






KOKU BİLEŞENLERİNİN FOTOTOKSİK (FOTOİRİTAN) VE FOTOALERJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PHOTOTOXIC (PHOTOIRRITANT) AND PHOTOALLERGIC EFFECTS OF FRAGRANCE MATERIALS

Gökçe DURMUŞ^{1,2} , İrem ÖZKAN^{1,3} , Özge CEMİLOĞLU ÜLKER^{4*} 

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye

²Kastamonu Üniversitesi, İnebolu Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, 37500, Kastamonu, Türkiye

³T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 06520, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koku bileşenleri günümüzde parfümlerde, ev temizliği ürünlerinde, kişisel bakım ve kozmetik ürünlerinde sıklıkla yer almaktadır. Amaçları güzel koku vermek veya kötü kokuları maskeleyen olan bu bileşenlerin, güneş ışığına maruziyet sonucu fototoksosite ve fotoalerji gibi çeşitli olumsuz reaksiyonlara sebep olduğu görülebilmektedir. Bu sebeple formülasyonlardaki diğer maddelerde olduğu gibi koku bileşenlerinde de güvenilirlik değerlendirmesi oldukça önem arz etmektedir. Çeşitli test ve yöntemlerle koku bileşenlerinin güvenilirlik değerlendirmesi yapılmakta, ilgili kuruluşlar tarafından incelenmekte ve kullanım onayı verilmektedir. Bu derlemede koku bileşenlerinin risk değerlendirme prosedürleri, güneş ışığına maruziyet sonucu meydana gelen fototoksosite (fotoiritasyon) ve fotoalerji reaksiyonları ve mekanizmaları, bu olumsuz reaksiyonları değerlendirmek için kullanılan test metodları özetlenmiştir. Ayrıca formülasyonlarda en sık kullanılan koku bileşenlerinin güvenilirlik değerlendirmeleri incelenmiş, fototoksosite ve fotoalerji açısından sonuçlarına değinilmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Fototoksosite ve fotoalerji reaksiyonlarına neden olan bileşenlerin önceden tespit edilmesi, üretim süreçlerinde ve ürün geliştirme aşamalarında oldukça önemlidir ayrıca bu tip bileşenler hakkında bilgi sahibi olmak, tüketicilerin cilt sağlığını korumak için bilinçli ürün seçimine olanak sağlar.

Anahtar Kelimeler: Fotoalerji, fototoksosite, güvenilirlik değerlendirmesi, koku bileşenleri

ABSTRACT

Objective: Fragrance components are often included in perfumes, household cleaning products, personal care and cosmetic products today. There are some studies that showed these components led to phototoxicity and photoallergy as a result of sunlight exposure. For this reason, the safety assessment of fragrance components is of great importance. The safety evaluation of the fragrance components is carried out by various tests and methods, they are examined by the relevant organizations. In this review, the risk assessment processes of fragrance components, phototoxicity (photoirritation) and photoallergy reactions, mechanisms caused by sunlight exposure and test methods used to evaluate these negative reactions are summarized. In addition, the safety

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özge Cemiloğlu Ülker
e-posta / e-mail: oulker@pharmacy.ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +905053952958

evaluations of the fragrance components most commonly used in formulations were examined, and the results in terms of phototoxicity and photoallergenicity were also mentioned.

Result and Discussion: *The preliminary identification of the components that cause phototoxicity and photoallergy reactions is very important in the production processes and product development stages. Also, having information about these types of components allows consumers to make informed product choices to protect skin health.*

Keywords: *Fragrance materials, phototoxicity, photoallergy, safety assessment*

GİRİŞ

Koku bileşenleri, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerin, farmasötik ürünlerin, ev temizlik ürünlerin içeriğine yaygın olarak giren kimyasal maddelerdir. Koku bileşenleri, tek başına ya da karışım olarak farklı ve güzel koku seçenekleri sunarak ürünlerin cazip hale gelmesini sağlarlar [1]. Genellikle hammaddeden gelen hoş olmayan kokuyu maskeleyerek için kullanılırlar [2].

Kokuların çok çeşitli ürünlerle karşımıza çıktığını söylemek mümkündür. Tablo 1’de gruplandırdığımız ürünlerden de görüldüğü üzere bireyler günlük hayatı boyunca sıklıkla koku bileşenlerine maruz kalmaktadır. Bu maruziyet yoğunluğu koku bileşenlerinde güvenlik değerlendirmelerinin yapılmasının önemini bize göstermektedir [1].

Tablo 1. Koku bileşenlerinin bulunduğu ürünler

Kozmetik ve Kişisel Bakım Ürünleri	Farmasötik Ürünler	Ev Temizlik Ürünleri
Güneş Kremeleri	Aromaterapi Ürünleri	Çamaşır Deterjanları
Parfümler ve deodorantlar	Kremler/Merhemler	Yumuşatıcılar
Nemlendiriciler	Buharlaştırıcı merhemler	Bulaşık deterjanları
Makyaj ürünleri	Pastiller	Oda kokuları
Saç bakım ürünleri		Yüzey temizleyiciler
Sabun ve hijyen ürünleri		
Ağız hijyen ürünleri		
Tıraş ürünleri		
Tırnak bakım ürünleri		

Koku malzemelerinin kullanım oranlarına bakıldığında %60’ının sabun, yumuşatıcı, temizleyici ve deterjanlarda bulunduğu görülmektedir. Koku bileşenlerine maruziyet, sadece içeriğinde bulunduğu ürünler yoluyla değil, kullanımları sonucu su ve kanalizasyon sistemlerine karışması gibi çevresel faktörlerle de olmaktadır [3]. Tüketiciler ise koku bileşenlerine genellikle dermal ve inhalasyon yoluyla, nadir olarak da oral yolla maruz kalırlar [1]. Özellikle ciltle doğrudan temas eden ürünlerin neden oldukları tahriş edici dermatit, diskromi (renk tonu eşitsizliği), alerjik kontakt dermatit ve kokularla ilişkili ışığa duyarlılık (fototoksitesite ve fotoalerji) gibi cilt sorunlarını en aza indirmek önemlidir [3].

Koku Bileşenlerinin Kimyasal Özellikleri

Koku bileşenlerinin kimyasal özelliklerini bilmek, yapılacak güvenlik değerlendirmesinde önemlidir. Kimyasal yapıya göre transdermal emilimini, metabolizmasını ve toksisitesini tahmin etmek kolaylaşır. Örneğin, ester grubu bir koku bileşeninin güvenlik değerlendirilmesinde aynı yapısal sınıftaki mevcut güvenlik verilerine bakarak yorum yapmak mümkün olabilir. Koku malzemeleri çok fazla kimyasal yapı içermesine rağmen Tablo 2’deki gibi temel olarak 23 gruba ayrılabilir [3].

Koku bileşenlerinin birden fazlasının karışım halinde kullanılması da mümkündür. Bilinmeyen veya değişken bir bileşime sahip olan maddeler ve karmaşık reaksiyon ürünleri, (Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological-UVCB) UVCB maddeleri olarak adlandırılmaktadır [4]. Koku bileşenleri için düşündüğümüzde bu karışımlar; uçucu yağlar, bitki özleri ve çeşitli reaksiyon ürünlerinin birleşiminden oluşabilir. UVCB’nin değerlendirilmesi; içerisindeki maddelerin belirlenmesi, bileşenlerin analizleri ve karışımın analizi yapılarak gerçekleştirilmektedir [1].

Tablo 2. Koku bileşenlerinin temel grupları [3]

Kimyasal Grup	Kimyasal Sayısı	Kimyasal Grup	Kimyasal Sayısı
Esterler	707	Piranlar	27
Alkoller	302	Miscellaneous	27
Ketonlar	259	Schiff'in üsleri	26
Aldehitler	207	Heterosiklikler	25
Eterler	100	Epoksitler	25
Hidrokarbonlar	82	Kükürt içerenler	24
Asetaller	63	Pirazinler	22
Laktonlar	61	Aminler/amidler	18
Karboksilik asitler	42	Kinolinler	14
Fenoller	40	Miskler	10
Nitriller	39	Kumarinler	4
Dioksanlar	31		

Koku Bileşenlerinin Toksikitesi ve Güvenlilik Değerlendirmesi

Bir koku malzemesinin güvenlik değerlendirilmesi, bileşiğin kendisinin yanı sıra aynı kimyasal yapı grubuna ait diğer kimyasallar hakkında da detaylı toksikolojik bilgileri içermektedir. Bu bilgiler arasında, akut, sub-kronik, kronik toksisite, mutajenite, dermal tahriş, cilt hassaslaşması, fototoksikite-fotoalerji, solunum toksisitesi, gelişimsel toksisite, üreme toksisitesi, genotoksikite/karsinojenite verileri yer almaktadır [5].

Güvenlilik değerlendirme süreçlerinin geliştirilmesi ve takip edilmesi, kokuların güvenli kullanımının teşvik edilmesi amacıyla 1966 yılında bilime dayalı ve kâr amacı gütmeyen Koku Malzemeleri Araştırma Enstitüsü (The Research Institute for Fragrance Materials – RIFM) ve 1973 yılında Uluslararası Koku Derneği (International Fragrance Association – IFRA) kurulmuştur. RIFM'in temel amaçları arasında; koku malzemelerinin araştırılması, kullanım güvenliğinin değerlendirilmesi ve belirlenmesi, bilimsel verilerin toplanıp analiz edilmesi ve ilgili kuruluşlarla paylaşılması sayılabilir [1].

RIFM kurulduktan sonra Enstitüye rehberlik etmek ve tavsiyelerde bulunmak amacıyla bilim adamları ve doktorlardan oluşan bir Uzman Danışma Paneli (REXPAN) (Panel olarak anılacaktır) oluşturulmuştur. Panel üyeliğine atanacak kişilerde dermatoloji, toksikoloji, patoloji veya çevre bilimi alanlarında uzmanlık; koku endüstrisinden bağımsızlık, araştırmaya dayalı bilimsel bir altyapı koşulları aranmaktadır. Dışarıdan uzmanlar da gerektiğinde danışmanlık sağlayabilmektedir. Şekil 1'de de gösterildiği gibi öncelikle RIFM, Panele araştırmalarını ve yaptığı testlerin sonuçlarını sunar. Ardından Panel tarafından bir güvenlik değerlendirme yapılarak IFRA'ya sunulur. IFRA'nın yaptığı incelemeler sonucunda belirlenen standartlara göre şirketler çalışmalarını şekillendirir. Panel ilk yıllarında dermal maruziyet üzerine yoğunlaşmış olsa da koku bileşenlerinin transdermal absorpsiyonu, solunması ve yutulması potansiyeline ilişkin farkındalığın artmasıyla birlikte odağını genişletmiştir. Son zamanlarda sistemik maruziyet ve toksisite hakkında da çalışmalar yapmaktadır. Panel şu anda dermatoloji, farmakokinetik, toksikokinetik, toksikoloji, patoloji ve çevre bilimi gibi birçok uzmanlığa sahip üyeleriyle birlikte multidisipliner bir şekilde çalışmaktadır. Doğal ve sentetik 2500'den fazla koku bileşeni hakkında yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler RIFM tarafından bir veri tabanında bulunmaktadır. Bu veri tabanı RIFM dışında, yayınlanmış tıbbi, toksikolojik ve çevresel literatürden birçok referansa da ulaşım sağlamaktadır [3].

Mevcut ICH S10 kılavuzu, fotogüvenlik değerlendirmelerinde dikkat edilmesi gerekenler hakkında detaylı bir rehberlik sağlanmaktadır. Kılavuza göre, değerlendirilmesi yapılacak maddenin, fotokimyasal özelliği, deride dağılımı (farmakokinetik), metabolitleri ve farmakolojik özellikleri göz önünde bulundurulur [6]. 2013 yılından beri birçok ülke tarafından ICH S10 kılavuzundaki standartlar benimsenmiştir [7].



Şekil 1. Koku bileşenleri araştırma [3]

Ülkemizde, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesi ve Güvenlilik Değerlendiricisi Hakkında Kılavuz yayımlanmış ve sürüm 3.0 ile güncellenmiştir. Bu kılavuza göre “Bir bileşene ilişkin güvenlilik değerlendirilmesi, bu bileşene tüm kaynaklardan meydana gelebilecek toplam maruziyet dikkate alınarak yapılır. Bu değerlendirme yapılırken diğer ilgili alanlarda yapılmış risk değerlendirme çalışmalarının sonuçları uygun şekilde gerekçelendirilerek hesaba katılabilir.”

Risk değerlendirme süreci ve basamakları şöyledir:

1. Tehlikenin tanımlanması
2. Maruziyetin değerlendirilmesi
3. Doz-cevap ilişkisinin değerlendirilmesi
4. Risk karakterizasyonu basamaklarını içermelidir [8].

Tehlikenin tanımlanması basamağı için, kullanılan kimyasalın insan sağlığına potansiyel zararının olup olmadığı *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro*, *in silico* metotlar, klinik ve epidemiyolojik araştırmalar sonucunda elde edilen verilerle tanımlanır [8]. Maruziyetin doğru değerlendirilmesi oldukça önemlidir [5,8]. Bireylerin potansiyel maruziyetlerini doğru değerlendirebilmek için dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Bunlar; üründe bulunan koku bileşeninin konsantrasyonu, tüketicinin uyguladığı ürün veya ürünlerin toplam miktarı ve kimyasalın yıkanma ile uzaklaşması veya deriden absorpsiyon özellikleri [3]. Doz-cevap ilişkisinin değerlendirilmesi basamağında ise, maruziyet ve toksik cevap arasındaki ilişki için bir hareket noktası (POD-Point of Departure) belirlenir. POD hesaplamasında Benchmark Dose (kıyaslamalı değerlendirme dozu), NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) ve LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) gibi değerler doz tanımlayıcıları olarak kullanılabilir [8]. Son basamak olan risk karakterizasyonunda farklı maruziyet yollarında ortaya çıkabilecek istenmeyen sağlık etkilerinin görülme sıklığı hesaplanması yapılır. Hem dermal toksisite verileri hem de sistemik etkiler güvenlik sınırı hesaplamasında kullanılır [8].

Ayrıca bir başka güvenlilik değerlendirme aracı olarak da TTC (toksikolojik kaygı eşiği), maruziyet sonucu oluşabilecek riskleri karakterize etmek amacıyla kullanılan bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Gıda, ilaç, aromalar ve çeşitli kimyasallar için kullanılabilir. Bir kimyasalın toksik etkileri bilinmese bile bu eşiğin altındaki bir maruziyet sonucunda insan üzerinde kayda değer bir riskin olmadığını ifade etmektedir. Güvenli maruz kalma seviyeleri olarak da tanımlanabilmektedir. TTC prensibi temel olarak, bileşiğin yapısının bilinmesi ve geçerli alım tahminlerinin mevcut olması koşuluyla, toksisite verileri bulunmayan kimyasalların gıdalardaki düşük konsantrasyonları için kullanılabilir [8,9]. TTC verilerinin belirlenmesi için yalnızca tehlikenin tanımlanması yetmez, bununla beraber maruziyetin ve kimyasal yapıların potansiyel toksisitelerinin tahmin edilerek yorumlanması gerekmektedir. Bu öngörücü yaklaşımlarla birlikte hayvan deneylerine olan bağımlılığın azalması beklenmektedir [9]. TTC yaklaşımının uygulanmasında insan sağlığına

yönelik potansiyel risklerin değerlendirilebilmesi için bazı verilerin incelenmesi gerekir. Bunlar:

- Bileşik hakkındaki mevcut veriler (kimyasal yapı, bileşik hakkındaki *in vitro*, *in vivo*, *in silico* veriler),
- Potansiyel olarak ne kadar maruziyetin yaşanacağı hakkında bilgi,
- Benzer kimyasal yapılara sahip bileşiklerin kronik toksisite test verilerine dayalı tahmin edilen *in vivo* toksisite verileri [9].

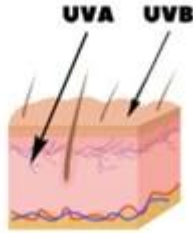
TTC yönteminin kullanılmasıyla birlikte, insan maruziyet miktarlarının bu değer altında olması durumunda gereksiz kapsamlı toksisite testlerinden ve güvenlilik değerlendirmelerinden kaçınmak mümkün olacaktır. Bu yöntemle kazanılan vakitte, daha büyük risk oluşturan maddelerin test edilmesi ve güvenlilik değerlendirmelerinin yapılması, maliyet ve uzmanlık kaynaklarının bu yönde ayrılmasına olanak tanınacaktır [9].

Koku karışımları için güvenlilik değerlendirmeleri yapılırken incelenen istenmeyen etkilerden biri de fototoksisite ve fotoalerji testleridir. Fotoalerji, fototoksisiteye göre daha az görülmesine rağmen mutlaka ölçülmelidir [3]. Derlememizde bu iki etki üzerinde durulacaktır.

Fototoksisite (Fotoiritasyon) / Fotoalerji

'Phos' eski Yunancada ışık için kullanılan bir terimdir. Foton ise ışığın veya diğer elektromanyetik dalgaların enerjisini temsil eder. Fotonun soğurulmasıyla, temsil ettiği enerji kuantumu alınmaktadır. Böylece soğuran molekül temel durumdan uyarılmış duruma geçer [7]. İnsanlar ve yeryüzünde yaşayan tüm canlılar güneş ışığına sürekli olarak maruz kalmaktadır. Vücudun içi ile dışı arasında çevresel mikroorganizmalar, kimyasal maddeler, radyasyon ve çeşitli alerjenlere karşı bir bariyer görevi gören cilt bu ışınlardan en çok etkilenen bölgedir [10,11]. Cilt insan vücudunda eksojen kimyasallara maruz kalan yüzey alanı en geniş organdır [10].

Gözle görülmeyen bir enerji çeşidi olan radyasyonun genel olarak güneş ışınları ile birleşimi UV (ultraviyole) radyasyonu olarak karşımıza çıkar. Ayrıca UV radyasyona bronzlaşma kabinleri, bazı halojen, floresan ve akkor lambalar, lazer veya civa buharı içeren aydınlatmalar da neden olabilir [12]. UV radyasyonu, elektromanyetik spektrumun X ışınları ile görünür ışık arasındaki kısmıdır. UV'nin 3 çeşidi vardır: UVA, UVB ve UVC.



Şekil 2. UVA ve UVB ışınlarının deride absorpsiyonu

En uzun dalga boyuna sahip olan UVA deride dermis tabakasına erişebilirken ondan daha kısa dalga boyuna sahip olan UVB deride epidermise kadar ulaşabilir. En kısa dalga boyuna sahip olan UVC ve bazı UVB çeşitleri ise ozon tabakası tarafından emilir (Şekil 2) [12]. Akut UV maruziyeti güneş yanığına, bronzlaşmaya, UV kaynaklı immüno-supresyona ve DNA hasarına yol açabilir. Kronik UV'ye maruz kalma ise, yaşlanma, kümülatif DNA hasarı ve artan karsinogenez ile ilişkilidir. UVB çoğunlukla eritem, fotokarsinogenez ve nadiren eksojen ışığa duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Gecikmiş pigmentasyona UVB neden olurken, ani pigment koyulaşması UVA'dan kaynaklanır [13]. Her ne kadar radyasyona maruz kalmanın zararlı etkileri olsa da UVB'ye belli dozlarda maruz kalındığında cildin kemik ve kas sağlığında önemli olan D vitamini (D3 vitamini-kolekalsiferol) üretmesine yardımcı olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır [12]. D3 vitamininin UVB ve oksidatif DNA hasarından etkilenen cilt hücrelerini koruyucu etkiye sahip olduğu ispatlanmıştır [14]. Ayrıca UV radyasyonu, bazen diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen belirli hastalıkları (raşitizm, sedef hastalığı, egzama, vitiligo) tedavi

etmek için “fototerapi” uygulamaları için yararlıdır [12].

Sağlıklı biyolojik süreçler dışında, güneş ışınları tarafından olumsuz süreçler de meydana gelir. Bu olumsuz reaksiyonlara kısa dalga boylu UV ışınları ve mavi ışık- görünür spektrum içinde nispeten kısa dalga boylu bir parçası yoluyla neden olduğu bilinmektedir [7]. Cilt tarafından absorpsiyon yoluyla cilt yanığı, eritem- döküntü, hiperpigmentasyon, fotoyaşlanma ve sıklıkla ışığa maruz kalmanın cilt kanserlerin oluşabilmektedir, yüksek enerjili fotonu oluşturan bir disiplindir [7,10]. Kliniğe bakıldığında, ışığa duyarlılığın en yoğun güneş ışığı alan bölgelerde olduğu sonucuna varmak mümkündür. Bu bölgeler içerisinde; yüz, boyun, göğsün üst kısmı, ense, sırtın üst kısmı, ön kollar ve elleri sayabiliriz [15,16].

Işığa duyarlılık, ışığın sebep olduğu doku reaksiyonlarının tümünü tanımlamak için kullanılır, ışığa duyarlılaştırıcılar ise fototoksik ajanları ve fotoalerjenleri kapsayan genel bir terimdir [6,16]. Işığa duyarlılık, klinik olarak cildin ışığa bağlı değişikliklere karşı duyarlılığının artması ile meydana gelen tüm cilt reaksiyonlarını temsil eder. Kimyasal açıdan bakılması gerekirse foton emiliminin moleküler sürecini ifade etmektedir [7]. Bir kimyasalın fototoksik veya fotoalerjik özellikler gösterebilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir, bunlardan bir veya birkaçı karşılanması durumunda bileşiğin fototoksikite açısından risk taşıdığını söyleyebiliriz [6].

- Doğal güneş ışığı dalga boyunda emilim göstermesi (290-700 nm),
- UV-görünür ışığın emilmesini sonucunda reaktif bir ürün oluşturması,
- Işığa maruz kalan cilt, göz gibi dokularda mümkün olduğunca dağılması gerekir [6].

UVB (290-320 nm) epidermis tarafından tamamen emilir. UVA (320-400 nm) ve görünür ışık bölgesi (400-700 nm) daha derinlere nüfuz eder ve kılcal damarlara dolayısıyla kan akımına ulaşır [7]. Sistemik bir uygulamada (oral, IV vb.) sadece UVB aralığında absorpsiyon gösteren ve neredeyse hiç UVA aralığında absorpsiyon gerçekleştirilmeyen kimyasalların fototoksikite açısından risk taşımadığını söylemek mümkündür. Topikal bir uygulamada kimyasalın UVB ışınına maruz kalmasıyla fototoksik reaksiyonların görülmesi olasıdır [7]. İntravenöz uygulanan fotokimyasal bir bileşik, cildin dermis tabakasındaki kılcallarda dolaşırken UVA ışınlarına maruz kalması sonucunda fotoreaksiyona girebilmektedir [17]. Işığa duyarlı reaksiyonlar yılın herhangi bir zamanında pencere camlarından da geçerek cilt üzerine etki gösterebilirler. Standart pencere camları UVB radyasyonu filtrelerken UVA radyasyonu filtremez. Bu da bireylerin kapalı bir ortamda bile fototoksik reaksiyonlara maruz kalabileceğini göstermektedir [15].

Fototoksikite (Fotoiritasyon)

Fotoreaktif bir kimyasal bileşene karşı ışık varlığında gelişen akut doku tepkisidir [10]. Işığa maruz kalma ciltte doğrudan hücre hasara ve nekroza sebep olur [16]. Oluşum sürecine bakıldığında ışığa duyarlılaştırıcı bir kimyasal güneşten gelen radyasyon enerjisini emer ve uyarılmış bir moleküle dönüşür. Ardından hücre hasarından sorumlu olan oksijene bağımlı reaksiyonlar meydana gelir. Bu reaksiyonlar lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açar. Hücreler reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz enzimi gibi bazı mekanizmalara sahiptir. Bu koruyucu mekanizmaların yetersiz kalması sonucu DNA’da onarılamaz değişiklikler meydana gelir ve hücre hasarı oluşur [14]. Yapılarında benzen veya heterosiklik halkalar gibi kromofor grupların bulunduğu kimyasalların fototoksikite açısından risk taşıdığı bilinmektedir [10]. Fototoksikitenin yaygın klinik belirtilerinde cilt tahrişi ya da abartılı güneş yanığı semptomları (ağrılı eritem, kaşıntı, ödem gibi) kendini göstermektedir [10-15].

Bir bileşiğin fotoreaktif olarak kabul edilebilmesi için 290 ile 700 nm dalga boyları arasındaki bir fotonu absorbe etmesi gerekmektedir [6]. Bu dalga boyu aralığındaki fotonları absorbe etmeyen kimyasalların fototoksikiteye neden olmadığını söyleyebiliriz [10]. 290 ile 700 nm arasındaki bir dalga boyunda $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ‘den daha büyük bir molar sönme katsayısına (MEC) sahip olmayan bir bileşiğin fototoksikite oluşturacak kadar fotoreaktif bir ürün olduğunu söyleyemeyiz [6]. Fotoaktif veya fotoreaktif kimyasallar UV ışınları ile aktive edildiğinde fototoksikite başlar [10]. Işıkla uyarılan moleküller enerjinin transfer mekanizmalarıyla süperoksit anyonu ve tekli oksijen gibi ROS oluşumuna sebep olabilir. ROS oluşumunun görülmesi fototoksikite varlığını gösterebilir [6]. Bu sitotoksik bileşenler, hücresel lipitlere, proteinlere ve DNA’ya hasar vererek hücre ölümü ve cilt tahrişi meydana gelir [10-16]. Etkilenen bölgelerden alınan biyopsilerde keratinosit nekrozu, ödem, lenfositik ve

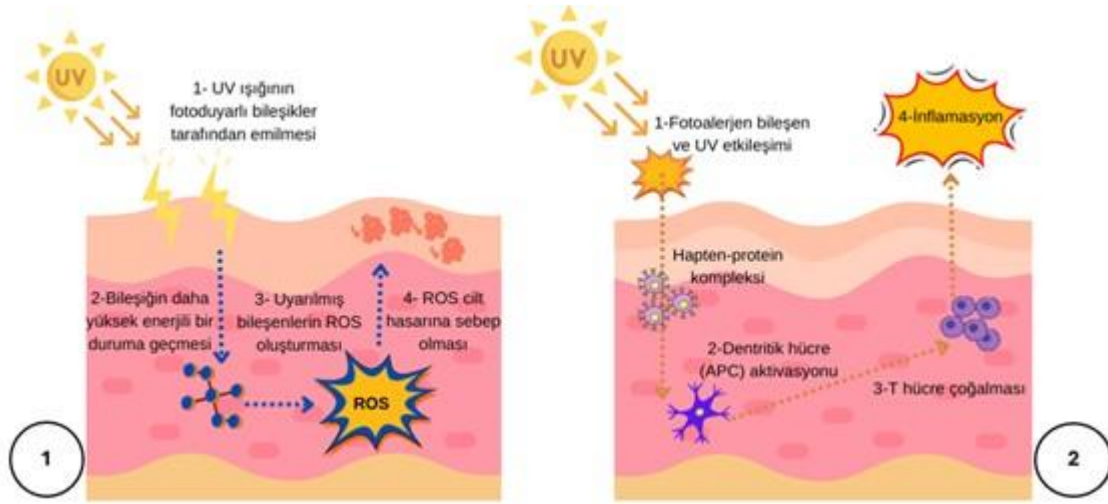
nötrofilik infiltrasyonlar görülür [16].

Fototoksik reaksiyonlar, genellikle 320-450 nm dalga boyu aralıklarında UVA ile ortaya çıkar ve hem insanlarda hem de deney hayvanlarında (domuz, tüysüz fare, sıçan ve tavşan) klinik tablo şeklinde gözlemlenir [18]. İlaça bağlı ışığa duyarlılık üzerinden örnek vermemiz gerekirse, ilaca bağlı fototoksik reaksiyonların klinik belirtileri genellikle güneş ışığına maruziyetin ardından 30 dakika ile 24 saat içerisinde başlar ve kimyasalın türüne göre geçici olabilir veya 4 güne kadar sürebilir [15].

Fotoalerji

Işık varlığında gerçekleşen bir kimyasal reaksiyonun sonucunda meydana gelen ürünlerin oluşmasıyla, o kimyasala karşı gelişen immünolojik reaksiyonları ifade eder [6].

Fotoalerji ya da fotosensitizasyonda ise fototoksiteden farklı olarak foto-haptenleştirilmiş ürünlerin antijen sunan hücreler ya da T hücreleri tarafından tanınması sonucu bağışıklık tepkisi oluşmaktadır [10]. Fotoaktive edilmiş kimyasal cilt proteinleri ile etkileşime girerek hapten adı verilen yapılar oluşturur. Hapten tek başına immünolojik yanıt oluşturmaz ancak proteinle kompleks oluşturduğunda immunojenik hale gelen bir moleküldür. Fotoalerjik reaksiyonlar için kimyasala daha önceden maruz kalmak gerekir ve tekrarlanan maruziyet sonucunda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkmaktadır [15-10]. Fotoalerjinin mekanizması alerjik kontakt dermatitin mekanizmasına benzerdir, ancak ışığa maruziyet sonucu gelişmesiyle farklılık göstermektedir. Klinik olarak fototoksosite ve fotoalerjiyi ayırt etmek zor olabilir [16]. Fototoksitenin fotoalerjiden daha yaygın olduğunu söylemek mümkündür [16]. Fotoalerjik etki gösteren kimyasalların çoğunun fototoksik etkisinin de olduğunu söyleyebiliriz [19].



Şekil 3. Fototoksosite ve fotoalerji oluşum mekanizmaları

Şekil 3'te 1 numaralı görselde fototoksitenin aşamaları gösterilmiştir. İlk aşamada UV ışınının deriye ulaşmasıyla birlikte fotoduyarlı bileşen tarafından emildiği görülmektedir. Ardından bu enerji aktarımıyla birlikte fotoduyarlı bileşen uyarılarak yüksek enerjili bir duruma geçmektedir. Uyarılmış bileşikler ROS (Reactive Oxygen Species-Reaktif Oksijen Türleri) oluşturur. Son olarak da bu bileşikler cilt hasarına sebep olur ve fototoksosite gözlenir. 2 numaralı görselde ise fotoalerji oluşumunun aşamaları gösterilmiştir. Fotoalerjen bileşene UV ışınlarının temasıyla birlikte bir etkileşim meydana gelir. Ardından cilt üzerinde Hapten-Protein kompleksleri oluşur. Bu kompleksler antijen sunucu hücrelerden (Antigen Presenting Cell-APC) dentritik hücrelerin aktivasyonuna sebep olur. Bu aktivasyon ile birlikte bölgede T hücrelerinin çoğalması gerçekleşir ve inflamasyon yanıtı oluşur

Klinik uygulamalar sırasında ilaçların neden olduğu deri döküntüleri, deri karsinom ve melanom sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu yüzden ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının dikkate alınması, mekanizmalarının bilinmesi, bu reaksiyonları ve sonucunda meydana gelecek deri hasarlarını önlemek açısından önemlidir. Birden fazla ilacın bir arada kullanılması fototoksik etkilerin potansiyel

birikimine ve fotoalerjik durumlarda çapraz reaktiviteye sebep olabilmektedir. Topikal ajanlara bakıldığında hem fototoksik hem de fotoalerjik reaksiyonlara sebep olabilmektedirler. Sık görülen topikal ajanlardan olan hidrokortizon, asiklovir, dibukain gibi etken maddelerin fotoalerjik reaksiyonlara sebep olabileceği raporlanmıştır [14]. Tablo 3'te fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonlar arasındaki farklara yer verilmiştir.

Tablo 3. Fototoksisite ve fotoalerjik reaksiyonlar arasındaki farklar [11-14]

Özellikler	Fototoksisite	Fotoalerji
Görülme sıklığı (insidans)	Yüksek	Düşük
Hassaslaştırma	Yok	Var
Başlangıç zamanı	Birkaç dakika-saat	>24 saat
Patofizyoloji	Doğrudan hücre hasarı, DNA hasarı, Reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumu, Singlet oksijen bileşiklerinin oluşumu	Antijen sunucu hücreler veya T hücreleri aracılı inflamatuvar yanıt
En sık görülen klinik tablolar	Aşırı güneş yanığı, cilt tahrişi, ağrılı eritem, kaşıntı, ödem	Dermatit, kızarıklık, kaşıntı, döküntü, kabarcık
Doza bağımlılık	+	+/-
Histolojik özellikler	Hücre nekrozu	Dermal lenfositik infiltrasyon
Çapraz reaksiyon	Yok	Genellikle var
Teşhis	Klinik ve fototestler	Klinik ve foto-yama testler

Fototoksisitenin, fotodinamik (oksijene bağlı) veya fotodinamik olmayan (oksijenden bağımsız) reaksiyonlar sonucu 2 farklı yolak ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Fotodinamik reaksiyonlarda, dolaylı olarak enerji yüklenmiş molekül çevresindeki oksijen bileşikleriyle etkileşerek enerji transferine sebep olur ve ROS oluşumuna neden olur. Oluşan tekli oksijen ve süperoksit anyonları nükleik asitler, membranlar, lipitler ve proteinler gibi hücre bileşenlerine zarar vererek fototoksisiteye sebep olur ve ciltte hasara neden olur [10]. Fotodinamik olmayan reaksiyonlarda ise doğrudan fotoreaktif kimyasalın UV ışımına maruz kalmasıyla enerji yüklü bir molekül meydana gelir. Doğrudan yolda bu durum endojen moleküllerin foto bağlanmasıyla sonuçlanır, bu moleküller DNA sarmalına interkalasyon yapar ve fototoksisite ortaya çıkar [10-20]. Fototoksisite reaksiyonlarının muhtemel yolakları Şekil 4'te verilmiştir.

Fototoksisitede Kullanılan Testler ve Alternatifleri

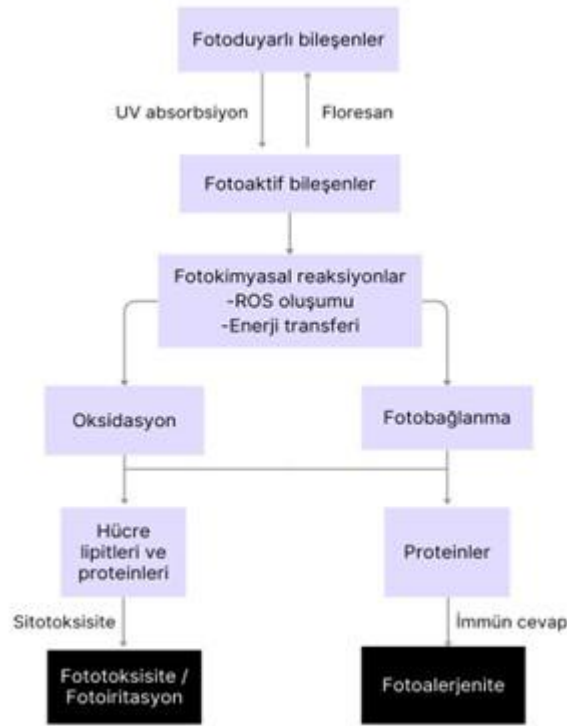
2009 yılında Avrupa Birliği tarafından kozmetik ürünlerde, *in vivo* hayvan deneylerinin yasaklanmasından sonra toksikolojide yer alan 3R kuralı (iyileştirme, hayvan sayısını azaltma, yerine koyma) etkisini yitirip sadece yerine koyma ilkesi ile *ex vivo* ve *in vitro* yöntemler uygulanmaya başlanmıştır [11].

In Vivo Testler

Kobay, sıçan, fare ve tavşan fototoksisite *in vivo* hayvan deneylerinde yaygın olarak kullanılır [11]. Ancak 11 Mart 2013 itibarıyla, Avrupa Birliği'nde hayvanlar üzerinde denenen her tür kozmetik ve kişisel bakım ürününün satışını yasaklanmasına bağlı olarak *in vivo* testler tercih edilmemektedir.

In Vitro Testler

In vitro fototoksisite değerlendirmesinde yöntem prosedürleri ve ayrıntılar OECD tarafından 2023 yılında yayımlanan "Test Guideline No. 498 In vitro Phototoxicity: Reconstructed Human Epidermis Phototoxicity Test Method" da yer verilmiştir.



Şekil 4. Fototoksosite reaksiyonlarının muhtemel yolları [21]

3T3 Nötral Kırmızı Gerilim Testi (3T3 Neutral Red Uptake- 3T3 NRU)

OECD tarafından resmi olarak onaylanmış ve 13 Nisan 2004'te OECD TG432 olarak yayınlanmıştır [10]. Hücre canlılığının, hücreler test kimyasalına maruz bırakıldıktan sonra UV/ VIS ışın varlığı ve yokluğunda kıyaslanması ve hücre canlılığının ışın varlığındaki nispi azalmanın belirlenerek, test kimyasalının fototoksik potansiyelini tespit edilmesine olanak sağlayan bir testtir. Bu testte pozitif olarak tanımlanan kimyasallar, topikal veya sistemik uygulamayı, cilde ve/veya gözlerle dağılımını takiben *in vivo* fototoksik olabilir [22].

Canlı hücrelere nötral kırmızı boyasının intraselüler ortama alınıp lizozomlarda birikmesi ve hücrenin belirlenen madde ve ışına maruz bırakılması sonucu nötral kırmızı boyasının hücreye alım derişimine bağlı azalması sitotoksosite için belirleyici durumdur. Belirlenen maddenin fototoksosite potansiyeli hesaplanırken radyasyon varlığında (UV+) ve yokluğunda (UV-) doz cevap eğrisi kullanılır. "Fotoiritasyon Faktörü (PIF)" veya "Ortalama Foto Etkisi (MPE)" hesaplanır [11]. IC₅₀ değeri, hücre canlılığını %50 oranında düşüren konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır.

$$\text{Fotoiritasyon Faktörü (PIF)} = \text{IC}_{50} (\text{UV-}) / \text{IC}_{50} (\text{UV+})$$

Ortalama Foto Etkisi (MPE), tam konsantrasyon yanıt eğrilerinin karşılaştırılmasına dayanır. Temsili bir Foto Etki değerleri kümesindeki ağırlıklı ortalama olarak tanımlanır [22]. Belirlenen kimyasalda PIF <2 veya bir MPE <0.1 "fototoksik olmadığını", PIF > 2 ve <5 veya bir MPE > 0.1 ve <0.15 "muhtemel fototoksik". PIF > 5 veya bir MPE > 0.15 ise "fototoksik" olarak OECD kılavuzunda belirtilmiştir [22].

3T3 NRU testinin sınırlamaları vardır: Fototoksosite dışındaki advers etkileri tahmin etmekte yetersizdir ve fototoksik etki gücünün değerlendirilmesi için kesinlik sağlamaz [10].

European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) validasyon çalışmalarında bu testin, %93 hassaslık ve %84 özgünlükte olduğu belirtilmiştir. Düşük konsantrasyonlarda (0.01–10

lg/ml) bile, fototoksik potansiyel tahmini için yüksek hassasiyete sahip tek tabakalı hücre bazlı bir yöntem olan 3T3 NRU testinden elde edilen negatif sonuç, akut ışığa güvenliğinin saptanması için tek başına yeterli bir göstergedir. Bununla birlikte, bu testte pozitif bir sonuç elde edilirse, maddenin fototoksik potansiyeli, *in vivo* bir fototoksik etki üretme gereksinimi olan cilt penetrasyonunu dikkate aldığından 3 boyutlu cilt modelleri kullanılarak daha fazla incelenmesi gerekebilir [6,23].

Nishida ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çalışmada, 3T3 NRU testinin sonuçları *in vivo* deneylerle uyumlu bulunmuştur ancak fotoreaktif olaylar her zaman fototoksik reaksiyonlara neden olmayacağı için fotogüvenlik değerlendirmesi için fotobiyokimyasal reaksiyonlara dayalı diğer *in vitro* fototoksikite testlerine ihtiyaç olduğu ve bu nedenle 3T3 NRU testi, fotoreaktif bileşenlerin fototoksik riskini tahmin etmek için bir takip değerlendirmesi olarak faydalı olacağı vurgulanmıştır [24].

Eritrosit Hemoliz Testi

Eritrositler kolayca izole edilebilir, çekirdek ve DNA içermeyen hücre tipleridir. Bu test protokolü, fotohemoliz ve methemoglobin (met-Hb) oluşumu olmak üzere iki sonuç noktasının birleştirir. Bu sonuç noktaları, hemoglobin spektrumunun optik yoğunluğundaki değişikliklerin sırasıyla 525 nm ve 630 nm'de ölçülmesiyle belirlenir [25]. Bu yöntem test kimyasallarının fototoksik potansiyelini değerlendirmek için kullanılır [11].

In Vitro İnsan 3 Boyutlu Epidermis Modeli

In vitro testlere ek olarak normal insan keratinositlerinden "3 boyutlu (3D) Yeniden Yapılandırılmış İnsan Epidermis Modelleri (RhE)" oluşturulmuştur. Temel olarak bu testin prensibi 3T3 NRU testine benzerdir, UV/VIS ışın varlığı ve yokluğu arasındaki doku canlılığı farkının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte, 3D epidermis modelinde, suda çözünmeyen malzemeler test edilebilir ve epidermal tabakadaki primer keratinositlerde metabolik aktivasyon gerektiren maddelerin tespitine de olanak sağlayan metabolik kapasiteye sahiptir [10]. Bu modeller genellikle Stratum corneum tabakasını içerir. EpiDerm, SkinEthic ve EpiSkin 3D doku modelleri *in vitro* fototoksikite testlerinde kullanılmaktadır [11].

In Chemico Testler

Fototoksikiteyi değerlendirmek için hüresiz test tüpü (Cell-free test-tube) yöntemleri, yani *in chemico* yöntemler de araştırılmış ve ışık absorbansı ve kimyasalların fotostabilitesi göz önünde tutularak farklı yöntemler geliştirilmiştir. Fotoreaksiyon sırasında, ROS salınması kullanılarak, bir kimyasalın fototoksik potansiyeli *in chemico* yöntemlerle değerlendirilebilir. Canlı hücre ve doku gerektirmeyen ve plazmid ile fototoksikitenin araştırıldığı *in chemico* bir yöntemde, plazmid tampon içinde çözülür ve test maddeleri ile karıştırılır. Karışım UV ışığına maruz bırakıldıktan sonra numuneler elektroforeze tabi tutulur, DNA ipliklerinde kopma veya kırılma, floresan bazlı ölçüm cihazları kullanılarak tayin edilir. UV ışığına maruziyet sonucu oluşan ROS'ların, DNA ipliklerinde yol açacağı kırılma, kopma gibi durumlar, kimyasal maddenin fototoksikitesi hakkında tehlike tanımlaması yapmaya olanak sağlar ancak fototoksik potansiyelin değerlendirilmesi için kullanılmaz. Test kimyasalının dozu da burada önemli bir parametredir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin metabolik aktivasyon kapasitesinin olmaması, suda çözünmeyen malzemelerin (yağlar, katılar, jeller, formüle edilmiş ürünler) uygulanamazlığı ve fotojenotoksikite, fotoalerji (ışığa duyarlılık) veya fotokarsinogenisiteyi tahmin edememe gibi sınırlamaları vardır [10].

In Siliko Testler

In siliko yöntemlerinin uygulanmasına yönelik stratejiler gelişmeye devam etmektedir. Harrison ve ark., *in vitro* fototoksikiteyi modellemek için çeşitli *in siliko* teknolojilerinin birleştirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Özellikle ilaçlar için yapılan bu çalışmada, ruhsat almış olan ilaçların fototoksik etkileri hakkında, halka açık raporlardan topladıkları insan veri kümesinden, fototoksikite için bir dizi ayrıcalıklı yapısal parça / model, yani fototoksikoforlar tanımlanmış ve potansiyel fototoksikite

hakkında farklı hipotezler oluşturmuşlardır. Son zamanlarda, makine öğrenimi teknolojisi ile, organik bileşiklerin fotoreaktif potansiyelinin araştırıldığı çalışmalara rastlanmaktadır. Ancak, *in siliko* yöntemler fototoksisteyi tahmin etmede hala çok eksiktirler, çünkü mevcut yaklaşımlar, kimyasala maruz kalan dokulara ışığın dağılımını hesaplayamamaktadır. Fotoaktivasyon, yalnızca yapısal özelliklerin ışık fotonlarıyla etkileşimi tarafından yönlendirilir ve *in siliko* araçlarda bu olayı modellemek için makul bir girişimde bulunsa da, fotoaktivasyon, fototoksistenin kilit bir belirleyicisidir ve bu yöntemlerle tahmin etmek oldukça zordur [7].

Fotogüvenlik Değerlendirme Testleri

Bir farmasötik maddenin fotogüvenlik değerlendirmesi, fotokimyasal özelliklerin, klinik olmayan çalışmalardan elde edilen verilerin ve insan güvenliği bilgilerinin değerlendirilmesini içerebilen entegre bir süreçtir. Fotogüvenlik değerlendirme, insanlarda olumsuz olayları önlemek için, riski en aza indigeme önlemlerinin alınıp alınmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır [6]. Aşağıda yer alan Tablo 4'te fototoksiste/fotoirritan, fotoalerji ve fotogenotoksiste odaklı yapılan fotogüvenlik testleri verilmiştir.

Tablo 4. Fotogüvenlik değerlendirme testleri [21]

Fototoksiste/Fotoirritan	Fotoalerji	Fotogenotoksiste
Foto-yama testi	Domuz-deri modeli	Foto Ames testi
Foto-bazofil-histamin salım testleri	Foto-h-CLAT	Foto kromozomal sapma testi
Fotohemoliz modeli	Lokal lenf nodu analizi	Foto komet analizi
İnsan yeniden yapılandırılmış epidermis modeli		Kılcal jel-elektroforetik DNA-fotosel bırakma analizi
3T3 NRU fototoksiste testi		DNA-bağlama analizi
Bacillus subtilis'te oksijen tüketimi		IBP analizi
Maya büyüme inhibisyon analizi		

Fototoksik ve Fotoalerjen Özelliği İncelenmiş Bazı Koku Bileşenleri ve Malzemeleri

Kozmetik ve kişisel bakım ürünleri, farmasötik ürünler, ev temizlik ürünlerinin bileşenlerinde sıklıkla yer alan bazı koku bileşenlerinin ve malzemeleri ile ilgili yapılan güvenlik değerlendirme çalışmaları aşağıda özetlenmiş ve sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

Öjenol: Api ve arkadaşlarının 2016 ve 2022 yıllarında yaptığı iki farklı güvenlik değerlendirme sonucunda öjenolün fototoksiste ve fotoalerji açısından tehlike yaratmadığı sonucuna varılmıştır. UV/VIS absorpsiyon spektrumları 290-700 nm arasında az miktarda absorpsiyon yaptığı ancak bunun fototoksiste ve fotoalerji açısından endişe verici kriterlerin altında olduğu görülmüştür [26,27].

Hidroksisitronelal: Api ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı güvenlik değerlendirmelerinin sonucunda hidroksisitronelal isimli koku bileşeninin fototoksik ve fotoalerjenik etkilerinin olması beklenmediği sonucuna varılmıştır. UV/VIS spektrumlarında 290-700 nm arasında absorpsiyonun olmadığı gözlenmiştir [28].

Lavanta Uçucu Yağı: Infante ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada lavanta uçucu yağının 3T3 NRU testleriyle güvenlik değerlendirilmesi yapılmış ve fototoksik etki göstermediği sonucuna varılmıştır [23].

Geraniol: Lapczynski ve arkadaşlarının 2008 yılında ve Api ve arkadaşlarının 2022 yılında geraniol koku bileşeni üzerinde yaptıkları çalışmalarda bileşiğin fototoksiste ve fotoalerji açısından endişe yaratmadığı sonucuna varılmıştır [29-30].

İzoöjenol: Api ve arkadaşlarının 2016 yılında izoöjenol bileşiği için yaptığı güvenlik değerlendirmesinde bileşiğin belirli bir konsantrasyona kadar fototoksiste ve fotoalerji açısından risk yaratmadığı sonucuna varılmıştır. UV spektrumlarına bakıldığında 290-700 nm arasında bir miktar

absorbans göstermiştir. Ancak %5'e kadar konsantrasyonda kullanılan izoöjenolün insanlarda fototoksiste/fotoalerji açısından risk yaratması beklenmemektedir [31].

α -Amilsinnamaldehit: Api ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı güvenlilik değerlendirmesine göre α -amilsinnamaldehit fototoksiste ve fotoalerji açısından endişe yaratmadığı sonucuna varılmıştır. UV absorpsiyon spektrumunda 290-700 nm bölgesinde UV ışığını emdiği gözlenmiştir. Ancak kobay testlerinde fototoksik ve fotoalerjik etki gözlenmemiştir [32].

Sinnamaldehit: Bickers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sinnamaldehit ve sinamik asit 290–400nm UV aralığında emildiğinden, farelerde ve domuzlarda hafif tahrişe neden olduğu, sinnamaldehitin fototoksik veya fotoalerjik potansiyel göstermediğini ancak dermal yolla düşük bir toksiste sırasına sahip olduğu belirtilmiştir [33].

Sinnamil Alkol: Yapılan fotohemoliz ve Candida utilis maya *in vitro* testlerde sinnamil alkolün fototoksik etkileri görüldüğü ve tavşanlarda sinamil alkolün tahrişe neden olduğu gözlenmiştir. Hashimoto ve ark. dermatitli hastalar üzerinde 1990 yılında yaptığı çalışmada ise fotoalerjik etki gözlenmemiştir. Ancak Addo ve ark. (1982) ve Schauder ve Pippen (1997) raporladığı iki farklı çalışmada seyrek de olsa fotoalerjik reaksiyonlar bildirilmiştir [33].

Sinnamik Asit: Bickers ve ark. (2005) yaptığı çalışmada sinnamik asidin fototoksik veya fotoalerjik potansiyel göstermediğini ve %20'ye varan konsantrasyonda sinnamik asitin fotoalerjiyi gösteren cilt değişikliklerine neden olmadığını belirtmiştir [33].

Citrus sp./Limon Yağı: Citrus yağlarının, bir furan halkasına bağlı kumarin temel yapısına sahip doğal bitki bileşenlerinin bir ailesi olan fotoaktif furokumarinleri (psoralenler) içerdiğinden fototoksik reaksiyonlar ürettiği bilinmektedir [34]. Citrus esansiyel yağlarının *in vitro* çalışmalarda fototoksik özellikleri bulunmuştur. Turunçgillerin fototoksik aktivitesi öncelikle bitkide bol miktarda bulunan selinen, pinen, limonen, sabinen ve mircene atfedilir [35].

Vanilya: RIFM veritabanında vanilya türlerinin fototoksik veya fotoalerjen olmadığı belirtilmiştir [36]. Ayrıca *In vitro* 3T3 NRU testinde Vanilla Tahitensis meyve ekstreği fototoksik olmadığı bulunmuştur [37].

Mentol: RIFM veri tabanında mentol türlerinin fototoksik veya fotoalerjen olmadığı belirtilmiştir [38]. Ayrıca çeşitli nane türlerinde yapılan *in vitro* testlerde ise nanenin fototoksik etkisinin olmadığı gözlenmiştir [39].

Meşe Likeni: Hem UVA hem UVB ışığa maruz bırakılan *in vitro* fotohemoliz deneylerde fototoksik etkiler göstermiştir. Amerika'da 1979 yılında kanarya otuna hassasiyeti olan hastada meşe likenine bağlı fototoksiste olduğu foto-yama test ile belirlenmiştir [19,40].

Sandal Ağacı Yağı: *In vitro* testlerde sandal ağacının fotohemolizi indüklediği ve fototoksik etkilerinin olmadığı ortaya konmuştur [19].

Ylang-Ylang Yağı: Placzek tarafından yapılan çalışmada ylang-ylang yağının fotohemolizi indüklediği bulunmuştur. Ylang-Ylang yağının tüysüz farelerin sırtına seyreltilmeden uygulandığında tahriş edici olmadığı ve Ylang-Ylang yağına yanıt olarak fototoksik etkilerin bulunmadığını bildirilmiştir [19,41].

Bergamot Yağı: Kejlova ve arkadaşlarının 2007 yılında dört farklı çeşit bergamot ile yaptığı 3T3 NRU testinde en yüksek konsantrasyona kadar herhangi bir fototoksiste tespit edilmemiştir [42]. Ancak yapılan foto-yama testlerinde bergamotun bileşenlerinden bergapten ve oksipsöralenin hassasiyete neden olduğu tespit edilmiştir [43]. Türkiye'de ruhsatlanan bergamot yağında bergapten içeren ürünlerin kullanım talimatında (KT) "UV ışığına (doğal ve suni güneş ışığına) duyarlılığı artırılabilir." ibaresi eklenmesi zorunludur [44].

6-Metil Kumarin: 6-Metil kumarin, fotoalerjik ilaçlar ve kimyasallar listesinde yer alır. 6-metil kumarinin fotohemolizi indüklediği ve fototoksik olmadığı, ancak Candida kullanılarak yapılan bir testte UVA kaynaklı 6-metil kumarine bağlı fototoksistenin gösterildiğini bulunmuştur. Ayrıca foto-yama testi, 6-metil kumarine karşı fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonları ortaya çıkarmıştır [19].

Hidroksiüzohekzil- 3-siklohekzan karboksaldehit: Parfümlerde sentetik koku verici olarak "Lylal" ismi ile sıklıkla yer almış olan bu maddenin temas alerjiye neden olması nedeniyle kozmetik

ürünlerin içeriğinde yer alması yasaklanmıştır [45]. Lyralin fotoalerjen ve fototoksik etkisini gösteren araştırmalar mevcuttur [46,47].

Peru Balsamı: Peru balsamının fotoalerjik ve fototoksik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, fototoksik etki göstermediği ancak fotoalerjen olabileceği bulunmuştur [46].

Koku Karışımı: Koku Karışımının fotoalerjik ve fototoksik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, fototoksik etki göstermediği ancak fotoalerjen olabileceği bulunmuştur [46].

Tablo 5. Sıklıkla kullanılan koku bileşenleri ve malzemelerinin deneysel ve epidemiyolojik olarak fototoksik ve fotoalerjik etkileri

Koku Maddeleri	Fototoksosite		Fotoalerji	
	<i>In vitro / In vivo</i> çalışmalar	Kaynaklar	<i>In vitro / In vivo</i> çalışmalar	Kaynaklar
Öjenol	Negatif	[26,27]	Negatif	[26,27]
Hidroksisitronelal	Negatif	[28]	Negatif	[28]
Lavanta uçucu yağı	Negatif	[23]		
Geraniol	Negatif	[29,30]	Negatif	[29,30]
İsoeugenol	Negatif	[31]	Negatif	[31]
α -amilsinnamaldehit	Negatif	[32]	Negatif	[32]
Sinnamaldehit	Negatif	[33]	Negatif	[33]
Sinnamil alkol	Negatif	[33]	Negatif	[33]
Sinnamik asit	Negatif	[33]	Negatif	[33]
Citrus sp./Limon yağı	Pozitif	[34,35]	Negatif	[34,35]
Vanilya	Negatif	[36,37]	Negatif	[36,37]
Mentol	Negatif	[38,39]	Negatif	[38,39]
Meşe likeni	Pozitif	[19,40]	Pozitif	[19,40]
Sandal ağacı yağı	Negatif	[19]	Negatif	[19]
Ylang-Ylang yağı	Negatif	[19,41]	Negatif	[19,41]
Bergamot yağı	Negatif	[42-44]	Negatif	[42-44]
6-Metil kumarin	Pozitif	[19]	Pozitif	[19]
Hidroksiizohexzil- 3-sikloheksan karboksaldehit	Pozitif	[46,47]	Pozitif	[46,47]
Peru balsamı	Negatif	[46]	Pozitif	[46]
Koku karışımı	Negatif	[46]	Pozitif	[46]

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu derlemede koku bileşenlerinin risk değerlendirme prosesleri, güneş ışığına maruziyet sonucu meydana gelen fototoksosite ve fotoalerji reaksiyonları ve mekanizmaları, bu olumsuz reaksiyonları değerlendirmek için kullanılan test metodlarının özetlenmesi, ayrıca daha spesifik olarak kozmetik formülasyonlarda sıklıkla yer alan bazı koku bileşenlerinin güvenilirlik değerlendirmelerinin fototoksosite ve fotoalerji açısından incelenmesi amaçlanmıştır. Fototoksosite ve fotoalerji reaksiyonlar birbirinden çok farklı mekanizmalar ile ortaya çıkar, fototoksosite, hücre canlılığındaki kayıp iken, fotoalerji inflamasyon yanıt ile birlikte seyrederek. Her iki reaksiyonda da kimyasal madde maruziyet miktarı başlangıç için önemli iken, fotoalerji reaksiyonları kişilerin duyarlanması gerçekleştikten sonra dozdan bağımsız olarak görülür.

Koku bileşenlerini içeren ürün çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda özellikle farklı ürün türleri ile maruziyetin değişeceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 60 kg'lık bir bireyin kozmetik

ürünlerdeki belirli bir koku bileşenine maruziyetinin (potansiyel sistemik maruz kalma) hesaplanması sonucunda kg başına düşen maruziyet miktarlarının en yüksek olduğu üründen en düşük olduğu ürüne göre sıralanması; eau de toilette, koku kremi, vücut losyonu, terlemeyi önleyici ürünler, yüz kremi, saç spreyi, sabun, duş jeli, şampuan, diğer durulanan banyo ürünleri şeklindedir [48].

Lokal cilt reaksiyonlarının analizi için, özellikle üründe kullanılacak koku kimyasalına ait maksimum konsantrasyon bilgisinin yer alması gerekir ve en çok maruz kalınan parfüm, koku kremi gibi preparatlar, genel olarak alkol bazlı ve cildin küçük bölgelerine uygulanan ürünler oldukları için belirtilen maksimum konsantrasyon, iritasyon, alerji, fototoksosite ve fotoalerji bakımından değerlendirilir. Sistemik dolaşım açısından ise, feniletıl alkol, kumarin gibi bazı koku bileşenlerinin deriden emilimi oldukça önemlidir. Bileşiğin lipofilitesini belirten oktanol-su dağılım katsayısının 1,3-2.0 aralığında olması insan derisinden transdermal emiliminin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Benzil asetat, kumarin gibi bazı bileşenlerin ise ciltte metabolize olduğu bilinmektedir. Bu metabolizasyon sonucunda emilen kimyasalların biyolojik aktivitesinde değişiklik gözlenebilmekte ve çeşitli lokal etkilere de sebep olabilmektedir [49,50].

Bu derlemede özellikle kozmetik ve kişisel bakım ürünleri, farmasötik ürünler, ev temizlik ürünlerinin bileşenlerinde sıklıkla yer alan bazı koku bileşenlerinin ve malzemeleri ile ilgili yapılan güvenilirlik değerlendirme çalışmaları derlenmiştir. Seçilen koku bileşenlerinden, meşe likeni, 6-metil kumarin ve hidroksiizohexzil- 3-sikloheksan karboksaldehit hem fototoksositeye hem de fotoiritasyona neden olurken, citrus türleri/Limon yağı içerdiği selinen, pinen, limonen, sabinen ve mirsene gibi kimyasallar nedeniyle fototoksositeye, koku karışımı ve peru balsamının sadece fotoalerjiye neden olabileceği yapılan literatür araştırmaları ile tespit edilmiştir. Meşe likeni özellikle parfümeride sıklıkla tercih edilir, popüler parfümlerin %87'sinde bulunur [19], 6-metil kumarin ise, tatlı vanilya kokusuna sahip kumarin yapısında bir koku bileşenidir, IFRA'nın raporunda kozmetiklerde koku maddesi olarak kullanımı özellikle fotosensitizasyon riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Hidroksiisohexsil 3-sikloheksen karboksaldehit son yirmi yıldır alerji nedeniyle en çok rapor edilen koku kimyasalı olmuştur ve Ağustos 2021'den itibaren kozmetik ürünlerinde yasaklanmıştır [51]. Limon yağı, gıda endüstrisinde, aromaterapi, kozmetik ürünler, parfüm yapımı ve cilt bakım ürünlerinde özellikle antibakteriyel özellikleri nedeniyle sıklıkla kullanılır. Ancak bu ürünler kullanıldığında güneşe maruz kalınmaması olası fototoksik etkiler nedeniyle önem taşımaktadır. Koku karışımı özellikle bireylerin kokulara karşı alerji gösterip göstermediğini anlamak için klinikte uygulanan yama testinde yer alır, karışımın alerjik temas dermatiti yanında ayrıca fotoalerjiye neden olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Peru balsamı, hem koku vermek hem de antiseptik özelliğinden dolayı birçok üründe yer almıştır. Ancak çapraz alerjik reaksiyon riski ham peru balsamının koku vermek amacıyla kullanımı yasaklanmıştır, distilat ve ekstre halinde kullanımına izin verilmektedir. Alerji potansiyelinin yanında yapılan araştırmalar fotoalerji potansiyelini de ortaya koymuştur.

Özellikle doğal bileşiklerin masum olduğu ile ilgili önyargının, fototoksosite ve fotoalerji oluşturma potansiyelleri dikkate alındığında doğruyu yansıtmadığı yapılan literatür araştırmaları ile ortaya konmuştur. Fototoksosite ve fotoalerji hayat kalitesini olumsuz etkileyen iki önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Koku bileşenlerinin fototoksik ve fotoalerjen özellikleri ile ilgili çalışmaların artırılması hem tüketici hem de ürün güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır. Fototoksik ve fotoalerjenik özelliklerin belirlenmesine yönelik araştırmalar, ürünlerin güvenli ve yüksek kalitede olmasını sağlar. Fototoksik ve fotoalerjenik bileşenlerin önceden tespit edilmesi, üretim süreçlerinde ve ürün geliştirme aşamalarında önemli bir adımdır. Bu tip bileşenler hakkında bilgi sahibi olmak, tüketicilerin bilinçli seçimler yapmasına yardımcı olur, bu da cilt sağlığını korumak için bilinçli ürün seçimine olanak sağlar.

YAZAR KATKILARI

Kavram: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Tasarım: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Denetim: G.D., İ.Ö.; Ö.C.Ü., Kaynaklar: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Analiz ve/veya

Yorumlama: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Literatür Taraması: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Makalenin Yazılması: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Kritik İnceleme: G.D., İ.Ö., Ö.C.Ü.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Api, A.M., Belsito, D., Bruze, M., Cadby, P., Calow, P., Dagli, M.L., Dekant, W., Ellis, G., Fryer, A.D., Fukayama, M., Griem, P., Hickey, C., Kromidas, L., Lalko, J.F., Liebler, D.C., Miyachi, Y., Politano, V. T., Renskers, K., Ritacco, G., Salvito, D., Schultz, T.W., Sipes, I.G., Smith, B., Vitale, D., Wilcox, D.K. (2015). Criteria for the Research Institute for Fragrance Materials, Inc. (RIFM) safety evaluation process for fragrance ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 82(S), 1-19. [CrossRef]
2. Scientific Committee on Consumer Safety. (2012). Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. *Scientific Committee on Consumer Safety*, 1459(11), 2-334. Retrieved December 9, 2024, from https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
3. Bickers, D.R., Calow, P., Greim, H.A., Hanifin, J.M., Rogers, A.E., Saurat, J.H., Sipes, I.G., Smith, R.L., Tagami, H. (2003). The safety assessment of fragrance materials. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 218-273. [CrossRef]
4. ECHA (European Chemicals Agency) Web site. (2024). From <https://echa.europa.eu/support/substance-identification/what-is-a-substance>. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
5. Api, A.M., Belsito, D., Biserta, S., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G.A., Buschmann, J., Cancellieri, M. A., Dagli, M.L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A.D., Gadhia, S., Jones, L., Joshi, K., Lapczynski, A., Lavelle, M., Liebler, D.C., Tsang, S. (2021). RIFM low-exposure fragrance ingredients safety assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 149, 111981. [CrossRef]
6. CDER, FDA. (2015). International Conference on Harmonisation; S10 Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals; guidance for industry; availability. *Notice. Federal Register*, 80(17), 4282-4283.
7. Harrison, T.J., Chen, X., Yasoshima, K., Bauer, D. (2023). Phototoxicity-medicinal chemistry strategies for risk mitigation in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(14), 9345-9362. [CrossRef]
8. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2021). Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 3.0 Amaç. *Gastronomía Ecuatoriana y Turismo Local.*, 1(69), 5-24. Retrieved August 13, 2024, from <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/>. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
9. Kroes, R., Kleiner, J., Renwick, A. (2005). The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicological Sciences*, 86(2), 226-230. [CrossRef]
10. Kim, K., Park, H., Lim, K.M. (2015). Phototoxicity: Its mechanism and animal alternative test methods. *Toxicological Research*, 31(2), 97-104. [CrossRef]
11. Köse, Ö., Erkekoğlu, P., Sabuncuoğlu, S., Koçer-Gümüşel, B. (2017). Kozmetik ürünlerin fototoksik etkileri: Mekanizması ve alternatif test metotları. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(2), 202-210. [CrossRef]
12. Food and Drug Administration Web site. (2020). From <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/tanning/ultraviolet-uv-radiation>. Erişim Tarihi: 30 Mayıs 2024.
13. Maibach, H.I., Marzulli, F.N. (1986). Photoirritation (Phototoxicity) from topical agents. *Dermatologic Clinics*, 4(2), 217-222. [CrossRef]
14. Lozzi, F., Di Raimondo, C., Lanna, C., Diluvio, L., Mazzilli, S., Garofalo, V., Dika, E., Dellambra, E., Coniglione, F., Bianchi, L., Campione, E. (2020). Latest evidence regarding the effects of photosensitive drugs on the skin: Pathogenetic mechanisms and clinical manifestations. *Pharmaceutics*, 12(11), 1-17. [CrossRef]
15. Di Bartolomeo, L., Irrera, N., Campo, G.M., Borgia, F., Motolese, A., Vaccaro, F., Squadrito, F., Altavilla, D., Condorelli, A.G., Motolese, A., Vaccaro, M. (2022). Drug-induced photosensitivity: Clinical types of phototoxicity and photoallergy and pathogenetic mechanisms. *Frontiers in Allergy*, 3(June), 1-8. [CrossRef]
16. Guan, L.L., Lim, H.W., Mohammad, T.F. (2022). Recognizing photoallergy, phototoxicity, and immune-mediated photodermatoses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(4), 1206-1209. [CrossRef]
17. Tønnesen, H.H. (2001). Formulation and stability testing of photolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 225(1-2), 1-14. [CrossRef]

18. Tenenbaum, S., DiNardo, J., Morris, W.E., Wolf, B.A., Schnetzinger, R.W. (1984). A quantitative in vitro assay for the evaluation of phototoxic potential of topically applied materials. *Cell Biology and Toxicology*, 1(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Placzek, M., Frömel, W., Eberlein, B., Gilbertz, K., Przybilla, B. (2007). Evaluation of phototoxic properties of fragrances. *Acta Dermato-Venereologica*, 87(4), 312-316. [\[CrossRef\]](#)
20. Epstein, J.H. (1999). Phototoxicity and photoallergy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 18(4), 274-284. [\[CrossRef\]](#)
21. Seto, Y., Hosoi, K., Takagi, H., Nakamura, K., Kojima, H., Yamada, S., Onoue, S. (2012). Exploratory and regulatory assessments on photosafety of new drug entities. *Current Drug Safety*, 7(2), 140-148. [\[CrossRef\]](#)
22. OECD. (2019). Test Guideline No. 432 In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test. Retrieved May 13, 2024, from <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2019/06/>. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
23. Infante, V.H.P., Maia Campos, P.M.B.G., Gaspar, L.R., Darvin, M.E., Schleusener, J., Rangel, K.C., Meinke, M.C., Lademann, J. (2022). Safety and efficacy of combined essential oils for the skin barrier properties: *In vitro*, *ex vivo* and clinical studies. *International Journal of Cosmetic Science*, 44(1), 118-130. [\[CrossRef\]](#)
24. Nishida, H., Hirota, M., Seto, Y., Suzuki, G., Kato, M., Kitagaki, M., Sugiyama, M., Kouzuki, H., Onoue, S. (2015). Non-animal photosafety screening for complex cosmetic ingredients with photochemical and photobiochemical assessment tools. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 72(3), 578-585. [\[CrossRef\]](#)
25. Pape, W.J., Maurer, T., Pfannenbecker, U., Steiling, W. (2001). The red blood cell phototoxicity test (photohaemolysis and haemoglobin oxidation): EU/COLIPA validation programme on phototoxicity (Phase II). *ATLA. Alternatives to Laboratory Animals*, 29(2), 145-162. [\[CrossRef\]](#)
26. Api, A.M., Belsito, D., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G.A., Buschmann, J., Cancellieri, M.A., Dagli, M. L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A.D., Jones, L., Joshi, K., Kumar, M., Lapczynski, A., Lavelle, M., Lee, I., Liebler, D.C., Tokura, Y. (2022). Update to RIFM fragrance ingredient safety assessment, eugenol, CAS Registry Number 97-53-0. *Food and Chemical Toxicology*, 163(April), 113027. [\[CrossRef\]](#)
27. Api, A.M., Belsito, D., Bhatia, S., Bruze, M., Calow, P., Dagli, M.L., Dekant, W., Fryer, A.D., Kromidas, L., La Cava, S., Lalko, J.F., Lapczynski, A., Liebler, D.C., Miyachi, Y., Politano, V.T., Ritacco, G., Salvito, D., Schultz, T.W., Shen, J., Wilcox, D.K. (2016a). RIFM fragrance ingredient safety assessment, Eugenol, CAS Registry Number 97-53-0. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 25-37. [\[CrossRef\]](#)
28. Api, A.M., Belsito, D., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G.A., Buschmann, J., Cancellieri, M.A., Dagli, M. L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A.D., Jones, L., Joshi, K., Kumar, M., Lapczynski, A., Lavelle, M., Lee, I., Liebler, D.C., Tokura, Y. (2022). RIFM fragrance ingredient safety assessment, hydroxycitronellal, CAS Registry Number 107-75-5. *Food and Chemical Toxicology*, 163, 1-12. [\[CrossRef\]](#)
29. Api, A.M., Belsito, D., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G.A., Cancellieri, M.A., Chon, H., Dagli, M.L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A.D., Jones, L., Joshi, K., Kumar, M., Lapczynski, A., Lavelle, M., Lee, I., Liebler, D.C., Tokura, Y. (2022). RIFM fragrance ingredient safety assessment, geraniol, CAS registry number 106-24-1. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 167, 113341. [\[CrossRef\]](#)
30. Lapczynski, A., Bhatia, S.P., Foxenberg, R.J., Letizia, C.S., Api, A.M. (2008). Fragrance material review on geraniol. *Food and Chemical Toxicology*, 46(11), 160-170. [\[CrossRef\]](#)
31. Api, A.M., Belsito, D., Bhatia, S., Bruze, M., Calow, P., Dagli, M.L., Dekant, W., Fryer, A.D., Kromidas, L., La Cava, S., Lalko, J.F., Lapczynski, A., Liebler, D.C., Miyachi, Y., Politano, V.T., Ritacco, G., Salvito, D., Schultz, T.W., Shen, J., Wilcox, D.K. (2016). RIFM fragrance ingredient safety assessment, isoeugenol, CAS Registry Number 97-54-1. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 49-56. [\[CrossRef\]](#)
32. Api, A.M., Belsito, D., Bhatia, S., Bruze, M., Calow, P., Dagli, M.L., Dekant, W., Fryer, A.D., Kromidas, L., La Cava, S., Lalko, J.F., Lapczynski, A., Liebler, D.C., Miyachi, Y., Politano, V.T., Ritacco, G., Salvito, D., Shen, J., Schultz, T.W., Wilcox, D.K. (2015). RIFM fragrance ingredient safety assessment, α -amylcinnamaldehyde, CAS registry number 122-40-7. *Food and Chemical Toxicology*, 82(S), 20-28. [\[CrossRef\]](#)
33. Bickers, D., Calow, P., Greim, H., Hanifin, J.M., Rogers, A.E., Saurat, J.H., Sipes, I.G., Smith, R.L., Tagami, H., RIFM expert panel (2005). A toxicologic and dermatologic assessment of cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde and cinnamic acid when used as fragrance ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 43(6), 799-836. [\[CrossRef\]](#)
34. Tisserand, R., Young R. (1995). *Essential oil Safety: A guide for health care professionals*. Elsevier, Amsterdam, p. 97-98.

35. Erdogan Eliuz, E.A., Ayas, D., Goksen, G. (2017). In vitro phototoxicity and antimicrobial activity of volatile oil obtained from some aromatic plants. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 20(3), 758-768. [\[CrossRef\]](#)
36. Api, A., Belsito, D., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G., Buschmann, J., Cancellieri, M., Dagli, M., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A., Jones, L., Joshi, K., Kumar, M., Lapczynski, A., Lavelle, M., Lee, I., Liebler, D., Tokura, Y. (2021). RIFM fragrance ingredient safety assessment, vanillyl butyl ether, CAS Registry Number 82654-98-6. *Food and Chemical Toxicology*, 153, 112361. [\[CrossRef\]](#)
37. Cosmetic Ingredient Safety. (2020). Safety Assessment of Vanilla-Derived Ingredients as Used in Cosmetics, 36. Retrieved June 25, 2024 from <https://www.cir-safety.org/sites/>. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
38. Api, A., Belsito, D., Botelho, D., Browne, D., Bruze, M., Burton, G., Buschmann, J., Dagli, M., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Francis, M., Fryer, A., Joshi, K., La Cava, S., Lapczynski, A., Liebler, D., O'Brien, D., Parakhia, R., Wahler, J. (2017). RIFM fragrance ingredient safety assessment, menthyl acetate (isomer unspecified), CAS Registry Number 16409-45-3. *Food and Chemical Toxicology*, 110, 619-628. [\[CrossRef\]](#)
39. Nair, B. (2001). Final Report on the safety assessment of *Mentha piperita* (Peppermint) oil, *Mentha piperita* (Peppermint) leaf extract, *Mentha piperita* (Peppermint) leaf, and *Mentha piperita* (Peppermint) leaf water. *International Journal of Toxicology*, 20(3), 61-73. [\[CrossRef\]](#)
40. Guin, J.D., Jackson, D.B. (1988). Oakmoss photosensitivity in a ragweed-allergic patient. *Contact dermatitis*, 18(4), 240-242. [\[CrossRef\]](#)
41. Burdock, G.A., Carabin, I.G. (2008). Safety assessment of Ylang-Ylang (*Cananga spp.*) as a food ingredient. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 433-445. [\[CrossRef\]](#)
42. Kejřlová, K., Jirová, D., Bendová, H., Kandárová, H., Weidenhoffer, Z., Kolářová, H., Liebsch, M. (2007). Phototoxicity of bergamot oil assessed by *in vitro* techniques in combination with human patch tests. *Toxicology In Vitro*, 21(7), 1298-1303. [\[CrossRef\]](#)
43. Zaynoun, S.T., Johnson, B.E., Frain-Bell, W. (1977). A study of oil of bergamot and its importance as a phototoxic agent. II. Factors which affect the phototoxic reaction induced by bergamot oil and psoralen derivatives. *Contact Dermatitis*, 3(5), 225-239. [\[CrossRef\]](#)
44. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2017). Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuz, Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatının Okunabilirliğine İlişkin Kılavuz ve Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz, 33. Retrieved June 11, 2024, from <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/>. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
45. Scientific Committee on Consumer Safety. (2012). Opinion on hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (sensitisation only). Retrieved June 27, 2024, from https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/. Erişim Tarihi: 6 Haziran 2024.
46. Eun, H.C., An, S., Lee, H., Lee, A., Lee, C.H., Kim, D.W., Moon K, Won Y., Ro, Y., Hahm, J., Kim, K.J. (2004). FS14. 1 Safety of various fragrances: Allergy and phototoxicity, joint study in Korea. *Contact Dermatitis*, 50(3), 174-175. [\[CrossRef\]](#)
47. Tenenbaum, S., DiNardo, J., Morris, W.E., Wolf, B.A., Schnetzinger, R.W. (1984). A quantitative in vitro assay for the evaluation of phototoxic potential of topically applied materials. *Cell Biology Toxicology*, 1(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
48. Bickers, D., Calow, P., Greim, H., Hanifin, J.M., Rogers, A.E., Saurat, J.H., Sipes, I.G., Smith, R.L., Tagami, H. (2003). A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 41(7), 919-942. [\[CrossRef\]](#)
49. Hotchkiss, S.A.M., Miller, J.M., Caldwell, J. (1992). Percutaneous absorption of benzyl acetate through rat skin in vitro. 2. Effect of vehicle and occlusion. *Food and Chemical Toxicology*, 30(2), 145-153. [\[CrossRef\]](#)
50. Ford, R.A., Hawkins, D.R., Mayo, B.C., Api, A.M. (2001). The in vivo dermal absorption and metabolism of [4-14C] coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances. *Food and Chemical Toxicology*, 39(2), 153-162. [\[CrossRef\]](#)
51. Ahlström, M.G., Uter, W., Ahlström, M.G., Johansen, J.D. (2021). Decrease of contact allergy to hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde in Europe prior to its ban and diagnostic value. *Contact Dermatitis*, 84(6), 419-422. [\[CrossRef\]](#)