

Bebek ve Çocuklara Yönelik Kozmetik Ürünlerin Güvenliliği

The Safety of Cosmetic Products for Babies and Children

Rengin Reis^{1,2}

Orcid : 0000-0002-3484-2201,

Elif Öykü Kılıççıoğlu¹

Orcid : 0000-0002-4354-1945,

Hande Sipahi^{1*}

Orcid : 0000-0001-6482-3143

¹ Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul/ Türkiye

² Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul/ Türkiye

Corresponding author:

Hande Sipahi

Yeditepe Üniversitesi 26 Ağustos Yerleşkesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, 34755, Kayışdağı, İstanbul/ Türkiye.

e-posta: hande.sipahi@yeditepe.edu.tr

ÖZET

Yenidoğan bebek cildi daha ince ve hassas olup, yetişkin cildine göre kurumaya daha yatkındır. Bu nedenle, piyasada bebeklerin ve çocukların kullanımına yönelik üretilmiş birçok kozmetik ürün bulunmaktadır. Özellikle bir yaş altındaki çocuklar, ağırlıklarına kıyasla daha geniş bir vücut yüzey alanına sahip olmaları, yetişkinlerden farklı metabolizma hızları ve tam gelişmemiş organ sistemleri sebebiyle kimyasallara maruziyet durumunda daha duyarlıdır. Bu derlemede amacımız, bebek ve çocukların kullanımına yönelik kozmetik bakım ürünlerinin, üretim ve kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek toksikolojik etkileri ele almaktır. Bu kapsamda bebek bezleri, temizleme mendilleri, bebek pudrası, nemlendirici ve güneş koruyucu krem veya losyon gibi birçok ürün ele alındığında, bu ürünlerin içeriğindeki bazı sentetik koruyucular veya doğal aroma vericilerin henüz gelişimi devam etmekte olan bebekler üzerinde istenmeyen etkilere yol açtığı görülebilmektedir. Ayrıca ürün içeriklerinden bağımsız olarak, paketlenme ve transfer sürecinde de başta ağır metaller olmak üzere, bazı kimyasalların ürüne geçişi mümkün olabilmektedir. Sonuç olarak, ebeveynlerin ürün içerikleri hakkında farkındalık kazanması, alerjen içerikli ürünlerin kullanımından tam olarak kaçınılamıyorsa bu ürünlerin eş zamanlı olarak kullanımın azaltılması; üreticilerin ise üretim, paketleme ve taşıma gibi her aşamada bebek kozmetik ürünlerinin piyasaya sunulmasında titiz davranması, çocuk ve bebeklerin gündelik hayatta sıklıkla maruz kaldıkları bu ürünlerle oluşan advers etkilerin azaltılmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bebek ürünleri, kozmetik, katkı maddeleri, ağır metaller, koruyucular

ABSTRACT

Newborn baby skin is much thinner and more sensitive compared to the adult's and is more susceptible to dryness. For this reason, there are many cosmetic products on the market for the use of babies and children. Children under one year of age are particularly susceptible to exposure to a chemical due to their larger body surface area compared to their weight, different metabolic rates than adults, and immature organ systems. The aim of this review is to deal with an up-to-date approach to the toxicological effects of cosmetic care products for the use of babies and children in the market that may arise due to their production and use. In this context, many

products such as diapers, cleaning wipes, baby powder, moisturizer, and sunscreen cream or lotion are considered and it might be seen that some synthetic preservatives or natural flavors in these products may lead to undesirable effects on babies who are still under development. In addition, it is possible for some chemicals, especially heavy metals, to pass into the product, regardless of the product contents, during the packaging and transfer process. As a result, parents should be aware of the product ingredients, and if the use of allergen-containing products cannot be completely avoided, the simultaneous use of these products should be reduced. On the other hand, the meticulousness of the manufacturers in introducing baby cosmetic products to the market at every stage such as production, packaging, and transportation is important in reducing the adverse effects mediated by these products, to which children and babies are frequently exposed to in daily life.

Keywords: Baby products, cosmetics, additives, heavy metals, preservatives

1. Giriş

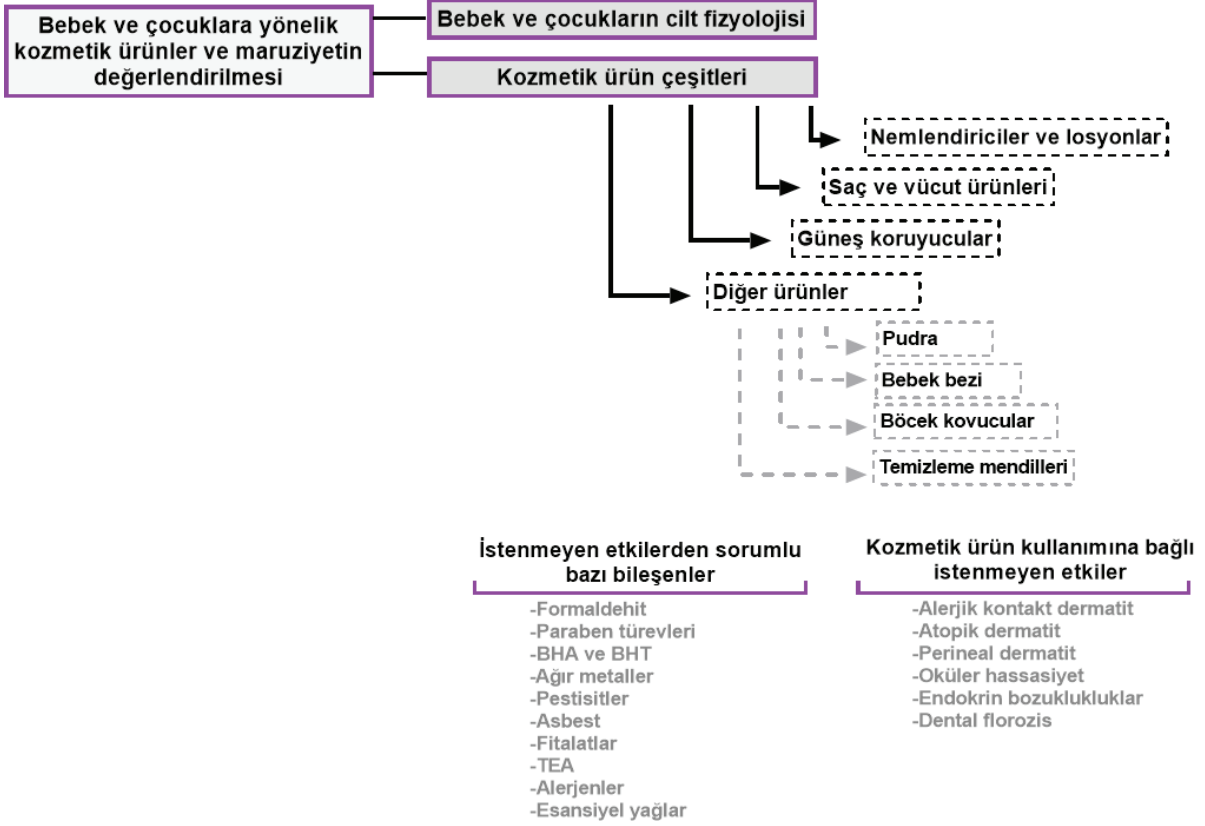
Kozmetik ürünler, “insan vücudunun harici kısımları, diş ve ağız içi mukoz membran ile temas ederek bu kısımları temizlemek, güzel koku vermek, sağlıklı tutmak ya da görünümünü düzeltmek” amacıyla kullanılan madde ya da karışımlardır (EU 2009). Bu kapsamda bir kozmetik ürün, kullanım amacına veya kullanıcı kitlesine göre gruplandırılabilir [1]. Ancak tasarlanan bu kozmetik ürünlerin Türkiye ve Avrupa pazarında satışa sunulmadan önce regülasyona [2, 3] uygun olarak güvenlik değerlendirmesinin yapılması zorunludur. Avrupa Birliği’nde (AB) bir kozmetik ürünün güvenliği, üreticinin, ilk ithalatçısının veya AB pazarındaki pazarlamacısının sorumluluğundadır. Söz konusu ürünün güvenliği de içeriğindeki bileşenlerin güvenliğine dayanmakta ve toksikolojik testlerle değerlendirilmektedir. Kozmetik ürünlerin ve bileşenlerinin toksikolojik açıdan değerlendirilmesinde, in vivo deney modelleri yerine, valide edilmiş alternatif test yöntemlerin kullanılması zorunlu kılınmıştır [3].

Bebek ve çocuklara yönelik kozmetik ürünler, çocukların cilt bakımı ve temizlik gereksinimlerini karşılamak amacıyla çeşitlilik göstermektedir. Bu ürünlerin büyük bir kısmını gece kremleri, pişik kremleri, sivrisinek kovucuları, masaj yağları ve güneş losyonları gibi ürün grupları oluşturmaktadır [4]. Bebek cildi fizyolojik açıdan yetişkin bir bireyin cilt yapısından farklı özelliklere sahip olduğundan bebek ve çocuklara yönelik ürün geliştirirken hedef, bebek cildinin fizyolojisine uyumlu ve kullanım açısından güvenilir ürün geliştirmektir [5]. Bu nedenle, söz konusu kozmetik ürün grubunun üretiminde, tüm güvenlik ve uyumluluk özellikleri göz önünde bulundurulmalı, etken maddeler dikkatle seçilmeli ve ağır metal, pestisit gibi içeriklerden arındırılmış kozmetiklerin üretimi sağlanmalıdır [4, 5]. Bu sınıftaki kozmetik ürünler, çeşitli etken maddelerin yanı sıra

koruyucular, UV filtreleri, esansiyel yağlar ve yüzey aktif maddeler içermektedir. Özellikle de nemlendirici cilt bakım ürünlerinin içeriğinde bal, süt ve bir takım bitkisel içerikler kullanılarak, bebek cildinin nemlendirilip, beslenmesi amaçlanmaktadır [6]. Ancak, bu sınıftaki bazı ürünler, bebek cildine zarar verebileceği düşünülen koku vericiler, nüfuz arttırıcılar, koruyucular ve boyalar gibi birtakım kimyasal bileşenleri de içerdiğinden toksikolojik açıdan endişe uyandırmaktadırlar [4, 5]. Ayrıca bazı kozmetik ürünlerin paketlenmesinde tüketicilerin dikkatini çekmek amacıyla kullanılan boya ve cam, plastik ve metal gibi ambalaj malzemelerinin yanı sıra paketlemede kullanılan yüzey kaplama ürünleri ve bisfenol A (BPA) gibi ürüne sızabilecek ve zararlı olabilecek maddeler de insan sağlığı açısından risk teşkil edebilmektedir. Bu nedenle, bu derlemede piyasada yer alan bebek ve çocuk kozmetik ürünleri ve bileşenlerine yönelik güncel bir toksikolojik değerlendirme yapılması amaçlanmaktadır (Şekil 1).

2. Bebek ve Çocuk Cildinin Fizyolojisi

Yenidoğan bebek cildi, yetişkin cildine göre çok daha ince ve hassas olup, kurumaya daha yatkındır [7]. Bebek cildi üç tabakadan oluşur, ancak her tabaka yetişkin cildine kıyasla daha ince ve savunmasızdır. Yenidoğan cildinin kalınlığı yetişkin cildinin yaklaşık %40-60'ı kadardır. Stratum corneum'un tam olgunluğa ulaşması doğumdan sonra 8 ila 10 hafta sürer, bu nedenle cilt olası nozokomiyal enfeksiyonlara daha fazla maruz kalır [8]. Bu farklılık bebeğin gelişim sürecine göre farklılık gösterebilmektedir. Bebeklerde epidermal olgunlaşma anne karnında geçirdiği 34. haftada kısmen tamamlanır ve epidermis, bazal, spinöz, granüler ve stratum korneum oluşarak gelişim sürecini tamamlar. Bebek cildindeki fiziksel bariyer, esas olarak korneositler, korneodesmozomlar ve çekirdekli epidermis hücrelerini içeren stratum korneumda bulunmaktadır [9]. Prematüre bebekler-



Şekil 1. Bebek ve çocukların kullanımına yönelik kozmetik ürünler ve kullanıma bağlı görülebilen istenmeyen etkiler
BHA: Bütilhidroksi anisol; BHT: Bütilhidroksi toluen; TEA: Trietanolamine

de ise bu süreç tam tamamlanmadığından cilt bakımı ayrı önem taşır. Bu bebekler, genellikle erken dönem prematüre (24-32 haftalık) ve orta/geç dönem prematüre (32-37 haftalık) olarak sınıflandırılmaktadır [10]. Doğumdan sonraki bu geçiş dönemi bebek cildinin su kaybına, ışığa ve tahriş edici maddelere karşı daha duyarlı olduğu, enfeksiyonlara karşı bağışıklık kazanımına karşı yatkınlığının olduğu ve mekanik travmaya karşı dayanıklılığın arttığı bir dönemdir [7]. Bu nedenle yenidoğanların rahim ortamından ayrılıp kendi kendine yetebilir hale geçtiği süreçteki cilt bakımı büyük önem arz etmekte ve cilt fizyolojisine uygun ürünlerin kullanılması gerekmektedir [5]. Ayrıca, özellikle yenidoğanlarda cildin nemlilik oranı oldukça düşük olup doğumdan sonraki 2-4 haftayı takiben ter bezlerinin aktifleşmesi nedeniyle nem oranı artmaya başlar. Bu faktörlere ilave olarak, doğumda amniyotik sıvının varlığı, doğal bakteri florası ve amino asitlerin eksikliği ve cilt enzim sisteminin yetersizliği nedeniyle cildin pH'sı 6'dan büyüktür (pH 7.4). Her ne kadar doğumdan sonra cildin pH'ı azalarak asit bariyerinin olduğu pH 5'e ulaşsa da,

cilt için yeterli koruma sağlayan bu değer bebeklerde uzun süre kapalı kalarak nemlenen cilt yüzeylerinde her zaman sağlanamamaktadır [8]. Bunun yanı sıra, bebeklerde ve gelişim çağındaki çocuklarda mikrobiyota da farklılık gösterdiğinden, kozmetik ürün bileşenlerine karşı cildin yanıtları da değişiklik gösterebilmektedir [11]. Bu nedenle, yetişkinlerin kullanımına yönelik kozmetik ürünlerin bebek ve çocuklar için kullanımı uygun görülmemektedir [12].

3. Bebek ve Çocukların Kullanımına Yönelik Kozmetik Ürünler ve Maruziyetin Değerlendirilmesi

Kozmetik bir ürüne maruziyet değerlendirilirken ürünün günlük tüketiminin, kozmetik ürünü kullanan kişinin vücut ağırlığına bölünmesi ile elde edilir ve mg/kg/gün cinsinden ifade edilir [1]. Bebek ve çocuklarda vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığı gelişim sürecine göre değiştiğinden, kullanılan ürün miktarı ve uygulama sıklığı sabit kalsa bile kozmetik bir ürüne maruziyet düzeyi değişebilmektedir. Özellikle

de 0-5 ay arasındaki bebekler ağırlıklarına kıyasla daha geniş vücut yüzey alanına sahip olduklarından kozmetik ürünlere en çok maruz kalan grupta olarak değerlendirilmektedirler [13]. 0-3 yaş grubu aralığında çocuklar ile yapılan bir çalışmada, çocukların sıvı şampuan, nemlendirici yüz kremi, diş macunu, duş jeli ve nemlendirici vücut kremine maruz kalma oranlarının Tüketici Güvenliği Bilim Komitesi (SCCS) tarafından bildirilen değerlerden daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir [14]. Bu nedenle, kozmetik ürünlerin güvenilirliğinin değerlendirilmesinde ürünlerin içeriği ve yapısının yanısıra, günlük maruziyet oranlarının da tespiti ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

3.1. Nemlendiriciler ve Losyonlar

Yenidoğanlarda banyo, hijyen ve cilt bakımının en önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak bebeklere sık sık banyo yaptırmak, stratum corneum tabakasını kurutabileceğinden, nemlendirici ürünler cildi yenilemek ve kurumayı engellemek adına büyük önem taşımaktadır [12]. Nemlendirici ürünlerin kullanımı, bebek ve çocuklarda cildin nemini hapsedmesine yardımcı olur ve epidermal lipid metabolizmasına yardımcı olan eksojen lipidleri sağlayarak cildin bariyer fonksiyonunu destekler [15]. Ayrıca bez kullanımına bağlı olarak gelişen dermatite karşı profilaktik olarak nemlendirici ürünlerin kullanımı, yenidoğan bakımının önemli bir parçasıdır. Bu ürünlerle ilgili en hassas nokta ise ürünlerin içeriğinde yer alan sentetik/doğal nemlendirici ajanların bebeklerde rastlanan alerjik reaksiyonlara yol açmayacak bileşenlerden tercih edilme gerekliliğidir. Bu nedenle, kontakt alerjen içermeyen bir yumuşatıcı ajan olarak beyaz vazelin, bebek ve çocukların kullanımına yönelik nemlendirici ürünlerin yapısında sıklıkla tercih edilen ideal ve ucuz bir nemlendirici ajandır [12]. Beyaz vazelinin yanısıra, bebeklerin ve çocukların cilt bakımı için önerilen yarı katı dozaj formlarında sıvı parafin de sıklıkla yer almakta ancak bu gibi oklüzif ajanların modern çağın gereksinimlerini artık karşılamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle söz konusu nemlendirici ajanların yerine güncel formülasyonlarda beyaz balmumu, ayçiçek yağı ve fenoksietanol gibi bileşenlere yer verilmektedir. Ayrıca, cildi uzun süreli nemlendirme ve ciltte bariyer oluşumunu desteklemek amacıyla ise nemlendirici ürünlere kakao yağı, üre ve gliserol gibi bileşenler de ilave edilmektedir [8]. Bu ürünler içeriğindeki süt, bal ve diğer doğal maddelerle bebek cildini nemlendirip

besledikleri iddiasıyla üreticiler tarafından zararsız olarak pazarlansalar da doğası gereği bebek ve çocuk cildi üzerinde istenmeyen etkilere ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedirler. Özellikle aroma arttırıcılar, penetrasyon arttırıcılar, koruyucular ve boyalardan kaynaklanan alerjik reaksiyon bildirimleri mevcuttur [16].

3.2. Saç ve Vücut Ürünleri

Şampuan, duş jeli, kalıp sabun, temizleme losyonu, yumuşatıcı banyo köpüğü, vücut yağı ve balsamlar bebek ve çocuklarda saç ve vücut bakımının sağlanmasında kullanılan ürünlerdir. Duş jeli sınıfındaki kozmetik ürünler aynı zamanda bebeklerde şampuan olarak da kullanılabilir [1]. Bu ürünlerin hemen hemen hepsi durulanabilen ürünler olsa da bebek ve çocukların günlük hayatta en sık maruz kaldığı kozmetik ürünler sınıfındadır. Bu nedenle ürünlerin içeriği önem taşımaktadır. Bebeklerde sebum üretimi az olduğundan bebek şampuanı formülasyonlarında, yetişkinlerin kullandığı şampuanlara nazaran çok daha hafif nitelikte deterjanlara yer verilmektedir [17]. Ancak, bu gruptaki kozmetik ürünlerin içeriğinde dikkat edilmesi gereken bazı kimyasalların varlığı dikkat çekmektedir. Bunlardan en bilinenlerine 1,4-dioksan, formaldehit, formaldehit salan koruyucular, fitalatlar, parabenler, oktinoksat, benzofenonlar, etanolaminler ve nitrosaminler örnek verilebilmektedir [18]. 2013 yılında Johnson & Johnson, "No More Tears" bebek şampuanından formaldehit ve 1,4-dioksan'ı çıkardığını duyurmuştur [19]. Formaldehit birçok üründe doğal olarak bulunabilirken hem akut hem de uzun süreli maruziyetle ilişkilendirilen riskleri mevcuttur. Maruziyetle ilişkili risklerin çoğu inhalasyonla olsa da bazen maruziyet sonucu gözde iritasyon görülebilmektedir [20]. Benzer şekilde formülasyondan kaldırılan 1,4-dioksan da gözde iritasyona neden olabilmektedir. Ancak, 1,4-dioksan genellikle üretim sırasında oluşan bir ara ürün olduğu için formülasyonlarda içerik olarak yer almasa da, "eser miktarda oluşan bir kontaminant" (trace contaminant) olarak tanımlanmaktadır [21]. Diğer yandan, göz yakmayan bebek şampuanı ve banyo ürünleri, kokamidopropil betain (CAPB) gibi bileşenler içermektedir. CAPB, bazı kontakt lens temizleyicileri de dahil olmak üzere çeşitli hijyen ürünlerinde kullanılan amfoterik bir sentetik deterjandır. Ancak gecikmiş T hücre aracılı tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil olmak üzere CAPB'ye karşı alerjik reaksiyon bildirimleri rapor

edilmiştir [22]. Ancak mevcut kullanım seviyelerinde, durulanan kozmetik ürünlerinde CAPB seviyelerinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Uzun süre ciltte kalan ve durulanmayan ürünlerin kullanımında ise CABP içeriği konsantrasyonunun %3'ü geçmesi gerektiği belirtilmiştir [23].

3.3. Güneş Koruyucular

Çocukluk dönemi itibarıyla güneşe maruz kalmanın ileri yaşlarda cilt kanseri gelişiminde rol aldığı göz önünde bulundurulduğunda, bebeklere yönelik güneş koruma ürünlerinin kullanımı oldukça önemlidir. Ancak, çocukluk döneminde tek başına bu ürünlerin kullanımının UV radyasyon hasarına karşı yeterli koruma sağladığı düşünülmemelidir, özellikle de 1 yaş altı bebeklerin direkt güneş ışığından uzak tutulması gerektiği unutulmamalıdır [24]. 6 ay-2 yaş aralığında çocuklarda, cilt üzerine tahriş edici etkilerini nispeten daha az olması ve organik ajanlar kadar kolay emilmemelerinden dolayı, yalnızca inorganik UV filtreleri (fiziksel engelleyici ajanlar) önerilmektedir [25].

Bebeklere yönelik güneş koruma ürünlerinin güvenlik değerlendirmesi için, bileşenlerin maruziyet oranına ve dermal biyoyararlanımlarına dikkat edilmelidir. Bebekler ve çocuklarda vücut yüzey alanı göre hacim oranı, yetişkinlere göre daha yüksektir. Ayrıca bu grupta epidermis ve stratum corneum tabakası daha incedir. Bu fizyolojik farklılık topikal ürünlerin emiliminin, yetişkin bir bireye kıyasla daha fazla olmasına neden olabilmektedir [26]. Bu nedenle, 6 aydan daha küçük bebeklerde güneş kremi ürünleri kullanımı çok tavsiye edilmemekle birlikte, 6 ay ve üzerindeki grupta güneş koruyucuları güvenli kabul edilmektedir [25]. Güneş koruyucu ürünlerin bebekler üzerinde kullanılması, bebeklerdeki cilt yüzey alanı/vücut kütlesi oranının daha yüksek olması nedeniyle yetişkinlere kıyasla potansiyel olarak daha yüksek maruziyete yol açar. Bu ürünlerdeki bileşenlerin güvenlik marjının (margin of safety) hesaplanmasına ilişkin bildiride [3], bireyler arası varyasyonun var olan mevcut hesaba katıldığı gerçeğine dayanarak "100" belirsizlik faktörü göz önüne alındığında, 1 yaşın üzerindeki çocuklarda daha geniş maruziyet yüzey alanı için fazladan bir belirsizlik faktörüne gerek olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, güneş koruyucu ürünlerin vücut yüzeyinin geniş alanlarına uygulandığı göz önüne alındığında, gerek maruziyet koşulları gerek de güvenlik marjı dikkate alınmalı, bebeklerin cilt yüzey alanı/ vücut kütlesi

oranı değerlendirilmelidir [3, 24]. Bu ürünlerde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise, söz konusu güneş koruyucu ürünlerin cildin üst tabakasında kalması ve deriden absorpsiyonunun minimum olması; UV radyasyona karşı bir bariyer oluşturmasıdır. Bu ürünlerin içerikleri incelendiğinde, bileşenlerin ayrı ayrı %1 veya daha az oranda dermal absorpsiyon yüzdesi gösteren maddeler olduğu rapor edilmiştir [24]. Ancak, benzofenon-3 gibi maddeler için daha yüksek absorpsiyon yüzdelerinin tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur [27, 28]. Kozmetik bileşenlerle ilgili dermal absorpsiyon verisi yoksa veya sadece modellemeden ileri gelen tahminsel veriler mevcutsa, bu bileşenler için dermal absorpsiyonun %100 olduğunun kabul edilmesi ve güvenlik marjının bu absorpsiyon yüzdesi üzerinden hesaplanması gerektiği rapor edilmiştir [24]. Ayrıca, yapılan çalışmalara göre güneş kremi ve böcek kovucuların topikal olarak birlikte uygulanması, kovucu ürünün daha yüksek transdermal emilimine yol açabilmektedir. İnorganik güneş kremleri, kovucuların N,N-Dietil-meta-toluamid (DEET), paraquat, paration ve malation olmasına bakılmaksızın böcek kovucunun emiliminin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, DEET gibi böcek kovucu maddeler güneş koruyucudan ayrı olarak uygulanmalı ve böcek kovucu ürünler ile güneş koruyucu ürünlerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır [29]. Güneş koruyucu ürünler sürülebilir losyon ve krem formülasyonlar haricinde, kullanım kolaylığı sebebiyle sprey olarak da üretilebilmektedir. Ancak bu ürünlerin bebek ve çocuklar tarafından solunmasına yönelik toksikolojik kaygılar bulunmaktadır. Özellikle de reaktif solunum hastalığına yatkınlığı bulunan, astım şüphesi taşıyan ve duyarlı pediatrik hastalarda, bu ürünlerin içeriğindeki nanopartiküllerin solunması astım ve alerjik reaksiyonları tetikleyebilmektedir. Bu nedenle, bilinen solunum hastalığı olan çocuklarda aerosol ve sprey güneş koruyucuları dikkatli bir şekilde kullanılmalı; mümkünse bu ürünler açık havada uygulanmalıdır [29].

3.4. Diğer ürünler

Bebek ve çocukların kullanımına yönelik ürünler arasında temizleme mendilleri, bebek bezi, pudra ve böcek kovucu gibi diğer ürünler de sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle de temizleme mendilleri bezlenen çocuklarda hijyeni sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Temizleme mendillerinin maruziyet değerlendirmesinin ele alındığı bir çalışmada,

bu ürünlerin içeriğindeki losyonun %3,51'inin cilde geçtiği görülmüş ve günlük maruziyetin yaz mevsiminde artan ihtiyaç sebebiyle kış mevsimine nazaran önemli düzeyde fazla olduğu saptanmıştır. Bu ürünler daha çok tuvalet temizliği ve hijyen sağlamak amacıyla ebeveynler tarafından sıklıkla tercih edildiğinden, özellikle mendil içeriğindeki losyona ve pişik oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılan pudraya maruziyetin, yapılan bazı çalışmalarda idrarda artan monoetil-monometil fitalat ve paraben düzeyi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [30, 31]. Ayrıca cildin nem oranı da ürünün dermal absorpsiyonunu değiştirdiğinden, kuru cilde uygulanan ıslak mendilin nemli cilde uygulanandan daha fazla oranda emildiği bu nedenle de güvenlik değerlendirmesinde cildin nem oranının da önemli olabileceği belirtilmiştir [31]. Yapılan bir diğer çalışmada ise antifungal olarak paraben kullanımının kağıt ve mendil ürünleri arasında en yüksek oranda hijyenik mendillerde bulunduğu ve baskın analogun metil ve propilparaben olduğu belirtilmiştir [32]. Ancak özellikle de paraben ve kontaminantlara (formaldehit vb.) maruziyetin ve bunların dermal emiliminin, ıslak mendil aracılığıyla oldukça düşük olduğu da bildirilmektedir [31]. Bu nedenle, bebeklerin günlük yaşantısında sıklıkla maruz kaldıkları bu ürün grubunda paraben ve formaldehit gibi bileşenlere maruziyetin sıklığı ve eş zamanlı olarak benzer içerikli ürünlerin kullanımı güvenlik açısından önem taşımaktadır.

4. Bebek ve Çocuk Kozmetik Ürünlerinde Kullanılan Bileşenler ve İstenmeyen Etkileri

4.1. Antimikrobiyal ajanlar ve koruyucular

Kozmetik ürünlerde kontaminasyonu önlemek veya ürünün raf ömrünü uzatmak ya da bozulmasını geciktirmek amacıyla antimikrobiyaller ve antioksidanlar kullanılmaktadır. [33]. Bu ürünlerin güvenlik değerlendirmesine ilişkin belirlenen limitlere göre, ürünlerde mikroorganizma oranı 100 cfu/g'dan az olmalı ve *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* gibi patojenleri kesinlikle içermemelidir. Bebek ve çocukların kullanımına yönelik ürünler, mukoz membrana ve göze uygulanan kozmetik ürünlerinde ise, bu sınır 102 cfu/g ya da 102 cfu/ml olarak belirtilmektedir [34]. Amerikan farmakopesine göre ise; *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *Salmonella typhimurium* gibi bak-

teriler ile *C. albicans* ve *Aspergillus niger* kozmetik ürünlerde bulunmaması gerektiği belirtilen mikroorganizmalardır [35]. Avrupa farmakopesinde bu mikroorganizmalara ek olarak *Enterobacter* cinsinin bazı üyeleri de kozmetik ürünlerde kesinlikle bulunmaması gerekenler sınıfında yer almaktadır [36]. (EP, Kozmetik ürünlerde görülen kontaminasyon vakaları incelendiğinde, rapor edilen ilk vakalardan biri bebek pudrasında görülen *Clostridium tetani* kontaminasyonu sonucu Yeni Zelanda'da dört bebeğin hayatını kaybetmesidir [37]. Özellikle yenidoğanlarda kullanılan kozmetik ürünlere bağlı bildirimlerde görüldüğü üzere, bu grubun bağışıklık sistemi henüz gelişmekte olduğundan, vakaların büyük bir çoğunluğu ölüm veya ciddi advers etkilerle sonuçlanmaktadır. 2011 yılında Suudi Arabistan'da bir hastanede bebeklerde artan sepsis vakalarının, *Serratia marcescens* ile kontamine bebek şampuanı kaynaklı olduğu bildirilmiştir [38]. Ayrıca bebek losyonlarında bulunan *Klebsiella* türlerinin bebeklerde konjunktivite neden olduğunu raporlayan vakalar da mevcuttur. Bu ürünlerde rastlanan kontaminasyonların bazıları kullanılmamış ürünlerde saptanmışken, bazıları ise çevreden bulaş yolu ile gerçekleşebilmektedir[37]. Bu nedenle, bebek ve çocuklara yönelik geliştirilen kozmetik ürünlere birçok farklı antimikrobiyal ajan ilave edilebilmektedir.

4.1.1. Formaldehit

Formaldehit, su bazlı ürünlerde mikrobiyolojik kontaminasyonu önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı ürünlerde ise formaldehit yerine dimetilol üre, DMDM hidantoin, polioksümetilen üre, sodyum hidroksimetilglisinat, bronopol, kuarterniyum-15 ve diazolidinil üre gibi formaldehit salan koruyucular (formaldehyde-releasing preservatives) bulunmaktadır [39, 40].

Antimikrobiyal özelliğinden dolayı geçmişte sıklıkla kullanılan formaldehit günümüzde özellikle de cilt üzerinde oluşturduğu duyarlılık reaksiyonları sebebiyle yerini artık farklı kimyasallara bırakmaya başlamıştır. Yapılan dermal yama duyarlılık testlerinde, formaldehit kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının 30 ppm sınırında tespit edilebilir düzeyde olduğu belirtilmiştir [41]. Ayrıca, 2012 yılından bu yana formaldehit, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından "Grup-1 insan karsinojeni" olarak tanımlanmaktadır [42]. Karsinojenite potansiyelinin yanı sıra, hayvanlarda yapılan çalışmalarda gen hasarı, mutasyon ve gelişimsel anomaliler ile de

ilişkilendirilmiştir [4]. Bu nedenle formaldehit insan sağlığı için tehlike oluşturmayacak çok düşük konsantrasyonlarda losyon, şampuan, saç kremi ve duş jeli gibi su bazlı kişisel bakım ürünlerinde antimikrobiyal olarak kullanılabilir [39]. Ancak bebek ürünleri söz konusu olduğunda, formaldehit yerine kullanılan formaldehit salan antimikrobiyaller ve koruyucu ajanlar karsinojenite açısından oldukça tehlikelidir. Bu nedenle kullanımları Japonya, Avrupa ve İsveç'te tüm kozmetik ürünlerinde yasaklanmıştır [4]. Bu ajanlardan kuarterniyum-15 bakterisi, mantar ve küf kaynaklı kontaminasyonu önlemede kullanılmakta ve serbest formaldehiti en yüksek oranda (100 ppm) saldığı bilinen bir ajan olduğu bildirilmektedir. Özellikle formaldehite duyarlı yenidoğanlarda, bu düzeyde formaldehit salınımının dermatit gelişimine neden olduğunu bildiren raporların yanı sıra, kuarterniyum-15'in formaldehite kıyasla daha yüksek oranda duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir. Özellikle de 5 yaş altı çocuklarda maruziyete bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir [43].

4.1.2. Paraben türevleri

Parabenler, kozmetik ürünlerde bakteri ve mantar oluşumuna karşı koruyucu olarak yaygın olarak kullanılan kimyasallardır. Paraben türevlerinin potansiyel endokrin bozucu oldukları bilinmektedir. Bununla birlikte, sınırlı sayıda verilere göre paraben içerikli ürünlerin kullanımı kontakt dermatit ve alerji ile ilişkilendirilmektedir [4, 44]. Kimyasal açıdan parabenler, aralarında metilparaben, etilparaben, n-propilparaben, izopropil paraben bulunan p-hidroksibenzoik asit (PHBA) olarak da bilinen 4-hidroksibenzoik asit esterleridir [45].

Kozmetikte en yaygın olarak kullanılan parabenler metilparaben, propilparaben, butilparaben ve etilparabendir. Özellikle nemlendiriciler, saç bakım ürünleri ve tıraş ürünlerinde paraben türevlerine sıklıkla rastlanabilmektedir [46]. Bebek kozmetik ürünleri arasında paraben içerdiği tespit edilen en önemli ürün ise temizleyici mendil grubudur [32]. Bu mendiller vücudun farklı bölgelerine, özellikle bebeklerin tuvalet temizliği için günde bir defadan daha sık uygulanmaktadır. Genital hijyenin haricinde diğer kullanım amacı ise yüzü ve el temizliğidir [14]. Bu nedenle paraben içeren mendiller aracılığıyla tekrarlayan bir maruziyet söz konusudur.

Ürün içerik etiketleri tipik olarak bir üründeki birden

fazla paraben listelemekte ve bu gruptaki türevler daha iyi koruma sağlamak amacıyla farklı karakterdeki koruyucu türleriyle birlikte kullanılmaktadır [46]. Yapılan çalışmalarda bu türevlerin insan dokularında ve vücut sıvılarında da tespit edildiğini göstermektedir. Ancak bilim dünyasında endişe uyandıran kısım, meme kanserli hastaların meme dokusunda parabenin tespit edilmesidir [47, 48]. Bu nedenle, özellikle son yıllarda kozmetik ürünlerdeki kullanımı kamuoyunda endişe uyandırmış ve bu nedenle "paraben free" ürünler pazarlama stratejisi ile piyasada yer almaya başlamıştır.

Bebek ve çocuklarda kullanılan kozmetik ürünlerde parabene maruziyeti değerlendiren veriler incelendiğinde, ana maruziyet yolunun dermal yol olduğu görülmektedir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, çeşitli kozmetik ürünlerdeki paraben konsantrasyonlarının mevcut verilerine dayanarak, metilparaben, etilparaben, propilparaben ve butilparaben için ortalama sistemik maruziyet dozu (SED) aralıkları hesaplanmış ve toplam maruziyetlerine bağlı olarak güvenlik marjı belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, yüksek oranda paraben içeren kozmetik preparatların kullanılmasının, sağlık üzerinde olumsuz etkiler gösterebileceği belirtilmiştir [45]. Kozmetik ürünler aracılığıyla paraben maruziyetinin bir sonucu olarak östrojenik etkilerin görülme riski sebebiyle, bu koruyucuları içeren kozmetik ürünlerinin eş zamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır [45, 48]. Bununla birlikte, parabenlerin sağlık üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar hala çelişkilidir. Bu noktada, paraben kullanımına yönelik önlemler ve yasal düzenlemeler için maruziyet verileri değerlendirildiğinde, ciddi sonuçlara işaret eden yetersiz miktarda veri olduğu kabul edilmektedir [49].

4.1.3. Bütil Hidroksianisol ve Bütil Hidroksitoulen

Bütil hidroksianisol (BHA) ve bütil hidroksitoulen (BHT) kozmetik ürünlerde ve paketli gıdalarda antioksidan olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Gıdalarda raf ömrünü ve tazeliği arttırmanın yanı sıra, tat ve koku verme amacıyla da kullanımı mevcuttur [50]. BHT aynı zamanda ilaç, yağda çözünen vitamin ve kozmetik ürünlerin raf ömrünü ve stabilitesini arttırarak için de kullanılmaktadır [51].

BHA ve BHT'nin antioksidan olarak kullanımına yönelik endişeler olsa da deney hayvanlarında doza bağlı gözlemlenen ön mide kanserinin insanlarda gö-

rülmemesi ve selektif toksisite göstermesinden dolayı BHA'nın günümüzde bu amaçla kullanımına sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak literatürdeki bazı veriler BHT'nin uzun dönem kullanımda karaciğer kanseri ile ilişkilendirilebileceğine [4] ve akciğer üzerinde toksik etkilere neden olduğuna dikkat çekmektedir [52].

Bir diğer yandan, BHT ve BHA'nın cilt bakım ürünlerinde kullanımı değerlendirildiğinde, bu sentetik antioksidanların ciltten oldukça sınırlı düzeye absorbe edildiği sistemik dolaşıma geçmediği ve bu nedenle de BHT'nin potansiyel zararlı etkilerine kozmetik ürünler aracılığıyla maruz kalınmadığı belirtilmektedir [4]. Günümüzde kullanılan gıda, ilaç ve kozmetik ürünlerindeki BHT ve BHA'nın belirlenen limitler dahilinde kullanımına yönelik görüşler, bu antioksidanların insan sağlığı açısından risk teşkil etmediği yönündedir [52].

4.2. Ağır metaller

Ağır metaller, doğada kendiliğinden oluşan elementlerdir. Endüstriyel, ev içi, tarımsal, medikal ve teknolojik alanlarda kullanılmaları doğaya geniş biçimde yayılmasına sebep olmuştur. Bu nedenle, metallerin insan sağlığına ve doğaya karşı potansiyel etkileri konusunda endişelerin artmasına yol açmıştır. Ancak metal toksisitesinin gelişiminde, maruz kalma yolu, metalin kimyasal özellikleri ve bununla birlikte maruz kalan kişinin yaşı, cinsiyeti, genetik yapısı ve diyeti önem arz etmektedir [53]. İnsanların ağır metallere maruziyeti yalnızca gıda, su, oyuncaklar, plastikler ve mücevherattan değil, aynı zamanda kişisel bakım ürünlerinden de kaynaklanabilmektedir. Kozmetik ürünlerin günlük hayattaki yeri ve kullanım sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, metallerin özellikle ciltle teması, vücutta ve çevrede birikme eğilimleri, insan sağlığı ve çevre için risk oluşturan bir durum haline gelmiştir. Bu nedenle kozmetik ürünlerinde kullanılan metallere dair düzenleme ve yaptırımlara ihtiyaç doğmuştur [54]. Bazı ülkelerde metallerin kozmetikte kullanımı yasaklanmış ya da sınırlandırılmıştır. Ancak, ülkeye ve ürün tipine bağlı olarak belirli metallerin tolere edilebilir seviyelerde kullanımı özel olarak belirlenmiştir. Avrupa Birliği'nde kozmetiklerde metal kullanımı, Avrupa Parlamentosunun 1223/2009 nolu düzenlemesi ile sınırlandırılmış, kurşun, kadmiyum, arsenik, antimon, nikel, talyum ve berilyum gibi metallerin kullanımı tamamen yasaklanmıştır [55]. Kozmetik ürünlerde metallerin kullanımına ilişkin uluslararası kabul

edilen bir standart olmamakla birlikte, şu an Türkiye ve AB düzenlemelerine göre krom ve nikel kozmetik ürünlerde kullanımı kesinlikle yasaklanmış ağır metaller arasındadır [56]. Saç bakım ürünlerinde yaptığımız bir çalışmada Türkiye'de satılan 105 saç bakım ürününün %94'ünde nikel tespit edilmiş, örneklerin %17'sinde nikel içeriğinin atopik kontakt dermatit (AKD) oluşturacak limit değerinin üzerinde olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde nikel alerjisine bağlı görülen kontak dermatit prevalansının yaklaşık %9 olduğu düşünülürse, toplumun büyük kesiminin kullandığı kozmetiklerde saptanan alerjen metallerin hassas bireyler için belirlenen limit değerinin altında olması önemlidir [57].

Bebek bakım ürünlerinde ağır metallerin bulunması, bebek sağlığı açısından oldukça riskli bir durumdur. Bu nedenle, bu ürünlerin içeriğinde kabul edilebilir düzeyin üzerinde ağır metal içeriğe rastlanması hem bebek gelişimi hem de çevre açısından tehlike oluşturabilmektedir. Nijerya'da yürütülen bir çalışmada, bebek bakım ürünlerinin ağır metal içeriği incelendiğinde kurşun, kadmiyum, nikeli krom ve civa gibi zararlı ağır metallerin varlığı tespit edilmiştir. Dahası, bu ürünlerin %60'nın düzenleme otoritelerinin önerdiği sınırlardan çok yüksek oranlarda nikel ve kadmiyum içerdiğine rastlanmıştır [54]. Ayrıca, bebek ürünleri başta olmak üzere kozmetik ürünlerde beyaz rengin yoğunluğunu arttırmak amacıyla kullanılan ağır metal oranının diğer renkli kremlere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [16]. Yapılan bazı çalışmalarda kozmetik ürünlerin içeriğindeki ağır metaller başta kanser olmak üzere, nefrotik sendrom, nörolojik ve dermatolojik bozukluklar gibi çeşitli sağlık problemleri ile ilişkilendirilmektedir. Bu durumun altında yatan patofizyolojinin söz konusu ürünlerin içeriğindeki metallerin insan vücudundaki biyobirikiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir [54]. Bu nedenle, biyobirikim potansiyeline sahip ağır metallerin özellikle gelişim çağındaki çocukların kullandığı ürünlerdeki konsantrasyonu önem taşımaktadır. Kozmetik ürünlerde bulunan ve topikal olarak uygulanan elementler cilde nüfuz edebilir ve sistemik dolaşıma katılabilir. Nikel, krom, kobalt, selenyum gibi metaller genellikle stratum corneum tabakasında birikme eğilimine sahip olduğundan kozmetik ürüne maruziyet sonucu cilt üzerinde AKD gibi istenmeyen reaksiyonlara neden olabilirler [58]. Özellikle nikel bileşikleri ciltteki kıl folikülleri, ter bezleri ve yağ bezleri aracılığıyla stratum corneum tabakasına nüfuz edebilir ve yeteneğine sahiptir. Ancak stratum corneumdan

geçışı yavaştır ve cilde uygulanan miktarın yalnızca %1'i hedefe ulaşır. Epidermal seviyede haptene gibi davranan nikel, proteinlerin amino asit kalıntularına bağlanır, metal-protein bileşikleri oluşturarak kontakt alerjiye sebep olabilir [55]. Bu nedenle alerjik reaksiyonlar, kozmetik ürünlerde bulunan metallerin deriye yönelik en yaygın görülen zararlı etkisi olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalar nikeli, kozmetik ürünlerdeki en önemli alerjen metal olarak kabul etmektedir [55, 58]. Nikele bağlı temas alerjisi, nikel iyonlarına karşı gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (tip IV). Tip IV reaksiyonun duyarlılaştırma ve ortaya çıkarma evresinde, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemleri, henüz tam olarak aydınlatılmamış karmaşık bir şekilde aktive edilmektedir [59]. Sensitizasyon ve AKD'ye neden olma potansiyelinden dolayı, 1 ppm'den daha az nikel içeren kozmetik ürünler Avrupa piyasasında "nikel içermeyen" etiketi ile hassas bireylerin güvenli kullanımına sunulabilmektedir [60].

Bu metallerin yanısıra florür (F^-) suda çeşitli oranlarda bulunabilen, doğal yollarla oluşan bir metaldir. Diş çürüğünün önlenmesine yardımcı olması sebebiyle birçok diş macununun içeriğinde 1.350-1.500 ppm civarında bulunmaktadır. Çocuklar için tavsiye edilen diş macunu kullanımı ele alındığında, 3 yaş altındaki çocukların dişlerini en az 1.000 ppm F^- içeren bir diş macunu ile bezelye tanesi büyüklüğünden az olacak günde iki kez, 3 ila 6 yaş arasındaki çocukların ise 1.000 ppm'den fazla F^- içeren bezelye tanesi kadar bir diş macunu ile günde en az iki kez fırçalaması önerilmektedir [61]. Ancak her ne kadar F^- içerikli diş macunu kullanımı çürük oluşumuna karşı koruyucu olsa da okul çağındaki çocuklarda daha erken yaşlarda diş minesinde bozukluklarla kendini gösteren dental florozis oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle F^- içeren diş macunu kullanımına 12-14 aydan sonra başlamanın bebek ve çocuklarda dental florozis riskini azalttığı görülmektedir [61, 62].

Bahsedilen tüm bu örnekler göz önüne alındığında, kozmetik ürünlerle metale maruziyetin kaynaklarının iki temel kategoriye ayrıldığını görmekteyiz. Bunlardan ilki, kozmetik yapımında uluslararası çapta kullanılanlar; pigmentler, UV filtreleri, koruyucular, antibakteriyel ve antifungal ajanlardır. Bu ağır metaller krom, demir, alüminyum, çinko, titanyum, strontiyum, bakır, gümüş ve altındır. Bir diğer kategori ise ham maddeler (bitki ve mineraller), metal ile kirlenmiş su kullanımından kaynaklanan

istemsiz kirlilikler ve kozmetik üretiminde kullanılan metal kaplama aparatlarıdır. Bazı metaller toprak, su ve hava dahil her yerde bulunabildiğinden ve bu unsurların, özellikle bitki ve minerallerin, kozmetik ürünlerin doğal bir içeriği olmasından dolayı, doğal bileşenler içeren kozmetik ürünlerde bu metallerin bulunması ve kirliliğin oluşması kaçınılmazdır. Diğer bir tabirle, kozmetikte metal kontaminasyonunun temel kaynaklarından en önemlisi üretimde kullanılan doğal bileşenlerdir [63]. Bu nedenle uluslararası kuruluşlar tarafından doğal kaynaklı hammaddelerde kullanılan tesislerde ve nihai ürünlerde toksik metal miktarının ölçülmesi önerilmektedir. Bu hammaddelerin izole edildiği bitkilerde, gübre ve insektisit kullanımının yanı sıra endüstriyel bölgelerin yakınında hasat edilme nedeniyle toksik metallerin birikimi söz konusu olabilir. Bu nedenle, hammaddelerde ağır metal düzeyini azaltmak ve kozmetik ürünlerin kalitesini sağlamak amacıyla metallerin analitik tespitinin üretim periyodunda takip edilmesi önemlidir [64]. Özellikle de "doğal içerikli" etiketi ile pazarlanan bebek ürünlerinde, söz konusu ağır metal denetiminin üretimin her aşamasında yapılması toksikolojik açıdan önem taşımaktadır.

Alerjiye yatkınlığı olan bireyler ve bebeklerin, AB ve Türkiye'de yasal düzenlemenin yasaklı kıldığı krom ve nikel dışında, kobalt ve demir gibi metal alerjenler içeren kozmetik ürünlerini kullanmaktan kaçınması gerekmektedir. Bununla birlikte, altın alerjisi olan bireyler titanyum dioksit içeren kozmetik ürünlerini kullanmaktan kaçınmalıdır. Ancak, bu metaller çok sayıda kozmetik üründe kullanıldığı ve kozmetik ürünlerin paketinde genellikle metal içeriği ile ilgili yeterli bilgi verilmediği için bu metallerin varlığını ön görmek ve kullanmaktan kaçınmak oldukça zordur. Özellikle de bebek ve çocuk ürünlerinde tam güvenli kullanımı sağlamak için vijilans denetimleri büyük önem taşımaktadır [55]. Kozmetik ürünlerin içeriğinden bağımsız olarak, özellikle krem formdaki ürünlerin tüpleri alüminyum (%60), kurşun (%25) ve kalaydan (%15) üretilmektedir. Ambalajın yapısındaki bu ağır metallerin, kötü taşıma ve saklanma koşullarında tüpün içeriğindeki kozmetik ürüne geçebildiği gözlemlenmiştir. Bu amaçla kozmetik ürünlerin paketlenmesinde, kalite sensörleri ve koruyucu ulaşım gereçleri kullanılmalıdır [4, 65].

4.3. Asbest ve talk pudrası

Talk, toprağın kazılması ile açığa çıkan magnezyum, silikon, oksijen ve hidrojen barındıran, doğal bir mi-

neraldir. Kimyasal ismi hidrozo magnezyum silikat ve formülü $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ 'dir [66]. Aynı şekilde asbest de doğal şekilde oluşan bir silikat mineraldir fakat farklı bir kristal yapıya sahiptir. Hem talk hem de asbest toprakta benzer seviyelerde bulunabilen, doğal olarak oluşan kimyasallardır; bu nedenle talkın asbest ile kontamine olma potansiyeli vardır [67]. Talk birçok kozmetik üründe nemi muhafaza etmek, topaklanmayı önlemek, opaklaştırmak ya da ürün kullanım hissini azaltmak amacıyla kullanılır [68]. Talk, kimyasal yapısının bilinen insan kanserlerinden biri olan asbest ile benzerliğinden dolayı rahim kanseri ile ilişkilendirilmektedir. 1960'dan bu yana yapılan çalışmalarda, talk içeren pudraların kullanımı ile rahim kanseri patogenezi arasında bir bağlantı öne sürülmüş; ancak, bu çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamıştır[69].

Bebeklerde pişik oluşumunu önlemek ve bez kullanımına bağlı tahrişi gidermek amacıyla sıklıkla pudra kullanılmaktadır. Bu amaçla, "hidratlı magnezyum silikat" içeren pudralar, 3 yaşından küçük çocuklar için üretilen kozmetik ürün ambalajlarında "bebeklerin burun ve ağızlarından uzak tutunuz" ibaresi ile yer almaktadır [70]. Bezleme sırasında, bebekler talkın solunabilir parçacıklarına maruz kalabilmektedir. Örnek maruz kalma süreleri değerlendirildiğinde ise 15-60 saniye süren bir pudralama için solunum yolu ile maruziyetin 0,35-5 dakika; 5-15 saniye süren pudralama için ise maruziyetin 2-3 dakika boyunca devam ettiği görülmüştür. Burns ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada iki yıl boyunca pudralanan yenidoğanlarda akciğer kanseri ve mezotelyoma riskini değerlendirmek amacıyla 0.020 IUR (Inhalation Unit Risk) teorik risk faktörü hesaplanmıştır. Ancak, yaşam boyu kümülatif maruziyet değerleri hesaplandığında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki asbest risk değerlendirmesi düzenleyici modeli ile elde edilen bu teorik veri EPA'nın (Environmental Protection Agency) kanser riskine ilişkin hedef risk seviyesinin altında bulunmuştur [71].

4.4. Diğerler bileşenler

4.4.1. Fitalatlar

Fitalatlar, oyuncaklar, vinil zeminler ve duvar kaplamaları, deterjanlar, gıda ambalajları, ilaçlar, kan torbaları gibi yüzlerce üründe ve tıraş sonrası losyonlar, sabunlar, şampuanlar, parfüm, oje ve saç spreyi gibi kişisel bakım ürünlerinde kullanılan bir grup kimyasaldır [72]. Kozmetik ürünlerde kullanılan birincil

fitalatlar, tırnak cilaları gibi ürünlerde plastikleştirici olarak kullanılan dibutilfitalattır. Bu gruptakiler kullanıldıkları ürünün kırılma dayanıklılığını azaltarak çatlamayı azaltırlar. Ayrıca saç spreylerinde kullanılan dimetilfitalat, saç üzerinde esnek bir film oluşturmalarına izin vererek sertliğin önlenmesine yardımcı olmak amacıyla kullanılır [73]. Ancak güncel verilere göre dietilfitalat türevi kozmetikte yaygın olarak kullanılan tek fitalatken, dimetil ve dibutil türevlerinin kullanımına nadiren rastlanılmaktadır [72]. Günümüzde fitalat türevlerinin kozmetikte yaygın kullanım amacı viskozite kontrolünü sağlamaktır. Ayrıca bu ürünlerin ambalajlarının yapısında da esneklik sağlaması amacıyla kullanılmaktadır [30].

2002 yılında bağımsız bir araştırma kuruluşu olan Kozmetik Bileşenleri Değerlendirmesi'nin (Cosmetic Ingredients Review) yapmış olduğu çalışmada, fitalatlara kozmetik ürünler aracılığıyla maruziyetin, deney hayvanlarında görülen olumsuz etkilere neden olabilecek seviyelere kıyasla düşük olduğunu belirtmiştir [72]. Ancak, bebek ve çocuklar ele alındığında, fitalatlara sadece kozmetik ürünler aracılığıyla değil, emzik ve plastik oyuncak ile de maruz kalılabildiği görülmüştür. Özellikle de gelişme çağındaki bebeklerde sıvılara sızarak yutulma, dermal temas ve solunum yoluyla fitalatlara maruziyet söz konusudur [73]. 0-3 yaş arasındaki bu grupta belirli davranış alışkanlıkları (el-ağız teması, oyuncakları emme ve çiğneme vb.) fitalat esterlerine yüksek oranda maruz kalmaya neden olmaktadır [74]. Ancak bebeklerde kullanılan kozmetik ürünleri aracılı fitalat maruziyetine ilişkin kısıtlı veri vardır. 2008 yılında yapılan bir çalışmaya göre; fitalata maruziyetin bebeklerde losyon, bebek pudrası ve bebek şampuanı kullanımı aracılı olabileceği belirtilmiştir. Yapılan analize göre bebek idrarında tespit edilen fitalat metabolitlerinden; monoetil fitalat, monometil fitalat, ve monoizobutil fitalat yoğunluğu, bu ürünlerin kullanımı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir; 8 aylık ve daha küçük bebeklerde bu etkinin daha belirgin olduğu tespit edilmiştir [73]. Son veriler bazı fitalatların insan erkek üreme fonksiyonunu olumsuz etkileyebileceğini öne sürmesine rağmen, çok az çalışma bebeklerde ve yürümeye başlayan çocuklarda fitalat biyomarkörleri veya maruziyet kaynaklarını karakterize edilmiştir. Lampel ve Jacob'ın (2011) yapmış olduğu bir çalışmada bebeklerin kullanımına yönelik bazı nemiendirici, güneş koruyucu ve losyon ürünler incelenmiş ve bu ürünlerin %10'undan fazlasındaki fitalat konsantrasyonunun, bildirilen limit değerlere kıyasla 3 ila 40

kat arasında değişen düzeylerde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir [75]. Bebek ürünlerinde yapılan bu çalışmalar göstermektedir ki, bebekler vücut yüzey alanı başına artan dozajları, metabolizma potansiyelleri ve gelişmekte olan endokrin ve üreme sistemleri nedeniyle fitatların potansiyel yan etkilerine karşı daha savunmasızdır [4].

4.4.2. Trietanolamine

Trietanolamine (TEA) kokusu amonyağa benzeyen, berrak, renksiz, koyu bir sıvıdır. TEA emülsiyon hale getirilecek maddelerin yüzey gerilimini azaltarak çözelti oluşumuna yardımcı olur. Bu sayede suda çözünen ve yağda çözünen bileşenler birbiri içinde daha kolay karışır. TEA'nın bir diğer kullanım amacı da kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinin pH değerlerini kontrol altında tutmaktır [76]. Bebek ürünlerinin doğal halinde nötr olması gerektiğinden, bebek bakım ürünlerinde TEA gibi pH düzenleyici bileşenler kullanılabilir. Bu amaçla FDA, kozmetikte ve kişisel bakım ürünlerinde "sürekli olmayan kullanım için üretilmiş olması şartıyla" düşük dozda TEA kullanımına onay vermiştir. Sürekli olmayan kullanım kapsamında, uygulamadan kısa süre sonra yıkanabilen, TEA yoğunluğu %5'in altında olan ürünler ele alınmaktadır [4]. Bu faktörlerin dikkate alınmadığı ürünlerde TEA kullanımına bağlı olarak bebeklerde cilt ve göz alerjisi bildirimleri literatürde mevcuttur [77, 78].

4.4.3. Alerjen bileşenler

Bebekler ve çocuklar için piyasadaki mevcut kişisel bakım ürünleri genellikle "güvenli" ve "hassas" olarak değerlendirilir. Ancak, bu ürünlerdeki kontakt alerjenler hakkında yeterli bilgi oldukça azdır. AKD hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ortaya çıkan, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyon türlerinden biridir [79]. Çocuklarda AKD vakalarında son yıllarda artış görülmekte ve bu artışın erken dönemlerde kullanılan kozmetik ürünlere maruziyetle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [79, 80].

Bebeklerde, cilt fizyolojilerinin yetişkinlerden farklı olmasından dolayı atopik dermatit (AD) riskinin arttığı ve bebeklerin cilt bakım ürünlerindeki kontakt alerjenlere karşı daha hassas olduğu bilinmektedir; ancak çocuk kozmetik ürünlerinin çoğundaki potansiyel kontakt alerjenlerin artışı, bu ürünlere yönelik endişeleri arttırmaktadır [41, 80]. 2005-2012 yılları arasındaki veriler incelendiğinde çocuklarda en yay-

gın pozitif sonuç veren yama alerji testi sonuçlarının Peru balsamı, lanolin alkol ve parfüm karışımlarına karşı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, kokamidopropil betoin, özellikle atopik dermatit yakınlığında yaygın bir alerjen faktör olarak tespit edilmiştir. Bir diğer alerjen bileşen metilzotiyazolinon, temizleme mendillerinde bulunduğu ve özellikle çocuklarda sıklıkla kullanıldığı için AKD'ye sebep olabilmektedir [79]. Benzer bir diğer güncel çalışmada da incelenen 438 özgün 'bebek ürünü' ne ait içerik bilgisi incelenmiş ve %88'inde en az 1 referans alerjen olduğu belirlenmiştir. Bu referans alerjenler arasında en yaygın rastlanılanlar paraben türevleri, parfümler, metilzotiyazolinon, setil/stearil alkol, sodyum lauril sülfat ve lanolin alkol olarak rapor edilmiştir [41]. Başka bir perspektiften bakılırsa, söz konusu ürünlerin içeriğinde yaygın olarak potansiyel alerjenlerin yer almasının bir sebebinin ürünlerin maliyetinden ileri geldiği düşünülmektedir; çünkü hipoalerjenik ürünlerin tasarlanması hammadde fiyatlarının artışına neden olmaktadır [79].

Bazı ürünlerin kullanımından kaçınmak ne yazık ki günümüz şartlarında pek mümkün gözükmemektedir. Özellikle de henüz tuvalet alışkanlığı kazanmamış bebeklerin bebek bezi kullanması kaçınılmazdır. Bebek bakım ürünleri arasında en önemli ürün olan bebek bezleri farklı materyallerden oluşan, çeşitli fonksiyonlara sahip, üç boyutlu bir üründür. Bu ürüne maruziyet, tekrarlı direkt cilt teması ya da kısa süreli ve göz ardı edilebilir cilt teması gibi şekillerde farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle toksisitenin değerlendirilmesinde ürünün kullanış tarzı ve bebek bezinin tasarımı önem taşımaktadır [81, 82]. Bu ürünlerde kullanılan materyaller genellikle polimerik yapıda ve güvenli olarak tanımlanmaktadır; ancak üretim sürecinde kullanılan yardımcı maddeler ya da düşük oranlarda eklenen renklendiriciler, parfümler ve estetik katma amacıyla eklenen bileşenler bebeklerde alerjik yanıtı neden olabilmektedir [41, 81]. Direkt olarak bebek cildine temas eden kategorideki materyallerin en bilinenleri bezin bebekle direkt temas eden üst yüzeyi, yan bantları ve bu kısımlardan cilde geçebilen losyon gibi içeriklerdir. Direkt olarak cilde teması olmayan bileşenler ise bezin üst yüzeyinin altında bulunan ve cilt ile doğrudan temas bulunmayan bileşenleri içerir. Fakat bu bileşenlerin diğer yüzeylere geçerek ya da yüzeye çıkarak cilt ile doğrudan temas etme potansiyeli vardır. Ayrıca göz ardı edilebilir düzeyde cilt ile temas eden bileşenler de vardır; bunlar bezin arka bölgesi ve bağlan-

tı kısımları gibi bebek cildi ile teması olmayan ya da kısa süreli teması olan ham maddeler barındırır [81]. Bütün bunlar değerlendirildiğinde alerjik kontakt dermatite karşı hassas bir cilt fizyolojisine sahip bebeklerde bez kullanımına bağlı ortaya çıkan alerjinin daha çok cilde direkt temas bileşenlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca görülen alerjik yanıtı nemli ortam, iritanlara temasa bağlı olarak lokal cilt bariyerinin bozulması, ilgili bölgelere sıklıkla uygulanan temizleme mendilleri, bezleme öncesi kullanılan pudra, losyon gibi ürünler ve diğer topikal ürünler gibi faktörlerin varlığı da olumsuz etkilemektedir [40]. Bu nedenle literatürde “bez dermatiti” olarak da bilinen perineal dermatit (PD), çocuklar arasında yaygın görülen bir dermatolojik bir problem olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle uzun süre nemli ortamda, idrar ve dışkıdan kaynaklı tahriş sonucu cilt bariyerinin bozulmasını takiben zaman zaman bakteriyel enfeksiyonun da eşlik edebildiği bu inflamatuvar durumda, tahriş edici bileşenlere maruziyet dermatitin seyrini olumsuz etkileyebilmektedir [40, 83].

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada bazı temizleme mendilleri, bezleme öncesinde kullanılan hazırlık ürünleri ve bebek bezi markaları analiz edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre en yaygın potansiyel alerjenler olarak bitki türevli esansiyel yağlar, ekstrater ve aromalar belirlenmiş ve temizleme mendillerinin neredeyse tamamında bu alerjenlerin varlığı saptanmıştır. Bu alerjenler arasında Aloe vera bitkisi içerikli ürünler ilk sırada tanımlanırken, listedeki potansiyel alerjen ürünleri tokoferolasetat (E vitamini) ve parfüm içerikli ürünler takip etmiştir. Bitkisel içerikli ürünlerde Aloe vera’dan farklı olarak yaygın alerjen potansiyel gösteren ürünlerde *Compositae* özleri, bebek bezlerinin neredeyse yarısında tespit edilmiştir. Özellikle de AKD ile ilişkilendirilen *Matricaria chamomilla* (papatya türevleri), *Calendula officinalis* (kadife çiçeği) ve *Helianthus annuus* (ayçiçeği) ekstrateri temizleme mendillerinin 4’de 3’ünde rastlanılmıştır. Bebek bezlerinde ise antiseptik özelliğinden dolayı *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı) yağı ve aromatik özelliğinden dolayı *Lavandula angustifolia* (lavanta) ekstresi düşük bir oranda da olsa (%5 civarı) piyasadaki bazı bebek bezlerinde tespit edilmiştir [84]. Bu bileşenlere ek olarak bebek kozmetik ürünlerinde bulunan koku aromaları, çocuklarda AKD’nin yaygın sebeplerden bir diğeri olarak tanımlanmakta ve nadiren de olsa PD sebebi olarak gösterilmektedir. Ayrıca PD’nin bir diğeri yaygın kaynağı olan mikrobiyal kontaminas-

yonu önlemek amacıyla kullanılan tek kullanımlık ıslak mendiller de AKD gelişimine neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ıslak mendillerde kullanılan en yaygın koruyucu iyodopropinil bütikarbamat (IPBC) kaynaklı AKD vakalarına rastlanmıştır. IPBC’e ek olarak bezleme öncesi kullanılan hazırlık ürünlerinin %24,4’ünde yine AKD ile ilişkilendirilen bir koruyucu türevi olan paraben türevlerine rastlanılmıştır. Ayrıca, incelenen ürünlerin neredeyse yarısında Amercol L101 içerikli lanolin tespit edilmiştir [85]. Avrupa Denetleme Sistemi’nin raporuna göre, 1 ila 5 yaş arası çocukların %2,67’sinin lanoline dair yapılan alerji testi pozitif çıkmıştır [86, 87]. Bu yüzde düşük de olsa, güncel araştırmalar incelendiğinde lanolin veya farklı kaynaklı alerjen ürünlerin varlığına piyasadaki bazı bebek bakım ürünlerinde hala rastlandığı görülmektedir.

5. Sonuç

Bebek ve çocukların kullanımına yönelik üretilen kozmetik ürünlerin tamamen katkısız olması neredeyse imkansızdır. Ancak bir kozmetik ürünün normal ya da öngörülebilir kullanımı sonrasında, insan sağlığını olumsuz etkileyen beklenmedik, istenmeyen etkileri görülebilir. Bu nedenle, ürün tercih ederken eczanede satılan dermokozmetik sınıftaki anne-bebek ürünleri ve yasal düzenlemelerle yönetmeliğin belirlediği sınırları aşmayan ürünlere yönelmek önemlidir. Tüketicilerin dikkat etmesi gereken bu faktörlere ek olarak, bu gruptaki ürünlerin üretiminden ve piyasaya sunulmasından sorumlu üreticilerin üretimden paketlemeye kadar her aşamada gerekli kontrolü sağlamaları, bu ürünlerin kalite ve güvenliğinin sağlanması için önem taşımaktadır. Ayrıca, bu ürünlerin pazarlama sonrası izlenmesi halk sağlığını korumak için oldukça önemlidir. Kozmetik ürünlerin yol açabileceği zararların en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması amacıyla istenmeyen etkilerin bildirilmesi ve kozmetovijilans faaliyetlerinin artırılması gerekmektedir. Bu doğrultuda, kozmetik ürün kullanımı sonucunda kaşıntı, döküntü, alerji gibi herhangi bir istenmeyen etki görülmesi durumunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) resmi internet sayfasında bulunan (<http://www.titck.gov.tr/Denetim/Kozmetovijilans>) “Kozmetik istenmeyen etki bildirim formu” nun doldurulması sağlık mesleği mensuplarının önemli bir sorumluluğudur. Bildirimde bulunmanın pazarlama sonrası yapılan araştırmalara katkı sağladığı ve halk

sağlığını korumada büyük önem arz ettiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Gomez-Berrada MP, Ficheux AS, Dahmoul Z, Roudot AC, Ferret PJ. Exposure assessment of family cosmetic products dedicated to babies, children and adults. *Food Chem Toxicol.* 2017;103(1223):56-65. doi:10.1016/j.fct.2017.02.024
- TİTCK. Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesi Ve Güvenlilik Değerlendiricisi Hakkında Kılavuz Sürüm 1.0. TİTCK. Published online 2005:1-5. <https://trpdfs.info/doc/3214b44/turkiye-ilaç-ve-tbbi-cihaz-kurumu-kozmetik-ürünlerde-güvenlilik->
- European Commission. The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients, 7th Revision. SCCS. 2016;1564(December):151. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf
- Nepalia A, Singh A, Mathur N, Pareek S. An Overview of the Harmful Additives and Contaminants Possibly Present in Baby Cosmetic Products. *Int J Chem Sci.* Published online 2017.
- Burfeindt J, Gerber E, Huber B, Oberleithner M, Rietzel-Röhrdanz M, Thomas S. Children's and Baby Cosmetics – Product Safety Information. *SÖFW-Journal.* 2004;10:30-33.
- Kusari A, Han AM, Virgen CA, et al. Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):16-23. doi:10.1111/pde.13725
- Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: Physiology, development, and care. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):271-280. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.003
- Kovács A, Péter-Héderi D, Perei K, et al. Effects of Formulation Excipients on Skin Barrier Function in Creams Used in Pediatric Care. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):729. doi:10.3390/pharmaceutics12080729
- Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Adv Wound Care.* 2015;4(10):587-595. doi:10.1089/wound.2015.0642
- Hossain MM, Jones JM, Dey S, Carr GJ, Visscher MO. Quantitation of baby wipes lotion transfer to premature and neonatal skin. *Food Chem Toxicol.* 2015;84:106-114. doi:10.1016/j.fct.2015.08.014
- Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N, Mičetić-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol.* 2018;57(3):265-275. doi:10.1111/ijd.13748
- Johnson E, Hunt R. Infant skin care. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(4):476-481. doi:10.1097/MOP.0000000000000791
- Lee E, Yun J, Ha J, et al. Assessment of exposure for baby cosmetic care products in a Korean population. *Food Chem Toxicol.* 2017;106(December 2015):107-113. doi:10.1016/j.fct.2017.05.039
- Ficheux AS, Dornic N, Bernard A, Chevillotte G, Roudot AC. Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0–3 years. *Food Chem Toxicol.* 2016;94:85-92. doi:10.1016/j.fct.2016.05.020
- Nolan K, Marmur E. Moisturizers: Reality and the skin benefits. *Dermatol Ther.* Published online 2012. doi:10.1111/j.1529-8019.2012.01504.x
- Nepalia A, Singh A, Mathur N, Pareek S. Toxicity assessment of popular baby skin care products from Indian market using microbial bioassays and chemical methods. *Int J Environ Sci Technol.* 2018;15(11):2317-2324. doi:10.1007/s13762-017-1556-z
- D'Souza P, Rathi SK. Shampoo and conditioners: What a dermatologist should know? *Indian J Dermatol.* Published online 2015. doi:10.4103/0019-5154.156355
- Barton HA, Cogliano VJ, Flowers L, Valcovic L, Setzer RW, Woodruff TJ. Assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2005;113(9):1125-1133. doi:10.1289/ehp.7667
- Times TNY. The 'No More Tears' Shampoo, Now With No Formaldehyde. http://www.nytimes.com/2014/01/18/business/johnson-johnson-takes-first-step-in-removal-of-questionable-chemicals-from-products.html?_r=0. Published 2014.
- U.S. Environmental Protection Agency. Facts about formaldehyde. Published 2020. <https://www.epa.gov/formaldehyde/facts-about-formaldehyde>. Accessed 5/14/16.
- NCBI AD. Toxicological Profile for 1,4-Dioxane. Published 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153666/#:~:text=Short-term exposure to 1,has resulted in several deaths.>
- Jacob SE, Atnini S. Cocamidopropyl betaine. Dermatitis. Published online 2008. doi:10.2310/6620.2008.06043
- Reviews CI. Final Report on the Safety Assessment of Cocamidopropyl Betaine. Vol 10.; 1991. doi:10.3109/10915819109078621
- EDQM. Safe Cosmetics for Young Children. Published online 2012. <http://www.safecosmetics.org/get-the-facts/chemicals-of-concern/>
- FDA. Sunscreen: How to Help Protect Your Skin from the Sun. Published 2019. Accessed October 10, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/understanding-over-counter-medicines/sunscreen-how-help-protect-your-skin-sun>

26. Desaix P. Layers of the Skin – Anatomy and Physiology. OpenStax.
27. Jiang R, Roberts MS, Collins DM, Benson HAE. Absorption of sunscreens across human skin: An evaluation of commercial products for children and adults. *Br J Clin Pharmacol*. Published online 1999. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00056.x
28. Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Environ Health Perspect*. Published online 2008. doi:10.1289/ehp.11269
29. Julian E, Palestro AM, Thomas JA. Pediatric sunscreen and sun safety guidelines. *Clin Pediatr (Phila)*. Published online 2015. doi:10.1177/0009922815591889
30. Lampel HP, Jacob SE. Phthalates in baby skin care products. *Dermatitis*. Published online 2011. doi:10.2310/6620.2011.11065
31. Dey S, Carr GJ, Li L, Brink S, Zhou S. Probabilistic Monte Carlo estimation for quantitative exposure assessment of lotion transfer via baby wipes usage. *Regul Toxicol Pharmacol*. Published online 2016. doi:10.1016/j.yrtph.2016.05.006
32. Liao C, Kannan K. Concentrations and composition profiles of parabens in currency bills and paper products including sanitary wipes. *Sci Total Environ*. 2014;475:8-15. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.12.097
33. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, et al. Cosmetics preservation: A review on present strategies. *Molecules*. 2018;23(7):1-41. doi:10.3390/molecules23071571
34. Tıtcık. Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik Kontrolüne İlişkin Kılavuz (Sürüm 1.0). Published 2005. Accessed November 4, 2020. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/kozmetik-urunlerin-mikrobiyolojik-kontrolune-iliskin-kilavuz-surum-1-0-27122018172953>
35. Pharmacopeia US. The 1990 U. S. Pharmacopeia and the National Formulary. United States Pharmacopeia, 1989; 1989.
36. EP. "European Pharmacopeia." *J Am Pharm Assoc*. Published online 1970. doi:10.1016/s0003-0465(16)31141-7
37. Kıvanç M. Kozmetik Ürünlerde Mikrobiyal Kontaminasyon. In: 2. Kozmetik Kongresi. ; 2012:17-19.
38. Madani TA, Alsaedi S, James L, et al. *Serratia marcescens*-contaminated baby shampoo causing an outbreak among newborns at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *J Hosp Infect*. Published online 2011. doi:10.1016/j.jhin.2010.12.017
39. Lv C, Hou J, Xie W, Cheng H. Investigation on formaldehyde release from preservatives in cosmetics. *Int J Cosmet Sci*. Published online 2015. doi:10.1111/ics.12212
40. Yu J De, Treat J, Chaney K, Brod B. Potential allergens in disposable diaper wipes, topical diaper preparations, and disposable diapers: under-recognized etiology of pediatric perineal dermatitis. *Dermatitis*. Published online 2016. doi:10.1097/DER.000000000000177
41. Low KY, Wallace M. Prevalence of potential contact allergens in baby cosmetic products. *Clin Exp Dermatol*. Published online 2019. doi:10.1111/ced.13767
42. IARC. International Agency for Research on Cancer-. Monographs, Volumes 1–127. Published 2012. Accessed October 8, 2020. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>
43. Moennich JN, Hanna DM, Jacob SE. Formaldehyde-Releasing Preservative in Baby and Cosmetic Products. *J Dermatol Nurses Assoc*. Published online 2009. doi:10.1097/jdn.0b013e3181a87888
44. Hafeez F, Maibach H. An overview of parabens and allergic contact dermatitis. *Skin Therapy Lett*. Published online 2013.
45. Matwiejczuk N, Galicka A, Brzóska MM. Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. *J Appl Toxicol*. 2020;40(1):176-210. doi:10.1002/jat.3917
46. FDA. Parabens in Cosmetics. Published 2020. Accessed October 10, 2020. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/parabens-cosmetics>
47. Błędzka D, Gromadzińska J, Wasowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int*. Published online 2014. doi:10.1016/j.envint.2014.02.007
48. Barr L, Metaxas G, Harbach CAJ, Savoy LA, Darbre PD. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J Appl Toxicol*. Published online 2012. doi:10.1002/jat.1786
49. Kirchoff MG, de Gannes GC. The health controversies of parabens. *Skin Therapy Lett*. Published online 2013.
50. Suh H-J, Chung M-S, Cho Y-H, et al. Estimated daily intakes of butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT) and tert -butyl hydroquinone (TBHQ) antioxidants in Korea. *Food Addit Contam*. 2005;22(12):1176-1188. doi:10.1080/02652030500195288
51. Williams GM, Iatropoulos MJ, Whysner J. Safety assessment of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene as antioxidant food additives. *Food Chem Toxicol*. Published online 1999. doi:10.1016/S0278-6915(99)00085-X
52. Kahl R, Kappus H. [Toxicology of the synthetic antioxidants BHA and BHT in comparison with the natural antioxidant vitamin E]. *Z Lebensm Unters Forsch*. Published online 1993. doi:10.1007/BF01197931
53. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *EXS*. Published online 2012. doi:10.1007/978-3-7643-8340-4_6
54. Omenka SS, Adeyi AA. Heavy metal content of selected personal care products (PCPs) available in Ibadan, Nigeria and

- their toxic effects. *Toxicol Reports*. Published online 2016. doi:10.1016/j.toxrep.2016.07.006
55. Borowska S, Brzóska MM. Metals in cosmetics: Implications for human health. *J Appl Toxicol*. Published online 2015. doi:10.1002/jat.3129
 56. Sipahi H, Charehsaz M, Güngör Z, et al. Risk assessment of allergen metals in cosmetic products. *J Cosmet Sci*. Published online 2015.
 57. Sipahi H, Charehsaz M, Sonmez I, Soykut B, Erdem O, Aydin A. Assessment of cadmium, lead, and nickel levels in hair care products marketed in Turkey. *J Cosmet Sci*. 2014;65(4):239-244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423743>
 58. Brandão MHT, Gontijo B. Contact sensitivity to metals (chromium, cobalt and nickel) in childhood. *An Bras Dermatol*. 2012;87(2):269-276. doi:10.1590/s0365-05962012000200012
 59. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227-241. doi:10.1111/cod.13327
 60. Tosti A, Torres, Melo. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:39. doi:10.2147/CCID.S3693
 61. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Systematic review: Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. Published online 2014. doi:10.14219/jada.2013.37
 62. Cumow MMT, Pine CM, Burnside G, Nicholson JA, Chesters RK, Huntington E. A randomised controlled trial of the efficacy of supervised toothbrushing in high-caries-risk children. *Caries Res*. Published online 2002. doi:10.1159/000063925
 63. Arshad H, Mehmood MZ, Shah MH, Abbasi AM. Evaluation of heavy metals in cosmetic products and their health risk assessment. *Saudi Pharm J*. 2020;28(7):779-790. doi:10.1016/j.jsps.2020.05.006
 64. Locatelli M, Furton KG, Tartaglia A, Sperandio E, Ulusoy HI, Kabir A. An FPSE-HPLC-PDA method for rapid determination of solar UV filters in human whole blood, plasma and urine. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jchromb.2019.04.028
 65. Khan S, Khan AR. Contamination of Toxic Heavy Metal in Locally Made Plastic Food Packaging Containers. *Glob J Sci Front Res B Chem*. 2015;15(1):17-24.
 66. FDA. Talc. Published 2020. Accessed October 10, 2020. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/talc>
 67. Collaborative on Health and the Environment. Asbest and Talc in Cosmetic Products. Published 2019. <https://www.healthandenvironment.org/uploadsold/BabyCareProducts.pdf>
 68. FDA. Talc. Published 2020. Accessed September 16, 2020. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/talc>
 69. American Cancer Association. Talcum Powder and Cancer. Published 2020. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/talcum-powder-and-cancer.html>
 70. TITCK. Kozmetik Yönetmeliği. Resmi Gazete. Published 2005. Accessed October 15, 2020. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=8157&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
 71. Burns AM, Barlow CA, Banducci AM, Unice KM, Sahmel J. Potential Airborne Asbestos Exposure and Risk Associated with the Historical Use of Cosmetic Talcum Powder Products. *Risk Anal*. Published online 2019. doi:10.1111/risa.13312
 72. FDA. Phthalates. Published 2020. Accessed October 4, 2020. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/phthalates>
 73. Sathyanarayana S, Karr CJ, Lozano P, et al. Baby care products: Possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics*. Published online 2008. doi:10.1542/peds.2006-3766
 74. SCCS. In the light of the Danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic products intended for children under three years of age. *ReVision*. 2011;(October). doi:10.2772/20395
 75. Lampel HP, Jacob SE. Phthalates in Baby Skin Care Products. *Dermatitis*. 2011;22(5):272-276. doi:10.2310/6620.2011.11065
 76. Cosmetic Ingredient Reviews. The CIR Expert Panel.; 2011. https://www.cir-safety.org/sites/default/files/119_draft_tea.pdf
 77. Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. Skin sensitizing properties of the ethanalamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1600-0536.2009.01506.x
 78. Milanesi N, Berti S, Gola M. Allergic Contact Dermatitis to Triethanolamine in a Child. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(3):e112-e113. doi:10.1111/pde.12537
 79. Bonchak JG, Prouty ME, de la Feld SF. Prevalence of Contact Allergens in Personal Care Products for Babies and Children. *Dermatitis*. 2018;29(2):81-84. doi:10.1097/DER.0000000000000348
 80. Cornell E, Kwa M, Paller AS, Xu S. Adverse events reported to the Food and Drug Administration from 2004 to 2016 for cosmetics and personal care products marketed to newborns and infants. *Pediatr Dermatol*. Published online 2018. doi:10.1111/pde.13419

81. Kosemund K, Schlatter H, Ochsenhirt JL, Krause EL, Marsman DS, Erasala GN. Safety evaluation of superabsorbent baby diapers. *Regul Toxicol Pharmacol*. Published online 2009. doi:10.1016/j.yrtph.2008.10.005
82. Rai P, Lee BM, Liu TY, et al. Safety evaluation of disposable baby diapers using principles of quantitative risk assessment. *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues*. 2009;72(21-22):1262-1271. doi:10.1080/15287390903212246
83. Serban ED. Perianal infectious dermatitis: An underdiagnosed, unremitting and stubborn condition. *World J Clin Pediatr*. 2018;7(4):89-104. doi:10.5409/wjcp.v7.i4.89
84. Panahi Y, Sharif MR, Sharif A, et al. A Randomized Comparative Trial on the Therapeutic Efficacy of Topical Aloe vera and Calendula officinalis on Diaper Dermatitis in Children. *Sci World J*. 2012;2012:1-5. doi:10.1100/2012/810234
85. Smith VM, Clark SM, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis in children: Trends in allergens, 10 years on. A retrospective study of 500 children tested between 2005 and 2014 in one UK centre. *Contact Dermatitis*. Published online 2016. doi:10.1111/cod.12489
86. Singh SP, Gundavarapu S, Peña-Philippides JC, et al. Prenatal Secondhand Cigarette Smoke Promotes Th2 Polarization and Impairs Goblet Cell Differentiation and Airway Mucus Formation. *J Immunol*. Published online 2011. doi:10.4049/jimmunol.1101567
87. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF, et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis*. Published online 2009. doi:10.2310/6620.2009.08097