

Kozmetovijilans: Avrupa ve Türkiye'deki Güncel Durumu, Uygulamaları ve Kozmetovijilans Anketleri

Özge KÖSE*, Suna SABUNCUOĞLU*, Pınar ERKEKOĞLU*,
Belma KOÇER-GÜMÜŞEL*^o

Cosmetovigilance: Current Status in Europe and Turkey, its Practices and Cosmetovigilance Surveys

Kozmetovijilans: Avrupa ve Türkiye'deki Güncel Durumu, Uygulamaları ve Kozmetovijilans Anketleri

SUMMARY

Today, the use of cosmetics and personal care products is increasing due to «giving higher importance to physical appearance» and «the need of being well-groomed» day after day. Thus, higher use of these products provides awareness of the society for their unwanted effects. However, specifically in our country reporting the adverse effects related to cosmetic usage is extremely rare. The underlying reason is that the mild and moderate reactions are usually identified and cured by the user himself. Moreover, such effects are undervalued because there are no official and reliable surveillance systems. For this reason, the implementation of «cosmetovigilance system» in the last years is becoming a new concept. This system is important not only for research and determination, but also for preventing the risks that are originated from the use of cosmetics. «Cosmetovigilance» is a surveillance system that evaluates the unwanted effects of cosmetic usage and aims to protect public health. Cosmetovigilance enables the control or removal of the potentially hazardous substances from the system. In 2006, the decision of the European Union has set the ground work for a cosmetovigilance system based on case notifications. The European Union regulation that is issued in 2013 requires the nations to install their own cosmetovigilance systems, to provide the necessary authorization for the inspection authorities in order to enable the system to work actively, to monitor the unwanted effects because of cosmetic use and to expound the obtained results to the public. In our country, Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA) publishes guidelines for the follow-up of the unwanted effects caused by cosmetic use and for the minimization of such effects. In addition, TMMDA tries to implement a functioning system for the benefit of ultimate users, health care providers and producers. This review will mention the functioning of the cosmetovigilance system. In addition, we will present the results of the cosmetovigilance surveys of different countries.

Key Words: Cosmetic products, unwanted effect, surveillance, cosmetovigilance, survey, causation.

ÖZET

Günümüzde, son yıllarda artan « fiziksel görünüme önem verme» ve «bakımlı olma ihtiyacı» nedeniyle kozmetik ürünlerin kullanımı gün geçtikçe artış göstermektedir. Bu ürünlerin artan kullanımı ile ortaya çıkan olumsuz etkilere karşı toplumun farkındalığın da arttığı gözlenmektedir. Şimdiye kadar kozmetik ürün kullanımı nedeniyle rapor edilen advers etkilerin sayısı özellikle ülkemizde oldukça azdır. Bunun nedeni, özellikle hafif ve orta derecede reaksiyonların varlığında bireyin kendi kendine etkiyi teşhis ve tedavi etmesi olarak görülmektedir. Ayrıca, bu tür etkiler resmi ve güvenilir izleme sistemlerinin bulunmaması nedeniyle göz ardı edilmektedir. Bunun için özellikle son yıllarda kurulmaya çalışılan «kozmetovijilans sistemi» yeni bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sistem yalnızca araştırma ve belirleme için değil, aynı zamanda kozmetik ürünün kullanımından kaynaklı riskleri önlemek için de önemlidir. «Kozmetovijilans», kozmetik kullanımının oluşturabileceği istenmeyen etkileri değerlendiren ve halk sağlığının korunmasını hedefleyen bir izleme sistemidir. Bu sistem potansiyel olarak tehlikeli maddelerin kontrol edilmesini veya sistemden uzaklaştırılmasını mümkün kılar. 2006 yılında Avrupa Birliği kararı ile vaka bildirimlerini esas alan bir kozmetovijilans sisteminin temeli hazırlanmıştır. 2013 yılında yayınlanan Avrupa Birliği yeni yönetmeliği ise, ülkelerin kozmetovijilans sistemlerini kurmasını, bu sistemin aktif olarak işlemesi için ülkelerin denetim makamlarına gerekli yetkileri sağlamalarını, dört yıl boyunca kozmetik kullanımı sonucunda ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin izlenmesini ve elde edilecek sonuçların topluma açıklanması şartını koşmaktadır. Ülkemizde ise, Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu (TİTCK), kozmetik ürünlerin neden olabileceği istenmeyen etkilerin düzenli bir şekilde takibi ve en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına dair kılavuzlar yayınlamakta ve nihai kullanıcı, sağlık mesleği mensupları ve üreticilerin yararlanması amacıyla bu sistemi ülkemizde işler duruma getirmeye çalışmaktadır. Bu derleme kapsamında kozmetovijilans sisteminin işleyişinden söz edilecek, ayrıca bazı ülkelerde yapılan kozmetovijilans anketlerinin sonuçları sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Kozmetik ürün, istenmeyen etki, denetim, kozmetovijilans, anket, nedensellik.

Received: 01.08.2017

Revised: 12.10.2017

Accepted: 17.10.2017

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye Ankara Türkiye

^o Corresponding Author: Belma KOÇER-GÜMÜŞEL

Phone: +90 312 310 35 45 / 2178

Faks : + 90 312 311 47 77

E-mail: belmagumusel@yahoo.com

GİRİŞ

Avrupa Birliği 76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi'nin birinci maddesine göre, "kozmetik ürün", insan vücudunun dış yüzeyini (epidermis, saç, tırnak, dudak ve dış genital organ), ağız boşluğunun mukoz membranları ve dişler ile temas halinde olan bölgeleri temizleme, koku önleme, güzel koku verme, görünüşünü değiştirme amacıyla kullanılan herhangi bir madde veya karışımı ifade eder (EC, 1976). Bitki, hayvan ve mineral kaynaklardan elde edilen çeşitli maddeler kullanılarak üretilen doğal kozmetik ürünlerin kullanımı yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Günümüzde modern teknolojinin gelişmesi ile birlikte, doğal kozmetik ürünlerin yanı sıra, sentetik ve yarı-sentetik olanları da üretilmektedir (SCCP, 2006).

Kozmetik ürünlerde bulunmaması gereken bileşenler ile ilgili Avrupa Birliği'nde ve ülkemizde yasal kısıtlamalar getirilmiştir. Bu durum üreticileri yenilikçi olmaya zorlamış ve ürünlerini iyileştirmeye yöneltmiştir. Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi'nin, Temmuz 1976 tarih ve 76/768/EEC sayılı eski direktifinin yeniden düzenlenmesinden sonra 30 Kasım 2009 kabul tarihli 1223/2009 sayılı yeni Kozmetik Direktifi ve ülkemizde 5324 sayılı Kozmetik Kanunu, piyasaya sürülen bir kozmetik ürünün normal veya öngörülebilir kullanım koşullarında insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olması gerektiğini belirtmektedir (European Commission, 2009; Sağlık Bakanlığı, 2005). Yasal sınırlamalara rağmen, tüketiciler üzerinde yapılan çalışmalarda yaklaşık %12 oranında istenmeyen etkilerle karşılaşıldığı belirlenmiştir (Vigan and Castelain, 2014).

Uygulanan kozmetik ürünler insanların görünüşlerinde değişiklik yaratmak iddiasıyla piyasaya sunulur. Tüketici taleplerinin doğrultusunda bu ürünlerin çeşitliliği ve üretim miktarları artmaktadır. Bu ürünlerin çoğunun bileşenleri sentetik olup, deride irritasyona, duyarlılığa ve fotoreaksiyonlara neden olabilir (Stitzel, 2002). Kozmetik ürünlere nispeten kontrolsüz insan maruziyeti göz önüne alındığında, bu ürünlerin pazarlanmadan önce güvenilirlik açısından kontrollü bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (Nohynek et al., 2009). Yakın zamanda, kozmetik ürünler ile ilgili üzerinde durulan önemli konulardan biri ise, neden oldukları istenmeyen etkilerin tüketicilerin bu ürünleri kullanım sıklığını ne ölçüde değiştirdiğidir. Son yıllara kadar kozmetik ürünlerin istenmeyen etkilerine ilişkin bilgiler sınırlı kalmıştır. Bu istenmeyen etkilerin kullanıcılar tarafından önemsenmemesi ve gerekli tıbbi müdahalenin zamanında yapılmaması nedeniyle ciddi sonuçlar ortaya çıkmıştır. İstenmeyen etkilere ilişkin bilgileri toplayan, analiz eden ve raporlandıran bir sistemin olmaması bu etkilere dair bilgilerin sınırlı kalmasının diğer bir nedenidir (Berne et al., 1996; Lindberg et al., 2004; Tissier ve Lepagnol, 2002;). Literatürde parfüm

veya esansların (Johansen et al., 1996; Johansen et al., 2003), saç boyalarının (Gago-Dominguez et al., 2001; Sosted et al., 2002) ve koltukaltı kozmetiklerinin kullanımı ile ilişkili farklı birçok istenmeyen etki bildirilmiştir (Darbre, 2003; Darbre et al., 2004). Kokular ve saç boyaları sıklıkla alerjik temas dermatitine neden olabilmektedir (Sosted et al., 2002; Kiec-Swierczynska et al., 2004)). Diğer taraftan, parfüm ve esanslar, saç boyaları, koltuk altı kozmetik ürünleri ve diğer kozmetik ürünler uygulama bölgesinde eritem ve ödem gibi daha az şiddetli ters reaksiyonları indükleyebilir. B azı durumlarda ise, baş ağrısı, astım, gastrointestinal semptomlar gibi sistemik reaksiyonlar da ortaya çıkabilir (Millqvist et al., 1999; Pasche-Koo et al., 1996). Kozmetik intoleransının en yaygın biçimi, uygulanan bölgede irritasyon, yanma hissi ve eritem gibi kutanoz lokal etkiler ve kaşıntı ile karakterizedir (Blondeel, 1993). Bu konuda kesin bir neden-sonuç ilişkisinin kurulabilmesi için daha fazla sayıda mekanistik çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmakla birlikte, yapılan çalışmalarda koltuk altına uygulanan kozmetik ürünlerin meme kanserinin muhtemel nedenlerinden biri olacağı ileri sürülmektedir (Darbre, 2003; Darbre et al., 2004). Saç boyalarının kontakt alerjik dermatit, mesane kanseri ve Non-Hodgkin lenfoma gelişimine neden olabileceği de bildirilmiştir (Gago-Dominguez et al., 2001; Sosted et al., 2002).

Kozmetik ürünlerin istenmeyen etkileriyle ilgili literatürdeki bilgilerin artması ve bu istenmeyen etkilerin daha dikkatli ve güvenilir bir şekilde kontrol altına alınmasına duyulan ihtiyaç nedeniyle, son yıllarda "kozmetovijilans" ilgi çeken raporlama sistemleri arasına girmiştir.

KOZMETOVİJİLANS

Kozmetovijilans terimi literatürde ilk kez 1977 yılında Fransa'da kullanılmıştır. Bu kavram uluslararası alanda kullanılmaya başlandığında "gözetim" veya "kozmetik ürün güvenliliği takibi" olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda, kozmetik ürünlerin sayısının ve çeşidinin çok hızlı bir şekilde artmasıyla, kullanıcılarda istenmeyen etkilerin görülme olasılıkları da yükselmiştir. Bu durum istenmeyen etkilerin kayıt altına alındığı bir bildirim sisteminin oluşturulmasını gerekli kılmıştır (Vigan, 1997).

Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin olası istenmeyen etkilerine karşı halk sağlığının korunmasının hedeflendiği bir halk gözetimi sistemidir (Tissier, 2002). Bu sistem, vakanın izlenmesi ve kozmetik ürünlerin neden olduğu istenmeyen etkilerin risk değerlendirmesinin yapılması için gereklidir. Elde edilen bilgiler ışığında, yetkili makamlar düzeltici ve önleyici faaliyetlerde bulunabilir (Sportiello et al., 2009). Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) tanımına göre "Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin

normal ya da öngörülebilir koşullar altında kullanımında gözlenen istenmeyen etkilerinin spontan bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi faaliyetleridir” (TİTCK, 2012a). İstenmeyen etkiler belirli koşullara, koşulların kombinasyonlarına veya her bireyin özgün özelliklerine bağlı olarak ya da rastgele ortaya çıkabilir. Farklı nedenlerden dolayı, özellikle epidemiyolojik gerekçelerle, istenmeyen etkilerin görülme sıklığını belirlemek ve kapsamlı bir şekilde analiz etmek için önceden bilinen etkileri listelemek yararlı olabilir (SUE, 2012).

İstenmeyen etkilerin bildirilmeden önce ciddiye alınacakları kriterlerini karşıladıklarından emin olunması ve gerekli nedensellik değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir.

Nedensellik Değerlendirmesi

Nedensellik değerlendirme yöntemlerinin amacı, bir (veya daha fazla) ürün ile istenmeyen etkinin ortaya çıkışı arasındaki neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilmesidir. Nedensellik değerlendirmesi, bireyler üzerindeki etki ile ilişkilidir. Bir ürünün genel nüfus üzerindeki riskini değerlendirmemektedir (SUE, 2012).

Nedensellik değerlendirme, standartlaştırılmış bir yöntem kullanılarak elde edilmelidir. Standartlaştırılmış bir yöntem, ortak bir anlayış ve tek tip yaklaşım biçimi için temel sağlar. Fransızda, kullanılan ve yayınlanan ilk nedensellik değerlendirme metodu farmakovijilans nedensellik yöntemi olmuştur; ancak Fransızda kozmetik ürünler için kullanılabilen uyumlu bir metod o tarihte geliştirilmemiştir. Daha sonra Fransızda d'Agence Française De Sécurité Sanitaire Des Produits De Santé'nin (Fransız Sağlık Ürünleri Güvenliği Ajansı, AFSSAPS) talebi üzerine, bir grup uzman tarafından kozmetik ürünlerin kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin özelliklerine uygun bir nedensellik değerlendirme yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem geliştirilirken, aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmuştur (Bégaud et al., 1985; Dangoumeau et al., 1978; SUE, 2012):

- Hedef: Tüm kozmetik ürünlere ve her türlü gözlemlenen etkiye uygulanabilen genel bir yöntem geliştirmek.
- Yöntemin amacı: Şüpheli kozmetik ürün ve gözlenen istenmeyen etki arasındaki ilişkinin düzeyini saptamak
- Bir neden-sonuç ilişkisi kurmak için ilgili kriterlerin tanımlanması ve analizi
- Bir karar tablosu kullanarak bu ölçütlerin kombine edilmesi
- Yöntemin ikili validasyonu (Teorik ve deneysel)

Nedensellik değerlendirme yönteminde yer alan temel kriterler kronoloji, semptomatoloji ve kozmetik ürünün özelliklerine uygun özel testlerin uygulanmasıdır (Bégaud et al., 1985; Dangoumeau

et al., 1978). Bu kriterlere ilişkin özet bilgi aşağıda verilmiştir.

Kronolojik Puan

Kronolojik puan, kozmetik ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi bilgilerinden hesaplanır. Kozmetik ürünün kullanımı ile istenmeyen etkinin ortaya çıkışı arasındaki zamanlama sıralaması şunlar olabilir (SUE, 2012; Vigan and Castelain F, 2014):

- Uyumlu, yani bildirilen semptomlar dikkate alındığında normal
- Bildirilen semptomlar göz önüne alındığında sadece kısmen uyumlu
- Bilinmiyor
- Kozmetik ürün kullanılmadan önce veya gözlemlenen semptomlardan önceki dönemde klinik veya paraklinik etki oluştuğunda uyumsuz
- Zaman dizisi tutarlı değilse, istenmeyen etki kozmetik ürünün kullanımıyla uyumsuz

Semiyolojik Puan

Semiyolojik puan, istenmeyen etkinin niteliğine ve kozmetik ürüne tekrar maruz bırakılan özgün ek muayene sonuçlarına ilişkin bilgilerden hesaplanır (SUE, 2012; Vigan and Castelain F, 2014). Semiyolojik puan aşağıdaki değerlendirmelerden elde edilir:

A) Semptomatoloji

Semptomatoloji, vaka incelemesi sırasında mümkün olduğunca kapsamlı şekilde kaydedilen ve teşhis konmasını sağlayan bir dizi semptom olarak tanımlanır. İstenmeyen etkinin tanımlanması, klinik bilgilerin toplanması ile mümkün olabilir. Tanının bulunmaması bu yöntemin kullanılmasını engellemez (Barbaud et al., 2003; Lane-Brown, 2000; Marzulli et al., 1996; Pao et al., 1994; Palanisamy et al., 2003).

Kozmetik ürünün kullanımı ile bağdaşan semptomlar iki şekilde tanımlanmıştır:

- Hatırlatıcı semptom; söz konusu ürün için “makul derecede beklenebilecek” nedenselliğe yönlendiren klinik ve/veya biyolojik semptomdur.
- Hatırlatıcı olmayan semptom; söz konusu ürün için “makul derecede beklenmeyen” bir klinik ve/veya biyolojik semptomdur. Hatırlatıcı olmayan semptomlar, bir nedensellik belirtmek için yeterince özgün değildir (Bons et al., 2010).

Semptomatolojik puan, istenmeyen etkinin çeşidine ait veriler ile ilave testler veya kozmetik ürüne yeniden maruziyette yapılan özel testlerden elde edilen veriler kullanılarak hesaplanır.

B) İlave Testler

Kozmetik ürünün kullanımı sonucunda oluşan istenmeyen etkiler genellikle alerjik reaksiyonlardır. Bu nedenle kozmetikte, etiyolojik amaçlı ek araştırmalar arasında en çok gerçekleştirilen test alerji testleridir. Yapılacak testin türü, şüphelenilen

alerjinin çeşidine göre belirlenir. Test başlangıçta bitmiş ürün ile yapılır. Mümkünse, söz konusu kozmetik formülasyonun içerikleri de test edilmelidir. Alerjik kökenli diğer patolojik durumlarda, yapılan testin türüne (açık test, yama testi, prick testi) bakılmaksızın, sonuçlar klinik bilgiler dikkate alınarak alerji uzmanları/dermatologlar tarafından yorumlanmalıdır (Choquet-Kastylevsky et al., 2001).

İlave testler, gözlemlenen etki için güvenilir ve özgün olmalıdır. Uzman doktorlar tarafından yapılmalıdır. Bu testlerin sonuçları aşağıdaki gibidir (Bons et al., 2010):

- İlave test (+): Kullanıcının başlangıç semptomatolojisi ile uyumlu
- İlave test (?): Herhangi bir incelemeye girilmemişse veya sonuçlar belirsiz ise
- İlave test (-): Kullanıcının başlangıç semptomatolojisi ile uyumsuz

İstenmeyen etkinin niteliğine göre diğer test türleri (örneğin, kan analizi veya biyolojik veriler) uygulanabilir; ancak nedensellik değerlendirmesinde kullanıldığında testlerin duyarlılıklarının yanı sıra özgünlüğü de dikkate alınmalıdır (Bons et al., 2010).

C) Kozmetik Ürüne Yeniden Maruz Kalma

- Yeniden maruziyet (+): Kullanıcı ürüne tekrar maruz bırakıldığında başlangıç semptomatolojisi aynı yoğunlukta veya daha yüksek şiddette tekrar eder.
- Yeniden maruziyet (?): Ürüne yeniden maruz kalma koşulları ilk maruz kalma koşullarıyla aynı değildir.
- Yeniden maruziyet (-): Kullanıcı ürüne tekrar maruz bırakıldığında etki tekrarlanmaz.

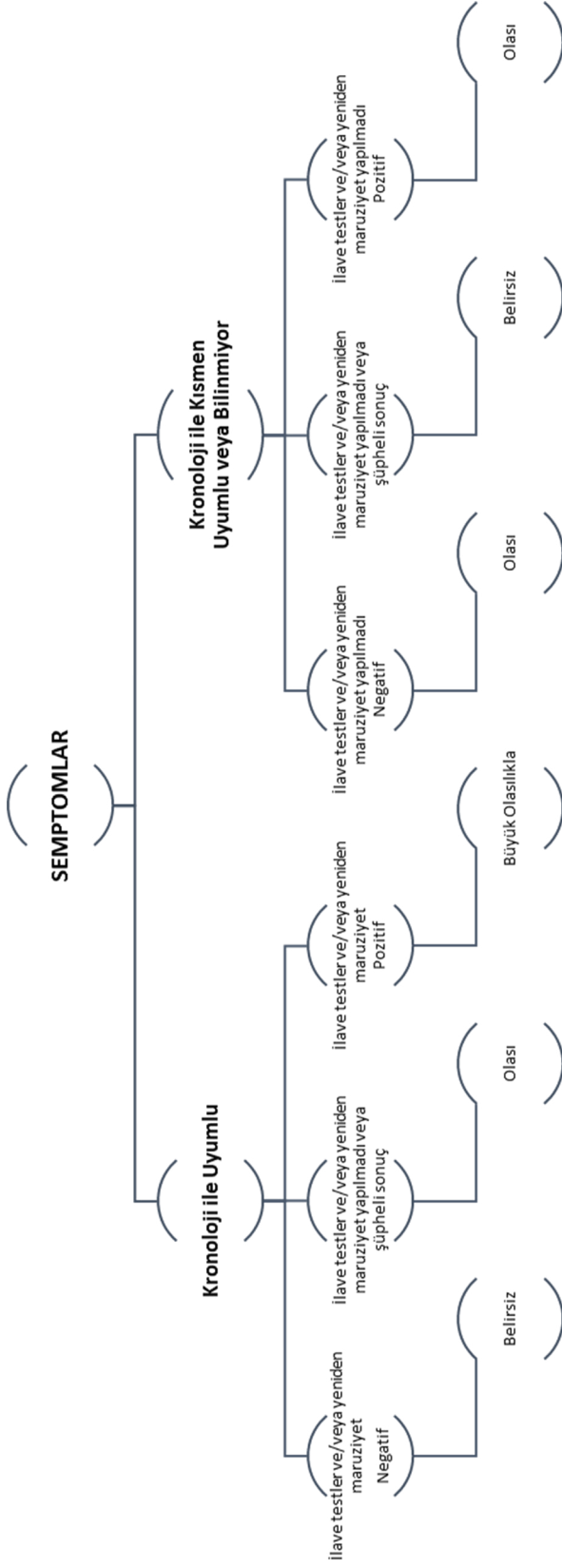
Bir karar tablosunda (Tablo 1) ya da bir karar ağacında (Şekil 1) birleştirilen bu puanlar, beş olası nedensellik seviyesi ile tanımlanır (SUE, 2012):

- Büyük olasılıkla
- Olası
- Belirsiz
- Olası değil
- Uyumsuz

Karar ağacı, ilave test gereksinimini göz önüne alır ve nihai bir skora ulaşmadan önce sonuçları yeniden değerlendirir.

Tablo 1. Karar Tablosu (SUE, 2012)

Semptomlar	Kozmetik ürünün hatırlatıcı kullanımı			Kozmetik ürünün kısmen hatırlatıcı kullanımı veya kullanılmaması		
	Yeniden maruz kalma ve/veya ilave test (+)	Yeniden maruz kalma ve/veya ilave test (?)	Yeniden maruz kalma ve/veya ilave test (-)	Yeniden maruz kalma ve/veya ilave test (+)	Yeniden maruz kalma ve/veya ilave test (?)	Yeniden maruz kalma ve/veya ilave test (-)
Maruziyet ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman sırası	Büyük olasılıkla	Olası	Kesin olarak ilişkilendirilmeyen	Olası	Kesin olarak ilişkilendirilmeyen	Olası değil
Uyumlu	Olası	Kesin olarak ilişkilendirilmeyen	Olası değil	Kesin olarak ilişkilendirilmeyen	Olası değil	Olası değil
Kısmen uyumlu veya bilinmiyor	Olası	Kesin olarak ilişkilendirilmeyen	Olası değil	Kesin olarak ilişkilendirilmeyen	Olası değil	Olası değil
Uyumsuz	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil



Şekil 1. Karar Ağacı (SUE, 2012)

Karar tablosu (Tablo 2) aşağıdaki tanımları oluşturmak için kullanılmıştır:

Tablo 2. Karar tablosu ve karar ağacında yer alan tanımlar (SUE, 2012)

Büyük Olasılıkla	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik semptomlar ürünün kullanımı için hatırlatıcıdır ; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi uyumludur ; • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler pozitif ve uygun ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma pozitif ^(b).
Olası	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik semptomlar ürünün kullanımını hatırlatıcıdır ; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi uyumludur ; Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımını hatırlatıcıdır; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi kısmen uyumlu veya bilinmemektedir; • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler pozitif ve uygun ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma pozitif ^(b). Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımını kısmen hatırlatır veya hatırlatmaz; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi uyumludur; • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler pozitif ve uygun ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma pozitif ^(b).
Kesin olarak ilişkilendirmeyen	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik semptomlar ürünün kullanımını hatırlatıcıdır ; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi uyumludur; • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma negatiftir ^(b). Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımını hatırlatıcıdır; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi kısmen uyumlu veya bilinmemektedir. Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımı kısmen hatırlatır veya hatırlatmaz, • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi uyumludur. Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımını kısmen hatırlatır veya hatırlatmaz; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi kısmen uyumlu veya bilinmemektedir; • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler pozitif ve uygun ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma pozitif ^(a).
Olası değil	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik semptomlar ürünün kullanımını hatırlatıcıdır, • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi kısmen uyumlu veya bilinmemektedir, • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma negatiftir ^(b). Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımı ni kısmen hatırlatır veya hatırlatmaz, • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi uyumludur; • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma negatiftir ^(b). Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımını kısmen hatırlatır veya hatırlatmaz; • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi kısmen uyumlu veya bilinmemektedir; • Spesifik ilave değerlendirmeler ^(a) veya tekrar maruziyet yoktur ^(b) veya tekrar maruziyetin veya spesifik ilave değerlendirmeler uyumsuzdur. Veya: • Klinik semptomlar ürünün kullanımını kısmen hatırlatır veya hatırlatmaz, • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki zaman dizisi kısmen uyumlu veya bilinmemektedir, • ve gerçekleştirilen özgün ilave testler ^(a) veya ürüne yeniden maruz kalma negatiftir ^(b).
Uyumsuz	<ul style="list-style-type: none"> • Ürünün kullanımı ile semptomların ortaya çıkması arasındaki zaman dizisi uyumsuzdur; Veya: • Başka bir etiyoloji gösterilmiştir, tıbbi olarak onaylanmıştır ve belgelendirilmiştir.

^(a) İstenmeyen bir etkiyi nesnelştirmek için yapılan ilave testler özgün ve amaca uygun olmalıdır: Oluşturulmuş bir protokolü izlemeli ve standartlaştırılmış açıklamalara izin vermelidir. Bu özgün ve amaca uygun testler açıkça tanımlanmalıdır.

^(b) Yeniden maruz kalma kontrollü veya kontrolsüz biçimde olabilir. Kullanıcı istenmeyen etkiye neden olan ürüne kendiliğinden tekrar maruz kalabilir veya özel bir protokolün ardından ürüne yeniden maruz kalabilir.

Avrupa Konseyi Kararı ile Avrupa'da Kozmetovijilans Sisteminin Uygulanması

Avrupa Birliği Halk Sağlığı Komitesi 2006 yılında ResAP(2006)1 kararı ile vaka bildirimlerini temel alan bir kozmetovijilans sistemi hazırlamıştır (European Commission, 2006). Bu kararla Avrupa Birliği üye devletlerin her birinin insan sağlığını korumak amacıyla kozmetik ürünlerin istenmeyen etkilerini kaydetmek için bir sistem uygulaması önerilmiştir. Bu kararın ardından, Belçika, Norveç, İsveç, Danimarka, Almanya ve İtalya'da kozmetovijilans sistemleri kurulmuştur (BC, 2013; Salverda et al., 2013). Tüm ülkeler sağlık uzmanları tarafından bildirilen vakaları toplamaktadır. Ancak, halen çok az geribildirim bulunmaktadır (Vigan and Castelain, 2014).

Hollanda kamu yetkilileri, kozmetik ürünlerin istenmeyen etkilerini ve neden olan maddeleri belirlemek için bir pilot çalışma başlatmıştır (Salverda et al., 2013). Raporlar yama testlerini gerçekleştiren gönüllü pratisyen hekim ve dermatologlar tarafından bildirilmiş ve tüketicilerin bildirimlerine ait internet sitesine erişebildikleri belirtilmiştir. Ek olarak, kitle iletişim araçlarındaki kamu kampanyaları, tüketicileri istenmeyen etkileri bildirmeye teşvik etmiştir. Dolayısıyla, Temmuz 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında, 1.600'den fazla istenmeyen etki bildirilmiştir. Olguların %1'i ile %4'ünde istenmeyen etkiler "ciddi" olarak kabul edilmiştir. En sık istenmeyen etkisi bildirilen kozmetik ürünler ise nemlendiriciler, saç bakım ürünleri ve sabunlar olmuştur. En sık tespit edilen alerjenler ise, izotiazolinonlar ve koku maddeleri olup, parfümler bu gruba dahil edilmemiştir. Tüketicilerin, istenmeyen etkileri rapor etmeye istekli olduğu görülmüş; bu çalışma ile ayrıca medya kampanyalarının bu gibi olayların bildirilme olasılığı konusundaki farkındalığını artıran etkili bir yol olduğu kanıtlanmıştır (Vigan et al., 2014).

AB Yönetmeliği 1223/2009 ve Kozmetovijilans

Konuya ilişkin yeni Avrupa yönetmelikleri 2013'te yürürlüğe girmiştir. Madde 22 ve 23, üye ülkelerin denetim makamlarına gerekli yetkileri sağlamalarını, dört yıl boyunca istenmeyen etkilerin izlenmesini ve elde edilecek sonuçların topluma açıklanmasını şart koşmuştur. Yetkili makamlara bildirilen ciddi istenmeyen etkilerin diğer üye devletlerin ilgili makamlarına ve kozmetik ürünün sorumlusuna iletilmesi gerekir. Bir kişi veya ürünün dağıtıcısı tarafından ciddi istenmeyen etkilerin bildirilmesi gerekmektedir. Bu etkiler sağlık uzmanları veya kullanıcılar tarafından da rapor edilebilir. Bildirilen istenmeyen etkiler, normal veya makul olarak öngörülebilir kullanım koşulları altında gerçekleşmelidir (European Commission, 2009).

TÜRKİYE'DE KOZMETOVİJİLAN

Daha önce bahsedildiği gibi kozmetik ürünler, insan sağlığı açısından güvenli olmalıdır (European Commission, 2009, Sağlık Bakanlığı, 2005). Bu

kapsamda, TİTCK tarafından kozmetik ürünlerin neden olabileceği istenmeyen etkilerin düzenli bir şekilde takibi ve istenmeyen etkilerin en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması amaçlanmıştır. Böylelikle TİTCK nihai kullanıcı, sağlık mesleği mensupları ve üreticilerin yararlanması amacıyla aşağıda sıralanan kılavuzları yürürlüğe sokmuştur (TİTCK, 2012a, TİTCK, 2012b; TİTCK, 2012c):

- Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma Bildirimine İlişkin Kılavuz
- Nihai Kullanıcı ve Sağlık Mesleği Mensubu Tarafından Üreticiye Yapılacak Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirimlerine İlişkin Kılavuz
- Üretici Tarafından Ciddi İstenmeyen Etkinin Kuruma Bildirilmesine İlişkin Kılavuz

Türkiye'de kozmetovijilans sisteminde, sağlık mesleği mensuplarının bildirimleri, nihai kullanıcıların bildirimleri, ürünün piyasaya arzından önce ve/veya sonra yapılan klinik çalışmaların da yer aldığı güvenilirlik çalışmaları, diğer ülkelerin resmi kurumları tarafından kozmetik ürün güvenliliği hakkında alınan tüm kararlar, bilimsel çalışmalar, kozmetik ürünün makul olmayan kullanımı gibi yarar veya risk değerlendirmesini etkileyecek veriler ve bilgiler kullanılmaktadır (TİTCK, 2012b).

Üreticiler ürünlerinin güvenliliğini sağlamak amacıyla gerekli olan her türlü tedbiri almak sorumluluğundadır. Üreticilerin kozmetik mevzuatında yer alan sorumluluklarına ek olarak, bildirimini yaptığı kozmetik ürünlere ilişkin olarak da ciddi istenmeyen etkileri TİTCK'ya bildirmesi ve ciddi istenmeyen etkilere ilişkin kendisindeki kayıtları muhafaza etmesi gerekmektedir. Üretici aynı zamanda ürün ile ciddi istenmeyen etki arasındaki ilişkiyi belirlemek için nedensellik değerlendirmesini yapmaktan sorumludur. Bu değerlendirmede temel kriterler semptomatoloji, kronoloji ve özel testlerin uygulanması temeline dayanır (TİTCK, 2012b).

Bildirimler, üretici tarafından yapılıyor ise, kurumun resmi internet sitesinde yer alan "Ciddi İstenmeyen Etkinin Üretici Tarafından Kuruma Bildirim Formu" kullanılır (TİTCK, 2012c). Nihai kullanıcı tarafından yapılıyorsa, istenmeyen etki/ciddi istenmeyen etki bildirimini kurumun resmi internet sayfasında yer alan "Nihai Kullanıcının Üreticiye İstenmeyen Etki/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirim Formu" kullanarak üreticiye iletilmesi sağlanır. Söz konusu form https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Denetim/Kozmetovijilans/Nihai_kullanici_ureticiye_CIE_IE_Formu.pdf adresinden edinilebilir. Sağlık mesleği mensupları istenmeyen etki/ciddi istenmeyen etki bildiriminde kurumun resmi internet sitesinde yer alan "Sağlık Mesleği Mensubunun Üreticiye İstenmeyen Etki/Ciddi

İstenmeyen Etki Bildirim Formu” kullanarak üreticiye iletilmesi sağlanmaktadır. Ciddi istenmeyen etkileri ise, ivedilikle kuruma ve üreticiye bildirmek gereklidir (TİTCK, 2012c).

Bildirimlerin değerlendirmesi aşağıdaki şekilde yapılır:

- Üreticiye yapılacak kozmetik ürün istenmeyen etki/ciddi istenmeyen etki bildirimlerinin değerlendirilmesinde, üreticiye ulaşan bildirimler doğrultusunda üretici tarafından ürüne ilişkin nedensellik değerlendirmesi yapılır. Alınan sonuçlar ile oluşturulan planlar ve ilgili bilgi/belgelerin ürün bilgi dosyasına ilave edilmesi gerekmektedir. Ürünle ilgili ilave bilgiler doğrultusunda alınan önlemler durumunda (ambalaj, formül/içerik değişikliği vb.) bu bilgileri üretici, kuruma bildirir (TİTCK, 2012b).

- Doğrudan kuruma ulaşan bildirimlerin olduğu durumlarda ise, raporlar Kurum tarafından değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda, ürün bilgi dosyasında veya ürünün ambalajında değişiklik yapılması sonucuna ulaşılır ise, kurum üreticiyi bu durum hakkında bilgilendirir. Kurum, insan sağlığına zarar verecek durumların varlığında üreticinin değerlendirme raporlarını da dikkate alarak sonuca ulaşır ve söz konusu bilgiler piyasa gözetim ve denetim kapsamında değerlendirilir. Kurumun değerlendirmesi sonucunda, ürüne yönelik değişiklik yapılmasına karar verildiğinde, gerekli durumlarda geri çağırma ve piyasadan çekme ile ilgili iş ve işlemleri yapar veya yaptırır (TİTCK, 2012b)

KOZMETOVİJİLAN ANKETLERİ

Çeşitli ülkelerde yapılan anketler ile kozmetik ürün kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek yan etkiler, sıklıkları ve kullanılan kozmetik ürünlerin çeşitleri tespit edilmeye çalışılmıştır.

İtalya’da 2006 yılında yapılan bir çalışmada, 4373 kişiden kozmetikler konusunda bir anket doldurmaları konusunda yardım istenmiş, bu kişilerin 845’i bu anketi doldurmayı reddetmiş, kalanı kabul etmiştir. Kabul oranı kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%81,9 kadınlarda; %78,6 erkeklerde; $p < 0.05$). Araştırmaya katılanların verdiklere yanıtlara göre istenmeyen kozmetik olaylara (adverse cosmetic events, ACE) en sıklıkla kremler, emülsiyonlar ve cilt yağlarının (%23,6) neden olduğu bildirilmiştir. Bu ürünleri tuvalet sabunları ve koltuk altı kozmetikleri (%22,2), makyaj malzemeleri ve makyaj malzemelerini çıkartmak için kullanılan ürünler (%12,1), fondötenler (%9,2), banyo ve duş ürünleri (%5), parfümler ve kokular (%4), tıraş için kullanılan kozmetikler (%3,4), güneş koruma ürünleri (%3,2), depilasyon ürünleri (%3,1), vajinal temizleme ürünleri (%3,1), saç ürünleri (%3), pudralar (%1,8), kırışıklık önleyici kremler (%1,5), rujlar (%1,1), yüz maskeleri (%0,6), bronzlaşma kremleri (%0,6), deri temizleme ürünleri (%0,2) ve ojeler (%0,1) izlemiştir.

En sıklıkla görülen etkiler kutanöz ve sistemik olarak iki grup altında değerlendirilmiştir. Kutanoz etkiler arasında yanma, acıma, ekzema ve benzer etkiler değerlendirilmiş, toplamda 1445 ACE’nin araştırma genelindeki olayların %95,6’sını oluşturduğu belirtilmiştir. Sistemik etkiler arasında en sıklıkla görülenleri sırasıyla baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, dispne, diğer etkiler ve kusma olarak belirlenmiştir ve toplam ACE’lerin %4,1’i sistemik etkiler olarak gerçekleşmiştir. Ankete katılanların %53,5-59,5’i ortaya çıkan istenmeyen etkiler için kimseye danışmamış; %23,4-28,7’si uzman bir hekime, %5,2-8,3’ü bir pratisyen hekime, %4,8-7,7’si bir eczacıya, %0,9-2,5’i hem bir pratisyen hekime, hem de medikal uzmana, %0,2-1,3’ü hem bir eczacıya, hem de uzman bir hekime, %0,9-2,5’i bir botanikçiye danıştığını belirtmiş; %1,7’si ise bu konuda araştırmacılara bilgi vermemiştir. Araştırmaya katılanların %44,6’sı istenmeyen etkiler sonucu kullandıkları ürünü değiştirmiş, %27,7’si ürünü kullanmayı bırakmış, %17,1’i hem ürünü kullanmayı bırakmış hem de ilaç tedavisi almış, %4,2’si ürünü kullanmayı bırakmamış ancak istenmeyen etkilere karşı ilaç kullanmaya başlamış ve diğerleri ise, bu konuda ne yaptıklarını araştırmacılara iletmemişlerdir (Di Giovanni et al., 2006).

Avrupa genelinde 2007 yılında kozmetovijilans sisteminin kurulup kurulmadığını inceleyen bir çalışmada, Belçika, Finlandiya, Kıbrıs, Estonya, Macaristan, İtalya, Litvanya, Malta, Norveç, Portekiz ve Slovakya’da kozmetovijilans sisteminin olmadığı, Almanya ve İsveç’te ise bu sistemin kurulmuş olduğu belirtilmiştir. Kozmetovijilans sistemi olmayan ülkeler arasında, Belçika, Kıbrıs, Estonya, İtalya, Litvanya, Norveç ve Portekiz bu sistemi kurma hedeflerinin olduğunu, diğer ülkeler ise bunu planlamadıklarını belirtmişlerdir. Kozmetovijilans sisteminin olduğu iki ülkeden biri olan Almanya’da hastaneler, doktorlar, kaza sigorta şirketleri ve halk sağlığı merkezlerinden bildirim alınırken, İsveç’te ise, pratisyen hekimler ve uzman doktorların bu bildirimleri yaptıkları belirtilmiştir (Sautebin, 2007).

2013 yılında Hollanda’da yapılan bir çalışmaya, tüketiciler, pratisyen hekimler ve dermatologlar katılmıştır. En sıklıkla bildirilen yan etkiler sırasıyla, göz/kirpik, yüz, boyun, kol altı, kol, bacak, el, göğüs, sırt, saç, karın, kulak, tüm vücut, dirsek, dirsek kalça, diz arkası, ayak, ağız, kasık, anogenital bölge ve dişler üzerine bulunmuştur. Kozmetik kullanım sonrası en sık ortaya çıkan ACE’ler ise, eritem, kaşınma, yanma hissi, ödem, pul pul olma, papüller, göz akması, plak oluşumu, veziküller ve diğer etkiler olarak sıralanmıştır. ACE’lere sıklıkla neden olan kozmetik ürünler sırasıyla makyaj ürünleri, nemlendiriciler, deodorantlar, saç bakım ürünleri, temizleme ürünleri, saç boyaları, güneşten korunma/bronzlaşma ürünleri, sabunlar (banyo ve duş ürünleri dahil), parfümler, tıraş için kullanılan ürünler, çocuk bakım ürünleri,

diş bakım ürünleri ve diğerleri olarak sıralanmıştır. Bu ürünler içinde alerjiye en çok neden olabilecek bileşenler olarak ise, izotiyazolinonlar, koku karışımı I, kokomidopropil betain, nikel sülfat, koku karışımı II, metildibromo glutaronitril, p-fenillenediamin, Colophonium, kobalt klorür, hidroksiizohexzil 3-siklohekzen karboksaldehit, Quaternium-15 ve formaldehit sıralanmıştır (Salverda et al., 2013).

2017 yılında Etopya Jigjiga Town'da gerçekleştirilen ve ACE'lerin değerlendirildiği bir anket çalışmasına 600 kişi katılmış ve bunların %93'ü (n=559) anketi cevaplamıştır. Bu kişilerin %76'si (n=424) kadındır. En çok kullanılan kozmetik ürünler sırasıyla deodorant, yüz pudrası, ruj, saç kozmetikleri, diş macunu, göz makyaj ürünleri, deri rengi değiştiren ürünler ve ojeler olarak sıralanmıştır. Ankete katılanlar tercih ettikleri kozmetik ürünü kullanma nedenleri olarak ürünün fiyatı, kalitesi ve kolay ulaşılabilirliğinin önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Kozmetik ürünlerinin kullanım amaçları ise, temizleme (%50), güzelleşme (%18), koruma (%14), beyazlatma (%4), saç rengi değiştirme (%6) ve yaşlanmayı geciktirmek (%6) olarak belirtilmiştir. Ankete katılanların %44'ü modern kozmetik ürünlerle beraber bitkisel kozmetikleri de kullandıklarını belirtmişlerdir. Kozmetik ürün kullanımıyla ortaya en sıklıkla çıkan ACE'ler sırasıyla alerjik reaksiyonlar (~%35), akne oluşumu (~%15), hirsutizm (~%13), deride incelleme (~%10), saç kırılması (~%9), deride acıma hissi (~%5) ve yüzde renk değişimi (~%4) olarak belirtilmiştir (Bilal et al., 2017).

Sonuç

Kozmetik ürünler tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğrudan insan derisine uygulanmaları nedeniyle güvenliklerinin değerlendirilmesi son derece önemlidir. (Loretz et al 2005). Avrupada, 2013 yılında yürürlüğe giren yeni yönetmelikler ile birlikte kozmetik ürünlerin güvenliliği konusunda Avrupa genelinde konuyla ilgili yaptırımlar artmıştır. Bu yönetmeliklerin yürürlüğe konulması ve uygulanması ile ilgili yasal sorumlulukların getirilmesine rağmen, hala piyasada istenmeyen etki oluşturabilecek ürünler yer almaktadır (Malten et al., 1985; de Groot et al., 1994).

Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin güvenliğini değerlendirmesinde ve tehlikeli bulguların tespit edilmesinde gerekli bir sistemdir. Ülkemizde 5324 sayılı Kozmetik Kanununda, piyasaya sürülen kozmetik ürünlerin normal kullanım koşulları altında insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olması gerektiği belirtilmiştir. Bu kapsamda TİTCK tarafından yayınlanan kılavuzlar doğrultusunda bir kozmetovijilans sistemi kurulmuştur. Kurumun resmi internet sitesinde yer alan formlar kullanılarak tüketici veya üreticilerin kozmetik ürünlerinin istenmeyen etkilerini bildirmelerine yönelik bir sistem oluşturulmuştur. İç piyasada bulunan kozmetik

ve kişisel bakım ürünlerinin insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte ürünler olması, insan sağlığında meydana gelebilecek olası risklerin azaltılması için tüketici, üretici ve yetkili kuruluşun birlikte çalışması ve aralarında bilgi akışının sağlanması gerekmektedir. Konuyla ilgili olarak basın ve yayın organları yoluyla halk bilinçlendirilmeli ve istenmeyen etkilerin bildirilmesi için teşvik edilmelidir.

Kaynaklar

- Barboud, A. (2003). Urticaires physiques. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 130, 1S16–1S27.
- Bégaud, B., Evreux, J.C., Jouglard, J., Lagier, G. (1985). Actualisation de la méthode utilisée en France [Updating of the method used in France]. *Thérapie*, 40, 11-8.
- Belgium Cosmétovigilance (BC) (2013) <http://www.health.belgium.be/eportal/SearchResults/index.htm> (last accessed 31th May 2013).
- Berne, B., Bostrom, A., Grahnen, A.F., Tammela, M. (1996). Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish Medical Products Agency 1989–1994. *Contact Dermatitis*, 34(5), 359–62.
- Bilal, A.I., Tilahun, Z., Osman, E.D., Mulugeta, A., Shekabdulahi, M., Berhe, D.F. (2017). Cosmetics Use-Related Adverse Events and Determinants Among Jigjiga Town Residents, Eastern Ethiopia. *Dermatol Ther (Heidelb)* 7(1):143-153.
- Blondeel, A. (1993). Intolerance reactions to cosmetics. *J Pharm Belg.*, 48(4),308–12.
- Bons, B., Audebert, F., Bitaudeau, C., Cachin, N., Colson, L., Farr, ... Renner, G. (2010). Members of the Colipa Cosmetovigilance Task Force. Assessment of undesirable events in cosmetic market surveillance: background, description and use of a causality assessment method in cosmetovigilance. *Regul Toxicol Pharmacol*. 58(3), 349-53.
- Choquet-Kastylevsky, G., Vial, T., Santolaria, N., Nageotte, A., Faure, M., Claudy, A., Descotes J. (2001). Cutaneous adverse drug reactions: enhanced imputability scores by test testing. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 128, 507–511.
- Council of Europe. (EC) Resolution ResAP (2006) 1 on a vigilance system for undesirable effects of cosmetics products ('cosmetovigilance') in Europe in order to protect public health. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1061283&Site=CM> (last accessed 31th May 2013).
- Danguomeau, J., Evreux, J.C., Jouglard, J. (1978). Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments [Adverse drug effect imputability method]. *Thérapie*, 33, 373-81.
- Darbre, P.D. (2003). Underarm cosmetics and breast cancer. *J Appl Toxicol.*, 23, 89–95.

- 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. *J Appl Toxicol.*, 24,5–13.
- Di Giovanni, C., Arcoraci, V., Gambardella, L., Sautebin, L. (2006). Cosmetovigilance survey: are cosmetics considered safe by consumers? *Pharmacol Res.* 2006;53(1):16-21.
- European Commission (EC) Cosmetics Directive: Council Directive of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. (76/768/EEC). 1976. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31976L0768>.
- European Commission Regulation (EC). (2009). No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, 2009. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:en:PDF> (last accessed 17 July 2012).
- Gago-Dominguez, M., Castelao, J.E., Yuan, J.M., Yu, M.C., Ross, R.K. (2001). Use of permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int J Cancer*, 91,575–9.
- Johansen, J.D. (2003). Fragrance contact allergy: a clinical review. *Am J Clin Dermatol.*, 4(11),789–98.
- Johansen, J.D., Rastogi, S.C., Menne, T. (1996). Contact allergy to popular perfumes; assessed by patch test, use test and chemical analysis. *Br J Dermatol.*, 135(3), 419–22.
- Kiec-Swierczynska, M., Krecisz, B., Swierczynska-Machura, D. (2004). Allergy to cosmetics. II. Preservatives. *Med Pr.*, 55(3), 289–92.
- Lane-Brown, M.M. (2000). Photosensitivity associated with herbal preparations of St. John's Wort. *The Medical Journal of Australia*, 172(6), 302.
- Lindberg, M., Tammela, M., Bostrom, A., Fischer, T., Inerot, A., Sundberg, K. (2004). Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1075 patients attending Swedish patch test clinics. *Acta Derm Venereol.*, 84,291–5.
- Loretz, L.J., Api, A.M., Barra, L.M., Burdick, J., Dressler, W.E., ...Sewall C. (2005). Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. *Food Chem Toxicol.*, 43(2),279-91.
- Marzulli, F.N., Maibach, H.I. (1996). Photoirritation. In: Marzulli, F.N., Maibach, H.I. (Eds.), Chapter 16 in the Book *Dermatotoxicology*, fifth ed. Taylor Francis, Washington, DC, 231–237.
- Millqvist, E., Bengtsson, U., Lowhagen, O. (1999). Provocations with perfume in the eyes induce airway symptoms in patients with sensory hyperreactivity. *Allergy*, 54:495–9.
- Nohynek, G.J., Antignac, E., Re, T., Toutain, H. (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol.*,243(2):239-59.
- Palanisamy, A., Haller C, Olson KR. (2003). Photosensitivity reaction in a woman using an herbal supplement containing ginseng, goldenseal and bee pollen. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology*, 41(6), 865–867.
- Pao, C., Norris, P.G., Corbett, M., Hawk JL. (1994). Polymorphic light eruption; prevalence in Australia and England. *British Journal of Dermatology*, 130(1), 62–64.
- Pasche-Koo, F., Claeys, M., Hauser, C. (1996). Contact urticaria with systemic symptoms caused by bovine collagen in a hair conditioner. *Am J Contact Dermat.*, 7, 56–7.
- Salverda, J.G.W., Bragt, P.J.C., de Wit-Bos, L., et al. (2013). Results of a cosmetovigilance survey in The Netherlands. *Contact Dermatitis*, 68, 139-48.
- Sautebin, L. (2007). A cosmetovigilance survey in Europe. *Pharmacol Res.* 2007;55(5):455-60.
- Scientific Committee on Consumer Products (SCCP): THE SCCP'S Notes of Guidance For The Testing of Cosmetic Ingredients And Their Safety Evaluation. 6th Revision. 2006. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf
- Sosted, H., Agner, T., Andersen, K.E., Menn'e, T. (2002). 55 cases of allergic reactions to hair dye: a descriptive, consumer complaint-based study. *Contact Dermatitis*, 47, 299–303.
- Sportiello, L., Cammarota, S., de Portu, S., Sautebin, L. (2009). Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. *Pharmacol Res.*, 59(2), 101-6.
- Stitzel, K.A. (2002). Tiered testing strategies--acute local toxicity. *ILAR J.*, 43,21-6.
- SUE (Serious Undesirable Effects) Reporting Guidelines (Version: August, 2012). Available from: <http://ec.europa.eu/>
- 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), 273–82.
- TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu). (2012a) Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma Bildirimine İlişkin Kılavuz. Erişim: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/U7mT8sjY.pdf>

TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu). (2012b) Nihai Kullanıcı ve Sağlık Mesleği Mensubu Tarafından Üreticiye Yapılacak Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirimlerine İlişkin Kılavuz. Erişim: http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/Nihai_Kull_ve_SMM_Ureticiye_IE_CIE_Bildirimlerine_Iliskin_Kilavuz.pdf

TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu). (2012c) Üretici Tarafından Ciddi İstenmeyen Etkinin (CİE) Kuruma Bildirilmesine İlişkin Kılavuz. Erişim: http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/%C3%9Cretici_Taraf%C4%B1ndan_C%C4%B0E_Bildirilmesine_Iliskin_Kilavuz.pdf

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 24/3/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu: Yayımlandığı Resmi Gazete. Tarih: 30/3/2005 Sayı: 25771, Tertip: 5, Cilt : 44 (2005)

Vigan, M. (1997). Les nouveaux allergènes des cosmétiques. La cosmétovigilance. Ann Dermatol Venereol, 124, 571-5.

Vigan, M. Castelain F. (2014). Cosmetovigilance: definition, regulation and use "in practice". Eur J Dermatol, 24, 643-9.