tutulması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Kaymak Y, Tırnaksız F.** Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkiler. *Dermatose*, **2007**; 6(1): 39-48.
2. **De Groot AC, White IR.** Cosmetics and skin care products. Textbook of contact dermatitis. 3<sup>rd</sup> Ed., Berlin: Springer-Verlag, **2001**; 661-685.
3. **Kazandjieva J, Grozdev I, Tsankov N.** Temporary henna tattoos. *Clinics in Dermatology*, 2007; 25: 383–387.
4. U.S. Food and Drug Administration: Cosmetics. Erişim: <http://www.fda.gov/cosmetics/productandingredientsafety/productinformation/ucm108569.htm>  
Erişim tarihi: 06.10.2014
5. European Commission Health and Consumer Protection on Directorate-General, Scientific Committee on Consumer Products (SSCP). Opinion on *Lawsonia inermis* (Henna). COLIPA N° C169, **2005**.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kozmetik Yönetmeliği, Sayı: 26317, **12.10.2006**. Erişim: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-472/kozmetik-yonetmeliği.html> Erişim Tarihi: 12.06.2014
7. **Almeida PJ, Borrego L, Pulido-Melian E, Gonzalez-Diaz O.** Quantification of p-phenylenediamine and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone in henna tattoos. *Contact Dermatitis*, **2011**; 66, 33–37.
8. **Kang IJ, Lee MH.** Quantification of para-phenylenediamine and heavy metals in henna dye. *Contact Dermatitis* **2006**; 55: 26–29.
9. **DeLeo VA.** Contact allergen of the year: p-Phenylenediamine. *Dermatitis*. **2006**; 17(2): 53–55.
10. **Pauwels M, Rogiers V.** Safety evaluation of cosmetics in the EU reality and challenges for the toxicologist. *Toxicology Letters*, **2004**; 151: 7–17.
11. **Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H.** Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2010**; 243: 239–259.
12. **Ulutas OK.** Avrupa Birliğinde Kozmetik Ürünlerin Güvenlilik Yönünden Değerlendirilmeleri ve Toksikologlar için Yeni Açılımlar. *Toksikoloji Bülteni*. **2006**; 26: 5-7.
13. European Commission Health and Consumers Cosmetics CosIng, 93/35/EEC, **1993**.

14. European Commission Health and Consumers Cosmetics CosIng, 2003/15/EC, **2003**.
15. US Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition Cosmetics. FDA Policy and Authority. Erişim: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/cos-pol.html>. Erişim Tarihi: 20.11.2014.
16. Food and Drug Administration. Final Rule Declaring Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids Adulterated Because They Present an Unreasonable Risk. FDA, **2004**; 69(28): 6787-6854.
17. The Cosmetic Ingredient Review. 2007. Erişim: at: <http://www.cir-safety.org/> Erişim Tarihi: 20.11.2014
18. Ministry of Health Labor and Welfare Tokyo, Japan. Erişim: <http://www.mhlw.go.jp/english/links/index.html>. Erişim Tarihi: 20.11.2014.
19. **Rogiers V.** Example of a framework for a technical information file of a cosmetic product. Safety Assessment of Cosmetics in the EU. Training Course. Vrije Universiteit Brussel, Brussels, **2001**: 79–101.
20. **Masson P.** The contribution of the European Cosmetics Directive towards international harmonization: impact on the evaluation of safety and efficacy. Cosmetics: Controlled Efficacy Studies and Regulation. Springer-Verlag, Berlin, **1999**: 20–35.
21. **Rogiers V.** Training product safety assessors. In: Clark, D.G., Lisansky, S.G., Macmillan, R. (Eds.), Proceedings of the Second International Scientific Conference organized by the European Scientific Cosmetic Industry, Brussels, Belgium. CPL Scientific Publishing Services Ltd., Berkshire, UK, **1999**: 100–106.
22. **Nater J, De Groot AC.** Side effects of cosmetics. In: Nater, J, De Groot A.C. (Eds.), Unwanted Effects of Cosmetics and Drugs Used in Dermatology. Elsevier, Amsterdam, 1985: 282–388.
23. **Serdaroğlu F.** Erişim: [http://www.kozmetikcerrahi.com/estetik\\_dovme.htm](http://www.kozmetikcerrahi.com/estetik_dovme.htm) Erişim tarihi: 06.01.14.
24. Dövmenin Tarihçesi. Erişim: <http://www.dovmetattoo.net/dovmenin-tarihcesi.html>. Erişim tarihi: 06.01.14.
25. **Harp BB,** Tattoos and Permanent Makeup. U.S. Food and Drug Administration, **2011**.
26. **Al-Omar MA.** Effects of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, a natural dye of henna, on aldehyde oxidase activity in guinea pig liver. *J. of Med. Sci.*, **2005**; 5(3):163-168.
27. **Kirkland D, Marzin D.** An assesment of the genotoxicity of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, the natural dye ingredient of henna. *Mutation Research*, **2003**; 537: 183-199.

28. **Al-Suwaidi A, Ahmed H.** Determination of *para*-Phenylenediamine (PPD) in Henna in the United Arab Emirates. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2010**; 7: 1681-1693.
  
29. **Jallad KN, Espada-Jallad C,** Lead exposure from the use of *Lawsonia inermis*(Henna) in temporary paint-on-tattooing and hair dying. *Science of The Total Environment*, **2008**; 397: 244-250.
  
30. **Prosen H, Antonic J, Klobar A,** Determination of some organochlorine compounds in herbal colouring agent henna (*lawsonia inermis*) and in tea (*thea sinensis*), *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, **2005**; 56: 1-7.
  
31. Safepharm Laboratories Limited, Project Number: 338/9 Henna Rot: Acute oral toxicity (Limit test) in the rat (Report R 9600378) **1990**.
  
32. RCC NoTox Project 090236. Assessment of acute dermal toxicity with Henna Rot in the rat (Report RT 930112), **1993**.
  
33. Safepharm Laboratories Limited, Project Number: 338/10, Henna Rot: Acute eye irritation test in the rabbit (Report R 9600379) **14 November 1990**.
  
34. Safepharm Laboratories Limited, Project Number: 338/7, Henna Rot: Buehler-delayedcontact hypersensitivity study in the guinea pig (Report R 9600380) **23 November 1990**.
  
35. **Hoting, E.** Hautverträglichkeitsprüfung; unpublished data (Schwarzkopf). Report R 9600412, **26 November 1990**.
  
36. **Cosmital SA, Projekt-Nr.** Die Kutanpermeation von 2-hydroxy-1,4- naphthochinon nach Applikation auf Schweinehaut in vitro. *Report R 9600407*, **1992**.
  
37. Centre International de Toxicologie (C.I.T.) Lab Study N°: 11297 TCR 13-week toxicity study by oral route in rats with a 4-week recovery period (Report R 9600381),**1995**.
  
38. RCC-CCR. In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with Henna (*Lawsonia inermis* (Colipa No. C169). Cytotest Cell Research GmbH, Rossdorf, Germany, **2005**.
  
39. Centre International de Toxicologie (C.I.T.) Study N°: 11695 RSR Embryotoxicity/teratogenicity study by oral route in rats (Report R 9600392) **12 July 1995**.
  
40. **Sir Hashim M, Hamza YO, Yahia B, Khogali FM, Sulieman GI.** Poisoning from Henna dye and para-phenylenediamine mixtures in children in Khartoum, *Ann Trop Paediatr*, **1992**; 12: 3-6.
  
41. European Commission Health and Consumer Protection on Directorate-General, Scientific Committee on Consumer Products (SSCP). Opinion on para-Phenylenediamine (PPD). COLIPA N° A7, **2006**.

42. U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Office of Cosmetics and Colors Fact Sheet. Temporary Tattoos and Henna/Mehndi. April 18,2001; Updated **September 18, 2006**.
43. **Hausen B, Kaatz M, Jappe U, Stephan U, Heidbreder G.** Henna/p-Phenylendiamin Kontakallergie. *Deutsches Arzteblatt*, **2001**; 98: 27.
44. **Le Coz C, Lefebvre C, Keller F, Grosshans E.** Allergic contact dermatitis caused by skin painting (pseudo tattooing) with black henna, a mixture of henna and p-phenylenediamine and its derivatives. *Arch Dermatol*, **2000**; 136: 1515-1517.
45. **Tosti A, Pazzaglia M, Betazzoni M.** Contact allergy from temporary tattoos. *Arch Dermatol* **2000**; 136: 1061-1062.
46. National Institute of Occupational Safety and Health, Skin Notation Profiles *p*-Phenylene Diamine (PPD) **April 2011**: 154.
47. **Lloyd, G. Liggett MP, Kynoch SR, Davies RE.** Assessment of the acute toxicity and potential Irritancy of hair dye constituents. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **1977**; 15, 607.
48. **Stanley LA, Skare JA, Doyle E, Powrie R, d'Angelo DD, Elcombe CR.** Lack of evidence for metabolism of para-phenylenediamine by human cytochrome P 450 enzymes. *Toxicology* **2005**; 210:147-157.
49. **Schnuch A, Geier J, Uter PJ et al.** National rates and regional differences in sensitisation to allergens of the standard series. *Contact Dermatitis* **1997**; 37: 200-209.
50. **Kalopissis G.** Toxicology and Hair Dyes. In: The Science of Hair Care, New York, **1986**; 287-308.
51. Toxicol Laboratories Limited. Paraphenylenediamine. 14-day oral (gavage) range-finding toxicity study in the rat. Herefordshire, *England Report*, **1993**.
52. **Lochry EA.** Subchronic oral neurotoxicity study of H-18508 in rats. *Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine*, **1992**; 854-91.
53. **Imaida K, Ishihara Y, Nishio O, Nakanishi K, Ito N,** Carcinogenicity and toxicity tests on p-phenylenediamine in F344 rats. *Toxicol Letters*, **1983**; 16: 259-269.
54. **Chung KT, Murdock CA, Stevens Jr SE, Lib YS, Weic CI, Huang TS, Choud MW.** Mutagenicity and toxicity studies of p-phenylenediamine and its derivatives. *Toxicology Letters*, **1995**; 81: 23-32
55. Reprotox. Prüfung auf embryotoxische Wirkung an der Maus: p-Phenylendiamin. **1978**.

56. Biodynamics Inc. A modified Segment II Teratology Study of Hair Dyes in Mice. **1977**.
57. Nohynek GJ, Duche D, Garrigues A, Meunier PA, Toutain H, Leclaire J. Under the skin: Biotransformation of para-aminophenol and para-phenylenediamine in reconstructed human epidermis and human hepatocytes. *Toxicol Letters*, **2005**; 158(3): 196-212.
58. Akkuş Ş, Burgaz S. Kınanın saç boyası olarak güvenli kullanımı. *Eczacı Gündem*, **2009**; 2: 38-43.
59. Oğuz O, Kontak Dermatit. Dishidrotik Ekzema ve Atopik Ekzema, Allerjiler Sempozyumu. İstanbul, **2001**: 83-89.
60. Wentworth AB, Richardson DM, Davis MDP. Patch Testing With Textile Allergens: The Mayo Clinic Experience. *Dermatitis*, **2012**; 23:6.
61. Kök AN, Ertekin V, Bilge Y, Işık AF. An unusual cause of suicide: Henna (*Lawsonia inermis* linn). *The Journal of Emergency Medicine*, **2005**; 29(3): 343-346.
62. Katar S, Devecioğlu C, Özbek MN, Ecer S. Henna causes life-threatening hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clinical and Experimental Dermatology*, **2006**; 32: 235-236.
63. Önder M, Atahan ÇA, Öztaş P, Öztaş MO. Temporary henna tattoo reactions in children. *International Journal of Dermatology*, **2001**; 40: 577-579.
64. Erpolat S, Görpeliöğlu C, Sarıfakioğlu E. Geçici Kına Dövmesi Sonrası Gelişen Allerjik Kontak Dermatit: Bir Çocuk Olgu Sunumu. *Yeni Tıp Dergisi* **2011**; 28(4): 239-240.
65. Wang PG, Krynitsky AJ. Rapid determination of para-phenylenediamine by gas chromatography–mass spectrometry with selected ion monitoring in henna-containing cosmetic products. *Journal of Chromatography B*, **2011**; 879:1795– 1801.
66. Marcoux D, Couture-Trudel PM, Riboulet-Delmas G, Sasseville D. Sensitization to para-phenylenediamine from a streetside temporary tattoo. *Pediatr Dermatol* **2002**; 19(6): 498-502.
67. Jovanovic DL, Slavkovic-Jovanovic MR. Allergic contact dermatitis from temporary henna tattoo, *Journal of Dermatology* **2009**; 36: 63–65
68. Lestringant GG, Bener A, Frossard PM. Cutaneous reactions to henna and associated additives. *Br J Dermatol*, **1999**; 141: 598–600.
69. Neri I, Guareschi E, Savoia F, Patrizi A. Childhood allergic contact dermatitis from henna tattoo. *Pediatr Dermatol*, **2002**; 19: 503–505.

70. **Le Coz CJ, Lefebvre C, Keller F, Grosshans E.** Allergic contact dermatitis caused by skin painting (pseudotattooing) with black henna, a mixture of henna and p-phenylenediamine and its derivatives. *Arch Dermatol*, **2000**; 136: 1515–1517.
71. **Brancaccio RR, Brown LH, Chang YT, Fogelman JP, Mafong EA, Cohen DE.** Identification and quantification of para-phenylenediamine in a temporary black henna tattoo. *Am J Contact Dermat*, **2002**; 13: 15–18.
72. **Chung WH, Wang CM, Hong HS.** Allergic contact dermatitis to temporary tattoos with positive para-phenylenediamine reactions: report of four cases. *Int J Dermatol*, **2001**; 40: 754–756.
73. **Jappe U, Hausen BM, Petzoldt D.** Erythema-multiformelike eruption and depigmentation following allergic contact dermatitis from a paint-on henna tattoo, due to paraphenylenediamine contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* **2001**; 45; 249–250.
74. What about tattoo. Erişim: [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2003/2003\\_66\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2003/2003_66_e.html). Erişim tarihi: 20.11.2014
75. **Jacob SE, Brod BA.** Paraphenylenediamine in Black Henna Tattoos Sensitization of Toddlers Indicates a Clear Need for Legislative Action. *Clinical and Aesthetic Dermatology*. **2011**; 4(12): 46-47.
76. NIOSH International Chemical Safety Card for p-Phenylenediamine (PPD) Erişim: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0805.htm> Erişim Tarihi: 20.11.2014.
77. **Kind F, Scherer K, Bircher AJ.** Contact dermatitis to para-phenylenediamine in hair dye following sensitization to black henna tattoos – an ongoing problem. *JDDG*, **2012**; 10: 572–577.
78. **Berih A, Berhanu A.** Black henna (para-phenylenediamine) use among the East African patient population in a general practice setting. Reprinted From *Australian Family Physician* **2011**; 43(6): 383-385.
79. **Al-Suwaidi A, Ahmed H.** Determination of para-Phenylenediamine (PPD) in Henna in the United Arab Emirates. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2010**; 7:1681-1693.
80. **Seyedzadeh A, Hemmati Simin, Gheiny S.** Henna Induced Severe Hemolysis: In Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Pak J Med Sci*, **2007**; 23 (1):119-121.

## ÖZ GEÇMİŞ

Ayça AKTAŞ 08/08/1987 tarihinde Adana'da doğmuştur. İlk, orta ve lise eğitimini Mersin'de tamamlamıştır. 2011 Haziran'da Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden mezun olmuştur. 2011 Eylül'de Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başlamış, aynı ana bilim dalında 2013 Ocak ayında araştırma görevlisi olarak göreve başlamış ve halen bu görevini sürdürmektedir.