

Kozmetik Ürünlerin Toksisitesi: Endokrin Bozucu Kimyasallar

Toxicity of Cosmetic Products: Endocrine Disruptor Chemicals

 Ecem Fatma KARAMAN^a,
 Sibel ÖZDEN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 03.12.2018
Received in revised form: 25.01.2019
Accepted: 03.02.2019
Available online: 25.02.2019

Correspondence:
Sibel ÖZDEN
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
stopuz@istanbul.edu.tr

ÖZET Kozmetik ürünler; günlük yaşamda sürekli kullanılan ve maruz kalınan tüketim ürünleri olup, içeriğinde yer alan pek çok madde düşük maruziyet konsantrasyonları nedeni ile güvenli kabul edilebilmektedir. Kozmetik ürünlerin toksik etkileri için kozmetik ürüne maruziyet, uygulama alanı, uygulanan ürünün miktarı, uygulama süresi ve sıklığı gibi pek çok parametre dikkate alınmalıdır. Kozmetiklerde kullanılan kimyasallara maruziyet sonucu en bilinen yan etkiler; kontakt dermatit, iritasyon, fototoksosite, fotoalerji gibi reaksiyonlardır. Bu yan etkilere ek olarak, kozmetik ürünlere sürekli maruziyet sonucu sistemik toksik etkilerin de görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle, gebelerin endokrin bozucu kimyasallar içeren kozmetik ürünlere maruziyetinin fetüste ciddi sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Hazırlanan bu çalışmada, kozmetik ürünler aracılığıyla maruz kalınabilecek endokrin bozucu kimyasalların toksisitesinin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kozmetik ürünler; endokrin bozucu kimyasallar; Ftalatlar; Parabenler; bisfenol A

ABSTRACT Cosmetic products are consumables that are used constantly in daily life. Ingredients of these products are considered to be safe due to low exposure concentrations. However, for the toxic effects of cosmetic products many parameters such as exposure, application area and amount of applied product, duration and frequency of application should be taken into consideration. The most common adverse effects are contact dermatitis, irritation, phototoxicity, photoallergy reactions at the result of exposure of chemicals used in cosmetics. In addition to these side effects, continuous exposure to endocrine disrupting chemicals through cosmetic products might result in serious adverse effects. Especially, it has been suggested that exposure to these chemicals in pregnant women could cause serious health problems in fetuses. In this review, the toxicity of endocrine disrupting chemicals that can be exposed through cosmetic products has been discussed.

Keywords: Cosmetic products; endocrine disruptor chemicals; Phtalates; Parabens; bisphenol A

Kozmetik ürünler; bireylerin doğumlarından itibaren hayatlarına giren, ilerleyen yaşla kullanım miktarı artarak vazgeçilmez ihtiyaçlar hâline gelen tüketim ürünleridir. Sağlık Bakanlığı tanımına göre kozmetik ürün, “İnsan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatlardır”.¹ Pek çok bitkisel, hayvansal, mineral ve sentetik maddelerin bir araya getirilmesi ile oluşturulan bu ürünleri, toplumun sürekli kullandığı düşünüldüğünde, insan sağlığı açısından güvenli olmaları önem arz etmektedir. Kozmetik ürünlerin tüketici tarafından kullanılması sonucu ola-

rak, endokrin bozucu kimyasalların çevreye yayılma riski, suları ve besin zincirini kontamine edebilmeleri ve sonuç olarak ekosistemi bozmaları da toksikoloji bilimi açısından oldukça önemlidir.

Kozmetik ürünün lokal etkilerinin yanı sıra etkin maddeye ve formülasyon içerisindeki diğer maddelere sistemik maruziyet durumlarının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Lokal etkiler iritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit, fotoirritasyon (fototoksosite) ve fotoalerji olarak karşımıza çıkmaktadır.² Fototoksosite, ışıkla aktive olan kimyasallarla meydana gelir ve ilk maruziyetten itibaren görülebilmektedir. Sistemik etkiler ise başta solunum sistemi olmak üzere; üreme ve gelişim, endokrin ve sinir sistemi gibi organ sistemlerinde hasarlar ile teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkiler olarak ortaya çıkabilmektedir.²

Kozmetik ürünlerde yer alan kimyasallara temel maruziyet yolunu dermal yol oluşturmaktadır. Bununla birlikte; saç spreylere, pudra gibi ürünlerde inhalasyon, rujlarda oral yolla maruziyet de olasıdır. Kozmetik ürünlerin toksik etkileri; kozmetik ürüne maruziyet, ürünün tipi, uygulama alanı, normal ve makul öngörülebilir kullanım koşulları, uygulanan ürünün miktarı, uygulama süresi ve sıklığı, öngörülebilir ve öngörülemeyen maruziyet yolları gibi parametreler dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla, kozmetik ürünlerde maruz kalınan kimyasalın yan etki gözlenmeyen değerinin (gözlemlenmiş en düşük ters etki seviyesi) belirlenebilmesi için toksikolojik yapısı, hedef bölge, etki mekanizması, yapı-etki ilişkisi, dermal emilim miktarı veya %'si gibi parametrelerin oluşturduğu toksikolojik profili incelenmelidir.³ Kozmetik Yönetmeliği'nde (2005/25823), Avrupa Birliği Kozmetik Mevzuatı'nın 76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 96/335/EC sayılı Komisyon Kararı doğrultusunda, kozmetik ürünlerde ambalaj bilgileri, nitelikleri, hayvan deneyleri, alternatif toksosite testleri, kullanılmasına izin verilen/sınırlandırılan/yasaklanan maddeler, nanomateryal içeren ürünlerle ilgili olarak gerekli güncellemeler yapılmıştır.⁴ Belirli şartlar altında, mevcut bir kozmetik ürün bileşeninin güvenliliğine ilişkin ciddi kaygıların ortaya çıktığı istisnai durumlar haricinde kozmetik ürünler için hayvanlar üzerinde yapılan

deneyler yasaklanmıştır. Bu durum alternatif in vitro toksosite testlerinin gündeme gelmesini sağlamıştır. Alternatif in vitro toksosite testlerinin kullanılabilmesi için de kullanılacak testin validasyonunun yapılmış olması ve Alternatif Metot Validasyonu için Avrupa Merkezi ve Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü tarafından onaylanmış olması gerekmektedir.⁵

ENDOKRİN BOZUCU KİMYASALLAR

Amerika Birleşik Devletleri Wisconsin eyaletinde, 1991 yılında, çevre kimyasalları ile ilgili bir toplantı düzenlenmiş ve sonuçları 1992 yılında yayımlanmıştır.⁶ Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, Colborn ve ark., "Çalınan Geleceğimiz (Our Stolen Future)" adlı bir kitap yazarak yaban hayatı ve insan sağlığı üzerine hormon benzeri etkiler gösteren çevresel kimyasalların (endokrin bozucu kimyasallar) olası yan etkileri hakkındaki endişelerini paylaşmışlardır.⁷ 1992 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı tarafından, bu kapsamda endokrin bozucu bir kimyasal için çeşitli tanımlar ortaya çıkmış ve sonrasında yayımlanmıştır; endokrin bozucu kimyasallar endokrin sisteminin işlevini/fonksiyonlarını değiştirebilen ve sonuç olarak tüm organizmada veya soyunda ya da (alt) popülasyonlarında olumsuz sağlık etkilerine neden olan veya olması beklenen ekzojen bir madde veya karışımdır.⁸

KOZMETİK ÜRÜNLER İLE MARUZ KALINABİLEN ENDOKRİN BOZUCU KİMYASALLAR VE TOKSİK ETKİLERİ

Makyaj ürünleri, şampuanlar, saç şekillendiriciler, tıraş ürünleri, güneş koruyucu preparatlar, losyonlar, parfümler, diğer cilt bakım ürünleri gibi kozmetik ürünlerde oldukça fazla kimyasal madde kullanılmaktadır. Son yıllarda önemli bir araştırma alanı hâline gelen endokrin bozucu kimyasallar listesi gün geçtikçe büyümektedir. Günlük yaşantıda sürekli maruz kalınan kozmetik ürünlerde kullanılan kimyasallar da araştırmalar arttıkça bu listeye dâhil olabilmektedir.⁹ Örneğin; parabenler, ftalatlar ve ultraviyole (UV) filtrelerinin endokrin bozucu özellikleri deneysel çalışmalarla gösterilmiş ve bu maddelerin özellikle üreme fonksiyonlarında bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁰⁻¹²

Kadınlar ve çocuklar tarafından kullanılan saç ürünlerinin içerikleri bakımından incelendiği bir çalışmada; UV filtreleri, siklosiloksanlar, glikol eterleri, alkil fenoller, etanolaminler, bisfenol A [bisphenol A (BPA)], ftalat ve parabenler gibi endokrin bozucu kimyasalların gaz kromatografisi/kütle spektrometresi ile tayin edildiği rapor edilmiştir.¹³ Seçilen kategoriye ait belirlenen ürünlerin diğer kimyasal gruplarına kıyasla daha fazla siklosiloksan, esans kimyasalları, dietil ftalat ve paraben içerdiği; en fazla ise metil paraben, dietil ftalat ve siloksan kimyasallarına rastlandığı bildirilmiştir.¹³ Bununla birlikte, tüketici verileri kısıtlı olduğundan, kozmetik ürünlerde kullanılan endokrin bozucu kimyasalların insandaki bazı etkileri netlik kazanmamıştır ve kullanılmaya devam edilmektedir. Kozmetik yönetmeliklerindeki değişiklikler ile kullanımları sınırlandırılmış, belli bir limitte kullanımlarına izin verilmiştir. Bu nedenle, üretici de söz konusu kimyasal maddelerin konsantrasyonlarını ilgili mevzuata uygun olarak düşük tutmaktadır. Ancak, birden fazla endokrin bozucu kimyasal ile sinerjistik etki, aditif etki ya da inhibisyon gibi kombinasyon etkilerinin görülebilme olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁴

Endokrin bozucu kimyasallara doğrudan kullanılan ürün ile veya ürünün ambalajı aracılığıyla maruz kalınabilmektedir. Risk değerlendirmeleri, hassas populasyonlar da dâhil olmak üzere dermal maruziyet yolları ve eş zamanlı maruziyet yollarını içermelidir. Karışım etkilerini tahmin etmeye yönelik yeni yaklaşımlar ile her çoklu bileşenli ürünün kendi başına ve yaygın olarak kullanılan diğer ürünler ile birlikte değerlendirilebilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁵⁻¹⁷

Bu çalışmada, son zamanlarda sıklıkla çalışılan ve kozmetik ürünler aracılığıyla maruz kalınabilen başlıca endokrin bozucu kimyasalların özetlenmeye çalışılması amaçlanmıştır.

Parabenler

Antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermeleri ve düşük toksisite potansiyeli ve nedeni ile ürünlerde koruyucu amaçlı yaygın olarak tercih edilen parabenler; cilt ve göz ürünleri, makyaj temizleyiciler, ruj, losyon ve kremler, diş macunu, şampuan-

lar, saç bakım malzemeleri, güneş yağları, deodorantlarda sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁸ Yaygın olarak en çok kullanılan parabenler; metil paraben, etil paraben, propil paraben, butil parabendir.¹⁹ İn vitro çalışmalar, parabenlerin ciltten kolayca absorbe olarak östrojen reseptörlerine (ER) bağlanabildiğini ve bu reseptörler tarafından kontrol edilen genleri aktive edebileceğini göstermiştir, bu nedenle uzun süreli kullanımın meme kanseri riskini artırabileceği düşünülmektedir.²⁰ Antimikrobiyal ajan olarak kullanılan parabenlerin, hem in vitro hem de in vivo endokrin bozucu aktiviteleri bildirilmiştir.^{11,21} Meme kanseri hücre hattı MCF7 ve meme epitel hücre hattı MCF10A'da çeşitli parabenlerin MAPK/ERK1/2 ve PI3K/Akt sinyal yollarıyla etkileşimde olduğu, kanser hücrelerinde bu proteinlerin aktivasyonu ile apoptozu inhibe edebileceği, insan meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu tetikleyebileceği gösterilmiştir.^{22,23} MDA-kb2 hücre hattında paraben-ftalat karışımının glukokortikoid benzeri aktivite gösterebileceği belirtilmiştir.²⁴ Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde, DNA hasarına ve sıçan hepatositlerinde mitokondriyal bozukluklara neden olabileceği belirtilmiştir.²⁵ Parabenlerin kullanımı 76/768/EEC numaralı Avrupa Birliği Kozmetik Direktifi ile belirlenmiştir. Koruyucu olarak kullanılacak olan paraben tek bir tür olarak kullanılacaksa en çok %0,4, birkaç paraben birlikte kullanılacaksa %0,8'e kadar izin verilmiştir.¹

Deney hayvanlarının, östrojen hormonunu taklit edebilme yeteneğine sahip olan bu maddelere gebelik sürecinde maruz kalması sonucunda, insanlarda görülen otizme benzer sosyal etkileşime ve iletişime zarar veren rahatsızlığa neden olmuştur.^{26,27} Ayrıca, ergenlik döneminde deney hayvanlarına yüksek dozda paraben maruziyetinin, dişilerde menstrüasyon döneminin kısalmasına, erkek ve dişilerde üreme organlarının etkilenmesine ve erkeklerde sperm sayısının ve testosteron salgısının azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir.^{28,29} Gebeliğin 6.-21. günleri arasında 10, 100 ve 1.000 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozlarında n-butil parabene maruz kalan dişi sıçanların yavrularında, fertilitede azalmaya ve steroidogenezisin bozulmasına neden olabileceği bildirilmiştir.³⁰ Başka bir çalışmada ise gebelik döneminde parabenlere maruz

kalan gönüllülere ait maternal ve kordon plazma örneklerinde, kromatografik tayinler ile parabenlere rastlanmış ve parabenlerin plasenta aracılığı ile prenatal erkek gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir.³¹ Ayrıca, kişisel bakım ürünlerinde yer alan parabenlerin anne sütüne geçebileceği, özellikle göğüs bölgesi için kullanılan ürünler ile de bu oranların artış göstermiş olabileceği vurgulanmaktadır.³²

Ftalatlar

Plastik malzemelerin üretiminde yumuşatıcı olarak kullanılan ftalatlar, kozmetik ürünlerin ambalajlanmasında değerlendirilmektedir. Tırnak koruyucu ürünlerde çözücü ve yumuşatıcı olarak da kullanılabilir. Ambalajdan veya üretim sürecinden kaynaklı ürüne geçişi söz konusudur. Bu maddelerin oksidatif stres, yağ asidi oksidasyonunun artması, prostaglandin metabolizmasının azalmasına neden olabileceği, gelişimsel bozukluklar, üreme fonksiyonlarında hasarlar ve nörodavranışsal etkileri bilinmektedir.³³⁻³⁶ Metabolik sendromlar üzerine yapılan çalışmalarda; sıçan testiküler hücrelerinde lipit metabolizması, inflamatuvar yanıt, erkek üreme sistemi gelişiminde rol oynayan genlerde değişikliğe neden olabileceği; insan pankreatik β hücrelerinde de proliferasyonu tetiklediği, maruziyetleri sonucu bu hücrelerdeki insülin içeriğinin yükseldiği, bu sebeple Tip 2 diyabetle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{37,38} Ftalat maruziyetiyle düşük sperm kalitesi, sperm DNA bütünlüğünde bozulma, cinsiyet ve tiroid hormonları konsantrasyonlarının düşmesi, obezite, meme kanseri ve erken puberte arasındaki ilişkiler aydınlatılmaya çalışılmıştır.^{35,39-42} Avrupa Birliği ülkelerinde kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır. Ancak, dünyada hâlen çeşitli ürünlerde kullanımına devam edilmektedir.

Gebe kadınlar üzerinde 10 yıl süre ile gözlemlenen çalışmada, gebelik döneminde ftalat maruziyetinin uzun dönemde kilo alımında artışa neden olabileceği öne sürülmüştür.⁴³ İn vitro insan spermelerinde yapılan bir çalışmada ise di-n-butil ftalat (2 nM-6 μ M) ve mono-n-butil ftalat (1 nM-3 μ M) maruziyeti sonucu sperm hareket ve penetrasyon yeteneği üzerine ciddi yan etkiler gözlenmiş ve

yüksek seviyelerde semende birikerek sperm fonksiyonlarını düzenlediği bilinen sperm tirozin fosforilasyonu yolağını inhibe edebilecekleri bildirilmiştir.⁴⁴ Ayrıca, 50 gebe kadın arasında yapılan bir çalışmada, kişisel bakım ürünleri maruziyeti ile ftalat ve BPA gibi kimyasallar için idrarda biyogösterge tayini gerçekleştirilmiştir.⁴⁵ İncelenen biyogöstergelerin yaklaşık yarısı (1,2-sikloheksan dikarboksilik asit, diizononil ester, bisfenol S ve bisfenol F vb.) kadınların %90'ında saptanmıştır.⁴⁵ Başka bir çalışmada, kişisel bakım ürünü kullanan ergenliğe girmiş 100 genç kadın arasında; ftalat, paraben, triklosan ve benzenfenon-3'ün üriner metabolitleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.⁴⁶ Kullanılan kişisel bakım ürününe göre idrarda rastlanılan üriner metabolit konsantrasyonu da yüksek çıkmıştır. Her gün makyaj yapan kadınlarda nadir yapan veya hiç yapmayan kadınlara kıyasla idrarlarında daha yüksek konsantrasyonlarda monoetil ftalat, metil ve propil parabene rastlanılmıştır.⁴⁶

Polietilen Glikoller

Petrol türevi ürünlerde bulunan polietilen glikoller (PEG); çözücü, inceltici, yumuşatıcı ve nemlendirici olarak kozmetiklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İrritasyon ve sistemik etkilere neden olabilmektedir. Sıçanlarda iki ila altı ay periyodunda günlük yüksek dozlarda PEG200 maruziyeti, testis hasarı ve sperm anomalilerine neden olmuştur.⁴⁷ Ölçülebilir miktarlarda etilen oksit ve 1,4-dioksan ile kontamine olabilir. İnsan için karsinojen bir madde olan etilen oksit Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı "International Agency for [Grup 1 karsinojen (IARC)] sinir sistemi ve gelişim üzerine toksik etkilere neden olabilmektedir.⁴⁸ 1,4-dioksan [Grup 2B karsinojen (IARC)] ise çevrede birikme potansiyeline sahip olup, inhalasyon yoluyla maruz kalındığında veya vücuda absorpsiyonu gerçekleştiğinde, hedef organı karaciğer ve böbreklerdir.⁴⁹ PEG'nin, kozmetik ürünlerde penetrasyon artırıcı olarak kullanılması sonucu toksik kimyasalların deriden absorpsiyonunun da artmasına sebep olabilmektedir.

Boyar Maddeler

Saç boya gibi ürünlerde kullanılan sentetik boyalar da kozmetik ürünlerin toksisitesi için oldukça

önemlidir. Bu boyaların ağır metaller içerebileceği ve karsinojenik etkileri olabileceği bildirilmiştir.⁵⁰ p-Fenilendiamin gibi kömür katranından elde edilen boyalar yasaklanmıştır. Gebelikte saç boyalarının kullanımının ne derece güvenli olduğu hala şüphelidir. Bir vaka çalışmasında, kronik olarak saç boyasına maruz kaldığı belirlenen anne veya babanın iki çocuğundan birinde kromozomal anomaliler saptanmış, bu nedenle gebeliğin ilk aşamalarında saç boyaları ve diğer boyalarla uzun süreli maruziyetin gelişimsel süreçleri bozabileceği ve mutasyonlara neden olabileceği önerilmiştir.⁵¹ Tıpta ve saç boyalarında kullanılan aminofenollerin endokrin ilişkili kanserlerin proliferasyonunu düzenleyerek endokrin bozucu kimyasal fonksiyonu gösterebileceği belirtilmiştir.^{52,53} Tiroid tümörü hücre hattı BHP10-3'te aminofenollerin lusiferaz analizi ile ER α 'nın transkripsiyon aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. ER α 'nın BHP10-3 hücrelerinde transkripsiyon faktörü aktivitesi artmış ve aminofenollerin hücre proliferasyonunu arttırabileceği gösterilmiştir.⁵⁴ Saç boyalarında yer alan nonilfenollerin östrojenik olabileceği bildirilmiş olup, lipofilik özellikte olmaları nedeniyle adipoz dokuda birikir; ayrıca gözler, deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, karaciğer, beyin, tiroid, pankreas, böbrek, mesane, meme, dişi (yumurtalık, endometrium ve kızlarda erken ergenlik) ve erkek (epididimis, testis, prostat, sperm, seminifer tübül, lümen ve sertoli hücreleri) üreme sistemini etkileyebileceği de gösterilmiştir.⁵⁵ Çalışmalar kronik nonilfenol maruziyetinin testis boyutunun ve epididimiste sperm sayısının azalmasına, dolaşımda testosteron seviyesinin düşmesine, seminifer tübül, lümen ve epitel kalınlığının çapının azalmasına ve testis kanserine neden olabileceğini göstermiştir.^{56,57}

Bisfenol A (BPA)

1950'lerden itibaren endüstride polikarbonat plastik ve epoksi reçinesinin üretiminde sentetik monomer olarak kullanılan BPA, endokrin bozucu kimyasal olduğu bilinen bir maddedir.⁵⁸ Ambalajlarda kullanılması ile kozmetik ürünler aracılığıyla maruziyeti söz konusu olabilmektedir. BPA gibi çeşitli çevresel kimyasalların östrojenik etkileri, *in vivo* ve *in vitro* östrojen duyarlı meme kanseri hü-

relerinde hücre proliferasyonu çalışmaları ile gösterilmiştir.⁷ BPA'nın çeşitli dokularda enzim aktivitesini ve metabolizmayı etkilediği, hedef dokularda çeşitli hormon reseptörlerinin sayısında ve hormon reseptör geni aktivitesinde değişikliğe yol açtığı, özellikle zayıf östrojenik etkileri sebebiyle endokrin sistem üzerine zararlı etkileri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.⁵⁹ BPA maruziyetinin semen kalitesinin, serbest testosteron seviyesinin azalması ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin seviyesinin artmasıyla yakından ilişkili olabileceği gösterilmiştir.^{60,61} Yapılan hayvan çalışmalarında östrus siklusu, oosit sayısı, reseptör ekspresyonu ve hücre proliferasyonunun, ergenlikte testis ağırlığının, yetişkinlikte prostat boyutunun bozulmasıyla BPA'nın üreme sistemini etkilediği gösterilmiştir.^{62,63} Fetal gelişim döneminde BPA'ya maruz kalan sıçanların yaşamlarının ilerleyen zamanlarında prostat kanseri görülme riskinin artabileceği bildirilmiştir.⁶⁴ Epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda BPA kan seviyeleri ile endometrial hiperplazi ve obezite gibi çeşitli sağlık bozuklukları arasında ilişkiler aydınlatılmaya çalışılmıştır.⁶⁵ Yapılan başka bir çalışmada ise, gebelik döneminde bisfenoller (A, S, F) ve parabenlere maruz kalan bireylere ait maternal ve kordon plazma örneklerinde kromatografik tayinler ile parabenlere ek olarak bisfenollere de rastlanmış ve özellikle BPA maternal plazmaya karşılık kordon kanında çok daha yüksek seviyede tespit edilmiştir.³¹

Triklosan

Antimikrobiyal bir ajan olarak kullanılan triklosanın tiroid agonisti olarak etki gösterdiği bildirilmiştir.⁶⁶ Fotolitik degradasyonla dioksin oluşumuna yol açan triklosanın balıkların yağ dokularında biyoakümülyasyona uğrama yetenekleri yüksektir.^{10,67} Sucul organizmalarda biyoakümülyasyon potansiyelinin yüksek olması sebebiyle sucul ekosistem için de oldukça toksik olabileceği vurgulanmaktadır. İnsanda triklosan maruziyetinin kardiyak hücrelerinde uyarılma, kasılma mekanizmasını bozabileceği vurgulanmaktadır.⁶⁸ Zebra balıklarında yapılan bir çalışmada, gelişmekte olan balıklarda kardiyak toksisitesine neden olabileceği gösterilmiştir.⁶⁹ İnsanlarda triklosan maruziyeti sonucu, triklosan plazma ve anne sütünde saptanmış olup,

bu durumun erken meme gelişimiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür.⁶⁶ Triklosanın bilinen östrojenik ve androjenik endokrin bozuculara ve tiroid hormonuna yapısal benzerliği endokrin bozucu özelliğini düşündürmektedir.⁷⁰ Otuz bir gün Sprague-Dawley erkek sıçanlarında ve 24 saat TM3 fare testis hücrelerinde triklosan maruziyeti yapılan bir çalışmada, triklosanın testiküler steroidogenezisi baskılayabileceği ve sıçanlarda testiste histopatolojik değişikliklere ve plazma lüteinleştirici hormon ve testiküler testosteron seviyesinin azalmasına neden olabileceği gösterilmiştir.⁷¹

Ultraviyole Filtreleri

Solar UV radyasyonu absorbe eden veya bloke eden maddeler olan UV filtreleri de oldukça önemlidir. Bazı UV filtrelerinin endokrin bozucu özelliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır.¹² Örneğin; oksibenzon, anne sütü örneklerinde tespit edilmiş ve maternal maruziyetin erkek çocuklarda doğum kilosunda artış, kız çocuklarında ise düşüş ve kızlarda gecikmiş meme gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁶⁶ Oktal metoksisinnamatın in vivo hayvan çalışmalarında, hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının normal fonksiyonunu bozabileceği açıklanmıştır.⁷² UV filtreleri olarak kullanılmaya başlanan metal oksit nanopartiküllerinin (özellikle TiO₂ ve ZnO) oksidatif strese neden olabilecekleri, plasenta bariyerini geçerek fetal maruziyete yol açabilecekleri ve bu nanopartiküllerin de üreme fonksiyonlarına hasar verebileceği gösterilmiştir.⁷³ UV filtrelerinin lipofilik yapıda olması sebebiyle, suda yaşayan canlılarda birikme riski ciddi bir çevre sorunu oluşturmaktadır.⁷⁴ Örneğin; 4-metilbenziliden kafur en çok kullanılan UV filtrelerinden biridir; tatlı su balık dokularında yaygın olarak saptanmıştır ve bu maddenin de endokrin bozucu olduğu tahmin edilmektedir.⁷⁴ Zebra balıkları embriyolarında endokrin yolaklar üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 96 saat maruziyet sonrası embriyonik gelişim sırasında notokord eğriliği, yolk kesesi ve perikardiyal ödem gecikmesi de dâhil olmak üzere 4-metilbenziliden kafur (0,083-0,77 mg/L) ile indüklenen morfolojik anormallikler saptanmıştır. Aynı çalışmada, 4-metilbenziliden kafurun hipotalamus-pitüiter-gonadal ve hipotalamus-tiroid aksında rol oynayan genlerin ekspresyonunu değiştirebileceği bildirilmiştir.⁷⁵

Alternatif olarak kullanılan doğal organik kökenli maddelerin de tamamen güvenli olduğu düşünülmemelidir. Örneğin; kollajen üretimini aktive etmek için kozmetiklerde kullanılan soya isoflavonu olan genistein bir fitoöstrojendir ve endokrin bozucu olduğu bilenen bir maddedir, kullanım limitlerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu yüzden, üretimden tüketiciye ulaşana kadar geçilen tüm aşamalar toksikolojik açıdan oldukça önemlidir.

SONUÇ

Günlük hayatta sıklıkla maruz kaldığımız kimyasalların büyük bir kısmını kozmetik ürünler oluşturmaktadır. Kozmetik ürünlerin çoğunlukla sular aracılığıyla çevreye bulaşarak, içme suyu kaynakları ve besin zincirinin kontaminasyonu ile insan sağlığı, deniz ve tatlısu ekosistemi için risk oluşturabileceği bilinmektedir. Gelişen teknolojiyle birlikte değişen bir dünyada yaşayan bizler de bu değişikliklere adapte olmaktayız. Yeni kimyasalların ortaya çıkması ile çevreye uyumlu, ekosisteme zarar vermeyen ve organizmalar için olabildiğince daha az yan etki gösteren maddelere ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Toplumda kimyasal maddelere karşı oluşan bilinç ve farkındalık da bu gelişmeleri tetiklemektedir. Her sektör için geçerli olmakla birlikte, özellikle günlük hayatta sürekli maruz kaldığımız kozmetik sektöründe de kullanılan kimyasallara özen gösterilmesi gerekmektedir. Kozmetik ürünler, gerek içeriğinde gerekse ambalajında kullanılan maddeler itibarıyla insan sağlığı ve çevre için yüksek önem arz eden bir konudur.

Türkiye’de 2012 yılında “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” tarafından kozmetik bir ürünün güvenilirlik değerlendirmesinin yapılabilmesi için kozmetik üreticilerine yol göstermek amacıyla “Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz” düzenlenmiştir. Ayrıca, kozmetik ürünlerin güvenli şekilde kullanımlarının sağlanması için istenmeyen etkilerin sistematik bir şekilde izlenmesi ve kozmetik ürünlerin yol açabileceği zararın en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması amacıyla nihai kullanıcı, sağlık mesleği mensupları ve üreticilerin yararlanması amacıyla da “Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma

Bildirimine İlişkin Kılavuz” düzenlenmiştir. Kozmetik ürünlerin toksisitesi, kozmetik bir ürün için hazırlanması gereken “Ürün Güvenlik Dosyası”nda da belirtildiği gibi ürüne maruziyet, ürünün tipi, uygulama alanı, normal ve makul öngörülebilir kullanım koşulları, uygulanan ürünün miktarı, uygulama süresi ve sıklığı, öngörülebilir ve öngörülme-yen maruziyet yolları gibi parametreler dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Resmi Gazete (23.05.25/25823), 5324 sayılı Kozmetik Kanunu; 2005. p.1.
- Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;243(2):239-59. [Crossref] [PubMed]
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 2.0. Erişim Tarihi: 19 Kasım 2018.
- Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance); 2009.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kozmetik Ürünler Üzerinde Yapılan Hayvan Deneylerine Alternatif Test Metodlarına İlişkin Kılavuz Sürüm 1.0. Erişim Tarihi: 19 Kasım 2018.
- Colborn T, Clement C. Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: the Wildlife/Human Connection. 1st ed. Princeton, NJ: Princeton Scientific Pub. Co; 1992. p.403.
- Colborn T, Dumanoski D, Myers J. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival?: A Scientific Detective Story. 1st ed. New York, NY: Dutton; 1996. p.306.
- Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, van der Kraak G. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. Geneva: WHO/IPCS/EDC/02.2; 2002. p.133.
- Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(4):373-83. [Crossref] [PubMed]
- Caliman FA, Gavrilescu M. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment-a review. *Clean-Soil Air Water.* 2009;37:277-303. [Crossref]
- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol.* 2010;30(2):301-12. [Crossref] [PubMed]
- Maipas S, Nicolopoulou-Stamati P. Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. *Hormones (Athens).* 2015;14(1):32-46. [Crossref] [PubMed]
- Helm JS, Nishioka M, Brody JG, Rudel RA, Dodson RE. Measurement of endocrine disrupting and asthma-associated chemicals in hair products used by black women. *Environ Res.* 2018;165:448-58. [Crossref] [PubMed]
- Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* 2007;115(Suppl 1):98-105. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- National Research Council (NRC). Phthalates and Cumulative Risk Assessment: the Tasks Ahead. Washington, DC: The National Academies Press; 2008. p.66. [Link]
- Schug TT, Abagyan R, Blumberg B, Collins TJ, Crews D, DeFur PL, et al. Designing endocrine disruption out of the next generation of chemicals. *Green Chem.* 2013;15(1):181-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bois FY, Golbamaki-Bakhtyari N, Kovarich S, Tebby C, Gabb HA, Lemazurier E. High-throughput analysis of ovarian cycle disruption by mixtures of aromatase inhibitors. *Environ Health Perspect.* 2017;125(7):077012. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Melo LP, Queiroz ME. Simultaneous analysis of parabens in cosmetic products by stir bar sorptive extraction and liquid chromatography. *J Sep Sci.* 2010;33(12):1849-55. [Crossref] [PubMed]
- Royal Society of Chemistry. ChemSpider (Chemical structure database). Erişim Tarihi: 19 Kasım 2018. [Link]
- Karpuzoglu E, Holladay SD, Gogal RM Jr. Parabens: potential impact of low-affinity estrogen receptor binding chemicals on human health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2013;16(5):321-35. [Crossref] [PubMed]
- Survey of Parabens. Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1474. Denmark: Danish Environmental Protection Agency; 2013. p.54. Accessed 10 Sep 2015. Erişim Tarihi: 17 Kasım 2018. [Link]
- Charles AK, Darbre PD. Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *J Appl Toxicol.* 2013;33(5):390-8. [Crossref] [PubMed]
- Wróbel AM, Gregoraszczyk EŁ. Action of methyl-, propyl- and butylparaben on GPR30 gene and protein expression, cAMP levels and activation of ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways in MCF-7 breast cancer cells and MCF-10A non-transformed breast epithelial cells. *Toxicol Lett.* 2015;238(2): 110-6. [Crossref] [PubMed]
- Klopčić I, Kolšek K, Dolenc MS. Glucocorticoid-like activity of propylparaben, butylparaben, diethylhexyl phthalate and tetramethrin mixtures studied in the MDA-kb2 cell line. *Toxicol Lett.* 2015;232(2):376-83. [Crossref] [PubMed]

25. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol.* 2008;28(5):561-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Kawaguchi M, Irie K, Morohoshi K, Watanabe G, Taya K, Morita M, et al. Maternal isobutylparaben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. *Neurosci Res.* 2009;65(2):136-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Kawaguchi M, Morohoshi K, Imai H, Morita M, Kato N, Himi T. Maternal exposure to isobutylparaben impairs social recognition in adult female rats. *Exp Anim.* 2010;59(5):631-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(12):1807-13. [[Crossref](#)]
29. Oishi S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol.* 2002;76(7):423-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Maske P, Dighe V, Vanage G. n-butylparaben exposure during perinatal period impairs fertility of the F1 generation female rats. *Chemosphere.* 2018;213:114-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Kolatorova L, Vitku J, Hampel R, Adamcova K, Skodova T, Simkova M, et al. Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes. *Environ Res.* 2018;163:115-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Grecco CF, Souza ID, Queiroz MEC. Recent development of chromatographic methods to determine parabens in breast milk samples: a review. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2018;1093-1094:82-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Rastogi SK, Kesavachandran C, Mahdi F, Pandey A. Phthalate exposure and health outcomes. *Indian J Occup Environ Med.* 2006;10(3):111-5. [[Crossref](#)]
34. Pak VM, McCauley LA, Pinto-Martin J. Phthalate exposures and human health concerns: a review and implications for practice. *AAOHN J.* 2011;59(5):228-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Huang PC, Liou SH, Ho IK, Chiang HC, Huang HI, Wang SL. Phthalates exposure and endocrinal effects: an epidemiological review. *J Food Drug Anal.* 2012;20(4):719-33.
36. Zhang J, Liu L, Wang X, Huang Q, Tian M, Shen H. Low-level environmental phthalate exposure associates with urine metabolome alteration in a Chinese male cohort. *Environ Sci Technol.* 2016;50(11):5953-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Güven C, Dal F, Aydoğan Ahabab M, Taskin E, Ahabab S, Adin Çınar S, et al. Low dose monoethyl phthalate (MEP) exposure triggers proliferation by activating PDX-1 at 1.1B4 human pancreatic beta cells. *Food Chem Toxicol.* 2016;28(93):41-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Harris S, Wegner S, Hong SW, Faustman EM. Phthalate metabolism and kinetics in an in vitro model of testis development. *Toxicol In Vitro.* 2016;32:123-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 2003;14(3):269-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 2010;118(4):539-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2011;24(2):115-41. [[Crossref](#)]
42. Wang YX, Zeng Q, Sun Y, You L, Wang P, Li M, et al. Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: a cross-sectional study in China. *Environ Res.* 2015;150:557-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Rodríguez-Carmona Y, Cantoral A, Trejo-Valdivia B, Téllez-Rojo MM, Svensson K, Peterson KE, et al. Phthalate exposure during pregnancy and long-term weight gain in women. *Environ Res.* 2019;169:26-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Xie F, Chen X, Weng S, Xia T, Sun X, Luo T, et al. Effects of two environmental endocrine disruptors di-n-butyl phthalate (DBP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) on human sperm functions in vitro. *Reprodu Toxicol.* 2019;83:1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Machtinger R, Berman T, Adir M, Mansur A, Baccarelli AA, Racowsky C, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenols and personal care product chemical biomarkers in pregnant women in Israel. *Environ Int.* 2018;116:319-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Berger KP, Kogut KR, Bradman A, She J, Gavin Q, Zahedi R, et al. Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018;29(1):21-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Byshovets TF, Bariliak IR, Korkach VI, Spitkovskaya LD. [Gonadotoxic activity of glycols]. *Gig Sanit.* 1987;9:84-5.
48. National Research Council (NRC). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals.* Vol. 7. Washington, DC: The National Academies Press; 2009. p.250. [[PubMed](#)].
49. International Agency for Research on Cancer (IARC). 1,4 dioxane: IARC Monographs Supplement 7. p.14. 1987 Erişim Tarihi: 17 Kasım 2018. [[Link](#)]
50. Tzonou A, Polychronopoulou A, Hsieh CC, Rebelakos A, Karakatsani A, Trichopoulos D. Hair dyes, analgesics, tranquilizers and perineal talc application as risk factors for ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1993;55(3):408-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Xie J, Liu YH, Li LF, Wu YM. [A clinical analysis of fetal chromosomal aberration induced by paint and hair dye]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010;30(7):1651-3.
52. Bolt HM, Golka K. The debate on carcinogenicity of permanent hair dyes: new insights. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37(6):521-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Uehara S, Inomata N, Suzuki A, Matsuura M, Aihara M. Severe contact urticarial syndrome due to oxidative hair dye containing para-aminophenol and sodium-methyl-oleoyl-taurate. *J Dermatol.* 2014;41(6):560-1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Wang L, Zhao L, Jia X, Jiang L, Song Y, Ye Q, et al. Aminophenols increase proliferation of thyroid tumor cells by inducing the transcription factor activity of estrogen receptor α . *Biomed Pharmacother.* 2019;109:621-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Noorimotlagh Z, Haghighi NJ, Ahmadi-moghadam M, Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(4):3298-314. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003;143(3):261-70. [[Crossref](#)]
57. Cardinali M, Maradonna F, Olivetto I, Bortoluzzi G, Mosconi G, Polzonetti-Magni AM, et al. Temporary impairment of reproduction in freshwater teleost exposed to nonylphenol. *Reprod Toxicol.* 2004;18(4):597-604. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav.* 2011;59(3):296-305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavours, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission on the toxicokinetics of Bisphenol A. *The EFSA Journal.* 2008;759:1-10. [[Crossref](#)]
60. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril.* 2011;95(2):625-30.e1-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

61. Zhou Q, Miao M, Ran M, Ding L, Bai L, Wu T, et al. Serum bisphenol-A concentration and sex hormone levels in men. *Fertil Steril*. 2013;100(2):478-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*. 2007;24(2):199-224. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*. 2009;30(1):75-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006;66(11):5624-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Wolff MS, Teitelbaum SL, McGovern K, Pinney SM, Windham GC, Galvez M, et al; Breast Cancer and Environment Research Program. Environmental phenols and pubertal development in girls. *Environ Int*. 2015;84:174-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Sanchez-Prado L, Llompart M, Lores M, Garcia-Jares C, Bayona JM, Cela R. Monitoring the photochemical degradation of triclosan in wastewater by UV light and sunlight using solid-phase microextraction. *Chemosphere*. 2006;65(8):1338-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Chaudhari U, Nemade H, Sureshkumar P, Vinken M, Ates G, Rogiers V, et al. Functional cardiotoxicity assessment of cosmetic compounds using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Arch Toxicol*. 2018;92(1):371-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Saley A, Hess M, Miller K, Howard D, King-Heiden TC. Cardiac toxicity of triclosan in developing zebrafish. *Zebrafish*. 2016;13(5):399-404. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Dann AB, Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol*. 2011;31(4):285-311. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Ha M, Zhang P, Li L, Liu C. Triclosan suppresses testicular steroidogenesis via the miR-6321/JNK/Nur77 cascade. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(6):2029-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Klammer H, Schlecht C, Wuttke W, Schmutzler C, Gotthardt I, Köhrle J, et al. Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats. *Toxicology*. 2007;238(2-3):192-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Guo LL, Liu XH, Qin DX, Gao L, Zhang HM, Liu JY, et al. [Effects of nanosized titanium dioxide on the reproductive system of male mice]. *Zhonghua Nak Ke Xue*. 2009;15(6):517-22.
74. Balmer ME, Buser HR, Müller MD, Poiger T. Occurrence of some organic UV filters in wastewater, in surface waters, and in fish from Swiss lakes. *Environ Sci Technol*. 2005;39(4):953-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Quintaneiro C, Teixeira B, Benedé JL, Chisvert A, Soares AMVM, Monteiro MS. Toxicity effects of the organic UV-filter 4-methylbenzylidene camphor in zebrafish embryos. *Chemosphere*. 2018;273-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]