

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

KOZMETİKTE GÜVENİLİRLİK VE KOZMETOVİJİLAN

İMRAN ALTIOKKA

**DANIŞMAN
PROF. DR. MELİKE ÜNER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

KOZMETİKTE GÜVENİLİRLİK VE KOZMETOVİJİLANS

İMİRAN ALTIOKKA

DANIŞMAN
PROF. DR. MELİKE ÜNER

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**İmran Altıokka**

İTHAF

Her zaman yanımda olan en yakın arkadaşım, en büyük destekçim babam Mustafa Altıokka'ya ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Bu tezin yazım sürecinde eğitim hayatım boyunca en çok emeği olan ve hep arkamda olduğunu hissettiren canım babam Mustafa Altıokka' ya, beni psikolojik olarak destekleyen ve sürekli motive olabilmemi sağlayan annem İnci Sabancıoğullarından'a, Yüksek Lisans eğitimime başlamam ve daha ilerisini hedeflemem için beni teşvik eden Berk Türkel'e, tez yazım sürecinde her türlü desteğini hiçbir zaman esirgemedi tüm engin bilgilerini benimle paylaşan ve tezimi titizlikle değerlendiren çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Melike Üner'e ,

Yüksek Lisans eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ile Araştırma Görevlisi ve Lisansüstü öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DERİ VE DERİNİN EKLERİ.....	2
2.1.1. Epidermis.....	3
2.1.1.1. <i>Stratum corneum</i>	3
2.1.1.2. <i>Stratum lucidum</i>	3
2.1.1.3. <i>Stratum granulosum</i>	4
2.1.1.4. <i>Stratum spinosum</i>	4
2.1.1.5. <i>Stratum basale (Stratum germinativum)</i>	4
2.1.2. Dermis	8
2.1.2.1. <i>Stratum papillare</i>	8
2.1.2.2. <i>Stratum reticulare</i>	8
2.1.3. Hipodermis	8
2.1.4. Derinin Ağ Yapısı	9
2.1.5. Saç ve Kılın Yapısı	10
2.1.6. Tırnaklar	11
2.1.7. Ter Bezleri	11
2.1.8. Ağız İçi Mukozası ve Dişler.....	11
2.2. KOZMETİK ÜRÜN YÖNETMELİKLERİ	12
2.2.1. ABD’de Kozmetikler Hakkında Yönetmelikler	13
2.2.2. AB Ülkeleri’nde Kozmetik Ürün Yönetmelikleri	15

2.2.3. Türkiye’de Kozmetik Ürün Yönetmelikleri	16
2.3. KOZMETİKTE GÜVENİLİRLİK TESTLERİ	17
2.3.1. Draize Tavşan Testi	18
2.3.2. Yama Testi.....	18
2.3.3. Komedojenite Testi	18
2.3.4. Mutajenite, Karsinojenite ve Teratojenite Testleri	18
2.3.5. Toksikite Testleri.....	19
2.3.6. Perkütan Absorbsiyon Testleri	19
2.3.7. Fotosensivite Testi	19
2.4. KOZMETOVİJİLANS UYGULAMALARI	19
2.4.1. Dünyada Kozmetovijilans	21
2.4.2. Türkiye’de Kozmetovijilans	21
2.5. DERİNİN ADVERS REAKSİYONLARI	22
2.5.1. Kontakt Dermatit	23
2.5.2. Deri ve Eklemlerde Renk Değişikliği	25
2.5.3. <i>Acne cosmetica</i>	25
2.5.4. Endokrin Bozucu Bileşenler.....	26
2.5.5. Sistemik Yan Etkiler	27
2.5.6. Perkütan Absorbsiyon	28
2.5.6.1. Penetrasyon Arttırıcılar	30
2.5.6.2. Nanoteknoloji ile Hazırlanan Kozmetikler.....	30
2.6. KOZMETİKLERİN TOKSİK ETKİLERİ	33
2.7. KOZMESÖTİKLERİN DESTEKLEYİCİ OLARAK KULLANILDIĞI HASTALIKLAR.....	35
2.7.1. Egzema, Atopik Dermatit ve İritan Kontakt Dermatit.....	35
2.7.2. Sedef (Psöriazis)	36
2.7.3. <i>Acne vulgaris</i>	36
2.8. KOZMETİK VE KOZMESÖTİK ÜRÜNLER.....	38
2.8.1. Yüze Uygulanan Kozmetikler	38
2.8.1.1. Nemlendiriciler	38
2.8.1.2. Cilt Temizleyicileri	39
2.8.1.3. Yaşlanma Karşıtı Kozmetikler.....	40
2.8.1.4. Güneşten Koruyucu ve Güneş Sonrası Ürünler	45

2.8.1.5. Deri Rengini Açıcı Kozmesötikler	51
2.8.1.6. Akne Karşıtı Kozmesötikler	55
2.8.1.7. Renkli Kozmetikler	59
2.8.2. Vücuda Uygulanan Kozmetikler	64
2.8.2.1. Banyo Ürünleri.....	64
2.8.2.2. Selülitte Kullanılan Kozmesötikler	67
2.8.2.3. Depilatuvarlar	70
2.8.3. Saça Uygulanan Kozmetikler	70
2.8.3.1. Şampuanlar	71
2.8.3.2. Saç Kremi	74
2.8.3.3. Saç Boyaları.....	75
2.8.3.4. Saç Şekillendiriciler	77
2.8.3.5. Saç bakım yağları.....	78
2.8.4. Ağız içi Mukozasına Uygulanan Kozmetikler	79
2.8.4.1. Diş Patları	79
2.8.4.2. Ağız Suları.....	81
2.8.5. Ter Bezlerine Uygulanan Kozmetikler	81
2.8.6. Tırnaklara Uygulanan Kozmetik Preparatlar.....	82
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	83
4. BULGULAR.....	84
Kozmetiklerde Sıklıkla Yan Etkilere Neden Olan Etkin ve Yardımcı Maddeler	84
4.1. Sodyum Lauril Sülfat.....	84
4.2. Paraben.....	85
Erkek üreme sistemi üzerine etkileri	87
Meme kanseri	88
4.3. Triklosan	91
Endokrin Bozucu Etki.....	93
Kanser	94
Tiroid.....	95
Nörotoksosite	96
4.4. Alüminyum Tuzları	97
Toksik Etkileri.....	97
Kemik Sistemi Üzerine Etkileri.....	98

Beyin Üzerine Etkileri	98
Gebelik ve Doğum.....	99
Aluminyum tuzları içeren antiperspiranlar	100
Meme kanseri	100
4.5. Ftalatlar	102
4.6. Para-fenilendiamin.....	105
4.7. 2,5-diaminotoluen.....	106
4.8. Benzofenon-3 (oksibenzon)	107
Allerji ve fotoalerji	108
Hormonal etkiler.....	108
Hirschsprung Hastalığı.....	110
Nörotoksik etkiler	110
4.9. Retinoik Asit	111
4.10. Nanopartiküller.....	112
5. TARTIŞMA	115
KAYNAKLAR	121
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	165
ÖZGEÇMİŞ	166

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. İrritan ve alerjik dermatit belirtileri.

Tablo 2.2. Piyasada bulunan nanoteknoloji kullanılarak hazırlanan bazı kozmetik ürünler.

Tablo 2.3. Akne tedavisinde kullanılan etkin maddelerin birbirlerine üstünlükleri.

Tablo 2.4. Piyasada bulunan bazı leke giderici kozmesötiklerin içerikleri.

Tablo 2.5. Selülit tedavisinde kullanılan ekstre ve etkin maddelerin etki mekanizmaları.

Tablo 2.6. Saç dökülmesi ve kepek karşıtı şampuanlarda bulunan aktif içerikler.

Tablo 4.1. Parabenlerin meme kanseri hücrelerinin östrojenik reseptörlerine bağlanma afinitelerinin karşılaştırılması ve profilerasyon etkinlikleri.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Derinin katmanları.

Şekil 2.2. Melanın hücresi.

Şekil 2.3. Melanın sentezi.

Şekil 2.4. Langerhans hücresi.

Şekil 2.5. Merkel hücresi.

Şekil 2.6. Dermisin katmanları.

Şekil 2.7. Derinin damar ağı.

Şekil 2.8. Kılın yapısı.

Şekil 2.9. Saçın kesiti.

Şekil 2.10. Dişin kesiti.

Şekil 2.11. Maddelerin deriden sistemik dolaşıma geçiş yolları.

Şekil 2.12. Toksik doz-cevap grafiği.

Şekil 2.13. Deri yüzeyindeki kirin sürfaktanlarla temizlenmesi.

Şekil 2.14. UV radyasyonun derideki akut ve kronik etkileri.

Şekil 2.15. UV radyasyona bağlı melanoma oluşumunun mekanizması.

Şekil 2.16. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile görüntülenen saç örnekleri. Saç kremi uygulanmayan hasar görmüş saç (solda), saç kremi uygulanan sağlıklı saç (sağda).

Şekil 2.17. Boya çeşitleri ve saça tutunma mekanizmaları.

Şekil 2.18. Antiperspiran preparatlar ve içerikleri.

Şekil 4.1. Meme epitel hücresinde kanser oluşumunu etkileyen faktörler.

Şekil 4.2. Alüminyumun nöronlar üzerine olan farklı mekanizmalar ile negatif etkileri.

Şekil 4.3. Alüminyumun deriden absorpsiyonu.

Şekil 4.4. Meme bölgelerine meme kanserinin görülme sıklığı.

Şekil 4.5. Diagram meme kanserinin görüldüğü bölgelere göre insidansını temsil etmektedir.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AB: Avrupa Birliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADI: Acceptable daily intake (kabul edilebilir günlük alım dozu)

ANPR: Advanced Notice for Proposed Rulemaking (önerilen kuralın konulmasında ileri seviyede uyarı)

AQP: Aquaporin

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Toksik Maddeler ve Hastalık Sicili Dairesi)

CAERS: Center for Food Safety and Applied Nutrition's Adverse Event Reporting System (Uygulamalı Gıdalara ve Yiyeceklere Bağlı Yan Etki Rapor Merkezi)

DHA: Dihidroksiaseton

DOPA: 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin

EFSA: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)

EPA: United States Environmental Protection Agency (ABD Çevre Koruma Ajansı)

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

FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (ABD Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası)

FPLA : Fair Packaging and Labeling Act (ABD Adil Ambalajlama ve Etiketleme Yasası)

GRASE: Generally recognized as safe and effective (genel olarak güvenli ve etkin kabul edilen)

HQ: Hazard Quotient (zarar katsayısı)

IARC: International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)

ICSC: The International Chemical Safety Cards (Uluslararası Kimyasal Güvenlik Kartları)

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (Uluslararası Kozmetik Ürün Bileşenleri Terminolojisi)

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level (bir kimyasala bağlı olarak herhangi bir advers reaksiyonun gözlemlenebildiği en düşük miktarı)

MED: Minimal erythematous dose (minimal eritem dozu)

MRL: Maximum Residue Limit (pestisitler için izin verilen maksimum miktar)

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level (herhangi bir advers etkinin görülmediği en yüksek düzey)

OTC: Over the counter (tezgâh üstü)

ResAp: Appendix to Resolution (Çözüm Ek Bölüm)

RFD: Reference dose (referans doz)

ROS: Reactive oxygen species (reaktif oksijen türleri)

SPF: Sun protection factor (güneşten koruma faktörü)

SCCS: Scientific Committee on Consumer Safety (Tüketici Güvenliği Bilim Kurulu)

TDI: Tolerable daily intake (tolere edilebilecek günlük alım dozu)

TEWL: Transepidermal water loss (transepidermal su kaybı)

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

UNEP: United Nations Environment Program (Birleşmiş Milletler Çevre Programı)

USEPA: United States Environmental Protection Agency (Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı)

UV: Ultraviyole (mor ötesi)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Altıokka, İ. (2020). Kozmetikte Güvenilirlik ve Kozmetovijilans. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD, Kozmetoloji BD, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Kozmetiklere bağlı istenmeyen etkiler çok yaygın olarak görülmüyor olsa da azımsanmayacak sayıda kişiyi etkilemektedir. Bu istenmeyen etkiler iritasyon, alerji, foto alerji ile teratojenik, östrojenik, mutajenik veya karsinojenik etkilerdir. Kozmetiklere bağlı yan etkiler ürünün kullanım süresine, kullanım miktarına ve uygulandığı bölgenin büyüklüğüne göre değişebilmektedir.

Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin normal ya da öngörülebilir koşullar altında kullanımıyla gözlenen istenmeyen etkilerin spontane bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi faaliyetleridir. Ülkemizde kozmetovijilans sistemi Avrupa Birliği'nin Kozmetik Tüzüğüne paralel olarak 2012 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından kurulmuştur. İstenmeyen etkilerin raporlanmasına ilişkin kılavuz sayesinde kozmetiklere bağlı yan etkilerin bildirimi ve raporlanması takip edilebilmektedir.

Gün geçtikçe yeni üretim teknolojileri (nanoteknoloji, biyoteknoloji) ve yeni içerikler kozmetiklerde daha güçlü etkiler elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte sosyo-ekonomik gelişmeler, farklılaşan kozmetik trendleri, kozmetik ürünlerin pazarlanma stratejileri gibi faktörler kişilerin kozmetik kullanımlarını arttırmaktadır. Artan kozmetik kullanımı kişilerin daha fazla miktarda kimyasala maruz kalmasına neden olmaktadır. Değişen kozmetik kullanım alışkanlıkları ve içerikler güncel durumuna uygun olarak yeni regülasyonların belirlenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle kozmetovijilans yaşayan ve sürekli değişime uğrayan bir kavramdır. Bu noktada ise istenmeyen etkilerin geri bildirimi ve raporlanması oldukça büyük önem taşımaktadır.

Bu tezin amacı yan etkilere neden olabilen kozmetik içerikler hakkında yapılan bilimsel çalışmaları derlemek ve gelişmekte olan kozmetovijilans kavramına katkıda bulunmaktır. Bu amaçla kozmetiklerde kullanımı ile birçok yan etkiye neden olduğu araştırılmış olan bileşenler ve nanokozmetikler hakkında literatürde yer alan çalışmalar incelenmiştir.

Çalışma sonucunda kozmetovijilans sisteminde sağlık profesyonellerinin geri bildirimlerinin, dikkat edilmesi gereken içerikler hakkında tüketici ve hastaya verilecek danışmanlık hizmetinin ve bilinçli kozmetik ürünlerin seçiminin önemi ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Derinin advers reaksiyonları, Kozmetovijilans, Kozmetiklerin yan etkileri, Kozmetiklerde yapılan kontroller, Kozmetik Yönetmeliği.

ABSTRACT

Altıokka, I. (2020). Safety in Cosmetics and Cosmetovigilance. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology, Cosmetics Section, Master of Science Thesis. Istanbul.

Although unwanted effects related to cosmetics do not commonly occur, they affect a considerable number of consumers. These undesirable effects are irritation, allergy, photo allergy and teratogenic, estrogenic, mutagenic or carcinogenic effects. Side effects related to cosmetics may vary depending on the duration of use of the product, the amount of use and the size of the application area.

Cosmetovigilance is the collection, evaluation and monitoring of spontaneous reports of undesirable effects observed with the use of cosmetic products under normal or predictable conditions. In our country, the cosmetovigilance system was established by Turkey Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (TİTCK) in parallel with the EU Cosmetics Regulation in 2012. The notification and reporting of side effects related to cosmetics can be followed under favor of the guideline on the reporting of undesirable effects,

New production technologies (nanotechnology, biotechnology) and new ingredients are used to achieve stronger effects in cosmetics, day after day. However, factors such as socio-economic developments, differing cosmetic trends, marketing strategies of cosmetic products increase people's cosmetic use. Increasing use of cosmetics causes people to be exposed to more chemicals. Changing cosmetic usage habits and contents create the need to determine new regulations in accordance with the current situation. For this reason, cosmetovigilance is a concept that experiences and is constantly changing. At this point, feedback and reporting of undesirable effects is of great importance.

The aim of this thesis is to review scientific studies on cosmetic ingredients that can cause side effects and contribute to the developing concept of cosmetovigilance. For this purpose, studies in the literature on components and nano-cosmetics, which have been investigated to cause many side effects with their use in cosmetics, have been examined.

As a result of the study, the importance of the feedback by healthcare professionals in the cosmetovigilance system, the consultancy service to be given to the consumer and the patient about the contents that should be considered, and conscious selection of cosmetic products have been revealed.

Keywords: Adverse reactions of skin, Cosmetovigilance, Side effects of cosmetics, Controls in cosmetics, Cosmetic Regulations.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kozmetovijilans kozmetiklerin neden olduğu istenmeyen etkilerin geri bildirimler ile rapor edilmesi nedeniyle önem arz etmekte ve toksik olabilecek içeriklere karşı olası riskleri önleme amacını taşımaktadır. Dolayısıyla sağlık profesyonellerinin hangi içeriklere karşı hastalara önleyici sağlık hizmeti verebileceğini bilmesi gerekmektedir. Ancak hastane veya eczane ortamında hastaya kozmetik ürünlerin kullanımı tavsiye edilirken ürünlerin içerik bilgisi net olarak bilinmediğinden olası riskleri önlemek pek mümkün olmamaktadır. Ayrıca ülkemizde kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkilerin geri bildirimleri ne yazık ki oldukça azdır. Bunun nedeni herhangi bir kozmetik ürüne bağlı hafif ya da orta şiddette yan etki görüldüğü zaman tüketicinin ürünü kullanmayı bırakarak, sağlık profesyoneline danışmadan teşhis koyması ve tedavi etmesi olarak kabul edilmektedir. Bu yan etkiler çoğunlukla endişe verici düzeyde olmadığından sağlık profesyonelleri herhangi bir vakayla karşılaşsalar dahi geri bildirimde bulunmaya zaman bulamayabilmektedir.

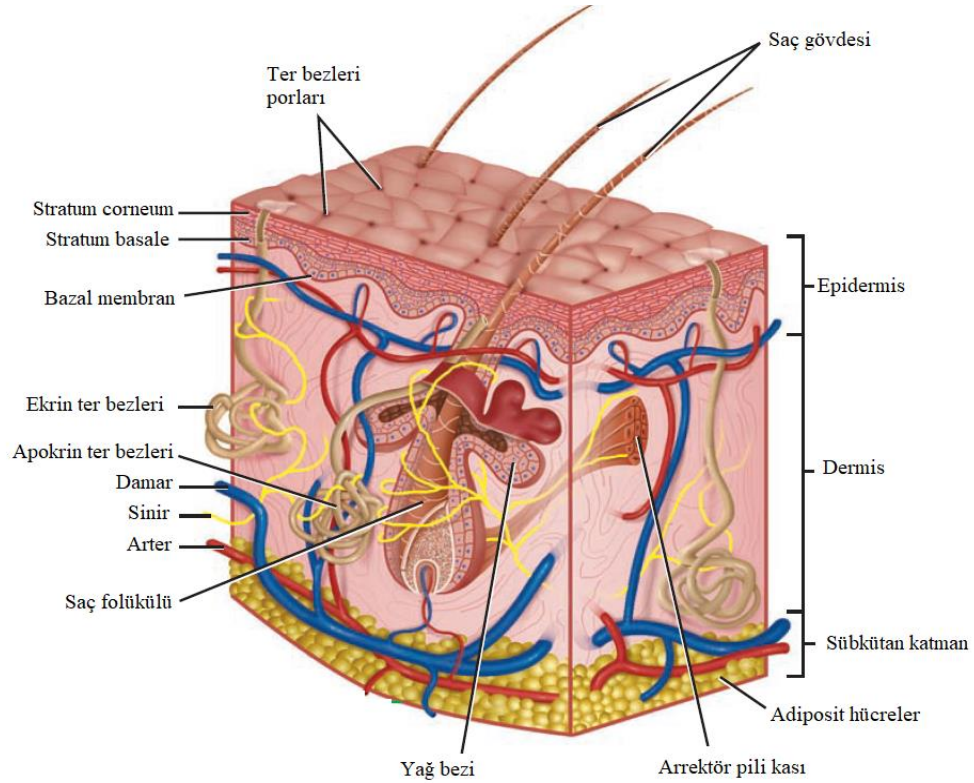
Kozmetik ürün üreticileri kozmetik ürünlerin bildirimini yaparken analiz sonuçlarını da bildirmek ve yasal sınırlara göre içeriklerini düzenlemek sorumluluğunu taşıyor olsalar da bazen regülasyonlara uygun olmayan üretim koşulları meydana gelebilmektedir. Bu gibi durumlarda kozmetiğe bağlı yan etki bildirimleri ile üretim tesisine denetleme yapılmaktadır. Yan etkiye neden olan ürün TİTCK tarafından analiz ettirilmekte ve uygun bulunmadığı takdirde piyasadan toplatılabilmektedir. Bu nedenle de geri bildirim halk sağlığı açısından önem arz etmektedir.

Bu tezin yazım amacı yan etkilere neden olduğu düşünülen ve kozmetiklerde yaygın olarak kullanılan içeriklerin literatürde yer alan yan etki ve toksik etkileri hakkındaki bilgileri derlemek ve kozmetovijilans kavramının önemini değerlendirmektir. Bunlara ek olarak araştırılan kozmetik bileşenlere bağlı olası riskleri önlemek adına sağlık profesyonellerinin danışmanlığını ön plana çıkarmak ve kozmetovijilans sisteminde geri bildiriminin önemini vurgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİ VE DERİNİN EKLERİ

Vücut ağırlığının % 16'sını oluşturan deri en büyük organdır (Junquiera ve ark., 2003; Eroschenko, 2008). Deri, sırayla epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere 3 katmandan oluşur (Şekil 2.1). Derinin ekleri kıl folikülleri, ter bezleri, sebase bezler ve tırnaklardır.



Şekil 2.1. Derinin katmanları (Eroschenko, 2008).

Derinin fonksiyonları:

- Vücudu dışarıdan gelen fiziksel travma ve kimyasal etkenlere karşı korur.
- Derinin en üst tabakasında yer alan keratinositler mikroorganizmalara karşı vücudun enfeksiyondan korunmasında önemli bir görev alır.
- Epidermis hücrelerinde üretilen melanin sayesinde vücut UV radyasyondan korunur.
- Terleme fonksiyonu ile vücudun su ve elektrolit kaybını önler.

- Vücut sıcaklığını ve kan basıncını düzenler.
- Güneş ışınlarının etkisi ile D₃ vitaminini sentezler.
- Duyu organı olarak görev yapar.
- Yağ, su, vitamin, karbonhidrat, protein ve diğer besinleri depolar.

2.1.1. Epidermis

Epidermis derinin en üst tabakasıdır ve çok katlı yassı keratinize olmuş epitel hücrelerinden oluşur (Junquiera ve ark., 2003; Eroschenko ve ark., 2008). Epidermis ektoderm kökenli bir epitel katmanı, dermis ise mezoderm kökenli bir bağ dokusu katmanıdır ve iki katmanın birleşme yerinde iç içe geçmiş epidermal çıkıntılar bulunur. Epidermisin kalınlığı vücut bölgesine göre değişmektedir. Ayak tabanı ve el ayasında kalın iken, göz altı gibi bazı bölgelerde incedir. Epidermisin kalınlığı yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Epidermiste damarlar ve sinir uçları bulunmaz. Keratinositler dışında yüksek miktarda melanositleri, Merkel hücrelerini ve Langerhans hücrelerini içerir. Keratinositler keratinizasyon ve kornifikasyondan sorumlu, göç edebilen koruyucu epidermal katmanı oluşturur. Keratinositler lipid tabakayla birbirine bağlıdır (Bouwstra ve ark., 2003). Canlı hücrelerden oluşan kısmı ise 100-150 µm kalınlıkta hidrofilik bir katmandır (Kanikkannan ve ark., 2000).

2.1.1.1. *Stratum corneum*

Stratum corneum (boynuzsu tabaka) epidermisin en üst katmanıdır ve kalınlığı 10-15 mm'dir. Hidrofobiktir. *Stratum corneum*'un en üst tabakasında keratinositlerin farklılaşarak dönüştüğü korneositler bulunur. *Stratum corneum* yumuşak keratin filamentleri ile dolu yassılaştırmış keratinize ölü hücrelerden oluşur (Eroschenko ve ark., 2008). Keratinizasyon sırasında hidrolitik enzimler ile hücrelerin çekirdek ve organelleri parçalanır. Keratin filamentleri molekül ağırlığı 40 kDa ve 60 kDa arasında değişen 6 çeşit polipeptid zincirinden oluşur (Junquiera ve ark., 2003). *Stratum basale* katmandan gelen yeni hücreler ile ölü hücreler 21-25 günlük süreçte yenilenir. Bu süreç derinin çevrimi ya da keratinizasyon olarak adlandırılır (Junquiera ve ark., 2003).

2.1.1.2. *Stratum lucidum*

Stratum lucidum (önleyici tabaka) yalnızca vücudun kalın ve kılsız bölgelerinde bulunur (Eroschenko ve ark., 2008) Vücudun ağırlığını taşıyan ayak tabanları ve en fazla

kullanılan ellerde bir nevi yastık görevi yaparak derinin yaralanmasını önler. Bu katmanda yer alan hücrelerde organeller ile nükleus belirgin değildir ve sitoplazma sıkıca istiflenmiş filamentlerden meydana gelir (Junquiera ve ark., 2003) .

Enzimlerle kimyasal değişikliğe uğrayan keratohiyalin bu katmanda eleidin olarak adlandırılır (Montaga ve ark., 1989). Eleidin daha sonra *Stratum corneum*'da keratine dönüşür.

2.1.1.3. *Stratum granulosum*

Stratum granulosum (granüler tabaka) keratohiyalin granülleri olarak isimlendirilen poligonal hücre tabakasından oluşur (Junquiera ve ark., 2003). Bu granüller sistin ve histidinden zengin bir protein içerir. Bu tabakanın diğer bir karakteristik yapısı ise çift tabakalı lipitten oluşmuş membran kaplı lameller granüldür. Bu granüller hücre membranı ile kaynaşarak içeriklerini granüler tabakanın hücrelerarası boşluğuna bırakır. Böylece, granüllerin içeriği derinin maruz kaldığı yabancı maddelerin penetrasyonunda çimento gibi bir bariyer görevi gösterdiği için oldukça önemlidir.

2.1.1.4. *Stratum spinosum*

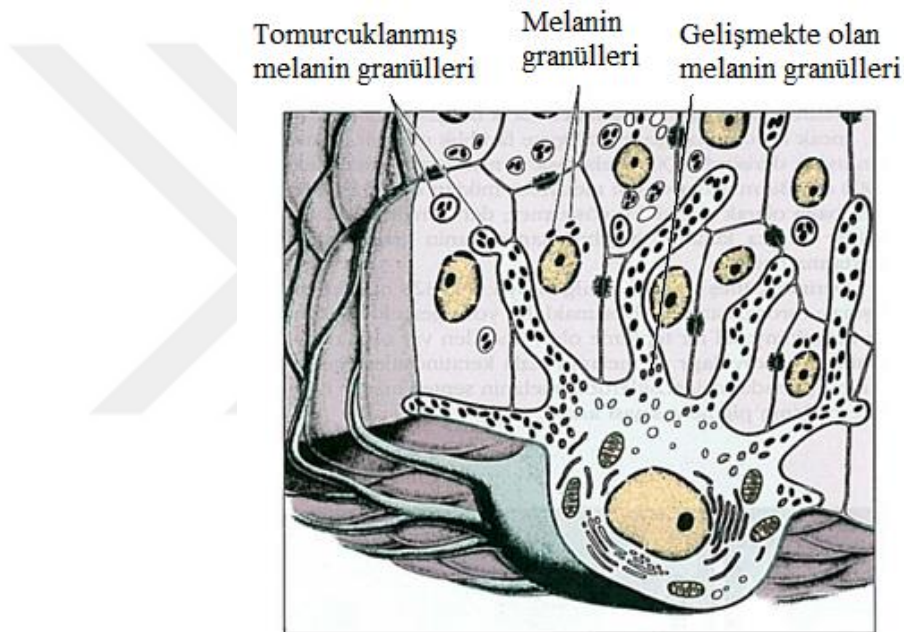
Stratum spinosum hücrelerinin sitoplazmik uzantıları olan keratin filament demetleri tonofilamentleri oluşturur (Junquiera ve ark., 2003) . Tonofilamentler sürtünme ve yıpranmada görev alır. Bu nedenle ayak tabanı gibi bölgelerde yoğun olarak bulunurlar.

Mitoz bölünme *Stratum spinosum* ve altında bulunan bazal hücre tabakasının (*Stratum basale*) birlikte oluşturduğu *Stratum malpighi* olarak adlandırılan katmanda gerçekleşir. Epidermal kök hücreleri sadece *Stratum spinosum* tabakasında bulunur. Ayrıca antijen üretiminde görev alan dendritik uzantılara sahip Langerhans hücreleri ve bunların immun yanıtını frenleyerek aşırı duyarlılığı önleyen Granstein hücreleri de bu katmanda bulunur.

2.1.1.5. *Stratum basale (Stratum germinativum)*

Bazal hücre tabakası olarak isimlendirilen bu katman tek sıra prizmatik ve kübik keratinositlerden oluşur (Junquiera ve ark., 2003). Bu tabaka epidermal kök hücrelerini içerir bu sebeple epidermisteki hücrelerin yenilenmesinden sorumludur. Bu tabakadaki hücreler desmozomlar ile diğer hücrelere bağlıdır. Bazal hücre tabakasında keratinositler dışında derinin pigment üreten hücreleri olan melanositler de bulunur.

Melanositler: Keratinositler arasında yer alırlar ve keratinositlere uzanarak ürettikleri melanin pigmentini buraya aktarırlar (Şekil 2.2). Melanin keratinositlerin çekirdekleri üzerinde yerleşerek kromozomları güneşten korumaktadır. Güneş ışınları melanositlerin enzimatik aktivitesini arttırarak melanin pigmentinin sentezini arttırır ve derin renginin değişmesine neden olur. Koyu tenli insanlarda melanozomlar bazal hücre tabakasında daha çok bulunurken, açık tenlilerde *Stratum corneum*'da yoğunlaşır. Koyu tenlilerde melanin içeriği daha fazladır ancak melanosit sayısı beyaz tenlilerle aynıdır (Draeos ve ark. 2016) .

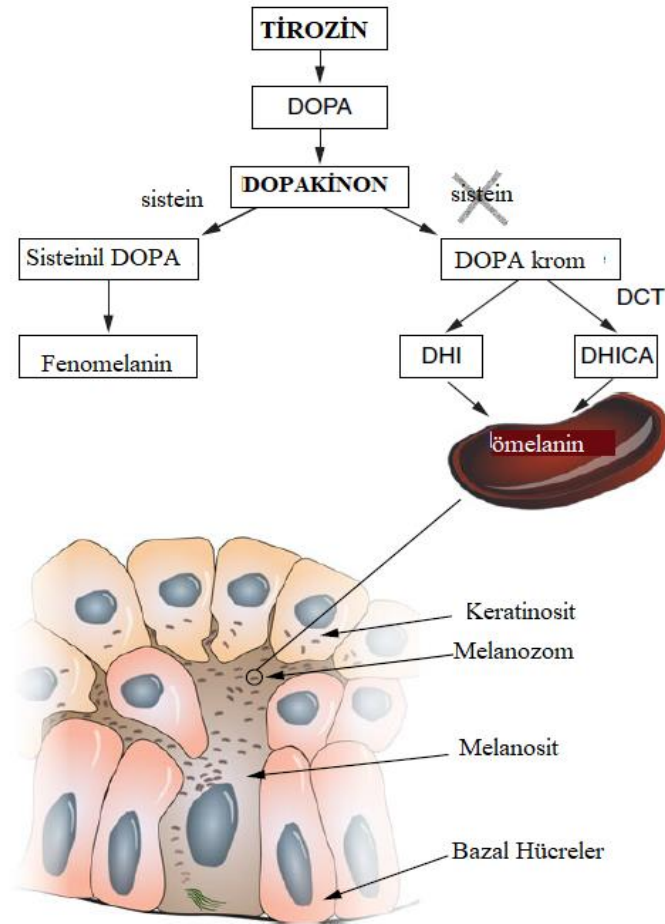


Şekil 2.2. Melanin hücresi (Junqueria ve Carneiro, 2003).

Melanogenez: Melanin pigmentinin sentezine melanogenez denir. Melanin pigmenti melanositlerde bulunan bir organel olan melanozomda sentezlenir. Tirozinaz enziminin faaliyetiyle endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra tirozin golgi aygıtına aktarılır ve burada olgunlaşır. Melanogenizin bundan sonraki kısmı golgiden ayrılan melanozom veziküllerinde gerçekleşir. Tirozinaz enzimi ile tirozin burada sırayla DOPA, dopakinon ve melanine dönüşür (Şekil 2.3).

Melanozom veziküllerinde biriken melanin molekülleri melanin granüllerini oluşturur. Melanin granülleri melanositlerin dendritlerine geçer ve buradan *Stratum*

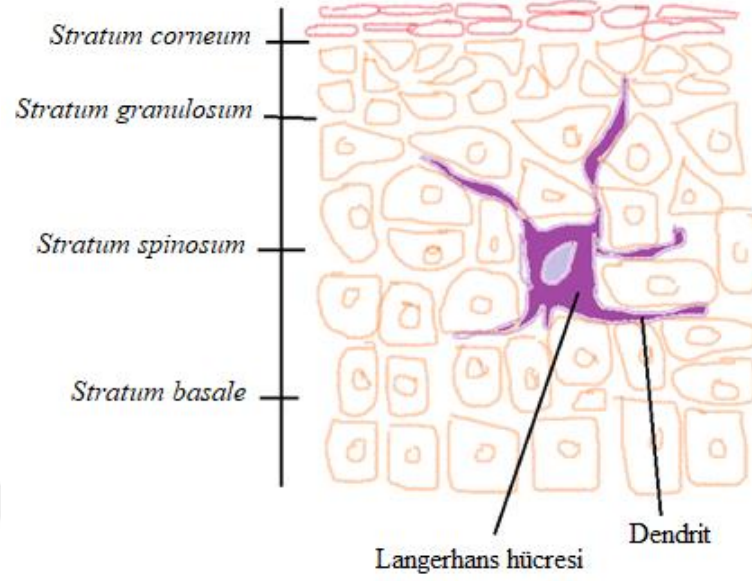
germinativum ve *Stratum spinosum*'daki keratinositlere aktarılır. Bundan dolayı keratinositlerde melanositlerden daha fazla melanin bulunur.



Şekil 2.3. Melanin sentezi (Desmedt ve ark., 2016).

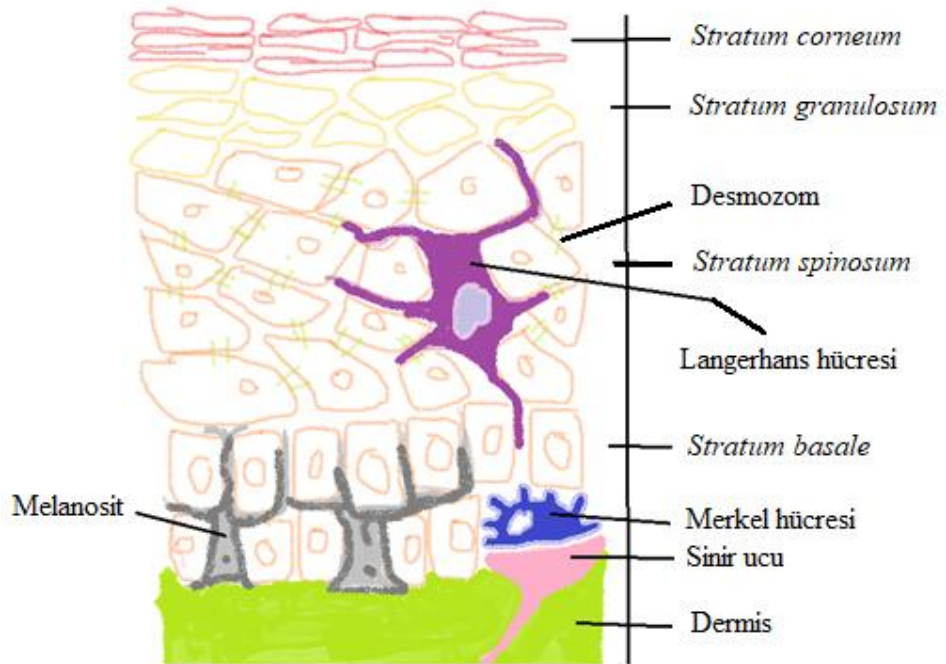
Eumelanin koyu kahverengi, feomelanin ise kırmızı saçta görünen pigmenttir. Ortamda sistein varsa dopakinon feomelanine dönüşür. Eğer sistein yoksa dopakrom dekarboksilasyona uğrayarak eumelanini oluşturur. Tirozinaz aktivitesi ve sistein konsantrasyonu eumelanin ile feomelaninin konsantrasyonunu belirler (Wakamatsu ve ark., 2006). Eumelanin içeriği derinin rengini belirleyen en önemli faktördür.

Langerhans Hücreleri: *Stratum spinosum*'da bulunan yıldız şekilli hücrelerdir (Şekil 2.4). Langerhans hücreleri kemik iliğinde üretilerek deriye kan yolu ile taşınır. Antijenleri bağlama, işleme ve T hücrelerine sunma yeteneğine sahiptirler. Böylece derinin bağışıklığında önemli bir rol oynarlar.



Şekil 2.4. Langerhans hücresi (Çizim: Altıokka İ.).

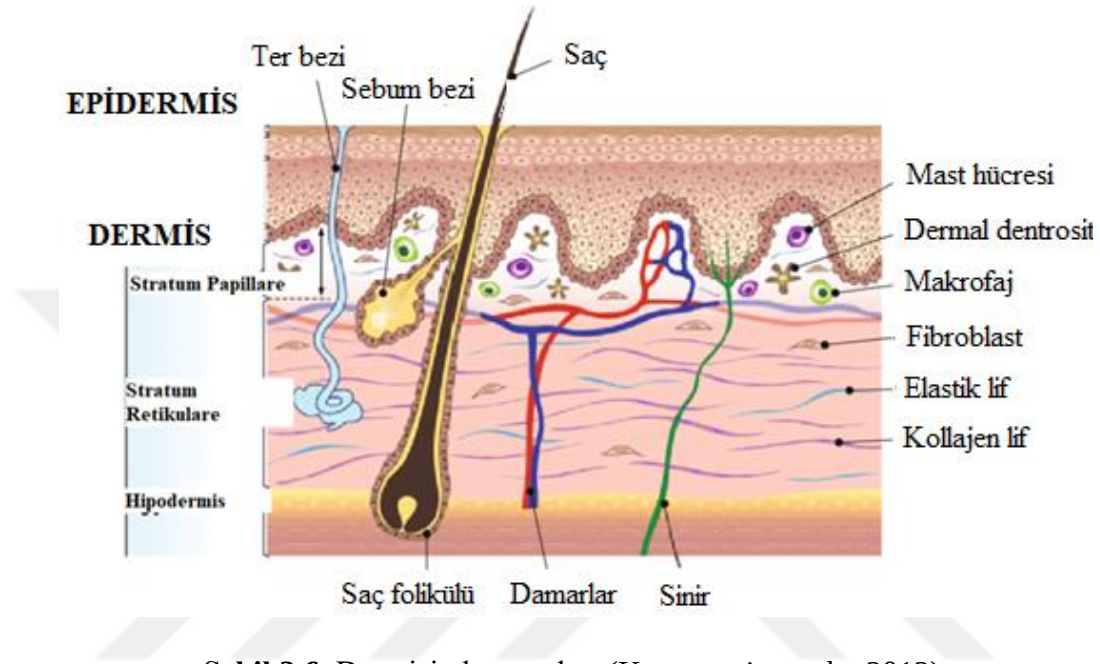
Merkel Hücreleri: Dokunma duyusunda rol oynayan bu hücreler genel olarak el ayalarında ve ayak tabanlarındaki kalın deride bulunur (Şekil 2.5). Duyusal mekanoreseptörler olmalarının yanı sıra nöroendokrin sistemle ilişkili işlevlerinin olduğu da bilinmektedir.



Şekil 2.5. Merkel hücresi (Çizim: Altıokka İ.).

2.1.2. Dermis

Epiderminin altında yer alır (Şekil 2.6). Yapısında bulunan damarlar derinin ısısının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Dermis kapiller damarlardan, kolajen ve elastin fiberlerinden oluşan hidrofilik kısımdır ve dermise geçen içerikler sistemik dolaşıma katılabilir.



Şekil 2.6. Dermisin katmanları (Kawasumi ve ark., 2012).

2.1.2.1. *Stratum papillare*

Epidermise bağ dokunun yaptığı girintileri oluşturan papillerin bulunduğu kolajen ve retikulum iplikleri, damarlar, bağ dokusu hücreleri, sinirler, yağ ve ter bezleri, kıl folikülleri ile kılı dikleştiren arrector pili kaslarının bulunduğu dermis katmanıdır.

2.1.2.2. *Stratum reticulare*

Dermisin derin olan alt katmanıdır. Kan damarları ve bağ dokusu hücrelerinden fakirdir. Elastik lifler bu katmanda bulunur ve bazal laminada sonlanır. Bu elastik ağ yapısı derinin elastikiyetinden sorumludur.

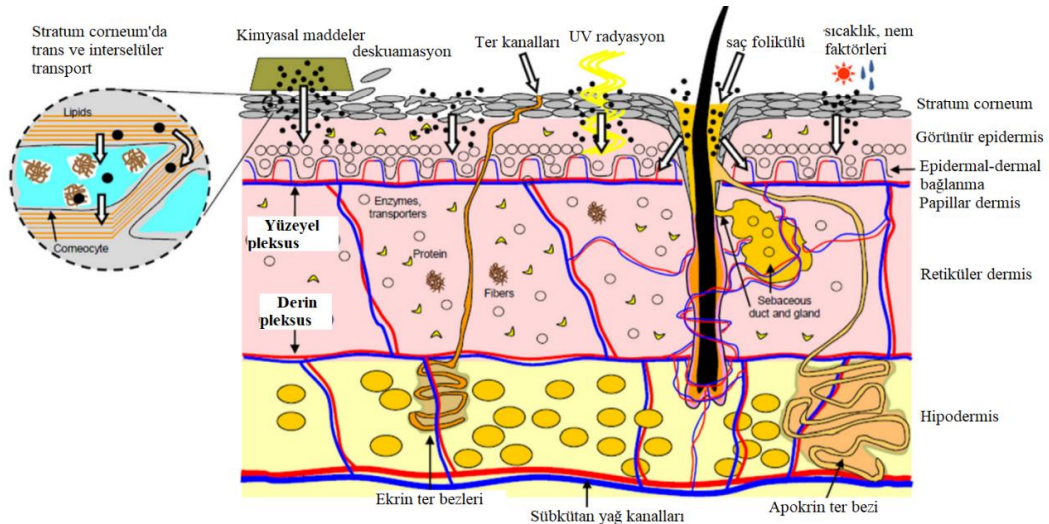
2.1.3. Hipodermis

Hipodermis derminin altında yer alır ve gevşek bir bağ dokusu ile adipositlerden oluşmaktadır. Hipodermis derminin bir parçası olarak kabul edilmez ve deriyi komşu

dokulara gevşekce bağlar. Belirgin olmayan bir sınırla dermise karışır. Hipodermis çoğunlukla yağ dokusu hücrelerinden oluşan derin bir tabakadır. Subkutan doku dermisin retiküler tabakasının altında bulunur ve daha gevşek bir bağ dokusundan oluşur. Yağ hücreleri, vücuttaki konumuna, cinsiyete ve beslenme durumuna bağlı olarak kalınlıkta değişen bir tabaka oluşturur. Yağ dokusu ısı yalıtımına ve enerjinin depolanmasına katkıda bulunur ve bir amortisör görevi görür. Sadece göz kapakları, klitoris ve penisin subkutan yağ dokusu yoktur. Hipodermis kılcal kan damarı açısından zengindir. Özellikle başta insülin olmak üzere bazı hormon ve ilaçların hipodermal enjeksiyon ile uygulanarak etkilerinin hızla başlaması mümkün olabilmektedir. Hipodermiste bulunan bir yapı da pacinian yuvarlarıdır (Arda ve ark., 2014). Pacinian yuvarları genellikle avuç içi ve ayak tabanında bulunan duyu reseptörleridir.

2.1.4. Derinin Ağ Yapısı

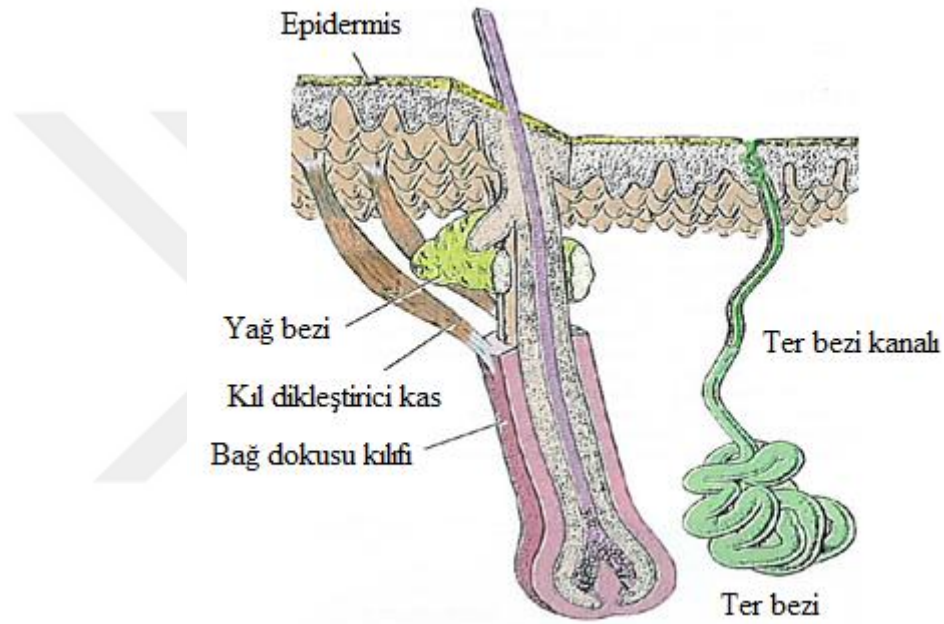
Deriyi besleyen arterler 2 pleksus oluşturur (Şekil 2.7). Bu pleksuslardan biri dermiste papiller ve retiküler tabakaların arasında bulunan yüzeysel pleksus, diğeri ise dermis ve subkutan doku arasında yer alan derin pleksustur (Junqueira ve Carneiro, 2003).



Şekil 2.7. Derinin damar ağı (Dancik ve ark., 2015).

2.1.5. Saç ve Kılın Yapısı

Derinin uzantısı olan kıllar keratinize olmuş yapılardır. Saç genellikle negatif yüklüdür ve yapısında disülfid bağları, hidrojen bağları ve Van der Waals bağları bulunur. Kıllar kıl folikülünden çıkar ve çıkış noktasında kıl soğanı (bulbus) vardır (Şekil 2.8). Kıl soğanının tabanında bulunan papilla kapiller kan damar ağı içerdiği için burada kan akımının durması folikülün ölümüne sebep olur. Kan damarları ile taşınan oksijen ve besinler yeni saçların büyümesini destekler. Kıl folikülünü saran bağ dokusuna kıl dikleştirici arrector pili kası tutunur.



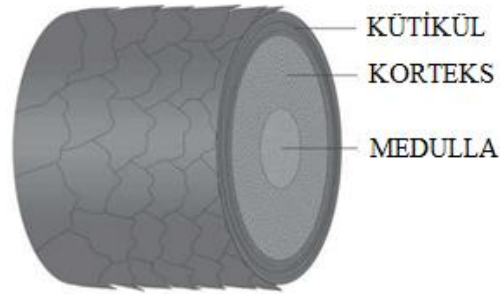
Şekil 2.8. Kılın yapısı (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Kıl kökündeki keratinizasyon deride olduğu gibi her yerde olmaz, sadece kıl kökünde gerçekleşir. Bu nedenle papillanın hasarı kıl kaybına sebep olur.

Kılların 3 farklı gelişim evresi vardır. Anajen (büyüme), katajen (apoptoz aracılı gerileme) ve telojen (dinlenme) faz bir kıl folikülünün tekrarlayan döngüleridir. Bu döngünün tamamlanması ile saç dökülme evresine (teloptosis) girer. Bu fazların süresi değişiklik gösterebilmekle beraber anajen faz en uzun süren fazdır. Anajen fazın süresi saçın uzunluğunu belirler.

Saç dıştan içe doğru kütikül, korteks ve medulla tabaklarından oluşur (Şekil 2.9). Kütikülde yoğun keratinize hücreler bulunur. Kütikül yarı saydam olduğu için ışığın kortekse geçmesine izin verir. Korteks saçın su içeriğini kontrol eden bariyerdir. Korteks, saça elastikiyet, güç ve dalga şeklini verir. Sülfür proteinleri ve keratin içerir, ayrıca saça

rengini veren melanin de burada yer alır. Medulla ise en içte olan ve genellikle kozmetiklerin etki etmediği katmandır.



Şekil 2.9. Saçın kesiti (Baki ve ark., 2015).

2.1.6. Tırnaklar

Tırnaklar keratinize hücrelerden oluşur. Tırnak ünitesi, tırnak plağı, lunula, tırnak matriksi ve tırnak yatağından oluşur. Tırnak matriksi büyümenin olduğu kısımdır. Genellikle tırnaklar 0.5-0.7 mm kalınlıktadır ve yaşla birlikte değişimler görünür. (Yazan ve ark., 2010)

2.1.7. Ter Bezleri

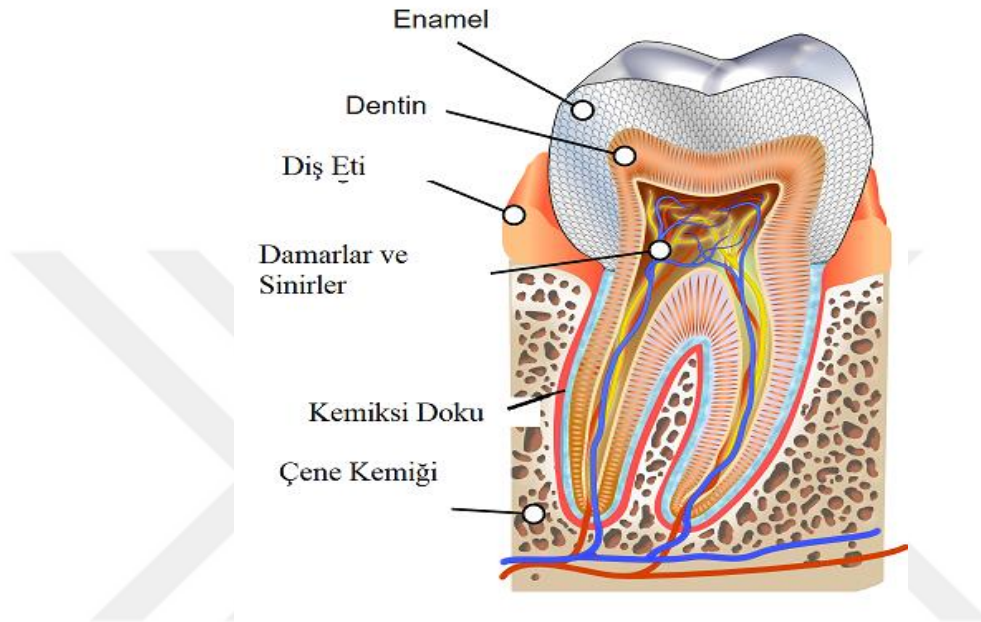
Ter bezleri deride yaygın olarak dağılmıştır. Ekrin ter bezleri vücudun her yerindedir. Apokrin ter bezleri ise koltukaltı ve genital bölge gibi dermis ve hipodermise gömülü halde kıl folikülleri ile beraber bulunur. Apokrin ter bezlerinden salgılanan ter başta kokusuz olsa da, bakterilerin metabolizma faaliyeti sonucunda ter kokusu meydana gelir (Junquera ve Carneiro, 2003).

Ekrin ve apokrin ter bezleri sinir uçları ve kılcal damarların da bulunduğu dermis tabakasında bulunur. Vücut sıcaklığı arttığında otonom sinir sistemi ter bezlerini stimüle eder ve sıvı çıkışı meydana gelir. Ekrin ter bezlerden salgılanan sıvının ana bileşenleri su, sodyum klorür, üre, amonyak ve ürik asittir. Apokrin ter bezlerinden salınan terde ise kükürt içeren organik bileşenler, lipit, steroidler ve anorganik bileşenler bulunur (Draeos, 2016).

2.1.8. Ağız İçi Mukozası ve Dişler

Dişin katmanları en dıştan içeriye doğru diş minesi, dentin ve diş özüdür (Şekil 2.10). Diş minesi (enamel), organizmanın en sert yapısı olup %95'i hidroksiapatitten

oluşmaktadır. Bu madde iyon değiştirme özelliğine sahiptir ve florür iyonu varlığında sertleşerek aside dayanıklı hale gelir. Dentin gözenekli bir yapıdadır ve diş eti çekilmesi ile açığa çıktığında diş hassasiyetine yol açar. Diş özü ise damarların ve sinirlerin bulunduğu, bir uyaran olduğu zaman diş ağrısına neden olan bölgedir.



Şekil 2.10. Dişin kesiti (Schroeder, 2016).

Önceki yıllarda duyarlı dişler için kullanılan diş patlarına formaldehit eklenmekteydi. O zamanlar formaldehidin toksik etkileri henüz bilinmemekteydi. Formaldehidin yerini günümüzde stronsiyum klorür, potasyum nitrat ve sodyum nitrat almıştır.

2.2. KOZMETİK ÜRÜN YÖNETMELİKLERİ

Kozmetik preparatlar deriye, ağız içi mukozasına, saçlara, tırnaklara, ter bezlerine haricen uygulanan ve derinin yapı ve fonksiyonlarını değiştirmeyen ürünlerdir. Avrupa Devlet ve Hükümet Başkanları Konseyi (European Council) yayınladığı direktifte kozmetik ürünü tarif etmiştir. Bu tarife göre, kozmetik ürün temizlemek, koku vermek ya da vücut kokusunu gidermek, görünümünü değiştirmek ve iyi durumda tutmak için vücudun bazı bölgelerine (epidermise, saç, tırnaklara, dudaklara) ve mukoz membranlara uygulanan preparattır (Council Directive 76/768/EEC, 1976).

ABD Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nda [Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)] yapılan tanıma göre bir ürün ya ilaç ya kozmetik ya da her ikisi birden olabilir. Örneğin kepek giderici bir şampuan saç derisini temizlediği için kozmetik iken, kepek problemini giderdiği için ilaçtır. Ancak, hem ilaç hem de kozmetik olan bu üçüncü bir kategori endüstride aktif kozmetik, kozmesötik ya da dermakozmetik olarak adlandırılmaktadır.

Kozmesötikler gelişen endüstri ile beraber terapötik aktif içeriklerin kozmetik formülasyonlara eklenmesi ile etkinliğinin artırılarak deri problemlerinin giderilmesini hedefleyen ürün grubudur (Barel ve ark., 2001). Bu tanım pratikte kullanılıyor olsa da ABD Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nda henüz yer almamaktadır.

Kozmetik preparatları kullanım amacına, uygulandıkları vücut bölgesine ya da formülasyonun tipine göre sınıflandırmak mümkün olsa da bu sınıflar arasında sınırlar çizebilmek pek kolay değildir.

2.2.1. ABD'de Kozmetikler Hakkında Yönetmelikler

1938 yılına kadar kozmetik ürünler herhangi bir yönetmeliğe tabi olmasa da farmakovijilans kavramının değerinin artması ve kozmetiklere bağlı yan etkilerin de halk sağlığını tehdit edebileceğinin gözlenmesiyle FDA kozmetiklerin de belli düzenlemelere uygun üretilmesine karar vermiştir. FDA kozmetik üreticisinin 2 yasaya uygun bir şekilde üretim yapması koşulunu getirmiştir (Gattuso, 2011).

- Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)
- Adil Ambalajlama ve Etiketleme Yasası (Fair Packaging and Labeling Act, FPLA)

FD&C Act yürürlüğe konduğu 1938 yılından bu yana kongre tarafından FDA'ye gıda, ilaç, tıbbi cihaz ve kozmetik güvenliğini denetleme yetkisi veren bir dizi maddeyi içerir. FPLA ise birçok ürün grubunun etiketi için geçerli olan bir yasadır. Üretici, dağıtıcı ve içerik bilgisi ile ambalaj büyüklüğüne göre etiketleme gibi bir takım kuralları içerir.

FDA kozmetik pazarına çıkmadan önce üreticilerden ürünlerinin onay ve etkinlik çalışmalarını beklememektedir. Ancak pigment verici maddelerin FDA tarafından ön onay alması gerekmektedir (FDA; Fact Sheet). Ancak eğer ürüne dair zarar verici etkiler

oluşursa firmalar FDA regülasyonlarına (FDA Regulatory Action) tabiidir ve sorumluluk firmaya aittir.

OTC

ABD’de ilaçlar reçetelendirilenler ve reçetelendirilmeyenler olarak kategorize edilmektedir. Reçetelendirilen ilaçlar hekimler tarafından tedavi amacıyla, belli dozlarda reçetelendirilmektedir. Ancak reçetelendirilmeyen ilaçlar (ağrı kesiciler, antiasitler, gaz gidericiler, topikal antifungaller, antiemetikler, soğuk algınlığı ilaçları, oftalmikler, kolesistokinetik ve antihelmintikler) ise hastanın kendi başına gidip satın alabildiği ilaçlardır. Bu kategori aynı zamanda OTC ilaç olarak da adlandırılır ve bazı kozmesötik preparatlar da bu sınıfta değerlendirilir.

Kozmesötik ya da dermokozmetik tanımı FDA tarafından yasalarda resmi olarak yer almasa da kozmetik ve ilaç arasında kalan ürünler için ‘OTC ilaç’ ifadesi yer almaktadır (FDA, Examples of Intended use, Cosmeceuticals). FDA OTC ilaçlar hakkındaki gereklilikleri OTC İlaç Monografları’nda bildirmektedir. OTC İlaç Monografları’nda izin verilen bileşenler ve miktarları, etkin maddelerin dozları, formülasyonlar ve etiket kuralları yer almaktadır. Kozmetik preparatın kozmetik ya da OTC preparatlar olarak değerlendirilmesi gerektiğine ‘kullanım amacı’ ile karar vermektedir.

Kozmetik bir krem ile bir hastalığın yatıştırılması, önlenmesi ya da vücudun yapı ve fonksiyonlarında bir değişim hedefleniyorsa bu preparat ilaç kategorisine girer, dolayısıyla ilaç yönetmeliklerine tabi olmaktadır (FDA; FAQ on the Regulatory OTC Drugs). Bu ürün için aynı zamanda kozmetik iddialarda da bulunuluyorsa, bu ürün ilaç ve kozmetik yönetmeliklerinin her ikisine de tabi olur. Besin destekleri ve nutrikozmetikler de benzer şekilde hem OTC, hem de ilaç olarak değerlendirilir. OTC-ilaç sınıfına giren kozmesötiklere güneş kremleri ve kepek şampuanları örnek verilebilir. SPF değeri olan bir güneş kremi hem ilaç, hem de kozmetik yönetmeliğinde bildirilen gereklilikleri yerine getirmek zorundadır.

Bazı aktif içerikler kozmetiklerin kullanım amacını değiştirebilmektedir. Bu yüzden bu ürünler de OTC-ilaç sınıfına dahil olur. Örneğin, retinol içeren bir ürün ‘kırısklıkları azaltma’, ya da hidrokinon içerikli bir gece kremi ‘lekeleri giderme’ iddiasıyla pazara sunulmak isteniyorsa cilt fonksiyonlarını değiştirdiği için ilaç ve kozmetik yönetmeliğinin her ikisine birden tabi olmaktadır. Ancak, hidrokinon ve retinol

gibi maddeleri içeren ürünler için sadece kozmetik iddalarla sınırlı kalındığı durumda kozmetik olarak değerlendirme yapılır. Diğer yandan, aktif içerikler FD&C Act’de bildirilen limitler içinde kullanılmak zorundadır.

Kozmetik ürünlerdeki aktif bileşenler ve kullanım oranları ile ürünlerin güvenlik, etkinlik ve ambalajlanması OTC monograflarında bildirilmektedir. OTC monografları üç aşamalı bir proses ile oluşturulmaktadır (Baki, 2015);

- Birinci aşama: Yayınlanan ANPR belgesi dikkate alınarak aktif içeriklerin tek başına kullanıldığında genel olarak güvenli ya da etkin olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bu aşamada içerikler genel olarak güvenli ve etkin sayılanlar (GRASE statüye sahip olanlar), sayılmayanlar ve hakkında yetersiz veri bulunan içerikler olmak üzere 3 kategori altında incelenir.
- İkinci aşama: FDA 1. aşamada yapılan değerlendirmeleri kamuoyundan toplanan veriler ile birlikte değerlendirir ve geçici bir monograf (Tentative Final Monograph, TFM) hazırlanarak, resmi gazetede yayınlanır (TFM Overview).
- Üçüncü aşama: FDA’nın güvenli ve etkin içerikleri son monograf (Final Monograph, FM) olarak yayınladığı aşamadır.

Üretici firma kozmesötik ürünü üreteceği zaman son monografı dikkate almalıdır. Ancak, aktif bileşen son monografda geçmiyorsa üretici geçici monografa bağlı kalarak üretim yapabilir. Aktif bileşen her iki monografda da yer almıyorsa ayrı bir değerlendirme işlemine tabi olunur (New Drug Application, NDA, Yeni İlaç Başvurusu). Burası değiştirildi: Firma bu durumda yeni aktif bileşenin güvenilirliğini ve etkinliğini gösteren bilgiyi sağlamalıdır.

Kozmetik ürünlerde kullanılan ve FDA OTC monograflarında yer alan onaylanmış aktif bileşenlere : anti-akne (benzoil peroksit, salisilik asit, sülfür), anti-çürük (flor türevleri), kepek karşıtı (çinko piriton, salisilik asit,selenyum sülfid, sülfür, katran), antiperspiran (aluminyum klorit, aluminyum diklorohidrat) içerikler örnek verilebilir.

Şu anda doğal hiçbir aktif bileşen geçici monografda listelenmemektedir.

2.2.2. AB Ülkeleri’nde Kozmetik Ürün Yönetmelikleri

AB’nin tüm üyeleri kozmetik ürünlerin üye ülkeler arasında serbest sirkülasyonunu sağlamak için 1976’da Kozmetik Direktif’i yayınlamışlardır. 1979

yılında Scientific Committee on Cosmetology (SCC) kurulmuştur. Şimdiki adıyla SCCS kozmetiklerin güvenilirliklerini değerlendiren bağımsız bir kuruluştur. 1980’de kozmetiklerde kullanılabilecek koruyucular listesi ile 1990’da da kullanılabilecek UV filtrelerini yayınlamışlardır. 1993 yılında kozmetik içeriklerin INCI isimlerine göre etikette yer almaları gerekliliğini bildirmiştir.

1997’de AB komisyonu risk değerlendirme ve risk yönetimi (mevzuat) görevlerini birbirinden ayırmıştır. O zamandan beri bu iki görev iki farklı departman tarafından kontrol edilmektedir.

Kozmesötik veya dermokozmetik AB Kozmetik Direktifi’nde geçmeyen bir kategori olsa da AB kozmetik ve ilaç arasında kalan bu sınıfı farklı bir şekilde yorumlamıştır (EC, Borderline Products). *Borderline Products* olarak tanımlanan bu grup ürünün kozmetik ilaç ya da OTC olup olmadığına karar verilemeyen durumları ifade etmektedir. AB Komisyonu bu durumlar için vakaları anlatan ve hangi durumda hangi mevzuata tabi olduğunu anlatan kılavuzlar yayınlamaktadır. Örneğin, cilt beyazlatıcı kozmetikler kozmetik sınıfında yer alsa da, melazma lentigo gibi hastalıkları tedavi etme amacı varsa bu ürünler Medikal Ürün Mevzuatı’na bağlıdır. Hidrokinon ve glukokortikoidlerin cilt beyazlatıcı kozmetiklere ilavesi bu nedenle yasaktır. Bu kimyasalları içeren preparatların medikal ürün olarak pazarlanmaları ve medikal ürünler hakkındaki yönetmeliklere uygun olarak değerlendirilmeleri gerekir (Manual of the Working Group on Cosmetic Products on the Scope of Application of the Cosmetics Regulation Version 5.1, February 2020). Kozmetik olarak değerlendirilen yaşlanma karşıtı kremlerde tretinoin, fenol ve progesteronun kullanımı yasaktır. Aynı şekilde akne önleyici ve tedavi edici ürünler de kozmetik değildir. Diğer yandan, etikette kullanılan ifadeler de önemlidir. Örneğin, ‘Atopik ciltler için kullanımı uygun’ ibaresi kozmetik ürünler için kullanılabiliyorken, ‘Atopik cildi tedavi eder’ ifadesi kullanılamamaktadır.

2.2.3. Türkiye’de Kozmetik Ürün Yönetmelikleri

Ülkemizde kozmetik ürün üretimine ait denetimleri yapan ve onay veren kurum TİTCK’dır. AB Kozmetik Direktifi’ne paralel olarak Kozmetik Yönetmeliği 2005 yılında yürürlüğe konulmuştur. Kozmetik üreticileri bu yönetmelikte bildirilen imalat prosesi, depolama ve ambalajlama kuralları ile yasaklı ya da kısıtlı madde kullanımı ve ürünün pazarlanması hakkındaki kurallara tabidir.

Sağlık Bakanlığı Kozmetik Yönetmeliği kozmetik ürünlerin yanılığa yol açmayacak ve insan sağlığına zarar vermeyecek şekilde doğru ve anlaşılabilir bilgiler ile tüketiciye ulaşmasını sağlamak üzere ürünlerin sahip olmaları gereken teknik nitelikleri, ambalaj bilgilerini ve bildirimleri ile piyasaya arz edilmelerine, piyasa gözetim ve denetimlerine, üretim yeri denetimlerine ve denetimler sonunda alınacak tedbirlere ilişkin usûl ve esasları içermektedir. (e-mevzuat, Kozmetik Yönetmeliği). Bu yönetmelik AB Kozmetik Mevzuatının 76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 96/335/EC sayılı Komisyon Kararın'a paralel olarak hazırlanmıştır. Bu nedenle de bu yönetmelik çoğu konuda AB Kozmetik Direktifi ile örtüşmektedir.

ABD'ndeki uygulamanın aksine, AB ülkelerinde ve ülkemizde üreticiden bir kozmetik ürünün güvenli olduğunu göstermek amacıyla piyasaya arz etmeden önce bir güvenilirlik değerlendirmesinin yapılmasını ve ürüne ilişkin güvenilirlik raporunun düzenlenmesini istemektedir. Üretim yapılan alanlar TİTCK tarafından belirli aralıklarla denetlenmektedir.

Nutrikozmetikler ya da besin destek takviyeleri ülkemizde Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından kontrol edilmektedir.

2.3. KOZMETİKTE GÜVENİLİRLİK TESTLERİ

Kozmetik ürünlerin güvenilirlikleri kozmetik ürün yönetmeliklerinde belirtilmektedir. Herhangi bir kozmetik ürüne bağlı olası yan etkileri önlemek ve ortaya çıkma riskini azaltmak amacıyla kozmetik preparatların test edilmesi çok önemlidir. Bu testler draize tavşan testi, göz iritasyon testi, yama testleri, komedojenite testleri, mutajenite, teratojenite ve karsinojenite testleri gibi ana başlıklar altında toplanabilir. Bu testlerde tavşan ve fare gibi canlılar kullanılabilir. Ancak, bu testleri yapmadan önce ürünlerde uygun şartları sağlama zorunluluğu bulunmaktadır. Testlere ait yöntemler detaylı olarak Kozmetik Etik Kurulları'na bildirilmelidir ve onay alınmalıdır. Deney hayvanları üzerinde yapılan testlere alternatif başka yöntemler varsa, canlılara zarar vermemek için bu yöntemlere öncelik tanınmaktadır. Günümüzde hücre ve doku kültürüne dayalı çeşitli yöntemler ve bilgisayar programları hayvan testlerinin yerini almaya başlamıştır (Wilhelmus, 2001).

2.3.1. Draize Tavşan Testi

Draize tavşan testi çoğunlukla göz çevresine uygulanacak preparatların iritasyon riskini tayin etmek için yapılmaktadır. Bu yöntemi John H. Draize rimellerin neden olduğu ciddi yan etkileri önlemek için geliştirmiştir (Wilhelmus, 2001). Bu testte 3-6 adet albino tavşanın gözlerinden birine test edilecek ürün ya da içerik uygulanırken, diğer gözü kontrol grubu olarak kabul edilir. Gözde meydana gelen değişiklikler bir skorlama sistemi ile puanlanır.

2.3.2. Yama Testi

Yama testi kişinin maddelere karşı duyarlılığının tespitine olanak sağlar (Nigam ve ark., 2009). Diğer yandan, fotokontakt dermatiti teşhis edebilmek için fotoyama testi uygulanmaktadır (Yazan ve ark., 2010). Antijenin uygulandığı bölge ışığa maruz kaldığında bir alerji geliyorsa test sonucu pozitif olarak yorumlanır. Parfümler ve koku maddeleri, UV filtreler ve sürfaktanlar gibi bir çok duyarlık reaksiyonlarından sorumlu bileşenler ve bu bileşenleri içeren ürünlerin bu etkileri yama testleri ile teşhis edilebilmektedir.

2.3.3. Komedojenite Testi

Bir kozmetik bileşenin akneye neden olup olmadığını anlamak amacıyla yapılan testlerdir. Bu test tavşanların kulağı ya da insanlarda yapılabilmektedir.

2.3.4. Mutajenite, Karsinojenite ve Teratojenite Testleri

Mutajenite DNA'da meydana gelen hasarları ifade eder. Mutajenite testlerinden en bilineni *Ames testi*'dir. Ames testinde *Salmonella* türü bakteriler petri kaplarında üretilir ve mutajenitesi araştırılan kimyasala maruz bırakılarak bakterilerin DNA'sının mutasyona uğrayıp uğramadığı araştırılır (Nigam ve ark., 2009).

Karsinojenite ve mutajenite testleri birbirine benzemektedir. Hayvanlara belirli dozlarda verilen kimyasallara verilen cevaplara bakılarak bileşenin karsinojenitesinden ya da mutajenitesinden bahsedilmektedir (Yazan ve ark., 2010).

Teratojenite ise doğumsal bir anomali meydana getirme özelliğini ifade eder. Gebe deney hayvanlarına bu içeriklerin uygulanarak embriyonik gelişme evreleri izlenir (Yazan ve ark., 2010).

2.3.5. Toksisite Testleri

Toksiste testleri *in vivo* veya *in vitro* uygulanabilmektedir. *In vivo* çalışmalarda çoğunlukla bileşenin toksisite profili oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bileşenin vücutta hangi yolları takip ettiği ve nasıl metabolize olduğu, NOAEL değerleri ve neden olabileceği yan etkiler bu testler ile tayin edilmektedir (Nigam ve ark., 2009).

2.3.6. Perkütan Absorbsiyon Testleri

Maddelerin topikal uygulama sonrası deriden penetre olarak daha derine inmeleri ve sistemik dolaşıma katılmaları perkütan absorpsiyonu ifade etmektedir (Nigam ve ark., 2009). Bu amaçla test edilecek ürün topikal olarak insan veya domuz derilerine uygulanır. Bu testlerde kullanılan ürün miktarı ve penetre olan etkin madde yüzdesi önemlidir. Böylece elde edilen kg başına mg değeri ile güvenilirlik değerlendirmesi yapılır ve toksisite profili belirlenir.

2.3.7. Fotosensivite Testi

Fototoksisite ve fotoalerji testleri ile formülasyon bileşenlerinin neden olabileceği fotoduyarlık reaksiyonları tayin edilmektedir (Nigam ve ark., 2009).

2.4. KOZMETOVİJİLANS UYGULAMALARI

Kozmetik ürünlerin formülasyonuna birçok yardımcı ve etkin madde farklı amaçlarla girmektedir. Ancak kimyasalların belirlenen limit değerlerini aşan kullanımları yan etkilere neden olabilmektedir. Aynı zamanda birden çok kozmetik üründen her biri yönetmeliklere uygun olarak üretilmiş olsa bile birlikte kullanıldığında sinerjik ‘kokteyl etkisi’ de oluşabilmektedir (Mohiuddin, 2019).

Kozmetiklerin genellikle ciddi yan etkilere sebep olmadığı düşünülse de bu etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkilerin tanımlanabilmesi için standardize edilmiş bir raporlama sistemi gereklidir (Sportiello ve ark., 2009). Değerlendirilmelerinde tıbbi danışmanlığa gerek duyulmakla birlikte, kozmetiklere bağlı yan etkiler konusunda sağlık profesyonelleri tarafından bu konunun yeterince önemslenmediği rapor edilmiştir (Berne ve ark., 2008).

Kozmetik ürünlerin kullanımından kaynaklanan istenmeyen etkiler bir kozmetovijilans sisteminin devreye sokularak raporlama ve değerlendirme ile bileşenlerinin kullanımına dair sınırlandırmaların getirilmesi ve kozmetik yönetmeliklerinin yürürlüğe koyulması ve/güncellenmesi ihtiyacını doğurmuştur.

Kozmetovijilans kavramı ilk olarak 1997 yılında Vigan tarafından kullanılmıştır (Vigan, 1997). Kozmetovijilans sistemi hakkında ilk çalışma 2002 yılında Fransa’da yapılmıştır (Tissier ve ark., 2002). Ardından AB Kozmetik Direktifi doğrultusunda 2005 yılında istenmeyen reaksiyonların raporlanmasına ilişkin ilk kılavuz yayınlanmıştır (Yapar, 2015). 2006 yılında AB Halk Sağlığı Komitesi vaka bildirimlerini temel alan bir kozmetovijilans sistemi olarak ResAP’ı kurmuştur (Köse ve ark, 2018). Ardından Belçika, Danimarka, İsveç, İtalya, Almanya ve Norveç’te de kozmetovijilans sistemleri kurulmuştur. Dünyada gelişmiş kozmetovijilans sistemleri arasında ABD, Kanada, Japonya, Çin, AB, Güneydoğu Asya Uluslar Birliği ve Güney Amerika Ortak Pazarı sistemleri yer almaktadır (Yapar, 2015) .

2012 yılında Hollanda’da yapılan bir pilot kozmetovijilans çalışmasında 2009 ve 2011 yılları arasında kozmetik kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle 1294 vaka başvurusu yapıldığı bildirilmiştir (Salverda ve ark., 2012). Yama testi yapılan hastaların %97’sinin test sonuçları pozitif çıkmıştır. Hastaların %23’ünün isotiazolinona, %21’nin ise parfüm karışımına, %21’nin kokoamidopropil betaine alerjisini olduğu bulunmuştur. İstenmeyen etkilere neden olan kozmetiklerin üreticilerinin çoğunun advers cilt reaksiyonlarının farkında olmadığı da bu çalışmada bildirilmiştir. Çalışma sonucu elde edilen sayıların gerçek vakaların altında olduğu bilinmektedir. Böylece kozmetovijilans sisteminde raporlamanın değeri açığa çıkmıştır.

İtalya’da yapılan bir çalışmada hekim ve eczacılar 1 yıla yakın bir süre bir kozmetovijilans pilot projesine dahil edilerek, kozmetiklerin yan etkilerini rapor etmeleri beklenmiştir (Saubetin ve ark., 2008). Sağlık çalışanlarının kozmetiklere bağlı yan etkileri farkındalıklarının artırılması amacıyla eğitim verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmada rapor edilen vakaların az olmasının nedeninin yan etki ortaya çıktığında bir sağlık çalışanına bildirilmemesi, hastanın kendi kendini tedavi etmeye çalışması ve yan etkileri önemsememesi, çoğunlukla da kozmetiklerin yan etki riskini yeterince ciddiye almaması olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda resmi ve güvenilir bir kozmetovijilans sisteminin yokluğu meydana gelen reaksiyonları standart olarak değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

2.4.1. Dünyada Kozmetovijilans

FDA 2016 yılında CAERS'i halka açık hale getirerek kozmetiklerin yan etkileri hakkında elde edilen veriler konusunda saydamlığı ve halkın farkındalığını arttırmayı amaçlamıştır (Natarajan ve ark., 2019).

Kozmetik Bileşen Değerlendirmesi (Cosmetic Ingredient Review): Kozmetik İçerik Değerlendirmesi (CIR) FDA ve Amerika Tüketici Federasyonu (Consumer Federation of America) tarafından desteklenen kozmetik bileşenlerin güvenilirliklerine dair bilimsel verileri inceleyerek çalışmalar sunan 1976'da kurulmuş bağımsız bir organizasyondur.

Expert Panel for Cosmetic Ingredient Safety değerlendirme prosesi Personal Care Products Council tarafından finanse edilse de kurul ve endüstriden bağımsızdır (About the CIR) .

Bunlarla birlikte FDA aynı zamanda Cosmetic Ingredient Review paneli ile birlikte çalışmaktadır ve güvenilirlik değerlendirmelerinden yola çıkarak bileşenlere dair kısıtlamalar ve yasaklar getirmektedir. FDA aynı zamanda herhangi bir sakınca gördüğü kozmetik ürünlerin piyasadan çekilmesini isteyebilir ve denetim yapabilir.

Gönüllü Kozmetik Tescil Programı (Voluntary Cosmetic Registration Program) kozmetik üretici firmaların gönüllü olarak katılım sağladığı bir FDA programıdır. Üretici firma bu programa kayıt olduğunda ürünlerinin güvenliği ve düzgün ambalaj prosesi hakkında bilgi paylaşımı yapar. Bu program sayesinde FDA ve CIR buradaki verilerden yararlanarak kozmetik regülasyon ve güvenilirlik optimizasyonuna katkıda bulunur.

2.4.2. Türkiye’de Kozmetovijilans

Türkiye İlaç ve Tıbbi cihaz Kurumunun yaptığı tanıma göre kozmetovijilans Kozmetik ürünlerin normal ya da öngörülebilir koşullar altında kullanımında gözlenen söz konusu istenmeyen etkilerin spontan bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi faaliyetleridir.

Avrupa Komisyonu tarafından 2012 yılında 1223/2009 EC sayılı Kozmetik Tüzüğü doğrultusunda Ciddi İstenmeyen Etkilerin Raporlanmasına İlişkin Kılavuz yayınlanmış ve aynı yıl TİTCK tarafından da bu kapsamda ilk kılavuz yayınlanmış ve kozmetovijilans sistemimiz kurulmuştur. Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki/Ciddi

İstenmeyen Etki Bildirim Formu tüketicilerin sağlık mensuplarına (Eczacı, Hekim, Diş Hekimi, Hemşire) yaptıkları başvuru ile kuruma veya üretici firmaya yapılır.

Üretici firmaların TİTCK tarafından denetlenen kozmetovijilans sistemi içindeki sorumlulukları firmaya ulaşan tüm şüpheli istenmeyen etkilerin izlemek ve değerlendirmek, ürünlerin riskleri ve güvenilirliği ile ilgili bilgileri toplamak, kaydetmek, arşivlemek ve değerlendirmek ve bu kapsamda kozmetik ürünlerin ürün bilgi dosyalarında güncel bilgilerin bulundurulmasını sağlamak, kendisine ulaşan ciddi istenmeyen etki bildirimlerini kuruma iletmektir (Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma Bildirimine İlişkin Kılavuz Sürüm 1.0 Madde 6). Kuruma ulaşan bildirimler, bilgiler ve raporlar kurum tarafından değerlendirilir, gerekli hallerde Bilimsel Komisyona sunularak görüş alınır. Yapılan değerlendirmeler sonucu, ürün bilgi dosyasında veya ürünün ambalajında yapılmasına kanaat getirilen değişiklik veya ilaveler TİTCK tarafından üreticiye bildirilir.

Bu amaçla Kozmetik İstenmeyen Etki Formları takip edilmektedir. Bu formlar üretici firma, tüketici veya sağlık mensubu (Eczacı, Hemşire ya da Hekim) tarafından TİTCK'nın sayfasına yüklenerek bildirim tamamlanır.

Ancak alınan önemlere rağmen piyasada çok fazla marka olması ve ruhsat alınsa bile sonraki süreçte kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Kozmetovijilans kavramının yeni oluşması ve henüz oturmuş bir kozmetovijilans sistemin olmaması bu etkilerin takibini zorlaştırmaktadır.

2.5. DERİNİN ADVERS REAKSİYONLARI

Kozmetiklere bağlı yan etkilerin ortaya çıkma sıklığının belirlenmesine yönelik çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır. Kozmetik kullanımına bağlı yan etkiler son yıllarda daha fazla rapor edilmekle beraber bu oran yine de oldukça düşüktür (Berne ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada kozmetik kullanıcılarının %24'ünün herhangi bir yan etki deneyimlediği bulunmuştur (Giovanni ve ark., 2005). Bu çalışmaya göre kütanöz yan etkiler toplam yan etkilerin %95.9'u iken, sistemik yan etkilerin %4.1'ini oluşturmaktadır (cümle düzeltildi). Bu çalışmada kütanöz yan etkiler en sıktan en aza doğru kızarıklık (%34.8), kaşıntı (%31.5), egzema (%22.8) ve diğerler durumlarıdır. Sistemik yan etkiler ise baş ağrısı (%1.7), bulantı (%1), baş dönmesi (%0.6), dispeni (%0.3) ve diğer durumlar idi.

Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler şu şekilde sınıflandırılabilir:

A. Kontakt dermatit (Temas dermatiti)

- İrritan kontakt dermatit
- Allerjik kontakt dermatit

B. Akne/folikülit

C. Deri ve eklerinde renk değişikliği

D.Endokrin bozucu bileşenlerin neden olduğu durumlar

E. Sistemik yan etkiler

2.5.1. Kontakt Dermatit

2015 ve 2017 yılları arasından Guangzhou, Çin’de kozmetik kullanımına bağlı kontakt dermatit teşhisi konulmuş 341 hastada kozmetik kullanım alışkanlıkları ve advers reaksiyonları üzerine çeşitli bilgiler toplanmıştır. Hastaların %38.7’sinin (n=132) alerji geçmişi olduğu ve bu hastaların 61’inin kozmetiklere karşı hassasiyeti olduğu ve toplam 646 kozmetik ürün kullanımı rapor edilmiştir. 318 hasta ile Kontakt dermatit en sık görülen reaksiyon olarak rapor edilmiştir (Yang ve ark., 2019).

Bir çalışmada 8 aylık süreçte 2652 tüketicinin 42’sinde kozmetik kaynaklı yan etkiler rapor edilmiş ve bu oranın sıklığının %1.58 olduğu tespit edilmiştir (Mulla ve ark., 2019). Pilot Kozmetovijilans programının uygulandığı bu çalışmada eczacılar da raporlama sürecinde rol oynamıştır ve bu sistemin önemi vurgulanmıştır. Kütanoz advers reaksiyona en çok sebep olan kozmetik ürünlerin şampuan, yüz kremleri, sabun ve saç boyaları olduğu tespit edilmiştir. Advers reaksiyonların çoğunlukla kaşıntı, kızarıklık ve dermatit olduğu görülmüştür.

İsveç’de 3 farklı Dermatoloji kliniğine kozmetiklere karşı deri reaksiyonu şikayetiyle gelen 151 hastanın yaptığı başvurular değerlendirilmiş ve %28’inde allerjik kontakt dermatit ve %27’sinde ise iritan reaksiyon teşhisi konulmuştur (Berne ve ark., 2008).

Hollanda’da bir epidemioloji hastanesinde 1609 adet KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı) hastası ile yapılan bir ankette sadece hastaların %12.2’sinin son 5 yılda kişisel bakım ürünü kozmetik ya da parfüm kaynaklı yan etkiler deneyimlediği bilgisi

alınmıştır. Bu yan etkilerin %70'inin kaşıntı, %63'ünün deride kuruluk ve %50'sinin yanma şeklinde olduğu bildirilmiştir (Groot ve ark., 1987).

İrritan ve alerjik kontakt dermatiti birbirinden ayırmak önemlidir (Tablo 2.1). Alerjik kontakt dermatit dışarıdan deriye temas eden alerjen maddelerin etkisi ile ortaya çıkabilen, geç tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak oluşan alerjik veya inflamatuvar bir dermatoz olarak tanımlanmaktadır. Hastaların hangi içeriğe karşı alerjilerinin geliştiğini anlayabilmek için Avrupa Standart Yama Testi yapılmalıdır (Bodanyalı ve Akyol, 2011). İrritan kontakt dermatit deriye temas eden maddelerin toksik etkilerine bağlı olarak gelişirken, alerjik kontakt dermatit antijen spesifik edinsel immünitinin aktifleşmesi ve efektör T hücrelerinin yönlendirdiği deri inflamasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2.1. İrritan ve alerjik dermatit belirtileri (Guiraud, 2004).

İrritan Dermatit	Alerjik Dermatit
Hemen ya da birkaç uygulamadan sonra oluşur.	Kozmetik ürünün ardışık kullanımı ya da kozmetik ürünün kullanımı sürdürüldüğü sürece oluşur.
Ürüne maruz kalan alan ile sınırlıdır.	Maruz kalınan alanın dışına da sıçrar.
Herkese olabilir.	Bireysel hassasiyet sonucu ortaya çıkar.
Kızarıklık, az ya da neredeyse yok olan kaşıntı, karıncalanma, gerginlik, çatlama, kabartı.	Kızarıklık, ödem, çatlama, yoğun kaşıntı, kabartı.
Konsantrasyona ve kullanım süresine bağlı olarak etkisi değişir.	Çok az miktarda çok az süre uygulansa bile ortaya çıkabilir.
Hızlı ve kolay iyileşir.	Yavaş iyileşme olur ve sistemik tedavi gerektirebilir.
Yanlış ürün tercihi ve cilt tipine uygun olmayan kozmetik.	Moleküle alerji vardır.
Sabun, şampuan, deodorant, tıraş ürünleri, parfümler, AHA ya da A türevi vitamin içeren yaşlanma karşıtı ürünler.	Parfümler, kokulu ürünler, koruyucular, lanolin, saç boyaları, güneş kremleri, tırnak ürünleri.
Göz kapakları, eller, genital organlar, dudaklar, boyun, koltukaltı.	Göz kapakları, yüz, boyun, dudaklar, saçlı deri, eller, parmaklar.

Alerjik kontakt dermatitin etkeni olan kozmetik alerjenler başta parfüm içerikleri olmak üzere saç rengi açıcılar, hidrojen peroksit, amonyum persülfat, butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluol (BHT), deodorantlar, peru balsamı, kına, benzofenonlar, nikel, peru balsamı, formaldehit, paraben, lanolin türevleri, propilen glikol, p-fenilendiamin, tosilamid/formaldehid resin, gliseril tioglikat, setil alkol, kokoamidopropil stearat, 2-bromo-2-nitro-propan-1,3-diol,imidazolidinil üre, fenoksietanol, 4-amino benzoik asit, metilizotiazolidondur (Khan ve Alam, 2019; Bodanyalı ve Akyol, 2011; Jansson ve Loden, 2001; Orton ve Wilkinson, 2004). Alerjik kontakt dermatite en sık neden olan kozmetik preparatlar ise, saç boyaları, nemlendiriciler, deodorantlar, parfümler, yüz temizleyiciler ve tırnak boyalarıdır.

Temizleyici ürünler, AHA, A vitamini türevleri ile trikloroasetik asit (TCA), salisilik asit, kojik asit ve fitikasit gibi keratolitik ve kimyasal soyucu maddeleri içeren kozmetikler iritan kontakt dermatite neden olur (Guiraud, 2004).

2.5.2. Deri ve Eklemlerde Renk Değişikliği

Kozmetiklere bağlı kütanöz advers reaksiyonlardan biri olan okronozis cilt beyazlatıcı ajanlardan hidrokinona bağlı olarak meydana gelebilmektedir (Olumide ve ark, 2008; Desmedt ve ark., 2016). Okronozis ilk kez 1866'da Virchow tarafından tariflenen homogentisik asit oksidaz enzim eksikliği nedeniyle yumuşak dokularda pigmentasyon ile karakterize edilen bir hastalıktır (Dündar ve ark., 2013). Hidrokinon melanositlerin nekrotik yıkımına neden olduğu için depigmentasyona neden olur. Depigmentasyon geri dönüşümsüz olduğu için AB ülkelerinde kozmetiklerde kullanımı yasaktır (Desmedt ve ark., 2016).

2.5.3. *Acne cosmetica*

Kligman ve Mills 20-50 yaşlarındaki kadınlarda kozmetik ürün kullanımına bağlı olarak gelişen alt yanak ve çenede akneiform erüpsiyon ile karakterize edilen tabloyu *Acne cosmetica* olarak tanımlamışlardır (Kligman ve Mills, 1972). Farklı çalışmalarda tavşan kulak kanallarında komedojenite testi yapılmıştır. Bu testte izopropil miristat, isopropil palmitat, butil stearat, oktil palmitat, oktil stearat, vazelin, lanolin vedeterjanlar, bazı kırmızı boyalar (D&C kırmızı boyalar, ksantin ve monoazoanilin) ve parafinin komedojenik olduğu kabul edilen bileşenler arasından yer aldığı tespit edilmiştir (Kligman ve Mills, 1972; Fulton ve ark. 1984; Nyguyen ve ark., 2008; Singh ve ark., 2013).

2.5.4. Endokrin Bozucu Bileşenler

AB'nin çevresel faktörler üzerine yaptığı çalışmada endokrin bozucu madde sağlıklı bir organizmada ya da onun nesillerinde endokrin faaliyette bozukluklara neden olan ekzojen madde olarak tanımlanmıştır (European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife, 1996).

Endokrin bozucu maddeler hormon reseptörlerini ve hormon metabolizma enzimlerini doğrudan ya da dolaylı yollardan aktive ederek veya inhibe ederek endokrin fonksiyonları etkilemektedir (Giulivo ve ark., 2016). Üreme sisteminde bozukluk, diyabet, obezite ve meme kanseri endokrin bozucu kimyasallara maruz kalınma ile ilişkilendirilen başlıca sağlık problemlerdir.

Kozmetik kullanımı ile endokrin bozucu bileşenlerin doğrudan bir ilişkisi henüz kesinleşmemiş olsa da deneysel çalışmalar ile endokrin bozucu etkinliği olduğu bilinen moleküllerin kozmetiklerde de kullanıldığı bilinmektedir (Marie ve ark., 2016).

Östrojenik kimyasallar östrojenin kimyasal yapısına olan benzerlikleri ile östrojen ya da androjen reseptörlerine bağlanarak transkripsiyonal ya da post-transkripsiyonal mekanizmaları stimüle edebilir veya inhibe edebilir (Wuttke ve ark., 2010). Endokrin bozucu bileşenler hormon reseptörlerine bağlanarak hücrel sinyalleri değiştirmektedir (Natarajan ve ark., 2019). Hücrel yanıtlardan biri olan adipojenезisi ve lipid kümülasyonunu arttırmaları. Bu nedenle obezite ile bağımlı genetik modifikasyonlardan sorumlu bulunmuşlardır (Heindel ve ark., 2015).

Birleşik Krallık'ta Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health ve University of Oxford tarafından 1996 yılında başlatılarak günümüze dek sürdürülen bir çalışmada (*The Million Women Study*) hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojen meme kanseri riskini arttırmaktadır (Beral ve ark., 2003). Östrojen ve progesteronun kombine kullanımında ise tek başına östrojenin kullanımına göre meme kanseri riskini daha çok arttırdığı kanıtlanmıştır. Bu çalışma sonucunda edilen veriler ile 200'e yakın bilimsel makale yayınlanmıştır (<http://www.millionwomenstudy.org/publications/>). Östrojenik aktivitenin meme kanseri ile olan ilişkisi bilindiği için meme kanseri tedavisinde östrojen reseptör blokerleri ve sentetik aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır.

Meme tümörü dokularında yapılan *in vivo* ve *in vitro* testlerde parabene rastlanması ile özellikle koltukaltına uygulanan kozmetik preparatlara olan şüphe

artmıştır (Darbre, 2003). Metilparaben, etilparaben, propilparaben ve n-butil paraben MCF7 meme kanseri hücrelerinde östrojenik aktive göstermektedir (Byrford ve ark., 2002). En bilinen endokrin bozucu bileşenler parabenler, BPA ve ftalatlatlardır (Natarjan ve ark., 2019; Khan ve Alam, 2019). Bunlara ek olarak alüminyum tuzları, triklosan da östrojenik aktivite göstererek meme kanserinden sorumlu kozmetik içeriklerdir (Darbre, 2006).

Özellikle hamilelik döneminde kozmetik kullanım alışkanlıklarında değişiklikler yapılması, Hekim ve Eczacılar'dan destek alınması ve endokrin bozucu bileşenlere maruz kalınma riskinin en aza indirilmesi için önlemler alınması oldukça önemlidir (Marie ve ark., 2016).

2.5.5. Sistemik Yan Etkiler

Kozmetik maddelerin sistemik yan etkileri perkütan absorpsiyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. Formülasyon bileşenleri mutajenik, karsinojenik ya da genotoksik etkinlikten sorumlu olabilir. Bu bileşenler içinde en bilinenleri heksaklorofen, p-fenilendiamin ve zirkonyum kompleksidir. Özellikle ter kesici ürünlerde kullanılan zirkonyum kompleksinin aerosol şeklinde kullanımı ile akciğerde granülom oluşumuna neden olduğu bildirilmiş ve bu maddenin aerosol içinde kullanımı yasaklanmıştır (Kaymak ve Tırnaksız, 2007). Karsinojenik olduğu bulunan kozmetik bileşenlerden bazıları p-fenilendiamin, alüminyum, kokamid dietanolamin, butil hidroksi toluol, kumarinler, petrolatum, nikel ve civa olarak sıralanabilir (Khan ve ark., 2019).

Yüzaltmışdokuz adet oksidatif saç boyasında yapılan araştırmada 150 tanesinin mutajenik olduğu bulunmuştur. Saç boyalarında bulunan 2,4-diaminozol, 4-nitro-o-fenilendiamin, 2-nitro-p-fenilendiamin, 2-5-diaminoazol, 2-amino-5-nitrofenal, o-fenilendiamin, 2-amino-4-nitrofenol ve 2,5-diaminotoluen Ames testine göre çeşitli seviyelerde mutajenite göstermiştir. Hidrojen peroksit ile okside olduktan sonra p-fenilendiamin, 2,5-diaminotoluen ve 2,5-diaminoazolün güçlü mutajenik etkilerinin olduğu saptanmıştır. 2,4-diaminotoluenin ise farelerde karsinojen olduğu bulunmuştur (Ames ve ark., 1975)

Okside olan amin türevi saç boyalarının deriden absorpsiyonunun izlendiği bir çalışmada saçların boyanmasından 2 gün sonra 2,5-diaminotoluenin idrarda 3.66 mg metaboliti bulunmuştur. Buna göre her saç boyama işleminde yaklaşık 4 mg içeriğin saç derisinden absorbe olduğu ve birçok aromatik aminin ve diaminlerin deriden absorbe

olduğu rapor edilmiştir (Kiese ve ark., 1968). Saç boyalarına yalnızca deriden değil inhalasyon yoluyla da maruz kalınmaktadır. Bu amaçla kuaförlerin saç boyalarına maruz kalmasına yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (Herrinton ve ark., 1994).

Kozmetik preparatlara koruyucu olarak eklenen diazolidinil üre ve imidazolidinil üre formaldehit salımı yapmaktadır. Ryu ve arkadaşları benzalkonyum klorür, diazolidinil üre ve imidazolidinil ürenin apoptozise etkilerini araştırmıştır. Fare hücrelerinde bu maddelerin yüksek konsantrasyonlarında ROS üretiminde artış ve hücre yaşamsal faaliyetlerinde azalma görülmüştür (Ryu ve ark., 2018). Bu sonuçlarla kozmetiklerde koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorür, diazolidinil üre ve imidazolidinil ürenin ROS indüksiyonuna ve apoptozise neden olduğu bildirilmiştir. ABD’de satılan kozmetik ürünlerin içeriklerinin %25’inde formaldehit salan bileşenler bulunmaktadır (Groot ve Veenstra, 2010).

Kadmiyum, krom ve nikel Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı’na göre 2. grup karsinojenlerdir (IARC, 2011). Farkında olmadan sindirilen metaller sistemik sirkülasyon ile hayati organlara ulaşabilir (Gao ve ark., 2018.). Arsenik, kadmiyum, bakır, nikel, mangan, kurşun ve kobalt dudak boyalarında sınırlı konsantrasyonlarda kullanılan metallerdir (Saleh ve Enazi, 2011). Ancak, formülasyon bileşenlerinin belli kullanım limitleri olsa da, bu formülasyonların uzun süre kullanımı kümülatif etkiler açığa çıkabilmektedir.

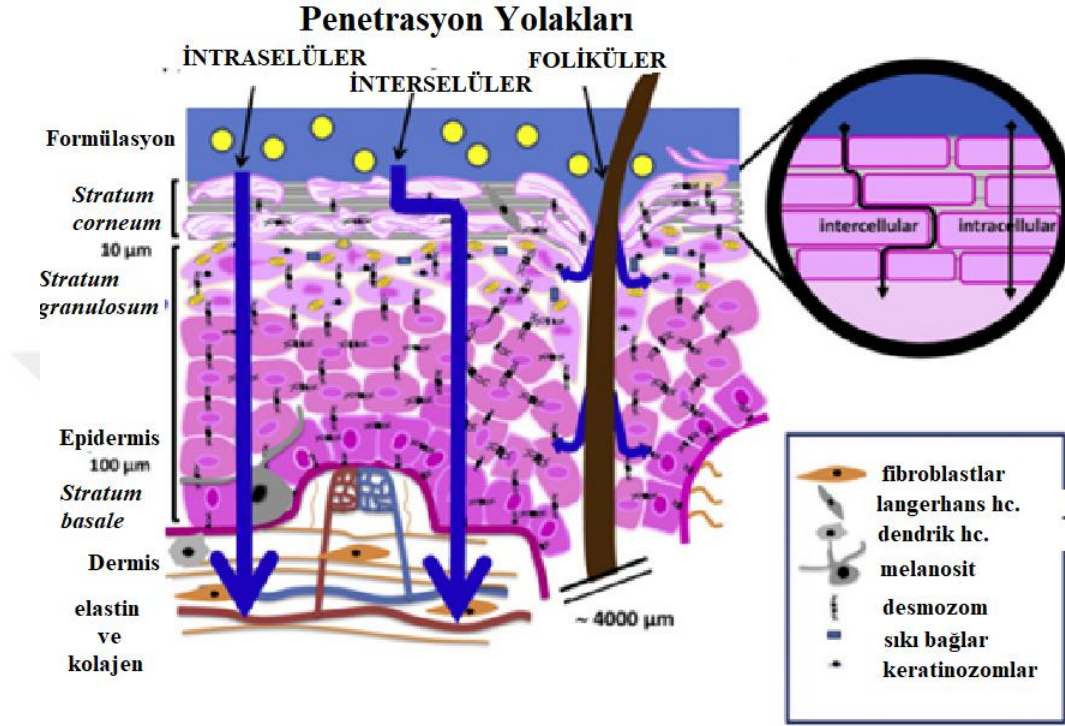
2.5.6. Perkütan Absorbsiyon

Topikal uygulanan bir preparatın öncelikle lipofilik boynuzsu tabakaya penetre olması gerekir. *Stratum corneum*’u geçen yüksek lipofilik bir içerik hidrofilik olan dermise geçemez. Perkütan absorpsiyonun zorluğu bu kompleks yapıdan kaynaklanmaktadır.

Perkütan absorpsiyon 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada madde *Stratum corneum*’a tutunur. İkinci aşamada maddenin ilerleyerek katmanlar arası geçişi ile permeasyon gerçekleşir. Son aşamada kan damarlarından geçerek sistemik dolaşıma geçiş olur (Bolzinger ve ark., 2012). *Stratum corneum*’dan permeasyon intraselüler, interselüler ve foliküler yol ile olur (Şekil 2.11):

- Hidrofilik moleküller intraselüler geçişe uğrar. İntraselüler yolda moleküller korneositlerin arasından değil, içinden geçmektedir.

- İnterselüler yol *Stratum corenum*'daki lipidler arasından (seramid, kolestrol, yağ asitleri) geçirir, lipofilik moleküller bu yol ile permeasyona uğrar.
- Foliküler yol kıl kökleri ya da ter bezleri üzerinden olur.



Şekil 2.11. Maddelerin deriden sistemik dolaşıma geçiş yolları (Bolzinger ve ark., 2012).

Stratum corneum'un su oranı ve lipidleri, molekülün büyüklüğü ve difüzyon katsayısı, hidrojen bağ donörlerinin ve alıcıların sayıları gibi faktörler perkütan absorpsiyonu etkileyen fizikokimyasal faktörlerdir (Bolzinger ve ark., 2012).

Stratum corenum'u geçebilmek için molekül lipofilik karakterde ve 500 Da'dan küçük boyutta olmalıdır (Massella ve ark., 2019). Ancak, *Stratum corenum*'u geçse dahi dermise ulaşamayan lipofilik yapılar *Stratum corenum*'da birikmeye neden olabilir.

Uzun zincirli seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterolden oluşan özel lipid bileşimi nedeniyle *Stratum corneum*'un lipid faz davranışı diğer biyolojik membranlardan farklıdır. *Stratum corneum*'da kristalin fazlar baskın olarak bulunur ve kristalin fazın arasında sıvı bir faz bulunur (Bouswtra ve ark., 2003).

Moleküllerin deriden permeasyonunu arttırmak için iyontoforez, fonoforezis gibi fiziksel metodlar ya da kimyasal penetrasyon arttırıcı maddeler kullanılabilir.

2.5.6.1. Penetrasyon Arttırıcılar

Penetrasyon arttırıcılar *Stratum corneum*'un fizikokimyasal yapısını değiştirerek ve difüzyona direncini azaltarak penetrasyonu arttırırlar. *Stratum corneum*'daki proteinlerin denatürasyonu ve deri lipidlerindeki çözümler penetrasyon arttırıcıların etki mekanizmasıdır. *Stratum corneum* proteinlerinde konformasyonel değişikliklere neden olarak polar yapıların penetrasyonu, kristalin yapıdaki lipidleri sıvılaştırarak nonpolar yapıların penetrasyonu arttırmaktadırlar (Kanikkannan ve ark., 1999). Bazı penetrasyon arttırıcılar iki mekanizma ile bu etkilerini göstermektedir. Ancak bu kimyasalların yarar-zarar oranının doğru irdelenmesi, aksi takdirde iritasyona neden olabilirler (örn. DMSO).

Süfaktanlar, üre, yağ asitleri (oleik asit, undekanoik asit), terpenler (mentol, timol), şekerler (siklodekstrin), sülfoksitler (dimetil sülfoksit), azon, DMSO penetrasyon arttırıcı maddelere örnek verilebilir (Kanikkannan ve ark., 1999; Bolzinger ve ark., 2012).

Transdermal uygulama yolunun avantajları; kolay bir yolaktır, enjeksiyon gerektirmez, aktif molkeülleri ilk geçiş etkisine uğratmadan sistemik dolaşım ulaştırır, kontrollü ve uzun salınım sağlamak mümkündür, hasta uyuncu yüksektir. Bu avantajları sayesinde deri penetrasyonunu arttırmaya yönelik yeni teknolojiler geliştirilmektedir. Bu amaçla inovatif ilaç taşıyıcı sistemler, nanoteknoloji gibi yenilikler ilaç ve kozmetik üretim teknolojilerinde kullanılmaktadır (Massella ve ark., 2019).

Kozmetikler için topikal uygulama ile deriden sistemik dolaşıma geçiş istenmeyen bir sonuçtur. Kozmetik ürünler yalnızca epidermis ve dermise etkinlik göstermeyi hedefler. Ancak aktif içeriklerin daha etkili olabilmesi için parçacık büyüklüklerinde ve kimyasal özelliklerinde yapılan değişiklikler deriden absorbe olup dolaşıma katılmalarına neden olabilir. Bu durumda kozmetovijilans sisteminde doğru raporlama yapabilmek için uygulanan kozmetiğin yüzde kaçının sistemik dolaşımda olduğu veya ne kadar biokümlasyona neden olacağını ölçümlemek gerekir ki bu da ne yazık ki takip etmesi kolay olmayan bir mekanizmadır.

2.5.6.2. Nanoteknoloji ile Hazırlanan Kozmetikler

Kozmesötiklerin etkinliğinin artırılması ve derinin daha alt tabakalarında etkinin sağlanması amacıyla son yıllarda nanoteknolojinin kozmetikler için de uygun olabileceği düşünülmüş ve nanometre büyüklüğündeki partiküler ve veziküler ilaç taşıyıcı sistemlere kozmesötik etkin maddeler yüklenerek kozmetik ürünlerin tasarımına ait çalışmalar yapılmıştır. Nanoemülsiyonlar, polimerik ve katı lipid nanopartiküller, nanokapsüller,

nanokristaller ve nanopigmentler, niozomlar, lipozomlar ve benzeri sistemler, karbon nanotüpler ve dendrimerler nanoteknoloji ile hazırlanan taşıyıcı sistemlerin başında gelmektedir.

Lipozom, nanoemülsiyon ve katı lipit nanopartiküller uzatılmış etkinlik sağladığı için psöriazis, atopik dermatit ve pruritus gibi cilt hastalıklarının yönetiminde avantajlı bulunmaktadır. Güneş kremlerinin en büyük dezavantajı olan ciltte transparant olmayan beyaz bir katman bırakması nanopartikül teknolojisi ile çözülmektedir. Çinko oksit ve titanyum dioksidin nanopartikülleri ile geliştirilen güneş kremler daha transparan, daha az yapışkan bir görünüm sağlar ve estetik sonuçlar kazandırır. Anti-aging de nanoteknoloji kullanılan başka bir alandır. Anti-aging etkinlik sağlamak için dermise etki etmesi gereken kozmesötikler nanoteknoloji ile daha etkin yaşlanma karşıtı özellikler gösterebilmektedir (Lohani ve ark., 2014).

Cilt bakım ürünlerinde nanokapsüller, güneş kremlerinde transparan görünüm için nanopigmentler ya da UV ışınların zararlı etkilerinde cilde daha yüksek koruma sağlanır, aktif içeriklerde uzatılmış etkinlik sağlanır (Mu ve Sprando, 2010).

Lipozomlarda lipofilik içerikler (seramid ve kolestrol gibi) kullanılarak cilt nemlendirilmesine beklenen etki sağlanabilir. Fosfatidilkolin lipozomlarda bulunan başlıca içeriktir, nemlendirici ve yumuşatıcı özelliklerinden ötürü saç ve cilt bakım ürünlerinde sıklıkla tercih edilir. A ve E vitamini, CoQ10, likopen gibi hassas içeriklerin lipozomlar sayesinde fiziksel ve kimyasal stabiliteleri sağlanabilmektedir.

Katı lipit nanopartiküller biyoparçalanabilir lipitler kullanılabildiği için düşük toksik etkisinden ötürü tercih edilebilmektedir. Aynı zamanda katı lipitler kullanıldığı için oklüzif olarak da etkinliği vardır. Katı lipit nanopartiküllerin fiziksel UV koruması sağladıkları bu sebeple güneş koruyucu sistemlerde etkin olarak kullanılabileceği de bulunmuştur. Katı lipit nanopartiküller aynı zamanda parfüm molekülleri için iyi birer taşıyıcı sistemlerdir ve uzatılmış etkinlik sağlayabilirler (Souto ve Müller, 2008).

Nanoaltın ve nanogümüş altın ve gümüşün güçlü antibakteriyal ve antifungal özellikleri olması nedeniyle kozmesötik endüstrisi için uygun olduğu düşünülmüştür. Deodorant, anti-aging kremlerde kullanılır.

Nanoteknoloji ile hazırlanan kozmetiklerin toksik etkilerinin meydana gelmesini ve deriden penetrasyonlarını etkileyen faktörler yüzey yükleri, derinin yapısı (hasarlı olup

olmaması), nanopartikülün büyüklüğü ve şekli ve uygulama yolu olarak sıralanabilir (Liang ve ark., 2013). Liang ve arkadaşları nanopartiküllerin deriden penetrasyonunu etkileyen faktörlerin etkisini şu şekilde belirtmiştir (Liang ve ark., 2013):

- 1) Sağlıklı cilt hasarlı cilde göre daha iyi bir bariyerdir.
- 2) Daha küçük partikül büyüklükleri deriden daha iyi penetre olur.
- 3) Saç folikülleri nanopartiküllerin penetrasyonu için önemli bölgelerdir ve masaj gibi işlemler ile bu penetrasyon oranı artabilmektedir.
- 4) Pozitif yüzey yüküne sahip nanopartiküller daha rahat penetre olmaktadır.
- 5) Penetrasyon arttırıcı kimyasalları varlığı ya da friksiyon, masaj gibi dış etmenler penetrasyonu arttırmaktadır.

Tablo 2.2’de kozmetik pazarında bulunan ve nanoteknoloji ile hazırlanan kozmetik ürünlere örnekler verilmektedir.

Tablo 2.2. Piyasada bulunan nanoteknoloji kullanılarak hazırlanan bazı kozmetik ürünler (Kaur ve ark., 2007; Lohani ve ark., 2014; Cornier ve ark., 2019)

Teknoloji	Kullanım Amacı	Ürün İsmi	Marka
Lipozom	Yaşlanma Karşıtı	Capture	Dior
Nanokapsül	Yaşlanma Karşıtı	Revilalift	L'oreal
Katı Lipit Nanopartikül	Yaşlanma Karşıtı	Nano Repair Q10 Serum	Dr. Kurt Richter Laboratorien
Nanopartikül	Yaşlanma Karşıtı	Elixir Skinup	Shiseido
Lipozom	Yaşlanma Karşıtı	Advanced Night Repair	Estee Lauder
Nanoemülsiyon	Nemlendirici	Solution Destressante Calming	Chanel
Nanoemülsiyon	Saç Nemlendirici	Aqua-oleum	Kerastese
Nanokapsül	Nemlendirici	Hydra Zen Cream	Lancome

2.6. KOZMETİKLERİN TOKSİK ETKİLERİ

Toksikoloji kimyasalların çevresel etkenlerle (hava, yiyecekler, ilaçlar, kozmetikler vb.) insan vücuduna ya da diğer biyolojik varlıklara maruz kalma miktarına göre zarar verme derecelerini değerlendiren bir bilim dalıdır. Bir kimyasalın hangi dozda zararlı ya da zararsız olacağını belirleyebilmek için doz-cevap ilişkisi çalışmaları yapılır. Doz-cevap eğrileri ile risk değerlendirmesi yapılarak elde edilen sonuçlar kimyasalların izin verilen limitlerini ve regülasyonları belirler. Toksikoloji dinamik bir kavramdır. Kozmetik içerikleri ve kullanım alışkanlıkları sürekli değişmektedir. Örneğin; nanoteknoloji gibi yeni üretim teknolojileri ve yeni biyoteknolojik içerikler kozmetiklerde kullanılmaya başlanmıştır. Yeni kozmetik trendler ile kozmetik bakım ürünlerinin kullanım alışkanlıkları artmıştır. Bu durum kozmetiklere bağlı maruz kalma sürecini uzatmaktadır. Halk sağlığını koruyabilmek için risk analiz raporları, doz-cevap ilişkileri ve doz sınırlamaları bu değişimler çerçevesinde güncel olarak yorumlanmaya ihtiyaç duyar.

Risk kavramı maruz kalma sonucu insan sağlığına zararlı kimyasalların yan etkilerini ifade etmektedir. Risk değerlendirmesi kimyasal maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin modelleme ve deneysel şartlar altında elde edilen verilerin toplanması ile vücutta birikim ve maruz kalma gibi bilgilerin kullanılarak gerçekleştirilen kompleks bir süreçtir (Bourgeois ve ark., 2017).

AB ülkeleri ve ABD’de çeşitli otoriteler (FDA, CIR, EFSA, EPA ve ATSDR) tarafından kişisel bakım ürünlerinde kullanılan kimyasalların limitleri belirlenmektedir. EPA (ABD Çevre Koruma Ajansı) EPA, EFSA’ya benzer bir şekilde yasama ve yürütme otoriteleri ile birlikte çalışan insan sağlığı ve çevreyi korumayı amaçlayan ajanstır. EPA kimyasalların üretim, dağıtım aşamalarına dair kısıtlamaları yöneten ve güvenli tolerans seviyelerine karar vermektedir (EPA.gov.tr). EPA ADI ve TDI değerleri üzerinden bir güvenlik değeri belirler. Böylece, maddenin karsinojenik etkisi haricinde yan etkilerinin ortaya çıktığı en düşük maruz kalma seviyesini temsil eden *referans doz* (Rfd) değeri hesaplanır (Eşitlik 2.1).

$$RfD = NOAEL \text{ ya da } LOAEL / UF1 \times UF2 \dots \quad \text{Eşitlik 2.1.}$$

UF (uncertainty factor) bilinmezlik faktörüdür ve deneyin yapılma şartlarında bilinmeyen ve tahmin edilemeyen verileri ifade eder. Örneğin, insan için UF1 değeri 0, hayvan çalışmaları için UF2 değeri 10 yada NOAEL değeri bulunamadığı zamanlarda

kullanılan LOAEL değeri için UF3 değeri 10 kabul edilir (Introduction to Risk Assessment CHEST Training). ADI bir kimyasalın insan ya da hayvanlar üstünde yapılan deneylerle toksisiteye sebep olmaması için hayat boyu günlük alabileceği en yüksek dozu ifade eder. ADI de minimum risk seviyesi değeri gibi kanser haricindeki yan etkilerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Pestisitler ve yiyecekler için ADI, TDI olarak da isimlendirilebilmektedir. ADI ve TDI birimi mg/kg, bw/d ya da mg/kg bw'dır.

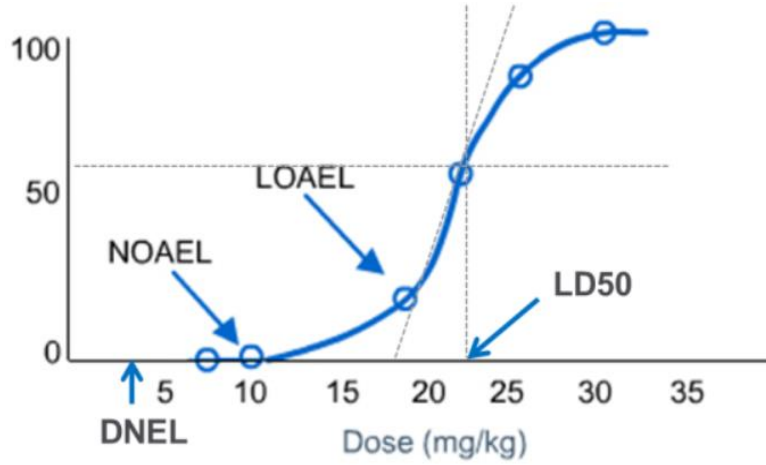
HQ, EPA'nın havadaki toksik maddelerin sağlığa zararını ölçebilmek için kullandığı bir değerdir. Bir kimyasalın beklenen hiçbir yan etkiye neden olmadan potansiyel maruz kalma oranını ifade eder.

ATSDR, ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı bünyesinde bulunan federal bir halk sağlığı kuruluşudur. Bu kuruluş en düşük risks seviyelerini belirler, kimyasalların toksikolojik profillerini çıkarır ve devlet ve yerel sağlık ortaklarına rehberlik yapar (ATSDR about us.). ATSDR'nin yaptığı tanıma göre '*Kişinin algılanabilir bir sağlık riski olmaksızın her gün yiyebileceği, içebileceği veya nefes alabileceği kimyasal madde miktarının bir tahminine olanak sağlayan bir değerdir.*' (ATSDR; Minimal Risk Levels.). Ajansın yaptığı açıklamaya göre MRL'ler kanser dışındaki sağlık etkileri için geliştirilmiştir ve MRL'lerin üzerinde bir miktara maruz kalındığında sağlık sorunlarının ortaya çıkacağı anlamına gelmez.

ADI, minimum risk seviyesi ve RfD değerlerini şu Eşitlik 2.2 yardımıyla hesaplanır:

$$ADI = NOAEL / \text{Güvenlik Faktörü} \quad \textbf{Eşitlik 2.2.}$$

Güvenlik faktörü genellikle 100 olarak kabul edilir. NOAEL değeri uzun süreli *in vivo* hayvan çalışmaları sonucu advers reaksiyon görülmemesi için gereken en yüksek kullanım dozudur (Chemsafetypro, Calculation of ADI). Diğer bir tanım olan LOAEL ise herhangi bir advers reaksiyonun gözlenebilmesi için alınabilecek en düşük dozu ifade etmektedir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Toksik doz-cevap grafiği (Chemsafetypro, 2020).

LD50 değeri akut oral toksisite belirlenirken kullanılan bir değerdir, deney hayvanlarının yarısını öldürmeye neden olan madde miktarını ifade eder. $LD50 \geq 5000$ mg/kg ise madde toksik değildir.

EFSA, AB tarafından finanse edilen AB ülkelerinin yasama ve yönetim kuruluşları ile bağımsız olarak çalışan bir kuruluştur. Yiyeceklere bağlı risk değerlendirmelerini yaparak otoritelere bilimsel önerilerde bulunmaktadır. Bitkisel ve hayvansal kaynaklara bağlı besin güvenliği konusunda bilimsel verileri toplar.

2.7. KOZMESÖTİKLERİN DESTEKLEYİCİ OLARAK KULLANILDIĞI HASTALIKLAR

2.7.1. Egzema, Atopik Dermatit ve İritan Kontakt Dermatit

Egzema, dermatit ve atopik dermatit terimleri klinikte aynı anlamda kullanılmakla birlikte farklı olgulardır. Egzema kızarıklık, kabartı, kaşıntı ve kuruluk semptomları ile endikedir. Dermatit sulantılı, eritemli ve veziküllü akut reaksiyonu ifade ederken, egzema kuru, likenifiye ve skuamasyon gösterebilen kronik durumu açıklamak için daha çok tercih edilmektedir. Egzema genel olarak atopik dermatit, alerjik-irritan kontakt dermatit, seboreik dermatit ve diğer dermatit çeşitlerini kapsamaktadır. Deri bariyerindeki hasarların enflamasyon ile sonuçlanmasıdır. Dermatit, deride oluşan enflamatuvar reaksiyonların ismidir. Atopik dermatit enflamasyon, pruritus, kronik ya da dönemsel egzema lezyonları ile karakterize edilir. Atopi ise IgE'nin fazla üretimi ile karakterize edilir ve böylece çevresel alerjenlere karşı hipersensitivite geliştiği kanaatine varılır. Atopik dermatit çoğunlukla atopi ile aynı anlamda yanlış olarak da kullanılabilir (Sivamani ve ark., 2016).

İritan kontakt dermatit sabun ve deterjanlar gibi iritanlarla deri bariyerinde meydana gelen hasar sonucu oluşur. Klinik görünümü atopik dermatit ile benzerdir, ancak iritan dermatitte bölge iritasyona maruz kalmıştır. Alerjik kontakt dermatit ise spesifik maddelere karşı meydana gelen bir hipersensitivite reaksiyonudur. Atopik dermatit ile beraber görülebilir.

Atopik dermatit akut evrede eritem, ödem, veziküller ve deri döküntüsü, kronik evrede ise likenifikasyon ile karakterize edilir (Williams, 2005). Genetik ve çevresel şartlar atopik dermatitin predispozan faktörleridir. Bu faktörler başlıca çevresel etmenler, toz, polen, bazı yiyecekler ve kozmetikler olarak sıralanabilir. Atopik dermatit vakalarının %70'inin 5 yaş altı çocukluk döneminde başladığı görülmektedir (Williams, 2000). Tedavisinde topikal kortikosteroidler, emolientler, oral antihistaminikler, antibiyotikler ve immunosupresifler kullanılmaktadır.

Atopik dermatitte *Stratum corneum* lipidlerinin yapısı değişmektedir. *Stratum corneum*'un değişen yapısı transepidermal su kaybını artırır. *Stratum corneum*'da 11 seramid çeşidi bulunur. Atopik dermatit hastalarında bu seramidlin bazılarının miktarı önemli ölçüde azdır (Persikov ve ark., 2010).

Deri mikrobiyomu atopik dermatit hastaları için oldukça önemlidir. Bariyerin bozulması ile alerjenler *Stratum corneum*'dan kolayca penetre olur. Böylece, antijen sunucu hücreler ve immün hücrelerle etkileşerek enflamasyona, dolayısıyla da deride kızarıklık, kaşıntı ve kabarıklığa neden olur.

2.7.2. Sedef (Psöriazis)

Psoriasis vulgaris, psöriazisin en sık rastlanan tipi olup, deride kırmızılık, pullanma ve plaka oluşumu ile karakterize edilen bir rahatsızlıktır. Klasik psöriazis saç kökü, dizler ve dirseklerde lokalize olur. Her yaşta görülebilir ve genellikle hayat boyu devam eder (Lowe ve ark., 2007). Histopatolojik olarak keratinositlerde anormal farklılaşma ve olağan dışı büyüme vardır. Keratinositlerin bu farklılaşması immün sistemdeki T hücrelerini aktive eder (Lowe ve ark., 2007).

2.7.3. *Acne vulgaris*

Acne vulgaris piloseböz üniteye artan sebum üretimi, enflamasyon, keratinizasyon değişimi ve kıl köklerinde *Propionibacterium acnes* kolonileri oluşumu ile meydana gelen kronik bir rahatsızlıktır (Williams ve ark., 2012) *P. acnes*'in hangi

mekanizma üzerinden akne patogenezisine neden olduğu tartışmalı bir konudur. Enflamasyonsuz lezyonlar (açık ve kapalı komedonlar), enflamasyonlu akne lezyonlarının (papül ve püstül) oluşumuna neden olurlar. Başlangıç aşamasında mikrokomedonlar ortaya çıkar. Komedon oluşumu keratinosit hiperproliferasyonu ve deskuamasyonda azalma ile meydana gelir (Dessinioti ve Katsambas, 2010). Enflamatuvar cevabın komedon oluşumundan sonra olduğu kabul gören bir görüş olsa da bu konuda tartışmalıdır.

P. acnes toll benzeri reseptörleri (toll-like receptors, TLR) tetikleyerek immün cevabın başlamasına neden olur (Heymann, 2006). TLR proinflamatuvar sitokin üretimini artırır ve sonuç olarak tümör nekrozis faktör-a (TNF-a), interlökin (IL)-1a ve IL-8 enflamatuvar cevabın oluşmasına neden olur (Vowels ve ark., 1995). Bu amaçla *Acne vulgaris* tedavisine anti-enflamatuvar ajanlar da dahil edilmektedir.

Aknenin ortaya çıkma sıklığı ve şiddeti genetik faktörler, beslenme, stres, sigara, kullanılan kimyasallar ve hormonlardan etkilenmektedir. Akne tedavisinde kullanılan etkin maddeler retinoidler, salisilik asit, azelaik asit, benzoil peroksit ve antibiyotikler olarak sıralanabilir. Bunlara ek olarak akneli ciltler için temizleme jellerine ve günlük nemlendirici kremlere çinko oksit ve çay ağacı yağı gibi içerikler de eklenmektedir. Tablo 2.3'te bu maddelerin birbirine olan üstünlükleri sunulmaktadır.

Tablo 2.3. Akne tedavisinde kullanılan etkin maddelerin birbirlerine üstünlükleri
(Williams ve ark., 2012).

	Sebum sekresyonu	Keratinizasyon	Foliküler P.acnes	Enflamasyon
Benzoil peroksit	etkisiz	Zayıf etki	Çok güçlü etki	Zayıf etki
Retinoidler	Etkisiz	Güçlü etki	Zayıf etki	Ortalama etki
Klindamisin	Etkisiz	Zayıf etki	Güçlü etki	Etkisiz
Azelaik asit	Etkisiz	Güçlü etki	Güçlü etki	Ortalama etki
Tetrasiklinler	Etkisiz	Etkisiz	Güçlü etki	Ortalama etki
Eritromisin	Etkisiz	Etkisiz	Güçlü etki	Etkisiz
İsotretinoin	Çok güçlü etki	Güçlü etki	Güçlü etki	Güçlü etki
Etkinin şiddet sıralaması: Çok güçlü etki, güçlü etki, ortalama etki, zayıf etki, etkisiz				

2.8. KOZMETİK VE KOZMESÖTİK ÜRÜNLER

2.8.1. Yüze Uygulanan Kozmetikler

Yüze uygulanan kozmetik ve kozmesötik preparatlar derinin görünümünü düzeltmek, nemli tutmak, temizlemek ve dış etkenlere karşı korumak amacıyla kullanılmaktadır.

2.8.1.1. Nemlendiriciler

Keratin içeriği yüksek olan korneositler doğal nemlendirici faktör içerir (Martini, 1992). Doğal nemlendirici faktör hümeaktan olarak derinin nemli kalmasını sağlarken, dışarıdan gelen zararlı etkenlere karşı da koruma sağlar. Doğal nemlendirici faktör yüksek oranda amino asit, laktik asit, üre ve şeker gibi hidrofilik yapılardan oluşur (Fowler, 2012). Doğal nemlendirici faktörün içeriğinin %40'ını da aminoasitler oluşturmaktadır ve protein yenileyici ajanlar cildin temel aminoasit yapısını yenileyerek etki eder. Protein yenileyici olarak kullanılan nemlendirici maddelere örnek olarak hyaluronik asit, kolajen, keratin ve elastin verilebilir (Lynde, 2001). *Stratum corneum*'da bulunan lipidler varolan suyun buharlaşmasını engelleyerek derinin nemli kalmasına yardımcı olur. Dermiste bulunan nemin *Stratum corneum*'un dehidratasyonu deride kuruluğa yol açar. Bu lipidlerin yaklaşık %40-50'si seramidlerden, kalanı ise kolesterol ve yağ asitlerinden oluşmaktadır (Wertz, 2000). Derinin bir diğer bir nemlendirme mekanizması transmembran proteinleri olan AQP kanallarıdır. AQP küçük polar grupların ve suyun hücre membranından geçmesini sağlar. Derinin nemlendirilmesinden sorumlu AQP3 gliserol ve ürenin de transferinde rol alabilmektedir (Hara-Chikuma, 2008).

Kozmesötikler cildin doğal nem tutma özelliklerini taklit ederek ve TEWL'nı önleyerek etki eder. Nemlendirici kozmesötikler etki mekanizmasına göre örtücüler (yumuşatıcılar), hümektanlar, emolyentler ve protein yenileyiciler olarak sınıflandırılabilir (Lynde, 2001).

Örtücüler TEWL'nı fiziksel olarak bloke eder. Petrolatum, lanolin, mineral yağları, silikon ve çinko oksit örtücülere örnek verilebilir. Örtücüler yalnızca yüze değil, saçta da uygulanan bakım kremlerine nemlendirici etki sağlamak amacıyla ilave edilebilirler. Deri ve saçta pürüzsüz ve sağlıklı bir görünüm sağlasalar da, deride uzun süre kalması komedon oluşumuna neden olabilmektedir.

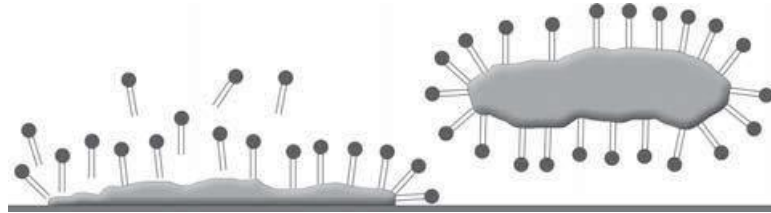
Hümektanlar *Stratum corneum*'daki suyu çekerek etki ederler. Gliserin, sorbitol, propilen glikol ve üre bu gruba örnek verilebilir (Yazan ve ark., 2010).

Emolyentler yağlı yapısıyla hücrelerin arasına girerek derinin su kaybını önleyen nemlendirici maddelerdir. Seramidler, kolesterol ve fosfolipitler bu sınıfına dahil olan nemlendirici ajanlardır. Emolyentler atopik dermatit ve psöriazis gibi kuruluğun eşlik ettiği patolojik durumlarda tedaviye yardımcı kozmesötikler olarak da kullanılmaktadır.

2.8.1.2. Cilt Temizleyicileri

Cilt temizleyici ürünler jel, köpük, sabun, losyon, emülsiyon, misel su, maske gibi farklı şekillerde hazırlanabilir. Temizleyici ürünün amacı makyaj, sebum üretimi, oksidasyon ve çevre kirliliği sonucu oluşan maddeleri ölü deri ile beraber uzaklaştırmaktır. Bu maddeleri tek başına su ile uzaklaştırmak mümkün olmadığı için temizleyiciler yüzey etkin maddelerle formüle edilmektedir (Şekil 2.13). Sürfaktanlar hem hidrofilik hem hidrofobik kısımları olan moleküllerdir. Anyonik, katyonik ya da amfoterik sürfaktanlarla ya da yağ yapısındaki maddelerle de temizleme yapılabilir.

Anyonik yüzey etkin maddeler alkil sülfat ve alkil eter sülfat yapısında uzun zincirli karboksilik asitlerin sodyum ya da potasyum tuzlarıdır. Temizleme gücü yüksek olur ve çok köpük oluştururlar. Ancak anyonik ajanlar deri için güçlü iritanlardır (Effendy ve ark., 1995). Anyonik sürfaktanlara örnek olarak sodyum lauril sülfat ve potasyum lauril sülfat verilebilir (Baumann, 2018). Sabunlar yağ asitlerinin suda çözünen sodyum ya da potasyum tuzlarıdır ve anyonik yüzey etkin maddelerdir. Ancak anyonik sürfaktanların alkali yapısı asidik yapıda olan cildi kuruttuğu ve iritasyona sebebiyet verebildiği için sabunsuz sabun denilen sindet sabunları geliştirilmiştir.



Şekil 2.13. Deri yüzeyindeki kirin sürfaktanlarla temizlenmesi (Baki ve ark., 2015).

Katyonik yüzey etkin maddeler anyoniklere göre daha fazla iritandır ve katyoniklerin daha az temizleme özelliği vardır (Baumann, 2018). Kimyasal yapılarından dolayı saça güçlü bir şekilde bağlanırlar ve çok zor durulanırlar (Barel ve ark., 2001).

Katyonik yüzey etkin maddelere kuaterner amonyum bileşikleri, aminler ve alkilimidazolinler örnek verilebilir.

Amfoterik yüzey etkin maddeler ise genellikle anyonik veya katyonikler yüzey etkin maddeler ile beraber kullanılır, böylece daha yumuşak bir temizlik yapar. İyi tolere edilebilen sürfaktanlardır. Bu maddelere kokamidopropil, kokoamfoasetat ve kokoamfodiasetat örnek verilebilir.

Noniyonik yüzey etkin maddeler elektriksel olarak yüksüzdür. Zayıf temizleyici özellik göstermelerine rağmen, düşük iritasyona sebep oldukları için daha fazla tercih edilebilmektedir. Kokoglikozit, lauril glikozit ve kokamid dietanolamin örnek verilebilir. (Baumann, 2018).

Yüzey etkin madde içermeyen kuru ciltler için losyon tipi yüz temizleyiciler mevcuttur. Genellikle mineral yağ içeren formülasyonlar bu amaçla kullanılmaktadır.

Cilt temizliğinde durulama gerektirmeyen jel, köpük, maske ve temizleme sütü formülasyonları ile çözücüleri içeren ürünler de kullanılmaktadır. Polar olmayan ve benzer benzeri çözer mekanizmasıyla cildi temizleyen çözücüler ile tonik veya misel içeren sulu çözeltiler hazırlanabilir. Yağlı ciltler için etanol ve isopropil alkol gibi alkol bazlı çözücüler tercih edilirken, kuru ciltler için alkol içermeyen zeytinyağı, badem yağı, mineral yağ ve pantenol gibi yağ bazlı olan çözücüler tercih edilir.

Kimyasal olarak temizleme amacıyla kullanılan bileşiklere ek olarak scrub, peeling ürünleri ve maskeler fiziksel temizleme yaparlar. Büyük parçacık büyüklüğüne sahip doğal maddeler peeling yapıcı ürünlerde sıklıkla yer almaktadır. Şeftali, badem, ve fındık kabuğu ile yulaf bu doğal maddeler arasında yer alırken, sentetik maddelerden polietilen ve polipropilen boncukları gibi yapılar da kullanılabilmektedir. Maskeler ise kil, çinko oksit ya da kaolin gibi adsorban maddeler içermektedir (Baki ve ark., 2015).

2.8.1.3. Yaşlanma Karşıtı Kozmetikler

Yaşlanma uzun ve geri dönüşümü olmayan doğal bir süreçtir. Cildin elastikiyetini kaybetmesi, kırışıklıkların oluşması, sarkması ve ışıltısını kaybetmesi olarak gözlemlenen bu süreci etkileyen faktörlerin bir kısmı net olarak bilinse de henüz keşfedilmemiş ve tartışılan teoriler de vardır. Yaşlanmaya sebep olan bu faktörleri genel olarak intrinsik ve ekstrinsik olarak 2 başlık altında incelenir.

İntrinsik faktörler vücudun dış etkenlerden bağımsız olarak yaşla beraber hem hücrelerde hem derinin fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlarında meydana gelen değişimleri ifade etmektedir. Kolajen, hyaluronik asit ve elastin üretiminin azalması varolanların yıkıma uğraması, yaşla beraber hormonal değişimler, epidermal atropi, fibroblast sayısında azalma, DNA telomerinde kısalma ve metabolik oksidatif stres intrinsik faktörler olarak sıralanabilir.

Ekstrinsik faktörler ise dış etkenlere olan maruz kalma sonucu yaşlanmaya sebep olur, örneğin güneş ışınları, sigara, yetersiz diyet ve fazla alkol tüketimi. Ayrıca UV radyasyona maruz kalma sonucu intrinsik faktörler de etkilenebilmektedir. Kısa dalga boyuna sahip radyasyon epidermis tarafından absorbe edilerek (280-320 nm) keratinositleri etkilerken, uzun dalga boyuna sahip radyasyon (320-340 nm) daha derin tabakalara penetre olarak fibroblastlarla etkileşir (Barel ve ark., 2009).

Reaktif oksijen türleri eşleşmemiş elektron taşıyan kararsız yapıdaki moleküllerdir ve yaşlanmaya sebep olduğu bilinen önemli intrinsik faktörler arasında yer alır. Serbest radikaller iç ve dış birçok etkenden dolayı oluşabilmektedir. Bunlar; güneş ışınları, beslenme, mitokondride enerji üretimi sonrası veya hava kirliliği olarak gösterilebilir (Karabulut ve ark., 2016). Reaktif oksijen türleri elastin ve kolajen arasında çapraz bağlanmalara neden olarak derinin elastikiyetini kaybetmesine ve böylece kırışıklıklara sebep olmaktadır (Masaki, 2010). Kolajen ve elastin arasındaki bu çapraz bağ oluşumu glikasyonla da meydana gelebilmektedir. Reaktif oksijen türleri aynı zamanda lipid peroksidasyonu, matriks metalloproteinazların aktivasyonu ya da DNA hasarı gibi olaylara da sebep olabilmektedir (Barel ve ark., 2009).

Matriks metalloproteinazlar UV radyasyon ile aktive olan kolajenaz enzimini indükleyerek yaşlanmaya neden olduğu bilinen enzimlerdir. UV radyasyonu ile c-Jun transkripsiyon faktörünü uyarırlar ve bu uyarı MMP genlerini aktive eden proteinin [(APA)-1] üretimine yol açar. (APA)-1 proteininin aktivasyonu ile matriks metalloproteinazların üretimi de artar. Bu artış kolajen yıkımına sebep olur. (Baumann ve ark., 2018)

Hyaluronik asit, antioksidanlar, kök hücreler, peptidler, alfa ve beta hidroksi asitler, retinoidler, lipopolipeptidler ve bitki ekstraktları anti-aging kozmesötikler ürünlerde bulunan başlıca etkin bileşenlerdir.

2.1.3.1 Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit nemlendirici etkisinden dolayı kırışıklık önleyici olarak anti-aging ürünlerin formülasyonuna ilave edilir. Vücutta bulunan hyaluronik asidin yaklaşık %50'si deride bulunur (Fallacara ve ark., 2018). Hyaluronik asit toksik olmaması ve biyoparçalanabilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, topikal olarak kullanılan hyaluronik asidin molekül ağırlığı, etkinliğini belirleyen önemli bir faktördür. Düşük molekül ağırlığına sahip hyaluronik asitlerin (50-130 Kda) yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitlere (300, 800, 200 Kda) göre deriden daha iyi penetre oldukları için kırışıklıkların derinliklerinde azalmada önemli farklılık yarattıkları bulunmuştur (Pavicic ve ark., 2011). Japonya'da Dr. Koichi Tanaka tarafından geliştirilen metodla 5 nm büyüklüğündeki hyaluronik asit moleküllerinin derinin daha alt katmanlara inebildiği, böylece cilt elastikiyetinde yaklaşık %55 oranında artışa, nemlenmesinde %96 oranında artışa ve kırışıklarda yaklaşık %40 oranında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Jegasothy ve ark., 2014).

2.1.3.2 Antioksidanlar

Serbest radikallerin deri yaşlanması üzerine olan olumsuz etkileri sebebiyle antioksidan içeren kozmesötik ürünler üretilmektedir. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize eder ve zararsız hale getirir. Ancak, antioksidan içeren kozmesötikler varolan kırışıklıkları azaltmak için değil oluşumlarını önlemek için etkinlik gösterirler. Antioksidanlar topikal uygulama dışında oral yolla takviye amaçlı da alınabilirler. Yaşlanma karşıtı kozmesötik ürünlere eklenen antioksidanlara C ve E vitaminleri, yeşil çay, polifenoller, flavonoller, idebenon ve resveratrol örnek verilebilir (Baumann ve ark., 2018).

2.1.3.3. Retinoidler

Retinoidler hakkında birçok araştırma yapılmış ve bilimsel olarak anti-aging özellikleri kanıtlanmıştır (Kligman ve diğerleri., 1989). Retinoidlerin deri üzerine nasıl etki ettiği retinoik asit reseptörlerinin çalışma mekanizması ile anlaşılmıştır. Retinoik asit reseptörlerinin moleküler yapısı steroid hormonlara benzer ve DNA bağlanma alanlarına sahiptir. Retinoik asit reseptörleri aynı zamanda transkripsiyon faktörleri olduğu için tretinoinin gen ekspresyonu ile cilt üzerinde etki eder (Kang ve ark., 1998). Bu yolla retinoidler epidermal kalınlığı ve kolajen sentezini artırır, matriks metalloproteinazları inhibe ederek kırışıklıkları azaltır (Thomas ve ark., 2013; Draeos, 2015).

Retinoidlere bağılı yan etkileri azaltabilmek amacıyla farklı türevleri geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak isotretinoin, retinaldehit, retinal, retinol, tazaroten ve adapalen verilebilir. Retinol ise çok çabuk bozunabilen, oksidasyona ve güneş ışığına hassas bir retinoidtir (Draeos, 2000). Keratinositler retinolü retinaldehite daha sonra da retinoik aside çevirir. Tüm türevlerin anti-aging özellikleri olsa da iritasyona neden olmalarına göre sıralarsak retinaldehit retinoik aside göre daha az iritandır (Creidi ve ark., 1998).

2.1.3.4. Peptidler

Peptidler nemlendirici, cilt bariyerini onarıcı ve anti-aging özellikleri nedeniyle kozmetik preparatlarda kullanılmaktadır (Gorouhi ve ark., 2008). Etki mekanizmasına göre 4 grup altında incelenebilir.

- Sinyal peptidler matriks protein üretimini ve kolajen sentezini stimüle eder. Peptamid-6, asetil tetrapeptid-9, insan büyüme faktörü, palmitol pentapeptid-4 ve lipopentapeptid bu gruba örnek verilebilir. Peptidlerin iyonik karakterleri sebebiyle deriden penetrasyonları zordur. Bu yüzden yapılarına yağ asitleri eklenerek lipofilik özellikleri artırılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada polipeptidlere eklenen palmitol zinciri ile topikal kullanımda peptidin deriye 6 kat daha fazla penetre olduğu bulunmuştur (Foldvari, 1998). Bir diğer çalışmada da topikal preparatlardaki kolajen palmitol pentapeptidlerin palmitolsüz türeve göre daha iyi penetre olduğu ve molekülün stabilitesinin arttığı görülmüştür (Choi ve ark., 2014).

- Enzim inhibitör peptidleri MMP'ler ve proteinazlar gibi enzimleri doğrudan veya dolaylı yolla inhibe ederek etki gösterir. Soya proteini ve pirinç peptidleri enzim inhibitör peptidlerine örnek verilebilir.

- Nörotransmitter inhibitör peptidleri asetilkolin salımını inhibe eder. Girişimsel dermatolojik uygulamalarda kullanılan botulinum toksini periferdeki kolinerjik nöronları inhibe ederek kas kasılmasını engeller. Böylece bu peptidler kırışıklıklara karşı kullanılmaktadırlar. Pentapeptide-3 ve pentapeptide-18 bu gruba ait yeni moleküllere örnek olarak verilebilir.

- Taşıyıcı peptidler bioaktif molekülü cilde taşıma amaçlı kozmetik preparatlarda kullanılırlar. Bakır peptid (GHK-Cu), C vitamini, melatonin ve tretinoin ile yapılan bir

çalışmada GHK-Cu kompleksinin kolajen üretimini diğer aktif moleküllere kıyasla daha fazla arttırdığı gözlemlenmiştir (Abdulghani ve ark, 1998) .

Peptidlerle ilgili temel sıkıntı molekül büyüklükleri ve iyonik yapıları nedeniyle topikal kullanımlarında deriye penetrasyonlarının kısıtlı olmasıdır. Bu amaçla üretim teknolojileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. En bilinen yöntem palmitol gibi lipofilik gruplar eklenerek ya da nanopartiküller halinde özel taşıyıcı sistemlerle formüle edilerek peptidlerin penetrasyonu arttırılmaktadır (Lintner ve Peschard, 2000).

2.1.3.5 Alfa ve Beta Hidroksi Asitler

Alfa hidroksi asitlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kırışıklık azaltıcı etkilerini deskuamasyonu arttırarak ve keratinizasyonu etkileyerek yaptığı düşünülmektedir (Draelos, 2007). Alfa hidroksi asitler peeling amacıyla kullanılan yapılardır. *Stratum corneum*'da incelmeye sebep olarak cildin elastikiyetini ve kolajen üretimini artırır (Van Scott ve ark., 1984; Tung ve Rubin, 2010). Alfa hidroksi asitler doğada bulunur ve sentetik olarak da üretilebilir. Malik, sitrik, laktik, azelaik, tartarik ve glikolik asitler alfa hidroksi asitlerdir. Laktik asit aynı zamanda derinin doğal nemlendirme faktörlerinin de arasında bulunur, bu sebeple nemlendirici madde olarak da görev almaktadır.

Bir poli-alfa hidroksi asit olan glukanolakton alfa hidroksi asitler gibi keratolitik etkinlik gösterirken, kimyasal yapısı sebebiyle cildi nemlendirir. Poli-alfa hidroksi asitlerin iritasyon etkileri daha azdır. Bundan dolayı göz ve dudak çevresi gibi hassas bölgelerde de kullanılabilir. Aynı zamanda metal bağlama kapasiteleri ile antioksidan etkinlik de gösterirler. Üçüncü jenerasyon olan kompleks poli alfa hidroksi asitler (laktobionik asitler) ise glukanolaktona galaktozun süstitüsüyonu işlemi ile üretilmektedir (Rona ve diğerleri, 2004). Deri toleransının daha yüksek olması sebebiyle klasik alfa hidroksi asitlerin yerine tercih edilebilmektedir. Alfa hidroksi asitler cildi yenilerken aynı zamanda iritasyon ve fotosensitivite riski sebebiyle FDA alfa hidroksi asit içeren preparatların etiketlerinde özel uyarı zorunluluğu getirmiştir.

2.1.3.6 Kök Hücre

Son yıllarda kök hücre teknolojisi yaşlanma karşıtı kozmetiklerde kullanılmaya başlanmıştır. Kök hücreler insanlarda olduğu gibi hayvanlarda ve bitkilerde de vardır, ancak kozmetik amaçlı olarak kullanılanlar genellikle bitkisel kök hücrelerdir (Schürch

ve diğerkleri, 2008). Kozmetik pazarında yaşlanma karşıtı olarak kullanılmak amacıyla elma, ekinezya ve g l kök hücreleri içeren kozmetik preparatlar bulunmaktadır.

Bir çalışmada stabil olduğu için İsviçre’de bulunan Uttwiler Sp tlauber türü elma ağaçlarından yüksek basınçlı homojenizasyon ile elma kök hücreleri (PhytoCellTech™) ekstre edilmiştir (Schmid ve ark., 2008). Lesitin lipozomları içerisinde PhytoCellTech™ içeren kremler 20 adet karga ayağında 4 hafta boyunca denenmiştir. Çalışma sonunda kök hücrelerin epigenetik faktörleri sayesinde cilt rejenerasyonunu arttıarak kırışıkları %15 oranında azalttığı bulunmuştur.

Ancak kök hücrelerinin yaşlanma karşıtı etkinlikleri ancak canlıyken olabilmektedir. Halbu ki, kök hücre içerdiği söylenen çoğu kozmetik ürün aslında kök hücre ekstraktları içermektedir ve canlı olmadıkları için kozmetik bir fayda sağlamaları mümkün değildir. Bunun için taşıyıcı sistemlerle cildin daha derin katmanlarına canlı halde ulaşmaları gerekmektedir. Dolayısıyla bu konu ile ilgili yeni teknolojilere ve taşıyıcı sistemlere ihtiyaç vardır (Trehan ve ark., 2017).

2.1.3.7. Bitkisel ekstreler

Bitkisel ekstrelerin kozmetiklerde kullanılması bazı dezavantajlarından ötürü sınırlıdır. Raf ömrünün kısa olması, hasatın dönemsel yapılması, bitkilerdeki aktif içerikleri ekstre ederken aynı zamanda toksik maddelerin ekstreye girmesi ve aynı bitki türünde aktif içeriklerin birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermesi ve bu nedenle standardizasyonunun zor olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Bitkilerdeki büyük ölçekte üretim sıkıntısı sebebiyle kozmetik endüstrisi bu aktif içerikleri üretebilmek için biyoteknoloji ve hücre kültürü teknolojilerine yönelmiştir (Schürch ve diğekleri, 2008).

2.8.1.4. Güneşten Koruyucu ve Güneş Sonrası  r nler

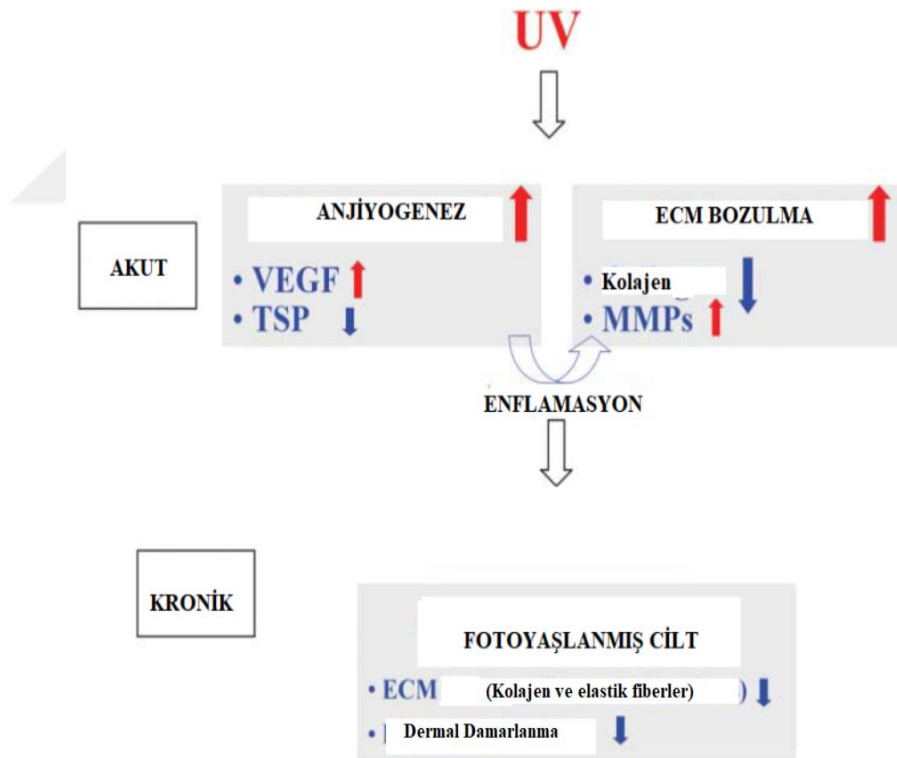
UV radyasyonun insan vücuduna olumlu ve olumsuz etkileri vardır. Örneğin, UV radyasyon psöriazis, egzema ve bazı mantar enfeksiyonları gibi cilt problemlerinin tedavisi ve D vitamini sentezi için gereklidir (Baki ve ark., 2015). Aynı zamanda mevsim geçişlerine bağlı depresyonu da olumlu yönde etkilemektedir.

Ancak, UV radyasyon akut ve kronik maruz kalınması durumunda deride patolojik sorunlara yol açabilmektedir. UV radyasyona bağlı zararlı etkiler eritem, pigmentasyon, fotoyaşlanma, fotoalerji, DNA hasarı ve melanoma olarak sıralanabilir

(Urbach ve ark., 2001). Aynı zamanda UV radyasyonun derinin immun sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğu da bilinmektedir (Moyal ve ark., 2002).

Fotoyaşlanma

UV radyasyonun akut etkileri ile anjiyogenez stimüle edilirken, kronik etkilerinde anjiyogenezde azalma gözlenir (Şekil 2.14) (Chung ve ark., 2007). Fizyolojik ve patolojik kütanoz anjiyogenezin indükleyicilerinden vasküler endotel büyüme faktörü UV radyasyon ile artış gösterirken, endojen anjiyogenezis inhibitörü olan Trombospondin-1 (TSP1) proteininin regülasyonunu azaltır. Bununla birlikte, UV radyasyon ekstraselüler matriks (ECM) proteinlerinin yıkımını artırır ve deri kolajeninde azalmaya neden olur. Diğer yandan, güneş ışınları reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna da neden olmaktadır. Tüm bu faktörler fotoyaşlanmaya ve derinin elastikiyetinde azalmaya ve kırışıklık görünümüne neden olur.



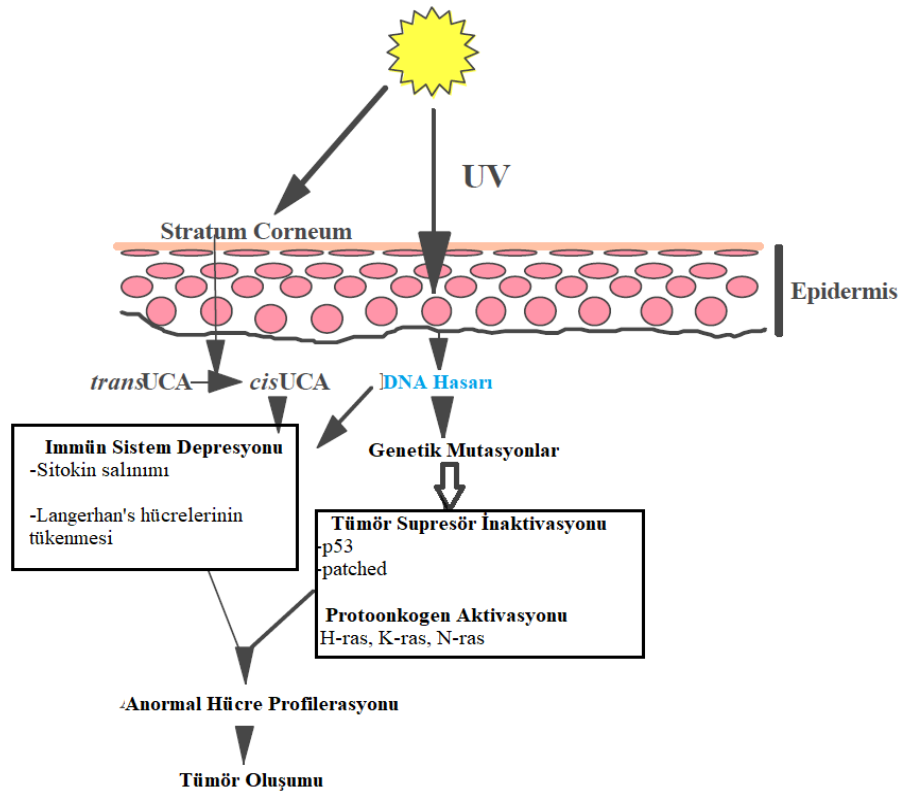
Şekil 2.14. UV radyasyonun derideki akut ve kronik etkileri (Chung ve ark., 2007).

UV radyasyona bağlı fotoyaşlanmanın bir diğer mekanizması da reaktif oksijen türlerinin UV radyasyon ile üretimi sonucu hücre yüzeyinde EGF, IL-1, TNF-alfa

reseptörlerinin aktivasyonu ile yürür. Aktivasyon ile intraselüler sinyalizasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile keratinosit profilerasyonunda azalma ve kolajen yıkımı meydana gelir (Yaar ve Gilchrest, 2007).

DNA Hasarı

DNA 240 nm ve 290 nm arasındaki dalga boyuna sahip radyasyonu absorbe eder ve DNA'da pirimidin dimerleri oluşmasına sebep olur. Bu moleküler lezyonlar ise fotonların DNA'nın timin ve sitozin bazları arası kovalan bağ oluşturmasıyla meydana gelir. DNA hasarı transkripsiyon faktörünü inhibe eder ve böylece karsinojeneze katkıda bulunmuş olur (Soehnge ve ark., 1997). UV radyasyon onkogenlerde aktivasyon ve tümör oluşumunu baskılayıcı genlerde inaktivasyona neden olarak melanoma oluşumuna yol açar (Şekil 2.15). Melanoma oluşumunda başlıca mutasyona uğrayan genetik faktörler p53 tümör supresör geni, RAS onkogenleri ve patched genleridir.



Şekil 2.15. UV radyasyona bağlı melanoma oluşumunun mekanizması (Soehnge ve ark., 1997).

Pigmentasyon

Kütanoz pigmentasyonun major stimüle edici faktörü UV radyasyondur. UV radyasyon melanogenezi aktive ederek keratinositlerde melanin içeriğinin artmasına neden olur (Friedman ve ark., 1987) .

UVA ve UVB, MED ve SPF

UV radyasyon UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) ve UVC (270-290 nm) olmak üzere 3 katmandan oluşur. UVC radyasyon ozon tabakası tarafından emilir ve dünya yüzeyine ulaşmaz. UVA ve UVB radyasyon ise derinin farklı katmanlarını etkiler. UVB radyasyon genellikle epidermis ve keratinositler tarafından absorbe olur. UVA radyasyon ise hem epidermal keratinositleri hem de daha derine inerek dermal fibroblastları etkiler (Draeos ve ark., 2016). UVA radyasyon pencere ya da araba camı tarafından absorbe olmaz ve gölgede dahi etki edebilir. UVB radyasyonun akut etkileri eritem, ödem ve pigment koyulaşmasıdır. Kronik etkileri ise fotoyaşlanma, immunosüpresyon ve fotokarsinogenezdır. UVA radyasyon ise oksidatif yolakla DNA hasarına ve mutajenik ya da sitotoksik olan foto ürünlerin oluşumuna sebep olur (Kullavanijaya ve ark., 2005).

MED deride görünür en ufak bir eritem meydana getirebilmek için gerekli olan ultraviyole enerjiyi ifade eder. SPF ise deriye 2 mg/cm² güneş kremi uygulandıktan sonra 1 MED oluşturmak için gereken UV enerji ile, güneş kremi kullanmadan 1 MED için gereken enerji değerinin birbirine oranıdır. Görülen değer teorikte kaç dakika güneşin altında güneş yanığı olmadan kalılabileceğini ifade eder. Örneğin, 30 SPF ile ifade edilen kişinin 300 dk güneşin altında kalabilecek olmasıdır (Baki ve ark., 2015). Ancak, UV radyasyonun şiddetini coğrafya, enlem ve günün hangi saati olduğu gibi birçok faktör etkilemektedir.

SPF değeri yalnızca ürünün UVB radyasyona karşı olan koruması ile alakalı bir değerdir. Güneş kremlerinin üstündeki ‘geniş spektrumlu koruma’ ifadesi ürünün hem UVA, hem de UVB radyasyona karşı koruma sağladığını gösterir.

İdeal bir güneş koruyucunun olması gereken özellikler; fototoksisiteye neden olmamalı, fotostabil olmalı, geniş spektrumlu olmalı ve fotoalerjiye neden olmamalıdır.

Güneş Filtreleri

Güneş kremlerinde kullanılan filtreler dünyada pek çok farklı regülasyona tabidir (Bakınız Bölüm: 2.2.1. Kozmetik Ürün Yönetmelikleri). Güneş filtreleri kimyasal ve fiziksel filtreler olmak üzere 2'ye ayrılır. Bu filtrelerin bazıları UVA veya UVB radyasyona karşı koruma sağlarken, bazıları da UVA ve UVB radyasyonun her ikisine de karşı koruma sağlar. Bu sebeple genellikle güneşten koruyucu ürünlerde güneş filtre kombinasyonları kullanılır.

Fiziksel güneş filtreleri gelen fotonu yansıtarak fiziksel bir blokaj sağlar. Titanyum dioksit ve çinko oksit güneşten koruyucu preparatlarda en fazla kullanılan fiziksel güneş filtreleridir. Bu filtrelerde parçacık büyüklüğünün artışı ile UV radyasyona karşı koruma azalırken, deriye sürüldüğünde belirginliği artar. Hem kozmetik açıdan maske görüntüsünün giderilmesi, hem de etkinliğinin artırılması için parçacık büyüklüğünün küçültülmesine gidilmiştir (Barel ve ark., 2009). Hatta, nanometre büyüklüğünde parçacığa sahip filtrelerin bulunduğu formülasyonlar denenmiş daha transparan bir görünüme ve daha yüksek etkinliğe sahip ürünler hazırlanabilmiştir. Fiziksel güneşten koruyucular kimyasallara göre daha az iritasyona sebep olduğu için daha fazla kullanımı tercih edilmektedir. Hassas ciltler için kimyasal filtreler yerine fiziksel filtreler tercih edilmelidir.

Kimyasal güneşten koruyucular:

- p-amino benzoik asit (PABA) türevleri: PABA'lar artık fotodermatit gibi yan etkileri ve formülasyon güçlükleri sebebiyle tercih edilmemektedir ve birçok kozmetik üreticisi ürünlerin etiketinde bu sebeple 'PABA free' ifadesini kullanmaktadır.
- Sinnamatlar : PABA'lar yerine sinnamatlar popüler olarak güneşten koruyucu preparatlara ilave edilmektedir.
- Salisilatlar: Salisilatlar %15 oranına kadar ürünlerde kullanılan yüksek kararlılığa sahip UVB filtrelerdir. (Yazan, 2010)
- Kafur türevleri: Kafur türevlerinden en sık tercih edilen 4-metilbenziliden kafurdur. 300 nm dalga boyuna kadar olan UV radyasyonu süzebilirler.
- Oktakrilen: Oktakrilen ise pahalı olan formülasyonlara fotostabiliteyi arttırmak ve suya karşı dirençli hale getirmek için ilave edilmektedir.

- Benzofenon türevleri: Diğer kimyasal filtrelerden farklı olarak geniş spektrumlu bir koruma sağlar. Güneşten koruyucu ürünlerde diğer dar spektrumlu kimyasal filtrelerle kombine halde bulunurlar.
- Tiriazin türevleri: Triazin türevlerinden Tinosorb® M UVB radyasyona ve Tinosorb-S UVA radyasyona karşı koruma sağlar.
- Benzimidazol türevleri: Dar spektrumlu, suda iyi çözünebilen UVB filtreleridir.
- Antranilat ve dibenzoil metan türevleri: Bu maddeler cilt kanserine ve fotoyaşlanmaya yol açan UVA radyasyonu emerek etki etder. Avobenzon (Parsol® 1789) bir dibenzoil metan türevidir.

Yapay Bronzlaştırıcılar

Yapay bronzluk sağlayan ürünler jel, sprej, losyon veya krem şeklinde olabilmektedir. Bronz görünüm sağlamak amacıyla kullanılan kozmetikler güneşe maruz kalmadan koyu ten rengini sağlayabilirler. Güneşsiz bronzluk veren ürünlerin formülasyonuna en sık eklenen *self-tanning* içerik DHA'dur. DHA epidermise penetre olur ancak daha derine inmez ve *Stratum corneum*'daki proteinlere bağlanarak Maillard reaksiyonu ile bronzluk verir. DHA aynı zamanda inatçı vitiligo tedavisinde de kozmetik açıdan deriye iyi bir görünüm sağlamak amacıyla da kullanılabilir (Rajatanavin ve ark., 2008). Ürünlerde çoğunlukla %5 oranında kullanılmaktadır ve FDA onaylı tek bronzlaşma sağlayan maddedir. Yapay bronzluk sağlamak için kullanılan diğer bir madde eritrülozdur. Eritrüloz DHA'ya göre deriye daha kırmızı-kahve bir ton verir. Ancak, DHA'a göre daha çok serbest radikal oluşumuna sebep olmaktadır (Garone ve ark., 2015) Yapay bronzlaştırıcılar için bir SPF değerinden bahsedilmez. DHA içeren kozmetik preparat istenilen renk elde edilene kadar birkaç gün üst üste uygulanmalıdır. DHA beyaz bir tozdur, bu yüzden preparatın da renkli olması beklenmez. Preparat deriye uygulandıktan sonra 1-2 saat içerisinde bronz bir görünüm sağlar. Yapay bronzlaştırıcı ürünler kıyafetleri kirlitebilen preparatlardır ve uygulanmaları esnasında eldiven takılması önerilir. DHA uzun yıllardır kullanılmaktadır ve güvenli olarak kabul edilir. DHA stabil bir madde değildir. Kötü kokusundan ötürü formülasyona eklenen koku verici maddeler iritasyona neden olabilir.

Bronzlaştırıcı etkisi olan oral preparatlar kantaksantin, tirozin ve betokarotendir. Kantaksantin doğada bulunan bir ketokaretonoiddir. Yiyeceklere renk verici olarak

eklenmektedir. Ancak yüksek miktarlarda oral olarak alınması sistemik yan etkilere sebep olduğu için tirozin gibi kantaksantin de FDA tarafından onaylı değildir (Garone ve ark., 2015).

Güneşlenme Sonrası Kullanılan Ürünler

UV radyasyonun neden olduğu eritem, kızarıklık ve enflamasyon nedeniyle deriyi rahatlatmak ve nemlendirmek amacıyla kullanılan ürünlerdir. Güneş sonrası bakım ürünleri jel, krem ve losyon şeklinde çoğunlukla antioksidan ve antienflamatuar etkili preparatlardır. Bu ürünlere nemlendirici, antioksidanlar ve antienflamatuarlar ilave edilmektedir. Flavonoidler deride antienflamatuar etkileri ile bilinmektedir. Aloe vera, papatya, gül, jojoba, cadı fındığı ve meyan kökü ekstreleri, E vitamini ile formülasyonlara dahil olur. Aynı zamanda eriteme bağlı rahatsızlık ve yanma hissinin yatıştırılması için astrenjan ya da vazokonstriktif maddelerin ilavesi de yapılır. Ancak yaşlı ve düzensiz pigmente olmuş deride astrenjan kullanımı tavsiye edilmemektedir (Barel ve ark., 2009).

2.8.1.5. Deri Rengini Açıcı Kozmesötikler

Melanin üretiminin artışı ile ortaya çıkan hiperpigmentasyon bozuklukları melazma, lentigin, post-enflamatuar hiperpigmentasyon ve güneş lekeleri olarak sınıflandırılabilir. Hiperpigmentasyon melanin oluşumunda görevli tirozinaz enzimini inhibe ederek ya da ara ürünlerin oluşumunu engelleyerek tedavi edilir.

Melazma açık ya da koyu kahverengi düzensiz hipermelanozis lekeleridir. Melazma oluşumunu oral kontraseptif kullanımı, UV radyasyon, hormonlar, genetik yatkınlık, ilaç kullanımı, gebelik ve bazı kimyasal maddeler tetiklemektedir (Sanchez ve ark., 1981). Melazma patohistolojisinde alfa melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ve melanokortin Tip-1 reseptörün'de (MC1R) artış vardır (Espósito ve ark., 2018). α -MSH, MC1R reseptörüne bağlanarak tirozinaz enzimi sentezini indükler ve melanogenez gerçekleşir.

Postinflamatuar hiperpigmentasyon enflamatuar kütanoz oluşumu esnasında keratinositlerin, melanositlerin ve enflamatuar hücrelerinden sitokinlerin ve enflamatuar medyatörlerin (lökotrien, prostoglandin, tromboksan) salımının artışı ile ortaya çıkar. Sitokinlerin salımı melanin üretimini düzenler ve böylece, postinflamatuar hiperpigmentasyon meydana gelir.

UV radyasyon bazı sitokinlerin (IL-1, α -MSH, endotelin-1,) üretimini stimüle ederek melanosit profilerasyonuna ve melanogeneze neden olur (Sheth ve ark., 2011). Aynı zamanda epidermiste p53 ekspresyonu ile α -MSH üretimini regüle ederek hiperpigmentasyon neden olur (Espósito ve ark., 2018).

Hormon seviyelerindeki değişimin hiperpigmentasyonu tetiklediğine dair bir çok araştırma ve vaka olsa da, tam olarak mekanizması bilinmemektedir (Filoni ve ark., 2019). Melazmanın genellikle kadınların doğurgan oldukları dönemlerde oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavileri ile paralel olarak geliştiğinin gözlemlenmesi hormon seviyeleri ile lekelenme arasında ilişki olduğunun düşünülmesine neden olmaktadır.

Bazı ilaç ve kimyasal maddeler ile bitkisel ekstratlar de cildin UV radyasyona karşı hassasiyetini artırarak fotosensivite ve lekelenmeye neden olabilir. Hiperpigmentasyon vakalarının %10-20'si ilaç kaynaklı olgulardır (Rigopoulos ve ark., 2007). Yan etki olarak hiperpigmentasyona neden olan başlıca ilaçlar oral kontraseptifler, antiepileptikler, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, sitotoksik ilaçlar, tetrasiklinler, psikotrop ilaçlar ve antineoplastiklerdir (Granstein ve Sober, 1981; Sharma ve Nigam, 2018). Sarı kantaron yağı en sıklıkla fotosensivite reaksiyonuna neden olan bitkisel ekstratlerden biridir. Özellikle sarı kantaron yağı içeren kozmetik preparatların bu nedenden dolayı gündüz kullanılmaması tavsiye edilir (Araya ve ark., 1981). Depigmentasyon amacıyla kullanılan maddeler hidrokinon, arbutin, kojik asit, askorbik asit, glikolik asit, retinoidler, soya proteini ve türevleridir. Uygulandıkları konsantrasyona göre ilaç veya kozmesötik olarak bulunabilirler (Tablo 2.4) (Barel ve ark., 2009).

Tablo 2.4. Piyasada bulunan bazı leke giderici kozmesötiklerin içerikleri.

Ticari İsmi	Aktif İçeriği
Salkom Beyazlaştırıcı Krem	Meyan Kökü, Kına kına, arbutin
Dr. Tuna White Correct	Orkide ve alg ekstratı
La Roche Possay Pigmentclar	PhE, Resorcinol, LHA, Ginkgo,
Bioderma Pigmentbio	Ferulik Asit
Avene D-pigment	LumiReveal™
Cosmed Alight	Retinaldehit
SkinCeuticals Discoloration Defense Serum	Lumisphere™
	Traneksamik asit, niasinamid ve HEPES

Hidrokinon

Bir çalışmada p-hidroksifenil türevlerinin melanin sentezini inhibe ettiğini bulmuştur (Denton ve ark., 1952). Sonra yapılan bir diğer çalışmada %2 ve %5 oranında hidrokinon içeren kremlerle hiperpigmente lezyonları olan 56 kişi üzerinde deneme yapılmış ve deneklerin %80'inde tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir (Arnt ve Fitzpatrick, 1965). Hidrokinon tirozinaz enzimini inhibe ederek melanogenezi engeller. Piyasada kozmetik ürün formülasyonlarında maksimum %2 konsantrasyonda kullanılmasına izin verilmektedir. Dermatolog kontrolünde salisilik asit, tretinoin ya da diğer kozmesötik maddelerle kombine kullanımı etkinliğini arttırabilmektedir (Engasser ve ark., 1981)

Mequinol

Mequinol AB ülkeleri ve ABD'nde onaylı hidrokinonun monometil eter türevidir. Mequinolun etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, melanin prekürsörü olarak davrandığı düşünülmektedir (Bandyopadhyay, 2009) .

Kojik Asit

Kojik asit, *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerinden elden edilen bir hidrofilik bir maddedir (Cabannes ve ark., 1994). %1-4 oranında kozmetiklerde kullanılabilir. Deri beyazlatıcı özelliğini bakır içeren proteinlere bağlanarak ve böylece tirozin aktivitesini engelleyerek gösterir (Kahn Varda, 1995).

Azelaik Asit

Azelaik asit de tirozinaz mekanizması üzerinden pigmentasyonu engellemektedir. Azelaik asidin melanositler ve fibroblastlar üzerine doğrudan bir etkisi bulunmadığından eksojen okronozis ve lökoderma gibi yan etkiler gözlemlenmez (Baliña ve ark., 1991). Azelaik asidin %20 oranında etkinliği bir çok çalışmada ispatlanmıştır. Karşılaştırmalı bir çalışmada %20 oranında azelaik asit içeren preparatın melazma tedavisinde %4 oranında hidrokinon içeren preparattan daha başarılı olduğu bulunmuştur (Farshi, 2011).

Askorbik Asit

Askorbik asit genellikle beyazlatıcı etkinlik için meyan kökü ekstresi ile kombine halde kullanılmaktadır (Draeos, 2007). Tek başına kullanıldığında güçlü bir beyazlatıcı etkisi yoktur. Askorbik asit çok hızlı okside olur bu yüzden stabil preparatlarının

hazırlanması kolay değildir. Bakır iyonuna bağlanarak ve böylece dopakinon oluşumunu azaltarak etki eder.

Glikolik Asit

Glikolik asit kimyasal peeling yapıcı bir maddedir. Glikolik asit kolajen üretimini ve fibroblast proliferasyonunu artırır (Kim ve ark., 1998). Aynı zamanda glikolik asit uygulandıktan sonra keratinoistlerden IL-1a sitokin salımı ile matriks yıkımını modüle edilir (Okano ve ark., 2003).

Deri beyazlatıcı kozmesötiklerin formülasyonuna kimyasal soyma amacıyla kojik asit, salisilik asit, laktik asit, trikloroasetik asit ve glikolik asit dahil edilmektedir. Glikolik asit dermolitik etkisi ile soyucu olarak kombinasyon halinde ya da tek başına yüksek konsantrasyonlarda (%50-70) hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılabilmektedir (Cotellessa ve ark., 1999)

Meyan Kökü

Meyan kökünden elde edilen bir flavonoid olan liquiritin renk açıcı olarak son yıllarda kullanılmaya başlayan maddelerden biridir. Yapılan bir çalışmada melazma teşhisi konulmuş 20 kadın hastanın 4 haftalık tedavisinde liquiritin kremi ile %80 başarı elde edilmiştir (Amer ve ark., 2000). Liquiritin melanini dağıtarak etki etmektedir ve etkisini gösterebilmesi için deriye 4 hafta boyunca günde 1 gram kadar uygulanması gerekir. Bitki ekstresi olduğu için pahalıdır ve genellikle kozmetiklerde düşük konsantrasyonda kullanılmaktadır (Draeos, 2007). Meyan kökü ekstrelerinden elde edilen bir diğer madde olan glabridin ise tirozinaz aktivitesini azaltarak UV radyasyonun neden olduğu pigmentasyonu inhibe eder (Couteau ve Coiffard, 2016).

Aleosin

Aleosin *Aloe vera*'dan elde edilen düşük molekül ağırlıklı bir bileşiktir. Hidrofilik yapısından dolayı deriye penetrasyonu sınırlıdır. Farklı mekanizmalarla tirozinaz aktivitesini azaltmak için arbutin ve deoksarbutin ile kombine halde kullanılır. Aleosinin melanin inhibisyonu arbutinden daha güçlüdür; aynı zamanda iki içeriğin kombine kullanımının daha etkili olduğu bulunmuştur (Wang ve ark., 2008).

Soya Proteinleri

Deri beyazlatıcı kozmetiklerde sıklıkla kullanılan soya ekstratı soya tripsin inhibitörü olarak da bilinir. Soya tripsin inhibitörü melanozom transferi için gerekli olan PAR-2 yolağını inhibe eder (Paine ve ark., 2001) .

Arbutin

Arbutin hidrokinon türevi olup aynı zamanda böğürtlen, yaban mersini, armut ağacı ve ayı üzümünde bulunur. Japonya'da %3 oranında deri beyazlatıcı ürünlerde çoğunlukla kullanılmaktadır. Hidrokinon gibi tirozin aktivitesini inhibe ederek pigmentasyonu engeller. Arbutin hidrokinona göre daha güvenli bir madde olsa da, etkinliği yeterince güçlü değildir. Ancak sentetik türevi deoksiarbutinin etkinliği arbutine, hidrokinona ve kojik asite göre daha üstün bulunmuştur (Boissy ve ark., 2005). Deoksiarbutin OTC ürünler arasında en etkili renk açıcı maddedir (Draeos, 2007).

N-asetil Glukozamin ve Niasinamid

N-asetil glukozamin insan dokularında bulunan yüksek molekül ağırlıklı amino şekerdir. Hyaluronik asit prekürsörü olarak bilinmektedir ve cilt ve eklem ekstraselüler matriksinde nemlendirici olarak rol oynar. N-asetil glukozamin glikolizasyon ile pro-tirozinin aktif tirozine dönüşmesini engelleyerek melanin oluşumunu azaltır. Niasinamid ise melanozomların keratinositlere transferini engelleyerek etki etmektedir. İki içerik farklı yollarla etki ettikleri için kombinasyonlarının melazma tedavisinde etkili olacağı düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan bir çalışmada %2 oranında N-asetil glukozamin ve %4 oranında niasinamid içeren preparatlar ve bu iki maddeyi aynı oranlarda bir arada içeren preparatın hiperpigmentasyonda etkili bulunmuştur (Bisset ve ark., 2007). İki içeriğin kombine tedavisi tek başına gösterdikleri etkinlikten daha yüksek oranda başarı göstermiştir.

2.8.1.6. Akne Karşıtı Kozmesötikler

Acne vulgaris Dermatolog kontrolünde gerekli durumlarda antibiyotiklerin ve retinoidlerin reçetelendirildiği bazen sistemik tedavinin de yer aldığı kompleks bir patolojik rahatsızlıktır. Bu amaçla kozmetik preparatların bileşimine katılan aktif içerikler akneyi yatıştırmayı ve akne karşıtı bir bakım sağlamayı hedefler. Bu bölümde bahsedilen içerikler kullanım konsantrasyonuna göre ilaç veya kozmetik sınıfına dahil olabilmektedir.

Retinoidler

Retinoidler A vitamininin kimyasal türevleridir. Topikal ve oral yolla *Acne vulgaris* tedavisinde sıklıkla kullanılırlar ve bunun dışında anti-aging ve deri beyazlatıcı olarak da kozmesötiklerin formülasyonuna dahil olurlar. Retinoidlerin etki mekanizması birden çok mekanizma üzerinden yürümektedir.

Retinoidler epidermal dönüşümü arttırarak piloseböz foliküllerde keratinosit deskuamasyonunu normalize eder (Zaenglein ve Thiboutot, 2006). Aynı zamanda anti-enflamatuar özellikleri sayesinde immün cevabı etkileyerek de tedaviye yardımcı olurlar. Mikrokomedon oluşumunu engelledikleri için komedon ve enflamatuar lezyonların oluşumunu da engellemiş olurlar (Natio ve ark., 2008). Retinoidlerin komedolitik etkisi epitelial hücrelerde keratinizasyonu ve farklılaşmayı düzenleyerek olur. Aynı zamanda kıl folikülündeki keratinosit birikimi de engellenerek akne tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin penetrasyonunu kolaylaştırmış olurlar. En fazla kullanılan topikal retinoidler tretinoin, isotretinoin, adapalen, tazaroten ve retinaldehitir.

Retinol oksidasyona uğrayarak önce retinaldehit, sonra retinoik asite metabolize olur. Retinaldehidin , retinoik asit ve retinole göre gram pozitif bakterilere karşı üstün antibakteriyel etkinlik gösterdiği bulunmuştur (Pechere ve ark., 2002). Retinaldehidin komedolitik etkisi ispatlanmıştır (Fort-lacoste ve ark., 1999) . %6 oranında glikolik asit ile %0.1 oranında retinaldehit kombinasyonunun orta şiddetli aknede başarılı olduğu bulunmuştur (Masini ve ark.,2014; Dreno ve ark., 2007).

Reçetesiz satılan ve kozmetik sınıfında olan preparatlarda retinol kullanılmaktadır. Retinol akne tedavi protokollerinde yer almamaktadır. Kozmetiklerde kullanılan retinoidlerin stabilite sorunları nedeniyle etkinliği de çok net bilinmemektedir (Baumann ve ark., 2018) .

Tretinoin ve isotretinoin birinci jenerasyon retinoidlerdir. İso-tretinoinin oral preparatı bulunmaktadır. Topikal retinoidler sebum üretimini azaltmazken oral olarak kullanılanlar azaltır. Doza bağlı iritasyona sebebiyet verdikleri için kullanımları sınırlıdır. Tretinoin ve isotretinoin arasında yapılan etkinlik karşılaştırmasında birbirlerine üstünlükleri bulunmamıştır (Elbaum, 1988).

Adapalen klinik çalışmalarda %0.1 oranında %0.025 oranında tretinoin içeren jel ve %0.05 oranında tretinoin içeren krem ile aynı seviyede etkinlik göstermiştir (Waugh

ve ark., 2004). %0.1 oranında tazaroten bir preparat ise 145 denekte yapılan çok merkezli bir çalışmada %0.1'lik adapalene kıyasla akne tedavisinde daha üstün bulunmuştur (Webster ve ark., 2002) .

Tazaroten de diğer retinoidler gibi anormal keratinizasyonu regüle ederek ve antiproliferalif etkisiyle akne tedavisinde kullanılır. %0.1 oranında tazaroten içeren jel preparatları mevcuttur. Tazaroten *Acne vulgaris* dışında psöriazisde de sıklıkla kullanılan bir retinoidtir.

Salisilik Asit ve Azelik Asit

Salisilik asit beta hidroksi asit olarak da bilinmektedir. Salisilik asitin alfa hidroksi asitlerden farkı antenflamatuar ve antimikrobiyal özelliklerinin olmasıdır. Bu özellikleri nedeniyle daha çok akne tedavisinde kullanımı tercih edilir. Salisilik asit genelde OTC ürünlerde, akne karşıtı temizleme jellerinde kullanılan keratolitik bir maddedir. Keratolitik etkisinden dolayı psöriazis tedavisinde de kullanılmaktadır. %2 veya daha yüksek konsantrasyonlarda cilt üzerine peeling etkisi vardır. Kore'de yapılan bir çalışmada 35 Koreli hastada %30 oranında salisilik asit içeren ürünler ile haftada 2 kez peeling uygulaması akne lezyonlarında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. (Lee ve Kim, 2003). Bununla birlikte, %20 ve %30 oranında salisilik asit içeren deri soyucu ürünler ile *Acne vulgaris*'te %88 oranında başarı sağlanmıştır (Grimes, 1999).

Azelaik asidin ürünlerde genellikle %20 oranında akne ile seyreden komedonlarında ve enflamasyonlu akne (papüler, nodüler, püstüler) etkili olduğu bulunmuştur (Fitton ve Goa, 2012). Azelaik asit aynı zamanda melazma tedavisinde de kullanılmaktadır.

Benzoil Peroksit

Akne tedavisinde sistemik ve topikal antibiyotik kullanımı ile bakteriye karşı direnç gelişebildiği için tedavi protokolüne antibiyotik yerine alternatif olarak benzoil peroksit kullanılabilir. Benzoil peroksit %2.5, %5 ve %10'luk konsantrasyonlarda kullanıldığında etkisini göstermektedir. Benzoil peroksidin aynı zamanda antibiyotiklerle kombine kullanımı akne tedavi protokolünde yer almaktadır. Klindamisin ile benzoil peroksidin kombinasyonunun benzoil peroksit ve klindamisin tek başına etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre üstün olduğu bulunmuştur (Lookingbill ve ark., 1997). Benzoil peroksit güçlü bir okside edici

maddedir ve *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium capitis*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermis* ve *Staphylococcus hominis*'e karşı etkilidir (Cove ve Holland, 1983). Benzoil peroksidin anti-enflamatuar, keratolitik ve yara iyileştirici etkileri bulunmaktadır (Sagransky ve ark., 2009). Preparatlarda %0.1 oranında yer alan adapalane ile %4-5 oranında bulunan benzoil peroksidin etkinliğinin benzer olduğu görülmemiştir (Nascimento ve ark., 2003; Korkut ve Pişkin, 2005).

Antibiyotikler

Propionibacterium acnes lipaz ile sebum trigliseritlerini serbest yağ asitlerine parçalar ve kemotaktik ürünler üreterek sebum folikülünde komedojenik etkinin oluşmasına neden olur (Toyoda ve Morohashi, 1988). Topikal antibiyotikler *Propionibacterium acnes*'e etki ederek neden olduğu enflamasyonu inhibe eder. Bu amaçla kullanılan antibiyotikler eritromisin, klindamisin ve tetrasiklidir. Topikal antibiyotikler genellikle çinko oksit, benzoil peroksit veya tretinoin ile kombine olarak reçetelendirilmektedir.

Çay ağacı yağı

Çay ağacı yağı *Melaleuca alternifolia*'dan elde edilen ve son zamanlarda kozmesötiklerde popüler olarak kullanılan bitkisel bir ekstredir. Çay ağacı yağının antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar ve antifungal etkileri bulunmaktadır. Çay ağacı yağında 100'e yakın madde vardır ve bunun yaklaşık %40'ı terpinen-4-ol yapısındadır (Hammer, 2015).

Çay ağacı yağının antimikrobiyal etkinliği sebebiyle akne lezyonlarında temizleme jellerinde ve kremlerde kozmesötik ürünlerin formülasyonuna girmektedir. Antimikrobiyal etkinliğini bakteri duvarına hasar vererek göstermektedir (Carson ve ark., 2002). Hafif ve orta şiddetli akneye sahip 60 hastada yapılan randomize çift-kör çalışmada %5 oranında çay ağacı yağı içeren topikal bir formülasyonun enflamasyonlu ve enflamasyonsuz akne lezyonlarında etkili olduğu bulunmuştur (Enshaieh ve ark., 2007) Aynı şekilde 12 hafta süren başka bir çalışmada da 200 mg/g çay ağacı yağı içeren jel ve 7 mg/g çay ağacı yağı içeren yüz yıkama jeli kullanımı ile akne lezyonları sayısında anlamlı düşüş ve hafif-orta dereceli aknede başarı sağlanmıştır (Malhi ve ark., 2016). Çay ağacı yağı diğer tedavilere kıyasla daha güvenilir bir alternatif olması nedeniyle kozmesötiklerde yaygın olarak tercih edilmektedir.

2.8.1.7. Renkli Kozmetikler

Dekoratif kozmetikler diğer saça, cilde, tırnaklara ve dudaklara sağlıklı görünümünü vermek, varolan problemleri maskelemek ve böylece kişinin psikolojisine de pozitif yönde katkı sağlamak amacıyla kullanılan içerisinde pigmentler barındıran kozmetiklerdir. Uygulama yerlerine göre sınıflandırma yapmak mümkündür, tırnak ve saç için kullanılan renkli kozmetiklerden ilerideki bölümlerde bahsedilecektir.

2.7.1.7.1. Yüze Uygulanan Renkli Kozmetikler

Yüze uygulanan renkli kozmetikler temel olarak fündoten, pudra ve allıktır. Yüze uygulanan ürünlerin çoğunda farklı oranlarda olsa da aynı kimyasallar veya doğal kaynaklı bileşenler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar talk, kaolin, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, metalik sabunlar, nişasta, mika ve pigmentlerdir.

Talk: Hidrate magnezyum sülfat olarak da bilinen talk pudra, allık, göz farları gibi toz halde uygulanabilen dekoratif kozmetiklerde sıklıkla kullanılmaktadır. Kozmetiklerde kullanılan talkın beyaz renkli, asbestsiz, yüksek yayılabilirliğe ve düşük kapaticılığa sahip olması beklenir. Talkın parçacık büyüklüğünün 200 mesh elekten geçebilecek kadar olması istenir (Sivamani ve ark., 2016). Talk gama radyasyon kullanılarak sterilize edilir.

Kaolin: Çin kili olarak da bilinen kaolin hidrate alüminyum silikattır. Talkın aksine kaolin çok akışkan değildir ancak iyi bir adsorbandır ve talka göre kapaticılığı çok daha yüksektir. Kaolin yüz pudralarında %25'den fazla kullanılmamalıdır, çünkü higroskopik özelliklerinden dolayı nemli havada formülasyonun yapısı bozunabilir (Butler ve ark., 2013). Aynı zamanda matlaştırıcı bir ürün olduğu için talkın yarattığı parlıltıyı da azaltmak için ilave edilebilir. Talk ve kaolin aynı zamanda renk tonlama amacıyla da kullanılmaktadır.

Kalsiyum Karbonat ve Magnezyum Karbonat: Kalsiyum karbonat çok yüksek adsorban özelliğinden ötürü kullanılmaktadır. Mat bir görünüm sağlar ve ortalama bir kapaticıdır. Yüksek oranda kullanılması (en fazla %15) tavsiye edilmemektedir. Magnezyum karbonat genellikle yüz pudralarında kötü kokuyu maskelemek amacıyla kullanılır. Kalsiyum karbonat gibi magnezyum karbonat da yüksek oranda kullanılmamalıdır.

Metalik Sabunlar: Metalik sabunlardan en sık kullanılan çinko ve magnezyum stearat yüz pudralarına adezyon kuvveti verdikleri için oldukça önemlidir. Bitmiş ürünün cilde tutunabilmesini sağlarlar. Ürünlerde genellikle %3-%10 oranında kullanılırlar. Daha yüksek oranlarda diğer içeriklerin kayganlığını azaltırlar ve ciltte kabarık bir görüntü oluşmasına neden olurlar.

Nişasta: Çoğunlukla pirinç nişastası tercih edilir, parçacıkları yuvarlak olduğu için ciltte pürüzsüz bir görünüme neden olur. Ancak, nem ya da su ile temas ettiğinde kekleşir. Diğer bir olumsuz yönü bakteri üremesine neden olabilmesidir.

Mika: Susuz potasyum alüminyum silikat yapısındadır. Mika yarı saydamdır ve parçacık büyüklüğü 150 µm'den küçüktür. Alıklarda %20'ye kadar kullanıldığında hafif bir parlaklık verir (Sivamani ve ark., 2016).

Pigmentler: İnorganik pigmentlerden demir oksitler sarı, kırmızı ve siyah renk verirken, ultramarin ise mavi renk, krom hidratlar ve krom oksitler yeşil renk verir (Butler ve ark., 2013). Ancak bu renkler donuktur ve karıştırılarak istenilen renk elde edilir. Renk etkisi pigmentlerin parçacık büyüklüğü, kullanım oranları, kullanılan talkın oranı ve uygulanan cilt tonu ile ortaya çıkmaktadır. İnorganik pigmentlerin kullanımı göz farlarında sınırlıdır.

Günümüzde inorganik pigmentlerin bazı özellikleri geliştirilmiştir. Formülasyonun içinde daha iyi dağıtılabilen ve cilde daha iyi tutunabilen yeni türevleri mevcuttur. Bu özellikler bu pigmentlerin parçacıklarının dimetikon, silikon ve kolajen ile kaplanması ile sağlanabilmektedir. Bu durum farklı kozmetik iddalarla pazarlama yapmaya da imkan sağlamaktadır.

İnorganik pigmentlerin neden olabildiği yan etki ve toksik reaksiyonlardan kaçınmak için doğal renk verici maddeler tercih edilebilmektedir. Doğal pigmentler çoğunlukla bitki ve mikroorganizmalardan elde edilir. Bitkilerde bulunan flavonoidler ve fenol gruplarının varlığı pigmentlerin açığa çıkmasında etkilidir. Klorofiller ve karotenoidler yağda, antoksaninler ve antosiyanidin suda çözünen pigmentlerdir. Antosiyaninler kırmızı ve mavi renge neden olur. Karotenoidler turuncu, sarı ve kırmızı tetraterpenoidlerdir. En bilinen karotenoidler karoten (turuncu), lutein (sarı) ve likopendir (kırmızı) (H.-O. Boo ve ark., 2012). Klorofil yeşil rengi verir. Doğal pigmentler ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilmektedir, ancak yüksek miktarda drog gerektirdiği

için pahalıdır. Doğal pigmentlerde mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için uygun oranda koruyucu ilavesi gereklidir.

İnci parlaklığı göz farları ya da pudralarda sıklıkla aranan bir özelliktir. Bu ışıltıyı kazandırmak için formülasyona doğal ya da sentetik inci pigmentleri ilave edilmektedir. Kozmetiklerde kullanılan sentetik inci pigmentleri genellikle mikadan hareketle hazırlanır. Bu pigmentler titanyum dioksit ya da çinko oksit ile kaplanarak renginin tonu değiştirilebilir. Böylece farklı tonlar geniş bir yelpazede kullanılabilir.

1) Fondötenler

Ciltteki lekeleri, kızarıkları kapatmak ve istenmeyen renk eşitsizliklerini gidermek amacıyla yüze uygulanırlar. Temel bir fondöten formülasyonunda hümektanlar, emolyen yağlar, emülsifiyanlar, pigmentler, pigment dağıtıcı maddeler, pigment çözücüler, koruyucular, parfüm ve özel etkiler için aktif içerikler yer almaktadır (Butler ve ark., 2013). Günümüzde fondötenler artık güneşten koruyucu ve nemlendirici maddeler, doğal ekstratlar, vitaminler ve yaşlanma karşıtı etkin maddelerin ilavesiyle hazırlanmaktadır.

Fondötenler farklı amaçlara yönelik olarak çubuk, krem ya da losyon şeklinde olabilirler. Çubuk fondötenler talk, kaolin, magnezyum karbonat ve titanyum dioksitin karıştırılarak erimiş yağın ya da parafinin içine eklenmesi ve çubuk şekline getirilmesi ile üretilir. Çubuk fondötenlerin kapatıcılığı oldukça yüksektir. Losyon şeklinde fondötenler ise çok daha hafif ve viskozitesi düşük ürünlerdir. Cilt tipinin ihtiyacına göre krem tipi fondötenlerde olduğu gibi S/Y ya da Y/S tipi emülsiyon şeklinde hazırlanır. Son yıllarda silikon içinde su emülsiyonu hazırlanarak formüle edilen ve cilde daha pürüzsüz bir his veren fondötenler kozmetik pazarında yer almakta ve fazlaca tercih edilmektedir.

2) Pudralar

Yüz pudralarının kullanım amacı makyaj sonrası fondöteni sabitlemek, fazla sebum salgısını ve teri adsorbe ederek kontrol altına almak, transparan mat ve pürüzsüz bir görünüm sağlamaktır. Pudralar toz pudra ve kompakt pudra olarak iki şekilde hazırlanır.

Toz ve kompakt pudralarda kullanılan toz içeriği aynı olsa da temel fark kullanılan bağlayıcı maddelerdir. Toz pudralarda da kompakt pudralarda da bağlayıcı sistemler kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bağlayıcının tipi ve konsantrasyonları farklılık

gösterir. Bağlayıcılar kohezyon sağlayarak toz karışımına kremi bir şekil kazandırır. Bağlayıcı madde çok fazla oranda kullanılırsa ürünün ambalajından sünger ya da fırça yardımıyla ayrılması zor olur. Bu yüzden bağlayıcı oranının %3-10 olması en idealidir (Sivamani ve ark., 2016). Kuru bağlayıcı maddeler çinko oksit, magnezyum oksit ve kaolindir. Yağlı sabunlar, mineral yağı, sentetik parafin, isopropil miristat ve lanolin türevleri yağlı bağlayıcılar arasında yer alır.

3) Allıklar

Allıklar yanaklara sağlıklı bir görünüm vermek amacıyla sürülen pembe, şeftali ve kırmızı tonlarında ürünlerdir. Piyasada toz formları dışında likit ve parafin bazlı olarak da farklı türlerde allıklara rastlamak mümkündür. Likit allıklar fondötenler gibi kullanılırlar, daha küçük tüplerde parmak ya da fırça yardımıyla cilde fondöten üzerine uygulanır. Parafin bazlı allıklar çubuk deodorantlara benzer şekilde ambalajlanır ve sürülerek ya da fırça yardımıyla kullanılır.

Göze Uygulanan Renkli Kozmetikler

Göze uygulanan dekoratif kozmetikler maskara, göz kalemleri, eyelinerler, göz farları şeklindedir. Ancak göz çevresi yüzün diğer bölgelerine göre daha hassas olduğu için enfeksiyon riskine karşın daha sterilize üretim yöntemleri ve mikrobiyolojik olarak saf içeriklerin kullanılmasını gerektirir. Göz altının derisi daha incedir ve dolayısıyla ürünlerin emiliminin daha fazla olması beklenir. Bazı pigmentlerin göz çevresi ürünlerde kullanımı sakıncalıdır.

1)Göz Farı

Göz farı diğer dekoratif kozmetiklere göre çok daha geniş bir renk skalası olan sadece renklerden değil parlak ışıltılı maddelerin de kullanıldığı bir üründür. Preslenmiş farlar, toz farlar ya da kremi farlar gibi farklı çeşitleri bulunmaktadır. Preslenmiş ve toz farlar yüz pudraları ile hemen hemen aynı formülasyona sahiptir. Talk ve çinko stearat en sık kullanılan içeriklerdir. Silikatlar ve karbonatlar kurutucu etkinliklerinden ötürü göz farlarında pek tercih edilmezler. Yüz pudralarından farklı olarak göz farlarında parfüm asla kullanılmamalıdır.

Avrupada tüm pigmentler göz için de kullanılabilirken ABD’de organik pigmentlerin kullanımı yasaktır. Kırmızı renk olarak yalnızca karminin kullanımına izin

vardır. İncimsi pigmentler için de aynı durum geçerlidir ve organik inci pigmentleri kullanılamamaktadır.

Krem formunda göz farları için en önemli özellik tiksoropidir. Kremi dokunun içinde pigmentler batmamalı ya da üstte toplanmamalıdır, yüksek viskozite gereklidir. Jel ya da krem formunda olan bu ürünlerde ürünün göz kapağında yer değiştirmemesi ve yapışkan bir fomda olmaması önemlidir.

2)Maskara

Maskara kirpiklere daha kalın ve daha uzun görünüm kazandırmak ve gözü daha büyük göstermek amacıyla özel bir aplikatör ile uygulanır. Temel bir maskara formülasyonu bir ya da daha fazla film oluşturuucu madde, pigmentler ve taşıyıcıdan oluşmaktadır. Suya dayanıklı maskarlara ekstra akrilikler, polivinil asetatlar veya poliüretanlar eklenmektedir. Suya dayanıklı maskaralar çözücü bazlılardır.

Maskaranın kirpikler üzerindeki şekillendirici etkisi aplikatörün tasarımı ile özelleşir. Maskara uygulama sonrası akmaya neden olmadan kolayca temizlenebilir, hızlı kuruyan, kolay uygulanabilen olmalıdır. Maskara çeşitleri çözücü bazlı, S/Y bazlı ya da Y/S bazlı olabilmektedir. Maskaralar her renkte olabilse de genellikle siyah ya da koyu kahverengi tercih edilmektedir. Renk pigmenti olarak siyah demir oksit kullanılır.

3) Göz kalemleri -Eyeliner

Kirpik diplerine ve gözün içine uygulanan göz kalemleri göze şekil vermek amacıyla uygulanmaktadır. Likit ve kalem formunda farklı renk opsiyonları ile piyasada çeşitleri mevcuttur. Klasik bir likit eyeliner formülasyonu film yapıcı, ıslatıcı ajan, pigment, su, alkol, çözücü ve pelteleştiriciden oluşur. Göz kalemleri ise silikon, yağ türevleri, esterler, parafin gibi daha lipofilik yapılardan oluşmaktadır.

Dudağa Uygulanan Renkli Kozmetikler

Dudak boyaları antik çağlardan beri kullanılan ve böylece yüz hatlarını ortaya çıkaran dekoratif kozmetiklerdir. Dudağa sürülen kozmetikler ruj, dudak parlaticısı ve dudak kalemleri olarak sınıflandırılmaktadır. Dudak kalemleri göz kalemleri gibi formüle edilir. Dudak parlaticıları daha jelimsi yapıda dudakları kalın bir film ile kaplayan formülasyona sahiptir ve bir aplikatör ile uygulanmaktadır.

Rujlar renk verme amaçları dışında besleyici aktif içeriklerin formülasyona dahil olmasıyla dudak çatlakları ve kuruluk gibi sıkıntıları gidermek amacıyla da kullanılabilir. Özellikle akne tedavilerinde sistemik olarak kullanılan isotretinoinin dudaklarda aşırı kuruluk ve çatlamaya sebep olması ile bazı hekimler tarafından reçeteye dahil edilebilmektedir. Bazı formülasyonlar güneşe bağlı dudak çevresinde lekelenmeyi önlemek için güneş koruyucu içerebilmektedir. Mat bitiş sağlayan rujlarda kullanılan parafin oranı parlak bitiş sağlayanlara göre daha azdır. Genel olarak bir ruj formülasyonu çoktan aza doğru emolyentler, parafin, plastikletirici ajanlar, pigment, parfüm olarak sıralanabilir (Sivamani ve ark., 2016).

2.8.2. Vücuda Uygulanan Kozmetikler

Vücuda uygulanan ürünler banyoda kullanılan kozmetikler, selülit görünümünü azaltıcılar, depilasyon ürünleri olarak sınıflandırılabilir. Tüm vücuda uygulanan bu ürünler vücudun büyük kısmına etki ettikleri için maruz kalınan miktar da artmaktadır bu sebeple içerikler karşı daha hassas olmak gereklidir.

2.8.2.1. Banyo Ürünleri

Banyo ürünleri katı ve likit formlarda geniş bir gruptan oluşur: duş jelleri, banyo topları, vücut temizleyici kremler, sabunlar, banyo tuzları, banyo topları, banyo yağları, el temizleyiciler gibi...

Vücut temizleyici ürünler yüz temizleyiciler gibi farklı çeşitlerde sürfaktan içeriğine sahiptir. Aynı zamanda temizleyici etkiye ek olarak emolyent ve nemlendirici içeriklere de sahip olabilmektedir. Yüz hijyen ürünleri seçiminde daha dikkatli davranan tüketiciler vücut temizliğinde aynı hassasiyeti gösteremeyebilmektedir. Halbuki yüz tipleri gibi vücut tipleri de vardır ve tercihler bu dikkate alınarak yapılmalıdır. Örneğin sabunlar diğer alternatiflere göre daha güçlü sürfaktanlar içerir bu yüzden uzun vadede cilt kuruluğuna sebep olabilir. Bu dezavantajından dolayı günümüzde kullanımı azalmıştır. Sindet sabunları önceki bölümlerde bahsedildiği gibi geleneksel sabunlara göre sentetik sürfaktan içerikleri ile daha iyi bir alternatif olabilmektedir.

Likit temizlik ürünlerinden olan duş jelleri yarı transparan jelimsi kozmetiklerdir. Kolay yıkanabilir ve kolay uygulanabilir oldukları için yaygın olarak tercih edilir. Aynı zamanda uygulanırken tüm ürünle aynı anda temas edilmediği için sabun gibi katı formlara göre daha hijyeniktir. Emolyen ve nemlendirici içeriklerin eklenmesiyle ekstra

nem sağlayan ya da peeling yapıcı parçacıklar içeren eşitleri de tüketicinin farklı amaçlarına cevap oluşturmaktadır.

Nemlendiricili vücut temizleyiciler yüksek oranda gliserin gibi hümketanlar içerir. Temizleme sütü ya da daha krem formunda olan ürünlere ise emolyenler eklenmektedir. Daha lipofilik olan bu ürünler cilt kuruluşuna bağlı patolojik hastalıklarda tedaviyi destekleyici olarak kullanılabilir. Ancak bu konuda daha iyi bir alternatif vücut yağlarıdır.

Banyo yağları yüksek lipofilik özellik gösteren sıklıkla parfüm içerikleri ile kombine edilmiş bir formülasyonda olan kozmetiklerdir. Mineral yağı oklüzif özellikleri ile başlıca tercih edilen içeriktir. Banyo yağlarında başka alternatifler de kullanılmaktadır: isopropil miristat, polipropilen glikol esterleri, doğal yağlar... vb. Çok az köpüren ya da köpürmeyen ürünlerdir sürfaktan olarak noniyonik sürfaktanlar tercih edilir.

Banyo topları ölkemizde çok yaygın bir kullanımı olmasa da özellikle ABD’de küvete atılarak spa benzeri bir deneyim sağlar. Sodyum bikorbonat ve sitrik asit ya da tartarik asit gibi bir asitle efervesan etki yaratılır (Baki ve ark., 2015). İçerisine farklı renkler ve parfüm eşitleri eklenmektedir. Banyo topları küresel şeklini korumak için bağlayıcı içermektedir ve nemli ortamda bulunması ürünün bozunmasına neden olur bu sebeple doğru formüle edilmesi ve uygun koşullarda muhafaza edilmesi önemlidir.

El temizleyiciler de vücut temizleyiciler gibi sabun ya da jel gibi formüle edilmektedir. Enfeksiyon riskini önlemede el hijyeni çok önemli olduğu için el temizleyicilerde farklı olarak antiseptik ajanlar eklenmektedir. Antiseptik ajanların hedefi virüs ve bakterilerin seviyelerini azaltmaktır. Sağlık profesyonellerinin kullandığı el yıkama ürünleri ile tüketicilerinki aynı içeriklere sahip değildir. Tüketiciler el yıkama jellerinde bulunan antiseptikler; etanol, benzalkonyum klorit, p-klorometaksilenol, triklosan, benzethonyum klorid ie sağlık profesyonelleri için çoğunlukla povidon iyodin ya da etanol tercih edilir (Baki ve ark., 2015) Antibakteriyel olarak pazarlanan el hijyen ürünleri çoğunlukla triklosan içermektedir ve konsantrasyonlar %0.1 ve %0.45 arasındadır (Aiello ve ark., 2007).

Alkol bazlı el dezenfektanlarının mikroorganizmalarının proteinlerine denatüre edebilmeleri için ideal alkol oranı %60-95 oranında olmalıdır. Bu amaçla etanol ve isopropil alkol en çok kullanılan alkol türevleridir.

Vücut temizlik ürünlerinin içeriğine dahil olan madde grupları şu şekildedir:

Sümfaktanlar

Vücut temizliğı ürünlerine en yüksek oranda eklenen içeiriklerdir. Bazen köpük stabilize edici olarak da formülasyona eklenebilmektedir, cocamide DEA gibi.

Anyonik sümfaktanlar en iyi temizleme, köpürme gücüne sahiptir ancak iritasyona daha çok sebebiyet verir. Bu sebeple amfoterik ve katyonik sümfaktanlarla beraber kullanılır. Banyo toplarında anyonik sümfaktanlar kullanılır. Bu sebeple duş jelleri ve vücut temizleyici kremlere göre daha çok köpürür.

Viskozite Arttırıcılar

Kalınlaştırıcılar kozmetik sistemine gerekli olan reolojik sistemi kazandırmak amacıyla eklenmektedir; selüloz türevleri, akrilik türevler ya da sodyum klorit.

Su

Banyo ürünlerinin temel taşıyıcı sistemidir.

Koruyucular

Su bazlı formülasyonlarda mikrobiyal kontaminasyonu engellemek amacıyla eklenmelidir. Örnek olarak: Parabenler, fenoksietanol, metilizotiazolinon, benzoat'lar.

Nemlendirici Ajalar

Vücut temizleyicilere nemlendiricilik de kazandırmak için eklenirler. Örneğın; petrolatum, zeytin yağı, badem yağı, mineral yağı, shea butter, silikon yağları, pantenol, parafin, allantoin vb.

Aşındırıcılar

Eksfoliye edici ajanlar genellikle meyve kabuklarının ya da çekirdeklerinin toz edilmiş materyalleridir. Bunların vücut temizleyici ürünlere eklenmesi ise vücut scrubları vücuda peeling yapmak amacıyla kullanılır.

Diğer Maddeler

Bunlara ek olarak ferah bir koku sağlamak için mentol ya da nane yağı gibi içeirikler, parfümler de eklenmektedir.

2.8.2.2. Selülitte Kullanılan Kozmesötikler

Lipodistropi ya da selülit sıklıkla kadınlarda pelvik bölgesinde, üst bacaklarda ve karın bölgesinde portakal görünümü ile karakterize cilt topografisindeki değişimlerdir (Rossi ve Vergnanini, 1999). Selülit, kadınlarda subkütanoz dokuda mikrovasküler ve lenfatik sirkülasyon problemleri sonucu vücut şeklini değiştirmektedir. Portakal görünümü dermis ve epidermis arasında lipit birikimi ile meydana gelmektedir. Üst bacak, pelvik bölge ve abdominallerde görünmesinin nedeni ise bu bölgedeki adrenerjik reseptörlerin varlığıdır. Selülitin patofizyolojisi net olarak bilinemese de, oluşumundaki predispozan faktörler; cinsiyet, kilo, yaş, hormonlar, hareketsizlik ve beslenme tarzıdır (Rona ve ark., 2006).

Selülit klinikte 4 seviyede tanımlanır, en ileri seviye 4. aşamadır. Selülit tedavisinde karboksiterapi, mezoterapi, fototerapi, lazer terapisi, iyontoforez, termoterapi, basınç terapisi, ultrason terapisi, lenfatik drenaj ve elektrolipoforez gibi teknikler uygulanmaktadır. Bunlara ek olarak kozmesötikler de çoğunlukla masaj eşliğinde tedavide kullanılmaktadır. Masaj, doku ödemi azaltmaya yardımcı olduğu için selülit tedavisinde tercihan yer almaktadır. Bu esnada adipoz aktivitesini azaltarak hücresel düzeyde fibroblast ve keratinositleri stimüle edilebilmektedir (Rawling, 2006). Düzenli ve doğru yapılmadıkça tek başına masajla uzun vadeli bir sonuç almak zordur.

Bitkisel ekstraktlar selülit kremlerde farklı kombinasyonlar halinde bulunmaktadır. Topikal antiselülit kremleri 4 farklı mekanizma ile etki edebilir (Tablo 2.5);

- Mikrosirkülasyonda artış sağlayarak,
- Lipolizi arttırarak ve lipogenezi azaltarak,
- Dermis ve subkütanoz dokunun normal yapısını onararak ve
- Serbest radikal oluşumunu engelleyerek.

Tablo 2.5. Selülit tedavisinde kullanılan ekstre ve etkin maddelerin etki mekanizmaları (Hexsel ve Soirefmann, 2011).

Etki Mekanizması	Örnekler
Mikrosirkülasyon akışında artış sağlayarak	<i>Ginkgo biloba</i> L. (mabet ağacı), <i>Centella asiatica</i> L.(gotu kola), <i>Ruscus aculeatus</i> L. (tavşan memesi), <i>Carica papaya</i> L. (papaya), <i>Ananas comosus</i> L. (ananas), <i>Vitis vinifera</i> L. (kırmızı üzüm), <i>Melilotus officinalis</i> L. (sarı taşıyoncası) ve <i>Hedera helix</i> L. (duvar sarmaşığı) ekstreleri.
Lipolizi arttırarak ve lipogenezisi azaltarak	Metilksantinler Beta adrenerjik agonistler Alfa adrenerjik antagonistler
Dermis ve sübkütanoz dokunun normal yapısının onararak	Retinol
Serbest radikal oluşumunu engelleyerek	Alfa tokoferol Askorbik asit <i>Ginkgo biloba</i> L. (mabet ağacı) ekstresi <i>Vitis vinifera</i> L. (kırmızı üzüm)

Adipoz dokuda fosfodiesteraz inhibisyonu ile lipolitik etkinlik gösteren metilksantinler (aminofilin, teofilin, kafein) ve alfa antagonistlerin (yohimbidin, pentolamin, dihidraergotamin) topikal uygulamaları ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Açıkgöz ve Gürel, 2014). Metilksantinler *Coffea arabica* L. (arabika kahve) dışında yeşil çay, siyah çay, kakao ve guarana bitkilerinde bulunmaktadır. Kafein en güvenli metilksantindir ve %2 konsantrasyonlarda direkt adipoz hücrelere etki eder (Hexel ve ark., 2005). Kafein aynı zamanda kütanoz mikrosirkülasyonu stimüle etmektedir. Konuyla ilgili 1 aylık %7 konsantrasyonda topikal kafein uygulamasının ardından hastaların %80'inde kalça çevresi ölçülerinde anlamlı azalma görülürken, lipodistropiye ilişkin semptomlarda kayda değer bir gelişim sağlanamamıştır (Lupi ve ark., 2007). Başka bir çalışmada bir bacağı plasebo bir bacağı aminofilin krem 12 hafta boyunca günde 2 kez uygulanmış ve aminofilin krem uygulanan 35 bacadan yalnızca 3'ünde gelişim gözlenmiş ve sonuçlar başarılı olarak değerlendirilmemiştir (Collis ve ark., 1999).

Retinol adipozit prekürsör hücrelerde diferansiasyonu inhibe ederek selülit görünümünde azalmaya yardımcı olur (Luebberding ve ark., 2015). Aynı zamanda anti-

aging ürünlerdeki etkinliği gibi kolajen sentezini ve matriks proteinlerini stimüle ederek etki etmektedir. Kligman'ın 20 kadında %0.3 konsantrasyonda retinol kremle yaptığı bir çalışmada 12 hastada gelişim gözlemlemiştir (Kligman ve ark.,1999). Başka bir çalışmada retinol, kafein ve ruskogenin içeren bir kremle 46 kadında portakal görünümünde %50'den fazla oranda azalma ve mikrosirkülasyonda artış gözlenmiştir (Bertin ve ark., 2001).

Tavşanmemesinde (*Ruscus aculeatus* L.) bulunan ruskogenin nedeniyle mikrosirkülasyonu artırır ve selülit kremlerine %1-3 oranında eklenebilir (Hexel ve ark., 2005). *Ginkgo biloba* L.'da bulunan kuersetin aynı mekanizma ile %1-3 oranında antiselülit kremlerine ilave edilir.

At kestanesi (*Aesculus hippocastanum* L.) triterpenik saponin bileşiklerinden eskulin ve eskin içerir. Eskin bitkinin meyvesinin major aktif bileşenidir. Kapiller duvarı güçlendirici ve ödem çözücü etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle topikal selülit kremlerinde kullanılabileceği düşünülmektedir (Dweck ve ark.,1994). %1 oranında eskin, %0.5 oranında *Ginkgo biloba* L. dimerik flavonoidlerini ve %0.25 oranında visnadin içeren bir krem ile 25 kadında 4 hafta boyunca denenerek selülitte karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada plasebo preparatlara kıyasla göre kremin etkili olduğu tespit edilmiştir (Sparavigna ve ark., 2011).

Bunlarla beraber 2000 yılında 32 adet selülit kremde yapılan güvenilirlik ve etkinlik çalışmasına göre 263 içerik değerlendirilmiştir. Bu ürünlerden birinde ortalama 22 adet farklı bitkisel içerik olduğu ve ürünlerin çoğunda da kafein olduğu bulunmuştur. Ancak ürünlerden hiçbirisi 'etkili' olarak değerlendirilememiştir (Emanuele, 2013; Sainino ve ark., 2000).

Selülit kremlerinin ve diğer yöntemlerin etkinliği her zaman çok tartışmalı olmuştur. 2013 ve 2015 yıllarında selülit kremlerinin ve diğer girişimsel olmayan yöntemlerin etkinliğine dair sistemik değerlendirmeler yapılmıştır. Bir çalışmada 21 adet klinik çalışmada topikal selülit kremlerinin uyluk çevresinde azalmada orta derecede etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır (Turati ve ark., 2013). Ardından 2015 yılında selülit tedavi yöntemleri ile ilgili 67 makalenin incelendiği başka bir çalışmada selülit preparatlarının etkinliğinin ispat edildiği bir çalışmanın henüz bildirilmemiş olduğu rapor edilmiştir (Luebberding ve ark., 2015).

2.8.2.3. Depilatuvarlar

Antik çağlardan beri istenmeyen türlerden kurtulmanın farklı yöntemleri kullanılmaktadır. Tıraş günümüzde de halen erkekler ve kadınlar tarafından tercih edilen en eski depilasyon yöntemidir. Bununla birlikte günümüzde tüylerden kurtulmak için lazer ve elektrolizi gibi seçenekler de mevcuttur.

Tıraş ürünleri köpük, jel, krem, sabun formunda olabilir. Tıraş sabunları geleneksel sabunlara benzemektedir ancak onlardan farklı olarak yüksek oradan potasyum hidroksit içerir (Baki ve ark., 2015).

Kimyasal depilatörler tüy dökücü olarak bilinir ve jel, krem ve aerosol şeklinde bulunabilmektedir. Bu ürünlerde genellikle %2-5 oranında tiyoglikolat tuzu bulunur (Baki ve ark., 2015). Saç keratininin disülfid bağlarını kopartarak kırılmalarına neden olur. Bu ürünler alkali pH'ya sahiptir ve deriye uygulandıktan 5-15 dakika içinde etki eder. Depilasyon işleminin sonunda spatula yardımıyla tüyler ortamdan uzaklaştırılır ve deri su ile yıkanır.

Depilasyon sonrası kızarıklığı azaltmak, acı ve yanma hissini azaltmak ve ferahlatıcı bir etkinlik sağlamak amacıyla kozmetik ürünler sıklıkla kullanılır. Bu ürünlerde enfeksiyonu önlemek amacıyla antiseptik maddeler de ilave edilebilmektedir.

Depilasyon öncesi ürünler ise tıraşı daha kolay, hızlı ve rahat yapabilmek için uygulanan kozmetiklerdir. Genellikle yumuşatıcı ajanlar ile tıraş sonrası oluşacak hasarı en aza indirmeyi hedeflenir.

2.8.3. Saça Uygulanan Kozmetikler

Önceki yıllarda saç bakım ürünleri yalnızca saç derisini temizlemek amacıyla kullanılırken, günümüzde yeni formülasyonlar ile saçın yapısına olumlu etkiler sağlanmaktadır. Bu ürünler saçın bakımına katkı sağlarken, saçın kolayca şekil almasına olanak sağlamaktadır. Bazı ürünler ise bu fonksiyonların yanı sıra saç rengini de değiştirmektedir. Saç derisinin kepek gibi bazı problemlerine karşı etkili ürünler de kozmetik pazarında yerini almıştır. Saça uygulanan kozmetikler şampuanlar, saç kremleri, saç rengini açıcılar, saç maskeleri, boyalar, şekil vericiler ve düzleştiriciler olarak kategorize edilebilir.

Saçın yapısı güçlü ve zayıf bağlardan oluşmaktadır. Sistein bağlarının sülfür atomları ile beraber oluşturduğu disülfid bağları saç fiberine şekli ve dokusu gibi fiziksel

özelliklerini kazandırmaktadır. Bu bağlar güçlüdür, ısı ve su ile parçalanamazlar yalnızca kimyasal maddelerle kopar. Hidrojen bağları ve van der Waals bağları ise zayıf bağlardır ve su ile parçalanır. Saçın sağlıklı yapısı ısı ile şekillendirme, boyama, kimyasallarla düzeltirme gibi işlemler sebebiyle bozulmaktadır.

2.8.3.1. Şampuanlar

Geleneksel bir şampuan formülasyonunda temizleme amacıyla sürfaktanlar kullanılmaktadır. Farklı yüzey aktif madde çeşitleri ihtiyaca yönelik olarak farklı oranlarda formüle edilmektedir. Anyonik yüzey etkin maddeler güçlü temizleyici etkinlik gösterdikleri için yağlı saçların temizliği için uygundur. Ancak boyalı saçlar için formüle edilen bir şampuanda bu kadar güçlü yüzey etkin maddeler doğru tercih değildir. Kuru ve zarar görmüş saçlara yönelik şampuanlarda sülfosüksinat gibi yumuşak yüzey aktifler tercih edilir. Sürfaktanlar genelde formülasyonun alkali özelliğini arttırdığı için pH ayarlayıcı tampon çözeltiler de eklenmelidir. Aksi takdirde saç derisi ve saç zarar görebilir.

Şampuanlara sürfaktanlarla beraber reolojik özellikleri geliştirmek için kıvam arttırıcı kimyasallar da ilave edilir. Kıvam arttırıcılar viskozitede artış sağlar. Sodyum klorit, selüloz çeşitleri ve polivinil alkol şampuanlarda kıvam arttırıcı olarak kullanılan maddelere örnek verilebilir. Saça ayrıca yumuşaklık ve parlaklık kazandırmak için silikon türevleri, katyonik polimerler ve hidrolize protein şampuan formülasyonuna ilave edilir. Yumuşatıcılar aynı zamanda saçı tararken ve kuruturken saçın daha az zarar görmesine de yardımcı olmaktadır. Ürünün stabilitesini de sağlamak amacıyla EDTA gibi şelat yapıcılar eklenmelidir. Bunlara ek olarak şampuanın deneyimini zenginleştirmek için renk ve koku verici kimyasal ajanlar da eklenebilir. Mikroorganizmalarının üremesini engellemek için paraben, üre türevleri ve benzalkonyum klorit de formülasyonlarda bulunur.

Kepek, seboreik dermatit ve saç dökülmesi gibi özel bakım gerektiren durumlarda şampuanlara farklı aktif içerikler dahil olmaktadır. Bu amaçla şampuanlara ilave edilen etkin maddeler arasında ketokonazol, çinko piriton, salisilik asit, selenyum sülfid, iodyin kompleksi, piroktone olamin, katran deriveleri ve kolloidal sülfür sıklıkla yer alır (Alessandrini ve Piraccini, 2016) .

Saç dökülmesi

Saç dökülmesinin nedeni hormonlar, kansızlık, saç köküne bağlı problemler, zayıf beslenme, bazı ilaçlar, genetik yatkınlık gibi bir çok etkene bağlı olabilir. Saç dökülmesini önleyici kozmesötik şampuanlara saç büyümesini destekleyen aktif içerikler eklenmektedir.

Saçlı deride kan akışını stimüle eden ajanlar saç büyümesini indüklerler. Swertia ekstrarı (sweritnojen), E vitamini, cepharantin kapiller damar akışını geliştiren içeriklerdir. Saç folikül stimülanları olan tinctura capsici, tinctura zingiberis, nikotinik asit benzil ester de aynı mekanizma ile etki etmektedir.

Vitaminlerden özellikle biotin içeren şampuanlar saç dökülmesine karşı kozmetiklere sıklıkla eklenmektedir. Ayrıca saçın kimyasal yapısını güçlendirme amacıyla serin, sistein gibi amin asitler de kullanılmaktadır. Vitamin ve aminoasitler saç matriksinde yetersiz besinin gitmesinden kaynaklı dökülmelerde etkin rol oynar.

Alopecia androjen gibi hormon kaynaklı saç dökülmelerinde formülasyona hormon takviyeleri de girmektedir. Bunlara örnek olarak; estradiol, etinil estradiol verilebilir.

Kepek

Kepek kuru ve yağlı saçta olabilir. Kuru kepek anormal keratin tabakasının dökülmesi ve aşırı keratinizasyon ile görülmektedir. Yağlı deride görülen kepekte ise cilt lipitlerinin aşırı üretimi vardır. Bunlara ek olarak saçlı deride aormal bakteri profilerasyonu da kepek oluşumuna neden olur.

Kepek önleyici içerikler korneoist deskuamasyon ajanları, keratini çözücü kimyasallar, antibakteriyel ve anti seboriklerden oluşmaktadır. Bunlarla beraber kepeklerle beraber kaşıntı ve enflamasyon da görülebildiği için anti-enflamatuar ve kaşıntı yatıştırıcı içerikler de formülasyonda kullanılır.

Salisilik asit, sülfür, selenyum sülfid kuru kepekte kullanılan başlıca içeriklerdir. B6 vitamini ve türevleri antiseboreik ajanlardır. Anti bakteriyel olarak ise triklorokarbonilid ve tokoferol asetat tercih edilir.

Ancak şampuanların kısa süre saç ile etkileşimi olduğu için saç büyüme stimülanı olarak etkinlik göstermedikleri görüşü vardır (Trüeb, 2005).

Androjenik alopesi erkek ve kadında görülebilen genetik yatkınlığın rol aldığı erkek tipi saç dökülmesidir. Dihidrotestesteronun androjenik reseptörlere bağlanarak terminal folikülleri aktive eder ve saç dökülmesi meydana gelir (Price, 1999). Testesteron 5alfa redüktaz enzimi dihidrotestesterona dönüşür. Tedavisinde oral olarak finasterid 5alfa redüktaz inhibisyonu ile saç dökülmesini önlemekte kullanılır. Topikal tedavide de %5-2 konsantrasyonda minoxidil saç büyümesini stimüle ederek androjenik alopesi tedavisinde etkin bulunmuştur (Roberts, 1987).

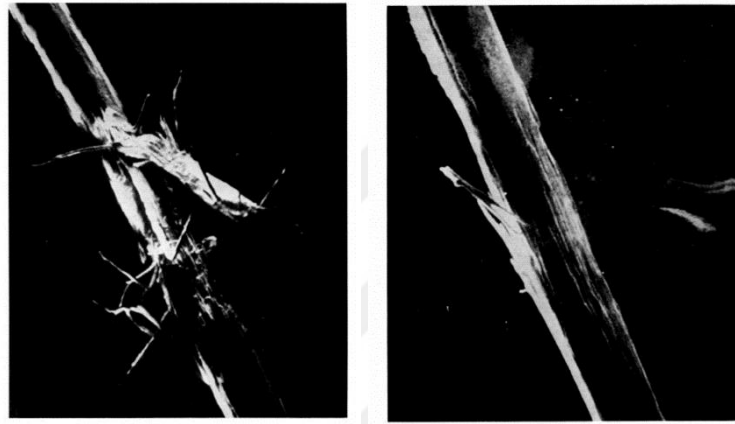
Tablo 2.6’da saç dökülmesi ve kepek karşıtı şampuanlarda bulunan aktif içerikler sunulmaktadır.

Tablo 2.6. Saç dökülmesi ve kepek karşıtı şampuanlarda bulunan aktif içerikler (Mitsui, 1993).

Etki Mekanizması	Kozmesötik Ajan
Kapiller vazodilatasyon	Swertia ekstresi E vitamini ve türevleri Alfa-tokoferil nikotinat Benzil nikotinat
Lokal stimülasyon	Chilly tentürü Kantaris Tentürü Kafur Hinokitol
Saç folikülünün güçlendirilmesi	Plasenta ekstresi Fotohassaslaştırıcı madde Pantotenik asit ve türevleri
Anti-erkek hormonları	Östradiol Östron
Anti-seboreik ajanlar	Sülfür Tioksoron
Boynuzsu tabakayı çözündürenler	B6 Vitaminleri Salisilik asit rezorsinol
Sterilizasyon	Benzalkonyum klorür Fotohassaslaştırıcı madde
Anti-enflamatuar	Mentol Gliserhetik asit ve türevleri
Diğerleri	Aminoasitler Vitaminler Farmasötik ajanlar Bitkisel ekstratlar

2.8.3.2. Saç Kremleri

Şampuan uygulamasından sonra saçta yüksek oranda sürfaktan kullanımına bağlı olarak saçta sağlıklı görünümümü veren lipidler de ortamdan uzaklaştırılmış olur. Lipitleri yerine geri koymak ve şampuandan sonra saç derisi ve saçlarda oluşan alkali ortamı dengelemek için saç kremleri kullanılır. Aynı zamanda saçı tararken kutikül tabakası zarar görebildiği için saçın yumuşak ve kaygan olması saç kırıkları gibi dış yüzeyde meydana gelecek hasarları önlemektedir (Şekil 2.16). Saç kremlerinin bir diğer faydası negatif yüklü olan saçın elektriklenmesin ve kabarmasını önlemektedir.



Şekil 2.16. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile görüntülenen saç örnekleri. Saç kremi uygulanmayan hasar görmüş saç (solda), saç kremi uygulanan sağlıklı saç (sağda) (Dibianca, 1973).

Durulanabilen veya durulanmayan şekillerde krem, losyon, sprej ve yağ formunda uygulanan saç kremleri saçta daha kolay şekle giren, pürüzsüz, yumuşak, nemli bir doku kazandırır. Durulanmayanlar daha uzun süre saçta kaldığı için durulanan saç kremlerine göre daha faydalıdır.

Katyonik sürfaktanlar düşük maliyetli, kolay bulunan ve etkin oldukları için saç kremlerinde en çok kullanılan kimyasallardır (Barel, 2009) Stearalkonyum klorit, setrimonyum klorit ve disetildimonyum klorit yaygın kullanımı olanlardır. Pozitif yüklü oldukları için saçın negatif yüklü bölgelerine tutunurlar. Böyle fiber yapısı üzerinde hidrofobik bir kaplama yaratırlar ve saçta yumuşaklık katar ve parlak görünümü ortaya çıkar.

Kullanılan sürfaktanın molekül ağırlığı büyüdükçe saçı ağırlaştırabilmektedir. Örneğin disetildimonyum klorit ve trisetilmonyum klorit ağır nemlendirici etki sağlarken, setrimonyum klorit saçta ağırlığa neden olmaz (Barel, 2009).

Lipofilik yumuşatıcılar katyonik sürfaktanlarla birlikte kullanılmaktadır. Setil ve stearyl alkoller gibi uzun zincir yağ asitleri genellikle tercih edilir.

Dimetikon, dimetikonol saç ürünlerinde kullanımı giderek artan silikon türleridir. Saç üzerinde pürüzsüz bir yüzey oluşturarak yumuşaklık ve kayganlık kazandırır. Aynı şekilde cilt bakım ürünlerinde de kullanılmaktadır. Dimetikonun ikisi bir arada şampuanlara eklenmesi sonucu gösterdiği etkinlik ile tüketici alışkanlarında değişime yol açmıştır (Rushton ve ark., 1994) .

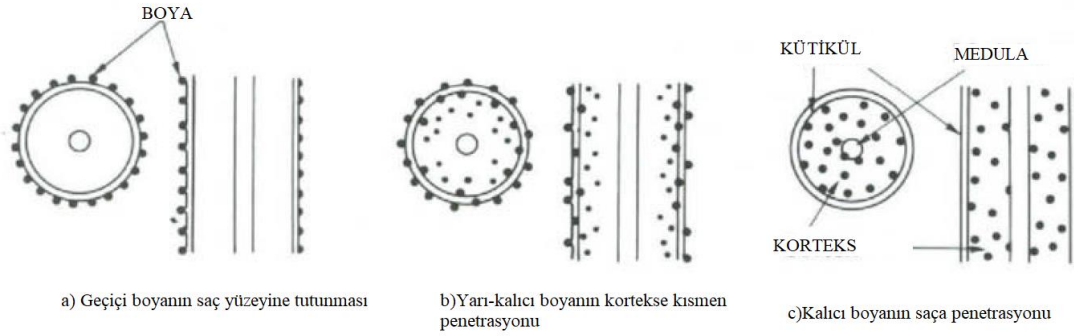
2.8.3.3. Saç Boyaları

Saç rengini açıcılar, kalıcı veya yarı-kalıcı saç boyaları saçta renk veren herhangi bir endikasyonu desteklemek için değil estetik amaçlı kullanılan kozmetiklerdir (Şekil 2.17).

Oksidatif saç boyaları, kalıcı boyalar, yarı kalıcı boyalar ve saç açıcılar alkali pH'a sahiptirler ve kalıcılık arttıkça alkalilik özelliği de artmaktadır. Renk verici molekülün büyüklüğü, saçta uygulandığında neden olduğu şişirme etkisi ve kimyasalın alkalilik özelliği boyanın kortekse penetre olup olmayacağını ve ne kadar süre saçta kalacağını belirler (Baki, 2015).

p-fenilendiamin saç boyalarında kullanılan major içeriktir. Su, gliserin ve etanol gibi çözücüler renk maddelerini ve bağlayıcıları taşıma görevini yaparlar. Amonyum persülfat ve potasyum sülfat çok koyu renklerden çok açık renklere geçerken kullanılan hidrojen peroksitin gücünü arttırıcı maddelerdir. Saç ağartıcı etkinliğin artması için birlikte kullanılırlar. Nemlendirici ajanlar kuaternar bileşenler, proteinler ve emolyentlerdir ve saç boyalarının yapısına dahil olurlar.

Sürfaktanlar saç boyalarının stabilizasyonuna yardımcı olan ve boyama işlemi esnasında saçı ıslatmaya yarayan içeriklerdir. Aynı zamanda formülasyonun pH'ını dengelemek için tampon çözeltiler de kullanılabilir. Saç boyalarının uygulandığı bölgede sabit kalabilmesi için istenen viskoziteye ulaşmasını sağlamak amacıyla kıvam arttırıcılar da eklenebilir. Şelat yapıcılar, koruyucular ve antioksidanlar da klasik bir saç boyası formülasyonunda bulunan içeriklerdir.



Şekil 2.17. Boya çeşitleri ve saç tutunma mekanizmaları (Mitsui, 1993).

Geçici Boyalar

Büyük moleküllü oldukları için kortekse penetre olmazlar, saç ile oluşturdukları bağlar zayıftır bu sebeple yıkıldığında kolayca akar. (24) Geçici boya ajanları; azo bileşikler, trifenilmetan bazlı boyalar, indoaminler ve indofenoller içerir. (25) Geçici boyaların %15'i gri olan saçlar için kullanımı yeterlidir (26)

Yarı Kalıcı Boyalar

Genellikle saç kütikülüne kısmen penetre olabilen küçük molekül boyutundadırlar. %30'dan daha az gri saçlı olan kişiler için uygun boyalardır. Kına yarı kalıcı boya sınıfına dahil olur ve metalik tuzlarla kombine kullanımında farklı renk tonları yakalanabilir (Draleos 1991)

Progresif Saç Boyaları

Progresif saç boyaları yeni bir teknolojidir aşama aşama saç rengini koyulaştırarak etki ederler. Metalik saç boyalarıdır ve suda çözünen metal tuzları içerirler. Boyanın saç kütikülündeki sistein ile metal sülfid oluşturarak her uygulamada saçta birikmesiyle rengi koyulaştırarak etki etmektedir (Draleos, 2016).

Kalıcı Boyalar

Kalıcı boyalar en yaygın olarak kullanılan ve beyazları kapama gücü olarak en etkili olan boya çeşitleridir. Sadece saç rengini koyulaştırmak için değil tamamen değiştirmek için de kullanılabilirler. Kalıcı boyalar ren verici madde ve geliştiricien oluşan kit halinde satılmaktadır;

- Tint yani renk verici krem, losyon formunda amonyum ya da monoetanolamin türevleri içermektedir.
- Saç açıcı olarak hidrojen peroksit saç fiberinin içine işleyerek aromatik aminler ve fenollerle reaksiyona girerek melanin pigmentinin rengini açar.. %2 ile %6 konsantrasyonlarda jel, losyon vya likit şeklinde bulunur. Hidrojen peroksit saçın disülfid bağlarını yıkararak saç açma esnasında açığa çıkan kokuya neden olur.

Bu iki içerik karıştırılır ve hemen ardından saça uygulanır. Amonyum türevleri hidrojen peroksit ile oksitlenirler. Saça uygulandığında kütiküle penetre olarak irreversibl reaksiyona girerek kortekse penetre olurlar. Amonyum persülfat ve potasyum sülfat hidrojen peroksit çözeltisine eklenerek daha etkili şekilde saçın rengini açarlar.

2.8.3.4. Saç Şekillendiriciler

Saç şekillendirici kozmetikler polimer reçineler ve viskoz hümeaktan içeriği sayesinde saça uygulandıktan sonra sabit bir şekil kazandırır. Jel, spre, köpük ya da pat şeklinde formüle edilebilirler. İçeriklerinde klasik olarak hümektanlar, parafin ve silikon gibi likit yağlar, parfüm, koruyucu ve su bulunur.

Saç köpükleri ve Muslar

Saç köpükleri metal bir aerosol şişesinde konsantre halde bulunan sıvılaştırılmış gazlardan oluşur. Sprey püskürtüldüğünde atmosferdeki basınç sayesinde köpük formu meydana gelir (Mitsui, 1993) .

Saç Spreyleri

Saç spreleri itici gaz içeren aerosol formunda olabilir ya da saç mistleri gibi dağılmış süspansiyonlar şeklinde de bulunabilmektedir. Saç sprelerine saça sabit bir şekil vermeleri için film oluşturucu ajanlar eklenir. Film oluşturucular polivinil pirolidon, vinil asetat ve akrilik reçinelerdir. Silikon türevleri de parlaklık kazandırmak için formülasyona dahil olur. Saç mistlerindeki film oluşturucular etil alkol içerisinde çözündürölür ve uygulamadan sonra hemen kurur(Mitsui, 1993).

Jöleler

Jöle transparant jel yapısında preparatlardır. Şekil verici olarak polivinil pirolidon, poli vinil asetat ve reçine , yüksek oranda eklenen suda çözünen polimer türevleri

(karboksivinil polimer, metil sellüz), hümektanlar (1,3 butilen glikol, gliserin) formülasyonun ana bileşenleridir. Jel kıvamını korumak için viskozite arttırıcı polimerler de eklenir.

Şekil verici losyon

Reçine ve zamkların etil alkol ya da suda çözündürülmesi ile hazırlanırlar. Fırçaya uygulanarak saça şekil verirler.

Perma işlemi için kullanılan çözeltiler

Perma işlemi için saçtaki kimyasal bağlardan en önemlisi disülfür bağlarıdır. İşlem için kullanılan çözeltinin ana maddesi redüktör maddelerdir. Redüktör ajanlara örnek olarak tiyaglikolik asit disülfür bağlarını parçalayarak sistein açığa çıkarır.

2.8.3.5. Saç bakım yağları

Saç bakım yağları saçı besleyerek uzamasını sağlamak, parlaklığını arttırmak, saçı yumuşatmak ve yıpranmış görünümünü düzeltmek amacıyla çoğunlukla bitkisel kaynaklı olan kozmetiklerdir. Bitkisel yağlara örnek olarak; hindistan cevizi yağı, zeytin yağı, badem yağı, ayçiçek yağı saç için faydalı bulunmaktadır (Joshi ve Pawar, 2015).

Son zamanlarda kullanımı artan Cocos nucifera'dan elde edilen hindistan cevizi yağı saç yumuşatıcı ve nemlendirici özellikleri ile tek başına ya da kombinasyon halinde kullanılabilir. Aynı zamanda hindistan cevizi yağı kimyasal yapısından dolayı saç proteinlerine yüksek afinite gösterir ve hasarlı saçta protein kaybını azaltır (Rele ve Mohile, 2003).

Ayçiçek yağı kolay bulunabilen, ucuz ve güvenli olduğu için saç bakım ürünlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Zeytinyağı da ayçiçek yağı gibi nemlendirici özellikleri ile sıklıkla formülasyonlara girmektedir.

Amla yağı Emblica Officinalis bitkisinden elde edilen vitamin C ve mineral bakımından zengin bir ekstrattır. Bu sebeple saç kozmetiklerinde besleyici özellikte kullanılır. Prunus dulcisten elde edilen badem yağı ise saçı güçlendirir, besler ve yumuşatır (Sumit ve ark., 2012)

2.8.4. Ağız içi Mukozasına Uygulanan Kozmetikler

Ağız içi boşluğu dişler, tükürük bezleri, dil, ağız içi florası, bademcikler ve bukkal mukozadan oluşmaktadır. Bu bölgeye uygulanan kozmetikler diş patları, ağız içi suları temel hijyeni sağlamak üzere kullanılır.

Ağız içi hijyeninin yeteri kadar sağlanmadığı durumlarda diş, diş eti rahatsızlıkları meydana gelmektedir. Diş ve diş eti rahatsızlıkları plak ve tartar oluşumu, diş eti kanaması, diş hassasiyeti, kötü ağız kokusu, diş lekeleri şeklinde kendisini gösterir. Oral hijyenin düzenli olarak sağlanması periodontal hastalıklara yakalanma riskini ve bakteriyemiye azaltmaktadır (Lockhart ve ark., 2009).

Diş patları, tozları ve ağız banyoları temizleme amacıyla ağız içi mukozasına uygulanan kozmetiklerdir. Plak önleyici, beyazlatıcı veya diş hassasiyetini giderici gibi özel bakım amaçlı kullanılabilir. Bakteri plakları düzenli olarak temizlenmediğinde çürüklere ve diş eti rahatsızlıklarına neden olabilirler. Çürükler ise enamelde kalsiyum ve fosfat eksikliğine bağlı olarak demineralizasyon oluşumu sonucu açığa çıkmaktadır. Şeker tüketimi sonucu *Streptococcus mutans* bakterisinin artışı ile asit üretmesi demineralizasyona ve enamel hasara neden olur. Enamel hasar ise çürük şeklinde gözlemlenir. Enamelde asidik pH demineralizasyon, artan pH ise remineralizasyon şeklinde isimlendirilmektedir. Diş eti rahatsızlıkları diğer adıyla periodontal rahatsızlıklar diş destekleyen dokuların iltihaplanmasıdır. Literatürde periodontal rahatsızlıklar diyabet, osteoporozis, koroner kalp rahatsızlıkları gibi çoğu hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Martinez ve ark., 2014; Aljehani 2014; Humphrey ve ark., 2008) Dişte meydana gelen renk değişimleri çay, kahve, bazı ilaçlar (tetrasiklin), sigara gibi faktörlerden dolayı oluşmaktadır.

2.8.4.1. Diş Patları

Klasik bir diş patı formülasyonuna giren maddeler; mekanik aşındırıcılar, nemlendiriciler, bağlayıcılar, köpük oluşturmalar, koruyucular, tatlandırıcılar ve tedavi edici maddelerdir.

Mekanik aşındırıcılar (abrasivler) seçilirken sertlik derecesi, kimyasal geçimliliği, parçacık büyüklüğü ve şekli bir çok fizikokimyasal özellik incelenmektedir. Aksi takdirde abrasivler enamele, dentin ve diş etine zarar verebilir. Dentin ve enamelin mosh ölçeğine göre olan sertlik derecesinin altında olması idealdir. Abrasivlerin şekli ve parçacık büyüklüğü temizlik güçlerini de etkilenmektedir. İdeal olan aşındırıcı yuvarlak

şekilli ve çok büyük parçacık büyüklüğü olmamalıdır. Sodyum bikarbonat, hidrate silika, kalsiyum fosfat, dikalsiyum fosfat dihidrat, kalsiyum karbonat mekanik aşındırıcılara örnektir. Kalsiyum bazlı abrasivler sodyum florür içeren diş patlarında florürü azalttığı için kullanılmamalıdır (Baki ve ark., 2015). Jel formunda bulunan diş patlarında kullanılan abrasiv oranı daha yoğun olan pasta kıvamındakilere göre daha azdır.

Sodyum lauril sülfat gibi sürfaktanlar da köpük yapmak ve temizleyici olarak diş patları formülasyonuna eklenmektedir. Bağlayıcılar ya da kıvam arttırıcılar diş patına istenilen viskoziteyi kazandırır. Selüloz, aljinatlar, carbomer, poliakrilat örnek olarak verilebilir. Hümektanlar diş patının kurumaması için formülasyona dahil olur. Gliserin, sorbitol, propilen glikol hümektanlara örnektir. Koruyucular, su, tamponlayıcı ajanlar da klasik bir diş patı formülasyonundan bulunan içeriklerdir. Diş patına renk vermek amacıyla titanyum dioksit, silika ya da bazı organik pigment vericiler de eklenebilir. Diş patlarından ferahlatıcı hissi yaratmak için mentol sıklıkla kullanılır.

Diş patlar farklı birden çok kimyasal içerdiği için bitkisel ekstraktların tercih edildiği opsiyonlar da vardır. Bu amaçla papatya, ekinezya, kekik, kalendula, propolis, yeşil çay gibi bitkilerin yağları ya da ekstratları antiseptik, anti-enflamatuar ve antibakteriyel özellikleri ile formülasyona eklenir (Barel ve ark., 2015; Bauman L. 2007).

Florun, çürükten korunmadan diş dokusuna ve plak oluşumuna çok önemli etkileri mevcuttur (Buzalaf ve ark., 2011). Florür içeren diş patları pazarın %95'ini oluşturmaktadır. Florür diş yüzeyindeki apatit kristalleri ile etkileşime geçip demineralizasyonu yavaşlatır ve oluşan florhidroksiapatit remineralizasyonu artırır. Florun çürükten koruyucu etkisi, minde remineralizasyon gerçekleştirmesi ve bakteri metabolizmasını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir (Featherstone ,2000). Türk Diş Hekimleri Birliği florür kullanımını önerilen dozlarda ağız içi sağlığını korumak için önermektedir (TDB, Florür durum raporu).

Diş patlarındaki aktif içerikler dental problemlerin önlenmesinde ve tedavisinde ekstra fayda sağlarlar. Florür içermeyen diş patlarında kalsiyum, fosfatlar ve metaller (çinko, demir, aliminyum vs.) eklenerek çürüğe karşı koruyucu etkinlik sağlanmaktadır.

Anti-plak ve anti-gingivit amacıyla diş patlarına en çok tirklosan ve stannous fluorid kullanılmaktadır. Bu iki ajan antibakteriyel etkileri sayesinde plak oluşumunu engellemektedirler. Hassasiyet giderici aktif içerikler; diş yüzeyini ve gingival marjini dentin geçirgenliğini azaltarak koruyamayı hedefler. Potasyum nitrat, potasyum klorid,

potasyum sitrat gibi potasyum türevleri diş sinir uçlarını desentize eder. Tartar önleyici ajanlar ise kristal büyüme inhibitörleri olarak da bilinmektedir, mineralizasyonu kontrol ederler. Pirofosfatlar, (tetra sodyum pirofosfat (TSPP) Tetrapotasyum pirofosfat) , çinko tuzları ve kopolimerler örnektir.

Beyazlatıcı ajanlar ağartma yaparak ya da ağartma yapmadan diş yüzeyindeki lekeleri temizler. Ağartma yapmadan beyazlatan aktif içeirkler abrasivlerdir ve yüzeyel strainlerden diş temizler. Ağartma yapan içerik ise peroksitlerdir (hidrojen peroksit, karbomit peroksit) ve daha derinlemesine beyazlatma sağlarlar.

Kötü kokuyu maskelemek amacıyla da çinko, tirklosan ve stannous fluoride antibakteriyel etkinlikleri sebebiyle kokuya sebep olan bakterileri ortamdan uzaklaştırarak etki sağlarlar.

2.8.4.2. Ağız Suları

Ağız suları genellikle esansiyel yağlar, kokular ve aktif içeirklerle kombine edilmiş hidroalkolik çözeltileridir. Diş patları gibi antibakteriyel aktif içeriklerle plak ve tartar oluşumu, kötü koku ve diş hasarlarına karşı koruma ve ekstra fayda vermek hedeflenir. Alkol çözücüsü, hümektan, sürfaktan, koku vericiler, astrenjanlar, tatlandırıcılar ve renk vericiler formülasyonunda kullanılmaktadır.

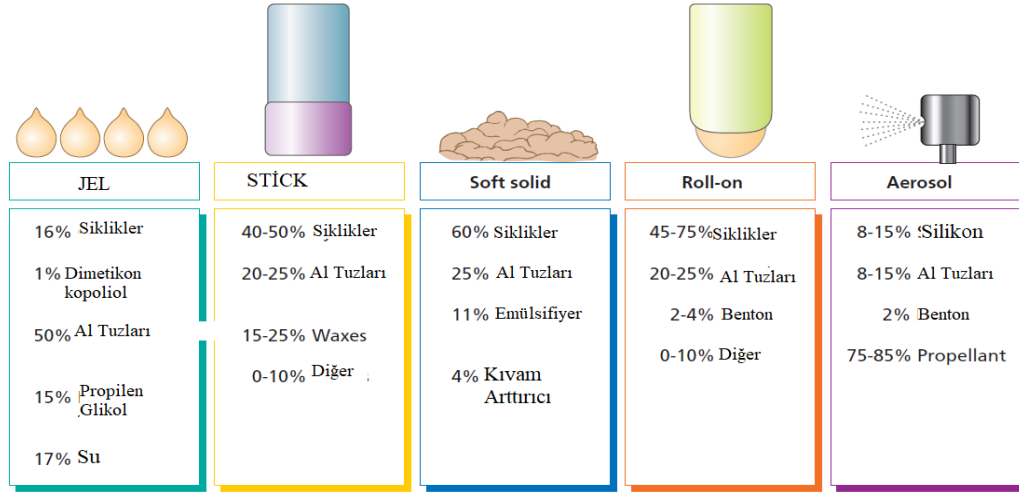
2.8.5. Ter Bezlerine Uygulanan Kozmetikler

Derinin fizyolojisinde anlatıldığı gibi epokrin ve apokrin ter bezleri dermiste bulunan ve otonom sinir sistemi ile sıvı üreten dokulardır. Bu bezlerden salgılanan sıvılar başta kokusuz olsa da bakteriyel üreme ile istenmeyen kokular açığa çıkar. Deodorantlar antibakteriyel ve parfüm içerikleriyle bu kokuyu maskelerken, antiperspiranlar alimunyum tuzları ile terlemeyi önleme mekanizmasıyla etki ederler.

Deodoranlar aerosol, sprey ya da roll-on formunda olan ve antimikrobiyal içerikleri sayesinde kötü kokudan sorumlu olan bakterileri öldürerek istenmeyen kokuyu engelleyerek etki ederler (Şekil 2.18). Antimikrobiyal olarak triklosan ve triklosan türevleri kullanılmaktadır (Schamper T., 1991) .

Aerosol formundaki deodorantlar sık kullanılsa da kloroflorakarbon propellantlerin ozon tabakasında incelmeye neden olan faktörlerden olmasıyla farklı seçenekler tercih edilmeye başlanmıştır (Coldiron B.M, 1992). Aerosoller yerine katı formda ya da roll-on deodorantlar tercih edilebilir.

Antiperspiranlar ise ekrin ter bezlerinin uçlarının tıkanması yolu ile terlemeyi engellerler. Aliminyum tuzları antiperspiranların ana maddesidir. Alüminyum tuzları terleme kanallarında blokaj yaparak terin *acrosyringium*'a (koltukaltı yüzeyine) çıkmasını engeller (Williams ve ark.,1987).



JEL	STICK	Soft solid	Roll-on	Aerosol
16% Siklikler	40-50% Siklikler	60% Siklikler	45-75% Siklikler	8-15% Silikon
1% Dimetikon kopolioi	20-25% Al Tuzları	25% Al Tuzları	20-25% Al Tuzları	8-15% Al Tuzları
50% Al Tuzları	15-25% Waxes	11% Emülsifiyer	2-4% Benton	2% Benton
15% Propilen Glikol	0-10% Diğer	4% Kıvam Arttırıcı	0-10% Diğer	75-85% Propellant
17% Su				

Şekil 2.18. Antiperspiran preparatlar ve içerikleri (Draeos, 2016).

2.8.6. Tırnaklara Uygulanan Kozmetik Preparatlar

Tırnak cilaları, tırnak güçlendirici çözeltiler, akrilik jel tırnak uzantıları, kütikül ve oje temizleyiciler tırnağa uygulanan kozmetik preparatlardır.

Tırnak cilaları film yapıcılar, plastikleştirici ajanlar, çözücüler ve pigmentlerden oluşur. Tırnakta istenmeyen lekeleri kamufle etmek ve dekoratif bir görüntü oluşturmak amacıyla uygulanırlar. Formülasyonunda film yapıcı olarak nitroselüloz ya da resin türevleri, plastikleştirici olarak dibutil ftalat, pigmentler ve uygun bir çözücü bulunur.

Akrilik jel tırnaklar özel bir teknik ile akrilik monomer ve polimerlerin jelimsi bir tabaka oluşturması ile uygulanır. Tırnağa uygulandıktan sonra sertleşir ve katı bir yapı oluşturur.

Kütikül uzaklaştırıcı ajanlar kütikülü yumuşatarak manikür için deriden ayrılmaya uygun hale getirir. İçeriğinde potasyum hidroksit ya da sodyum hidroksit ayrıca hümektanlar bulunur.

Aseton tırnak cilalarını tırnaktan sökmek için pamuğa uygulanan bir kozmetiktir. Aseton, butil asetat veya etil asetat ana bileşendir ayrıca formülasyona nemlendiriciler ya da koku maddeleri de eklenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma farklı üniversitelerin ve merkezlerin kütüphaneleri ile internet ortamından çevrimiçi kaynak taraması yapılarak konu ile alakalı toplanan bilgilerin derlenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın yürütülebilmesi için yararlanılan başlıca kütüphaneler:

- İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Kütüphanesi
- İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet Kütüphanesi
- İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kütüphanesi
- Marmara Üniversitesi Merkez Kütüphanesi
- Boğaziçi Üniversitesi Kütüphanesi

Araştırmada kozmetik ve kozmesötikler ile alakalı teorik bilgiler derlenerek, ülkemiz ve dünyada bu ürünlerin neden olduğu yan etkilerin takibine dayanan sistemler ve kozmetovijilans çalışmaları irdelenmiştir. Bu amaçla yararlanılan bilimsel çalışmalar, kitaplar ve erişilen internet siteleri “Kaynaklar” bölümünde yer almaktadır.

4. BULGULAR

Kozmetiklerde Sıklıkla Yan Etkilere Neden Olan Etkin ve Yardımcı Maddeler

4.1. Sodyum Lauril Sülfat

Sodyum lauril sülfat hijyen ürünlerinde kullanılan anyonik bir sürfaktandır. Deri ve gözlerde iritasyona neden olan güçlü bir iritandır. Kozmetik ürünlerde %1-50 oranında bulunabilmektedir. Aynı zamanda sodyum lauril sülfat *Stratum corneum*'dan ve saç kökünden absorbe olabilmektedir (Faucher ve Goddar, 1978). TEWL ile bariyer fonksiyonlarda hasar meydana gelir ve iritan kontakt dermatit oluşur. Sodyum lauril sülfat transepidermal su kaybına neden olan ve iritan özellik gösteren güçlü bir sürfaktandır. Neden olduğu iritasyon derinin doğal rejenerasyon sürecinde iyileşebilmektedir. %2 oranında sodyum lauril sülfat içeren bir ürünün yama testi ile 1 hafta sonunda tüm deneklerde TEWL oranında ciddi artış gözlenmiştir (Freeman ve Maibach, 1988). Sodyum lauril sülfat, kokobetain, polisorbat 60 ve sodyum lauratın değerlendirildiği başka bir çalışmada en yüksek su kaybına sodyum lauril sülfat uygulanan alanın uğradığı gözlemlenmiştir (Valk ve ark., 1984). Benzer şekilde sodyum lauril sülfat, sodyum lauril eter sülfat ve alkil poliglukozitin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada sodyum lauril sülfatın en güçlü iritasyona ve en yüksek TEWL'a neden olduğu, en güvenli maddenin ise alkil poliglukozit olduğu saptanmıştır (Löffler ve Happle, 2003).

Sodyum lauril sülfat içeren diş patlarına ilişkin ağız içi mukozasında meydana gelen farklı iritasyon reaksiyonları rapor edilmiştir. Bir vakada 20 yaşında bir kadında sodyum lauril sülfat içeren diş patı kullanımına bağlı ağız içi mukozasında soyulma meydana geldiği bildirilmiştir (Shamim ve Hisham, 2020). Beş adet diş patının toksisitesinin *in vivo* değerlendirildiği başka bir çalışmada hücre canlılığı testi (cell metabolic activity test, MTT) yapılmış, doku morfolojisi (LM and TEM) değerlendirilmiş ve IL-1 α seviyeleri ölçülmüştür. Sodyum lauril sülfat içeren patlarda araştırılan değerlerin önemli ölçüde etkilenmiş olduğu bulunmuş ve sodyum lauril sülfatın toksisiteye neden olduğu görülmüştür (Vannet ve ark., 2015).

Cosmetic Ingredient Review'in en son yaptığı güvenlik değerlendirme paneline göre sodyum lauril sülfat çoğu bebek şampuanlarında %10, diğer bebek ürünlerinde %5-25, banyo toplarında %6-24, parfüm karışımlarında %18, şampuanlarda %11-50, saç boyalarında %3-10, duş jellerinde %2-47 ve deri temizleyicilerinde %0.6-25 arası

oranında bulunmaktadır. Sodyum lauril sülfat gibi sürfaktanların iritan özelliklerinin konsantrasyona bağlı olarak arttığı da unutmamalıdır.

Sodyum lauril sülfatin sıçanlarda yapılan deneylere göre akut dermal LD50 değeri 3900 mg/m³'tür, NOAEL değeri ise (hepatoksisite için) 100 mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır(Bondi ve ark., 2020).

IARC, USEPA ve AB sodyum lauril sülfatı kanserojen olarak sınıflandırmamıştır. IARC tarafından 1,4-dioksan karsinojenik madde olarak değerlendirilmektedir. 1,4-dioksan kozmetiklerin üretimi esnasında açığa çıkabilen bir maddedir. Sodyum lauril sülfatin sodyum lauril eter sülfata dönüştürülmesi esnasında meydana gelebilmektedir ve bu amaçla kozmetiklerde 1,4-dioksan analiz testi yapılmaktadır. Üretim esnasında sodyum lauril sülfatin etoksilasyonu işlemi yapılıyorsa kontaminasyon olmaması için özellikle dikkat edilmedir (Bondi, 2020).

Sodyum lauril sülfat genellikle temizleme ürünlerinde bulunduğu için insan derisi ile teması birkaç dakikayı geçmemektedir. Güvenlik profili değerlendirilirken yapılan çoğu çalışmada yama testleri ile deneklerin 24 saat süreyle sodyum lauril sülfata maruz bırakılması ile verilerin elde edildiği de unutulmamalıdır. Sodyum lauril sülfat içeren kozmetik ürünlerin formülasyonu iritan özelliğinin şiddetini değiştirebilmektedir. Doğru bir formülasyon için diğer noniyonik sürfaktanlarla birlikte formüle edilmelidir.

4.2. Paraben

Parabenler p-hidroksibenzoik asit esterleri olup, kozmetiklere koruyucu olarak eklenmektedir. Kozmetik endüstrisinde parabenlerin metil, etil, propil, ve butil türevleri kullanılmaktadır. Zincir uzunluğu arttıkça antimikrobiyal özellikleri de artmaktadır.

Parabenler deriden absorbe olduktan sonra esterazlar ile metabolize olur ve kanda genellikle metabolitleri görülmektedir. Parabenlerin zincir uzunluğu absorpsiyonu ile ters orantılı olarak değişmektedir. Parabenler idrar ile vücuttan atılmaktadır. Serum konsantrasyonları intravenöz uygulandığında bile çok hızlı bir şekilde düşmektedir. Parabenler 22000'den fazla sayıda kozmetik üründe kullanılmaktadır (Final Amended Report of Parabens, 2008). Aynı rapora göre yetişkinlerde günlük 17.76 g ve bebeklerde ise 378 mg paraben içeren kozmetik ürün kullanımının olduğu bildirilmiştir.

AB Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi'nin yaptığı risk değerlendirmesine göre metilparaben ve etilparaben kozmetiklerde %0.4 oranına kadar güvenle

kullanılabilmektedir. Ancak propilparaben, isopropilparaben, butilparaben ve isobutilparaben için veriler yetersiz bulunmuştur. Aynı şekilde metil ve etilparaben için ADI değeri 10 mg/kg vücut ağırlığı/gün iken diğer parabenler için bu değer belirsizdir (Final Amended Report of Parabens, 2008).

Ülkemizde kozmetik yönetmeliğinde metilparaben ve etilparabeninin tek başına %0.4'e, ester karışımları için ise %0.8'e kadar kullanımına izni vardır. Butilparaben ve propilparaben için tek başına kullanımda %0.14'ü geçmeyecek şekilde karışım halinde iken %0.8'e müsaade edilmektedir. Avrupa Komisyonu'nun 1003/2014 ve 1004/2014 sayılı direktiflerinin yayınlanmasından sonra 2015 yılında Türk Kozmetik Yönetmeliği'nde yapılan değişiklik ile de propilparaben ve butilparabenin 3 yaş altı çocukların perianal bölgesinde kullanılan durulanmayan ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır (Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen Koruyuculara İlişkin Kılavuz, 2015)

Östrojenik etkileri

17-beta-estradiol ERalfa (östrojen reseptörü alfa) ve ERbeta (östrojen reseptörü beta) reseptörlerine bağlanarak hücrede östrojenik cevaplara neden olmaktadır. Ligand bağımlı transkripsiyon sonucu DNA'da ERE gen ekspresyonu meydana gelir (Hihi ve ark., 1999). ER alfaya bağlanma gücü, parabenlerin alkil zincir uzunluğu ile birlikte artmaktadır (Routledge ve ark., 1998). İsobutilparaben en östrojenik paraben türevidir ve MCF insan meme kanser hücrelerinin sitosolik ER alfa reseptörüne bağlı 100.000 kat molar büyüklüğe sahip olan (3H) estradiol ile %81 oranında yer değiştirebilmiştir (Darbre ve ark., 2002).

Parabenlerin ve metabolitlerinin (PHBA) östrojenik aktivitesi ile ilgili yapılan 25 çalışmadan 24'ü pozitif çıkmıştır, dolayısıyla östrojen-mimetik koruyucular olduğu bilim dünyası tarafından kabul edilmektedir (Boberg ve ark., 2010; Harvey ve Darbre; 2008) Parabenlerin östrojenik aktiviteleri ester zincir uzunluğu ile doğru orantılı olarak artmaktadır [Byford ve ark., 2002, Routledge ve ark., 1998) Ayrıca metabolitleri olan PHBA da östrojenik aktivite göstermektedir (Lemini ve ark. 2003; Pugazhendhi ve ark., 2005). Paraben türevleri yüksek dozlarda östrojenik etkiye neden oldukları için zayıf östrojen olarak sınıflandırılmaktadır ve östrojenik etkinlik alkil zincir uzunluğu arttıkça artmaktadır (Darbre ve ark., 2003).

Östrojen ER alfa ve ER beta reseptörlerine bağlanarak DNA’da östrojenik cevabın oluşmasına böylece gen ekspresyonunu indüklemiş olur. ER alfa reseptörü memelilerde ve uterin dokuda yüksek oranda bulunmaktadır ve meme kanseri pozitif vakalarda önemli olan reseptördür. ER beta ise üreme dışı dokularda östrojenik aktiviteyi düzenleyebilir ve bu dokularda bol miktarda bulunur (Harvey ve Darbre; 2008).

MCF7 insan meme kanseri hücre kültürleri östrojenik aktivite gösteren kimyasalların hücre büyüme cevabı oluşturup oluşturmadıklarını anlamamıza ve ölçümlememize yaramaktadır. Bununla birlikte olgunlaşmamış deneklerde uterin ağırlığındaki artışı ölçümlemek de bir diğer östrojenik aktivite indikatörü olmaktadır.

Çevresel östrojenler metabolik enzimler ile etkileşime girerek endokrin bozucu etkilere neden olabilmektedir. Fizyolojik östrojenlerin sentezlenmesinden sorumlu bu enzimlere örnek olarak sulfotransferazlar verilebilir. 2007 yılında Prusakiewicz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parabenlerin sulfotransferazları inhibe edebildiği bulunmuştur. Sülfotransferaz enzimleri (SULT) ile sülfat konjugasyonunun katalizlenmesi ile serbest östrojenlerin modifikasyonunu sağlamaktadır. Çevresel östrojenler endokrin bozucu etkilerini SULT enzimini inhibe ederek göstermektedir (Prusakiewicz ve ark., 2007). İnhibisyon sonucu estradiol ve estron sülfatlanamaz ve dolaşımdaki östrojenik etkinlik artar. Parabenler hem direkt olarak östrojenik reseptörler ile etkileşerek hem de indirekt olarak estradiol seviyesini artırarak östrojen-mimetik etki gösterir.

SULT enzimine ek olarak Van Meeuwen ve ark. parabenlerin ve PHBA’nın arasında bulunduğu birçok kozmetik içerikte östrojenik ve aromataz inhibitörü etkilerini çalışmıştır. PHBA değil ama parabenler östrojenik etkinlik göstermiş ve aromataz aktivitesini inhibe edici bulunmuştur (Van Meeuwen ve ark, 2008). Aromataz enzimleri androjenlerin östrojenleri dönüşümünden sorumludur. İnhibisyonu olduğunda tersi etki ederek anti-östrojenik etkiye neden olurlar.

Erkek üreme sistemi üzerine etkileri

Bir çalışmada erkek fareler 4 gruba ayrılarak, bu gruplardan 3’üne %0.01, %0.10 ve %1.00 oranlarda propil paraben içeren diyet uygulanmış, 4. grup mukayese yapabilmek için boş grubu olarak kabul edilmiştir. Farelerin üreme sistemi üzerinde parabenlerin yan etkileri gözlenmiştir (Oishi, 2002). Dört hafta sonra farelerden testisleri, prostatları, skrotumları, seminal keseleri ve preputiyal bezleri çıkarılarak tartılmıştır.

Testislerdeki sperm üretimi ve etkinliği propil paraben alan tüm gruplarda önemli derecede azalmıştır. En yüksek dozu alan grupta serum testosteron seviyesi büyük oranda azalmıştır. Çalışma sonucu propilparabenin LOAEL değeri 10 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır ancak NOAEL değeri tanımlanmamıştır.

Erkek fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada n-butilparaben 0.150, 300 ve 600 mg/kg/gün dozlarda subkütan yolla uygulanmıştır. Doz artışı ile prostat ağırlığında artış, anormal sperm morfolojisi ve üreme organlarının histopatolojisinde önemli farklılaşmalar tespit edilmiştir. Sonuç olarak n-butilparabenin hayvanlarda üreme sisteminde toksik etkilere neden olabileceğinin bildirilmiştir (Garcia ve ark., 2017).

Butil parabenin Leydig hücrelerinin sayısını önemli ölçüde arttırdığı da bildirilmiştir (Guerra ve ark., 2016). Hamile Wistar albino sıçanlara subkütan yoldan 10, 100 ve 200 mg/kg konsantrasyonda n-butilparaben uygulanmış, 200mg/kg konsantrasyonda yapılan uygulamanın kanda FSH, LH ve testosteron seviyesinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Sperm hareketliliği 10 mg/kg dozda bozulmuş, sperm başlarında anormaliteler tüm dozlarda gözlenmiştir. Butilparabenin testis yapısını ve fonksiyonunu bozduğu ve sperm kalitesini etkilediği de bildirilmiştir.

Meme kanseri

Yapılan bir çok çalışma östrojenik özellik gösteren paraben türevlerinin meme kanseri sıklığını arttıran risk faktörü olduğunu belirtmektedir (Tablo 4.1) (Darbre, 2001; Darbre, 2003; Harvey and Darbre, 2004). Meme kanserinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde östrojenin önemli bir rol oynadığı klinik ve deneysel çalışmalar ile onaylanmıştır (Miller, 1996; Lonning, 2004).

Meme kanseri en çok memenin üst dış kısmında görülmektedir (Haagensen ve ark., 1971). Darbre bu durumun sebebinin koltuk altı kozmetiklerinin bu bölgeye yakın uygulanıyor olması olarak yorumlamıştır (2003). Her gün uygulanan bu kozmetiklerin durulanmaması uzun süreli maruz kalınmaya neden olmaktadır. Deriden penetre olan ksenoöstrojenler kan ve lenf yolu ile meme kanseri oluşumu için önemli risk faktörleri haline gelmişlerdir.

Meme kanseri teşhisi konulmuş 473 kadında koltukaltına uygulanan kozmetiklerin kullanım alışkanlıkları hakkında bir çalışma yapılmıştır (McGrath, 2003).

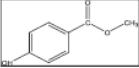
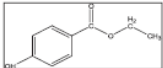
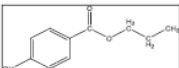
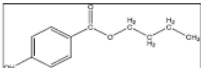
Bu çalışmada erken yaşta antiperspiran ve koltukaltına uygulanan diğer kozmetiklerin meme kanserine riskini arttırdığı bulunmuştur

MCF7 meme kanseri hücrelerinde etilparaben, metilparaben, n-butilparaben ve n-propilparabenin östrojenik aktivitesini incelenmiştir (Byrford ve ark., 2002). Parabenlerin östrojenik aktivite gösterdiği ve 10^{-6} M'den daha yüksek konsantrasyonlarda östrojen düzenleyici gen ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da aynı sonuca varılmış, ayrıca isobutilparabenin progesteron gen ekspresyonunu arttırdığı da rapor edilmiştir (Okubo ve ark.,2001).

Yirmi meme kanseri vakasında tümör dokusunda yapılan analiz sonucunda ortalama 20.6 ± 4.2 ng/g paraben bulunmuştur (Darbre ve ark., 2004). Farklı paraben türevleri dikkate alınarak yapılan bu çalışmada tüm paraben miktarının %62'sinin metilparaben olduğu tespit edilmiştir.

Bir çalışmada 160 meme kanseri dokusunda bulunan paraben konsantrasyonları %27'sinde LOEL değerinden fazla veya eşit bulunurken %40'ında NOEL değerinden fazla bulunmuştur (Charles ve ark., 2013). Parabenlerin tek ya da kombine halde *in vitro* meme dokusunda MCF7 hücre profilerasyonunu stimüle edecek düzeyde bulunduğu aynı çalışmada gösterilmiştir.

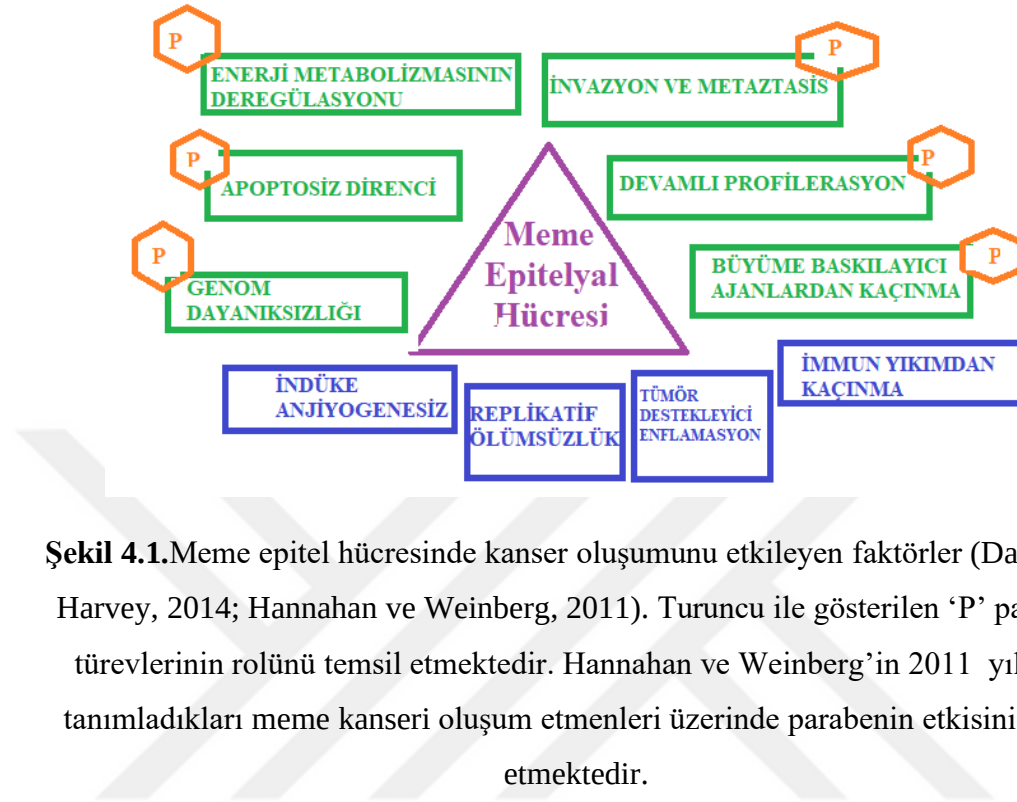
Tablo 4.1. Parabenlerin meme kanseri hücrelerinin östrojenik reseptörlerine bağlanma afinitelerinin karşılaştırılması ve profilerasyon etkinlikleri (Darbre, 2014).

Paraben	CAS no.	Kimyasal Yapısı	Meme kanser hücrelerinin östrojen resptörlerine bağlanma dereceleri	MCF-7 meme kanser hücrelerinin profilerasyonunu stimüle etme etkinliği	
			3H-östradiolün %50 inhibisyonu için gerekli molar konsantrasyonu	17beta-östradiolün %50'lik cevap oluşturmaları için gerekli molar konsantrasyon	Etkinin görülmeye başlandığı en düşük konsantrasyon
Metilparaben	99-76-3		3 000 000 ×	1×10^{-4}	6×10^{-5}
Etilparaben	120-47-8		500 000 ×	1×10^{-5}	2×10^{-6}
Propilparaben	94-13-13		300 000 ×	2×10^{-6}	8×10^{-7}
Bütilparaben	94-26-8		100 000 ×	2×10^{-6}	7×10^{-7}

Parabenlerin östrojenik aktiviteleri ve kanser hücrelerinde östrojen ile ilgili cevaplar oluşturmaları dışında son yıllarda yapılan çalışmalarda meme kanseri oluşumunda yeni etkileri de araştırılmaktadır. Yirmi hafta boyunca MCF7, T47D, ZR751 meme kanseri hücre kültürleri 10^{-8} M 17 β -östradiol, $1-5 \times 10^{-4}$ M metilparaben, 10^{-5} M n-propilparaben ve 10^{-5} M n-butilparaben ile muamele edilmiş, muamele süresinin uzaması ile parabenlerin hücrelerin yayılma ve göçe eğilimini arttırdığı gözlenmiştir (Khanna ve ark., 2014). Bu çalışma parabenlerin metastaza etkisinin araştırıldığı ilk *in vitro* çalışmadır.

Parabenlerin farklı birçok yolak üzerinden meme kanserinin gelişimine katkı sağladığını ortaya konmuştur (Şekil 4.1) (Khanna ve ark., 2014). Bir çalışmada paraben türevlerinin tamoksifen uygulanan meme kanseri hücrelerine farklı yollarla etki ettiği rapor edilmiştir (Darbre ve Harvey, 2014). Sürekli vücuda alınmaları durumunda parabenlerin östrojenik aktivite gösterdiği, meme kanseri hücrelerinde profilerasyonu stimüle ettiği ve kanserli hücrelerde belli konsantrasyonlarda bulundukları bildirilmiştir. Parabenler ayrıca meme kanseri hücrelerinin tamoksifen ile baskılanmasını inhibe edebilmektedir (Goodson ve ark., 2011). 10 nM- 1 μ M aralığında parabenler yüksek riskli donör meme epitel hücrelerinde doza bağlı olarak apoptozisi önleyebilmektedir (Barr ve

ark., 2012). Uzun süre paraben alımının meme kanser hücrelerinin yayılma hızında artışa, diğer bir ifadeyle metastazı tetiklediği de bildirilmiştir (Khanna ve ark., 2014).



Şekil 4.1.Meme epitel hücresinde kanser oluşumunu etkileyen faktörler (Darbre ve Harvey, 2014; Hannahan ve Weinberg, 2011). Turuncu ile gösterilen ‘P’ paraben türevlerinin rolünü temsil etmektedir. Hannahan ve Weinberg’in 2011 yılında tanımladıkları meme kanseri oluşum etmenleri üzerinde parabenin etkisini ifade etmektedir.

4.3. Triklosan

Triklosan kozmetiklerde kullanılan geniş spektrumlu antimikrobiyal maddedir. Sabun, diş patı, antiseptik, deterjan, deodorant ve kremlerde kullanılmaktadır. AB Kozmetik Regülasyonu (1223/2009/EC) kozmetik ürünlerde triklosanın %0.3 oranına kadar koruyucu olarak kullanımını onaylamaktadır. Avrupa Komisyonu, Tüketici Güvenliği Komitesi’nin (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS) 2011 tarihli son değerlendirmesinde triklosanın kozmetik ürünlerde kullanımının güvenli ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Diş patları, el sabunu, banyo/duş ürünleri, sprey olmayan deodorantlar, yüz pudraları ve leke kapatıcıları ile tırnak bakım ürünleri için uygun kullanım limitleri %0.3 ve ağız bakım suları için ise %0.2 olarak belirlenmiştir.

Türkiye’de de Triklosan kullanımına ilişkin esaslar 23.05.2015 tarihli ve 25823 numaralı Resmi Gazete’de yayımlanan “Kozmetik Yönetmeliği”nin ilgili eklerinde belirtilmiştir. Kozmetik ürünler için koruyucu olarak kullanılan triklosanın ürün içinde maksimum %0.3 oranında kullanılmasına izin verilmektedir.

Triklosan diş patlarında %0.3 oranında kullanılabilir. Her uygulamada 1-2 g diş patı kullanılır ve bunun %5 ve %40 arasında değişen oranlarda yutulmaktadır (Barnhart ve ark., 1974; Baxter, 1980). Her gargara suyu 1.3 g diş patına karşılık gelir ve daha yüksek miktarda yutulduğu düşünülmektedir. Oral yoldan uygulanan triklosan gastrointestinal kanaldan hızlıca absorbe olur ve uygulamadan 3 saat sonra en yüksek kan konsantrasyonuna (Cmax) ulaşmaktadır. Yüksek lipit çözünürlüğü ile dokularda birikim ve yayılma özelliği yüksektir (Sandborg-Englund ve ark., 2006). Günde 2 kez 30 sn süre ile 15 mL %0.03 triklosan içeren ağız suyu uygulaması sonrası plazmada 0.26–0.33 µM (Lin 2000) triklosana rastlanmıştır. Aynı çalışmada %4-13 oranında triklosanın ise oral mukozada tutulduğu gösterilmiştir (Lin, 2000). Hamsterlar ile yapılan bir çalışmada triklosanın NOAEL değeri 75 mg/kg olarak hesaplanmıştır (J. R. Plautz, Ciba Specialty Chemicals, Basel, Switzerland, personal communication, 2007). Kişisel bakım ürünlerinden triklosanın absorpsiyonu ile anne sütü, plasma, idrar ve çeşitli dokulara geçtiği saptanmıştır (Berlin ve ark., 2002; Allmyr ve ark., 2008). ABD’de 2003 ve 2004 yılları arasında farklı gelir ve kültür gruplarından toplanan 2.517 idrar örneğinin %74.6’sında triklosan ve metabolitleri bulunmuştur (Calafat ve ark., 2008). 2002 ve 2003 yılları ile 2004 ve 2005 yılları arasında Avustralya’da yapılan bir çalışmada deneklerden toplanan serum örneklerindeki triklosan türevlerinin hem kadın hem erkeklerde yüksek seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir (Allmyr ve ark., 2008). İsveçli 36 kadından alınan plazma ve süt örneklerinde kişisel bakım ürünlerinin kullanımına bağlı olarak triklosan ve metabolitlerine rastlanmıştır. Bu çalışmada 9 annenin triklosan içeren diş patı ve sabun kullandığı bilinmekteydi ve triklosanın anne sütüne geçmesi nedeniyle bebeklerin de bu maddeye maruz kaldığı rapor edilmiştir (Allmyr ve ark., 2006). 2001 yılında Perencevich ve arkadaşları sabunlarda triklosan ve triklokarban içeriğini tayin etmiştir. Sıvı sabunların %76’sında, katı sabunların %29’unda ve tüm sabunların %45’inde triklosan bulunmuştur (Perencevich ve ark., 2001).

%2 konsantrasyonda triklosan içeren hidrofobik bir kremin dermal absorpsiyonu %10’a yakındır (Queckenberg ve ar., 2010). Uygulamadan 12 saat sonra duş alınarak krem vücuttan uzaklaştırılmış ve uygulanan dozun %4.9’u 48 saat sonra idrar ile atılmıştır. Aynı çalışmada güvenlik değerlendirmesi yapılmış ve sistemik dolaşıma geçen triklosan, hesaplanmış olan NOAEL değerinin 890 kat daha altında bulunmuştur (Queckenberg ve ar., 2010).

Triklosan 11 deneğin sadece birinin beyin dokusunda bulunurken en yüksek oranda karaciğerde saptanmıştır (Geens ve ark., 2012).

Triklosan içeren kozmetik ürün uygulaması sonrası maddenin ne kadarının absorbe edildiğini bulmak için Wheatherly ve Goose önceden yapılan çalışmalardan yola çıkarak hesaplamalar yapmıştır. Buna göre, 1 saat boyunca 7 µL 64.5 mM triklosana maruz kalmış insan derisinden triklosanın %3'ünün deriden absorbe edildiği tespit edilmiştir (Moss, Howes and Williams 2000). Bu çalışmadan yola çıkarak $1.4 * 10^{-8}$ mol triklosanın absorbe olduğu hesaplanmıştır ($64.5 * 0.03 * 7 * 10^{-6} = 1.4 * 10^{-8}$). Çalışmada kullanılan deri biyopsilerinde yaklaşık olarak ne kadar hücre bulunduğu ve hücrelerin protein yüzdelerini (%20) hesaba katarak deneyin yapıldığı alanın toplam 2.4 nmol triklosan/mg protein'e maruz kaldığını hesaplamıştır (Wheatherly ve Gosse, 2017). Wheatherly ve Gosse normal bir kozmetik ürünün 64.5 Mm yerine 10 m M triklosan içerdiğini belirterek bu durumda triklosan içeren kozmetik ürün uygulaması ardından yaklaşık 0.4 nmol triklosan/mg doku proteini bulunacağını belirtmişlerdir (Wheatherly ve Gosse, 2017). Aynı şekilde başka çalışmalardaki penetrasyon miktarları hesaplanarak dokulara absorbe olan triklosan miktarının 0.4- 64 nmol triklosan/mg doku proteini olduğu hesaplanmıştır ve bu değerlerin hücresel düzeyde advers reaksiyon oluşturmak için yeterli olduğu belirtilmiştir (Wheatherly ve Gosse, 2017).

Endokrin Bozucu Etki

WHO ve UNEP triklosanı potansiyel endokrin bozucu kimyasal madde olarak değerlendirmektedir (WHO-UNEP, 2012).

Östrojenlerin çevreye olan etkilerini tayin etmek üzere erkek pirinç balığının kullanıldığı bir çalışmada balıklarda vitellogellin ekspresyonu başlıca belirleyici faktör olarak kabul edilmiştir. Balıklar 21 gün boyunca 20, 100 ve 200 mg/L triklosana maruz bırakıldıktan sonra hepatik vitellogenide önemli artışlar görülmüştür (Ishibashi et al., 2004). Başka bir çalışmada pirinç balıkları 14 gün boyunca 1,10,100 mg/L triklosan ve 1mg / 117-b-estradiol'e maruz bırakmıştır. Balıkların seksüel faaliyetlerinde hiçbir değişiklik gözlenmemiş, bunun nedeninin uygulanan triklosan ve östrojen dozunun düşük olduğu kanaatine varılmıştır (Foran et al., 2000).

Otuzbeş gün boyunca erkek mosquito balıkları 29, 57.9, 101.3 mg/L triklosana maruz bırakılarak etkileri gözlenmiştir. (Raut and Angus, 2010). En yüksek dozda sperm sayısında önemli ölçüde azalma ve hepatosomatik indeks ile vitellogellin mRNA

ekspresyonunda ciddi artış tespit edilmiştir. Erkek kurbağaların (*Xenopus Laevis*) 14 gün boyunca 400 mg/g triklosana maruz bırakılması sonucunda plazmada vitelogenin ve testosteron seviyelerinde azalma gözlenmiş, bu durum antiöstrojenik etki olarak değerlendirilmiştir (Matsumura et al., 2005)

Jung fareleri 7.5, 37.4, ve 187.5 mg triklosana maruz bırakıldığında östrojenik etki nedeniyle uterus ağırlığında artış meydana gelmiştir (Jung et al., 2012). Başka bir çalışmada hamile olan ve daha önceden doğum yapmamış Wistar albino sıçanlarına birleşmeden 8 gün önce başlayarak laktasyonun 21. gününe kadar 0,1, 10 ve 50 mg/kg/gün triklosan verilmiştir. Denet sonucunda triklosanın tiroid homeostazisini bozduğu, yetişkin farelerde üreme üzerine toksik etkilere neden olduğu ve yavruların maruz kalması ile de fetal toksisiteden sorumlu olduğu tayin edilmiştir. (Rodriguez and Sanchez, 2010).

Yapılan çalışmalar triklosanın endokrin sistem üzerine olan etkilerini göstermiş ve bu maddenin ksenoöstrojen olarak nitelendirilmesine neden olmuştur.

Kanser

Ksenoöstrojenler son yıllarda kanser için potansiyel bir risk faktörü haline gelmiştir. Triklosan ve neden olduğu kanser vakaları, özellikle prostat, meme kanseri ve ovaryum kanseri ile ilişkisi hakkında çalışmalar yapılmaktadır. İlginç bir şekilde bazı çalışmalarda triklosanın potansiyel bir kemoterapik ajan olarak kullanılabileğinden de bahsedilmektedir (Liu ve ark., 2002; Sadowski ve ark., 2014).

MCF7 meme kanseri hücrelerinde triklosan 17 β -estradiol ile yer değiştirerek östrojenik reseptörlere Era/Erb'ye bağlandığı, aynı zamanda 3H testosteron ile yer değiştirerek androjenik reseptörlere bağlanarak androjenik etkiye yol açtığı gözlenmiştir (Gee ve ark, 2008). Triklosanın intrinsik östrojenik ve androjenik aktivitesi birçok çalışma ile doğrulanmıştır (Henry ve ark., 2011; Ahn ve ark., 2008).

Yağ asidinin fazla ekspresyonu meme, akciğer ve pankreas kanser hücrelerinde büyümeyi indükleyen bir etken olduğu düşünülmektedir (Dinwiddie ve ark., 2014). Triklosanın tip 1 yağ asidi sentezini inhibe ettiği, MCF7 ve SKBr-3 hücre kültüründe büyümeyi inhibe ettiği gözlenmiştir (Liu ve ark., 2002). Bu sebeple çalışma sonucunda triklosanın bir kemoterapik ajan olarak potansiyel taşıdığı belirtilmiştir (Liu ve ark., 2002). Benzer şekilde prostat kanser hücrelerinde triklosanın yağ asitleri sentezi

üzerinden sitotoksik etki göstererek potansiyel bir ilaç olarak kullanılabileceğini bulmuşlardır (Sadowski ve ark., 2014).

Bu çalışmaların aksine LNCaP prostat kanseri hücrelerinde yapılan bir diğer araştırmada triklosanının 10^{-5} – 10^{-8} M konsantrasyonda kanser hücrelerinin yaşamsal faaliyetlerini geliştirdiği bulunmuştur (Kim ve ark., 2015) Benzer şekilde Yueh ve arkadaşları triklosanın oksidatif strese neden olan etkileri ile karaciğer tümör profilerasyonunu ve karaciğer fibrozisini stimüle edici olabileceğini keşfetmiştir (2014).

Tiroid

Tiroid hormon dengesi hamilelikte bebeğin nörolojik gelişimi açısından önemli bir yere sahiptir (Haddow ve ark., 1999). Hamileliğin erken dönemlerinde düşük T4 seviyeleri bebekte nörolojik bozukluklara neden olabilmektedir (De Escobar ve ark., 2004). Triklosanın şekli tiroksin (T4)'ün yapısını anımsatmaktadır ve bu sebeple araştırmacıların dikkatini çekerek tiroid hormon seviyelerini değiştirebileceğini düşünülmüştür (Allmyr ve ark., 2009). Çalışmalarda triklosana maruz bırakılan hayvanlarda T4 ve T3 seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (Crofton ve ark., 2007; Paul ve ark., 2010; Axelstad ve ark., 2013)

Triklosanın tiroid eksenli etkilerini araştırmak üzere Wistar albino sıçanlarına 8 ay boyunca 2.35, 4.69, 9.375, 37.5 mg/kg oral yoldan verilmiştir. Louis ve arkadaşları serum T3 ve TSH değerlerinin etkilenmediğini ancak 9.373 mg/kg konsantrasyonda %17 oranında, 37.5 mg/kg'da ise %35 oranında serum T4 konsantrasyonları azaldığını belirtmiştir (2017).

Wang ve arkadaşları 398 hamile kadında triklosan ve tiroid mekanizmasını araştırmış ve çalışmada yer alan hamile kadınların %98.24'nün idrar örneklerinde triklosan konsantrasyonlarını 0.1ng/ml' in üzerinde olduğunu tayin edilmiştir. Çalışma devamında üriner triklosan seviyeleri ve kordon kanı FT3 seviyeleri arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Buradaki ters ilişki orta düzeyde triklosanın TSH üretimini inhibe edebileceği şeklinde açıklanmıştır. Ancak yüksek ya da düşük konsantrasyonlarda bu ilişki kurulamamıştır (Wang ve ark., 2017).

Tiroid hormonlarının gebelerde ve doğumdan sonra bebeklerde triklosana bağlı olarak değişen seviyeleri Braun ve arkadaşları tarafından da gözlemlenmiştir. Hamilelikte tiroid hormon seviyeleri ile triklosan arası bir ilişki bulunamamıştır. Wang ve

arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak yüksek gestasyonel triklosan konsantrasyonunun düşük kordon serum tiroksin hormonu ile bağlantılı çıkmıştır (2018). Aynı şekilde Berger ve arkadaşları doğumdan önce üriner triklosan konsantrasyonları ile doğumdan sonra T4 seviyeleri arası negatif ilişkiyi bulmuştur ancak TSH’da bir değişiklik gözlenmemiştir (2018).

Daha önce yapılan bir çalışmada önceki bulgulara benzer şekilde triklosanın serum tiroid fonksiyonları üzerine etkileri olduğunu, otoimmün sistem ve tiroid homeostazını etkileyebileceğini belirtmişlerdir. ABD’de 317 kadında yapılan bu çalışmada idrarda triklosan tayini ve serum tiroid fonksiyonlarının biomarkerları (TSH, serbest tiroksin seviyeleri, tiroid antibodileri vs) ölçümlenmiştir. İdrarda triklosan konsantrasyonu arttıkça serbest T3, TPOAb, TgAb değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (Skarha ve ark., 2019).

Nörotoksisite

Triklosanın tiroid hormon homeostazisi üzerine advers etkileri üzerine olan çalışmalardan sonra çocuklarda nörolojik gelişim bozuklukları ve triklosan maruz kalma ilişkisini aydınlatma ihtiyacı doğmuştur. Konu ile ilgili Johnson ve arkadaşlarının literatürdeki yayınları derleyerek yaptıkları araştırmada 13 tane hayvanlarda yapılan , 3 tane de insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonucu olarak triklosanı gelişimsel ve üreme sistemi üzerine ‘potansiyel toksik’ olarak değerlendirmişlerdir (Johnson ve ark., 2016).

ABD’de yapılan bir çalışmada 389 hamile kadında doğumdan önce, doğumda ve sonrasında 8 yaşına gelen çocuklarda idrarda triklosan ölçümleri yapılmış ve kognitif test puanlamasıyla nörolojik gelişimleri ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonucunda doğumda ölçülen triklosan konsantrasyonu ile 8 yaşındaki çocuklarda düşük kognitif test puanlarının ilişkili olduğu bulunmuştur (Jackson-Browne ve ark., 2018).

Buna benzer bir çalışma bu sene Çin’de 377 anne-çocukta yapılmıştır. Prenatal dönemde triklosan konsantrasyonu ile gelişimsel skorların artışı doğru orantılı olarak bulunurken, postnatal dönemde tam tersi bir sonuca varılmıştır (Guo ve ark., 2020). Çalışma sonucunda triklosanın nörotoksiste ile ilişkisini anlayabilmek ve mekanizmaları aydınlatabilmek için daha fazla çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir.

4.4. Aluminyum Tuzları

İnsanlarda tahmin edilen günlük aluminyum (Al) alımı 2-100 mg'dır (Gitzinger, 1987). Aluminyumun kan serum seviyeleri ise sağlıklı insanlarda genellikle 10 mikrogram/L'yi geçmemektedir (Flaten ve ark., 1996). Aluminyum genellikle karaciğer ya da safra tarafından hızlıca elimine olmaktadır (NEHFM, 1998). Antiperspiranlardaki aluminyum konsantrasyonu %5-7.5'dir. Bu ürünlerde genellikle aluminyum klorhidrat kullanılır. Böylece, antiperspiranlardan günlük 50.000-75.000 mikrogram aluminyuma maruz kalınmakta olduğu ve üründe bulunan aluminyumun %0.012'sinin absorbe olduğu düşünülür. Bu durumda günlük 0.1 mikrogram/kg'lık aluminyum transdermal geçişe uğramaktadır (Yokel 2008, Crisponi 2013). Bu durumda sağlıklı bir insanın çevresel etmenler ile absorbe ettiği Al miktarının %10'u kozmetik kaynaklıdır şeklinde hesaplanabilir. Günlük yiyeceklerle alınan aluminyum miktarı 3-30 mg'a kadar olduğu öngörülmektedir. Al içeren antiasitlerden alınan Al miktarı ile (günlük 50-1000 mg) ile yiyeceklerden aldığımız kıyaslandığında bu sayı oldukça azdır (Bharathi ve ark., 2008).

Al gastrointestinal kanaldan çok düşük absorpsiyona sahiptir ve karaciğerde metabolize olur (Flaten, 2001).

Toksik Etkileri

Al yalnızca kozmetiklerden değil, sudan, ilaçlardan ve yiyecekler gibi birçok etmen ile vücudumuza alınabilir. Bu sebeple Al toksisitesi değerlendirilirken bu etmenlerin toplamı ile yüksek dozlarda kemik gelişimi, karaciğer, hormonal sistem gibi birçok sistem üzerine etkisi olduğu farkedilmiştir. Antiperspiran kullanımı özelinde ise çoğunlukla meme kanseri ve doğumsal anomaliliklerle ilişkisi üzerine çalışmalara ağırlık verilmiştir.

Aluminyum insanlarda merkezi sinir sistemi, iskelet ve hematopoetik sistemde potansiyel toksik etkilere sahiptir (Jeffrey 1996;1997, ATSDR 1999). Al bağımlı nefrotoksisite ve pulmonar fibrozis oluşumu şüpheleri bulunmaktadır (Jeffrey 1996,1997, ATSDR 1999). İnsan patolojisinde aluminyum 3 hastalıkla bağlantılı olarak bulunmuştur; dializ bunaması, osteomalasi, demir eksikliği bağımsız mikrositik anemi (Crisponi 2013). Aluminyum serum transferrin ve serum albumine bağlanmaktadır ve yüksek plazma seviyeleri mikrostik anemi ile ilişkilidir (Trapp, 1983). Transferrine demirle yarışarak bağlanan aluminyum beyin hücrelerine ulaşabilmektedir (Yokel, 2000).

Kemik Sistemi Üzerine Etkileri

International Commission on Radiological Protection (ICRP)'nın verilerine göre alüminyum içerikleri insan vücudunda %54 oranında iskelet sisteminde, %14 kaslar, %5 adipoz doku, %3 bağ doku, %13 cilt, ve %1 oranında beyinde bulunmaktadır. (ICRP, 1975).

Kemiklerde artan alüminyum, diyaliz hastalarında osteomalazisin gelişiminde rol oynamaktadır. (Nebeker, 1986) Yeterli miktarda kemikte biriken alüminyum dinamik kemik hastalığı ya da alüminyum bağımlı kemik hastalığı oluşumuna neden olur (Hellstrom, 1982). Alüminyum bağlandığı transferrin ile osteoblastlara ulaşır ve antiproliferatif etkiye neden olur ve devamında düşük kemik döngüsü ve osteomalazis meydana gelir (Woodson, 1998).

Alüminyum düşük kemik döngüsü hastalığı ve osteomalazi hastalıklarının major etkenidir (Jeffrey 1996). Kemikğin yeniden yapılanması üzerine olan etkilerinin diyaliz hastalarının kullandıkları alüminyum içeren çözelti veya antiasit kullanımı ile kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Kozmetik kullanımı bu etkiler için kümülatif sonuçlara katkı sağlayabilse de minor bir etken olarak kalmaktadır.

Beyin Üzerine Etkileri

Alüminyum bir nörotoksindir ve uzun süre maruz kalındığında beyinde birikerek yan etkileri ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.2) (Flaten, 2001; Yokel, 2008; Murad ve ark., 2018). Nörodavranışsal gelişim üzerinde advers etkileri bulunduğu şüphelenilmektedir (Golub ve Domingo 1996, 1997). Kronik ensefalopatilerden amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve parkinson hastalarını beyinlerinden yüksek oranda alüminyum tespit edilmiştir (Ganrot, 1986; Altschuler 1999).

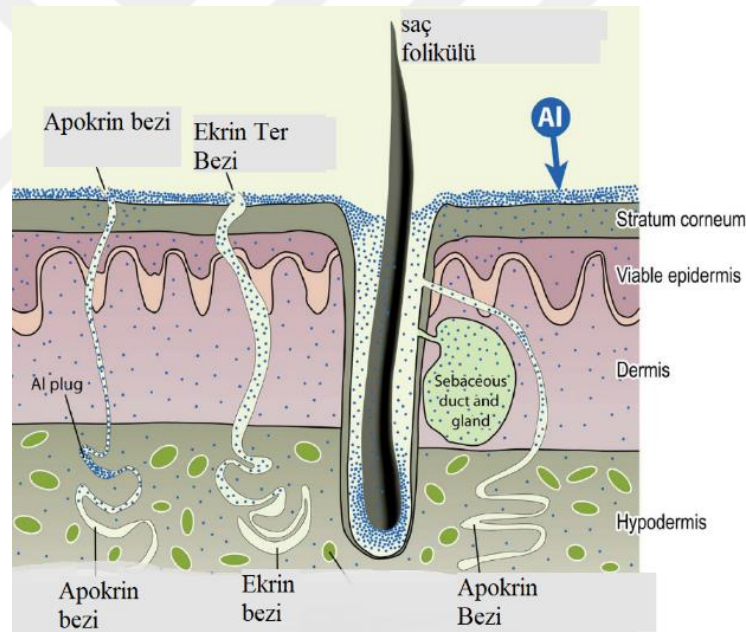
Alüminyum ile Alzheimer hastalığını ilişkilendirmiştir (McLahlan, 1995). Alüminyum ve Alzheimer ilişkisi üzerine yapılan bir derlemeye göre o güne dek yapılmış 13 epidemiyolojik çalışmanın 9'unda içme sularında bulunan alüminyumun Alzheimer hastalığının gelişimi üzerine etkisi olduğu belirtilmiştir (Flaten, 2001). İçme suyunda bulunan alüminyum ve düzenli antiasit tüketimi ile yüksek konsantrasyonlara ulaşan alüminyumun beyinde birikmesi ile bu sonuçların doğduğu unutulmamalıdır.

Alüminyum kolinerjik sistemi inhibe ederek öğrenme zorluklarına neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2009). Korteks ve hipokampusta hücre

yılında maternallerde 250 mg/kg/günlük oral Al alımı ile yeni doğanda büyüme geriliği yaptığını tayin etmişlerdir (Golub ve ark., 1992). Konu ile ilgili olarak ilginç bir vakada gebeliği boyunca 75 anti-asit tüketen annenin (günlük 15 mg Al hidroksit) doğan çocuğuna nörodejeneratif hastalık, mental gerilik, spastiklik ile teşhis konulmuştur ve çocuğun 9 yaşında hastalıklar nedeniyle öldüğü belirtilmiştir (Gilbert, 1998)

Aluminyum tuzları içeren antiperspiranlar

Aluminyum antiperspiran ya da deodorantta olsun pasif difüzyon ile epidermisi geçmektedir. Genellikle bu geçişin yüksek oranda olmadığı düşünülür. Ancak *Stratum corneum*'da apokrin ve ekrin ter bezlerine bağlı kanallar ile saçın içine yerleştiği folikülün bir kısmı bulunur (Şekil 4.3). Aluminyum bu yollardan absorbe edilerek epidermis, dermis ve hipodermise ulaşabilir, sistemik dolaşıma geçebilir (Exley, 2013).

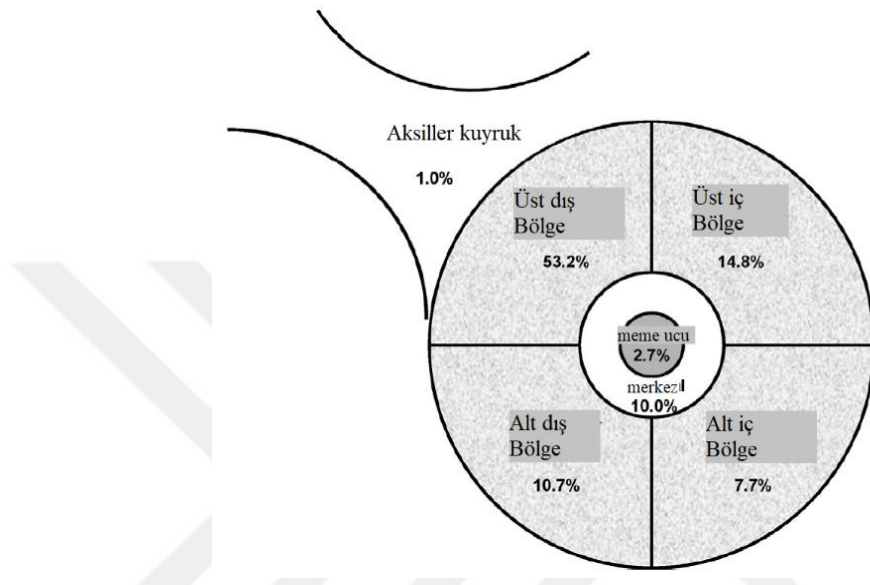


Şekil 4.3. Aluminyumun deriden absorpsiyonu (Exley, 2013).

Meme kanseri

Meme kanseri ve antiperspiran arasındaki ilişki kanser hücrelerinin en çok memenin üst-dış bölgesinde gözlenmesinden yola çıkarak tartışılmaya başlanmıştır. Bu bölgenin antiperspiran uygulamasına en yakın kısım olması, antiperspiranlardaki paraben ve aluminyum tuzları gibi ksenoöstrojenlerin etkisi bu tezi açıklamaktadır. 1926'da meme kanserlerinin %30'undan fazlası memenin üst-dış kısmında oluşuyor iken, 1947 ve 1967

yılları arasında bu oran %43-48 yükselip, 1994’de ise %60.7’ye çıkmıştır (Jenrich, 2016). Yıllar içerisinde bu artışın nedeni olarak deodorant kullanımındaki kullanım alışkanlıklarının artması düşünülmektedir. Diagrama göre meme kanserlerinin %53.2’si deodorant uygulamasına en yakın olan üst-dış bölgede oluşmaktadır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Meme bölgelerine meme kanserinin görülme sıklığı (Darbre, 2016).

Aluminyumun genotoksik olması ve DNA’da değişimlere neden olmasının yanında epigenetik etkileri de bulunmaktadır (Darbre, 2005). Aluminyumun klorür ve klorohidrat tuzları MCF7 meme kanseri hücrelerinde östrojenik reseptörlerle etkileşmektedir. Aluminyum tuzlarının reseptörlere bağlanmaları sonucu östrojene bağlı gen ekspresyonu başlatılır. Aluminyum bu nedenle metalloöstrojendir, östrojenik aktivitelerde bulunabilmektedir.

Meme kanseri hastalarında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada antiperspiran kullanımı daha fazla olan hastaların daha erken yaşta meme kanserine yakalandığı görülmüştür (McGrath, 2003).

Aluminyum içeren antiperspiranlar apokrin ter kanallarını bloke eder ve meme kistleri de bloke meme kanallarından meydana gelmektedir (Haagensen, 1971). Darbre bu nedenle meme kistlerinin de antiperspiranların uzun süreli kullanımından kaynaklandığını öne sürmüştür (Darbre, 2019). Aynı şekilde büyük kistik meme hastalığı bulunan kadınlarda yüksek oranda aluminyuma maruz kalma nedeniyle ortaya çıktığı

gözlenmiş ve kistik meme hastalığı patogeneğinde alüminyumun rol oynadığı belirtilmiştir (Mannello ve ark., 2008).

In vitro çalışmalarda alüminyumun kanser oluşturan bazı etkenlere katkısı olduğu görülmüştür (Hanahan ve Weinberg, 2000; 2011). Darbre ve arkadaşları 8 ay boyunca MCF7 hücrelerinin 10^{-4} M alüminyum klorür ya da 10^{-4} M alüminyum klorohidrata maruz kalındığında neden olduğu etkileri araştırmışlardır (2013). Çalışma sonucunda uzun süreli alüminyum tuzlarına maruz kalınması ile meme kanseri hücrelerinde yayılım özelliklerinde artış gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile ilk defa alüminyum tuzlarının yalnızca tümör oluşumu değil, aynı zamanda metastaz prosesinde de etkileri olduğu gösterilmiştir.

Mannello ve arkadaşları 35 kadından topladıkları anne sütündeki alüminyum miktarlarını sağlıklı kadınlarda yaklaşık 131.3 mikrogram/L bulunurken, meme kanseri hastalarda 268.4 mikrogram/L olarak tayin etmişlerdir (2011).

4.5. Ftalatlar

Kapalı ortamların havasından, yemeklerin saklama kaplarına, bebeklerin dış çıkarma oyuncaklarına kadar çoğu malzemenin üretiminde plastikleştirme amacıyla eklenen ftalatlar kozmetiklerde çoğunlukla parfüm, oje ve şampuan gibi ürünlerde renk ve kokuyu tutmak için kullanılmaktadır. Di-etil-heksil ftalat ve di-isononil ftalat yüksek molekül ağırlıklı ftatlara, dibutil ftalat ve dietil ftalat düşük molekül ağırlıklı ftatlara örnek verilebilir. Kozmetik ürünlerde daha çok düşük molekül ağırlıklı olanlar kullanılmaktadır. Özellikle parfümeri ve ojelerde kullanım oranı yüksek olan bu maddeleri tercih sebebi koku ve renk düzenleyici olmalarıdır.

Ftalatların yan etkileri deriden emilimi ve inhalasyonu yoluyla vücuda alınması ile ortaya çıkar (Gao ve ark., 2016). Ftalatlar vücuda alındıktan sonra hidrolik monoesterlerine metabolize olur ve daha sonra da oksidasyon ile metabolize edilirler (Albro ve Moore, 1974).

EPA özellikle bazı ftalat türevlerinin erkek üreme sistemi sağlığı üzerine olumsuz etkileri olabileceğinden endişelenmektedir (EPA Phtalate Action Plan, 2012). Ftalat türevlerine bağlı gelişen endokrin bozucu etkiler hakkında çalışmalar yapılmaktadır (Gray ve ark., 2000, 2006). Ftalatlar endokrin bozucu olarak tanımlanarak deney

hayvanlarında genotoksik etkilere neden olmaları major endişe sebebi haline gelmiştir (Yin ve ark., 2018).

En yaygın kullanılan ve en tehlikeli olan ftalat türevi di-etilheksil ftalatdır ve genellikle oyuncaklarda, mutfak araç gereçlerinin üretiminde kullanılmaktadır. Deriden emilim veya inhalasyon yolu ile vücuda alınmaktadır. Fazla maruz kalındığında başta karaciğer sağlığı üzerine etkili olup, hepatokarsinom oluşumu indükleyici ve endokrin inhibe edicidir (ToxGuide ATSDR, 2012). Wistar albino sıçanlarda düşük dozda uygulanan (günde 10 mg/kg) di-etil-heksil ftalat anti-androjenik etkilere neden olduğu gözlenmiştir (Christiansen ve ark., 2010). ABD Çevre Koruma Dairesi'nin toksik bir maddenin maksimum kabul edilebilir oral dozu olarak belirlediği Rfd değeri di-etil-heksil ftalat için kilogram başına 20 mg'dır (Iris, 1987). Ancak yaygın kullanılıyor olması inhalasyon, oral ya da deriden emilim yolları ile bu miktardan daha fazla miktarda maruz kalınmasına sebep olmaktadır. Beijing'de çocuk, yetişkin ve yaşlıların katıldığı toplam 70 denek ile yapılan bir çalışmada idrardan di-etil-heksil ftalat değerlerinin analiz edilmesi sonucunda bu referans değerinin 3 grubunun sonuçlarının da geçtiği bulunmuştur (Zhang ve ark., 2020). Buna ek olarak, deneklerin %40'nın zarar indeksi sınırını 3 kata kadar aştığı ölçülmüştür.

Kozmetiklerde ise bu durum belki kullanım miktarlarının çok olmamasından belki de daha zararsız türevlerin kullanılıyor olmasından ötürü bu kadar risk taşımamaktadır. FDA'in raporuna göre 60 kişisel bakım ürününün analiz edildiği bir çalışmada 31'inin bir ftalat türevi içerdiği, bunlardan 20'si dietil ftalat içerirken 11'nin dibutil ftalat içerdiği bulunmuştur (Hubinger, 2010). Bu ürünler arasında bebek bakım ürünleri de bulunmaktadır ve konsantrasyonları 10 µg/g'dan 274 µg/g'a kadar değişkenlik göstermektedir.

Güney Kore'de 102 kozmetik üründe (parfüm, deodorant, oje, saç ürünleri) yapılan bir çalışmada ojelerin %90'ında DBP, parfümlerin %60'ında ise DEP bulunduğu analiz edilmiş ve deneklerin kozmetik ürün kullanma alışkanlıkları ile ortalama günlük maruz kalma oranları hesaplanmıştır (Koo ve Lee, 2004). Buna göre kilogram başına vücuda ihtiva eden ftalatların medyan değerleri DBP için 0,022 mg DBP ve DEP içinse 0,081 mg olarak bulunmuştur. Bulunan değerler EPA'nın toksik bir maddenin maksimum kabul edilebilir oral dozu olarak belirlenmiş olan referans değerlerin altındadır (IRIS DEP, 2007; IRIS DBP, 1987). Ayrıca DBP VE DEP için zarar

verme indeksleri (günlük alınan miktarı/ referans değerleri) sırasıyla 0.347 ve 0.012'dir. 1'in altında olan bu oranlar güvenlik sınırları içerisinde.

Bu sonuçların aksine Çin'de yürütülen 14 farklı ftalat metabolitinin analiz edildiği bir çalışmada deneklerin yarısında yüksek zarar indeksi hesaplanmıştır (Gao ve ark., 2016). Bu çalışmada DEP ve DBP'nin EDI (Estimated daily intake) değerleri sırasıyla ortalama 2,14 ve 4,12 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanmıştır. EFSA'nın belirtmiş olduğu TDI oranları DEP ve DBP için 50 ve 10 µg/kg vücut ağırlığı /gün'dür (EFSA, 2005). Ancak deneklerin %12'sinde DBP'nin günlük alım miktarı önerilen TDI dozunu aşmış olduğu gözlenmiştir. Bu değerlere göre değeri hesaplanırken EDI/TDI formülü kullanılmıştır. Buna göre 108 denekten 43'nün yüksek HI değeri gösterdiği hesaplanmıştır.

Yine Çin'de yapılan başka bir çalışmada 70 katılımcının ftalat türevlerine maruz kalmaları tayin edilmiş ve 40'ında HI değeri 1'in üstünde bulunmuştur (Zhang ve ark., 2020). Ayrıca en yüksek zarar indeksi çocuklarda ölçülmüştür (6.2). DBP ve DEHP'lerin EDI değerleri EFSA ve EPA'nın belirlediği referans değerlerin üstünde olduğu da çalışmada belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada hesaplanan ftalat türevlerinin miktarlarının sadece kişisel bakım ürünlerinden olmadığı da unutulmamalıdır. Sonuç olarak Beijing'deki popülasyonun büyük bir kısmında ftalat türevlerine bağlı advers reaksiyonların gözlenebileceği çalışmada belirtilmiştir.

Sadece kişisel bakım ürünlerinin değerlendirildiği bir çalışmada ftalat metabolitlerinden en yüksek oranda DEP VE DBP'ye ait metabolitlerde olduğu bulunmuştur. Bir diğer bulgu ise çocukların ftallara yetişkinlere oranla daha çok maruz kaldığının gözlenmesidir (Philippat ve ark., 2015). 337 kişinin katıldığı bir çalışmada da kişisel bakım ürünlerinden ne kadar ftalat absorbe edildiği araştırılmıştır. Parfüm kullanımı ile DEP' maruz kalma oranının 2.92 kat arttığı bulunmuştur (Parlett ve ark., 2013). Çalışma sonucunda kozmetik kullanımı ile ftallara maruz kalma arasında (özellikle DEP) doğru orantılı bir ilişki kurulmuştur.

Hamile farelerde DBP'e maruz kalmanın fetüste anti-androjenik etkileri gösterilmiştir (Huang ve ark., 2008).

Başka bir çalışmada ise DBP'nin 14 gün boyunca oral olarak verildiği farelerde nörodavranışsal etkileri gözlenmiştir (Farzanehfar ve ark., 2016). 6.25, 12.25, 25, 50, 100

ve 200 mg/kg olarak verilen DBP 6.25 mg/kg'ın üstündeki konsantrasyonlarda farelerde hareket etme uzaklıklarında azalmalara neden olmuştur.

Meksika'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 233 meme kanseri hastası ile 221 sağlıklı kişinin üre örneğinde ftalat türevleri analizi yapılmıştır. DİP ve DBP 'nin metabolitleri ile meme kanseri arası negatif bir korelasyon kurulurken dietil ftalatın (DEP) ana metabolitinin meme kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur (López-Carrillo ve ark., 2010).

EPA'nın yürütmüş olduğu sistematik epidemiyolojik bir analizde ftalat türevleri ve erkek üreme sağlığı üzerine etkileri hakkındaki çalışmalar değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda DEHP ve DBP'nin erkek üreme sağlığını etkileyen parametreler üzerinde etkileri olduğunu dair güçlü kanıtlar bulunurken; DEP için ise önemli bir anti-androjenik etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Radke ve ark., 2018).

Kişisel bakım ürünlerine bağlı ftalat kullanımı risk taşıma boyutunda olmadığı farklı kaynaklar tarafından ispatlanmış olsa da, vücudumuzun başka etkenler sebebiyle de bu kimyasala olması gerekenden fazla maruz kaldığı bilinen bir gerçektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda farklı ftalat türevlerinin birlikte kullanımı ile kümülatif sonuçların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Buradan yola çıkarak pratikte çok daha fazla maruz kalındığı varsayımında bulunulabilir.

4.6. Para-fenilendiamin

Parafenilendiamin saç boyalarında kullanılan major içeriktir (Bakınız, Bölüm 2.8.3.3. Saç Boyaları). Kalıcı oksidatif saç boyalarında içeriklerin birbirine bağlanması için kullanılır. 19. yüzyılın sonlarına doğru AB ülkelerinde yasaklanmış olan p-fenilendiaminin günümüzde %6 konsantrasyonda kullanımına izin verilmektedir. Ülkemizde de aynı konsantrasyonda saç boyalarında okside edici ajan olarak kullanımına izin vardır (Kozmetik Yönetmeliği EK-3 Kısım 1).

Kontakt dermatit p-fenilendiaminin başlıca yan etkisidir. Amerikan Kontakt Dermatit Toğluluğu (American Contact Dermatitis Society, ACDS) 2006 yılının kontakt alerjeni olarak p-fenilendiamini seçmiştir (De Leo, 2006). Alerjik kontakt dermatit antijen spesifik T hücrelerine bağlı reaksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. p-fenilendiamine alerjisi olan hastalarda Th9 hücrelerinden IL-9 üretimi ile alerjenik reaksiyon gelişir (Baeck ve ark., 2018). Dermatit hastalarda göz kapağının üstünde ya da kulak çevresinde veya saç

derisinde ortaya çıkabilmektedir (Gupta ve ark., 2015). Dermatit hastaları ile yapılan bir çalışmada yama testi uygulanmış ve hastaların ortalama %5'inin p-fenilendiamine pozitif reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir (Thyssen ve ark., 2008). Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan yama testleri sonuçlarına göre p-fenilendiamin alerjisi görülme prevalansı sırasıyla %4.3, %4 ve %6.2 olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise, kuaförlerin fazlaca maruz kalmaları nedeniyle p-fenilendiamine karşı hipersensitivite reaksiyonları ve ellerde dermatit geliştiği de rapor edilmiştir (Wilkson ve Beck, 2010). AB ülkelerinde 10425 kişide yapılan başka bir çalışmada yama testi sonucunda p-fenilendiamin karşı çıkan pozitif sonuçların prevalansı %0.1 olarak bulunmuştur (Diepgen ve ark., 2016). İlginç bir şekilde hayatlarında en az bir kez kına ile dövme yaptırmış olan deneklerde p-fenilendiamine bağlı kontakt alerji görülme sıklığının %9.33 olduğu, bu nedenle p-fenilendiamin kontakt alerjisi için kınanın önemli bir risk faktörü olduğu da aynı çalışmada belirtilmiştir (Diepgen ve ark., 2016).

IARC'a göre kişisel kullanım ürünleri kapsamında saç boyaları karsinogenik olarak sınıflandırılmamıştır, ancak kuaförler için saç boyalarındaki bazı kimyasalların karsinogenik etkisinin olabileceği rapor edilmiştir (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 99 2010). p-fenilendiaminin kansere olan etkisi ise literatürde tartışmalı bir konudur.

4.7. 2,5-diaminotoluen

p-fenilendiamin alerjisi görülmesi ile beraber AB ülkelerinde 2,5-diaminotoluen kullanımı artmıştır (Meyer ve Fischer, 2015). 2,5-diaminotoluenin daha az alerjen olduğu bilinmektedir (Geier ve ark., 2005). 2,5-diaminotoluen oksidatif saç boyalarında sıklıkla kullanılan bir bileşiktir (Schmidt ve ark., 2014). Hidrojen peroksit varlığında kimyasal reaksiyona girerek renk verici madde ile istenilen rengi meydana çıkararak prekürsör gibi davranmaktadır. Türkiye'de ve AB ülkelerinde saç boyalarında oksidasyon çözültisi ile birlikte %2'yi geçmemesi koşulu ile kullanılabilir (Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009). Saç boyama esnasında deriden absorbe olan 2,5-diaminotoluen miktarının yaklaşık olarak 4.6 mg olduğu tahmin edilmektedir (Kiese ve Rauscher, 1968).

Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCP)'nin 2007 yılında 2,5-diaminotoluen hakkında yapmış olduğu detaylı araştırmaya göre genel kullanımı güvenilir bulunmuş, yüksek hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilen bir içerik olduğu belirtilmiştir (SCCP, Opinion on Toluene-2,5-diamine, 2007).

4.8. Benzofenon-3 (oksibenzon)

Benzofenon-3, 4, 8 ve 10 güneşten koruyucu ürünlerde yer alan geniş koruma spektrumuna sahip UV filtrelerdir (Heurung ve ark., 2014). Bu UV filtreler arasında en çok benzofenon-3 (2-Hidroksi-4-metoksibenzofenon) kullanılmaktadır (Heurung ve ark., 2014). Benzofenon-3 UVB filtresi olarak 290-320 nm, UVA filtresi olarak da 320-340 nm dalga boyuna sahip radyasyona etkilidir (Dinardo ve ark., 2018). Benzofenon-3 aynı zamanda saç spreyleri veya renkli kozmetikler gibi başka kozmetik ürünlerde de sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde benzofenon-3'ün alerjik, endokrin bozucu etkisi ile çevresel zararları hakkında birçok araştırma vardır (SANCO, 2002; Koda ve ark., 2005; Suzuki ve ark., 2005; Heurung ve ark., 2014).

Türkiye ve AB ülkelerinde benzofenonun güneş kremleri içerisinde %10'a kadar kullanımı güvenli bulunurken, bu limit 2017 senesinde %6 olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir (European Commission Regulation 2017/238, 2017; TİTCK Kozmetik Ürün Mevzuatı Değişiklik Taslağı 2018). FDA için de bu oran %6'dır (FDA OTC Regulations 2019). Ancak, benzofenon -3 Hawaii'de yasaklanmış bir UV filtredir (Dinardo ve ark., 2018).

Birçok kişisel bakım ürününde bulunduğu için benzofenon-3'e sıklıkla maruz kalınmaktadır. 2003 ve 2012 yılları arasında ABD'de 10232 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada gönüllülerin %96.8'inin idrarında benzofenon-3'e rastlanmıştır (Han ve ark., 2016). Yüksek gelirli kişiler ve erkeklere kıyasla kadınların idrarında benzofenon-3 konsantrasyonu daha yüksek (ortalama 0.4 ng/ml) bulunmuştur.

Güneşten koruyucu kremlerin uygulandıktan 48 saat sonra 3-benzofenonun yaklaşık %0.4'ünün idrara geçtiği saptanmıştır (Gustavsson Gonzalez ve ark., 2002). Çalışmada %4 oranında benzofenon-3 içeren ürünü önerildiği şekilde tüm vücuduna uygulayan 11 denek toplam 40 gram ürün kullanmıştır (Gustavsson Gonzalez ve ark., 2002). İdrar örneklerinde ortalama 9.8 mg benzofenon-3'e rastlanmıştır. Bir diğer çalışmada dermal absorpsiyon ile idrarda benzofenon-3'ün %2'sine rastlanmıştır. Dermal yoldan absorbe olan benzofenon türevleri 4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır (Janjua ve ark., 2008, çoğul kullandığın için daha fazla literatür vermeli). Maddelerin deriden penetrasyonu için koşullardan biri 500 Da'dan düşük molekül ağırlığına sahip olmalarıdır. Benzofenon-3'ün molekül ağırlığı 228.26 Da'dur (Bos ve Meinardi, 2000). Benzer şekilde dioksibenzon (benzofenon-8) da kolayca

deriden penetre olabilmektedir. Bunu önlemek için tekrarlanan dioksibenzon üniteleri şeklinde sentezlenen polimerin deriden penetrasyonunun az olduğu ve aynı derecede güneşten koruma sağladığı bulunmuştur (Heo ve ark., 2018).

Allerji ve fotoalerji

Fotoalerji genellikle bir hassasiyetle başlar ve 24 saat içerisinde tip 4 hipersensivite reaksiyonu gelişir (Monteiro ve ark., 2016). Egzamatoz dermatiti andıran bir reaksiyondur ve deride yayılım gösterir (Monteiro ve ark., 2016).

Güneşten koruyucu ürünlerde en çok alerjiye neden olan içeriklerin başında %10'luk konsantrasyonda kullanıldığında oksibenzon gelmektedir (Warshaw ve ark., 2013). ye göre benzofenon-3 fotoallerjendir (SANCO, 2002). Amerikan Kontakt Dermatit Derneği 2014 yılının allerjeni olarak benzofenon-3'ü seçmiştir (Heurung ve ark., 2014). Benzofenon-3 ketoprofen ve oktokrilen ile çapraz reaksiyona girerek kontakt dermatit riskini artırabilir (Heurung ve ark., 2014).

1982 ve 1992 yılları arasında süren 10 yıllık bir çalışmada 283 hastada yama testi yapılmış ve güneşten koruyucu ürünlere karşı fotokontakt alerji gösteren hastaların 35'inde benzofenon-3'e duyarlılık geliştiği tespit edilmiştir (Szczerko ve ark., 1994). En sık fotoallerjik reaksiyon gösteren filtre olmasının yanı sıra ilerleyen dönemde kontakt ürtikere ve geciktirilmiş hipersensiviteye de neden olabilmektedir (Landers ve Law, 2003).

Güneş kremleri dışında dudak kremlerinde de benzofenon-3'e bağlı kontakt keilitis vakaları literatürde yer almaktadır (Veysey ve Orton, 2006).

Hormonal etkiler

Benzofenonlar tek başına östrojenik aktivite göstermezken hidroksile türevleri yardımcı grupların eklenmesi ile farklılaşmış östrojenik aktiviteler göstermektedir. Benzofenonların fenil halkasına 4-hidroksil grubunun eklenmesi ile hormonal etkiler ortaya çıkar (Suzuki ve ark., 2005).

Benzofenon-3'ün metabolitlerinin idrarda, plasenta dokularında, amniyotik sıvıda bulunması ile üreme sağlığına olan etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Östrojen ve testosteron dengesinde meydana getirdiği değişiklikler ile endokrin bozucu etkinliği gösterdiği düşünülmektedir. Benzofenon-3'ün kimyasal yapısı fenolik bir içerik olan bisfenol A'ya benzemektedir. Bisfenol A endokrin bozucu etkilere sahip olduğu için

benzofenon-3 de aynı şekilde araştırılmıştır. Benzofenon-3 zayıf östrojenik aktivite göstererek uterotropik olduğu bulunmuştur (Koda ve ark., 2005). Ancak bu çalışmada yüksek dozda benzofenon-3 enjekte edilerek uygulanmıştır.

2017 yılında benzofenon-3'ün endokrin sistem üzerine etkilerinin incelendiği sistematik bir derlemede 23 çalışma incelenmiştir. Çalışma sonucunda benzofenon-3'ün istatistiksel olarak hayvanlar ve insanların üreme sisteminde toksik etkilere neden olduğu ancak klinik olarak belirsiz bir noktada olduğu açıklanmıştır (Ghazipura ve ark., 2017).

Hamilelikte dermal absorpsiyon ile benzofenon-3'un yan etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışma sonucunda intrauterin büyüme geriliği fenotipi, cinsiyet oranında değişiklik ve yavruların büyüme grafiğinde değişiklikler gözlenmiştir (Santamaria ve ark., 2020).

Farelerde yapılan çalışmalar ile benzofenon-3'nun vücut ağırlığında azalma, prostat ağırlığında %30 artış ve çocuklukta uterusun ağırlığında belirgin artış saptanmıştır (Downs ve ark., 2015). Aynı şekilde Suzuki ve arkadaşları memelilerde östrojen reseptör proteinlerini aktive ederek östrojenik ve anti-adrojenik etkilerden sorumlu olduğu belirtmişlerdir (Suzuki ve ark., 2005).

Balıkların 21 gün boyunca 620 µg/L benzofenon-3'e maruz bırakıldığı bir çalışmada vitellogenin (VTG) indüksiyonu ile yumurta sayısında ve yumurta canlılığında azalma gözlenmiştir (Coronado ve ark., 2008). Benzofenon-3'ün çevre üzerine toksik etkileri değerlendirilirken özellikle balıkların üreme sistemi üzerine etkileri olduğu bunun gibi çoğu çalışmada bahsedilmektedir (Blüthgen ve ark., 2012, Kunz ve ark., 2006).

Benzofenonların östrojen yıkıcı etkileri ER alfa ve ER beta aktivasyonu, 17-beta östradiol aktivitesini inhibe etmeleri MCF-7 hücrelerinde profilerasyon, VTG indüksiyonu ile açığa çıkmaktadır (Wang ve ark., 2016; Schlumpf ve ark., 2001; Moline Molina ve ark., 2008).

Schlumpf ve arkadaşları dermal olarak uyguladıkları benzofenon-3'ün zayıf östrojenik aktivite göstererek östrojen reseptörlerine bağlandığını ve vücutta birikerek endokrin yıkıcı etkiler ortaya çıkarabileceğini bulmuşlardır (Schlumpf ve ark., 2001).

Ayrıca benzofenon-3 testosteron oluşumunu engelleyerek androjen yıkıcı etkiye neden olmaktadır (Wang ve ark., 2016).

Farelerde dermal olarak uygulanan benzofenon-3'ün metabolitlerine kan ve beyin yapılarında rastlandığı, hipertiroide yol açtığı ve eritrosit sayısında ve kan-progesteron seviyesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Skorkowska ve ark., 2020).

Hirschsprung Hastalığı

Hamilelikte güneş kremi kullanımı ile benzofenon-3'ün kana karışarak fetüsün gelişimini etkilemesinin mümkün olduğu bulunmuştur (Dinardo ve Down, 2019). Bu çalışmada benzofenon-3'ün fetusün embriyonik gelişiminde sinir hücrelerinin göçünü inhibe edebildiği gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak, yeni doğan bebeklerde Hirschsprug hastalığı ortaya çıkabilmektedir (Dinardo ve Down, 2019).

Gebelerde benzofenon-3'un neden olduğu Hirschsprung hastalığında doz-cevap ilişkisi ve yüksek benzofenon-3'e maruz kalma ile Hirschsprung insidansı arasında korelasyon olduğunu keşfetmişlerdir (Huo ve ark., 2016).

Nörotoksik etkiler

Benzofenon-3 lipofilik bir madde olduğu için adipoz dokularda ve beyinde birikebilmektedir. Benzofenon-3'ün östrojenik reseptörlere bağlanması ve endokrin bozucu etkisi çoğu çalışma ile ispatlanmış olsa da sinir sistemi ile ilgili yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

Wunk ve arkadaşları subkütan 50 mg/kg benzofenon-3 enjekte ettikleri prenatal farelerde nöral hücrelerde apoptozisin indüklendiğini keşfetmiştir (Wunk ve ark., 2018).

Zebra balıklarında fertilizasyondan sonra 27 saat boyunca 10 µg/L benzofenon-3 uygulaması ile gelişimsel nörotoksik etkiler ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu nörotoksik etkiler spontane hareketlerde artış, lökomotor cevaplarda hiperaktivite ve dokunma cevabında azalma şeklinde yorumlanmıştır (Tao ve ark., 2019).

Benzofenon-3'ün yüksek lipofilik özelliği nedeniyle gonad ve tiroid bezlerinin fonksiyonlarını etkileyebildiği düşünülse de santral sinir sistemi üzerine olan etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada yüksek konsantrasyonda hücre kültürüne benzofenon-3 ekimi ile sinir hücrelerinin ölümüne neden olduğu gözlenmiştir (Broniowska ve ark., 2016).

Yukarıdaki çalışmaların aksine farelerde yapılan başka bir çalışmada 5 mg/kg benzofenon-3'ün topikal olarak sürekli uygulanması sonucunda astrositlerin

yaşamsallığında kayda değer bir azalma görülmediği gibi, davranışsal olarak da incelenen deney hayvanlarında önemli bir değişim gözlenmemiştir (Fediuk ve ark., 2010). Ancak sinek kovucu ürünlerle birlikte benzofenon-3 kullanımı astoristleri toksik olarak etkilemiştir ve nöronların canlılığı ise iki içerikten de ayrı ayrı etkilenebilmektedir. Bu durum kozmetiklerin içeriklerinin farklı kimyasallarla beraber kullanıldığında farklı yan etkilere neden olabileceğine örnektir.

4.9. Retinoik Asit

Retinoid dermatiti

Retinoid dermatiti topikal retinoid kullanımını kısıtlayan önemli bir yan etkidir ve doz arttıkça iritasyonun derecesi de artmaktadır (Papa CM, 1975). Retinod kullanımına bağlı iritasyon problemi ile ilgili 100 deneğin kullanıldığı bir çalışmada %0.025'lik konsantrasyonda tretinoin kullanımına kıyasla %0.1'lik tretinoin kullanımı sonucu 3 kat daha fazla iritasyon oranı gözlemlenmiştir (Griffiths ve ark., 1995).

Teratojenite

Hamilelik döneminde yüksek doz A vitamini tüketimi teratojenite riski taşımaktadır (Suuberg, 2019). 13-cis-retinoik asitin maymunlara oral yolla verilmesi ile doğumsal anomalilerin gözlemlendiği çalışmalar literatürde yer almaktadır (Korte ve ark., 1993; Makori ve ark., 2001). Retinoik asitin erken embriyogenezis üzerine yan etkileri olduğu blastositler üzerine yapılan bir başka çalışmada da gösterilmiştir (Huang ve ark., 2005).

Türkiyede yapılan bir çalışmada hamilelik boyunca ya da hamilelikten önce isotretinoin kullanmış gebelerde doğumsal anomaliler veya hamilelik esnasında herhangi bir sıkıntı yaşayıp yaşamadıklarını gözlenmiştir. Çalışmaya katılan 9 kadından 3'ü kürtaj olmak durumunda kalmış, doğum yapan kadınların bebeklerinde herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır (Aykan ve Ergün 2019).

Retinoidlerin teratojenik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla oral yoldan uygulamalara dayanmaktadır. Topikal retinoid içeren formülasyonların konjenital anormaliler ile alakası olmadığı düşünülmektedir (Jick, 1998). Konuyla ilgili olarak son yıllarda yapılan bir çalışmadan retinoik asitin minimal perkütan absorpsiyonundan ötürü embriyotoksik bir ajan olmadığı belirtilmiştir (Veraldi ve ark., 2016).

Fotosensivite

İsotretinoin fototoksik reaksiyonlar ile ilişkilendirilen bir ilaçtır (Lankerani ve Baron , 2004; Ferguson ve Johnson 1986). Klinikte topikal tretinoin kullanımına bağlı yüksek fotosensivite reaksiyonları gösteren vakalar mevcuttur (Birner ve ark., 2012).

Diğer bir yandan literatürde topikal tretinoinin melazmadaki epidermal pigmentleri azaltarak iyileştirme sağladığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. (Griffiths ve ark., 1993). Ancak genel görüş topikal ve oral retinoik asit kullanımına bağlı fotosensivite meydana gelebileceğidir.

4.10. Nanopartiküller

Cilt bakım ürünlerinde kullanılan nano boyutlu titanyum dioksit ya da çinkooksit partiküllerinin toksisitesi yorumlanırken esas yolağın dermal absorpsiyon olduğu bilinmektedir. Dermal yoldan uygulanan kremlerdeki nanoboyutlarda bulunan bu bileşenlerin kana karışıp karışmadığı literatürde sıkça tartışılan bir konudur. Nanopartiküllerin küçük boyutları sayesinde epitelyal ve endotelyal hücreler tarafından alınabilir ve böylelikle kan ve lenf sirkülasyonuna karışabilmektedir (Oberdöster ve ark., 2005). Özellikle güneş kremlerinde bulunan bu içeriklerin güneş yanığı olan deriye uygulanması ile penetrasyonda artış olabileceği, özellikle de hasar görmüş deri bariyerinden penetrasyonun daha çok olacağı bu çalışmalar yorumlanırken unutulmamalıdır. Önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi deriye uygulanan bir ürünün kana karışabilmesi için dermisi geçip epidermise ulaşması gerekmektedir. Bununla beraber saç diplerine uygulanan bazı ürünlerde de nanoteknoloji ile üretilmiş bileşenler saç folikülünden rahatlıkla sistemik dolaşıma katılabilmektedir.

Nanokozmetiklerin dermal penetrasyonu ve toksisitesi konularında çelişkili bulgular bulunmaktadır (EPA, 2007; Singh ve ark.,2012; Nohynek ve Dufour, 2012; Crosera ve ark., 2009).

Boyutları 20-100 nm arasında değişen titanyumdioksit nanopartiküllerinin dermal uygulanması ile yapılan bir çalışmada moleküllerin *Stratum corneum*'dan daha ileriye gidemediği ve sistemik bir etkiye neden olamayacağı gözlenmiştir (Gontier ve ark., 2008). Mavon ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada da *in vivo* ve *in vitro* olarak güneş kremlerinin bileşiminde bulunan titanyumdioksitin deride ne kadar derine inebildiği araştırılmış ve canlı dermis ve epidermiste, kıl köklerinde rastlanmadığı belirtilmiştir (Mavon ve ark., 2006). Kiss ve arkadaşları da *in vivo* olarak nanopartikül boyuttaki

titanyumdioksitin deriden penetrasyonunu ile epidermal bariyerden penetre olmadığını belirtmişlerdir (Kiss ve ark., 2008).

Buna karşı katı ve yumuşak nanopartiküllerin foto hasarlı deriden penetrasyonun kıyaslandığı başka bir çalışmada katı nanopartiküllerin penetrasyonu epidermis ile kısıtlı kalırken, yumuşak nanopartiküllerin daha da alt katmanlara inebildiği gözlenmiştir (Hung ve ark., 2015). Altın nanopartiküllerinin *in vitro* olarak deriden permeasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada 15 nm boyutunda olan altın nanopartiküllerin adipoz dokuya kadar inebildiği gözlenmiştir (Sonavane ve ark., 2008). Üner ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise askorbil palmitat içeren nanoemülsiyon, katı lipit nanopartikül ve nano yapıli lipit taşıyıcı formülasyonlarının penetrasyon kabiliyetleri analiz edilmiş ve yüksek oranda penetrasyon göstermişlerdir (2005). Nanopartiküller ve nanodamlacıkların formülasyonların reseptör faza kadar indiği tayin edilmiştir ve bu bulgu taşıyıcı sistemlerin sistemik dolaşıma geçişi için risk taşıdığını göstermektedir.

Nanopartiküllerin deriden ne kadar penetre olduğu tartışmalı bir konu olsa da nanotoksosite ile ilgili literatürde önemli çalışmalar yer almaktadır. Nanometre büyüklüğünde parçacıklara sahip titanyum dioksitin dermal uygulama sonrası sitotoksitesi ve genotoksitesi, mutajenitesi çeşitli çalışmalarda tayin edilmiştir.

Fare fibroblast hücrelerinin 3-600 µg/mL titanyum dioksit içeren besiyerlerine ekimi sonrası şekillerinde değişiklik ve 60 µg/mL üzeri konsantrasyonda önemli ölçüde oksidatif strese artış gözlenmiştir. 300 µg/mL titanyum dioksit içeren vasatın kullanıldığı ortamda sitoplazmik organellerin zarar gördüğü aynı çalışmada belirtilmiştir (Jin ve ark., 2008). İnsan dermis fibroblastlarının kullanıldığı başka bir çalışmada ise titanyum dioksitin 30 µg/mL ve 100 µg/mL konsantrasyondaki çözeltilerinin 24 saatlik deney sonrası sitotoksik olduğu bulunmuştur (Prasad ve ark., 2012). Başka bir çalışmada titanyum dioksitin insan epidermal hücreleri üzerinde 8 µg/mL ve 80 µg/mL konsantrasyonda orta düzeyli sitotoksosite gösterdiği gözlenmiştir (Shukla ve ark., 2011). Deri hücrelerinde serbest radikal oluşumuna neden olarak DNA hasarına neden oldukları, bu nedenle potansiyel olarak genotoksositeye de neden olabilecekleri de aynı çalışmanın bulguları arasında yer almaktadır. Braydlich ve arkadaşları nanopartiküllerin sitotoksitesini *in vitro* olarak araştırmışlar ve gümüş nanopartiküllerinin fare spermatogonial kök hücreler üzerinde sitotoksik etkilere neden olduğunu keşfetmişlerdir (2005).

Takeda ve arkadaşları hamile farelere subkütan olarak enjekte ettikleri titanyum dioksit nanopartiküllerinin yeni doğan farenin beynine ve testislerine geçebildiğini bulmuşlardır (2009). Bununlar beraber, yenidoğan farede sperm üretiminde azalma ve beyinde apoptozis *biyomarker*'lerinin varlığını saptayarak patolojik sonuçların meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Hamile farelere intravenöz olarak enjekte edilen titanyum dioksit nanopartiküllerinin plasentaya geçebildiği ve plasentada fonksiyonel ve yapısal anomaliler meydana getirdiği başka bir çalışmada bulunmuştur (Yamashita ve ark., 2011).

Sayes ve arkadaşları titanyum dioksit nanopartiküllerinin fibroblast hücre kültürü üzerinde sitotoksik cevap oluşturduğunu bulmuşlardır (Sayes ve ark., 2006). Pernodet ve arkadaşları ise altın nanopartiküllerinin insan dermal fibroblastlarındaki yan etkileri araştırdıkları başka bir çalışmada hücre profilerasyonunda rol oynayan aktin fibriller gözlenmiştir. Bu çalışmada nanopartiküllerin bulunduğu ortamda hücre proliferasyonunda ve fibroblastların göçünde azalma meydana geldiği bulunmuştur (Pernodet ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalarda nano titanyum dioksit ve nano çinko oksit'in *in vitro* olarak genotoksisite ve fotogenotoksisite profili göstermediği belirtilmiştir (Schilling ve ark., 2010; Theogaraj ve ark., 2007). Schilling ve arkadaşları nanopartiküller titanyum dioksit ve çinko oksitin *Stratum corneum*'dan daha ileriye gitmediğini de aynı çalışmalarında belirtmişlerdir.

5. TARTIŞMA

Uygulanma şekli, günlük kullanım miktarı, deride kalış süresi, uygulandığı alanın niceliği ile bileşenlerinin oranları gibi bir takım etkenler kozmetik ürünlerin olası yan etkileri ve toksisitesinin ortaya çıkmasında etkili başlıca faktörlerdir. Geleneksel kozmetiklerin derinin üstünde kalarak temizlemesi, koku vermesi, görünümünü değiştirmesi, koruyarak iyi bir durumda tutması veya vücut kokularını düzeltmesi beklenir. İlaç ve kozmetik arasında yer alan kozmesötiklerden ise beklenen aktif içeriklerin derinin daha alt katmanlarına inerek, sistemik dolaşıma geçmeden etkisini göstermesidir. Kozmetik etkinlik için penetrasyon belli bir seviyeye kadar olmalıdır ancak farmasötik etkinlik oluşturmamalıdır. Sistemik dolaşıma geçmese dahi bu ürünler sayılan etkenler nedeniyle bir takım yan etkiler ya da toksik reaksiyonlara neden olabilmektedirler. İstenmediği halde bu ürünlerden sistemik dolaşıma bazı yapıların geçişi ise çok daha ciddi akut ya da kronik sorunlara yol açabilmektedir.

Kozmetik ürünlerin penetrasyonu formülasyonun fizikokimyasal özellikleri ile yakından alakalıdır. Ürün bileşenlerinin partikül büyüklüğü, çözünürlüğü, yağ-su dağılım katsayısı ve molekül ağırlığı gibi bir takım fizikokimyasal özelliklerinin yanı sıra, bu yapıların deri ile etkileşimi, uygulanan deri bölgesi, kişinin sağlık durumu ve yaş gibi bir takım faktörler de önemlidir. Son yıllarda nanometre büyüklüğündeki ilaç taşıyıcı sistemlerin daha iyi bir etkinlik sağlamak amacıyla kozmetikler için de uygun olabileceği düşünülmüştür (Wissing ve Müller, 2002; Müller ve ark., 2003). Günümüzde nanoteknoloji kullanılarak bir takım kozmetik ürünler hazırlanmakta ve satışa sunulmaktadır. Bununla birlikte, nanoteknoloji sayesinde geleneksel ürünlere kıyasla birçok üstünlük sağlanırken aktif içeriklerin derinin çok alt katmanlarına kadar ulaşması ile sistemik yan etkilerin ortaya çıkma riski de rapor edilmiştir (Yoshida ve ark, 2012; Lohani and Verma, 2017; Bernauer, 2018).

Bu çalışmada yan etkilere neden olabilen kozmetik içerikler hakkında yapılan bilimsel çalışmalar derlenerek gelişmekte olan kozmetovijilans kavramının vurgulanmaktadır. Bu amaçla kozmetiklerde kullanımı ile birçok yan etkiye neden olduğu araştırılmış olan bileşenler ve nanokozmetikler hakkında literatürde yer alan çalışmalar incelenmiştir. Kozmetovijilans sisteminde sağlık profesyonellerinin geri bildirimlerinin, dikkat edilmesi gereken içerikler hakkında tüketici ve hastaya verilecek danışmanlık hizmetinin ve bilinçli kozmetik ürünlerin seçiminin önemi irdelenmiştir.

Derlenenen çalışmaların bir kısmının sadece in vitro ortamda yürütüldüğü görülmekle birlikte bu çalışmalar da topikal uygulama sonrası vücudun ne kadar bileşene maruz kaldığını doğru değerlendirmek için önem arz etmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmaların bazılarında ise içeriklerin subkütan yoldan verildiği ve vücuda kozmetik ürün kullanımı ile alınabilecek miktarların çok üzerinde değerler ile deneylerin yürütüldüğü bulguları yorumlarken unutulmaması gereken bir diğer noktadır. Ayrıca, perkütan absorpsiyona yola açabilen bir takım özellikleri kozmetik ve kozmesötik ürünlerin risk değerlendirmeleri için de gereklidir.

Sodyum Lauril Sülfat

Sodyum lauril sülfat yüksek oranda transepidermal su kaybına neden olarak iritan özellik gösterebilmektedir (Freeman ve Maibach, 1988). Sodyum lauril sülfatın alerjik kontakt dermatite neden olduğu ve güçlü iritan özellik gösterdiği bulunmuştur. Ancak sodyum lauril sülfat genellikle temizleme ürünleri içinde bulunduğu için insan derisi ile teması birkaç dakikayı geçmemektedir. Güvenlik profili değerlendirilirken çoğu çalışmada verilerin 24 saatlik yama testleri ile derinin sodyum lauril sülfata maruz bırakılarak toplandığı da unutulmamalıdır. Sodyum lauril sülfat içeren kozmetik ürünlerin doğru şekilde formüle edilmesi iritan özelliğinin etkisini değiştirebilmektedir. Doğru bir formülasyon için diğer noniyonik sürfaktanlarla birlikte formüle edilmelidir.

Paraben

Paraben türevlerinin yapılan çalışmalar sonucunda östrojen-mimetik koruyucular olduğu ve östrojenik resptörlerle etkileşerek hormon seviyelerinde değişikliğe neden olabildiği bulunmuştur (Prusakiewicz ve ark., 2007; Harvey ve Darbre, 2008; Boberg ve ark., 2010). Bu şekilde paraben türevlerine maruz kalmanın meme kanseri oluşumunda bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (Darbre, 2001; Darbre, 2003; Harvey and Darbre, 2004). AB Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi'nin yaptığı risk değerlendirmesine göre metilparaben ve etilparaben kozmetiklerde %0.4 oranına kadar güvenle kullanılabilir. Ancak propilparaben, isopropilparaben, butilparaben ve isobutilparaben için veriler yetersiz bulunmuştur. Aynı şekilde metil ve etilparaben için

ADI değeri 10 mg/kg bw/gün iken diğer parabenler için bu değer belirsizdir (Final Amended Report of Parabens, 2008). Parabenlere ait literatürde hesaplanan NOAEL değerlerinin çelişkiler ve risk değerlendirilmesinde ADI'nin kullanımı ile ilgili verilerde bazı uyumsuzluklar bulunmaktadır.

Paraben içeren kozmetik ürünlerin çoğunlukla yıkanmadan vücutta kalan ürünler olduğu düşünüldüğünde günlük kullanım için vücudun büyük kısmına uygulanması risk taşımaktadır. Özellikle propilparaben üreme sağlığı üzerine ciddi istenmeyen etkiler meydana getirebilmektedir.

Triklosan

Triklosanın neden olduğu istenmeyen etkiler kanser, tiroid, nörotoksisite ve endokrin bozucu etkiler şeklinde literatürde yer almaktadır. Triklosanın endokrin bozucu sınıfında yer almaktadır (WHO-UNEP, 2012). Dolayısıyla kanser ile olan ilişkisi bu etkisinden ileri gelmektedir. Ancak bazı çalışmalarda kemoterapik ajan olarak dahi kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle kanser üzerine olan etkileri şu anda çelişkili olarak görülmektedir. Buna ek olarak gebelerde triklosana maruz kalma ile yenidoğanda gelişimsel bozukluklara neden olabildiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. (Jackson-Browne ve ark., 2002; Allmyr ve ark., 2008; Berlin ve ark., 2018). Bu nedenle sağlık profesyonellerinin gebelerde triklosan içermeyen ürünleri önermeleri gerekmektedir. Diş macunu ile vücuda alınan triklosanın güvenli sınırlar içerisinde kaldığı çalışmalarla gösterilmiş olsada uzun süreli kullanımda, adipoz dokularda birikerek toksik etkilere neden olabilir ve gebelerde triklosan farmakokinetik özellikleri sayesinde plasentaya geçebilmektedir.

Aluminyum

Aluminyumun neden olduğu başlıca toksik etkiler anemi, osteomalazis ve kemik döngüsü bozukluğudur. Beyin üzerine yan etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Aluminyum vücuda kozmetikler dışında içme suyundan, yiyeceklerden ve anti-asit tabletlerden alınabilmektedir. Kozmetikler nedeniyle vücuda aluminyumun alımı toplam vücuda alınan miktarın %10'nunu oluşturmaktadır. Literatürde de anemi, osteomalazis, kemik ve beyin üzerine olan yan etkiler anti-asit kullanımı ve yiyeceklerden alınan

aluminyum ile ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla kozmetiklere bağlı istenmeyen etkiler söz konusu olduğunda meme kanseri ve nörotoksisiteden bahsedilebilir. Meme kanseri hücrelerinin en çok memenin üst-dış bölgesinde gözlenmektedir ve bu durumun risk faktörlerinden birisi de aluminyum içeren antiperspiran kullanımıdır (McGrath, 2003; Jenrich 2016). Aluminyum transdermal uygulama sonrası plasentaya geçebilmektedir ve fetüs üzerinde toksik etkilere neden olabilmektedir.

Ftalatlar

Kozmetiklerde kullanılan ftalat türevleri düşük molekül ağırlıklı olan DBP ve DEP iken, ftalatların en tehlikeli olan türevi DEHP'dir ve DEHP kozmetiklerden ziyade mutfak araç gereçleri ve çocukların oyuncaklarında bulunmaktadır. Kişisel bakım ürünlerine bağlı ftalat kullanımı risk taşıma boyutunda olmadığı farklı kaynaklar tarafından ispatlanmış olsa da, vücudumuzun başka etkenler sebebiyle de bu kimyasala olması gerekenden fazla maruz kaldığı bilinen bir gerçektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda farklı ftalat türevlerinin birlikte maruz kalma ile kümülatif sonuçların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Buradan yola çıkarak ftalatlara pratikte çok daha fazla maruz kalındığı varsayımında bulunulabilir. Dolayısıyla özellikle bebeklerin kullandığı bakım ürünlerinde ftalat içermeyen kozmetiklerin tercih edilmesi gerekmektedir.

Saç Boyaları

Saç boyalarında kullanılan parafenilendiamin yüksek bir kontakt dermatit alerjenidir (De Leo, 2006). Parafenilendiaminin kuaförler için aynı zamanda karsinogenik etkisinin olabileceği de rapor edilmiştir (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 99 2010). Saç boyalarının mutajeniteye neden olma riskleri kullanıcılar da ziyade kuaför çalışanları için daha yüksek risk taşımaktadır.

Benzofenon-3

Güneş kremlerinde sıkça kullanılan benzofenon-3 fotoallerjendir ve en çok alerjiye neden olan güneş filtresidir (SANCO, 2002; Warshaw ve ark., 2013). Gebelikte

Hirschsprung hastalığının benzofenon-3'e maruz kalınması ile korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Dinardo ve Down, 2019). Gebelerde, çocuklarda ve alerjik dermatit öyküsü bulunan hastalarda benzofenon-3 içermeyen güneş kremleri kullanımı daha sağlıklı olacaktır.

Retinoik Asit

Kozmetik ürünlerde belirli oranlarda A vitamini türevleri kullanılabilir. İzotretinoinin oral kullanımı teratojenik etkileri ve karaciğer üzerine olan yan etkileri nedeniyle hekim gözetiminde olmaktadır. Topikal retinoik asitlerin ise böyle bir etkiye yol açmadığı düşünülse de konuyla ilgili çelişkiler bulunduğu için gebelik riski taşıyan veya hamile olan kadınlarda kullanılmaması önerilmektedir.

Topikal retinoid kullanımını kısıtlayan bir diğer yan etki ise retinoid dermatitidir. Buna ek olarak topikal A vitamini türevleri fotosensitiviteye neden olabilmektedir.

Nanoteknoloji ile Hazırlanan Kozmetikler

Nanopartikül içeren kozmesötiklerin deriden penetrasyonuna ilişkin dermise kadar inebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Oberdöster ve ark., 2005; Hung ve ark., 2015; Sonavane ve ark., 2008). Firmalar katı lipid nanopartikül vb formülasyonların sistemik dolaşıma katılmadığını perkütan absorpsiyon testleri ile kanıtlamalıdır. Nanotoksik etkilere neden olan bu materyallerin hücresel düzeyde istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir. Örneğin nano titanyumdioksit moleküllerinin sitotoksik etkiye neden olduğu birçok çalışmada bulunmuştur (Braydlich ve ark., 2005; Jin ve ark., 2008; Shukla ve ark., 2011).

SONUÇ

Tüm bu bulgular neticesinde kozmetik ve kozmesötik ürünlerin neden olduğu istenmeyen yan etkilere karşı daha bilinçli tüketim alışkanlıklarının geliştirilmesi gerekmekte ve sağlık profesyonellerinin bu alanda vereceği danışmanlık hizmeti toplum sağlığı için daha önemli bir hale gelmektedir. Özel hasta gruplarında, özellikle hamileler ve bebekler için önerilen kozmetik ürünler mümkün oldukça temiz içeriklere sahip

olmalıdır. Uzun süreli kullanılan kişisel bakım ürünleri vücutta birikerek kümülatif etkilere neden olabilmektedir.

Bunlara ek olarak sağlık profesyonellerinin karşılaştıkları vakaları TİTCK'nın internet sayfasında bulunan formlar ile geri bildirimlerde bulunmaları kozmetovijilans sisteminin sağlıklı işleyebilmesi ve olası riskleri önleyebilmek adına önem taşımaktadır. Bildirilen kozmetik ürünlere bağlı yan etkilerin gerçekte karşılaşılanlara göre çok daha az olduğu düşünülmektedir. Halbu ki; kozmetovijilans sistemi ile ciddi ve ciddi olmayan istenmeyen etkiler önlenabilir. Halk sağlığı için bu raporlamaların doğru yapılması gereklidir. Ayrıca akademik alanda yeni içeriklerin toksikolojik açıdan değerlendirildiği ve deriden penetrasyonlarının incelendiği yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

Abdulghani, A. A., Sherr, A., Shirin, S., Solodkina, G., Tapia, E. M., Wolf, B., & Gottlieb, A. B. (1998). Effects of topical creams containing vitamin C, a copper-binding peptide cream and melatonin compared with tretinoin on the ultrastructure of normal skin-A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *Disease Management and Clinical Outcomes*, 4(1), 136-141.

About the CIR Erişim: 23.04.2020 <https://www.cir-safety.org/about>

Açıkgöz, G., & Gürel, S. (2014). Selülide Güncel Bir Yaklaşım. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*, 8(2).

Ahn, K. C., Zhao, B., Chen, J., Cherednichenko, G., Sanmarti, E., Denison, M. Lasley B., Pessah I.N, Kültz D., Chang D., Gee, S. J. (2008). In vitro biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: receptor-based bioassay screens. *Environmental health perspectives*, 116(9), 1203-1210.

Aiello, A. E., Larson, E. L., & Levy, S. B. (2007). Consumer antibacterial soaps: effective or just risky?. *Clinical Infectious Diseases*, 45(Supplement_2), S137-S147.

Akyol, A. T. D., & Bodamyalı, P. Y. Yüz kontakt dermatitlerinde kozmetik allerjenlerle patch test sonuçlarının değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı).

Al Mulla, F., Sridhar, S. B., Shariff, A., & Al Hassan, G. A. (2019). Incidence, nature and causality assessment of cutaneous adverse reactions to cosmetics: a pilot study. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 6(5), 1978.

Albro, P. W., & Moore, B. (1974). Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *Journal of Chromatography A*, 94, 209-218.

Allmyr, M., Adolfsson-Erici, M., McLachlan, M. S., & Sandborgh-Englund, G. (2006). Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Science of the Total Environment*, 372(1), 87-93.

Allmyr, M., Harden, F., Toms, L. M. L., Mueller, J. F., McLachlan, M. S., Adolfsson-Erici, M., & Sandborgh-Englund, G. (2008). The influence of age and gender on triclosan concentrations in Australian human blood serum. *Science of the total environment*, 393(1), 162-167.

Al-Saleh, I., & Al-Enazi, S. (2011). Trace metals in lipsticks. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 93(6), 1149-1165.

Altıntaş Aykan, D., & Ergün, Y. (2020). Isotretinoin: Still the cause of anxiety for teratogenicity. *Dermatologic Therapy*, 33(1), e13192.

Altschuler, E. (1999). Aluminum-containing antacids as a cause of idiopathic Parkinson's disease. *Medical hypotheses*, 53(1), 22-23.

Amer, M., & Metwalli, M. (2000). Topical liquiritin improves melasma. *International journal of dermatology*, 39(4), 299-301.

Ames, B. N., Kammen, H. O., & Yamasaki, E. (1975). Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(6), 2423-2427.

Andersen, F. A. (2008). Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *International Journal of Toxicology*, 27, 1-82.

Andía, J. B. C. (2000). Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. *The American journal of the medical sciences*, 320(2), 81-84.

Araya, O. S., & Ford, E. J. H. (1981). An investigation of the type of photosensitization caused by the ingestion of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) by calves. *Journal of comparative pathology*, 91(1), 135-141.

Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in dermatology*, 32(1), 3-13.

Arndt, K. A., & Fitzpatrick, T. B. (1965). Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. *Jama*, 194(9), 965-967.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological profile for aluminum (Update). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999, 352 pp.

ATSDR About us Erişim: 26.04.2020 <https://www.atsdr.cdc.gov/>

ATSDR Minimal Risk Levels Erişim 26.04.2020
<https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/index.html>

ATSDR ToxGuide, 2012 DEHP Erişim tarihi: 27.06.2020
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-9.pdf>

Axelstad, M., Boberg, J., Vinggaard, A. M., Christiansen, S., & Hass, U. (2013). Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring. *Food and chemical toxicology*, 59, 534-540.

Baeck, M., Herman, A., de Montjoye, L., Hendrickx, E., Chéou, P., Cochez, P. M., & Dumoutier, L. (2018). Increased expression of interleukin-9 in patients with allergic contact dermatitis caused by p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 79(6), 346-355.

Baki, G., & Alexander, K. S. (2015). *Introduction to cosmetic formulation and technology*. John Wiley & Sons.

Baliña, L. M., & Graupe, K. (1991). The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *International journal of dermatology*, 30(12), 893-895.

Bandyopadhyay, D. (2009). Topical treatment of melasma. *Indian journal of dermatology*, 54(4), 303.

Barel O.A, Paye M., Maibach HI, *Handbook of Cosmetic Science and Technology* 1st Editon, 2001,Marcel Dekker

Barel O.A, Paye M., Maibach HI, *Handbook of Cosmetic Science and Technology* 3rd Editon, 2009 ,Marcel Dekker

Barnhart, W. E., Hiller, L. K., Leonard, G. J., & Michaels, S. E. (1974). Dentifrice usage and ingestion among four age groups. *Journal of dental research*, 53(6), 1317-1322.

Baumann L., *Kozmesötikler ve Kozmetik İçerikler* (Çev.Gürel Mehmet Fatşh, Solakoğlu Zeynep.) 2018,İstanbul

Baumann, L. S. (2007). Less-known botanical cosmeceuticals. *Dermatologic therapy*, 20(5), 330-342.

Baxter, P. M., & PM, B. (1980). Toothpaste ingestion during toothbrushing by school children.

Berger, K., Gunier, R. B., Chevrier, J., Calafat, A. M., Ye, X., Eskenazi, B., & Harley, K. G. (2018). Associations of maternal exposure to triclosan, parabens, and other phenols with prenatal maternal and neonatal thyroid hormone levels. *Environ. Res.*, 165, 379-386.

Bernauer, U. (2018). Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) - Revision of the opinion on hydroxyapatite (nano) in cosmetic products. *Regul Toxicol. Pharmacol.*, 98, 274-275.

Berne, B., Tammela, M., Färm, G., Inerot, A., & Lindberg, M. (2008). Can the reporting of adverse skin reactions to cosmetics be improved? A prospective clinical study using a structured protocol. *Contact Dermatitis*, 58(4), 223-227.

Bertin, C., Zunino, H., Pittet, J. C., Beau, P., Pineau, P., Massonneau, M., & Hopkins, J. (2001). A double-blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J. Cosmet. Sci.*, 52(4), 199-210.

Bertin, C., Zunino, H., Pittet, J.C. et al (2001) A double blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J. Cosmet. Sci.* 52, 199–210

Bharathi, V. P., Govindaraju, M., Palanisamy, A. P., Sambamurti, K., & Rao, K. S. (2008). Molecular toxicity of aluminium in relation to neurodegeneration. *Indian J. Med. Res.*, 128(4), 545-56.

Bilal, M., & Iqbal, H. M. (2019). An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals—a review. *Sci. Total Environ.*, 670, 555-568.

Bilal, M., & Iqbal, H. M. (2019). An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals—a review. *Sci. Total Environ.*, 670, 555-568.

Bishop, N. J., Morley, R., Day, J. P., & Lucas, A. (1997). Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *New England Journal of Medicine*, 336(22), 1557-1562.

Bissett, D. L., Robinson, L. R., Raleigh, P. S., Miyamoto, K., Hakozaki, T., Li, J., & Kelm, G. R. (2007). Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. *J. Cosmet. Dermatol.*, 6(1), 20-26.

Blüthgen, N., Zucchi, S., & Fent, K. (2012). Effects of the UV filter benzophenone-3 (oxybenzone) at low concentrations in zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicology and applied pharmacology*, 263(2), 184-194.

Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S., & Hass, U. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 30(2), 301-312.

Boissy, R. E., Visscher, M., & DeLong, M. A. (2005). DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Experimental dermatology*, 14(8), 601-608.

Bolzinger, M. A., Briançon, S., Pelletier, J., & Chevalier, Y. (2012). Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 17(3), 156-165.

Bondi, C. A., Marks, J. L., Wroblewski, L. B., Raatikainen, H. S., Lenox, S. R., & Gebhardt, K. E. (2015). Human and environmental toxicity of sodium lauryl sulfate (SLS): evidence for safe use in household cleaning products. *Environmental health insights*, 9, EHI-S31765.

Bondi, C. A., Marks, J. L., Wroblewski, L. B., Raatikainen, H. S., Lenox, S. R., & Gebhardt, K. E. (2020). Human and environmental toxicity of sodium lauryl sulfate (SLS): evidence for safe use in household cleaning products. *Environmental Health Insights*, 9(1).

Boo, H. O., Hwang, S. J., Bae, C. S., Park, S. H., Heo, B. G., & Gorinstein, S. (2012). Extraction and characterization of some natural plant pigments. *Industrial Crops and Products*, 40, 129-135.

Bos, J. D., & Meinardi, M. M. (2000). The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Experimental Dermatology: Viewpoint*, 9(3), 165-169.

Bourgeois, M., Johnson, G., & Harbison, R. (2017). Human Health Risk Assessment.

Bouwstra, J. A., Honeywell-Nguyen, P. L., Gooris, G. S., & Ponec, M. (2003). Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress in lipid research*, 42(1), 1-36.

Braun, J. M., Chen, A., Hoofnagle, A., Papandonatos, G. D., Jackson-Browne, M., Hauser, R., & Lanphear, B. P. (2018). Associations of early life urinary triclosan concentrations with maternal, neonatal, and child thyroid hormone levels. *Hormones and behavior*, 101, 77-84.

Braydich-Stolle, L., Hussain, S., Schlager, J. J., & Hofmann, M. C. (2005). In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicological sciences*, 88(2), 412-419.

Birner, A. M., & Meyer, L. P. (2001). Photosensitivity associated with fluorouracil, prochlorperazine, and topical tretinoin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 21(2), 258-260.

Broniowska, Ż., Pomierzy, B., Smaga, I., Filip, M., & Budziszewska, B. (2016). The effect of UV-filters on the viability of neuroblastoma (SH-SY5Y) cell line. *Neurotoxicology*, 54, 44-52.

Butler, H. (Ed.). (2013). *Poucher's perfumes, cosmetics and soaps*. Springer Science & Business Media.

Buzalaf, M. A. R., Pessan, J. P., Honório, H. M., & Ten Cate, J. M. (2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. In *Fluoride and the oral environment* (Vol. 22, pp. 97-114). Karger Publishers.

Byford, J. R., Shaw, L. E., Drew, M. G. B., Pope, G. S., Sauer, M. J., & Darbre, P. D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 80(1), 49-60.

Byford, J. R., Shaw, L. E., Drew, M. G. B., Pope, G. S., Sauer, M. J., & Darbre, P. D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 80(1), 49-60.

Cabanes, J., Chazarra, S., & GARCIA-CARMONA, F. R. A. N. C. I. S. C. O. (1994). Kojic acid, a cosmetic skin whitening agent, is a slow-binding inhibitor of catecholase activity of tyrosinase. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46(12), 982-985.

Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Reidy, J. A., & Needham, L. L. (2008). Urinary concentrations of triclosan in the US population: 2003–2004. *Environmental health perspectives*, 116(3), 303-307.

Carson, C. F., Mee, B. J., & Riley, T. V. (2002). Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(6), 1914-1920.

Charles, A. K., & Darbre, P. D. (2013). Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Applied Toxicology*, 33(5), 390-398.

Chemsafetypro, Calculation of ADI Erişim: 26.04.2020
[https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/What_Is_Acceptable_Daily_Intake_\(AD\)_and_How_to_Calculate_It.html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/What_Is_Acceptable_Daily_Intake_(AD)_and_How_to_Calculate_It.html)

Choi, Y. L., Park, E. J., Kim, E., Na, D. H., & Shin, Y. H. (2014). Dermal stability and in vitro skin permeation of collagen pentapeptides (KTTKS and palmitoyl-KTTKS). *Biomolecules & therapeutics*, 22(4), 321.

Christiansen, S., Boberg, J., Axelstad, M., Dalgaard, M., Vinggaard, A. M., Metzdorff, S. B., & Hass, U. (2010). Low-dose perinatal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reproductive Toxicology*, 30(2), 313-321.

Chung, J. H., & Eun, H. C. (2007). Angiogenesis in skin aging and photoaging. *The Journal of dermatology*, 34(9), 593-600.

Coldiron, B. M. (1992). Thinning of the ozone layer: facts and consequences. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27(5), 653-662.

Collis, N., Elliot, L. A., Sharpe, C., & Sharpe, D. T. (1999). Cellulite treatment: a myth or reality: a prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermologie and aminophylline cream. *Plastic and reconstructive surgery*, 104(4), 1110-4.

Cornier, J., Keck, C. M., & Van de Voorde, M. (Eds.). (2019). *Nanocosmetics: From Ideas to Products*. Springer.

Cornier, J., Keck, C. M., & Van de Voorde, M. (Eds.). (2019). *Nanocosmetics: From Ideas to Products*. Springer.

Coronado, M., De Haro, H., Deng, X., Rempel, M. A., Lavado, R., & Schlenk, D. (2008). Estrogenic activity and reproductive effects of the UV-filter oxybenzone (2-hydroxy-4-methoxyphenyl-methanone) in fish. *Aquatic Toxicology*, 90(3), 182-187.

Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009 <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R122320160812&from=EN> Erişim: 29.06.2020

Cotellessa, C., Peris, K., Onorati, M. T., Fagnoli, M. C., & Chimenti, S. (1999). The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyperpigmentations. *Dermatologic surgery*, 25(6), 450-454.

Couteau, C., & Coiffard, L. (2016). Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products. *Cosmetics*, 3(3), 27.

Cove, J. H., & Holland, K. T. (1983). The effect of benzoyl peroxide on cutaneous micro-organisms in vitro. *Journal of Applied Bacteriology*, 54(3), 379-382.

Cowan-Ellsberry, C. E., & Robison, S. H. (2009). Refining aggregate exposure: example using parabens. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(3), 321-329.

Creidi, P., Vienne, M. P., Ochonsky, S., Lauze, C., Turlier, V., Lagarde, J. M., & Dupuy, P. (1998). Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(6), 960-965.

Crisponi, G., Fanni, D., Gerosa, C., Nemolato, S., Nurchi, V. M., Crespo-Alonso, M., & Faa, G. (2013). The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. *Biomolecular concepts*, 4(1), 77-87.

Crofton, K. M., Paul, K. B., DeVito, M. J., & Hedge, J. M. (2007). Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan: evidence for disruption of thyroxine. *Environmental toxicology and pharmacology*, 24(2), 194-197.

Crosera, M., Bovenzi, M., Maina, G., Adami, G., Zanette, C., Florio, C., & Larese, F. F. (2009). Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *International archives of occupational and environmental health*, 82(9), 1043-1055.

Dancik, Y., Bigliardi, P. L., & Bigliardi-Qi, M. (2015). What happens in the skin? Integrating skin permeation kinetics into studies of developmental and reproductive toxicity following topical exposure. *Reproductive Toxicology*, 58, 252-281.

Darbre, P. (2019). Breast cysts and aluminium-based antiperspirant salts. *Clinical Dermatology: Research and Therapy*, 2(1).

Darbre, P. D. (2003). Underarm cosmetics and breast cancer. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 23(2), 89-95.

Darbre, P. D. (2005). Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(9), 1912-1919.

Darbre, P. D. (2005). Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. *Anticancer research*, 25(3C), 2543-2550.

Darbre, P. D. (2006). Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 20(1), 121-143.

Darbre, P. D., & Charles, A. K. (2010). Environmental oestrogens and breast cancer: evidence for combined involvement of dietary, household and cosmetic xenoestrogens. *Anticancer Research*, 30(3), 815-827.

Darbre, P. D., & Harvey, P. W. (2008). Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *Journal of applied toxicology*, 28(5), 561-578.

Darbre, P. D., & Harvey, P. W. (2014). Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. *Journal of Applied Toxicology*, 34(9), 925-938.

Darbre, P. D., Aljarrah, A., Miller, W. R., Coldham, N. G., Sauer, M. J., & Pope, G. S. (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 24(1), 5-13.

Darbre, P. D., Bakir, A., & Iskakova, E. (2013). Effect of aluminium on migratory and invasive properties of MCF-7 human breast cancer cells in culture. *Journal of inorganic biochemistry*, 128, 245-249.

Darbre, P. D., Byford, J. R., Shaw, L. E., Horton, R. A., Pope, G. S., & Sauer, M. J. (2002). Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 22(4), 219-226.

De Escobar, G. M., Obregón, M. J., & Del Rey, F. E. (2004). Role of thyroid hormone during early brain development. *European journal of endocrinology*, 151(Suppl_3), U25-U37.

De Groot, A. C., & Veenstra, M. (2010). Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. *Contact Dermatitis*, 62(4), 221-224.

De Groot, A. C., Nater, J. P., van der Lender, R., & Rijcken, B. (1987). Adverse effects of cosmetics and toiletries: a retrospective study in the general population. *International journal of cosmetic science*, 9(6), 255-259.

De Leo, V. A. (2006). p-Phenylenediamine. *Dermatitis*, 17(2), 53-55.

Denton, C. R., Lerner, A. B., & Fitzpatrick, T. B. (1952). Inhibition of melanin formation by chemical agents. *Journal of Investigative Dermatology*, 18(2), 119-135.

Desmedt, B., Courselle, P., De Beer, J. O., Rogiers, V., Grosber, M., Deconinck, E., & De Paepe, K. (2016). Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), 943-950.

Desmedt, B., Courselle, P., De Beer, J. O., Rogiers, V., Grosber, M., Deconinck, E., & De Paepe, K. (2016). Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), 943-950.

Dessinioti, C., & Katsambas, A. D. (2010). The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28(1), 2-7.

DiBianca, S. P. (1973). Innovative scanning electron microscopic techniques for evaluating hair care products. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 24, 609.

Diepgen, T. L., Naldi, L., Bruze, M., Cazzaniga, S., Schuttelaar, M. L., Elsner, P., & Svensson, Å. (2016). Prevalence of contact allergy to p-phenylenediamine in the European general population. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(2), 409-415.

Diseases of the Breast, 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 348-353.

DiNardo, J. C., & Downs, C. A. (2018). Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. *Journal of cosmetic dermatology*, 17(1), 15-19.

DiNardo, J. C., & Downs, C. A. (2019). Can oxybenzone cause Hirschsprung's disease?. *Reproductive Toxicology*, 86, 98-100.

Dinwiddie, M. T., Terry, P. D., & Chen, J. (2014). Recent evidence regarding triclosan and cancer risk. *International journal of environmental research and public health*, 11(2), 2209-2217.

Do Nascimento, L. V., Guedes, A. C. M., Magalhães, G. M., De Faria, F. A., Guerra, R. M., & de C Almeida, F. (2003). Single-blind and comparative clinical study of the efficacy and safety of benzoyl peroxide 4% gel (BID) and adapalene 0.1% Gel (QD) in the treatment of acne vulgaris for 11 weeks. *Journal of Dermatological Treatment*, 14(3), 166-171.

Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM. Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats.

Domingo, J. L., i Fosch, M. T. C., & Arnáiz, M. G. (2000). Risks of aluminium exposure during pregnancy. *Contributions to science*, 479-487.

Draelos, Z. D. (2000). Therapeutic moisturizers. *Dermatologic clinics*, 18(4), 597-607.

Draelos, Z. D. (2007). Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy*, 20(5), 308-313.

Draelos, Z. D. (2007). The latest cosmeceutical approaches for anti-aging. *Journal of cosmetic dermatology*, 6, 2-6.

Draelos, Z. D. (Ed.). (2015). *Cosmetic dermatology: products and procedures*. John Wiley & Sons.

Draelos, Z. K.: Hair cosmetics. *Dermatol Clin.* 1991;9:19–27.

Dreno, B., Katsambas, A., Pelfini, C., Plantier, D., Jancovici, E., Ribet, V., ... & Khammari, A. (2007). Combined 0.1% retinaldehyde/6% glycolic acid cream in prophylaxis and treatment of acne scarring. *Dermatology*, 214(3), 260-267.

Dündar, Y., Salyam, G. K., Han, Ü., Tatar, E. Ç., Özdek, A., & Korkmaz, H. Okronozis: Nadir Bir Dispne Nedeni.

Dweck, T. (1995). Natural solutions to Cellulite. *Soap Perfumery and Cosmetics*, 68(10), 45-50.

EC, Borderline products Erişim: 23.04.2020
https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/borderline-products_en

Effendy, I., & Maibach, H. I. (1995). Surfactants and experimental irritant contact

EFSA, About EFSA Erişim ; 25.04.2020 <http://www.efsa.europa.eu/en/aboutefsa>

EFSA. European Food Safety Authorities, 2005b. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and material in contact with food (AFC) on a request from the commission related to di-butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *EFSA J.* 242.

Elbaum, D. J. (1988). Comparison of the stability of topical isotretinoin and topical tretinoin and their efficacy in acne. *Journal of the American academy of dermatology*, 19(3), 486-491.

Emanuele, E. (2013). Cellulite: advances in treatment: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(6), 725-730.

e-mevzuat Kozmetik Yönetmeliği Erişim: 23.04.2020
<https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.8157&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=kozmeti>

Engasser, P. G., & Maibach, H. I. (1981). Cosmetics and dermatology: bleaching creams. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 5(2), 143-147.

Enshaieh, S., Jooya, A., Siadat, A. H., & Iraj, F. (2007). The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 73(1), 22.

EPA Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary
DEHP, 1987
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0014_summary.pdf

EPA Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary
DBP, 1987
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0038_summary.pdf

EPA Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary
DEP, 1987
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0226_summary.pdf

EPA, U. S. (2007). *Environmental Protection Agency Nanotechnology White Paper*. EPA, Ed.

Eroschenko, V. P. (2008). *DiFiore's atlas of histology with functional correlations*. Lippincott Williams & Wilkins.

Esposito, A. C. C., Brianezi, G., De Souza, N. P., Miot, L. D. B., Marques, M. E. A., & Miot, H. A. (2018). Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *International journal of cosmetic science*, 40(4), 420-424.

European Commission Regulation 2017/238, 2017
<https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0238&rid=7>
Erişim: 02.07.2020

Exley, C. (2013). Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 15(10), 1807-1816.

Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers*, 10(7), 701.

Farshi, S. (2011). Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *Journal of cosmetic dermatology*, 10(4), 282-287.

Farzanehfar, V., Naderi, N., Kobarfard, F., & Faizi, M. (2016). Determination of dibutyl phthalate neurobehavioral toxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 94, 221-226.

Faucher, J. A., & Goddard, E. D. (1978). Interaction of keratinous substrates with sodium lauryl sulfate: I. Sorption. *J Soc Cosmet Chem*, 29, 323-337.

FDA It Cosmetic Drug Soap Or Both Erişim Tarihi: 28.03.2020
<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/it-cosmetic-drug-or-both-or-it-soap>

FDA Labelling Cosmetic Containing AHA Erişim tarihi: 28.03.2020
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/guidance-industry-labeling-cosmetics-containing-alpha-hydroxy-acids>

FDA OTC Regulations on Sunscreens , 2019
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=352&showFR=1> Erişim: 02.07.2020

FDA, Cosmeceuticals Erişim Tarihi: 25.04.2020
<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling-claims/cosmeceutical>

FDA, Examples of Intended Use Erişim Tarihi: 24.04.2020
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/training/OTC/topic2/topic2/da_01_02_0050.htm

FDA, FAQ Sheet Erişim Tarihi: 25.05.2020
<https://www.fda.gov/cosmetics/resources-industry-cosmetics/small-businesses-homemade-cosmetics-fact-sheet#1>

FDA, Laws Regulations Erişim Tarihi: 21.03.2020
<https://www.fda.gov/cosmetics/guidanceregulation/lawsregulations/ucm074201.html>
 2018

FDA; FAQ on the Regulatory (OTC) Drugs Erişim Tarihi: 24.04.2020
<https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/small-business-assistance-frequently-asked-questions-regulatory-process-over-counter-otc-drugs>

Featherstone, J. D. (2000). The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American dental association*, 131(7), 887-899.

Fediuk, D. J., Wang, T., Raizman, J. E., Parkinson, F. E., & Gu, X. (2010). Tissue deposition of the insect repellent DEET and the sunscreen oxybenzone from repeated topical skin applications in rats. *International journal of toxicology*, 29(6), 594-603.

Ferguson, J., & Johnson, B. E. (1986). Photosensitivity due to retinoids: clinical and laboratory studies. *British Journal of Dermatology*, 115(3), 275-283.

Filoni, A., Mariano, M., & Cameli, N. (2019). Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(2), 458-463.

Fitton, A., & Goa, K. L. (1991). Azelaic acid. *Drugs*, 41(5), 780-798.

Flaten, T. P. (2001). Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain research bulletin*, 55(2), 187-196.

Flaten, T. P., Alfrey, A. C., Birchall, J. D., Savory, J., & Yokel, R. A. (1996). Status and future concerns of clinical and environmental aluminum toxicology. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 48(6), 527-542.

Foldvari, M., Attah-Poku, S., Hu, J., Li, Q., Hughes, H., Lorne, A. B., & Kruger, S. (1998). Palmitoyl derivatives of interferon α : potential for cutaneous delivery. *Journal of pharmaceutical sciences*, 87(10), 1203-1208.

Foran, C. M., Bennett, E. R., & Benson, W. H. (2000). Developmental evaluation of a potential non-steroidal estrogen: triclosan. *Marine environmental research*, 50(1-5), 153-156.

Fort-Lacoste, L., Verscheure, Y., Tisne-Versailles, J., & Navarro, R. (1999). Comedolytic effect of topical retinaldehyde in the rhino mouse model. *Dermatology*, 199(Suppl. 1), 33-35.

Fowler, J. (2012). Understanding the role of natural moisturizing factor in skin hydration. *Pract Dermatol*, 9, 36-40.

Freeman, S., & Maibach, H. (1988). Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch test with sodium lauryl sulfate and assessed by visual methods, transepidermal water loss, and laser Doppler velocimetry. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19(3), 496-502.

Friedmann, P. S., & Gilchrest, B. A. (1987). Ultraviolet radiation directly induces pigment production by cultured human melanocytes. *Journal of cellular physiology*, 133(1), 88-94.

Fulton Jr, J. E., Pay, S. R., & Fulton III, J. E. (1984). Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 10(1), 96-105.

Ganrot, P. O. (1986). Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental health perspectives*, 65, 363-441.

Gao, C. J., Liu, L. Y., Ma, W. L., Ren, N. Q., Guo, Y., Zhu, N. Z., & Kannan, K. (2016). Phthalate metabolites in urine of Chinese young adults: Concentration, profile, exposure and cumulative risk assessment. *Science of the Total Environment*, 543, 19-27.

Gao, P., Lei, T., Jia, L., Yury, B., Zhang, Z., Du, Y., & Xing, B. (2018). Bioaccessible trace metals in lip cosmetics and their health risks to female consumers. *Environmental pollution*, 238, 554-561.

Garcia, T., Schreiber, E., Kumar, V., Prasad, R., Sirvent, J. J., Domingo, J. L., & Gómez, M. (2017). Effects on the reproductive system of young male rats of subcutaneous exposure to n-butylparaben. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 47-57.

Garone, M., Howard, J., & Fabrikant, J. (2015). A review of common tanning methods. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 8(2), 43.

Gee, R. H., Charles, A., Taylor, N., & Darbre, P. D. (2008). Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 28(1), 78-91.

Geens, T., Neels, H., & Covaci, A. (2012). Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*, 87(7), 796-802.

Geier, J., Lessmann, H., Schnuch, A., Hildebrandt, S., & Uter, W. (2005). Patch testing with p-toluene diamine preparations of different ages. *Contact dermatitis*, 53(2), 75-79.

Ghazipura, M., McGowan, R., Arslan, A., & Hossain, T. (2017). Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. *Reproductive Toxicology*, 73, 175-183.

Gilbert-Barness, E., Barness, L. A., Wolff, J., & Harding, C. (1998). Aluminum toxicity. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 152(5), 511-512.

Gitzinger, C. (1987). Aluminium: sind alle Antazida wirklich harmlos. *Fortschr Med*, 105(S19), 3.

Giulivo, M., de Alda, M. L., Capri, E., & Barceló, D. (2016). Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environmental research*, 151, 251-264.

Golub, M. S., Gershwin, M. E., Donald, J. M., Negri, S., & Keen, C. L. (1987). Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 8(3), 346-357.

Golub, M. S., & Domingo, J. L. (1996). What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 48(6), 585-598.

Golub, M. S., Keen, C. L., & Gershwin, M. E. (1992). Neurodevelopmental effect of aluminum in mice: fostering studies. *Neurotoxicology and teratology*, 14(3), 177-182.

Gontier, E., Ynsa, M. D., Biro, T., Hunyadi, J., Kiss, B., Gáspár, K., & Dabros, W. (2008). Is there penetration of titania nanoparticles in sunscreens through skin? A comparative electron and ion microscopy study. *Nanotoxicology*, 2(4), 218-231.

Gontier, E., Ynsa, M. D., Biro, T., Hunyadi, J., Kiss, B., Gáspár, K., ... & Dabros, W. (2008). Is there penetration of titania nanoparticles in sunscreens through skin? A comparative electron and ion microscopy study. *Nanotoxicology*, 2(4), 218-231.

Granstein, R. D., & Sober, A. J. (1981). Drug-and heavy metal-induced hyperpigmentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 5(1), 1-18.

Gray Jr, L. E., Laskey, J., & Ostby, J. (2006). Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicological Sciences*, 93(1), 189-195.

Gray Jr, L. E., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D. R., & Parks, L. (2000). Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*, 58(2), 350-365.

Gray, G. M., White, R. J., Williams, R. H., & Yardley, H. J. (1982). Lipid composition of the superficial stratum corneum cells of pig epidermis. *British Journal of Dermatology*, 106(1), 59-63.

Griffiths CEM, Kang S, Ellis CN, et al. Two Concentrations of Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Cause Similar Improvement of Photoaging but Different Degrees of Irritation: A Double-blind, Vehicle-Controlled Comparison of 0.1% and 0.025% Tretinoin Creams. *Arch Dermatol*. 1995; 131(9):1037–1044. doi:10.1001/archderm.1995.01690210067011

Griffiths, C. E. M., Finkel, L. J., Ditre, C. M., Hamilton, T. A., Ellis, C. N., & Voorhees, J. J. (1993). Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 129(4), 415-421.

Grimes, P. E. (1999). The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatologic surgery*, 25(1), 18-22.

Guerra, M. T., Sanabria, M., Leite, G. A., Borges, C. S., Cuciolo, M. S., Anselmo-Franci, J. A., & Kempinas, W. G. (2017). Maternal exposure to butyl paraben impairs testicular structure and sperm quality on male rats. *Environmental toxicology*, 32(4), 1273-1289.

Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Xiao, H., Lv, S., Lu, D., & Zhang, Y. (2020). Early life triclosan exposure and neurodevelopment of children at 3 years in a prospective birth cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 224, 113427.

Gupta, M., Mahajan, V. K., Mehta, K. S., & Chauhan, P. S. (2015). Hair dye dermatitis and p-phenylenediamine contact sensitivity: A preliminary report. *Indian dermatology online journal*, 6(4), 241.

Gustavsson Gonzalez, H., Farbrot, A., & Larkö, O. (2002). Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens. *Clinical and experimental dermatology*, 27(8), 691-694.

Haagensen, C. D. (1971). The frequency and age distribution of mammary carcinoma. *Diseases of the Breast*, 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 348-353.

Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J., Gagnon, J., & Faix, J. D. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, 341(8), 549-555.

Hammer, K. A. (2015). Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *International journal of antimicrobial agents*, 45(2), 106-110.

Han, C., Lim, Y. H., & Hong, Y. C. (2016). Ten-year trends in urinary concentrations of triclosan and benzophenone-3 in the general US population from 2003 to 2012. *Environmental Pollution*, 208, 803-810.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.

Hara-Chikuma, M., & Verkman, A. S. (2008). Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(9), 2145-2151.

Harvey, P. W. (2003). Parabens, oestrogenicity, underarm cosmetics and breast cancer: a perspective on a hypothesis. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 23(5), 285-288.

Harvey, P. W., & Darbre, P. (2004). Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? A review of evidence and call for further research. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 24(3), 167-176.

Harvey, P. W., & Darbre, P. (2004). Endocrine disruptors and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? A review of evidence and call for further research. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 24(3), 167-176.

Heindel, J. J., Newbold, R., & Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(11), 653-661.

Hellström, H. O., Mjöberg, B., Mallmin, H., & Michaëlsson, K. (2005). The aluminum content of bone increases with age, but is not higher in hip fracture cases with and without dementia compared to controls. *Osteoporosis international*, 16(12), 1982-1988.

Henry, N. D., & Fair, P. A. (2013). Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Journal of Applied Toxicology*, 33(4), 265-272.

Heo, S., Hwang, H. S., Jeong, Y., & Na, K. (2018). Skin protection efficacy from UV irradiation and skin penetration property of polysaccharide-benzophenone conjugates as a sunscreen agent. *Carbohydrate polymers*, 195, 534-541.

Herrinton, L. J., Weiss, N. S., Koepsell, T. D., Daling, J. R., Taylor, J. W., Lyon, J. L., & Greenberg, R. S. (1994). Exposure to hair-coloring products and the risk of multiple myeloma. *American journal of public health*, 84(7), 1142-1144.

Heurung, A. R., Raju, S. I., & Warshaw, E. M. (2014). Benzophenones. *Dermatitis*, 25(1), 3-10.

Hexsel, D., & Soirefmann, M. (2011, September). Cosmeceuticals for cellulite. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 30, No. 3, pp. 167-170). WB Saunders.

Hexsel, D., Orlandi, C., & Zechmeister do Prado, D. (2005). Botanical extracts used in the treatment of cellulite. *Dermatologic surgery*, 31, 866-873.

Heymann, W. R. (2006). Toll-like receptors in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(4), 691-692.

Hoet, P. H., Brüske-Hohlfeld, I., & Salata, O. V. (2004). Nanoparticles—known and unknown health risks. *Journal of nanobiotechnology*, 2(1), 12.

Huang, F. J., Hsuuw, Y. D., Lan, K. C., Kang, H. Y., Chang, S. Y., Hsu, Y. C., & Huang, K. E. (2006). Adverse effects of retinoic acid on embryo development and the selective expression of retinoic acid receptors in mouse blastocysts. *Human Reproduction*, 21(1), 202-209.

Hubinger, J. C. (2010). A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. *Journal of cosmetic science*, 61(6), 457-465.

Hung, C. F., Chen, W. Y., Hsu, C. Y., Aljuffali, I. A., Shih, H. C., & Fang, J. Y. (2015). Cutaneous penetration of soft nanoparticles via photodamaged skin: Lipid-based and polymer-based nanocarriers for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94, 94-105.

Huo, W., Cai, P., Chen, M., Li, H., Tang, J., Xu, C., & Xia, Y. (2016). The relationship between prenatal exposure to BP-3 and Hirschsprung's disease. *Chemosphere*, 144, 1091-1097.

International Agency for Research on Cancer, 2010. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 99: Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures 2010 Erişim; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/index.php> 28.06.2020

International Commission on Radiological Protection. Task group on reference man. Report of the task group on reference man : a report. Oxford, NY: Pergamon Press, 1975.

Introduction to Risk Assessment Children's Health and the Environment CHEST Training Package for the Health Sector.

Ishibashi, H., Matsumura, N., Hirano, M., Matsuoka, M., Shiratsuchi, H., Ishibashi, Y., ... & Arizono, K. (2004). Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquatic Toxicology*, 67(2), 167-179.

Jackson-Browne, M. S., Papandonatos, G. D., Chen, A., Calafat, A. M., Yolton, K., Lanphear, B. P., & Braun, J. M. (2018). Identifying vulnerable periods of neurotoxicity to triclosan exposure in children. *Environmental health perspectives*, 126(5), 057001.

Jansson, T., & Lod, M. (2001). Strategy to decrease the risk of adverse effects of fragrance ingredients in cosmetic products. *American Journal of Contact Dermatitis*, 12(3), 166-169.

Jeffery, E. H., Abreo, K., Burgess, E., Cannata, J., & Greger, J. L. (1996). Systemic aluminum toxicity: effects on bone, hematopoietic tissue, and kidney. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 48(6), 649-666.:

Jegasothy, S. M., Zabolotniaia, V., & Bielfeldt, S. (2014). Efficacy of a new topical nano-hyaluronic acid in humans. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 7(3), 27.

Jennrich, P., & Schulte-Uebbing, C. (2016). Does aluminium trigger breast cancer?. *The Open Access Journal of Science and Technology*, 4(3), 1-6.

Jick, H. (1998). Retinoids and teratogenicity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(2), S118-S122.

Jin, C. Y., Zhu, B. S., Wang, X. F., & Lu, Q. H. (2008). Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells. *Chemical research in toxicology*, 21(9), 1871-1877.

Johnson, P. I., Koustas, E., Vesterinen, H. M., Sutton, P., Atchley, D. S., Kim, A. N., & Zeise, L. (2016). Application of the Navigation Guide systematic review methodology to the evidence for developmental and reproductive toxicity of triclosan. *Environment international*, 92, 716-728.

Jr, C. M. B., Kacew, S., Lawrence, R., LaKind, J. S., & Campbell, R. (2002). Criteria for chemical selection for programs on human milk surveillance and research for environmental chemicals. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 65(22), 1839-1851.

Jung, E. M., An, B. S., Choi, K. C., & Jeung, E. B. (2012). Potential estrogenic activity of triclosan in the uterus of immature rats and rat pituitary GH3 cells. *Toxicology letters*, 208(2), 142-148.

Junqueira L.C., Carneiro J., 2003, Basic Histology, (Aytekin Y., Solakoğlu S. Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi

K. D. Schroeder [[File:Human tooth diagram-en.svg|thumb|Human tooth diagram-en] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_tooth_diagram-en.svg##eErişim 05.08.2020

Kahn, V. (1995). Effect of kojic acid on the oxidation of DL-DOPA, norepinephrine, and dopamine by mushroom tyrosinase. *Pigment cell research*, 8(5), 234-240.

Kang, S., & Voorhees, J. J. (1998). Photoaging therapy with topical tretinoin: an evidence-based analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(2), S55-S61.

Kanikkannan, N., Kandimalla, K., Lamba, S. S., & Singh, M. (2000). Structure-activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Current medicinal chemistry*, 7(6), 593-608.

Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).

Kaur, I. P., & Agrawal, R. (2007). Nanotechnology: a new paradigm in cosmeceuticals. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 1(2), 171-182.

Kawasumi, A., Sagawa, N., Hayashi, S., Yokoyama, H., & Tamura, K. (2012). Wound healing in mammals and amphibians: toward limb regeneration in mammals. In *New Perspectives in Regeneration* (pp. 33-49). Springer, Berlin, Heidelberg.

Kaymak, Y., & Tırnaksız, F. (2007). Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkiler. *Gazi Üniversitesi Mediko Sosyal Sağlık Merkezi, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı*. Ankara.

Khan, A. D., & Alam, M. N. (2019). Cosmetics and their associated adverse effects: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 1-6.

Khanna, S., Dash, P. R., & Darbre, P. D. (2014). Exposure to parabens at the concentration of maximal proliferative response increases migratory and invasive activity of human breast cancer cells in vitro. *Journal of Applied Toxicology*, 34(9), 1051-1059.

KIM, S. J., PARK, J. H., KIM, D. H., WON, Y. H., & Maibach, H. I. (1998). Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatologic surgery*, 24(10), 1054-1058.

Kiese, M., & Rauscher, E. (1968). The absorption of p-toluenediamine through human skin in hair dyeing. *Toxicology and applied pharmacology*, 13(3), 325-331.

Kiese, M., & Rauscher, E. (1968). The absorption of p-toluenediamine through human skin in hair dyeing. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 13(3), 325-331.

Kim, S. H., Hwang, K. A., Shim, S. M., & Choi, K. C. (2015). Growth and migration of LNCaP prostate cancer cells are promoted by triclosan and benzophenone-1 via an androgen receptor signaling pathway. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(2), 568-576.

Kiss, B., Bíró, T., Czifra, G., Tóth, B. I., Kertész, Z., Szikszai, Z., ... & Hunyadi, J. (2008). Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Experimental dermatology*, 17(8), 659-667.

Kligman, A. M. (1989). The treatment of photoaged human skin by topical tretinoin. *Drugs*, 38(1), 1-8.

Kligman, A. M., & Mills, O. H. (1972). Acne cosmetica. *Archives of dermatology*, 106(6), 843-850.

Kligman, A. M., Pagnoni, A., & Stoudemayer, T. (1999). Topical retinol improves cellulite. *Journal of Dermatological Treatment*, 10(2), 119-125.

Koda, T., Umezu, T., Kamata, R., Morohoshi, K., Ohta, T., & Morita, M. (2005). Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a p-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens. *Environmental research*, 98(1), 40-45.

Konduracka, E., Krzemieniecki, K., & Gajos, G. (2014). Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer. *Pol Arch Med Wewn*, 124(5), 264-9.

Koo, H. J., & Lee, B. M. (2004). Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 67(23-24), 1901-1914.

Korkut, C., & Piskin, S. (2005). Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *The Journal of dermatology*, 32(3), 169-173.

Korte, R., Hummler, H., & Hendrickx, A. G. (1993). Importance of early exposure to 13-cis retinoic acid to induce teratogenicity in the cynomolgus monkey. *Teratology*, 47(1), 37-45.

Köse, Ö., Sabuncuoğlu, S., Erkekoğlu, P., & Koçer-Gümüşel, B. (2018). Kozmetovijilans: Avrupa ve Türkiye'deki Güncel Durumu, Uygulamaları ve Kozmetovijilans Anketleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(1), 79-90.

Kullavanijaya, P., & Lim, H. W. (2005). Photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(6), 937-958.

Kumar, A., Prakash, A., & Dogra, S. (2011). Neuroprotective effect of carvedilol against aluminium induced toxicity: possible behavioral and biochemical alterations in rats. *Pharmacological Reports*, 63(4), 915-923.

Kunz, P. Y., & Fent, K. (2006). Activity of UV filters towards the estrogen and androgen receptor and comparison on in vitro and in vivo activity of ethyl 4-aminobenzoate in fish. *Hormonal Activity of UV Filters in Aquatic Ecosystems*.

Laden, K. (Ed.). (1999). *Antiperspirants and deodorants*. CRC Press.

Landers, M., Law, S., & Storrs, F. J. (2003). Contact urticaria, allergic contact dermatitis, and photoallergic contact dermatitis from oxybenzone. *American journal of contact dermatitis: official journal of the American Contact Dermatitis Society*, 14(1), 33-34.

Lankerani, L., & Baron, E. D. (2004). Photosensitivity to exogenous agents. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 8(6), 424-431.

Lee, H. S., & Kim, I. H. (2003). Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients. *Dermatologic surgery*, 29(12), 1196-1199.

Lemini, C., Jaimez, R., Ávila, M. E., Franco, Y., Larrea, F., & Lemus, A. E. (2003). In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicology and industrial health*, 19(2-6), 69-79.

Li, X. B., Zheng, H., Zhang, Z. R., Li, M., Huang, Z. Y., Schluesener, H. J., & Xu, S. Q. (2009). Glia activation induced by peripheral administration of aluminum oxide nanoparticles in rat brains. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5(4), 473-479.

Liang, X. W., Xu, Z. P., Grice, J., Zvyagin, A. V., Roberts, M. S., & Liu, X. (2013). Penetration of nanoparticles into human skin. *Current pharmaceutical design*, 19(35), 6353-6366.

Lintner, K., & Peschard, O. (2000). Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product. *International journal of cosmetic science*, 22(3), 207-218.

Lipworth, L. (1995). Epidemiology of breast cancer. *European journal of cancer prevention*, 4(1), 7-30.

Liu, B., Wang, Y., Fillgrove, K. L., & Anderson, V. E. (2002). Triclosan inhibits enoyl-reductase of type I fatty acid synthase in vitro and is cytotoxic to MCF-7 and SKBr-3 breast cancer cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 49(3), 187-193.

Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Thornhill, M., Michalowicz, B. S., Noll, J., Bahrani-Mougeot, F. K., & Sasser, H. C. (2009). Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *The Journal of the American Dental Association*, 140(10), 1238-1244.

Lohani, A., Verma, A. (2017). Vesicles: Potential nano carriers for the delivery of skin cosmetics. *J. Cosmet. Laser. Ther.*, 2017;19(8):485-493.

Lohani, A., Verma, A., Joshi, H., Yadav, N., & Karki, N. (2014). Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN dermatology*, 2014.

Long, S. A., Wertz, P. W., Strauss, J. S., & Downing, D. T. (1985). Human stratum corneum polar lipids and desquamation. *Archives of dermatological research*, 277(4), 284-287.

Lookingbill, D. P., Chalker, D. K., Lindholm, J. S., Katz, H. I., Kempers, S. E., Huerter, C. J., & Klauda, H. C. (1997). Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 37(4), 590-595.

López-Carrillo, L., Hernández-Ramírez, R. U., Calafat, A. M., Torres-Sánchez, L., Galván-Portillo, M., Needham, L. L., ... & Cebrián, M. E. (2010). Exposure to

phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environmental health perspectives*, 118(4), 539-544.

Louis, G. W., Hallinger, D. R., Braxton, M. J., Kamel, A., & Stoker, T. E. (2017). Effects of chronic exposure to triclosan on reproductive and thyroid endpoints in the adult Wistar female rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 80(4), 236-249.

Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.

Löffler, H., & Happle, R. (2003). Profile of irritant patch testing with detergents: sodium lauryl sulfate, sodium laureth sulfate and alkyl polyglucoside. *Contact Dermatitis*, 48(1), 26-32.

Luebberding, S., Krueger, N., & Sadick, N. S. (2015). Cellulite: an evidence-based review. *American journal of clinical dermatology*, 16(4), 243-256.

Lupi, O., Semenovitch, I. J., Treu, C., Bottino, D., & Bouskela, E. (2007). Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *Journal of cosmetic dermatology*, 6(2), 102-107.

Makori, N., Peterson, P. E., & Hendrickx, A. G. (2001). 13-cis-retinoic acid causes patterning defects in the early embryonic rostral hindbrain and abnormal development of the cerebellum in the macaque. *Teratology*, 63(2), 65-76.

Malhi, H. K., Tu, J., Riley, T. V., Kumarasinghe, S. P., & Hammer, K. A. (2017). Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open-label phase II pilot study. *Australasian Journal of Dermatology*, 58(3), 205-210.

Mannello, F., Tonti, G. A., & Darbre, P. D. (2009). Concentration of aluminium in breast cyst fluids collected from women affected by gross cystic breast disease. *Journal of Applied Toxicology*, 29(1), 1-6.

Mannello, F., Tonti, G. A., Medda, V., Simone, P., & Darbre, P. D. (2011). Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients. *Journal of Applied Toxicology*, 31(3), 262-269.

Manual Of The Working Group On Cosmetic Products (Subgroup On Borderline Products) On The Scope Of Application Of The Cosmetics Regulation (Ec) No 1223/2009 (Art. 2(1)(A)) Version 5.1 (February 2020)

Marie, C., Cabut, S., Vendittelli, F., & Sauvart-Rochat, M. P. (2016). Changes in cosmetics use during pregnancy and risk perception by women. *International journal of environmental research and public health*, 13(4), 383.

Martini, M. C., & Seiller, M. (1992). Les produits hydratants. *Technique et documentation*, 196-210.

Masaki, H. (2010). Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *Journal of dermatological science*, 58(2), 85-90. *dermatitis. Contact dermatitis*, 33(4), 217-225.

Masini, F., Ricci, F., Fossati, B., Frascione, P., Capizzi, R., De Waure, C., & Guerriero, C. (2014). Combination therapy with retinaldehyde (0.1%) glycolic acid (6%) and efectiose (0.1%) in mild to moderate acne vulgaris during the period of sun exposure—efficacy and skin tolerability. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(16), 2283-2286.

Massella, D., Argenziano, M., Ferri, A., Guan, J., Giraud, S., Cavalli, R., & Salaün, F. (2019). Bio-Functional Textiles: Combining Pharmaceutical Nanocarriers with Fibrous Materials for Innovative Dermatological Therapies. *Pharmaceutics*, 11(8), 403.

Matsumura, N., Ishibashi, H., Hirano, M., Nagao, Y., Watanabe, N., Shiratsuchi, H., ... & Arizono, K. (2005). Effects of nonylphenol and triclosan on production of plasma vitellogenin and testosterone in male South African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(9), 1748-1751.

Matwiejczuk, N., Galicka, A., & Brzóška, M. M. (2020). Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. *Journal of Applied Toxicology*, 40(1), 176-210.

Mavon, A., Miquel, C., Lejeune, O., Payre, B., & Moretto, P. (2007). In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin pharmacology and physiology*, 20(1), 10-20. *IEWS*, 54, S157-S163.

McGrath, K. G. (2003). An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *European Journal of Cancer Prevention*, 12(6), 479-485.

McGrath, K. G. (2003). An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *European Journal of Cancer Prevention*, 12(6), 479-485.

McLachlan, D. R. C. (1995). Aluminium and the risk for Alzheimer's disease. *Environmetrics*, 6(3), 233-275.

McWilliams, S. A., Montgomery, I., Jenkinson, D. M., Elder, H. Y., Wilson, S. M., & SUTTON, A. M. (1987). Effects of topically-applied antiperspirant on sweat gland function. *British Journal of Dermatology*, 117(5), 617-626.

Meyer, A., & Fischer, K. (2015). Oxidative transformation processes and products of para-phenylenediamine (PPD) and para-toluenediamine (PTD) a review. *Environmental Sciences Europe*, 27(1), 11.

Million Women Study Collaborators. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 362(9382), 419-427.

Mitsui, T. (Ed.). (1997). *New cosmetic science*. Elsevier.

Mohiuddin, A. K. (2019). Cosmetics Safety: Gray Areas with Darker Inside. *Journal of Medical Research and Health Sciences*, 2(8), 688-693.

Molina-Molina, J. M., Escande, A., Pillon, A., Gomez, E., Pakdel, F., Cavaillès, V., & Balaguer, P. (2008). Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. *Toxicology and applied pharmacology*, 232(3), 384-395.

Montagna, W., Kirchner, S., & Carlisle, K. (1989). Histology of sun-damaged human skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21(5), 907-918.

Monteiro, A. F., Rato, M., & Martins, C. (2016). Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. *Clinics in dermatology*, 34(5), 571-581.

Moss, T., Howes, D., & Williams, F. M. (2000). Percutaneous penetration and dermal metabolism of triclosan (2, 4, 4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). *Food and chemical toxicology*, 38(4), 361-370.

Moyal, D. D., & Fourtanier, A. M. (2002). Effects of UVA radiation on an established immune response in humans and sunscreen efficacy. *Experimental dermatology*, 11, 28-32.

M'rad, I., Jeljeli, M., Rihane, N., Hilber, P., Sakly, M., & Amara, S. (2018). Aluminium oxide nanoparticles compromise spatial learning and memory performance in rats. *EXCLI journal*, 17, 200.

Mu, L., & Sprando, R. L. (2010). Application of nanotechnology in cosmetics. *Pharmaceutical research*, 27(8), 1746-1749.

Muller, G., Hutin, M. F., Burnel, D., & Lehr, P. R. (1992). Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride. *Biological trace element research*, 34(1), 79-87.

Müller, R. H., Radtke, M., & Wissing, S. A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced drug delivery reviews*, 54, S131-S155.

Wissing, S. A., & Müller, R. H. (2003). Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics*, 254(1), 65-68.

Naito, A., Ovaisi, A., Ovaisi, S., & Roberts, I. G. (2008). Topical retinoids for acne vulgaris. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Natarajan, R., Aljaber, D., Au, D., Thai, C., Sanchez, A., Nunez, A., Yang, J. A. (2020). Environmental Exposures during Puberty: Window of Breast Cancer Risk and Epigenetic Damage. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 493.

Nebeker, H. G., & Coburn, J. W. (1986). Aluminum and renal osteodystrophy. *Annual review of medicine*, 37(1), 79-95.

Nguyen, S. H., Dang, T. P., & Maibach, H. I. (2007). Comedogenicity in rabbit: some cosmetic ingredients/vehicles. *Cutaneous and ocular toxicology*, 26(4), 287-292.

Nigam P K. Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:10-9

No, M. S. (1995). National Environmental Health Monographs. Kumar A, Dogra S, Prakash A. Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity:

Possible behavioral and biochemical alterations in rats. *Behav Brain Res.* 2009;205:384-90.

Nohynek, G. J., & Dufour, E. K. (2012). Nano-sized cosmetic formulations or solid nanoparticles in sunscreens: a risk to human health?. *Archives of toxicology*, 86(7), 1063-1075.

Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113: 823–839.

Oishi, S. (2002). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40(12), 1807-1813.

Okano, Y., Abe, Y., Masaki, H., Santhanam, U., Ichihashi, M., & Funasaka, Y. (2003). Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Experimental dermatology*, 12, 57-63.

Okubo, T., Yokoyama, Y., Kano, K., & Kano, I. (2001). ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER α and PR. *Food and Chemical Toxicology*, 39(12), 1225-1232.

Olumide, Y. M., Akinkugbe, A. O., Altraide, D., Mohammed, T., Ahamefule, N., Ayanlowo, S., Essen, N. (2008). Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *International journal of dermatology*, 47(4), 344-353.

Papa, C. M. (1975). The cutaneous safety of topical tretinoin. *Acta dermato-venereologica. Supplementum*, 74, 128-132.

Paine, C., Sharlow, E., Liebel, F., Eisinger, M., Shapiro, S., & Seiberg, M. (2001). An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *Journal of investigative dermatology*, 116(4), 587-595.

Pan, S., Yuan, C., Tagmount, A., Rudel, R. A., Ackerman, J. M., Yaswen, P., Leitman, D. C. (2016). Parabens and human epidermal growth factor receptor ligand cross-talk in breast cancer cells. *Environmental health perspectives*, 124(5), 563-569.

Parlett, L. E., Calafat, A. M., & Swan, S. H. (2013). Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 23(2), 197-206.

Paul, K. B., Hedge, J. M., DeVito, M. J., & Crofton, K. M. (2010). Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine in vivo via upregulation of hepatic catabolism in young Long-Evans rats. *Toxicological Sciences*, 113(2), 367-379.

Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *Journal of Drugs in Dermatology : JDD*. 2011 Sep;10(9):990-1000.

Pechere, M., Germanier, L., Siegenthaler, G., Pechère, J. C., & Saurat, J. H. (2002). The antibacterial activity of topical retinoids: the case of retinaldehyde. *Dermatology*, 205(2), 153-158.

Perencevich, E. N., Wong, M. T., & Harris, A. D. (2001). National and regional assessment of the antibacterial soap market: a step toward determining the impact of prevalent antibacterial soaps. *American journal of infection control*, 29(5), 281-283.7

Pernodet, N., Fang, X., Sun, Y., Bakhtina, A., Ramakrishnan, A., Sokolov, J., ... & Rafailovich, M. (2006). Adverse effects of citrate/gold nanoparticles on human dermal fibroblasts. *Small*, 2(6), 766-773.

Persikov, A. V., Pillitteri, R. J., Amin, P., Xu, K., Nowak, I., Kirchner, M., Martin, S. (2010). Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*, 130, 2511-4.

Philippat, C., Bennett, D., Calafat, A. M., & Picciotto, I. H. (2015). Exposure to select phthalates and phenols through use of personal care products among Californian adults and their children. *Environmental research*, 140, 369-376.

Pons-Guiraud, A., & Vigan, M. (2004). Allergies and cosmetics. *Expansion scientifique française*.

Prabhakar, P. V., Reddy, U. A., Singh, S. P., Balasubramanyam, A., Rahman, M. F., Indu Kumari, S., Mahboob, M. (2012). Oxidative stress induced by aluminum oxide nanomaterials after acute oral treatment in Wistar rats. *Journal of Applied Toxicology*, 32(6), 436-445.

Prasad, R. Y., Chastain, P. D., Nikolaishvili-Feinberg, N., Smeester, L., Kaufmann, W. K., & Fry, R. C. (2012). Titanium dioxide nanoparticles activate the ATM-

Chk2 DNA damage response in human dermal fibroblasts. *Nanotoxicology*, 7(6), 1111-1119.

Price, V. H. (1999). Treatment of hair loss. *New England Journal of Medicine*, 341(13), 964-973.

Prusakiewicz, J. J., Harville, H. M., Zhang, Y., Ackermann, C., & Voorman, R. L. (2007). Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology*, 232(3), 248-256.

Pugazhendhi, D., Pope, G. S., & Darbre, P. D. (2005). Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 25(4), 301-309.

Pugazhendhi, D., Pope, G. S., & Darbre, P. D. (2005). Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 25(4), 301-309.

Queckenberg, C., Meins, J., Wachall, B., Doroshyenko, O., Tomalik-Scharte, D., Bastian, B., Fuhr, U. (2010). Absorption, pharmacokinetics, and safety of triclosan after dermal administration. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(1), 570-572.

Radke, E. G., Braun, J. M., Meeker, J. D., & Cooper, G. S. (2018). Phthalate exposure and male reproductive outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment international*, 121, 764-793.

Rajatanavin, N., Suwanachote, S., & Kulkollakarn, S. (2008). Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *International journal of dermatology*, 47(4), 402-406.

Raut, S. A., & Angus, R. A. (2010). Triclosan has endocrine-disrupting effects in male western mosquitofish, *Gambusia affinis*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(6), 1287-1291.

Rawlings, A. V. (2006). Cellulite and its treatment. *International journal of cosmetic science*, 28(3), 175-190.

Rele, A. S., & Mohile, R. B. (2003). Effect of mineral oil, sunflower oil, and coconut oil on prevention of hair damage. *Journal of cosmetic science*, 54(2), 175-192.

Rigopoulos, D., Gregoriou, S., & Katsambas, A. (2007). Hyperpigmentation and melasma. *Journal of cosmetic dermatology*, 6(3), 195-202.

Roberts, J. L. (1987). Androgenetic alopecia: treatment results with topical minoxidil. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16(3), 705-710.

Robinson, V. C., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Hill, R. A., Klaassen, C. D., Marks, J. G., ... & Andersen, F. A. (2010). Final report of the amended safety assessment of sodium laureth sulfate and related salts of sulfated ethoxylated alcohols. *International journal of toxicology*, 29(4_suppl), 151S-161S.

Rodríguez, P. E., & Sanchez, M. S. (2010). Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in Wistar rat offspring. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(24), 1678-1688.

Rona, C., Carrera, M., & Berardesca, E. (2006). Testing anticellulite products. *International journal of cosmetic science*, 28(3), 169-173.

Rona, C., Vailati, F., & Berardesca, E. (2004). The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of cosmetic dermatology*, 3(1), 26-34.

Rossi, A. B. R., & Vergnanini, A. L. (2000). Cellulite: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 14(4), 251-262.

Routledge, E. J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., & Sumpter, J. P. (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and applied pharmacology*, 153(1), 12-19.

Roy, S. (2007). Melanin, melanogenesis, and vitiligo. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (pp. 131-185). Springer, Vienna.

Rushton, H., Gummer, C. L., & Flasch, H. (1994). 2-in-1 shampoo technology: State-of-the-art shampoo and conditioner in one. *Skin Pharmacology and Physiology*, 7(1-2), 78-83.

Ryu, O., Park, B. K., Bang, M., Cho, K. S., Lee, S. H., Gonzales, E. L. T., Kim, K. B. (2018). Effects of several cosmetic preservatives on ROS-dependent apoptosis of rat neural progenitor cells. *Biomolecules & therapeutics*, 26(6), 608.

Sadowski, M. C., Pouwer, R. H., Gunter, J. H., Lubik, A. A., Quinn, R. J., & Nelson, C. C. (2014). The fatty acid synthase inhibitor triclosan: repurposing an anti-microbial agent for targeting prostate cancer. *Oncotarget*, 5(19), 9362.

Sagransky, M., Yentzer, B. A., & Feldman, S. R. (2009). Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(15), 2555-2562.

Sainio, E. L., Rantanen, T., & Kanerva, L. (2000). Ingredients and safety of cellulite creams. *European Journal of Dermatology*, 10(8), 596-603.

Salverda, J. G., Bragt, P. J., de Wit-Bos, L., Rustemeyer, T., Coenraads, P. J., Tupker, R. A., Kooi, M. W. (2013). Results of a cosmetovigilance survey in The Netherlands. *Contact Dermatitis*, 68(3), 139-148.

Sanchez, N. P., Pathak, M. A., Sato, S., Fitzpatrick, T. B., Sanchez, J. L., & Mihm Jr, M. C. (1981). Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 4(6), 698-710.

SANCO, D. (2002). European commission, health & consumer protection directorate-general. Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC.

Sandborgh-Englund, G., Adolfsson-Erici, M., Odham, G., & Ekstrand, J. (2006). Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 69(20), 1861-1873.

Santamaria, C. G., Meyer, N., Schumacher, A., Zenclussen, M. L., Teglia, C. M., Culzoni, M. J. & Rodriguez, H. A. (2020). Dermal exposure to the UV filter benzophenone-3 during early pregnancy affects fetal growth and sex ratio of the progeny in mice. *ARCHIVES OF TOXICOLOGY*.

Sautebin, L. (2008). Understanding the Adverse Effects of Cosmetics. *Drug Safety*, 31(5), 433-436.

Sayes, C. M., Wahi, R., Kurian, P. A., Liu, Y., & West, J. (2006). L., Ausman KD, Warheit DB, Colvin VL (2006) Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci*, 92, 174-185.

Schamper, T. (1993). Chemical aspects of antiperspirants and deodorants. *Journal of Chemical Education*, 70(3), 242.

Schilling, K., Bradford, B., Castelli, D., Dufour, E., Nash, J. F., Pape, W., Schellauf, F. (2010). Human safety review of “nano” titanium dioxide and zinc oxide. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 9(4), 495-509.

Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B., & Lichtensteiger, W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental health perspectives*, 109(3), 239-244.

Schmid, D., Schurch, C., Blum, P., Belser, E., & Zulli, F. (2008). Plant stem cell extract for longevity of skin and hair. *SOFW Journal-Seifen Ole Fette Wachse*, 134(5), 30-35.

Schmidt, J. D., Johansen, J. D., Nielsen, M. M., Zimersson, E., Svedman, C., Bruze, M., & Bonefeld, C. M. (2014). Immune responses to hair dyes containing toluene-2, 5-diamine. *British Journal of Dermatology*, 170(2), 352-359.

Schürch, C., Blum, P., & Züllli, F. (2008). Potential of plant cells in culture for cosmetic application. *Phytochemistry reviews*, 7(3), 599-605.

Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) OPINION ON Toluene-2,5-diamine COLIPA n° A5, SCCP/1084/07 , 2007

Shakeel, M., Jabeen, F., Shabbir, S., Asghar, M. S., Khan, M. S., & Chaudhry, A. S. (2016). Toxicity of nano-titanium dioxide (TiO₂-NP) through various routes of exposure: a review. *Biological trace element research*, 172(1), 1-36.

Shamim, T., & Hisham, P. A. (2020). Oral Mucosal Peeling Caused by Sodium Lauryl Sulfate in a 20-Year-Old Female.

Sharma, G., & Nigam, P. K. (2018). Mucocutaneous Adverse Effects In Patients Undergoing Cancer Chemotherapy. *Journal Of Evolution Of Medical And Dental Sciences-Jemds*, 7(42), 5335-5338.

Sheth, V. M., & Pandya, A. G. (2011). Melasma: a comprehensive update: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(4), 699-714.

Shrivastava, R., Raza, S., Yadav, A., Kushwaha, P., & Flora, S. J. (2014). Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and

histological changes in mouse liver and brain. *Drug and chemical toxicology*, 37(3), 336-347.

Shukla, R. K., Sharma, V., Pandey, A. K., Singh, S., Sultana, S., & Dhawan, A. (2011). ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicology in vitro*, 25(1), 231-241.

Siller, A., Blaszkak, S. C., Lazar, M., & Harken, E. O. (2019). Update about the Effects of the Sunscreen Ingredients Oxybenzone and Octinoxate on Humans and the Environment. *Plastic Surgical Nursing*, 39(4), 157-160.

Singh, P., & Nanda, A. (2012). Nanotechnology in cosmetics: a boon or bane?. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 94(8), 1467-1479.

Singh, S., Mann, B. K., & Tiwary, N. K. (2013). Acne cosmetica revisited: a case-control study shows a dose-dependent inverse association between overall cosmetic use and post-adolescent acne. *Dermatology*, 226(4), 337-341.

Skarha, J., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Korevaar, T. I., de Poortere, R. A., Broeren, M. A., Braun, J. M. (2019). Cross-sectional associations between urinary triclosan and serum thyroid function biomarker concentrations in women. *Environment international*, 122, 256-262.

Skin Therapy Letter Erişim Tarihi: 21.03.2020
<http://www.skintherapyletter.com/eczema/how-moisturizers-work/>

Skórkowska, A., Maciejska, A., Pomierny, B., Krzyżanowska, W., Starek-Świechowicz, B., Bystrowska, B., Budziszewska, B. (2020). Effect of Combined Prenatal and Adult Benzophenone-3 Dermal Exposure on Factors Regulating Neurodegenerative Processes, Blood Hormone Levels, and Hematological Parameters in Female Rats. *Neurotoxicity Research*, 37(3), 683-701.

Soehnge, H., Ouhtit, A., & Ananthaswamy, O. N. (1997). Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci*, 2, D538-D551.

Sonavane, G., Tomoda, K., Sano, A., Ohshima, H., Terada, H., & Makino, K. (2008). In vitro permeation of gold nanoparticles through rat skin and rat intestine: effect of particle size. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 65(1), 1-10.

Souto, E. B., & Müller, R. H. (2008). Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN®, NLC®). *International Journal of Cosmetic Science*, 30(3), 157-165.

Sparavigna, A., Guglielmini, G., Togni, S., Cristoni, A., & Maramaldi, G. (2011). Evaluation of anti-cellulite efficacy: A topical cosmetic treatment for cellulite blemishes—A multifunctional formulation. *Journal of cosmetic science*, 62(3), 305.

Sportiello, L., Cammarota, S., de Portu, S., & Sautebin, L. (2009). Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. *Pharmacological research*, 59(2), 101-106.

Sumit, K., Vivek, S., Sujata, S., & Ashish, B. (2012). Herbal cosmetics: used for skin and hair. *Inven. J*, 2012, 1-7.

Suuberg, A. (2019). Psychiatric and developmental effects of isotretinoin (retinoid) treatment for acne vulgaris. *Current Therapeutic Research*, 90, 27-31.

Suzuki, T., Kitamura, S., Khota, R., Sugihara, K., Fujimoto, N., & Ohta, S. (2005). Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicology and applied pharmacology*, 203(1), 9-17.

Szczurko, C., Domp martin, A., Michel, M., Moreau, A., & Leroy, D. (1994). Photocontact allergy to oxybenzone: ten years of experience. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 10(4), 144-147.

Takeda, K., Suzuki, K. I., Ishihara, A., Kubo-Irie, M., Fujimoto, R., Tabata, M., Sugamata, M. (2009). Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *Journal of Health science*, 55(1), 95-102.

Tao, J., Bai, C., Chen, Y., Zhou, H., Liu, Y., Shi, Q., ... & Tanguay, R. (2020). Environmental relevant concentrations of benzophenone-3 induced developmental neurotoxicity in zebrafish. *Science of The Total Environment*, 137686.

TDB, Florür Durum Raporu Erişim Tarihi: 22.04.2020.
http://www.tdb.org.tr/icerik_goster.php?Id=3366

TFM Overivew Erişim Tarihi: 23.04.2020
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/training/OTC/topic3/topic3/da_01_03_0110.htm

Theogaraj, E., Riley, S., Hughes, L., Maier, M., & Kirkland, D. (2007). An investigation of the photo-clastogenic potential of ultrafine titanium dioxide particles. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 634(1-2), 205-219.

Thomas, J. R., Dixon, T. K., & Bhattacharyya, T. K. (2013). Effects of topicals on the aging skin process. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 21(1), 55-60.

Thyssen, J. P., White, J. M., & European Society of Contact Dermatitis. (2008). Epidemiological data on consumer allergy to p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 59(6), 327-343.

Thyssen, J. P., White, J. M., & European Society of Contact Dermatitis. (2008). Epidemiological data on consumer allergy to p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 59(6), 327-343.

Tissier, M. H., & Lepagnol, F. (2002). Cosmetovigilance: a French pharmacovigilance system for cosmetics developed by the French health products safety agency. A proposal for the future. *Therapie*, 57(3), 273-282.

TİTCK Kozmetik Ürün Mevzuatı Değişiklik Taslağı 2018, Erişim Tarihi: 02.07.2020 <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/kozmetik-yonetmelik-degisiklik-taslagi-27122018173035>).

Toklu, H. Z., Antigua, A., Lewis, V., Reynolds, M. T., & Jones, J. (2019). Cosmetovigilance: A review of the current literature. *Journal of family medicine and primary care*, 8(5), 1540.

Toyoda, M., & Morohashi, M. (1998). An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology*, 196(1), 130-134.

Trapp, G. A. (1983). Plasma aluminum is bound to transferrin. *Life sciences*, 33(4), 311-316.

Trehan, S., Michniak-Kohn, B., & Beri, K. (2017). Plant stem cells in cosmetics: current trends and future directions. *Future science OA*, 3(4), FSO226.

Trüeb, R. M. (2005, December). Dermocosmetic aspects of hair and scalp. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 10, No. 3, pp. 289-292). Elsevier.

Tung, R., & Rubin, M. G. (2010). *Procedures in Cosmetic Dermatology Series: Chemical Peels E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Turati, F., Pelucchi, C., Marzatico, F., Ferraroni, M., Decarli, A., Gallus, S., Galeone, C. (2014). Efficacy of cosmetic products in cellulite reduction: systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(1), 1-15.

Urbach, F. (2001). The negative effects of solar radiation: a clinical overview. In *Comprehensive Series in Photosciences* (Vol. 3, pp. 39-67). Elsevier.

Üner, M., Wissing, S. A., Yener, G., & Müller, R. H. (2005). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for application of ascorbyl palmitate. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(8), 577-582.

Van Der Valk, P. G., Nater, J. P., & Bleumink, E. (1984). Skin irritancy of surfactants as assessed by water vapor loss measurements. *Journal of investigative dermatology*, 82(3), 291-293.

Van Meeuwen, J. A., Van Son, O., Piersma, A. H., De Jong, P. C., & Van Den Berg, M. (2008). Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. *Toxicology and applied pharmacology*, 230(3), 372-382.

Van Scott, E. J., & Ruey, J. Y. (1984). Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 11(5), 867-879.

Vannet, B. V., De Wever, B., Adriaens, E., Ramaeckers, F., & Bottenberg, P. (2015). The evaluation of sodium lauryl sulphate in toothpaste on toxicity on human gingiva and mucosa: a 3D in vitro model. *Dentistry*, 5(325), 2161-1122.

Veraldi, S., Rossi, L. C., & Barbareschi, M. (2016). Are topical retinoids teratogenic?. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 151(6), 700-705.

Verstraeten, S. V., Aimo, L., & Oteiza, P. I. (2008). Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. *Archives of toxicology*, 82(11), 789-802.

Veysey, E. C., & Orton, D. I. (2006). Photoallergic contact cheilitis due to oxybenzone found in a lip cosmetic. *Contact dermatitis*, 55(1), 54-54.

Vigan, M. (1997). Les nouveaux allergènes des cosmétiques: La cosmétovigilance. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 124, No. 8, pp. 571-575).

Vigan, M. (2007). Cosmétovigilance en 2007. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 47(3), 228-231.

Vowels, B. R., Yang, S., & Leyden, J. J. (1995). Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infection and immunity*, 63(8), 3158-3165.

Wakamatsu, K., Kavanagh, R., Kadakaro, A. L., Terzieva, S., Sturm, R. A., Leachman, S., Ito, S. (2006). Diversity of pigmentation in cultured human melanocytes is due to differences in the type as well as quantity of melanin. *Pigment cell research*, 19(2), 154-162.

Wang, L., Hu, J., Zhao, Y., Lu, X., Zhang, Q., & Niu, Q. (2014). Effects of aluminium on β -amyloid (1–42) and secretases (APP-cleaving enzymes) in rat brain. *Neurochemical research*, 39(7), 1338-1345.

Wang, X., Ouyang, F., Feng, L., Wang, X., Liu, Z., & Zhang, J. (2017). Maternal urinary triclosan concentration in relation to maternal and neonatal thyroid hormone levels: a prospective study. *Environmental health perspectives*, 125(6), 067017.

Wang, Z., Li, X., Yang, Z., He, X., Tu, J., & Zhang, T. (2008). Effects of aloesin on melanogenesis in pigmented skin equivalents. *International journal of cosmetic science*, 30(2), 121-130.

Warshaw, E. M., Wang, M. Z., Maibach, H. I., Belsito, D. V., Zug, K. A., Taylor, J. S., DeKoven, J. G. (2013). Patch test reactions associated with sunscreen products and the importance of testing to an expanded series: retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2010. *Dermatitis*, 24(4), 176-182.

Waugh, J., Noble, S., & Scott, L. J. (2004). Adapalene. *Drugs*, 64(13), 1465-1478.

Weatherly, L. M., & Gosse, J. A. (2017). Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 20(8), 447-469.

Webster, G. F., Guenther, L., Poulin, Y. P., Solomon, B. A., Loven, K., & Lee, J. (2002). A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. *Cutis*, 69(2 Suppl), 4.

Wertz, P. W. (2000). Lipids and barrier function of the skin. *Acta Dermato-Venereologica*, 80.

Wilhelmus, K. R. (2001). The Draize eye test. *Survey of ophthalmology*, 45(6), 493-515.

Wilkinson, S. M., & Beck, M. H. (2010). Contact Dermatitis-allergic: p-phenylenediamine and related dyes. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8, 26-60.

Williams, H. C. (2005). Atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2314-2324.

Williams, H. C. (Ed.). (2000). *Atopic dermatitis: the epidemiology, causes and prevention of atopic eczema*. Cambridge University Press.

Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *The Lancet*, 379(9813), 361-372.

Wnuk, A., Rzemieniec, J., Litwa, E., Lasoń, W., & Kajta, M. (2018). Prenatal exposure to benzophenone-3 (BP-3) induces apoptosis, disrupts estrogen receptor expression and alters the epigenetic status of mouse neurons. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 182, 106-118.

Woodson, G. C. (1998). An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function. *Bone*, 22(6), 695-698

Wuttke, W., Jarry, H., & Seidlova-Wuttke, D. (2010). Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*, 9(1), 9-15.

Yaar, M., & Gilchrest, B. A. (2007). Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *British Journal of Dermatology*, 157(5), 874-887.

Yamashita, K., Yoshioka, Y., Higashisaka, K., Mimura, K., Morishita, Y., Nozaki, M., & Abe, Y. (2011). Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nature nanotechnology*, 6(5), 321-328.

Yang, S. L., Zheng, Y., Zhang, Y. Q., Ye, C. X., Yi, J. L., Liu, Y. F., & Lai, W. (2019). Cosmetics use-related adverse events. *Chinese medical journal*, 132(17), 2135.

Yapar, E. A. (2016). Cosmetovigilance and global approaches. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 6(2), 93-97.

Yazan Yasemin, Kozmetik Bilimi, 2010, Nobel Tıp Kitapevi

Yin, J., Liu, R., Jian, Z., Yang, D., Pu, Y., Yin, L., & Wang, D. (2018). Di (2-ethylhexyl) phthalate-induced reproductive toxicity involved in DNA damage-dependent oocyte apoptosis and oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 163, 298-306.

Yokel, R. A. (1984). Toxicity of aluminum exposure during lactation to the maternal and suckling rabbit. *Toxicology and applied pharmacology*, 75(1), 35-43.

Yokel, R. A. (1985). Toxicity of gestational aluminum exposure to the maternal rabbit and offspring. *Toxicology and applied pharmacology*, 79(1), 121-133.

Yokel, R. A. (2000). The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology*, 21(5), 813-828.

Yokel, R. A., & McNamara, P. J. (2001). Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacology & Toxicology: MiniReview*, 88(4), 159-167.

Yoshida, T., Yoshioka, Y., Tsutsumi, Y. (2012). Safety assessment of nanomaterials for development of nano-cosmetics. *Yakugaku Zasshi*. 132(11):1231-1236.

Yueh, M. F., Taniguchi, K., Chen, S., Evans, R. M., Hammock, B. D., Karin, M., & Tukey, R. H. (2014). The commonly used antimicrobial additive triclosan is a liver tumor promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(48), 17200-17205.

Yumoto, S., Nagai, H., Matsuzaki, H., Matsumura, H., Tada, W., Nagatsuma, E., & Kobayashi, K. (2001). Aluminium incorporation into the brain of rat fetuses and sucklings. *Brain research bulletin*, 55(2), 229-234.

Zaenglein, A. L., & Thiboutot, D. M. (2006). Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*, 118(3), 1188-1199.

Zhang, X., Li, W., & Yang, Z. (2015). Toxicology of nanosized titanium dioxide: an update. *Archives of toxicology*, 89(12), 2207-2217.

Zhang, X., Tang, S., Qiu, T., Hu, X., Lu, Y., Du, P., & Giesy, J. P. (2020). Investigation of phthalate metabolites in urine and daily phthalate intakes among three age groups in Beijing, China. *Environmental Pollution*, 260, 114005.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KOZMETİKTE GÜVENİLİRLİK VE KOZMETOVİJİLANS

ORJİNALLIK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET
KAYNAKLARI

%1

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	ankemdernegi.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
3	adiyamanesob.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	ALĞİN YAPAR, Evren. "Kozmetovijilans ve Küresel Yaklaşımlar", AVES Yayıncılık, 2016. Yayın	<%1
5	cdn.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	www.gmpsertifikasi.com İnternet Kaynağı	<%1
8	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İMRAN	Soyadı	ALTIOKKA
Doğ.Yeri	SEYHAN/ADANA	Doğ.Tar.	14.01.1994
Email	imranaltiokka@gmail.com	Uyruğu	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2018
Lise	ADANA ANADOLU LİSESİ	2012

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Junior Ürün Müdürü	Pierre Fabre Dermokozmetik	10 ay
2.	Eczacı	İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	1 ay
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğu nu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ		IELTS ACADEMIC: 6.5
ALMANCA	ZAYIF	ZAYIF	ZAYIF		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
YGS-LYS Puanı	473/500		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
OFFICE PROGRAMLARI	ORTA

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri :

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Spor (Koşu, kitesurf, snowboard, kayak) yapmak, Akrilik boya ile resim yapmak, Dizi ve film seyretmek



