

Esansiyel Yağların Kozmetiklerde Güvenli Kullanımı- Ulusal Yönlendirmeler: Geleneksel Derleme

Safety Usage of Essential Oils in Cosmetics-National Orientations: Traditional Review

¹Rana ÜLKER ÖZKAN^{a,b}, ¹Sonia SANAJOU^a, ¹Pınar ERKEKOĞLU^a, ¹Terken BAYDAR^a

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye
^bTürkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kozmetik ve Biyosidal Ürünler Denetim Dairesi, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, Rana Ülker Özkan'ın "Melaleuca alternifolia (çay ağacı) yağının kozmetiklerdeki güvenliliğinin ve olası toksisitesinin değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir (Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2021).

ÖZET Kişisel bakımda ilk olarak kozmetik ürünler aklı gelmektedir ve kozmetikler, adeta bir gereklilik olarak günlük yaşantımıza girmiştir. Kozmetik ürün kullanımı, her toplum için vazgeçilmezdir. Esansiyel yağlar, yüzyıllardır kozmetik ürünlerde kullanılmakta olup; "bitkiye özgü koku, tat veya her ikisini birden veren, bitkilerin uçucu ikincil metabolitleri" olarak tanımlanırlar. Esansiyel yağlar yapraklarda, gövdede, çiçek ve meyvelerde, ağaç kabuğunda ve bitkilerin köklerinde "sıvı damlaları" olarak bulunurlar. Esansiyel yağların bileşimi; üretim şekline, yetiştirildiği bölgenin coğrafi yapısına ve iklimle bağlı olarak değişmektedir. Esansiyel yağlar, eser miktarlarda bulunan diğer bileşenlere kıyasla oldukça yüksek konsantrasyonlarda (%20-70) 2-3 ana bileşen içerirler ve bu çok karmaşık karışımlarda temel olarak terpenler, terpenoidler ve fenilpropanoidler bulunur. Esansiyel yağların uzun yıllardır kullanılıyor olmaları, güven verici bir faktör gibi algılanabilir. Ancak bu yağlardan bazıları, kozmetik ürünlerde kullanıldığında dermal emilim veya inhalasyon yoluyla tüketiciler için tehlikeli olabilmektedir. Mevcut bilimsel yayınlar, genellikle sınırlı sayıda ve bu çalışmalar spesifik olarak esansiyel yağların kozmetik ürünlerde kullanımı ile bu yağların içerdiği bir veya daha fazla saf bileşeni tanımlamaktadır. Günümüzde kozmetik ürünlerde esansiyel yağların kullanımı popülerdir. Ancak bu yağların güvenlilikleri de sıkça tartışma konusudur. Dolayısıyla bu konudaki in vitro ve in vivo toksikoloji çalışmaları yetersiz kalmaktadır. Bu derlemede, esansiyel yağlarla ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzlardan söz edilecek ve esansiyel yağların, kozmetik ürünlerde kullanımının genel güvenlilik değerlendirmeleri özetlenecektir.

ABSTRACT When it comes to personal care, cosmetic products come to mind and cosmetics have entered our daily lives as a necessity. The use of cosmetic products is indispensable for every society. Essential oils have been used in cosmetic products for centuries and are defined as "volatile secondary metabolites of plants that impart a distinctive odor, taste, or both". Essential oils are found as "liquid drops" in leaves, stems, flowers and fruits, bark and roots of plants. The composition of essential oils varies depending on the production method, the geographical structure of the region where it is grown and the climate. Essential oils contain 2 to 3 main components in very high concentrations (20-70%) compared to other trace components, and these very complex mixtures mainly contain terpenes, terpenoids and phenylpropanoids. The fact that essential oils have been used for years can be perceived as a reassuring factor. However, some of these oils can be dangerous to consumers when used in cosmetic products by dermal absorption or inhalation. Current scientific publications are generally limited in number, and these studies specifically describe the use of essential oils in cosmetic products and one or more of the pure ingredients contained in these oils. Today, the use of essential oils in cosmetic products is popular. However, the safety of these oils is also the subject of frequent debate. Therefore, in vitro and in vivo toxicology studies on this subject are insufficient. This study reviews the national and international relevant guidelines and general safety assessments of cosmetic products. In this review, national and international guidelines on essential oils will be mentioned and general safety assessments of the use of essential oils in cosmetic products will be summarized.

Anahtar Kelimeler: Kozmetikler; kozmetik güvenliliği; esansiyel yağlar; kişisel bakım ürünleri; yasal düzenlemeler

Keywords: Cosmetics; cosmetic safety; essential oils; personal care products; legal regulations

KOZMETİK ÜRÜNLER

Günümüzde kozmetik ürünler, toplumun geneli ve de özellikle kadınlar için vazgeçilmez tüketim ürünleri

olmuştur. Kişisel bakım denildiğinde kozmetik ürünler aklı gelmekte olup, kozmetikler adeta bir gereklilik olarak günlük yaşantımıza girmiştir.¹ Yüzyıllardan beri kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel

Correspondence: Terken BAYDAR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

E-mail: tbaydar@hacettepe.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 21 Jan 2022

Received in revised form: 07 Mar 2022

Accepted: 20 Mar 2022

Available online: 31 Mar 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

yağlar, “uçucu yağ” veya “aromatik yağ” gibi farklı isimlerle bitki kimyasının önemli bileşenleri arasında yer alır.² Esansiyel yağların bilhassa kozmetik ürünlerde kullanımı hakkında güvenilir toksikoloji çalışmaları yetersizdir.³ Farklı bileşen kombinasyonlarına sahip binlerce farklı kozmetik ürün piyasada bulunmaktadır ve ürünlerin formülasyonu farklılık gösterse de bu ürünlerin birçoğu su, emülgatör, koruyucu, kıvam artırıcı, yumuşatıcı, renk, koku ve pH dengeleyici gibi yardımcı bileşenlerin yanında esansiyel yağ/yağlar içermektedir.⁴

Koku, tüketicinin bir ürünü satın alma ve/veya kullanma kararında anahtar etmenlerden biridir. Hem doğal hem de sentetik kimyasallar, çekici bir koku vermek için kozmetik ürünlere eklenmektedir. İçinde olduğumuz son yıllarda “doğal” etiketi kullanılarak satılan kozmetik ürünlerin popülaritesi günden güne artmaktadır. Özellikle tüketiciler arasında bu ürünlerin güvenli olduğu ve sağlık ile çevre açısından yararları olduğu konusundaki genel bir kanı yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte hangi bileşenin doğal olduğuna dair kesin bir resmî veya yasal tanım bulunmamaktadır.⁵ Ürünlerin satışına odaklı firmalar tarafından oluşturulmuş tanımlara (örneğin doğal, ekolojik, eko-dermo-uyumlu, hipoalerjenik) rağmen gerçekte %100 doğal kozmetik yoktur.⁶ Doğal ürünlerin %91’i, genellikle esansiyel yağlar ve bitki özleri biçiminde, koku bileşenlerini içermektedir.⁶ Günümüzde kozmetiklere doğal bileşenlerin dâhil edilmesi, ürünün günlük olarak kullanılması durumunda etkinliğini artırabileceği ve aynı zamanda zararlı kimyasalların neden olduğu istenmeyen etkiyi azaltabileceği düşünüldüğü için popülerleşmektedir.⁷ Bazı esansiyel yağlar, kimya endüstrisi için sentetik bileşiklere alternatif veya tamamlayıcı olarak görülmektedir.⁸

Sunulan bu makalede, esansiyel yağların kozmetiklerde kullanımı ve Avrupa Birliği (AB) Kozmetik Ürün Uzmanlar Komitesi ve Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi [Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)] görüşleri ile Sağlık Bakanlığı (SB) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Kozmetik Ürünler Dairesi tarafından yürütülen süreçler dâhil esansiyel yağların güvenlik çalışmalarını ile derlenmiştir.

ESANSİYEL YAĞLAR

Esansiyel yağlar, “bitkiye özgü koku, tat veya her ikisini birden veren, bitkilerin uçucu ikincil metabolitleri” olarak tanımlanır. Esansiyel yağlar, birçok familyadan 17.500’den fazla bitki türü tarafından üretilir. Ancak bunların yalnızca yaklaşık 300 kadarı ticarileştirilmiştir. Esansiyel yağlar yapraklarda, gövdede, çiçek ve meyvelerde, ağaç kabuğunda ve bitkilerin köklerinde “sıvı damlaları” olarak bulunurlar.⁹ Güçlü koku ile karakterize olmakla birlikte uçucu, doğal, karmaşık bileşikler olan esansiyel yağlar, aromatik bitkiler veya karışımlarından oluşur. Doğada antibakteriyel, antiviral, antifungal, insektisit olarak bitkilerin korunmasında önemli rol oynarlar. İstenmeyen böcekleri bitkiden geri püskürtebilirler veya polenlerin ve tohumların yayılmasını desteklemek için bitkiye bazı böcekleri çekebilirler.⁸ Esansiyel yağların bileşim ve miktarları; bitkinin cinsine, bitkinin hangi kısmından elde edildiğine, üretim şekline, yetiştirildiği bölgenin coğrafi yapısına ve iklime bağlı olarak değişmektedir. Esansiyel yağlar, eser miktarlarda bulunan diğer bileşenlere kıyasla oldukça yüksek konsantrasyonlarda (%20-70) 2-3 ana bileşen içerirler ve bu çok karmaşık karışımlarda temel olarak bileşikler alkaloidler, flavonoidler, saponinler, fenolik terpenler (monoterpenler, seskiterpenler), terpenoidler, fenilpropanoid kumarinlerdir.⁸⁻¹² Bitkiler ve bunlardan elde edilen esansiyel yağlar, hoş olmayan kokuları maskelemek, diğer insanların dikkatini çekmek, gıda ve kozmetik ürünlere koku ve aroma katmak için yıllardır kullanılmaktadır. Ticarileşmiş yaklaşık bir düzine esansiyel yağ, sentetik koruyuculardan daha zayıf olmakla beraber yüksek antimikrobiyal potansiyele sahiptir.⁹⁻¹²

Aromatik doğal ham maddelere ilişkin Uluslararası Standardizasyon Örgütü [International Organization for Standardization, (ISO)] ISO 9235 ve 9235:2013 standartlarında, esansiyel yağ, “su buharı distilasyonu, kuru damıtma veya ısıtmasız bir mekanik işlem yoluyla botanik ham maddeden elde edilen ve genellikle karmaşık bir bileşime sahip kokulu ürün” olarak tarif edilmektedir.^{13,14} Esansiyel yağlar, genellikle ılıman iklim koşullarında yetişen ve gelecekteki farmakopelerin önemli bir bölümünde bulu-

nan, çeşitli aromatik bitkilerden elde edilen ve bitki kökenli uçucu bileşiklerin karışımlarıdır.^{8,15} Buldukları bitkiye karakteristik koku ve lezzet veren bu bileşenlerin en belirgin özellikleri oda sıcaklığında uçucu ve kokulu olmalarıdır. Bitkilerin farklı kısımlarından distilasyon veya farklı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak elde edilen, kolayca kristalleşebilme özelliğine sahip, çoğunlukla renksiz/açık sarı renkli yağimsı karışımlardır.¹⁶

Esansiyel yağların, sabit yağlardan en önemli farkları, emici bir kâğıda damlatılıp açığa bırakıldıklarında hiçbir iz bırakmadan buharlaşmalarıdır.¹⁷ Işık ve oksijenin etkisi ile reçineleştikleri için uzun süreli saklamalarda koyu renkli ve ağzı kapalı şişeler kullanılmalıdır.¹⁸ Kırılma indisinde ve polarize ışığı çevirme derecesinde olagelen değişimler, esansiyel yağın saflığının bozulduğunu gösterir.¹⁹ Uçuculuk özellikleri, günlük kullanımı da karmaşıktır.²⁰ Şekerlerle bağlanıp glikozid hâlinde bulunmaları durumunda, glikozid bağının enzimatik veya kimyasal yolla koparılmasıyla uçucu bileşiğin açığa çıkarılması gerekir.¹⁷ Esansiyel yağların kalitesini, içerdiği bileşikler belirler ve bir esansiyel yağın bileşiminde yüzlerce bileşik bulunabilir.²¹

KOZMETİKLER VE KOZMETİK ÜRÜNLERE İLİŞKİN YASAL DÜZENLEMELER

“Kozmetik” kelimesinin karşılığı, cildi ve saçları güzelleştirmeye, canlı tutmaya yarayan her türlü maddedir.²² Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından “Dökülmek, serpilme, ovulmak veya başka herhangi bir şekilde uygulanmak suretiyle vücudun ve vücudun herhangi bir kısmının temizlenmesi, güzelleştirilmesi, cazibesinin artırılması ve görünüşünün değiştirilmesi amacıyla uygulanan preparatlar ve bunların hazırlanması için kullanılan maddelerdir.” şeklinde tanımlanmıştır.²³ Kozmetik ürün, üretici tarafından önerilen şekliyle uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalar ile üretici tarafından öngörülen kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olmak zorundadır. Bu tanımların dışında kalan ürün grupları, kozmetik ürün kapsamında değerlendirilmemektedir.²⁴ Modern kozmetik ürünlerin formülasyonu, hazırlanması ve kontrolleri kadar ürünlerin kullanımı sonrası bireyler

üzerindeki olası toksikolojik, fizyolojik ve psikolojik etkilerinin araştırılması da önemlidir.²⁵

Ülkemizde 2005 yılında yürürlüğe girmiş 5324 sayılı Kozmetik Kanunu’nda kozmetik ürünler, “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 preparatlar veya maddeler.” olarak tarif edilmiştir.²⁴ Türkiye’de hâlihazırda yürürlükte olan 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ve buna bağlı olarak çıkarılmış Kozmetik Yönetmeliği ve ilgili kılavuzlar, AB Kozmetik Regülasyonu ile uyumludur. AB tarafından düzenlenen direktifler, regülasyon için kesin ve ayrıntılı kurallar dayatan bir yasama işlemi temsil eder. Regülasyonların, ülkelerin kendi hukuk sistemlerine uyarlanması gerekmez. Ancak hızlıca üye ülkelerde uygulanması gerekir ve bir regülasyonun uygulanabilir hâle gelmesi için üye ülkelerin resmî dillerine çevrilmesi yeterlidir. 1976 yılında yürürlüğe giren 76/768/EEC Kozmetik Direktifi, ülkelerin hukuk sistemlerindeki değişiklikler nedeniyle uygulamada yaşanan aksaklıkların giderilmesi ve yeni teknolojik gelişmelere uyarlanmasını gerektirmiştir.²⁶ 30 Kasım 2009 tarihinde Kozmetik Regülasyonu yeniden yapılandırılarak yayımlanmıştır (EC1223/2009) ve bu regülasyon, AB pazarında bulunan bitmiş ürünler için temel düzenleyici çerçeve yönetmeliktir.²⁷ Bu düzenlemenin hükümleri, AB üye ülkeleri ve İzlanda, Lihtenştayn ve Norveç’te uygulanmaktadır.²⁸ EC1223/2009 regülasyonunun amacı, kozmetik alanında uygulanan süreçleri kolaylaştırmak, terminolojiyi sadeleştirerek daha etkin ve verimli hâle getirmek, insan sağlığının yüksek düzeyde korunmasını garantilemek ve böylece kozmetikler için düzenleyici çerçeveyi güçlendirmektir.²⁷ Kozmetik ürün üreticileri üretim yaparken, ISO tarafından yayımlanan ISO 22716 “Good Manufacturing Practices, GMP” kılavuzuna uymak zorundadır; AB pazarına girecek ithal ya da yerli her ürün için bu şart aranır.²⁹ Regülasyona göre kozmetik ürünlerin olası formları şunlardır:³⁰

- Ağız ve diş bakım ürünleri,
- Banyo ve duş ürünleri (tuzlar, köpükler, yağlar, jeller),
- Cilt beyazlatıcı ürünler,
- Deodorantlar ve ter önleyiciler,
- Dış genital bölge için hijyen ürünleri,
- Dudaklara uygulanmak üzere hazırlanmış ürünler,
- Güneş ürünleri,
- Güneşsiz bronzlaşma ürünleri,
- Kırıksıklık karşıtı ürünler,
- Kremler, emülsiyonlar, losyonlar, jeller ve cilt için yağlar,
- Makyaj tozları, banyo sonrası tozları, hijyenik tozlar,
- Makyaj ürünleri ve makyaj çıkarıcı ürünler,
- Parfümler, süslenme suları (*Eau de toilette*) ve kolonya,
- Renkli bazlar (sıvılar, macunlar, tozlar),
- Saç ürünleri,
- Tıraş ürünleri,
- Tırnak bakımı ve makyajı için ürünler,
- Tuvalet ve deodorant sabunları,
- Tüy dökücüler,
- Yüz maskeleri.

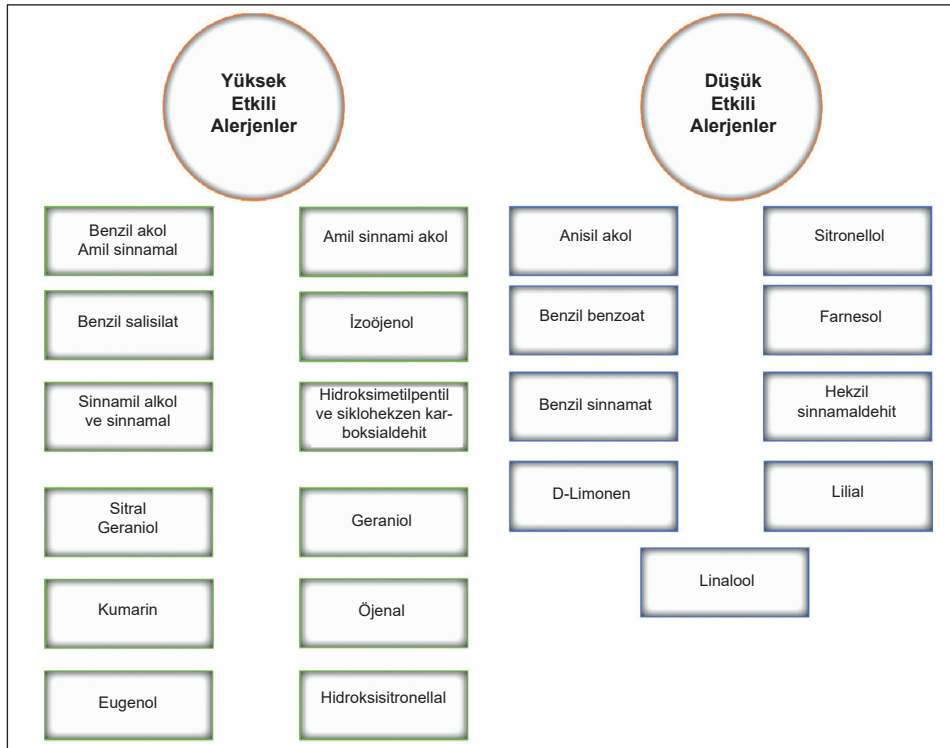
Türkiye’de kozmetik ürünlere ait yasal düzenlemeleri yapma ve bu düzenlemeler doğrultusunda kozmetik ürünleri ve üretim yerlerini denetleme, denetimler sonucunda ürüne, üreticiye veya üretim yerine yaptırımlar uygulama yetkisi, 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile SB’ye bağlı TİTCK’ye verilmiştir.³¹ TİTCK bünyesinde görev yapan Kozmetik Denetim Dairesi Başkanlığı, kozmetik ürünlerin incelenmesi ve denetlenmesinde gerektiğinde idari yaptırımların uygulanmasında görev yapmaktadır. Piyasa gözetimi ve denetimi (PGD), ürünlere dair teknik mevzuatı hazırlamaya ve yürütmeye yetkili bulunan kamu kuruluşlarının, ürünün piyasaya arzı ve dağıtım aşamasında veya ürün piyasada iken ilgili teknik düzenlemeye uygun ola-

rak üretilip üretilmediğini, güvenli olup olmadığını denetlemesi veya denetletmesi faaliyetidir. Kozmetik ürünlere PGD yapılırken, öncelikle ürünlere ilişkin teknik mevzuatın AB mevzuatıyla uyumlaştırılmasıyla birlikte yürürlüğe giren ve bu alanda çerçeve kanun olan 4703 sayılı “Ürünlerle İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun” ve kozmetik ürünlere ilişkin ayrıntılı düzenlemeler içeren 5324 sayılı “Kozmetik Kanunu” kullanılır. 4703 sayılı kanun, PGD’ye tabi tüm ürünler için kullanılmak üzere oluşturulmuş, genel hükümler içeren bir kanundur. Kozmetik ürünlere yaptırım uygulanırken, öncelikle özel hükümler içeren 5324 sayılı kanun kullanılır ve özel kanunda yer almayan hükümler için 4703 sayılı kanun uygulanır.³²

ESANSİYEL YAĞLAR İÇİN MEVCUT YASAL DÜZENLEMELER

Kozmetik ürünler, AB’de EC1223/2009 sayılı direktif ile düzenlenmektedir. Esansiyel yağ içeren kozmetik ürünlerle ilgili bazı hükümler, bu direktife ait Ek-II ve Ek-III içerisinde yer almaktadır. Ek-II’de, kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklı olan maddeler bulunmaktadır.¹³ Tüketicilere Yönelik Kozmetik Ürünler ve Gıda Olmayan Ürünler Bilimsel Komitesi [The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP)] tarafından belirlenen (SCCNFP/0771/03) görüşte, *Costus* kökü yağı (*Saussurea lappa* Clarke), 7-etoksi-4-metilkumarin, heksahidrokarumarin ve Peru balsamı esans içeriklerinde bulunmamalıdır.³³ Yirmi dört alerjen maddenin 13’ü “en etkili alerjen” sınıfında, diğerleri ise “düşük etkili alerjen” olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 1). AB Kozmetik Direktifi’nde yapılan değişiklik (v.7) sonrası SCCNFP’nin 08/12/1999 tarihli görüşüne paralel olarak Ek-III’tekilerin durulanmayan ürünlerde %0,001 ve durulan ürünlerde %0,01 oranını geçmesi hâlinde yönetmelik gereği ürün bileşenleri listesinde gösterilmesi koşulu getirilmiştir.³

EC1223/2009 Madde 17’ye göre doğal ürün bileşenlerinde bulunan safsızlıklardan kaynaklı yasaklı maddelerin eser miktarda öngörülmeyen varlığına, iyi imalat uygulamaları koşullarında yapılan üretimde teknik olarak uzaklaştırılmadıkları takdirde izin ve-



ŞEKİL 1: Kozmetikler içerisinde bulunan yüksek ve düşük etkili alerjenler.³

rilir.¹³ EC1223/2009 Madde 15'e göre "Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik Ek-6" Kategori 2, 1A ve 1B kapsamında karsinojenik, mutajenik ve genotoksik olarak sınıflandırılan maddelerin, kozmetik ürünlerde kullanımı yasaktır. Kategori 1A ve 1B sınıfında olan ancak SCCS tarafından değerlendirilerek kozmetik üründe kullanımı güvenli bulunan, Madde 15'in 2. fıkrasındaki koşulları yerine getiren maddeler, kozmetik ürünlerde kullanılabilir. Kategori 2 sınıfında yer alan ürünlerin ise SCCS tarafından yapılan değerlendirme ile kozmetik ürünlerde kullanımı güvenli bulunması hâlinde başka koşullara gereksinim duyulmaksızın kullanımına izin verilmektedir.¹³

TİTCK, Kozmetik Denetim Daire Başkanlığınca düzenli olarak toplantılarına katılım sağlanan Avrupa Konseyi bünyesinde yer alan Avrupa Sağlık ve İlaç Kalite Direktörlüğü tarafından 2016 yılında Avrupa ve Ulusal Kozmetik Mevzuatı çerçevesinde yayımlanan kılavuz, kozmetik ürünlerinde kullanılan esansiyel yağların güvenliliğinden sorumlu olanlar ile

içeriğinde esansiyel yağ bulunduran kozmetik ürünleri üreten, fason ürettiren ve/veya ithal eden üreticilere yönelik hazırlanmıştır. Kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağlar ile ilişkili kalite faktörlerini ve riskleri ele almayı da amaçlayan bu kılavuzda, esansiyel yağlar ile elde edildikleri ham maddelerin kalitesinin önemine vurgu yapılmış olup, kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağların potansiyel etkilerine ve risk değerlendirmesine ilişkin tavsiyeler yer almaktadır.³⁴

ESANSİYEL YAĞLARA İLİŞKİN ULUSAL UYGULAMALAR

Esans ham maddeleri küresel marketinin %90'ını karşılayan Uluslararası Parfüm Birliğinin [International Fragrance Association (IFRA)] mevcut üyelerinden biri de Türkiye'dir. Ülkemizde Gıda Aromaları ve Uçan Yağlar Sanayicileri Derneği, IFRA üyesidir.³⁵ Dünyanın önde gelen koku üreticilerini temsil eden küresel bir kuruluş olan IFRA, parfüm bileşenlerinin güvenli kullanımı ile üretimine ilişkin standartlar ortaya koyar ve tüketici güvenliği ile çevresel korumayı geliştirmek hedefiyle prosedürler belirler.¹³ IFRA ve Esans Hammaddeleri Araş-

tırma Enstitüsü [The Research Institute for Fragrance Materials (RIFM)], esans ham maddelerine dair kullanım standartlarının uygulamaya konması ve üye kuruluşların bu standartlara uymasına yönelik çalışmalar yürütmektedir. RIFM, esans bileşiklerini analiz etmek, kullanımlarının güvenli olup olmadığını değerlendirmek ve elde ettiği bilimsel verileri yayımlamak için kurulmuştur ve RIFM'nin tüm bilimsel bulguları uluslararası bir grup olan "Bağımsız Bilimsel Uzman Paneli" tarafından değerlendirilir.³⁵ Ülkemizde IFRA standartları kabul görmektedir ve TİTCK'nin yayımladığı "Kozmetik Ürünlerde Parfüm Bileşiklerine Dair Ürün Bilgi Dosyasında Yer Alması Gereken Bilgilere İlişkin Kılavuz"a göre üretici, kozmetik ürün güvenlilik değerlendirmesinde kullanılmak üzere parfüm tedarikçisinden güncel IFRA standartlarına uygun olduğuyla ilgili uygunluk sertifikası sağlamalıdır. Üretici, bu uygunluk sertifikasına ek olarak Kozmetik Yönetmeliği Ek-I/B'ye göre parfüm bileşiğinin kullanım amacı ve ürün kategorisi kapsamında yeterli bilgi paylaşımında bulunmalıdır. Parfümlerin güvenli kullanımı için IFRA, parfüm bileşiklerinin profilleri ve güvenlilik verilerine dayanılarak standartlar tanımlamıştır. Güncellenme durumunda yeni standart(lar)a göre parfüm bileşiğinin durumu hakkındaki bilgi, kozmetik ürün bilgi dosyasına eklenmek üzere üretici tarafından tedarikçiden temin edilmelidir.³⁶ 2016 yılında kozmetik ürünlerde kullanılan bitkisel ham madde ve bileşenlerin kalite kontrol kriterlerine yönelik "Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Bitkisel Hammadde ve Bileşenler İçin Kalite ve Kontrol Parametreleri Kılavuzu" yayımlanmıştır.³⁴

ESANSİYEL YAĞLARLA İLGİLİ GÜVENLİLİK HUSUSLARI

Bitkisel ürünlerin doğal olduğu için güvenli olduğuna dair oluşan yanlış bir algı söz konusudur. Ancak esansiyel yağların toksisitesi, elde edildiği bitki veya otun toksisitesinden tamamen farklı olabilir; çünkü esansiyel yağlar, hem daha konsantredir hem daha farklı fizikokimyasal özeliğe sahiptir. Örneğin distilasyon yoluyla elde edilen esansiyel yağlar, temel olarak lipofilik olan düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddelerin karışımından oluştuğu için membranlardan çok etkin bir şekilde geçebilirler.¹³ Toksik olmadığı düşünülen birçok esansiyel yağ, belirli bir grup

insanda zararlı etki gösterebilir. Bu ters etkiler, bilinen bir esansiyel yağa önceden gelişmiş olan hassasiyetten kaynaklanabildiği gibi benzer içeriklere sahip olan bir grup esansiyel yağdan veya esansiyel yağların içeriğinde yer alan saflığı bozan maddelerden de kaynaklanabilir. Esansiyel yağların toksisite derecesi kişilerin yaşına bağlı da olabilir. Yaşın, vücut yağ/su oranına, deri yapısına ve biyotransformasyona olası etkisinden dolayı özellikle bebekler, çocuklar ve yaşlılar deriye uygulanan ürünlerin zararlı etkilerine karşı daha savunmasızdır. Bu nedenle kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağların kullanımını konusunda tedbirli hareket etmek gerekmektedir. Son yıllarda kullanılan farklı türdeki esansiyel yağlar ve bazılarının içerdiği farklı oranlardaki sentetik bileşiklerden dolayı test edilen çoğu esansiyel yağlara ilişkin toksikoloji verileri önemini yitirmiştir.³⁷ RIFM tarafından gerçekleştirilen testlerde, genellikle her bir maddenin dermal toksisite, irritasyon, dermal hassasiyet ve fototoksisite test çalışmaları yapılmakla birlikte karışımlardaki içerikte yer alan maddelerin birbirleriyle olan etkileşimleri üzerinde durulmamış ve çoğu esansiyel yağın nörolojik etkileri araştırılmamıştır. Mevcut güvenlilik verilerindeki önemli eksiklikler nedeniyle Aroma Maddesi ve Ekstre Üreticileri Birliği [Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA)] testleri güncellemiştir ve FEMA'dan sağlanan esansiyel yağların çoğunun "genel olarak güvenli kabul edilen" statüye sahip olduğunu bildirmiştir.¹⁷ Esansiyel yağlara ilişkin en yaygın yan etki bildirimleri göz, mukoza ve deri irritasyonu ve özellikle aldehit ve fenol içeren yağlara karşı hassasiyettir. Bunun yanında diğer esansiyel yağlara ve gıdalara karşı çapraz duyarlılık oluşabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.³⁸

Beyinde alkol ve tütün gibi aynı reseptörlere etki eden esanslar, sıklıkla baş ağrısı ve migreni tetiklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6 milyon insanda, muhtelif esanslara karşı deri alerjisi olduğu ve bu durumun hayat kalitesini ciddi bir biçimde olumsuz etkilediği bilinmektedir. Esans bileşenlerinin doğrudan absorpsiyonu baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, nefes darlığı ve konsantrasyon bozukluğu gibi belirtilerle ortaya çıkan sistemik toksik etkilere neden olabilmektedir.³⁹⁻

⁴¹ Esans bileşenlerinin büyük çoğunluğunun solunum sistemini irrite edici; çok az bir kısmının ise solunum sistemini hassaslaştırıcı etkisi vardır. Solunum yollarını irrite edici ajanların astım, alerji, sinüs sorunları ve diğer solunum yolları hastalıkları gibi hasarlara yol açan hava kanallarında istenmeyen etki oluşturdıkları bilinmektedir. Esansların astım hastalığını sadece tetiklemeyle kalmayıp, aynı zamanda astıma neden olduğuna ait olgu raporu da bulunmaktadır.⁴² Kişilerde astım benzeri semptomların belirlenmesi amacıyla parfüm kullanılarak yapılan plasebo kontrol testlerinde, esansların bronş tikanıkları gözlemlenmeksizin astım hastalığını tetiklediği bildirilmiştir.³⁷

Kozmetik ve özellikle parfüm firmalarının politikasının gizlilik ilkesine dayanması ve esans bileşenlerinde %90 gibi çok büyük oranlarda sentetik bileşik kullanılması, esanslara karşı oluşan ters (advers) reaksiyonlar ile belirli kimyasallar arasında ilişki kurmayı çoğu zaman zorlaştırmaktadır. Ayrıca bazı kimyasalların hem kozmetik ürünlerde hem de gıdalarda kullanılması ters reaksiyonun nedenini belirlemeyi oldukça güçleştirmektedir.³⁷ Parfümlerde veya kokulu kozmetiklerde bulunan kokulara karşı fotosensitivite, temas ürtikeri gibi yan etkiler bildirilmekle beraber kokular kozmetik alerjilerinin en sık nedenidir. Kokulara bağlı alerjik temas dermatiti sıklığı %6-14 arasında değişmektedir. 1998 yılında yayımlanan bir raporda, kokulara karşı duyarlılığı belirlemek üzere yapılan “fragrance mix” tarama testinde yaklaşık 3.000 hastada “fragrance mix” duyarlılığı %14 olarak saptanmıştır.⁴³ “Fragrance mix” ile yapılan testle koku duyarlılığı olan hastaların %70-80’i saptanabilmekte ve içeriğinde kokularda en sık kullanılan “a-amilsinnamik aldehit”, “sinnamik alkol”, “sinnamik aldehit”, “öjenol”, “geraniol”, “hidroksisitronellal”, “izoöjenol” ve “meşe yosunu” yer almaktadır. Reaksiyonların çoğunun meşe yosunu, izoöjenol ve sinnamik aldehite bağlı olduğu bilinmektedir.⁴³ Danimarka’da yapılan bir başka çalışmada, çocuklara yönelik kozmetik ürünlerde alerjen oldukları bilinen geraniol, hidroksisitronellal, izoöjenol ve sinnamik alkole rastlanmıştır. Erişkinler ile kıyaslandıklarında, çocukların her türlü kimyasal maddeye karşı daha savunmasız oldukları göz önüne alındığında, son yıllarda çocuklarda görülen astım

sıklığının esansiyel yağ bileşenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.³⁷

“Hipoalerjik”, “parfümsüz”, “kokusuz”, “dermatologlar tarafından test edilmiştir”, “dermatologlar tarafından önerilmektedir”, “hassas deri için” veya “bitkisel” gibi ürün etiketleri, tamamen pazarlama sloganları olup, üründe gerçekten koku maddesi bulunmadığını ifade etmez. Etiketinde koku veya parfüm içermediği belirtilen birçok ürünün maskelenmiş kokular içerebileceği veya bunların koruyucu veya “emoliyon” olarak ürüne konulmuş olabileceği daima göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle koku alerjisi olan hastalar, bu konuda eğitilmeli ve ürün içeriklerini dikkatle inceleyerek ürün satın almaları önerilmelidir.⁴³ Alerjiye neden olan en yaygın esansiyel yağ bileşenleri sinnamik alkolü, hidroksisitronellal, misk amberi, izoöjenol ve geranioldür. Alerjik reaksiyona neden olduğu düşünülen diğer bileşenler ise benzil salisilat, sandal ağacı yağı, anisil alkol, benzil alkol ve kumarindir.³⁷ Temas dermatitlerinin yaklaşık %10-20’sini oluşturan alerjik temas dermatiti, alerjen madde ile önceden duyarlılık göstermiş kişilerde tekrarlayan temaslarda 48-96 saat içinde gelişen Tip IV aşırı duyarlılık yanıtıdır.⁴⁴ Retrospektif bir çalışmada, deri yama testi yapılan hastaların yaklaşık %19’unun en az bir koku karışımına veya esansiyel yağa pozitif reaksiyon gösterdiğini ve bu yağlar arasında Hint sandal ağacı, ylang-ylang, yasemin, nane, çay ağacı ve lavanta olduğu bildirilmiştir.⁴⁵ Japonya’da lavanta yağı ve diğer esansiyel yağlarla yapılan yama testlerinde pozitiflik oranının son 10 yılda artış gösterdiği rapor edilmiştir.⁴⁶ Danimarka’da yama testi yapılan 1.537 hastanın %29’unun esanslara alerji gösterdiği ve bu oranın bir önceki yıla kıyasla %11 artış gösterdiği raporlanmıştır.⁴⁷ Macaristan’da balsam ve esanslara karşı oluşan hassasiyetlerde artış olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ İsviçre’de de kozmetik ürünlerin kullanımı sonucu gelişen alerjik temas dermatiti oranında artış gözlemlendiği, yapılan 819 yama testinin %36’sının pozitif çıktığı raporlanmıştır. Belçika’da da alerjik temas dermatiti vakalarında artış olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Kozmetiklerdeki temas alerjenlerin değerlendirildiği bir çalışmada, kokular ile %54, sıvağ ile %39; koruyucular/antioksidanlar ile %32; spesifik içerikteki maddeler ile %19,5; tırnak cilaları ile %3,7 ve

güneşten koruyucular ile %2 oranında pozitiflik saptanmıştır. En sık alerjen grupları kokular (%44), koruyucular (%32-77), antioksidanlar (%43) ve parafenilendiamin (%14-23) olarak bildirilmektedir.⁵⁰

Fototoksik dermatit (Berloque dermatiti), sıklıkla yüz, boyun, kollar ve gövdeye yerleşerek hiperpigmentasyon lekeleri yapan bir cilt hastalığıdır. Lekelerin gelişmesine, bergamotta bulunan bergapten (5-metoksipsoralen) ve furokumarinin deriyle teması ve sonrasında aynı alanın güneş ve yapay ışık kaynaklarındaki ultraviyole A'ya maruz kalması neden olmaktadır. Fototoksik etkiye neden olabilecek diğer esansiyel yağlar civanperçemi, melek otu, portakal çiçeği esansı, sedir ağacı, biberiye, Çin tarçını, Hint kamışı, okalıptus, portakal, anason, defne, acı badem, ylang-ylang, ardıç yağı, turunc, havuç tohumu ve *Linaloe* yağları şeklinde sayılabilir. Fototoksik etki gösteren esansiyel yağların çoğunun kullanımı, günümüzde sınırlandırılmış veya yasaklanmıştır. IFRA, fototoksik özellik gösteren esansiyel yağların tüketici ürünlerinde bulunmasına izin verilen maksimum konsantrasyonu sedif otu yağı için %0,15, aynısefa çiçeği yağı için %0,01 ve turunc (mandalina) yağı için %0,165 olarak sınırlamıştır.³⁷ Fotosensitivite, kozmetiklere bağlı reaksiyonların 3. sıklıkta görülüdür ve tıraş ürünlerinde bulunan "musk ambrette" kozmetik fotosensitivitesinin ana nedenidir. Parfümlerde kullanılan 6-metil kumarin ve bergamot yağı dışında güneş koruyucularda bulunan p-amino-benzoik asit ve esterleri, benzofenon-3, Parsol® 1789 ve sinamatlar diğer önemli fotokontakt dermatit nedenleridir.⁴³ 6-metil kumarin ve misk amberi gibi bazı alerjenler, fototoksikite ve fotosensitivite etkilerinden dolayı deri bakım ürünlerinde kullanımları tamamen yasaklanmıştır. Bebeklerin oldukça hassasiyet göstermeleri nedeniyle Peru balsamı da Kozmetik Ürünlerde Yasaklı Maddeler Listesi'nde (Ek-II/1136) yer almaktadır ve esans içeriğinde bulunması yasaklanmıştır.⁴³

ESANSİYEL YAĞLAR VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Doğal bileşenlerin ve doğal ham maddelerin güvenlilik dogmasının teşvik edilmesine ilişkin yaygın inanın aksine bitkilerle ilgili fototoksik reaksiyonlar, tahrişler ve alerjik temas dermatit dâhil olmak üzere çok çeşitli deri sorunları tanımlanmıştır.⁶ Bitki bileşiklerinin deri hastalıklarının tedavisinde farmakolo-

jik etkileri olmasına rağmen maruziyet kaynaklı farklı reaksiyonlara neden olabilecekleri de bilinmektedir.⁵¹ Bu nedenle "doğal ürün" etiketi, fitoekstrelerden kaynaklanabilecek olumsuz reaksiyonların küçümsemesine neden olmamalıdır.⁶ Esansiyel yağların mevcut güvenlilik verilerine bağlı olarak risk karakterizasyonu ile ilgili yaklaşımlar, öncelik sırasına göre mevcut güvenlik verileriyle toksikolojik değerlendirme için eşik değerle yapılmaktadır.¹³ Birçok esansiyel yağın ve onların bileşenlerinin yüksek ölçüde hassasiyet potansiyeli vardır. Hassasiyet etkisi dermal yolla veya inhalasyon ile olabilir. Normal öngörülür şartlar altında kullanılan esansiyel yağlarla ilgili intrinsik risk karakterizasyonu ve risk değerlendirmesi, esansiyel yağın kimyasal bileşimine de bağlıdır. Veri eksikliği/yokluğunda, esansiyel yağların potansiyel risklerini belirlemek için yapılan toksikolojik değerlendirmeler EC1223/2009 direktif hükümlerine uygun yapılmalıdır.¹³

Alerjenik esans içeren ürünlerin risk değerlendirmeleri yapılırken, aşağıda belirtilen hususları göz önünde bulundurmak gerekmektedir:

- İnsanlarda alerjik etki gösteren esansların bir kısmı belirlenmiş olmakla birlikte tam olarak hangi esansiyel bileşen alerjiye neden olmaktadır?
- Genel popülasyon ve özellikle deri hassasiyeti bulunanlar için esansların kullanımında güvenli kabul edilen maruziyet sınırı nedir?
- Esans içeren kozmetik ürünleri hangi tip tüketiciler (yaş, cinsiyet), ne sıklıkta ve ne kadar kullanmaktadır?³

Esansiyel yağ içeren kozmetik ürünlerin risk değerlendirmesinde kozmetik ürün cinsi, maddenin bitmiş kozmetik üründeki konsantrasyonu, ürünün her bir uygulama için kullanılan miktarı, uygulama sıklığı, süresi, bölgesi, hedef kitle, normal ve öngörülebilir kullanım koşulları ve güneşe maruz kalma alanı gibi değişkenler dikkate alınmalıdır.¹³

TOKSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME İÇİN EŞİK DEĞERE DAYALI RİSK YAKLAŞIMI

Toksikolojik değerlendirme için eşik değer kavramı [threshold of toxicological concern (TTC)], düşük konsantrasyonlarda bulunan kimyasal maddeler ve yetersiz ancak güvenilir toksikolojik verilerinin mev-

cut olduğu durumlarda kullanılır. TTC kavramı, gıdalarda kontaminasyon olarak bulunan, toksisitesi bilinmeyen maddeleri değerlendirmek için geliştirilmiş ve olasılığa dayalı bir tarama aracıdır. TTC değerleri, oral maruziyet sonrası sistemik etkilere dayalı teorik veri tabanlarından elde edilir. Kavram, sadece sistemik etkiler ile ilgilidir ve lokal etkileri kapsamaz. Bu nedenle de alerji, aşırı hassasiyet ve intolerans gibi (ki bu durumlar esansiyel yağlar bakımından endişe verici en uç toksikolojik etkilere) hususlar dikkate alınmaz. Bu kavramın, kozmetik ürünler için de kullanılması için uygun yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. TTC yaklaşımının diğer alternatif yaklaşımlardan farklı olduğu unutulmamalıdır. Bu yaklaşımda, sadece risk karakterizasyonundan daha çok risk değerlendirmesi üzerine (örneğin izin verilen maruziyet limit hesaplaması) daha fazla durulmaktadır. Esansiyel yağlara ilişkin olarak TTC yaklaşımının, kozmetiklerde kullanılan kimyasal maddelerin güvenlik değerlendirmesinde kullanılması hususunda ulusal ve uluslararası ortak görüşler dikkate alınmalıdır.¹³

SONUÇ

Toksikoloji biliminde özellikle doz, uygulama yolu ve uygulama süresinin büyük önemi vardır. İçeriğinde esansiyel yağ bulunmasına bakılmaksızın, kozmetik ürün kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin görülme olasılığı söz konusudur ve olası bu etkilerin şiddeti, kozmetiğin vücutta uygulandığı bölgeye, miktarına, temas süresine ve ürünün yapısal özelliklerine bağlı olarak değişir. Kozmetik ürünlere ilişkin çeşitli istenmeyen etkiler, genellikle iyi tolere edilebilir olsalar da özellikle deriyi etkileyen istenmeyen reaksiyonları oluşturma potansiyelleri söz konusudur. Bu konulardaki bilimsel veri eksiklikleri daha fazla önlem almayı ve tedbirli olmayı gerektirir. Kozmetik ürünlere bağlı riski azaltmak için öncelikle üretim koşulları standartlara uygun olmalı ve piyasa kontrolleri yapılmalıdır. Esansiyel yağlar dâhil kaynağını doğadan alan her etkin veya yardımcı madde hakkında kanıt dayalı bilim üretilmelidir. Risk(ler)i ta-

nımlanmış ve böylece güvenilirlik sınırları belirlenmiş etkin ve yardımcı maddeleri içeren kozmetik formülasyonlarının üretilmesine hâlen gereksinim bulunmaktadır. 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 oluşturulan kozmetovijilans sisteminin kullanılması, toplum sağlığı için bir gerekliliktir. Bu geri bildirim uyarı sistemi sayesinde sağlık mesleği mensupları, kozmetik kaynaklı istenmeyen etkiler ve riskler hakkında bilgi edinebilirler; üreticiler, üretim ve kalite sistemlerini iyileştirebilir ve düzeltebilirler; tüketiciler ise bilinçlenebilirler. Nihai kullanıcılar, esansiyel yağların, doğal oldukları için zararlı etki oluşturmayacağı yanılgısından vazgeçmelidir. Bu konuda endüstri ile bilim iş birliği yapılmalı, kozmetiklerde ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılacak esansiyel yağları güvenlik değerlendirme bilimi insanlarıncaya belirlenmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan 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

Fikir/Kavram: Terken Baydar; **Tasarım:** Rana Ülker Özkan, Pınar Erkekoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Terken Baydar; **Analiz ve/veya Yorum:** Terken Baydar, Pınar Erkekoğlu; **Kaynak Taraması:** Rana Ülker Özkan, Sonia Sanajou; **Makalenin Yazımı:** Rana Ülker Özkan, Terken Baydar; Sonia Sanajou. **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Terken Baydar, Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

1. Çomoğlu T. Kozmetikler [Cosmetics]. *Marmara Pharm J.* 2012;16(1):1-8. [Link]
2. Bayaz M. Esansiyel yağlar: antimikrobiyal, antioksidan ve antitumörjenik aktiviteleri [Essential oils: antimicrobial, antioxidant and antimutagenic activities]. *Akademik Gıda.* 2014;12(3):45-53. [Link]
3. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. European Commission. 2011. Cited: January 5, 2022. Available from: [Link]
4. Australian Academy of Science [Internet]. © 2022 Australian Academy of Science [Cited: January 5, 2022]. The chemistry of cosmetics. Available from: [Link]
5. Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Zachariae C, Kirkeby CS, Garvey LH. Natural ingredients in cosmetic products-A suggestion for a screening series for skin allergy. *Contact Dermatitis.* 2020;83(4):251-70. [Crossref] [PubMed]
6. Lauriola MM, Corazza M. The wild market of natural cosmetics of obscure safety. *Dermatology.* 2019;235(6):527-8. [Crossref] [PubMed]
7. Othman SNN, Lum PT, Noor AAM, Mazlan NA, Yusri PZS, Ghazali NF, et al. Ten commonly available medicinal plants in Malaysia used for cosmetic formulations. *Int J Res Pharm Sci.* 2020;11(2):1716-28. [Link]
8. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils--a review. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(2):446-75. [Crossref] [PubMed]
9. Wińska K, Maćzka W, Łyczko J, Grabarczyk M, Czubaszek A, Szumny A. Essential oils as antimicrobial agents-myth or real alternative? *Molecules.* 2019;24(11):2130. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Herman A, Herman AP, Domagalska BW, Młynarczyk A. Essential oils and herbal extracts as antimicrobial agents in cosmetic emulsion. *Indian J Microbiol.* 2013;53(2):232-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Kunicka-Styczyńska A, Sikora M, Kalemba D. Lavender, tea tree and lemon oils as antimicrobials in washing liquids and soft body balms. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33(1):53-61. [Crossref] [PubMed]
12. Berechet MD, Chirilă C, Simion D, Niculescu O, Stanca M, Alexe CA, et al. Antifungal activity of leather treated with *Anethum graveolens* and *Melaleuca alternifolia* essential oils against *Trichophyton interdigitale*. *Leather Footwear J.* 2020;20(2):133-44. [Crossref]
13. EDQM, Council of Europe. Guidance on Essential Oils in Cosmetic Products. 2016. Cited: January 5, 2022. Available from: [Link]
14. ISO. ISO 9235:2013 - Aromatic natural raw materials - Vocabulary. 2013. Cited: January 5, 2022. Available from: [Link]
15. Piątkowska E, Rusiecka-Ziółkowska J. Influence of essential oils on infectious agents. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(5):989-95. [Crossref] [PubMed]
16. Şengezer E, Güngör T. Esansiyel yağlar ve hayvanlar üzerindeki etkileri (derleme) [Essential oils and their effects on animals (a review)]. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg.* 2008;48(2):101-10. [Link]
17. Başer KHC. Uçucu yağlar ve aromaterapi [Essential oils and aromatherapy]. *Fitomed Der.* 2009;7:8-16. [Link]
18. Kılıç A. Uçucu yağ elde etme yöntemleri [Methods of essential oil production]. *Bartın Orman Fak Der.* 2008;10(13):37-45. [Link]
19. Tanker M, Tanker N. Farmakognozi. 2. Cilt. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 65. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1990. [Link]
20. Lang G, Buchbauer G. A review on recent research results (2008-2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. A review. *Flavour Fragrance J.* 2012;27(1):13-39. [Crossref]
21. Yeşilbağ D. Fitobiyotikler [Fitobiotics]. *Uludağ Univ J Fac Vet Med.* 2007;26(1-2):33-9. [Link]
22. Türk Dil Kurumu Sözlükleri [Internet]. © 2019 - TDK [Erişim tarihi: 5 Ocak 2022]. Erişim linki: [Link]
23. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [Cited: January 5, 2022]. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Available from: [Link]
24. Resmî Gazete (30.3.2005/25771), 5324 sayılı Kozmetik Kanunu; 2005. Erişim tarihi: 5 Ocak 2022. Erişim linki: [Link]
25. Kimyaca [Internet]. 2013 © [Erişim tarihi: 5 Ocak 2022]. Kozmetiklerin sınıflandırılması. Erişim linki: [Link]
26. Eur-LEX [Internet]. [Cited: January 5, 2022]. Cosmetics Directive. 1976 [accessed 2022 Jan 15]. Available from: [Link]
27. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Cited: January 5, 2022. Available from: [Link]
28. Cosmetics & Toiletries [Internet]. [Cited: January 5, 2022]. How cosmetics are regulated in Europe. Available from: [Link]
29. ISO. ISO 22716:2007(en), Cosmetics - Good Manufacturing Practices (GMP)-Guidelines on Good Manufacturing Practices. Cited: January 5, 2022. Available from: [Link]
30. Resmî Gazete (23.5.2005, Sayı: 25823) sayılı Kozmetik Yönetmeliği; 2005. Erişim tarihi: 5 Ocak 2022. Erişim linki: [Link]
31. Resmî Gazete (2.11.2011/28103, Karar No: KHK/663) Sağlık Alanında Bazı Düzenlemeler Hakkında Kanun Hükmünde Kararname; 2011. Erişim tarihi: 5 Ocak 2022. Erişim linki: [Link]
32. Resmî Gazete (11.7.2001/24459), 4703 sayılı Ürünler İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun; 2001. Erişim tarihi: 5 Ocak 2022. Erişim linki: [Link]
33. Nohynek G. Scientific Committee on Cosmetic and Non-Food Products. European Committee. 2002;(June):1-9. Available from: [Link]
34. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Bitkisel Hammadde ve Bileşenler İçin Kalite ve Kontrol Parametreleri Kılavuzu. Erişim tarihi: 5 Ocak 2022. Erişim linki: [Link]
35. IFRA Standards [Internet]. © The International Fragrance Association, 2007-2021 [Cited: January 5, 2022]. Introduction - enjoying fragrance with confidence. Available from: [Link]
36. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Kozmetik Ürünlerde Parfüm Bileşiklerine Dair Ürün Bilgi Dosyasında Yer Alması Gereken Bilgilere İlişkin Kılavuz. Erişim tarihi: 5 Ocak 2022. Erişim linki: [Link]
37. Baser KHC, Buchbauer G. Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. [Crossref]
38. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: a systemic review. *Asian Pacific J Trop Biomed.* 2015;5(8):601-11. [Crossref]
39. Shim C, Williams MH Jr. Effect of odors in asthma. *Am J Med.* 1986;80(1):18-22. [Crossref] [PubMed]
40. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health.* 1993;48(1):6-13. [Crossref] [PubMed]
41. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK. Odor sensitivity and respiratory complaint profiles in a community-based sample with asthma, hay fever, and chemical odor intolerance. *Toxicol Ind Health.* 1999;15(3-4):403-9. [Crossref] [PubMed]

42. Millqvist E, Löwhagen O. Placebo-controlled challenges with perfume in patients with asthma-like symptoms. *Allergy*. 1996;51(6):434-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Utaş S. Kozmetiklere bağlı istenmeyen reaksiyonlar [Adverse reactions due to cosmetics]. *TÜRKDERM*. 2003;37:161-9. [[Link](#)]
44. Uçar-Tavlı Y, Mevlitoğlu İ, Şahin TK, Daye M. Beş yıllık yama testi sonuçlarımız [Five year patch test results]. *Genel Tıp Derg*. 2012;22(1):16-20. [[Link](#)]
45. Shah KM, Goldman SE, Agim NG. Airborne contact dermatitis caused by essential oils in a child. *Dermatitis*. 2019;30(1):79-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R. Results of patch testing with lavender oil in Japan. *Contact Dermatitis*. 2000;43(3):157-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Johansen JD, Andersen TF, Thomsen LK, Kjølner M, Menné T. Rash related to use of scented products. A questionnaire study in the Danish population. Is the problem increasing? *Contact Dermatitis*. 2000;42(4):222-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Katona M, Együd K. A balzsamokkal és az illatanyagokkal szembeni érzékenység növekedése betegeink között [Increased sensitivity to balsams and fragrances among our patients]. *Orv Hetil*. 2001;142(9):465-6. Hungarian. [[PubMed](#)]
49. Kohl L, Blondeel A, Song M. Allergic contact dermatitis from cosmetics. Retrospective analysis of 819 patch-tested patients. *Dermatology*. 2002;204(4):334-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Hacıoğlu Ş, Başkan EB, Tunalı Ş, Sarıcaoğlu H. Kozmetiklere bağlı kontakt dermatit şüpheli olgularda standart ve kozmetik seri yama testi sonuçları [Patch test results with standard and cosmetic series in patients with suspected cosmetic-induced contact dermatitis]. *Türkderm*. 2010;44:193-9. [[Link](#)]
51. Esser PR, Mueller S, Martin SF. Plant allergen-induced contact dermatitis. *Planta Med*. 2019;85(7):528-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]