

**Begüm YURDAKÖK**  
**Farah Gönül AYDIN**Ankara Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Anabilim Dalı,  
Ankara, TÜRKİYE**Sentetik Misk Kalıntıları\***

Deterjan, çamaşır yumuşatıcıları, temizlik malzemeleri, sabun, şampuan ve parfümler gibi çeşitli kozmetik ürünlerinde koku vermek amacıyla kullanılan nitro misk ve polisiklik misklerin karsinojenik, endokrin bozucu (östrojenik), deri hassasiyetini artırıcı, hücrel ksenobiyotik savunma sistemi bozucu etkileri bulunmaktadır. Yaygın kullanılan nitro misk bileşiklerinden misk ksilen ve misk keton bileşikleri ile polisiklik misklerden galaksolid (HHCB), tonalid (AHTN), celestolid (ADBI), fantolid (AHDİ), traseolid (ATII); yerel atık ünitelerinden kanalizasyonlara ve kanalizasyon arıtma tesislerine ulaşmakta, buradan nehir ve denizlere geçebilmektedir. Lipofilik özelliği nedeniyle biyoakümülyasyona uğrayabilen bu bileşikler hem akvatik ekosistemi, hem de nihai tüketici konumundaki insanları etkilemektedir. Hayvansal kaynaklı gıdalarda da bu kirleticilere rastlanmıştır; ancak ülkemizde henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Ulusal gıda ve çevre kontrol programları içerisinde bu bileşenler henüz değerlendirilmemektedir. Bu yazıda misk bileşikleri ve etkileri ile hayvansal besinlerdeki kalıntı riski konusu derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Misk bileşikleri, kalıntı, hayvansal besinler.

**Synthetic Musk Residues**

Synthetic musk compounds including nitro musk and polycyclic musks, used in most fragrances used in detergents, fabric softeners, cleaning agents and cosmetic products such as soaps, shampoo and perfumes are known to cause carcinogenicity, endocrine disruption (oestrogenic), skin sensitization and disruption on cellular xenobiotic defense systems. Musk xylene and musk ketone as common nitro musk compounds; and galaxolide (HHCB), tonalide (AHTN), celestolide (ADBI), phantolide (AHDİ), traseolide (ATII) as common polycyclic musk compounds, are discharged after use via domestic wastewater and sewage treatment plants to the aquatic environment. Since musk compounds are lipophilic, they have higher tendency to bioaccumulate; which effects the aquatic ecosystem and human as the final consumer. These compounds were also found in animal originated food; however there are no current studies conducted in Turkey and this issue is still not considered in national food and environmental control programs. In this review, musk compounds, their effects and residual risk are summarized.

**Key Words:** Musk compounds, residue, animal-originated foods.

**Giriş**

Nitro misk ve polisiklik miskleri içeren sentetik misk bileşikleri, koku vermek amacıyla deterjanlarda, çamaşır yumuşatıcılarında, temizlik malzemelerinde, sabun, şampuan ve parfümler gibi çeşitli kozmetik ürünlerde kullanılmaktadır. Nitro misk bileşikleri içerisinde en yaygını, deterjan ve sabunlarda kullanılan misk ksilen (1-tert-butil-3,5-dimetil-2,4,6-trinitrobenzen) ve kozmetik ürünlerinde kullanılan misk ketondur (4-tert-butil-2,6-dimetil-3,5-dinitroasetofenon) (1). Misk ambrette (6-tert-butil-3-metil-2,4-dinitroanisoli), misk tibeteni (1-tert-butil-3,4,5-trimetil-2,6-dinitrobenzeni) ve misk moskeni (1,1,3,3,5-pentametil-4,6-dinitroindani) nitro misklerden olup, deterjanların içerisinde az da olsa bulunmaktadır. 1,3,4,6,7,8-hexahidro-4,6,6,7,8,8-hexametil-cyclopenta(c)-2-benzopiran (HHCB); 6-asetil-1,1,2,4,4,7-hexametil-tetralin (AHTN), 4-asetil-6-tert-butil-1,1-dimethylindan (ADBI), 6-asetil-1,1,2,3,3,5-hekzametildan (AHMI), 6,7-dihidro-1,1,2,3,3-pentametil-4-(5H)-indanon (DPMI) ve 5-asetil-1,1,2,6-tetrametil-3-isopropil-dihidroindan (ATII) polisiklik misklerden olup, deterjanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Misk ksilen, misk keton, HHCB ve AHTN bileşikleri kullanılan bileşiklerin %95'ini oluşturmaktadır (2). Ev temizleyicileri ve deterjanların içinde de bulunabilen misk ksilenin, "Tüketiciler İçin Kozmetik Ürünleri ve Gıda-Dışı Ürünler Bilimsel Komitesi"nin (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers - SCCNFP) önerisi ile kokularda (fine fragrance) %1, parfümlerde (eau de toilette) %0.4 ve diğer kozmetik ürünlerinde %0.03 bulunmasına izin verilmiştir (3).

**Geliş Tarihi** : 04.06.2013  
**Kabul Tarihi** : 06.11.2013**Yazışma Adresi**  
**Correspondence****Begüm YURDAKÖK**  
Ankara Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Anabilim Dalı,  
Ankara - TÜRKİYE

byurdakok@yahoo.com

\* II. Bölgesel Toksikoloji Sempozyumu, 03-04 Mayıs 2013, Eskişehir, Türkiye'de sunulmuştur.

Birleşmiş Milletlerin GHS adı verilen Global Uyumlaştırılmış Sistemi'ne uyarılama amacı taşıyan Avrupa Birliği'nin yenilenen yönetmeliklerinden 1272/2008 EC sayılı CLP (Classification, Labelling and packaging of substances and mixtures-Madde ve Karışımların Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama) Onaylama-Geri Çekme Yönetmeliği; Tehlikeli Maddeler Direktifi (67-548/EEC), Tehlikeli Maddelerin Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama Direktifi (1999/45/EC) ve firmaların, madde ve karışımlarını piyasaya sunulmadan önce uygun bir biçimde sınıflandırmalarını, etiketlemelerini ve ambalajlamalarını şart koşan bilgiler bulunan 1907/2006 EC Sayılı 18 Aralık 2006 tarihli "Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanmasına Yönelik Yönetmeliği"nde (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; REACH) 609-068-00-1 indeks numarasıyla misk ksilen yer almakta ve Sınıf 2 karsinojen (şüpheli insan karsinojeni) olarak değerlendirilmektedir (4).

Bazı kozmetik/temizlik firmalarının misk ve fitatların ihtiyatlı kullanımı ya da yasaklanmasına yönelik çalışmalarına rağmen, çoğunluğu bu maddelerin varlığını gizlemektedir. Amerikan Çevre Koruma Ajansı (USEPA) tarafından yasaklanan sentetik misk bileşenleri yerine kullanılmak üzere yönetmeliklerde ismi bulunmayan toksisite ve çevre araştırmaları ayrıntılı olarak yapılmayan yenileri eklenmektedir (5).

AB üye ülkelerinde faaliyet gösteren ve yılda bir tondan fazla kimyasal madde üreten veya ithal eden firmaların, söz konusu kimyasal maddeleri, AB örgütlenmesi içinde yer alan "Avrupa Kimyasallar Ajansı" (AKA; European Chemicals Agency - ECHA) yönetimindeki merkezi bir veri tabanına kaydettirmeleri zorunludur. Bu veri tabanına kaydedilmeyen kimyasal maddelerin pazarlanması mümkün değildir. Kimyasal maddeler söz konusu veri tabanına kayıt edilirken, bu maddelerin fiziksel, kimyasal, toksikolojik ve çevreye zararlı özelliklerinin merkezi Helsinki'de bulunan AKA'ya bildirilmesi gerekmektedir. AKA'nın 2009 yılında, misk ksilen hakkında yayınladığı referans kaynağına göre, AB'de bu bileşiğin üretimi bulunmamaktadır (6).

### Misk Kalıntıları

Temizleme, yıkama, sabun ve duş ürünlerinde bulunabilen bu bileşikler, yerel atık ünitelerinden kanalizasyonlara ve kanalizasyon arıtma tesislerine ulaşmaktadır. Bu aşamalarda misk bileşiklerinin bir kısmı biyodegradasyona uğrarken, bir kısmı adsorbe olarak sedimentte birikmekte; geri kalan kısım ise tatlı sular ile denize geçebilmektedir (2). Misk ksilen ve misk keton başta olmak üzere sentetik misk bileşenleri, ilk kez 1981 yılında Yamagishi ve ark. (7) tarafından Tama Nehri çevresinde, birkaç yıl sonra ise aynı nehirde balık dokularında, midyelerde, su ve atık sularda tespit edilmiş; bu bileşiklerin biyotada lipofilik dokularda biriktiği gösterilmiştir (8). İlerleyen yıllarda yaygın kullanılan ve yavaş yıkılan bu bileşiklerin tespitine yönelik araştırmalar da giderek artmıştır. Yüzey sularında (9), sedimentte (10), atık sularda (11, 12), hava ve biyotada

(10, 13), insan yağ dokusunda (13), sütünde (14-19) ve kanında (20) bu bileşikler tespit edilmiştir. Misk bileşikleri, ABD'de "İnsan Toksom Projesi" çerçevesinde göbek kord kanında, tam kan içerisinde (on bebekten yedisinde) ortalama 0.405 ng/g bulunmuştur (21).

Karsinojenik (22, 23), östrojenik endokrin bozucu (24, 25), deri hassasiyetini artırıcı/toksik (26) ve hücrel ksenobiyotik savunma sistemi bozucu (27) etkileri bulunan misk ksilen bileşikleri ile diğer misk bileşikleri hayvansal dokularda tespit edilmiştir; ancak bu konuda yapılan araştırmalar az sayıdadır. Misk ksilenin akut toksisitesinin düşük olması yanında, dozdan bağımsız olarak uzun süreli diyet ile alımında karaciğer tümör insidansının arttığı bildirilmiştir (23). Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından Grup 3 (insanlar üzerinde karsinojenik etkisi sınıflandırılmayan grup) olarak sınıflandırılan misk ksilen, Avrupa Birliği tarafından "Tehlikeli Maddeler Direktifi" altında (insanlarda olası karsinojen etkisi bulunan, ancak yeterli bilgi bulunmayan) değerlendirilmekte; CLP (Classification, Labelling and Packaging) direktifine göre ise Kategori 2 Karsinojen (şüpheli insan karsinojeni) olarak sınıflandırılmaktadır. Farelerde misk ksilen diyet ile günlük 170 g/kg (erkek) ve 192 mg/kg (dişi) alındığında karaciğer adenom ve karsinomların arttığı; erkeklerde Harderian bezi adenomlarında da artış olduğu bildirilmiştir (4, 23). Misk ksilenin farelerde en düşük etki oluşturmaması dozu 10 mg/kg/gün; sıçanlarda en küçük etki oluşturan dozu 10 mg/kg/gün ve B6C3F-1 farelerinde oral uygulama ile en düşük kanser oluşturan dozu 70 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (28). Misk ksilen, misk keton, 2-aminomisk ksilen, 4-aminomisk ksilen ve 2-aminomisk keton ile MCF-7, meme kanseri hücre hattı ile yapılan araştırmada misk ksilen, misk keton ve 4-aminomisk ksilen'in östrojenik etkisi ile kanser hücrelerinde üreme artışına neden olmakta; bu etkinin anti-östrojenik tamoksifen ile birlikte inkübe edilmesi ile azalması, östrojen reseptörleri üzerinden etkisi olduğunu göstermektedir.

Misk ksilenin atılma yarı ömrü sıçanlarda birkaç gün iken, insanlarda ortalama 80 gündür (29). Misk ketonu sitokrom p4501A1 ve 1A2 izoenzim uyarıcısı olup, misk ksilen ise 1A1 uyarıcısıdır (30). Aromatik aminlerden ve nitroarenlerden yıkım ürünü metabolitlerin [(nitro misk metabolitleri AMX (4-amino-MX) ve AMK (2-amino-MK)] hemoglobindeki sisteme bağlanması ise, bu bileşiklerle kümülatif karşılaşma göstergesi (biyomarker) olarak kullanılmaktadır (31).

Sentetik misk bileşikleri yarı uçucu özellikte olup; Iowa ve Büyük Göller (Great Lakes, Amerika Birleşik Devletleri) çevresinde yapılan bir araştırmada 181 hava örneğinde altı polisiklik misk (HHCB, AHTN, ATII, AHMI, ADBI, and DPMI) ve iki nitro misk (misk ksilen ve misk keton) bileşiği tespit edilmiş; şehre yakın bölgelerdeki konsantrasyon şehir dışı bölgelerdekenden daha yüksek olduğu görülmüştür (10). Fromme ve ark. (32) Berlin Atık Su Değerlendirme Tesisleri'ndeki lağım sularında ortalama 7.8 µg/L HHCB, 2.5 µg/L AHTN, 0.13 µg/L ADBI; tesisat sularında ise 0.036 µg/L HHCB ve 0.014

$\mu\text{g/L}$  AHTN (en yüksek olarak  $0.18 \mu\text{g/L}$  HHCB,  $0.06 \mu\text{g/L}$  AHTN) tespit etmiştir.

Gatermann ve ark. (33)'nin misk bileşenlerinin REACH yönetmeliğine göre değerlendirildiğinde, biyoakümülyasyon faktörünün  $5000 \text{ L/kg}$ 'dan daha fazla olduğunu, bu nedenle yüksek biyoakümülyatif olarak değerlendirilebileceklerini ileri sürmektedir. Balık türleri arasındaki biyoakümülyasyon farklılığının farklı lipid içeriklerine sahip olmasından kaynaklandığı, vücutlarında lipid oranı düşük olan balık türlerinde daha düşük düzeyde biyoakümülyasyon olduğu bildirilmiştir. Sazan ve yılan balıklarında lipid miktarının yüksek olmasına bağlı daha fazla biyoakümülye olduğu bildirilmiştir. Misk bileşenleri ile yapılan kalıntı analizlerinin büyük kısmını lipofilik özelliği ve akvatik ekosistemde daha yaygın bulunması nedeniyle, balık ve diğer deniz ürünlerinde yapılan araştırmalar oluşturmaktadır.

Duedahl-Olesen ve ark. (1)'nin 1999-2004 yılları arasında Danimarka'daki alabalık çiftliklerinde yaptıkları araştırmada, 1999 yılında toplanan alabalık örneklerinde polisiklik misk bileşiklerinden HHCB ortalama  $5.0 \mu\text{g/kg}$  (taze ağırlık), 2003 ve 2004 yılında toplanan örneklerde ise  $1.2 \mu\text{g/kg}$  olarak tespit edilmiştir. Fromme ve ark. (32)'nin çalışmasında HHCB, AHTN, ADBI ve ATII 341 balık örneğinde aranmış ve en yüksek HHCB kontaminasyonu olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada atık suların olduğu bölgede toplanan yılan balığı örneklerinde HHCB ortalama  $1513 \mu\text{g/kg}$  bulunmuştur.

Laktasyondaki ineklerin sütüne nitro misk bileşikleri, süt işletmelerinde kullanılan deterjanlardan ve laboratuvar/işletme çalışanlarının kullandıkları parfümlerden geçebilmektedir. Blüthgen ve Ruoff (34) misk ksilen, misk keton, misk ambrette, misk mosken, misk tibeten ve 2,4,6-trinitrotoluen bileşiklerini ineklere  $150 \mu\text{g/inek}$  ( $240 \text{ ng/kg CA}$ ) 15 gün boyunca toluende çözündürülerek nişastalı jelatin kapsüller içerisinde gündüz

sağım sonrasında ağızdan uygulamış ve lipofilik özellikteki bu bileşiklerin süt yağına geçişini değerlendirmişlerdir. Bu araştırmaya göre, nitro misk bileşiklerinin süte  $\%0.04-0.08$  oranında geçtiği, bu düşük miktarın çevresel etki değerlendirilmesinde az risk oluşturduğu bildirilmiştir. Kozmetikler ya da deniz ürünleri ile karşılaştırıldığında inek sütünün insanlar için daha az tehlike oluşturduğu bildirilmiştir. Kypke ve Zachariae (35) 2003 yılında farklı ülkelerden Almanya'ya ihraç edilen 368 hayvansal ürün arasından Brezilya'dan gelen kanatlı ve sığır ürünlerinde yüksek miktarda misk keton kalıntısı tespit etmiştir. Avrupa Birliği Referans Laboratuvarı, pestisit tarama çalışmalarında da organik ve geleneksel yöntemlerle üretilen süt ürünlerinde misk ksilen varlığını bildirmiştir (36).

Alman Tüketici Koruma ve Gıda Güvenliği Federal Kurumu (FOCPFS - Federal Office of Consumer Protection and Food Safety) tarafından 2009 yılında 4947 örnek üzerinde yapılan tarama sonucunda ise keçi peyniri, tereyağ ve margarin'de misk ksilen ve misk ketona rastlanmadığı bildirilmiştir (37).

### Sonuç ve Öneriler

Kanalizasyon suları içerisinde tıbbi ilaçlar ile kişisel bakım ürünleri artıklarının arındırılmasına yönelik ülkemizde de çalışmalar (38) yapılmaktadır. Ancak bu araştırmaların Avrupa Birliği mevzuatlarında yer alan zararlı bileşiklerin tamamını kapsayacak şekilde genişletilmesine ihtiyaç vardır. Karsinojenik ve östrojenik etkili çevresel kirleticilerden misk ksilen ve misk keton bileşiklerinin ülkemizdeki tespiti konusunda araştırmalar yapılmalı, risk haritası çıkarılmalı, ulusal gıda ve çevre kontrol programları içerisinde bu bileşenler değerlendirilmeli ve uygun tedbirlerin alınması sağlanmalıdır.

### Kaynaklar

1. Duedahl-Olesen L, Cederberg T, Pedersen KH, et al. Synthetic musk fragrances in trout from Danish fish farms and human milk. *Chemosphere* 2005; 61: 422-431.
2. OSPAR. "Musk xylene and other musks" [http://www.ospar.org/documents/dbase/publications/p0020\\_0\\_bd%20on%20musk%20xylene.pdf](http://www.ospar.org/documents/dbase/publications/p0020_0_bd%20on%20musk%20xylene.pdf) 07.05.2013.
3. European Union Commission Directive. "Twenty-sixth Commission Directive 2002/34/EC of 15 April 2002 adapting to technical progress Annexes II, III and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products.2002" <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003L0034:en:NOT/28.05.2013>.
4. European Commission. "Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Opinion on the results of the Risk Assessment of: Musk Xylene- Human Health Part. Brussels, C7/VR/csteeop/musk xyl hh/080104 D(04), 2004" [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/sct/.../out219\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sct/.../out219_en.pdf)28.05.2013.
5. Canadian Environment-Defense. "Not So Sexy: The Health Risks of Secret Chemicals in Fragrance. Breast Cancer Fund, Commonweal and Environment Group, 2010" [http://safecosmetics.org/downloads/NotSoSexy\\_report\\_Ma y2010.pdf](http://safecosmetics.org/downloads/NotSoSexy_report_Ma y2010.pdf) 08.05.2013.
6. European Chemicals Agency (ECHA). "Background document for 5-tert-butyl-2,4,6-trinitro-m-xylene (musk xylene)" [http://echa.europa.eu/documents/10162/13640/musk\\_xylene\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13640/musk_xylene_en.pdf) 07.05.2013.
7. Yamagishi T, Miyazaki T, Horii S, et al. Identification of musk xylene and musk ketone in freshwater fish collected from the Tama river, Tokyo. *Bull Environ Contam Toxicol* 1981; 26: 656-662.
8. Yamagishi T, Miyazaki T, Horii S, Akiyama K. Synthetic musk residues in biota and water from Tama River and Tokyo Bay (Japan). *Arch Environ Contam Toxicol* 1983; 12: 83-89.
9. Moldovan Z. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere* 2006; 64: 1808-1817.
10. Peck AM, Hornbuckle KC. Synthetic musk fragrances in

- urban and rural air of Iowa and the Great Lakes. *Atmos Environ* 2006; 40: 6101-6111.
11. Artola-Garicano E, Borkent I, Hermens JL, et al. Removal of two polycyclic musks in sewage treatment plants: freely dissolved and total concentrations. *Environ Sci Technol* 2003; 37: 3111-3116.
  12. Horii Y, Reiner JL, Loganathan BG, et al. Occurrence and fate of polycyclic musks in wastewater treatment plants in Kentucky and Georgia, USA. *Chemosphere* 2007; 68: 2011-2020.
  13. Schiavone A, Kannan K, Horii Y, et al. Polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated naphthalenes and polycyclic musks in human fat from Italy: Comparison to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides. *Environ Pollut* 2010; 158: 599-606.
  14. Hutter H-P, Wallner P, Moshhammer H, et al. Blood concentrations of polycyclic musks in healthy young adults. *Chemosphere* 2005; 59: 487-492.
  15. Raab U, Preiss U, Albrecht M, et al. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, organochlorine compounds and nitro musks in mother's milk from Germany (Bavaria). *Chemosphere* 2008; 72: 87-94.
  16. Reiner JL, Wong CM, Arcaro KF, et al. Synthetic musk fragrances in human milk from the United States. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 3815-3820.
  17. Yin J, Wang H, Zhang J, et al. The occurrence of synthetic musks in human breast milk in Sichuan, China. *Chemosphere* 2012; 87: 1018-1023.
  18. Wang H, Zhang J, Gao F, et al. Simultaneous analysis of synthetic musks and triclosan in human breast milk by gas chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 1861-1869.
  19. Zhou J, Zeng X, Zheng K, et al. Musks and organochlorine pesticides in breast milk from Shanghai, China: levels, temporal trends and exposure assessment. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012; 84: 325-333.
  20. Hutter HP, Wallner P, Moshhammer H, et al. Synthetic musks in blood of healthy young adults: Relationship to cosmetics use. *Sci Total Environ* 2009; 407: 4821-4825.
  21. Human Toxome Project. "Pollution in Minority Newborns, Summary of Chemicals Found in Pollution in Minority Newborns". <http://www.ewg.org/sites/humantoxome/participants/participantgroup.php?group=mcb/13.05.2013>.
  22. Apostolidis S, Chandra T, Demirhan I, et al. Evaluation of carcinogenic potential of two nitro-musk derivatives, musk xylene and musk tibetene in a host-mediated in vivo/in vitro assay system. *Anticancer Res* 2002; 22: 2657-2662.
  23. Maekawa A, Matsushima Y, Onodera H, et al. Long-term toxicity/carcinogenicity of musk xylol in B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol* 1990; 28: 581-586.
  24. Bitsch N, Dudas C, Körner W, et al. Estrogenic activity of musk fragrances detected by the E-screen assay using human mcf-7 cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002; 43: 257-264.
  25. Chou YJ, Dietrich DR. Interactions of nitromusk parent compounds and their amino-metabolites with the estrogen receptors of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and the South African clawed frog (*Xenopus laevis*). *Toxicol Lett* 1999; 111: 27-36.
  26. Parker RD, Buehler EV, Newmann EA. Phototoxicity, photoallergy, and contact sensitization of nitro musk perfume raw materials. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 103-109.
  27. Luckenbach, T, Epel D. Nitromusk and polycyclic musk compounds as long-term inhibitors of cellular xenobiotic defense systems mediated by multidrug transporters. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 17-24.
  28. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau. 5-tert-butyl-2,4,6-trinitro-m-xylene (musk xylene). European Union Risk Assessment Report, 3rd Priority List, CAS No: 81-15-2, EINECS No: 201-329-94 2005.
  29. Helbling KS, Schmid P, Schlatter C. The trace analysis of musk xylene in biological samples: Problems associated with its ubiquitous occurrence. *Chemosphere* 1994; 29: 477-484.
  30. Minegishi K, Nambaru S, Fukuoka M, et al. Distribution, metabolism, and excretion of musk xylene in rats. *Arch Toxicol* 1991; 65: 273-282.
  31. Mottaleb MA, Zhao X, Curtis LR, et al. Formation of nitro musk adducts of rainbow trout hemoglobin for potential use as biomarkers of exposure. *Aquat Toxicol* 2004; 67: 315-324.
  32. Fromme H, Otto T, Pilz K. Polycyclic musk fragrances in water and fish samples from Berlin. *Food Addit Contam* 2001; 18: 937-944.
  33. Gatermann R, Biselli S, Hühnerfuss H, et al. Synthetic musks in the environment. Part 1: Species-dependent bioaccumulation of polycyclic and nitro musk fragrances in freshwater fish and mussels. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002; 42: 437-46.
  34. Blüthgen A, Ruoff U. Carry-over of diethylhexylphthalate and aromatic nitro compounds into the milk of lactating cows. 3rd Karlsruhe Nutrition Symposium European Research Towards Safer and Better Food Review and Transfer Congress, Karlsruhe, Germany, 18-20 October 1998, Proceedings Part 2: Poster Presentation.
  35. Kypke K, Zachariae W. "Residues of pesticides and contaminants in food of animal origin: Comparison of products from different countries of origin. European Pesticide Residue Workshop 20-23 June 2010, Strasbourg, Fransa. Poster Presentation" <http://www.eprw2010.com/download/Poster%20Monitoring/PM%20029%20Kypke/PM%20029%20Kypke.pdf/10.05.2013>.
  36. Lippold R. "Update on Pesticide Residues Analytical Tools to Improve Food Control. INTI-Workshop, 16 May 2011, Buenos Aires, Argentina" <http://www.inti.gob.ar/lacteos/pdf/SeminarioPesticidas16-05-11/RalfLippoldOverview.pdf/12.05.2013>.
  37. FOCPFS - Federal Office of Consumer Protection and Food Safety. "Reports on the National Food Monitoring" [http://www.bvl.bund.de/EN/01\\_Food/05\\_LM\\_Monitoring\\_en/01\\_Reports\\_LM\\_Monitoring/lm\\_monitoring\\_abstract\\_report2009\\_basepage.html?nn=1408636/13.05.2013](http://www.bvl.bund.de/EN/01_Food/05_LM_Monitoring_en/01_Reports_LM_Monitoring/lm_monitoring_abstract_report2009_basepage.html?nn=1408636/13.05.2013).
  38. Şahan A. Farmosetik Maddelerin Aktif Çamur Arıtma Prosesinde Abiyotik Gideriminin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı, 2007.