

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK ANABİLİM DALI

FARKLI MARKA DİŞ MACUNLARINDA TİTANYUM DİOKSİT
MİKTARI VE KANSEROJEN RİSKİNİN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İrem Esin GÜMRÜKÇÜOĞLU

ARALIK 2024

TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK ANABİLİM DALI

**FARKLI MARKA DIŞ MACUNLARINDA TİTANYUM DİOKSİT
MİKTARI VE KANSEROJEN RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

İrem Esin GÜMRÜKÇÜOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“YÜKSEK LİSANS (FİZİK)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 03 / 12 / 2024

Tezin Savunma Tarihi : 20 / 12 / 2024

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Gökhan APAYDIN

Trabzon 2024

ÖNSÖZ

“Farklı Marka Diş Macunlarında Titanyum Dioksit Miktarının ve Kansorejen Riskinin Belirlenmesi” isimli tez Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Programı’nda hazırlanmıştır.

Yapılan bu çalışma, FHD-2023-10949 proje numarası ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Tez çalışmam boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen, her zaman destek ve yardımcı olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gökhan APAYDIN’a teşekkürü borç bilirim. Yapılan analiz ve ölçümlerde yardımcı olan hocalarım Sayın Doç. Dr. Murat Şirin’e, Öğr. Gör. Dr. Fatih ÖZKALAYCI’na ve Dr. İmran KANMAZ’a teşekkür ederim.

Yanımda ve hayatımda oldukları için minnettar olduğum sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim, tez yazma sürecimde ve şu ana kadarki tüm yaşamımdaki zor zamanlarımda bana destek olan biricik kardeşime, bilim insanı olmaya karar verdiğim andan itibaren bana inan ve onların inançlarının bana güç verdiğini hissederek hayatta yürüdüğüm yollarda daha kararlı adımlar atmamı sağlayan canım annem ve babam teşekkürü her zaman borç bilirim.

İrem Esin Gümrükçüoğlu

Trabzon, 2024

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Farklı marka diş macunlarında titanyum dioksit miktarı belirlenmesi ve kansorejen etkisinin incelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Gökhan APAYDIN’ın sorumluluğunda tamamladığımı, örnekleri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda katılarak yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 20/12/2024

İrem Esin GÜMRÜKÇÜOĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	III
SUMMARY	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Titanyum Dioksit.....	3
1.2. Nanopartiküller.....	4
1.2.1. Titanyum Dioksit Nanopartiküller	4
1.2.2. Nanopartikül Karakterizasyon Yöntemleri	5
1.2.3. Nanopartiküllerin Kullanım Alanları	6
1.3. Yöntem	7
1.3.1. SEM	7
1.3.2. SEM’de Numune Hazırlama	8
1.3.3. ICP-MS	8
1.3.4. ICP-MS Numune Hazırlama	9
1.3.5. XRD	9
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	11
2.1. Titanyum Dioksit Nanopartiküllerin İnsan Sağlığı Üzerine Etki Çalışmaları.....	11
2.2. Diş Macunu Örneklerinin İnsan Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi.....	15
3. BULGULAR.....	16
3.1. SEM’DE Numunelerin Ölçümü	16
3.2. ICP-MS’de Alınan Ölçümler.....	18
3.3. XRD Ölçümleri	23
3.4. Kanserojen Riskinin Değerlendirilmesi	25
4. SONUÇLAR.....	27

5. ÖNERİLER.....	29
6. KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	



Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

FARKLI MARKA DIŞ MACUNLARINDA TİTANYUM DİOKSİT MİKTARI VE KANSEROJEN RİSKİNİN BELİRLENMESİ

İrem Esin GÜMRÜKÇÜOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Gökhan APAYDIN
2024, 35 Sayfa

Bu çalışmada, Türkiye’de satışı olan ve piyasada yaygın olarak bulunan 39 adet farklı marka diş macunlarında TiO_2 miktarlarının tespiti planlanmıştır. Diş macunu örneklerinin SEM analizleri yapılarak morfolojik görüntüleri incelenmiştir. Daha sonra örneklerin ICP-MS’de element analizleri yapılarak, Mg, Al, Ca, Fe, Sr, Ti, P, S ve K konsantrasyonları ppm düzeyinde tespit edilmiştir. En yüksek TiO_2 konsantrasyonu M-25 (8578,57 ppm), M-32 (3902,64 ppm), M-33 (14551,74 ppm) nolu örneklerde tespit edilmiştir. TiO_2 parçacık boyutunu bulmak için M-25, M-32 ve M-33 numunelerinde XRD analizleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sonucu M-25, M-32, M-33 için sırasıyla 2θ değerleri 25.31° , 25.41° , 25.39° bulunmuş ve TiO_2 ’in anataz fazı olduğu tespit edilmiştir. Parçacık boyutları sırasıyla 70.80 nm, 45.50 nm, 63.62 nm bulunmuştur. Diş macunu örneklerindeki TiO_2 miktarlarının kanserojen riski açısından değerlendirildiğinde bu oranın risk sınırlarının altında olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diş macunu, Titanyum dioksit, Nanopartikül, ICP-MS

Master Thesis

SUMMARY

DETERMINATION OF TITANIUM DIOXIDE AMOUNT AND CARCINOGENIC RISK IN DIFFERENT BRANDS OF TOOTHPASTE

İrem Esin GÜMRÜKÇÜOĞLU

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Physics Graduate Program
Supervisor: Assoc. Prof. Gökhan APAYDIN
2024, 35 Pages

In this study, it was planned to determine the TiO_2 amounts in 39 different brands of toothpastes that are widely available on the market and sold in Turkey. SEM analyzes of the toothpaste samples were performed and their morphological images were examined. Then, elemental analyzes of the samples were performed by ICP-MS and Mg, Al, Ca, Fe, Sr, Ti, P, S and K concentrations were determined at ppm level. The highest TiO_2 concentration was determined in samples M-25 (8578.57 ppm), M-32 (3902.64 ppm), M-33 (14551.74 ppm). XRD analyzes were performed on samples M-25, M-32 and M-33 to find the TiO_2 particle size. For M-25, M-32, M-33, 2θ values were found as 25.31° , 25.41° , 25.39° , respectively, and it was determined that TiO_2 was the anatase phase. Particle sizes were found as 70.80 nm, 45.50 nm, 63.62 nm, respectively. When the TiO_2 amounts in toothpaste samples were evaluated in terms of carcinogenic risk, it was seen that this rate was below the risk limits.

Keywords: Toothpaste, Titanium dioxide, Nanoparticle, ICP-MS

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ürünlerde kullanılan titanyum dioksit isimleri ve kodları.....	3
Şekil 2. Titanyum dioksit kristal yapıları.....	4
Şekil 3. Nanoparçacık karakterizasyon yöntemleri	6
Şekil 4. SEM çalışma prensibi	8
Şekil 5. XRD çalışma prensibi.....	10
Şekil 6. TiO ₂ birikimi ve toksitesi	12
Şekil 7. Numunelere püskürtme kaplama işlemi yapılıyorken	16
Şekil 8. Numunelerin Altın/Paladyum kaplaması yapıldıktan sonra	17
Şekil 9. M-33 SEM görüntüsü	17
Şekil 10. M-8 Nolu örneğe ait SEM görüntüsü	18
Şekil 11. Element analizlerinin yapıldığı ICP-MS cihazı (Agilent 7700 Serisi)	19
Şekil 12. ICP-MS Ölçüm esnasında.....	19
Şekil 13. Numuneler	20
Şekil 14. ICP-MS kalibrasyon eğrileri: Mg, P, Al, Ca, K, Sr, Ti, Fe, S için	20
Şekil 15. KTÜ, XRD cihazı	24
Şekil 16. M-25 için sayım -2θ grafiği.....	24
Şekil 17. M-32 için sayım- 2θ grafiği.....	25
Şekil 18. M-33 için sayım-2θ grafiği	25

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ICP-MS’de alınan ölçüm sonuçları	21
Tablo 2. XRD-verileri	24
Tablo 3. EDI Hesabı için belirlenen parametre değerleri	26
Tablo 4. RfDo veSF ₀ değerleri	26
Tablo 5. Günlük doz alımı, risk tehlike indeksi ve kanser riski değerleri	26



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. ICP- MS ölçümlerinin Ti ppm- numune kodu grafiği	21
--	----



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TiO ₂	: Titanyum Dioksit
Nps	: Nanopartikül parçacık boyutu
ICP-MS	: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD	: X-Işını Difraktometresi
AFM	: Atomik Kütle Mikroskobu
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
UV-Vis	: Ultraviyole ve görünür ışık Absorpsiyon Spektroskopisi
EDX	: Enerji Dağıtıcı X-Işını Spektroskopisi
MgO	: Magnezyum Oksit
nm	: Nanometre
E171	: Titanyum Dioksit (Gıda Ürünlerinde)
CL77891	: Titanyum Dioksit (Kozmetik Ürünlerinde)
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
FAF	: EFSA Gıda Katkı Maddeleri ve Aromaları Paneli
A549	: Adenokarsinom hücre hattı
Mg	: Magnezyum
Al	: Alüminyum
P	: Fosfat
Ca	: Kalsiyum
K	: Potasyum
Sr	: Kalay
Ti	: Titanyum
Fe	: Demir
S	: Kükürt
ppm	: Milyonda bir birim (parts per million)
LaB6	: Lantan Heksaborid
Å	: Angström
kV	: Kilovolt

pA : pikoamper
ldl : low detection limit (dedektör limitinin altında)
MAK : Maksimum değer
MIN : Minimum değer
ORT : Ortalama değer



1. GENEL BİLGİLER

Titanyum dioksitin parlaklık, donukluk ve beyazlık özelliklerine sahip olması sebebiyle pigment olarak, gıda, kozmetik, ilaç, ve sanayi alanlarında kullanılır. Sadece elmaslar titanyum dioksitten daha fazla kırılma göstergesine sahiptir. Bu sayede donukluk ve örtme kabiliyeti sağlanır. Beyaz pigmenti sağlayan oksit bileşenlerden magnezyum oksit, titanyum oksitten daha fazla beyazdır. Kırılma indisi titanyum dioksitten çok daha düşük olduğu için donukluk özelliğini sağlama kullanılacak MgO miktarı artacaktır, bu nedenle titanyum dioksit tercih sebebidir. Yüzey kaplama işlemlerinde beyaz renk olarak ve diş macunlarında ise beyazlatıcı ajan olarak kullanımı mevcuttur.

Kullanım alanları dikkate alındığında aslında parçacık boyutu farklılığı ayırt edici görülmektedir. Güvenli kullanımı için farklı disiplinlerde fikir ayrılıkları, yarar-zarar etkileri üzerine araştırmalar devam etmektedir. Özellikle renk arttırıcı amaçla kozmetik alanından kullanılan TiO₂ malzemeler, genellikle gıda sınıfı boyutundan çok daha küçük olan nano boyutta (<100nm) bulunur.

Diş macunları dünyada olduğu gibi ülkemizde de kozmetik olarak sınıflandırılmaktadırlar. Resmî Gazete 'de yayınlan "Kozmetik Yönetmeliği'nin" madde 4 ve eklerinde ağız bakım ürünlerinin tanımları ve bunların muhteviyatında kullanılmasına izin verilen maddeler açıkça ifade edilmiştir (Resmi Gazete, 2005). Yiyecek olarak sınıflandırılmadıkları için denetimleri sıkı değildir. Diş macunu kozmetik ürünü olarak sınıflandırılrsa da diğer kozmetik ürünlerinden farklı olarak yutulumu ve ağızla emilimi diğer kozmetik ürünlere kıyasla fazladır. Yiyeceklerden, ilaçlardan ve diş macunundan Titanyum dioksitin ortalama günlük maruz kalma yaklaşık olarak 0,07 mg/kg BW civarında belirlenmiştir. Bu oran deney hayvanlarında ters etkiler gösteren dozdan daha düşüktür. Buna rağmen insanlar için Titanyum dioksitin ne oranda soğrulduğu ve farklı yiyecek matrislerinin Titanyum dioksitin davranışını ve soğurmasını nasıl etkilediği üzerine hiçbir veri yoktur. Yapılan çalışmalar, nano boyutta (NPs) tüketilen Titanyum dioksitin çok küçük bir kesri bile mide-bağırsak bölgesinde soğrulursa ve diğer organlara dağılırsa bu Titanyum dioksit nanoparçacıkların vücutta toplanmasına ve beklide ters etkileri tetikleyecek konsantrasyonlara ulaşmasına sebep olacağını göstermektedir (Skocaj vd., 2011). Diş macunu alımı, gıda kaynaklarından yutmaya kıyasla nispeten düşük olmasına rağmen,

araştırmalar TiO_2 nanoparçacıkların gıda, takviyeler ve diş macunu yoluyla yutulmasından kaynaklanan sağlık risklerinin hala mümkün olduğunu ifade edilmektedir (Wu F., vd. 2020).

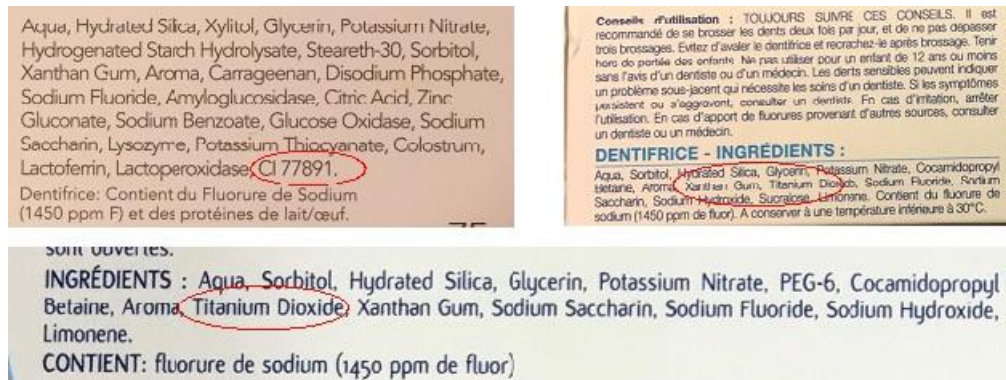
İnsan vücut sistemine titanyum dioksit alımı yapıldığında, titanyum dioksit vücuttan dışarı atılamaz ve organlarda birikim meydana gelir. Boyutları nm düzeyinde olan bu parçacıklar, hücreler ve organlar arası geçiş yapabilir ve hücre içerisindeki mekanizmaları etkileyebilir. Titanyum dioksit nanoparçacıkları kimyasal tepkime başlatmadıkları düşünüldüğü için toksit etkisi olmadığı kabul ediliyordu. Araştırmalar arttıkça, titanyum dioksitlerin organizmada yüzey etkileşimleri gerçekleştirerek genetik hasara sebep olduğu görülmüştür. Bu parçacıklar organlarda, hücrelerde serbestçe dolaşarak, oksidatif stres meydana getirirler ve hücre ölümüne sebep olurlar. Hücre içerisinde serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stres ise kansere yol açan önemli etkenlerden biridir (Trouiller, B., vd., 2009). Bu alanda Chen vd, 2008 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmada nano parçacıklı TiO_2 enjekte edilmesi sonrası dalak, kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer de birikimi incelenmiştir. Biyokimyasal indeksler değerlendirildiğinde dalak, akciğer, böbrek ve karaciğer birikim yaptığını, böbreklerden bazı parçacıkların atıldığı, karaciğerlerdeki toksitenin böbreklerden daha güçlü olduğu, dalaktaki birikimin en yüksek değerde olduğunu göstermiştir. TiO_2 parçacıklarının dalak dokularına girerek lezyonlar gibi bazı önemli patolojik değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. Shi vd, 2013, TiO_2 nanoparçacıkların, yer değiştirme oranı düşük görünmesine rağmen, akciğer ve gastrointestinal sistemden (GIT) sistemik organlara yer değiştirebileceğini ve çok yüksek dozlarda nano TiO_2 kullanımdan kaynaklı karaciğer, dalak, böbrekler ve beyinde patolojik lezyonlara neden olabileceğini belirtmişlerdir. TiO_2 'in toksikokinetik (vücuda nasıl girdiği ve vücutta ne olduğu) süreci şekil 3'te görülmektedir. Heringa vd., 2016 yaptıkları çalışmada titanyum dioksit nanoparçacıklarının ağızdan alınmasından bir insan sağlığı riskinin beklenip beklenemeyeceğini değerlendirdiler. İki farklı yaklaşımda toksikinetik bilgilerin hesaba katılması ile potansiyel risk etkisinin arttığı ve bu artışta Titanyum dioksit formu, toksisite ve fiziko-kimyasal özeliklerinin önemli faktörler olduğu belirtilmiştir. Hayvan örneklerindeki değerlendirmelerin insan organlarında takibinin etki değerlendirmesinde önemli olduğu ifade edilmektedir. Türkiye'de titanyum dioksit nanoparçacıkları ile ilgili çalışmalarda mevcuttur.

Türkiye'de diş macunları üzerinde bir kantitatif analiz ilk olarak bu çalışmayla gerçekleştirilmiştir.

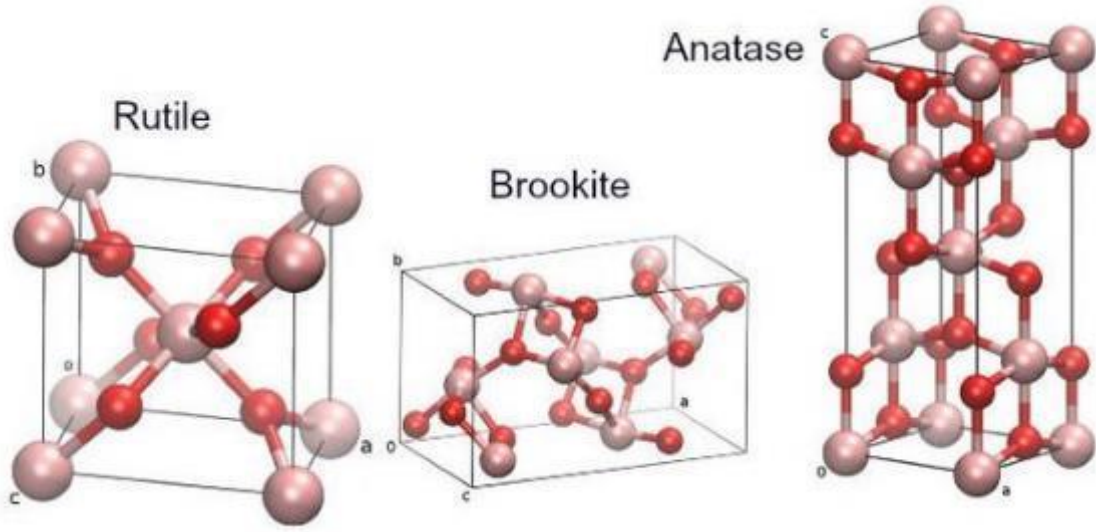
İn vitro ve in vivo çalışmalar, karaciğer dahil çeşitli organlarda doza bağlı toksiteyi göstermiştir. TiO_2 nanoparçacıkların karaciğerde inflamasyon, hücre ölümü, yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir. Deneysel modellerde TiO_2 nanoparçacıkların toksitesi organlar arasında ve fizokimyasal özelliklerine, alınan dozaja ve uygulama yolu gibi parametrelere göre değişmektedir. Yutulan nanoparçacıklar sindirim sisteminde emilebilir, farklı organlarda birikim yapabilir ve potansiyel sağlık riski oluşturabilir. TiO_2 nanoparçacıklar Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı potansiyel kanserojen madde olarak sınıflandırmıştır. Yapılan araştırmalar ve raporlar neticesinde TiO_2 'in bir gıda katkı maddesi olarak güvenliğinin yeniden değerlendirmesine yol açmıştır.

1.1. Titanyum Dioksit

Titanyum dioksit iki oksijen ve bir titanyumun kovalent bağ yapması sonucu oluşan metal oksit ve inorganik bir bileşiktir, formülü TiO_2 'dir. Rengi beyaz, kokusuz, molekül kütlesi ise 79.866 g/mol , yoğunluğu rutil için 4.23 g/cm^3 , anataz için 3.72 g/cm^3 , erime noktası 1.843° (2216 Kelvin), kaynama noktası 2.972° (3245 Kelvin), bant aralığı rutil için 3.0 eV 'tur. Titanyum dioksit Rutiox CR, Titania, Titanium Peroxide gibi çeşitli isimlerle de adlandırılır. Polimorf bir kimyasaldır, seyreltik alkali bir yapıdadır. Hidroklorik asit ve nitrik asit içerisinde çözümlenebilir. Avrupa Birliğinde E171, Avrupa dışı ülkelerde 171, IUPAC' da CL77891 kodlarıyla gıda katkı maddesi olarak kullanılır. TiO_2 'in üç tane polimorf yapısı vardır; anataz, rutil, brokit. Anataz ve Rutil formu tetragonal kristal yapıya sahiptir. Brokit ortorombik kristal yapıdadır. Doğada rutil ve anataza kıyasla nadir bulunur, bu yüzden tercih edilmez.



Şekil 1. Ürünlerde kullanılan titanyum dioksit isimleri ve kodları



Şekil 2. Titanyum dioksit kristal yapıları (Pelaez, M., vd. 2012)

1.2. Nanopartiküller

Boyutları 1-100 nm arasında değişen parçacıklara nanopartikül denir (Wang ve ark., 2010). Parçacığın yüzey alanı, yüzey yükü, topaklanma derecesi, parçacık morfolojisi gibi özel fizikokimyasal özellikleri içerir (Turan vd., 2019). 1-100 nm arasında olan boyutları ve yüksek yüzey/hacim oranı ile benzersiz özelliklere sahip nanopartiküller; katalizör, ilaç sanayi, enerji depolama, güneş pilleri, kozmetik, sağlık ve teknoloji alanlarında geniş uygulama alanı bulunur (Tunca, E., 2015).

Nano partiküller şekil, boyut, kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılır. Metal, Metal Oksit, Karbon Temelli, Yarı İletken, Polimerik ve Lipid bazlı olarak kategorize edilebilir. Titanyum Dioksit metal oksit nanopartiküller kategorisinde yer alır (Kolahalı L.A. vd., 2019 ve Naseem T. vd., 2021).

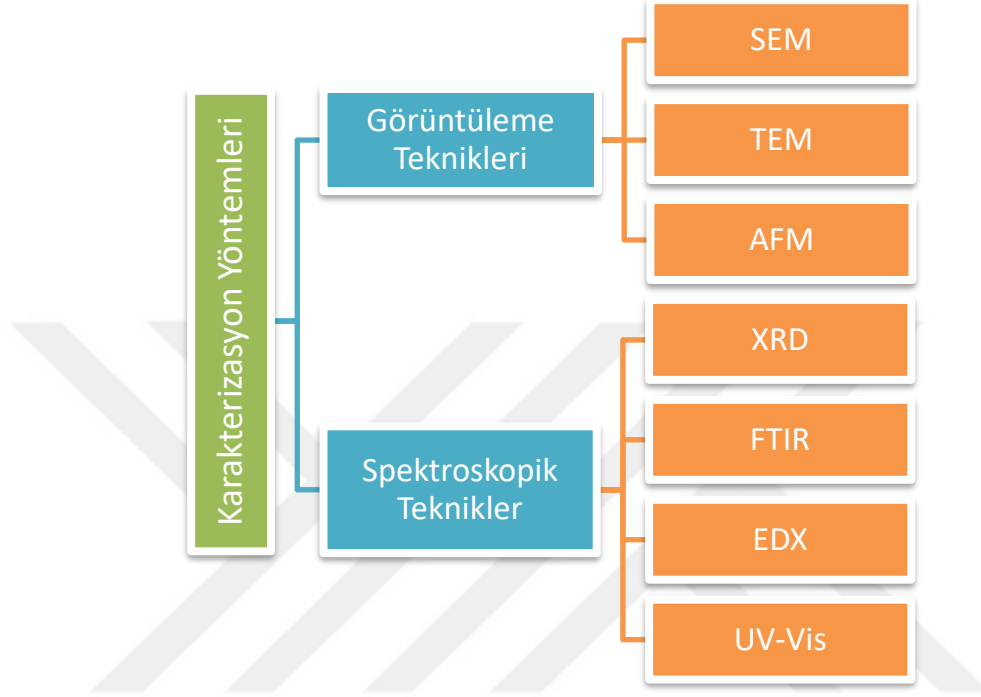
1.2.1. Titanyum Dioksit Nanopartiküller

Birçok alanda kullanılan TiO_2 nanoparçacıklar ilk olarak, EFSA ve FAF panelinde yapılan ortak bildiride, daha öncesinde yapılan genotoksite çalışmalarına dikkat çekerek, TiO_2 in toksit etkilerinin göz ardı edilemeyeceğini ve TiO_2 nanoparçacıkların bir gıda katkı maddesi olarak güvenli olmadığına karar vermiştir. Yapılan çalışmalarda ve FAF'ın yayınladığı açıklamada TiO_2 nanoparçacıklarının günlük alım miktarının hesaplanamadığına dikkat çekilmiştir. (EFSA, 2021)

1.2.2. Nanopartikül Karakterizasyon Yöntemleri

Bir malzemenin karakterizasyonunun yapılmasındaki temel amaç, malzemenin yapısı ve içeriği hakkında bilgi edinmektir. Nanomalzemeleri karakterize etmenin birçok farklı yolu mevcuttur. Karakterizasyon tekniklerini de kategorize etmenin birçok farklı yolu vardır. Karakterizasyonu yapılacak nanomalzeme hakkında ne tür bilgiler istendiğine bağlı olarak kategorize edebilir. Mikroskopik temelli karakterizasyonda; Malzemenin elektronla etkileşimi sonucu malzeme hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Nanomalzemenin yüzeyinin topografik haritası, yüzey morfolojisi gibi görüntüleme olanakları sağlanır. SEM (Scanning Electron Microscopy) malzemenin yüzeyinin yüksek çözünürlükle görüntülenmesini sağlamaktadır. Tahribatsız bir tekniktir. Numunenin belli sınırlamaları vardır, nem ve sıvı içermemesi, iletken olması bu sınırlamalardandır. TEM (Transmission Electron Microscopy), malzemenin morfolojik haritasını, yüzeyindeki katmanların büyümesini, kompozisyonunu ve kusurlarını belirlemek için kullanılır. SEM 'den farklı olarak oldukça yüksek çözünürlüklüdür, özellikle yarıiletken olmak üzere malzemelerin kuantum kuyularını, şeklini, boyutu hakkında bilgi verebilir ve görüntüleme katı 600.000X'e ulaşabilir (Ramaripa, P. S. vd., 2024 ve Titus, D. vd., 2019). AFM (Atomic Force Microscopy) atomik düzeyde görüntülemesi güçlü, tahribatsız bir mikroskopik ölçüm tekniğidir. Yüzey dokusu, pürüzlülüğü hakkında bilgi sağlar. Üç boyutlu bir görüntüleme sağlar. Spektroskopik temelli karakterizasyonda; Malzemenin içeriğini doğrulamak için kullanılır (Titus, D., vd., 2019). Malzemenin fotonla etkileşimi sonucu elde ettiği verilerden malzeme hakkında bilgi veren analitik bir yöntemdir. UV-Vis (Ultraviolet-visible Spectrophotometry) malzemenin ultraviyole ışınları ile malzemenin etkileşimi sonucu, malzemenin elektronik özellikleri hakkında bilgi veren optik analitik bir yöntemdir. Malzemeleri sınıflandırmak için birçok alanda kullanımı mevcuttur. Nanomalzemelerin bant aralığını belirleyebilir, malzemenin saflığı ve hangi ışınları soğurduğu hakkında bilgi sağlayabilir. FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) malzemenin organik, inorganik veya polimerik gibi sınıflandırılmasını sağlamada kullanılır. Malzeme kızılötesi radyasyon ile uyarılır, numuneye gelen radyasyonun bir kısmı emilir, bir kısmı ise numuneden geçirilir. Numune tarafından absorbe edilen radyasyon titreşim ve dönme enerjilerine dönüşür. Elde edilen spektrum, her molekül için karakteristiktir. EDX (Energy Dispersive X-ray) ise Nanopartikül malzemenin bileşimi ve miktarı hakkında bilgi verebilir. Malzeme içerisindeki elementleri tanımlayabilir. Dezavantajı düşük atom numaralı

elementlerin tespiti zordur. XRD (X-Ray Diffraction) Nanomalzemenin kristal fazını belirleyebilir. Kristallığı, kristalin birim hücre boyu hakkında bilgi verebilir. (Ramaripa, P. S. vd., 2024 ve Titus, D. vd., 2019)



Şekil 3. Nanoparçacık karakterizasyon yöntemleri

1.2.3. Nanopartiküllerin Kullanım Alanları

Nanopartiküllerin kullanım alanı oldukça geniş uygulama alanlarında kullanılır, temel sebebi benzersiz özellikleridir. Boyutlarının 1-100 nm arasında olması bu özelliklerin başlıca olanıdır.

Nanopartiküller kullanım alanlarına göre fizikokimyasal ve morfolojik özelliklerine göre tercih edilerek seçilir. Yüzey aktiviteli katalizör, optik uygulamalarda süperiletkenle yapılan sentezlerle birlikte özel teknolojik malzeme olarak kullanılması, ilaç taşıyıcı olarak, sağlıkta özel teşhis aletleri gibi birçok alanda yer bulurlar.

Kanser hastalığı ilaç tedavisinde; Nanopartiküller, klasik uygulamada var olan ilaç dozu yetersizliği, ilaç etkisinin zaman içerisinde azalması ve hedeflenen organa özgü olmaması gibi sorunlara çözüm niteliğinde kullanılır.

Kemoterapi ilaç kullanımında; istenilen hücreye göndermek üzere tanımlanır ve aktif hedeflemeyi gerçekleştirir. Geçirgenlik ve tutma özellikleri sayesinde de tümör dokusunda birikimini sağlayan, pencereci damar yapısı şeklinde bir hedeflemeyi mümkün kılar.

Kozmetik uygulamalarda; krem, duş jeli, diş macunu, ruj gibi alanlarda, kapsülleme yeteneği sayesinde aktif cilt bariyerinin ile bileşenin iletimini sağladığı için kullanılır. Stabilesinin güçlü olması, üretiminin kolay olması, tıkcayıcı yapısı ile nem kaynını önlemesi, antimikrobiyal özellikleri sayesinde de tercih edilebilmektedir.

Bakterilerin negatif yüklü yüzeyleri ile geniş yüzey alanına ve fazla yük yoğunluğuna sahip olduğu için etkileşime girerek antimikrobiyal etki oluştururlar, bu sayede yaraların iyileşmesinde kullanılırlar. İlaçların yan etkilerini minimum seviyeye indirmek için geleneksel antibiyotiklerin yerine alternatif olarak kullanım alanı da vardır.

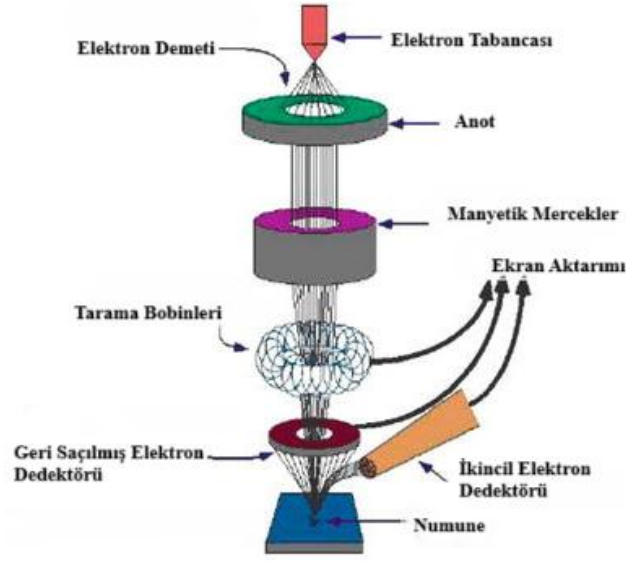
Biyomedikal görüntülemeye; kanserli hücrelerin teşhisini ve görüntülenmesine olanak tanır. Terapötik ajan olarak kullanılan nanopartiküller geçirgenliği yüksek olması sayesinde tümör kan damarlarından, nanopartiküller damar dışına çıkabilir ve tümör çevre dokuya erişip tümör bölgesinde birikim oluşturabilirler.

Nano biyosensörlerde; Boyut ölçeğinin nanometre boyunda olması sayesinde, enzimlere, antikörlara, ilaçlara bağlanarak sensör alanında kullanır. (URL-5)

1.3. Yöntem

1.3.1. SEM

İncelenecek numunenin yüzey morfolojisini, yüksek çözünürlükte görüntüleme sağlayan bir tekniktir. Temel prensibi, tungsten veya LaB6 kristalleri kullanarak bir elektron kaynağı oluşturulur ve bu elektron tabancasından çıkan elektronlar metal açıklık ve manyetik merceklerle polarize edilir ve yönlendirilir. Numuneye gönderilen elektronlar, numunenin atomları ile etkileşime girer. Etkileşim sonucu numune yüzey bileşimi, topografisi hakkında bilgi sağlar. Atom numarası için geri saçılmış elektronları, numunenin karakterizasyonu için elektronları ve lüminesans özelliği için Auger elektronları olmak üzere üç sinyal kaydeder (Ramaripa, P. S. vd., 2024).



Şekil 4. SEM çalışma prensibi (Temiz, C., 2022)

1.3.2. SEM’de Numune Hazırlama

Numunelerin, SEM ’de analizi yapılması için bazı sınırlanmalar vardır. Numuneler bulk, toz gibi fiziksel formlarda olması gerekir. İçerik olarak sıvı olmaması, numune içerisinde nem olmaması gerekmektedir. İletken olan numuneler analiz için hazırlanma süreci geçirmezken, iletken olmayan numuneler püskürtme kaplama (Sputter Coater) işlemine tabi tutulur. Püskürtme Kaplama süreci argon gazının iyonlaşmasına ve plazma oluşumuna dayanır. Numune yüzeyi Altın-Paladyum (Au-Pd) kaplama yapılır ve iletken hale getirilir.

1.3.3. ICP-MS

ICP-MS, numunelerde içerisinde element analizi ve elementlerin miktarı hakkında bilgi sağlayan bir ölçüm tekniğidir. ICP-MS cihazı plazma kaynağının ve kütle dedektörünün birlikte çalışması ile oluşur. Plazma kaynakları üç kategoride incelenebilir; İndüksiyonla Birleşmiş Plazma, Doğru Akımlı Plazma, Mikrodalga Kullanımlı Plazma. Plazma iyonize bir gazdır, pozitif yüklü iyonlardan ve serbest halde olan elektronlardan oluşur. Plazmanın ICP-MS’de kullanım sebebi, numuneyi iyonize hale getirmesidir. İyonlaştırılan elementler daha sonrasında kütle/yük oranlarına göre ayrılarak kütle spektroskopisinde analizi yapılır. Helyum ve Argon gazları plazma olarak kullanım

tercihidir. Ancak düşük maliyet açısından argon gazı daha cazip gelmektedir ve argon gazı tercih edilmektedir (Wilschefski, S. C. vd., 2019)

1.3.4. ICP-MS Numune Hazırlama

ICP-MS’de ölçümü yapılacak numuneler toz olması durumunda çözücülerle (HN03 gibi) çözelti haline getirilir. Katı örnekler mikrodalga yakma işlemine tabii tutulur, daha sonra ICP-MS için hazır hale getirilir. Numunelerde askıda katı parçacıklar bulunmamalıdır (URL-1)

1.3.5. XRD

Malzemenin kristal yapısını, kristalin hücre boyutlarını tanımlamak için kullanılan analitik yöntemdir (Ramaripa, P. S. vd., 2024). Kristal malzemede periyodik bir düzen vardır. Atomlar, uzun mesafelerde tekrar eden bir yapı oluştururlar. Kristal yapıdaki periyodik düzen, yapıdaki bir grup atomdan oluşan küçük bir birimin ki buna birim hücre denir kendini tekrar etmesi ile oluşur. Birim hücre kristal yapıyı oluşturan temel unsurdur, geometrisi ve içerdiği atomların konumları kristal yapıyı tanımlar (Callister, W. D. vd., 2013).

Kristalin içerisindeki atomlar arası mesafeler 1.5-4 Å arasında olup, X-ışınları dalga boylarıyla 1-100 Å aynı büyüklüktedir. Bu yüzden kristal yapı analizlerinde X-ışınları kullanılır (Uyanık C., 2011).

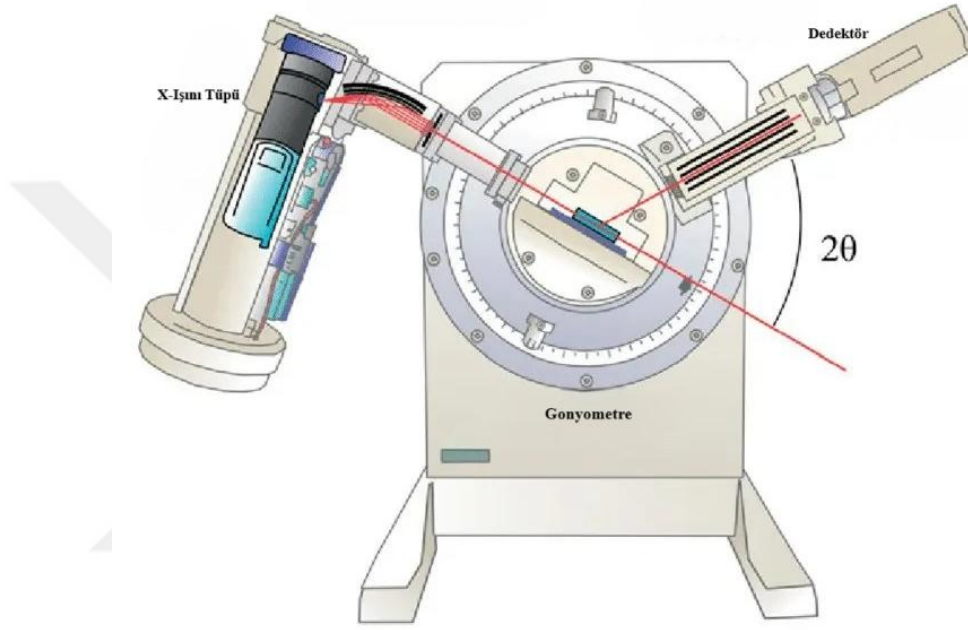
Foton-madde etkileşimine dayanan bu teknik temel prensibi Bragg Kanunudur. Bragg kanuna göre, x-ışınları kristaldeki paralel atom düzlemlerinden yansır, geliş açısı yansıma açısına eşittir. Paralel atom düzlemlerinden yansıyan ışınlar arasındaki yol farkı $2d \sin \theta$ olarak ifade edilir. Eğer yol farkı λ dalga boyunun n tamsayı katına eşit olursa (Denklem 4’de gösterildiği gibi) yapıcı girişim meydana gelir ve kırınım demetleri elde edilir (Kittel, C., 2013).

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (1)$$

Kristal birim hücre boyutu ise Derby-Scherrer denklemi kullanılarak bulunur.

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (2)$$

K Scherrer sabiti, β yarı maksimum tam genişliği (FWHM), λ radyasyonun dalga boyu, θ maksimum şiddetli pikin kırınım açısıdır (Ramaripa, P. S. vd., 2024).



Şekil 5. XRD çalışma prensibi (URL-2)

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Titanyum Dioksit Nanopartiküllerin İnsan Sağlığı Üzerine Etki Çalışmaları

Yapılan bir çalışmada nano titanyum dioksite solunum yolundan maruz kalmanın potansiyel sağlık riskleri oluşturduğu bildirilmiş ve çalışmada pulmoner toksite deneylerinde sıkça kullanılan insan akciğer kanseri hücre hattında (A549) titanyum nanopartiküllerine maruz kalmanın oksidatif stres, mikronükleus oluşumuna, genotoksite ve apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (Srivastava R. Vd.,2013).

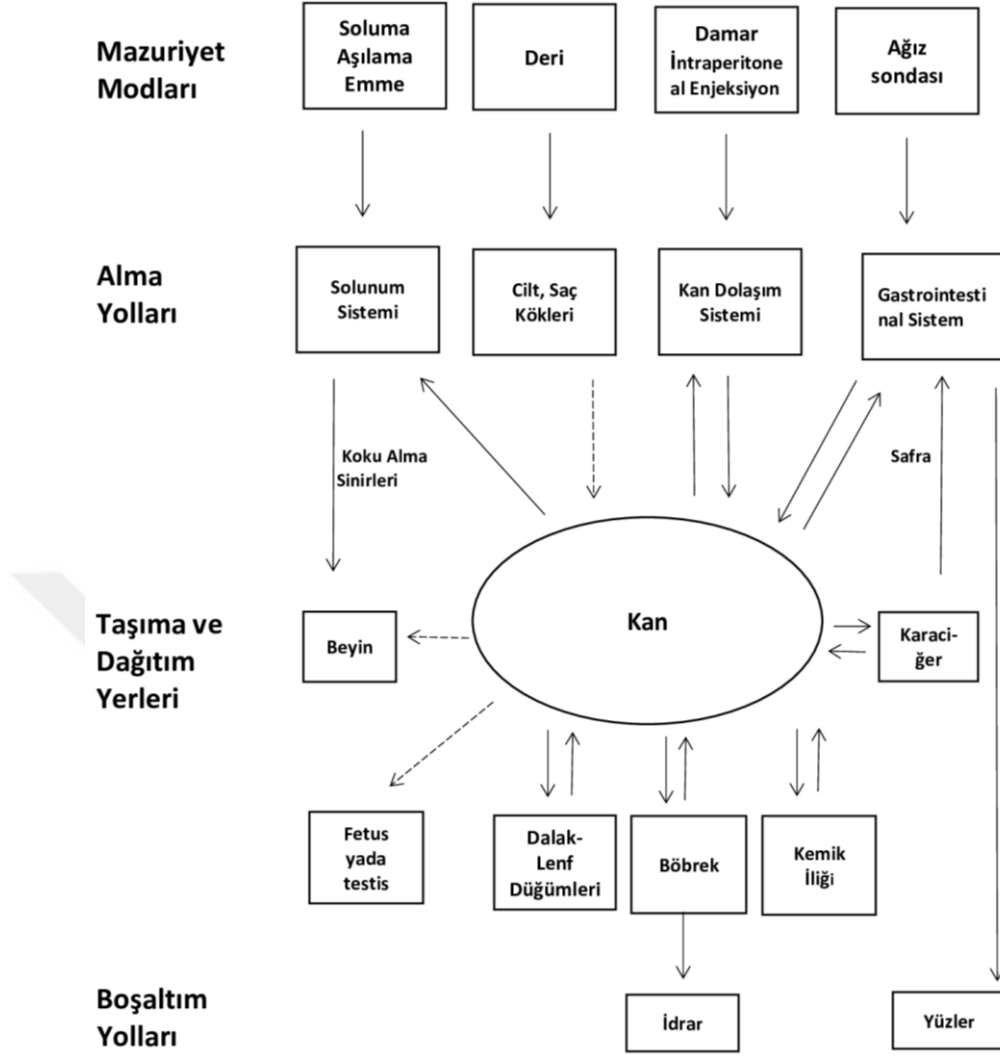
Başka bir çalışmada ise titanyum dioksit nanopartiküllerin toksitesinin partikül boyutuna bağlı olduğunu, fare embriyolarının büyümesi ve gelişmesi, doku ve organların morfolojisi üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir. (Jia X. vd, 2018)

Bir in-vivo çalışmasında TiO_2 nanopartiküllerin ağız yoluyla alındığında kan, kemik iliği ve embriyo gibi organlarda sistematik olarak genotoksiteye neden olduğu gösterilmiştir (Trouiller, B. Vd., 2009).

TiO_2 nanoparçacıkları ökaryotik organizmalarda, antioksidan savunma sistemlerinin direncini kaybetmesine ve bunun sonucu olarak bölgesel inflamasyona, mitokondri hasarına, nekroza, apoptoza neden olmaktadır (Freseigna, A.M., 2021).

Nanopartiküllerin genotoksik etkileri başta in-vitro insan lenfositleri olmak üzere (Assadian, E. vd., 2018 ve Saygılı, Y.,2015), akciğer (Barillet, S. vd.,2010 ve Foldbjerg, R. vd., 2010), karaciğer (Wang, J. vd., 2017 ve Brandão, F. vd., 2020), glial (Brandão, F. vd., 2020 ve Fernández-Bertólez, N. vd., 2019) ve nötronlar gibi çeşitli hatlarda kromozom anormallikleri, kardeş kromatit değişimi, mikronükleus gibi çeşitli test teknikleriyle araştırılmaya başlanmıştır.

TiO_2 'in rutil, anataz fazları ve bunların yanı sıra iki fazın karışımının, insan periferikan mononükleer hücresinde DNA zincirinde kırıklara, reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesine neden olduğu bildirilmiştir (Andreoli, C. vd., 2018).



Şekil 6. TiO_2 birikimi ve toksitesi

Deney hayvanları üzerine yaptığı bir çalışmada; Titanyum dioksit nanoparçacıkları, gastrointestinal sistemden emilemez kabul edilmesine rağmen, eksojen kimyasallar için ana detoksifikasyon dokusu olan karaciğere sızdığı ve biriktiği gözlemlenmiştir (El Dine, F. M. M. B., vd.,2018),. TiO_2 nanoparçacıkları oral uygulamasının karaciğer dokusu örneklerinde küresel DNA hipo-metilasyonuna neden olduğu ayrıca epigenetik değişiklik/hasar, oluşturduğunu bununda TiO_2 nanoparçacıklarının uygulamalarıyla ilişkili güvenlik konusundaki endişeleri arttırdığı çalışmada belirtilmiştir. Gelecekteki araştırmalarda farklı boyut ve dozlardaki titanyum dioksit nanopartiküllerinin yutulmasının ardından toksisiteyi artıracakları önerilmiştir. Ti, V ve Ni' in biyokimyasal analizleri, mikroskopik görüntüleme ve miktar analizleri tespiti ile başlayan çalışmalarının insan ve hayvan deneyleri sonucunda; nötrofillerden ($5\mu\text{m}$) daha küçük olan titanyum parçacıklarının ($1-3\mu\text{m}$) hücreler tarafından

yutulduğunu gözlemlemişlerdir (Kumazawa, R. vd., 2002). Titanyum dioksit nanoparçacıklarının parçacık boyutuna bağlı olarak hem in vivo hem de in vitro sitotoksiteye neden olduğu gösterilmiştir.

Araştırmalar sonucunda; Titanyum dioksitin, toksik bir bileşen özelliği dikkate alınarak, her ne kadar diş macunları gıda sınıfında yer almasa da oral yolla alınımı ve ağız içi emilimi ile vücut içerisinde girişinin mümkün olabileceği ve hayati organlarımıza taşınım ve hasar verebileceği ihtimali üzerine gerekli olabilecek çalışmaların olduğu görülmektedir.

Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü'nün (RIVM) yayınladığı bir makalede; İnsanların günlük olarak sindirebileceği titanyum dioksit miktarı için bir sınır belirlenmediğini, günümüzde nanopartiküller gibi çok küçük partiküllerin aynı kimyasal bileşime sahip daha büyük partiküllerden farklı davranabildiği bildirmişlerdir. İnsan vücudunda farklı yerlerde bulunabileceği ve zararlı etkiler oluşturabileceği araştırılmıştır. Enstitü, titanyum dioksit nanoparçacıklar gıda, gıda takviyeleri veya diş macunu yoluyla maruziyetin sağlık etkileri göz ardı edilemez olduğunu ve uzun süreli maruz kalma sonrası etki olasılığı hakkında fikir edinmek için daha fazla araştırma yapılmasını önermektedir. Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü, Hollanda da tüketilen bazı gıda, gıda takviyesi ve diş macunu yoluyla günlük olarak aldığı titanyum dioksit nanopartiküllerinin miktarını tahmin etmiştir. Çalışmada, gıda ürünleri ve diş macunlarındaki konsantrasyonlar belirlenerek, gıda ürünleri alımı arasında ilişkiler belirlendi. TiO_2 alımına en çok katkıda bulunan ürünlerin; diş macunu (özellikle küçük çocuklarda), şekerleme, kahve kreması, kaliteli unlu mamuller ve soslar olduğu vurgulanmıştır (URL-3). Aynı enstitüde görevli Rompelger, vd., 2016 yaptıkları bir çalışmada farklı yaş gruplarındaki insanlarda titanyum dioksit alımları ve alım yolları üzerine kapsamlı bir araştırma yapılmış, özellikle 2-6 yaş arası çocukların titanyum dioksit alımlarının büyük bir oranın (%57) diş macununun yutulması yoluyla olduğu ifade edilmiştir. Bu oran 2-6 yaş çocuklar için günlük alım 0,67 mg/kg, 7-69 yaş aralığında 0,17 mg/kg ve 70 yaş üzeri için bu oran 0,06 mg/kg olduğu belirtilmiştir. Araştırmacıların yayınladıkları raporlarda; beslenme ile titanyum dioksit alımının Amerika'da 10 yaş altı çocuklarda ağırlık başına günlük 1-2 mg/kg, yetişkinlerde 0.2-0,7 mg/kg, İngiltere de çocuklar için 2-3 mg/kg, diğerleri için 1 mg/kg tahmin edilmektedir. Alman nüfusu için tahmin edilen değerler yaklaşık 2 mg/kg çocuklar, 0.5-1 mg/kg yetişkinler için belirtilmiştir. Avrupa özelinde içeriğinde TiO_2 kullanımına izin verilen ve ağırlık olarak %60-80'inin gıda kategorileri seçilerek yapılan çalışmalar da farklı yaş grupları için değerlendirildiğinde en yüksek değerin beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak

3-9 yaş çocuklar için bulunmuştur. Bu değerlendirmelere diş macunu veya dudak balzamlarının kazara yutulmasının katkısı dahil edilmediği de belirtilmiştir (Winkler, H. C. vd., 2018).

Çocuklarda diş macunu yutma alışkanlığı üzerine yapılan bir çalışma da 3-5 yaş aralığında çocukların %83' nün diş fırçalarken macunu yutma alışkanlığı olduğu belirtilmiştir. Macunun vücut içi emilim sonucu içeriğindeki kimyasallara bağlı olarak bağırsak ve mide rahatsızlıklara sebebiyet verdiği gözlenmiştir. Son zamanlarda ebeveynlerin hijyen konusundaki hassasiyetleri sıklıkla diş fırçalamaya yönlendirdiği belirtilmiştir (Reddy, B. A. vd., 2019).

Titanyum dioksitin nanoparçacıkların miktarı ve boyutu üzerine yapılan çalışmalar bazı yiyecekler ve kişisel bakım ürünü olarak da 3 farklı diş macununda ICP-MS tekniği ile element analizleri yapılmıştır. Çalışmada verilen sonuçlarda yaklaşık 3-5 mg/g aralığında titanyum dioksit miktarların tespit ettiği görülmüştür. Örnekler içinde TiO_2 'in parçacık boyutu SEM analizleri ile tespit edilmeye çalışılmış, %40-50 oranında 200 nm boyutlarında olduğu rapor edilmiştir (Peters, R. J. vd.,2014). Hollanda da satışı yapılan bazı diş macunlarında TiO_2 nanoparçacıklarının analizi amaçlı bir çalışmada diş macunlarında ihtiva eden elementlerin ortalama parçacık boyutunun 155 nm ve elementlerin yaklaşık %20'sinde boyutunun da <100nm den küçük olduğu rapor edilmiştir (Vidmar, J., vd. 2019).

Çok işlevli uygulamaları titanyum dioksitin ticari platformda yaygın kullanımını sağlamasında en önemli etmenlerden birinin yer kabuğunda en çok bulunan bileşikler sıralamasında 8. sırada (ağırlığı %0,33) yer almasıdır (URL-4). TiO_2 uygulamalarının çoğunun pigment formda olduğu bilinmesine rağmen, nano ölçekli formları da birçok üründe ortak bileşenlerdir. Titanyum dioksit nanoparçacıklarının çeşitli formları üzerindeki sağlık etkileri değerlendirmelerini bilinmesi, toksikoloji ve riskle ilgili sorunlarının tespitinin öneminin literatür araştırmalarında açıkça görülmüştür. Çalışmalarda; inhalasyon, oral veya dermal yolla titanyum dioksit partiküllerinin alımı üzerine çok sayıda tehlike verisi oluşturulmuş olsa da yayınlanan raporların çoğu, büyük ölçüde deneysel tasarım konularındaki bazı eksikliklerden dolayı sağlık etkilerini değerlendirmek için sınırlı bilgilere sahiptir (Warheit, D. B., 2013). Bu da araştırmacıları daha kapsamlı ve bol veri üretimi amaçlı çalışmalara teşvik etmektedir.

2.2. Diş Macunu Örneklerinin İnsan Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi

İnsan vücudunda birikim oluşturduğu için ağır metaller toksit etki gösterir. İnsan vücuduna solunum, deri ve sindirim yolları ile girebilirler ve dokularda birikim oluştururlar. Bu ağır metaller vücuttan uzaklaştırılmadığı takdirde insan sağlığını tehdit eden toksit seviyeye ulaşırlar (Babaei P., 2015). Bu çalışmada, sindirim yoluyla günlük tahmini alım (EDI) denklemi kullanılmıştır (USEPA, 1992).

$$EDI = \frac{C \times IR \times EF \times ED \times CF}{BW \times AT} \frac{(mg)}{(kg.gün)} \quad (3)$$

Burada EDI diş macunun sindirim maruziyeti (mg/kg.gün) ve C diş macunu örneklerindeki ilgili metalin konsantrasyon değeridir (mg/kg). Diğer sağlık risk değerlendirme faktörleri; IR sindirim oranı, oral yolla alınımı dikkate alınarak diş macunun %10'nu yutulması durumunda 0.153-3.9 mg/gün (0.06–1.4 µg/d nano) TiO₂ alımı tahmin edilmektedir (Rompelberg, C. vd., 2016). EF maruz kalma sıklığı, ED maruz kalma süresi, CF dönüşüm faktörü (10⁻⁶ kg/mg), BW vücut ağırlığı (kg), AT ortalama süredir. (U.S.EPA 1989, 2002,2004)

Risk karakterizasyon ifadesi tehlike indeksi (HI) ifadesi ilgili maruz kalma miktarı altında sindirim yoluyla tehlike riskidir. Aşağıda ilgili ifade verilmiştir;

$$H = \frac{EDI}{RfDo} \quad (4)$$

RfDo, kirleticilerden kaynaklanan tehlikeli sağlık etkileri için referans dozunu temsil eder (Desai, U. vd., 2015). HI değerleri <1 ise olumsuz sağlık etkilerinin olmadığını ve HI değerleri >1 ise muhtemel olumsuz sağlık etkilerinin olduğunu göstermektedir (Kong, S. vd., 2011). Kanseri Riski Denklem 3'te verilmiştir. SF_o, kimyasalın kanserojen etkisinin bir ölçümü olan Slope Faktörünü temsil eder (von Stackelberg, K., vd., 2021).

$$\text{Kanser Riski} = EDI \times SF_o \quad (5)$$

3. BULGULAR

Türkiye’de satışı bulunan 39 diş macunu temin edildi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizik Bölümü Spektroskopi laboratuvarında, petri kabında ağırlıkları 5-5,6 gram arası değişen Etüvde 105°C’de 30 saat kurutuldu. Kuru ağırlıkları 4.8-2 arası ölçüldü. Numuneler toz haline getirildikten sonra elekten geçirilerek plastik kaplara yerleştirilmiştir.

3.1. SEM’DE Numunelerin Ölçümü

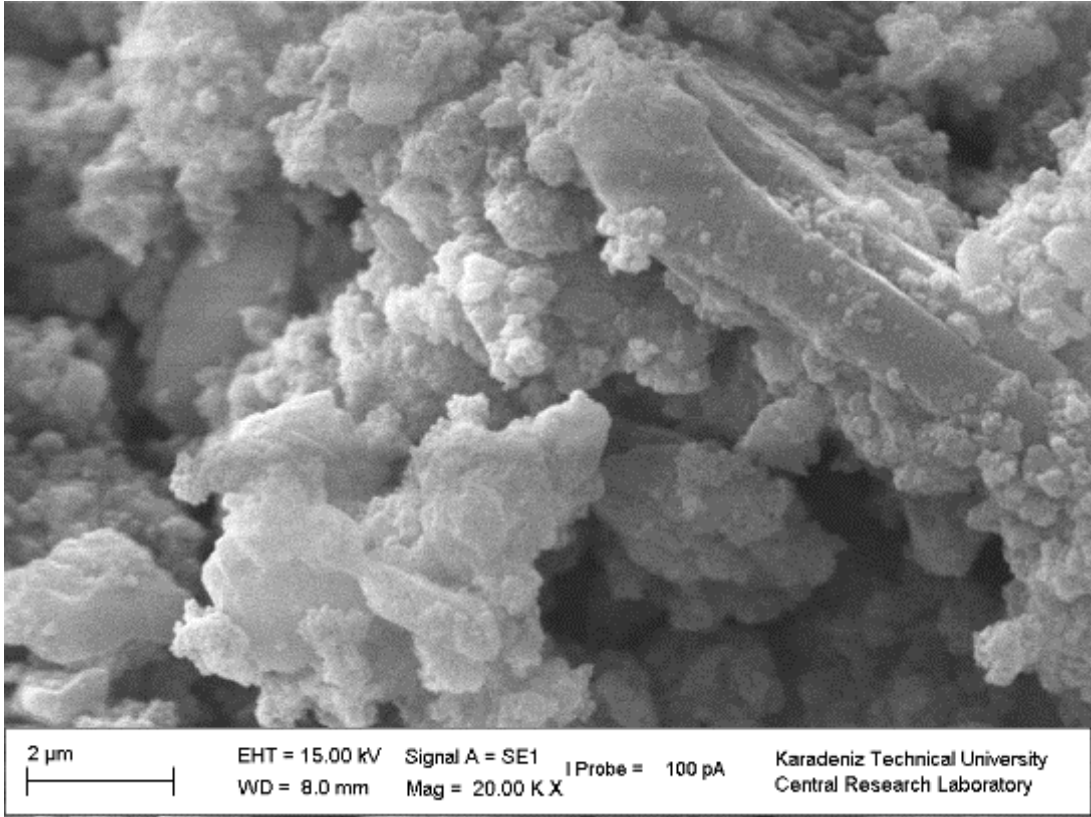
Numunelerin SEM çekimleri Karadeniz Teknik Üniversitesi merkezi laboratuvarında bulunan, ZEISS EVO LS 10 modeli ile yapıldı. SEM çekimi öncesi iletken olmayan yüzeye sahip olan diş macunları altın/paladyum ile kaplandı. Ölçümler, 15.00 kV, 100 pA değerlerinde alındı. Morfolojik haritası hakkında bilgi alınan diş macunu görüntüleri, numunelerin elverişine bağlı olarak 10.00K X ve 50 X aralıklarında büyütme ile çekildi. 39 numuneden 35 numune ölçüm için kullanıldı.



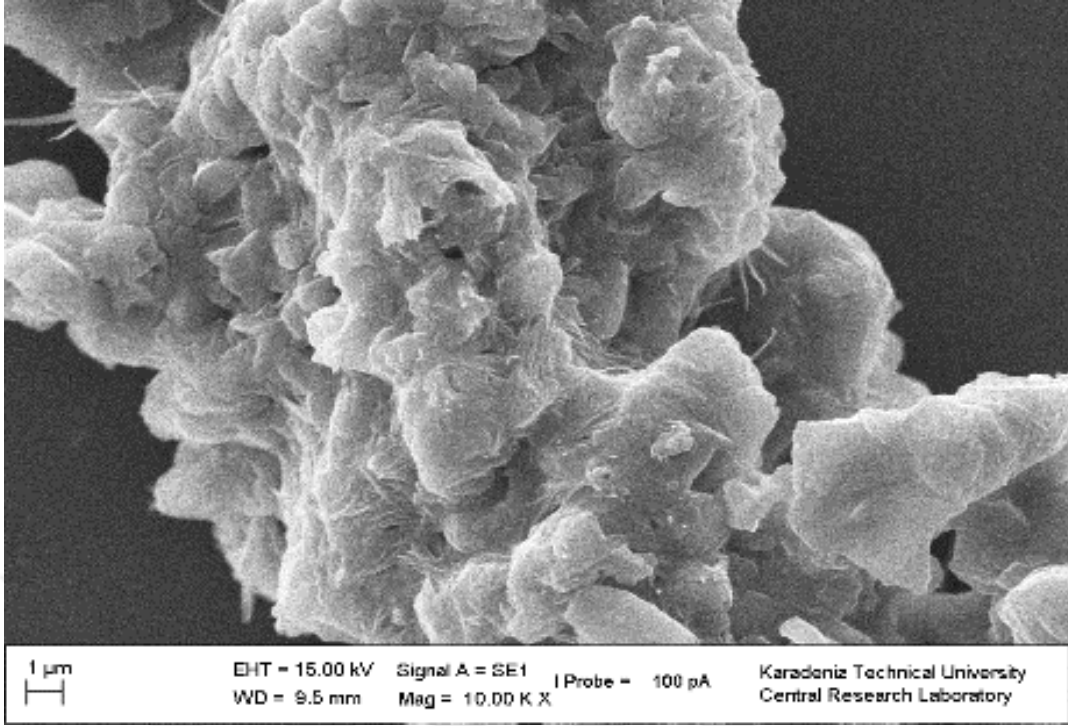
Şekil 7. Numunelere püskürtme kaplama işlemi yapılırken



Şekil 8. Numunelerin Altın/Paladyum kaplaması yapıldıktan sonra



Şekil 9. M-33 SEM görüntüsü



Şekil 10. M-8 Nolu örneğe ait SEM görüntüsü

3.2. ICP-MS’de Alınan Ölçümler

Numuneler Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesinde mikrodalga işlemine tabii tutularak ICP-MS ölçümleri için sıvı hale getirildi. Analizler Gümüşhane Üniversitesi Merkezi Laboratuvarında Agilent 7700 serisi modeliyle yapıldı. Numuneler gerekli katsayılarda seyreltilerek ölçümleri alındı.



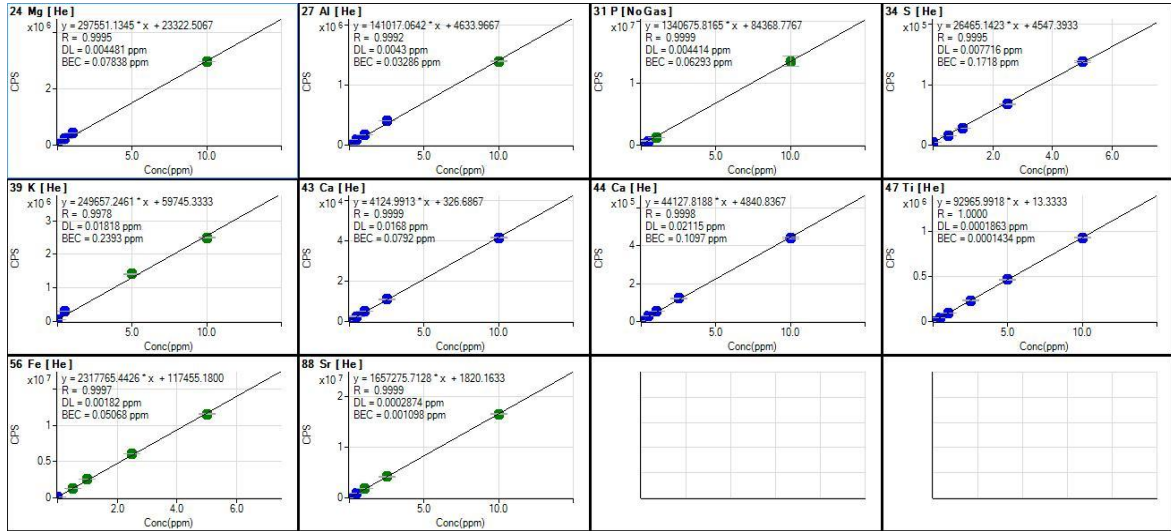
Şekil 11. Element analizlerinin yapıldığı ICP-MS cihazı (Agilent 7700 Serisi)



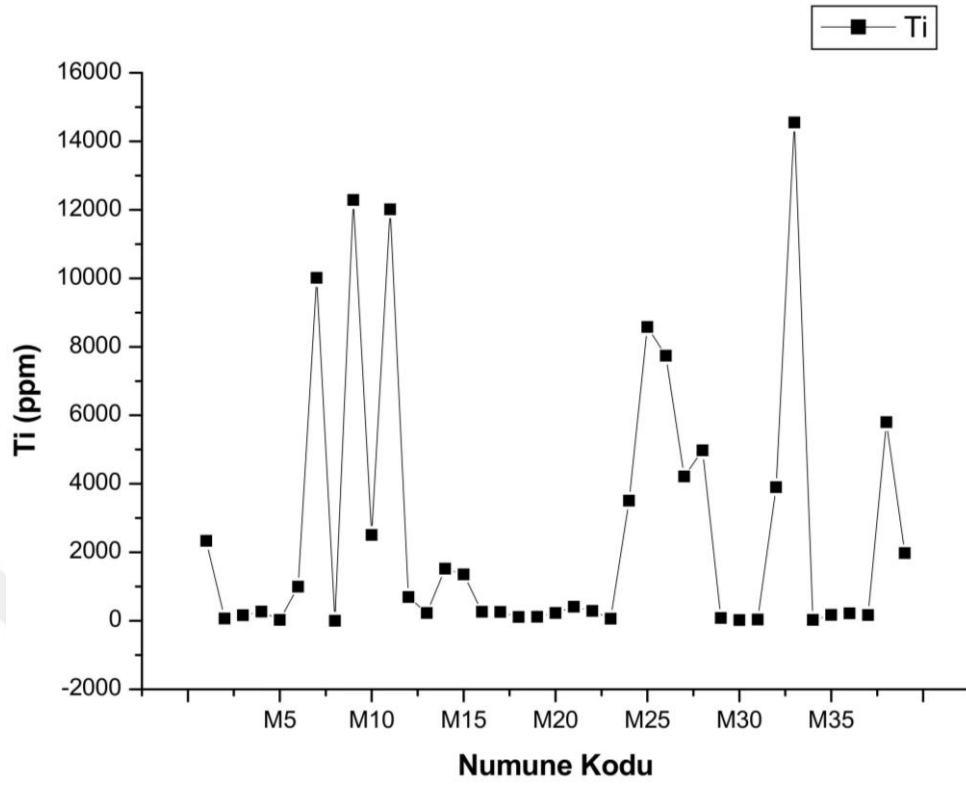
Şekil 12. ICP-MS Ölçüm esnasında



Şekil 13. Numuneler



Şekil 14. ICP-MS kalibrasyon eğrileri: Mg, P, Al, Ca, K, Sr, Ti, Fe, S için



Grafik 1. ICP- MS ölçümlerinin Ti ppm- numune kodu grafiği

Tablo 1. ICP-MS’de alınan ölçüm sonuçları

Numune Kodu	Mg (mg/L)	Al (mg/L)	Ca (mg/L)	Fe (mg/L)	Sr (mg/L)
M1	78	2029,37	1118,12	361,37	10,86
M2	983,02	491,09	1137,54	233,65	7,18
M3	2066,45	1323,92	4125,68	306,23	12,39
M4	74239,12	1930,18	4565962,50	1854,14	11763,45
M5	18,33	199,51	65,82	37,89	2,13
M6	34761,92	5332,82	1154177,12	6203,01	737,95
M7	1236,70	7929,91	4077,30	2610,07	40,52
M8	19,10	16,20	111,53	23,42	1,15
M9	281057,27	62388,78	8457477,68	50022,71	24344,09
M10	56,74	305,36	563,19	849,86	2,91
M11	85989,96	4959,41	3684833,42	4322,30	55863,80
M12	158,09	1778,17	275,31	314,33	4,05
M13	27,71	406,64	88,57	80,57	0,72
M14	802,12	1535,57	11242,94	261,41	28,33
M15	812,96	2667,62	945,29	798,42	16,58
M16	53,74	77,77	44,87	18,07	1,95
M17	5,78	123,99	31,36	57,49	1,25
M18	196,95	624,73	918,71	356,16	8,33
M19	361,39	645,72	1169,23	349,72	7,40
M20	120,10	962,21	739,02	348,40	13,46

Tablo 1'in devamı

Numune Kodu	Mg (mg/L)	Al (mg/L)	Ca (mg/L)	Fe (mg/L)	Sr (mg/L)
M21	1126,44	1590,77	1880,87	782,91	52,40
M22	1071665,98	9327,99	13342258,46	6271,65	14564,78
M23	142,34	1216,51	1803,14	577,99	4,60
M24	102,90	682,98	546,63	249,81	9,08
M25	5380,75	9202,18	14212,87	1811,58	129,57
M26	912,19	1605,60	1972,47	180,51	43,66
M27	217,02	1372,47	680,42	473,24	12,40
M28	548,34	15564,76	1062,72	1884,40	28,39
M29	17,21	182,47	44,58	44,65	0,58
M30	7,64	311,31	53,47	31,33	1,26
M31	125,54	6235,39	458,84	26,52	1,14
M32	24891,50	2111,55	1554230,43	1915,62	1143,79
M33	861,37	13152267,22	2920,49	5121,50	126,54
M34	4552,02	234,97	33683,80	1,35	95,38
M35	2195,26	675,49	102490,64	1568,95	168,45
M36	30,40	1293,64	853,42	338,95	6,21
M37	906,17	1533,55	452,83	182,83	10,14
M38	1018,68	23777,17	3456,07	2468,03	71,38
M39	636,06	860,00	50166,35	216,93	124,08
MAK	42060,66474	341686,5382	846213,6846	2398,922308	2806,72641
MİN	5,78	16,2	31,36	1,35	0,58
ORT	1071665,98	13152267,22	13342258,46	50022,71	55863,8
Numune Kodu	Ti (mg/L)	P (mg/L)	S (mg/L)	K (mg/L)	
M1	2336,00	310921,40	1330,26	5252,03	
M2	64,27	2154,23	121,51	399,90	
M3	162,44	7468,03	214,32	329,30	
M4	268,68	215235,00	8320,72	2016,52	
M5	25,73	74,07	43,07	163,49	
M6	997,72	986808,39	1650,94	1990,18	
M7	10015,04	852310,47	6348,81	25106,43	
M8	2,42	812,13	27,61	340,05	
M9	12287,90	23696986,61	53560,49	84723,98	
M10	2506,30	29670,70	1472,42	52128,76	
M11	12013,36	343047,16	5289,36	9137,05	
M12	694,26	25609,84	1125,21	920,15	
M13	228,15	41,12	163,50	145,83	
M14	1520,71	23781,30	1003,90	351,07	
M15	1355,25	5075,24	5259,76	1228639,52	
M16	262,46	83,68	251,81	1096,83	
M17	257,18	50,38	173,52	48,03	
M18	112,92	23627,68	1260,89	342,46	
M19	116,75	2042,00	512,96	1236,40	
M20	230,07	2417,86	2699,87	211,34	

Tablo 1'in devamı

Numune Kodu	Ti (mg/L)	P (mg/L)	S (mg/L)	K (mg/L)
M21	411,36	1108365,00	4672,65	24224,57
M22	286,12	154737,82	5391,04	3527,88
M23	60,39	1022,37	1662,58	3204,43
M24	3506,60	209847,50	1051,37	3071,67
M25	8578,57	4413118,59	10383,98	48778,54
M26	7740,16	2881,41	3230,10	27498,47
M27	4211,65	3702,82	1329,71	842756,27
M28	4975,32	1215,20	1790,86	1121135,60
M29	82,22	343,47	57,59	663,38
M30	20,84	1166,98	118,35	51,31
M31	33,60	924,50	1112,25	438187,38
M32	3902,64	11513,82	1392,44	3129,46
M33	14551,74	57723,08	6472,86	4660,88
M34	27,10	66444,73	ldl	270,76
M35	169,82	215072,04	2382,42	753222,31
M36	217,07	110335,00	4684,98	1818,57
M37	168,41	101622,16	669,33	416362,51
M38	5801,03	2713510,00	10710,60	25159,51
M39	1977,69	19851,22	984,45	1777,94
MAK	2619,998462	915938,8462	3919,170789	131643,0964
MİN	2,42	41,12	27,61	48,03
ORT	14551,74	23696986,61	53560,49	1228639,52

3.3. XRD Ölçümleri

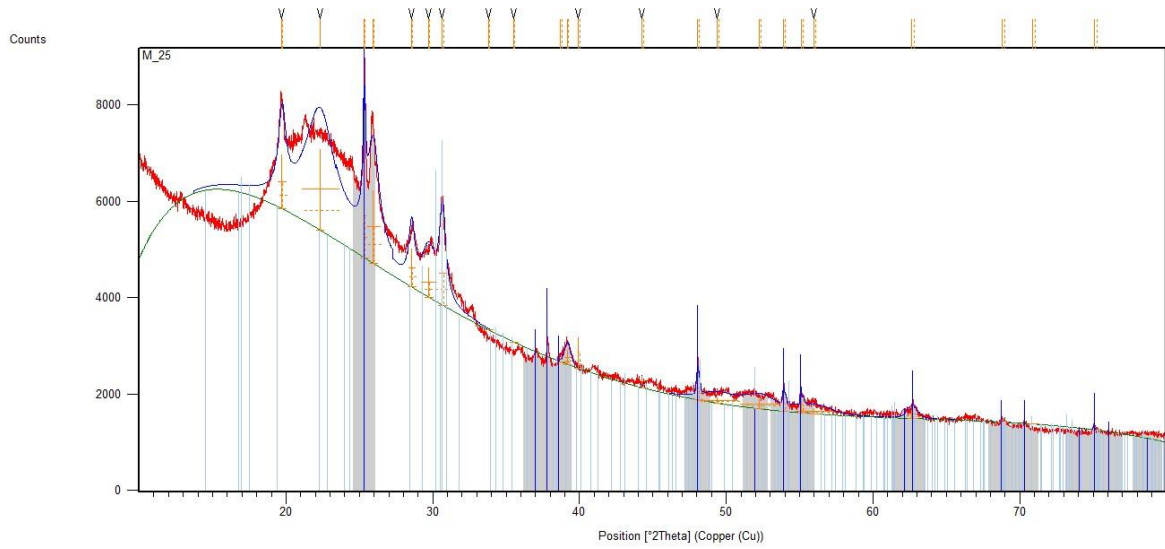
Ölçümler Karadeniz Teknik Üniversitesi Merkezi Laboratuvarında PANalytical X-Pert3 Powder modeli ile yapılmıştır. Konsantrasyonu yüksek çıkan örnekler üzerinde yapılan ölçümler sonucu M-25, M-32, M-33 için sırasıyla 2θ değerleri 25.31° , 25.41° , 25.39° bulunmuş ve literatür ile karşılaştırıldığında, TiO_2 anataz fazı olduğu tespit edilmiştir. Parçacık boyutları için sırasıyla 70.80 nm, 45.50 nm, 63.62 nm değerleri elde edilmiştir.



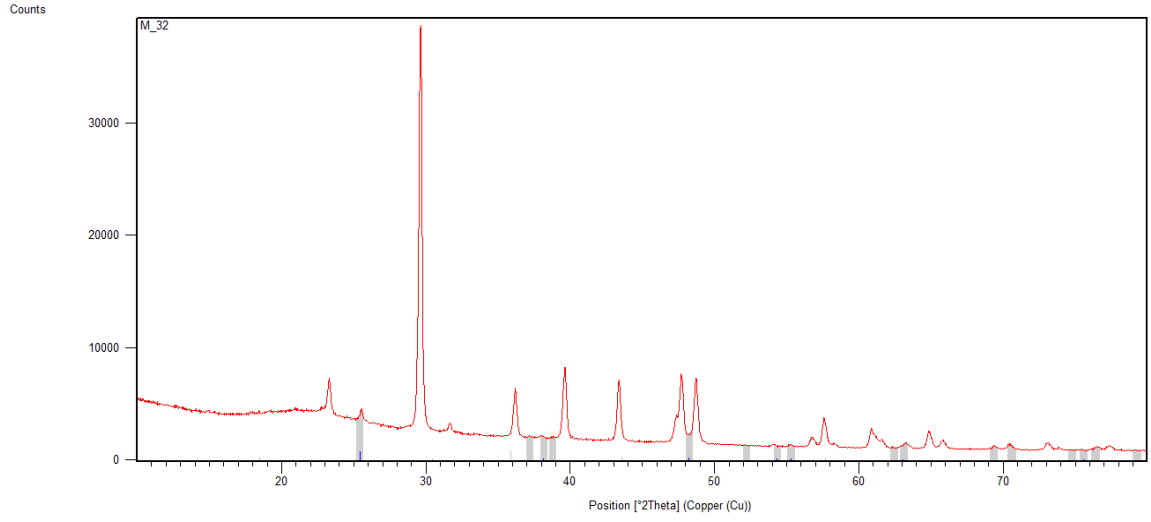
Şekil 15. KTÜ, XRD cihazı

Tablo 2. XRD-verileri

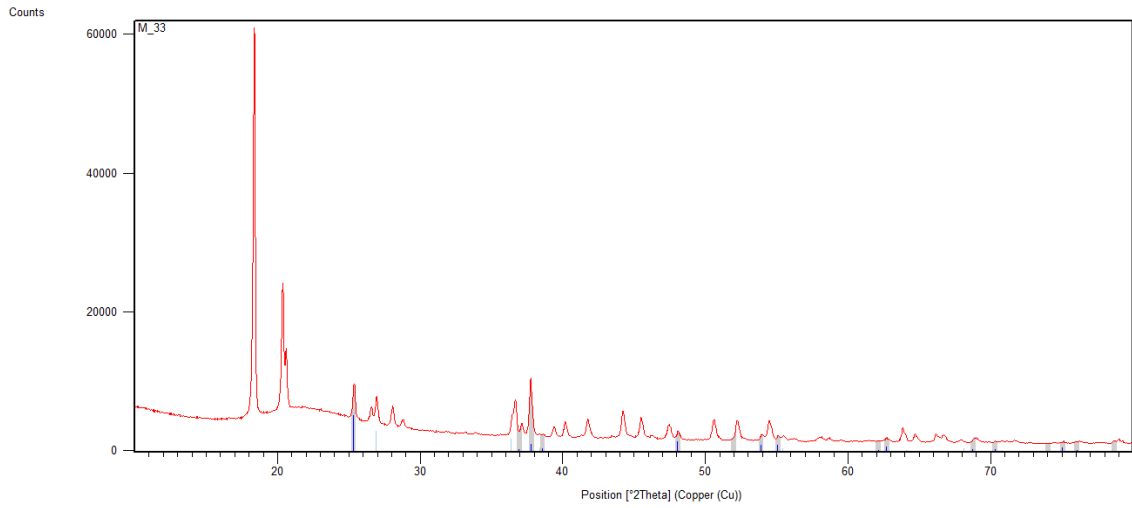
Numune Kodu	2θ	Kristal Boyutu (nm)
M-25	25.31°	70.80 nm
M-32	25.41°	45.50 nm
M-33	25.39°	63.62 nm



Şekil 16. M-25 için sayım - 2θ grafiği



Şekil 17. M-32 için sayım- 2θ grafiği



Şekil 18. M-33 için sayım-2θ grafiği

3.4. Kanserojen Riskinin Değerlendirilmesi

Kanserojen riskinin değerlendirilmesi, maksimum doz ve minimum doz üzerinde hesaplanmıştır. Maksimum doz için M-33 numunesi, Minimum doz için M-8 numunesi seçilmiştir. Denklem (3) kullanılarak günlük alım dozu ve Denklem (4) kullanılarak risk tehlike hesaplanmıştır. Denklem (3)'de kullanılacak parametrelerin seçilen değerleri Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3. EDI Hesabı için belirlenen parametre değerleri

Maksimum Tahmin (M-33 Kullanılmıştır)	Minimum Tahmin (M-8 Kullanılmıştır)
$C = 14551,7416 \text{ mg / l}$	$C = 2,4168 \text{ mg / l}$
$IR = 0,26 \text{ mg / kg}$	$IR = 0,26 \text{ mg / kg}$
$EF = 3 \times 350 = 1050 \text{ gün / yıl}$	$EF = 1 \times 350 = 350 \text{ gün / yıl}$
$ED = 60 \text{ yıl}$	$ED = 60 \text{ yıl}$
$CF = 10^{-6} \text{ kg / mg}$	$CF = 10^{-6} \text{ kg / mg}$
$BW = 70 \text{ kg}$	$BW = 70 \text{ kg}$
$AT = 365 \times 60 = 21.900 \text{ gün}$	$AT = 365 \times 60 = 21.900 \text{ gün}$

Risk tehlike indeksi ve kanser riski hesaplamaları için gerekli parametreler Tablo 4'te verilmiştir. Slope Faktörü SF_o (PA, E. 2002) Tablosundan alınmıştır.

Tablo 4. RfDo ve SF_o değerleri (PA, E. 2002)

$RfDo = 4.0 \text{ mg/kg} \times \text{gün}^{-1}$
$SF_o = 3,64 \times 10^{-11} (\text{mg/kg} \times \text{day})^{-1}$

Tablo 5. Günlük doz alımı, risk tehlike indeksi ve kanser riski değerleri

	EDI	HI	Kanser Riski
Maksimum	$1,55 \times 10^{-4} \text{ mg/L.gün}$	$3,87 \times 10^{-5}$	$5,64 \times 10^{-15}$
Minimum	$8,60 \times 10^{-9} \text{ mg/L.gün}$	$2,15 \times 10^{-9}$	$3,13 \times 10^{-19}$

4. SONUÇLAR

Yapılan çalışmada Ülkemizde perakende ve internet üzerinden satışı olan farklı marka toplam 39 dış macunundan örnekler alınmıştır. Örnekler öncelikle yaklaşık 10g'lık toz numune haline getirilmek için etüvde ısıtılarak kurutulmuş, Agatta öğütülmüş, 325 mesh'lik elekten geçirilmiş ve daha sonra ağzı kapalı şişelerde nemden korunacak şekilde saklanmıştır. Örnekler ilk olarak yüzey morfolojisi hakkında bilgi edinmek ve Titanyum varlığının tespiti amacıyla SEM görüntüleri alınmıştır. Örneklerle ait SEM görüntüleri Şekil 9 ve Şekil 10 'da verilmiştir.

Daha sonra dış macunu örneklerinde başta TiO_2 miktarı olmak üzere Mg, Al, Ca, Fe, Sr, P, S ve K elementlerinin tayini ICP-MS cihazıyla gerçekleştirilmiştir. ICP-MS cihazından alınan sonuçlar gerekli düzenlemeler yapılarak ppm aralığındaki değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Örneklerde elementlerin maksimum-minimum miktarları; Mg için 1071665,98-5,78 ppm, Al için 13152267,22-16,20 ppm, Ca için 13342258,46-31,36 ppm, Fe için 50022,71-1,35 ppm, Sr için 55863,80-0,58 ppm, Ti için 14551,74-2,42 ppm, P için 23696986,61-41,12 ppm, S için 53560,49-27,61 ppm, K için 1228639,52-48,03 bulunmuştur. Çalışma amacımız olan TiO_2 miktarı ise M-33 örnekte minimum M-8 örnekte maksimum olarak tespit edilmiştir. Tüm örnekler dikkate alındığında ortalama TiO_2 miktarı 2620,00 ppm'dir.

TiO_2 miktarlarının belirlenmesi sonrası sağlık açısından değerlendirme amacıyla parçacık büyüklüğü tespiti planlanmıştır. Bunun için XRD sisteminde yapılan analizlerde öncelikle titanyum dioksitin varlığı doğrulanmış ve sonra TiO_2 kristali gözlenerek, fazı ve parçacık boyutları birkaç örnek için Tablo 2'de gösterilmiştir. Farklı boyutlardaki TiO_2 miktarlarının genellikle 100 nm'nin altında parçacık boyutuna sahip olduğu gözlenmiştir.

Çalışmanın son bölümünde dış macunlarının kullanım esnasında yutulmalarına bağlı olarak sindirim yoluyla vücut içinde birikimi düşünülen TiO_2 'in insan sağlığı açısından risk oluşturup oluşturmayacağı araştırılmıştır. Günlük doz alımından yola çıkarak minimum ve maksimum konsantrasyonlar için Denklem (1), Denklem (2) ve Denklem (3)'ten yararlanılarak, Tablo 3'de, Tablo 4'de ve Tablo 5'de değerleri elde edilmiştir. Risk değerlendirmelerinde; Tehlike indeksi (HI) değerleri <1 ise olumsuz sağlık etkilerinin olmadığını ve HI değerleri >1 ise muhtemel olumsuz sağlık etkilerinin olduğunu

göstermektedir (Kong vd., 2011). Kanserojen risk (KRM) değerleri 10^{-6} 'nın altında bir değer ise önemsiz olduğu ve 10^{-4} 'nün üzerinde bir değer ise yüksek olduğu ifade edilmektedir (Wu vd., 2015). Elde edilen sonuçlar ışığında kansorejen riski ihmal edilebilir ölçekte olduğu değerlendirilmiştir.



5. ÖNERİLER

Çalışmada diş macunlarının kozmetik yönetmeliğinde yer alması sebebiyle Titanyum dioksitin kansorejen etkileri göz ardı edilmiştir. Gerçekte Titanyum dioksitin oluşturabileceği etkiler canlı denekler üzerindeki çalışmalardan da görülmektedir. Bu konuya dikkat çekmek için özellikle sağlık alanındaki çalışanlar ile benzer çalışmaların genişletilmesi, farklı yöntemlerin uygulanması daha iyi sonuçlara götürmesi muhtemeldir. Ayrıca bu çalışmadan TiO_2 ihtiva eden kozmetik ürünlerinde bu çalışmaların yapılması olasıdır. Özellikle son yıllarda yoğun bir araştırma içerisinde bulunan mikro plastik analizleri diş macunları içinde düşünülebilir.

6. KAYNAKLAR

- Agency, U. E. P. (1989). Risk assessment guidance for superfund. In: EPA Washington, DC.
- Agency, U. S. E. P. (2002). Child-specific exposure factors handbook. In: Washington Office Washington, DC
- Tabassum, H., & Kuddus, M. (2020). A cosmeceutical perspective of engineered nanoparticles. In Handbook of Nanomaterials for Manufacturing Applications. INC.
- Akkurt, K. (2019). Titanyum dioksit (TiO₂) nanopartiküllerinin iğne ve küresel formlarının in vitro insan periferik lenfositlerindeki genotoksik etkilerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 100.
- Andreoli, C., Leter, G., De Berardis, B., Degan, P., De Angelis, I., Pacchierotti, F., Crebelli, R., Barone, F., and Zijno, A. (2018). Critical issues in genotoxicity assessment of TiO₂ nanoparticles by human peripheral blood mononuclear cells. Journal of Applied Toxicology, 38(12), 1471-1482
- Assessment, E. (1992). Guidelines for exposure assessment. Federal Register, 57(104), 22888-22938.
- Babaei, P. (2015). Ev Tozlarında Ağır Metal Konsantrasyonlarının İncelenmesi.
- Barillet, S., Jugan, M. L., Laye, M., Leconte, Y., Herlin-Boime, N., Reynaud, C., & Carrière, M. (2010). In vitro evaluation of SiC nanoparticles impact on A549 pulmonary cells: cyto-, genotoxicity and oxidative stress. Toxicology letters, 198(3), 324-330.
- Blom, M. T., Chmela, E., Oosterbroek, R. E., Tijssen, R., & Van Den Berg, A. (2003). On-chip hydrodynamic chromatography separation and detection of nanoparticles and biomolecules. Analytical chemistry, 75(24), 6761-6768.
- Bootz, A., Vogel, V., Schubert, D., & Kreuter, J. (2004). Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics, 57(2), 369-375.
- Brandão, F., Fernández-Bertólez, N., Rosário, F., Bessa, M. J., Fraga, S., Pásaro, E., ... & Costa, C. (2020). Genotoxicity of TiO₂ nanoparticles in four different human cell lines (A549, HEPG2, A172 and SH-SY5Y). Nanomaterials, 10(3), 412.
- Callister, W. D., & Rethwisch, D. D. (2013). Malzeme bilimi ve mühendisliği. Nobel. Syf. 46-47.
- Catalán, J., Järventaus, H., Vippola, M., Savolainen, K., and Norppa, H. (2012). Induction of chromosomal aberrations by carbon nanotubes and titanium dioxide nanoparticles in human lymphocytes in vitro. Nanotoxicology, 6(8), 825-836

- Dang, Y. T. H., Gangadoo, S., Rajapaksha, P., Truong, V. K., Cozzolino, D., & Chapman, J. (2020). Biosensors in Food Traceability and Quality. In *Comprehensive Foodomics*. Elsevier.
- Desai, U., & Harbison, R. D. (2015). Titanium. In *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology* (pp. 253-256)
- Dimri, A., Pathak, N., & Sharma, S. (2020). Nanosensors for root zone parameters influencing plant growth. In *Nanomaterials for Agriculture and Forestry Applications*. INC.
- EFSA, 2021, Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive, 2021 doi: 10.2903/j.efsa.2021.6585
- Ehlerding, E. B., Grodzinski, P., Cai, W., & Liu, C. H. (2018). Big Potential from Small Agents: Nanoparticles for Imaging-Based Companion Diagnostics. *ACS Nano*, 12(3), 2106–2121.
- Ekpa Effiong, D., Uwah, T. O., Udofa Jumbo, E., & Akpabio, A. E. (2020). Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns-A Review. *Advances in Nanoparticles*, 9, 1–22.
- El Dine, F. M. M. B., Abdel Samie Mohamed Hussein, H., & Abdelmawla Ghazala, R. (2018). Evaluation of epigenetic changes of liver tissue induced by oral administration of Titanium dioxide nanoparticles and possible protective role of *Nigella Sativa* oil, in adult male albino rats. *Nanomedicine Journal*, 5(4).
- Elavia, P. F., & Suvarna, V. (2018). a Review on Applications of Nanotechnology in Cosmetics. *International Research Journal Of Pharmacy*, 9(4), 1–4.
- EPA, A. (2004). Risk assessment guidance for superfund. Volume I: human health evaluation manual (Part E, supplemental guidance for dermal risk assessment). Retrieved from
- Fernández-Bertólez, N., Costa, C., Bessa, M. J., Park, M., Carriere, M., Dussert, F., ... & Valdiglesias, V. (2019). Assessment of oxidative damage induced by iron oxide nanoparticles on different nervous system cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 845, 402989.
- Foldbjerg, R., Dang, D. A., and Autrup, H. (2011). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549. *Archives of Toxicology*, 85(7), 743-750.
- Freseigna, A.M., Ursini, C.L., Ciervo, A., Maiello, R., Casciardi, S., Iavicoli, S., Cavallo, D. (2021). Assessment of the influence of crystalline form on cyto-genotoxic and inflammatory effects induced by TiO₂ nanoparticles on human bronchial and alveolar cells. *Nanomaterials*, 11, 253.
- Gürmen, S., Ebin, B., & İtü, M. (2008). Nanopartiküller ve üretim yöntemleri-1. *Metalurji Dergisi*, 150, 31-38.

- Hassellöv, M., Readman, J. W., Ranville, J. F., & Tiede, K. (2008). Nanoparticle analysis and characterization methodologies in environmental risk assessment of engineered nanoparticles. *Ecotoxicology*, 17, 344-361.
- Heringa, M. B., Geraets, L., van Eijkeren, J. C., Vandebriel, R. J., de Jong, W. H., & Oomen, A. G. (2016). Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. *Nanotoxicology*, 10(10), 1515-1525.
- Ho, C. S., Lam, C. W. K., Chan, M. H., Cheung, R. C. K., Law, L. K., Lit, L. C., ... & Tai, H. (2003). Electrospray ionisation mass spectrometry: principles and clinical applications. *The Clinical Biochemist Reviews*, 24(1), 3.
- Jain, K. K. (2020). An Overview of Drug Delivery Systems. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2059). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_1
- Jia X, Wang S, Zhou L, Sun L. The potential liver, brain, and embryo toxicity of titanium dioxide nanoparticles on mice. *Nanoscale research letters*. 2017;12(1):1-14.
- Kim, J. I., & Walther, C. (2006). Laser-Induced Breakdown Detection. *Environmental Colloids and Particles: Behaviour, Separation and Characterisation*, 10, 555-612.
- Kittel, C. (2014). Katı hal fiziğine giriş. Palme Yayıncılık.
- Kolahalam L.A., Kasi Viswanath I.V., Diwakar B.S., Govindh B., Reddy V., Murthy Y.L.N. review on nanomaterials: Synthesis and applications. *Materials Today: proceedings*. 2019;18(6):2182-90. doi: 10.1016/j.matpr.2019.07.371.
- Kong, S., Lu, B., Ji, Y., Zhao, X., Chen, L., Li, Z., . . . Bai, Z. (2011). Levels, risk assessment and sources of PM10 fraction heavy metals in four types dust from a coal-based city. *Microchemical Journal*, 98(2), 280-290
- Kong, S.; Lu, B.; Ji, Y.; Zhao, X.; Chen, L.; Li, Z.; Han, B.; Bai, Z. Levels, risk assessment and sources of PM 10 fraction heavy metals in four types dust from a coal-based city. *Microchem. J.* 2011, 98, 280–290
- Kumazawa, R., Watari, F., Takashi, N., Tanimura, Y., Uo, M., & Totsuka, Y. (2002). Effects of Ti ions and particles on neutrophil function and morphology. *Biomaterials*, 23(17), 3757-3764.
- Ledin, A., Karlsson, S., Düker, A., & Allard, B. (1994). Measurements in situ of concentration and size distribution of colloidal matter in deep groundwaters by photon correlation spectroscopy. *Water Research*, 28(7), 1539-1545.
- Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(2), 101–124.
- Naseem T, Durrani T. The role of some important metal oxide nanoparticles for wastewater and antibacterial applications: A review. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*. 2021;3:59-75. doi: 10.1016/j.enceco.2020.12.001.

- Nurmi, J. T., Tratnyek, P. G., Sarathy, V., Baer, D. R., Amonette, J. E., Pecher, K., & Wang, C. (2005). linehan, J. C, Matson, D. W, Penn, R. I, Driessen, MC Characterization and properties of metallic iron nanoparticles: Spectroscopy, electrochemistry and kinetics. *Journal of Enviromental science technology*, 39, 1221-1230.
- PA, E. (2002). Radionuclide Table: Radionuclide Carcinogenicity–Slope Factors (Federal Guidance Report No. 13 Morbidity Risk Coefficients, in Units of Picocuries).
- Pelaez, M., Nolan, N. T., Pillai, S. C., Seery, M. K., Falaras, P., Kontos, A. G., ... & Dionysiou, D. D. (2012). A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications. *Applied Catalysis B: Environmental*, 125, 331-349.
- Peters, R. J., van Bommel, G., Herrera-Rivera, Z., Helsper, H. P., Marvin, H. J., Weigel, S., . . . Bouwmeester, H. (2014). Characterization of titanium dioxide nanoparticles in food products: analytical methods to define nanoparticles. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(27), 6285-6293
- Ramaripa, P. S., Modibane, K. D., Seleka, W. M., Somo, T. R., Makhado, E., Makgopa, K., & Ogunbayo, T. B. (2024). Recent applications of analytical techniques and electrochemical methods in characterizations of the titanium dioxide composites. *International Journal of Electrochemical Science*, 19(1), 100444.
- Reddy, B. A., Ganapathy, D., & Kumar, P. K. (2019). Prevalence of toothpaste swallowing habit in children between the age group of 3 and 5 years. *Drug Invention Today*, 12(7), 1452-1455
- Remi Gazete (2005). Kozmetik Yönetmeliği. Cumhurbaşkanlığı basımevi 25823
- Rompelberg, C., Heringa, M. B., van Donkersgoed, G., Drijvers, J., Roos, A., Westenbrink, S., . . . Oomen, A. G. (2016). Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. *Nanotoxicology*, 10(10), 1404-1414
- Saygılı, Y. (2015). Bazı nanopartiküllerin (SiO₂, CuO, Fe₂O₃) in vitro periferel insan lenfositlerinde genotoksik etkileri (Doctoral dissertation, Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 125).
- Schimpf, M. E., Caldwell, K., & Giddings, J. C. (Eds.). (2000). Field-flow fractionation handbook. John Wiley & Sons.
- Shi, H., Magaye, R., Castranova, V., & Zhao, J. (2013). Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and fibre toxicology*, 10, 1-33.
- Skocaj, M., Filipic, M., Petkovic, J., & Novak, S. (2011). Titanium dioxide in our everyday life; is it safe? *Radiology and oncology*, 45(4), 227-247
- Song, W., & Ge, S. (2019). Application of antimicrobial nanoparticles in dentistry. *Molecules*, 24(6), 1–15.

- Srivastava R, Rahman Q, Kashyap M, Singh A, Jain G, Jahan S, et al. Nano-titanium dioxide induces genotoxicity and apoptosis in human lung cancer cell line, A549. *Human exper toxicol* 2013;32(2):153-66.
- Tejamaya, M., Römer, I., Merrifield, R. C., & Lead, J. R. (2012). Stability of citrate, PVP, and PEG coated silver nanoparticles in ecotoxicology media. *Environmental science & technology*, 46(13), 7011-7017.
- Temiz, C. (2022). Scanning Electron Microscopy. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.103956
- Tiede, K., Boxall, A. B., Tear, S. P., Lewis, J., David, H., & Hassellöv, M. (2008). Detection and characterization of engineered nanoparticles in food and the environment. *Food additives and contaminants*, 25(7), 795-821.
- Titus, D., Samuel, E. J. J., & Roopan, S. M. (2019). Nanoparticle characterization techniques. In *Green synthesis, characterization and applications of nanoparticles* (pp. 303-319). Elsevier.
- Trouiller, B., Reliene, R., Westbrook, A., Solaimani, P., & Schiestl, R. H. (2009). Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer research*, 69(22), 8784-8789.
- Tunca, E., 2015. Nanoteknolojini Temeli Nanopartiküller ve Nanopartiküllerin Fitoremediasyonu. *Ordu Üniv. Bil. Tek. Derg.*, 5 (2): 23–34
- Turan, N.B., Erkan, H. S., Engin, G. O., and Bilgili, M. S., 2019. Nanoparticles in the Aquatic Environment: Usage, Properties, Transformation and Toxicity—A Review. *Process Safety and Environmental Protection*, 8:8-14.
- URL-1. (14 Eylül 2024). <https://slideplayer.biz.tr/slide/15002309/>
- URL-2. (Kasım 24 2024). XRD Çalışma prensibi görseli: <https://www.tribonet.org/wiki/xrd-x-ray-diffraction/> adresinden alınmıştır.
- URL-3. (14 Eylül 2024). <https://www.rivm.nl/en/news/health-effects-due-to-titanium-nanoparticles-in-food-and-toothpaste-cannot-be-excluded>
- URL-4. (20 Temmuz 2024). https://education.jlab.org/glossary/abund_com.html
- URL-5. (18 Ekim 2024.). Nanopartikül kullanım alanları: <https://www.bioinforange.com/wp-content/uploads/2022/05/Nanopartikullerin-Kullanim-Alanlari.pdf> adresinden alınmıştır.
- Uyanık, C. (2011). X-Işınlari kristalografisi. Trakya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Lisans Tezi.
- Vidmar, J., Löschner, K., & Larios, R. (2019). Analysis of TiO₂ Nanoparticles in Foods and Personal Care Products by Single Particle ICP-QQQ

- von Stackelberg, K., & Williams, P. R. (2021). Evolving science and practice of risk assessment. *Risk Analysis*, 41(4), 571-583.
- Wang, J., Che, B., Zhang, L. W., Dong, G., Luo, Q., and Xin, L. (2017). Comparative genotoxicity of silver nanoparticles in human liver HepG2 and lung epithelial A549 cells. *Journal of Applied Toxicology*, 37(4), 495-501.
- Wang, L., MA, W., XU L., CHEN W., ZHU, Y., XU, C., and KOTOV, N. A., 2010. Nanoparticle-Based Environmental Sensors. In *Materials Science and Engineering R: Reports*, 70(3-6): 265-274.
- Warheit, D. B. (2013). How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. *Toxicology letters*, 220(2), 193-204
- Williams, A., Varela, E., Meehan, E., & Tribe, K. (2002). Characterisation of nanoparticulate systems by hydrodynamic chromatography. *International journal of pharmaceutics*, 242(1-2), 295-299.
- Wilschefski, S. C., & Baxter, M. R. (2019). Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Introduction to Analytical Aspects. *The Clinical biochemist. Reviews*, 40(3), 115–133.
- Winkler, H. C., Notter, T., Meyer, U., & Naegeli, H. (2018). Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. *Journal of nanobiotechnology*, 16, 1-19.
- Wu, F., & Hicks, A. L. (2020). Estimating human exposure to titanium dioxide from personal care products through a social survey approach. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 16(1), 10-16.
- Wu, S.; Peng, S.; Zhang, X.; Wu, D.; Luo, W.; Zhang, T.; Zhou, S.; Yang, G.; Wan, H.; Wu, L. Levels and health risk assessments of heavy metals in urban soils in Dongguan, China. *J. Geochem. Explor.* 2015, 148, 71–78

ÖZGEÇMİŞ

İrem Esin GÜMRÜKÇOĞLU İlkokul ve Orta öğrenimini Anadolu Kavağı Mesadet Taylan İlkokul-Ortaokulu'n da tamamlamıştır. Lise öğrenimini Beykoz Fevzi Çakmak Anadolu Lisesinde tamamlamıştır. Ankara Üniversitesi Fizik Mühendisliği Lisans programını bitirmiştir. Orta-Üst seviye İngilizce bilmektedir.

