

## Kozmetovijilans ve Küresel Yaklaşımlar

### Cosmetovigilance and Global Approaches

Evren Alğın Yapar

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

#### Öz

Tüm dünyada artan kozmetik ürün çeşitliliği ve kullanımları, bu ürünleri sağlık ve ekonomi açısından oldukça önemli konuma getirmiştir. Yeniliğe oldukça açık olan bu ürün grubunda yeni bileşenler ve taşıyıcı sistemlerin kullanılması ile temel kozmetik bakımdan ileri etkilere sahip ürünler geliştirilmektedir. Kozmetik ürünlerin normal veya öngörülebilir koşullar altında kullanımıyla gözlenen istenmeyen etkilerin spontan bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi faaliyetleri kozmetik uyarı sistemi yani kozmetovijilans olarak ifade edilmektedir. Kozmetovijilans istenmeyen etkiler ile ürün arasındaki ilişki kronoloji, semptomatoloji, özel testlerin uygulanması, karar ağacı ve karar tablosun yer aldığı nedensellik değerlendirme yöntemi ile belirlenmektedir. Dünyada gelişmiş kozmetovijilans sistemleri arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Japonya, Çin, Avrupa Birliği (AB), Türkiye, Güneydoğu Asya Uluslar Birliği (Association of Southeast Asian Nations: ASEAN) ve Güney Amerika Ortak Pazarı (Mercado Común del Sur: MERCUSOR) sistemleri yer almaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kozmetovijilans, kozmetik ürün, istenmeyen etki, ciddi istenmeyen etki, nedensellik değerlendirmesi

#### Abstract

All growing diversity and the use of cosmetics in the world, have brought these products to an important position by means of health and economics. Innovation is quite clear in this product group; by using new components and carrier systems in these the products cause to develop effective cosmetics rather than basic cosmetic care. Cosmetics normal or reasonably foreseeable conditions of spontaneous gathering of undesirable effects observed with the use of under reporting, evaluation and monitoring activities are expressed as a warning system which called as cosmetovigilance. Cosmetovigilance relationship between the product and undesirable effects; chronology, symptomatology, application of special tests, decision tree and decision tables are located in which the causality assessment method is determined. Cosmetovigilance systems of United States of America (USA), Canada, Japan, China, European Union (EU), Turkey, Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) and Southern Common Market (MERCUSOR) can be situated as global developed systems.

**Keywords:** Cosmetovigilance, cosmetic product, undesirable effect, serious undesirable effects, causality assessment

#### GİRİŞ

Kozmetik bakım; kozmetik ürünlerin doğru kullanımı ile kişisel temizlik ve bakımın yapılması olarak özetlenebilen bir kavram olup doğumdan itibaren her bireyin (bebek, hamile, kadın, erkek, çocuk, yaşlı, sağlıklı, hasta) günlük yaşamında önemli bir yer tutar ve amacına ulaşmasında; beklenen etkinin elde edilmesi ve istenmeyen etkilerin oluşmaması önem kazanır.

Yasal tanımıyla kozmetik ürün, insan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları ifade eder (1). Kozmetik ürünler, toplumda her birey için her gün tüketilen, uzun süreli maruziyetleri önem arz eden yaklaşık 26,000 çeşit doğal veya sentetik kökenli bileşeni çeşitli sayı ve oranlarda içerebilen, kişisel temizlik ve bakım ürünleridir.

Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin normal ya da öngörülebilir koşullar altında kullanımıyla gözlenen istenmeyen etkilerin spontan bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi faaliyetleri olup (2, 3), ilk kez 2005 yılında Avrupa Birliği (AB)'nde 76/768 EEC sayılı Kozmetik Direktifi'nde yapılan ilgili değişiklik sonrası, Avrupa'da istenmeyen olayların raporlanmasına ilişkin bir kılavuz yayınlanmıştır (4). Müteakip süreçte AB'de Avrupa Komisyonu tarafından 2012 yılında 1223/2009 EC sayılı Kozmetik Tüzüğü doğrultusunda Ciddi İstenmeyen Etkilerin Raporlanmasına İlişkin Kılavuz yayınlanmış ve aynı yıl ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından bu kapsamda ilk kılavuz yayınlanmış, ulusal logo oluşturulmuş ve de bildirimlerin yapılacağı Kozmetovijilans sistemi kurulmuştur (2-5). Kozmetovijilansa yönelik bilgilendirme ve farkındalık oluşturma amacıyla ülkemizde ilk kez 2013 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ilgili kamu kurumları, akademisyenler ve sektör temsilcilerinin katılımıyla "Kozmetovijilans Konferansı" düzenlenmiş ve Kuruma yapılan bildirimlerin değerlendirildiği ilk bilimsel çalışma 2014 yılında sunulmuştur (6). Kurum tarafından bu alandaki yasal düzenlemelerin genişletilmesi ve detaylandırılması kapsamında ki-

lavuzlar ve formlar yayınlanmış olup, bunlar “Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma Bildirimine İlişkin Kılavuz”, “Nihai Kullanıcı ve Sağlık Mesleği Mensubu Tarafından Üreticiye Yapılacak Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki (İE)/Ciddi İstenmeyen Etki (CİE) Bildirimlerine İlişkin Kılavuz” ve “Üretici Tarafından Ciddi İstenmeyen Etkinin Kuruma Bildirilmesine İlişkin Kılavuz” ve ilgili formlardır. Kozmetovijilans raporlama ve sınıflandırmalarıyla ilgili bilimsel makalelerde çeşitli yöntemler (7, 8) mevcut olup kullanılan ürünün cinsine, uygulama alanına veya oluşan istenmeyen etkinin türüne göre sınıflandırma yapılabilmektedir. Kozmetik ürün kaynaklı istenmeyen etkilerin test edilmesine yönelik yöntemler de bilimsel makalelerde yer almaktadır (9, 10).

Farmasötik alanda yer alan ürünlerin tabi olduğu yasal düzenlemeler uluslararası platformda ülkeler arası farklılıklar göstermekte, bu farklılıklar bazı ürünlerin, ülkelerarası yasal sınıfına (beşeri tıbbi ürün/ilâç, biyosidal ürün, tıbbi cihaz, kozmetik, gıda takviyesi) farklılık olarak yansımaktadır. Örneğin yasal olarak AB ve ülkemizde kozmetik olan, ancak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tezgah-üstü ürün [over the counter (OTC)] kapsamında olan ürünler; Uzak Doğu'da kozmetik (fonksiyonel kozmetik/ilâç benzerleri) olan ancak AB ve Ülkemizde ilâç kapsamında olan ürünler mevcuttur. Bu nedenle, ülkelerin beşeri kullanıma yönelik ürünlere ilişkin yasal çerçeveleri vijilans/uyarı sistemlerinin de kapsamını belirlemektedir. Kozmetik ürünler ile sınır teşkil eden ürünler genel olarak sıklık sıralaması ile ilâç, tıbbi cihaz, biyosidal ürün, oyuncak, tekstil ve gıda yönünde olup, en fazla ilâç ile kozmetik sınırına düşen ürünlere rastlanılmaktadır. Bu derlemede, kozmetik ürünlerin kapsamı, kozmetovijilansın kapsamı ve amacı, kozmetik ürünlerin istenmeyen etkileri ve değerlendirilmeleri ile dünyada kurulu kozmetovijilans sistemleri hakkında bilgi verilecektir.

### Kozmetik Ürün Kapsamı

Ülkemizde ve AB'de kozmetik ürün insan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları kapsar (1). Bu doğrultuda kozmetik ürünler geniş çerçevede ilâçlar, tıbbi cihazlar, biyosidal ürünler, tekstil ürünleri, oyuncaklar, gıda ürünleri, bazı genel amaçlı ürünler veya kişisel aksesuarlar ile sınırları olabilen veya sınıfsal karışıklığın yaşanabildiği ürünlerdir. Kozmetik ürünler ile sınır teşkil eden ürünler arasında en sık rastlanılanlar, ilâç kapsamında yer alabilen ürünlerdir.

Kozmetik ürünlere atfedilen kozmesötik, dermokozmetik/dermakozmetik, fonksiyonel kozmetik, kozmetotekstil ve benzerleri dünya genelinde uygulama yeri ve şekli, genel küresel kozmetik mevzuatı kapsamında kalan (5, 11-14); içeriği, fonksiyonu veya iddiaları itibarıyla bazıları yerel mevzuat dışına çıkabilen; asgari olarak kozmetik imalatı koşullarında ve kozmetik ürün kalitesinde üretilen; estetik görünüm ile ilgili olan; genellikle kozmetik ile ilâç veya tıbbi cihaz sınırında yer alabilen ve bir ürünü karşılamak amacıyla kullanılan ifadelerdir. Bunlardan, ilki daha çok ABD kaynaklı bilimsel makalelerde, ikincisi AB kaynaklı bilimsel makalelerde, üçüncüsü Uzak Doğu menşeli kozmetik mevzuatında (12) ve dördüncüsü ilgili uluslararası standartta tanımlanan genellikle pazarlama amacıyla kullanılan ifadelerdir. Yasal düzenlemelerde yer almayan ancak bazı bilimsel makalelerde rastlanılan tanımları ile kozmesötikler istenilen kozmetik sonuca fizyolojik etki ile ulaşan, deri ve deriye bağlı oluşumların yapı ve fonksiyonla-

rını olumlu yönde etkileyen, biyolojik aktivitesi olduğu iddia edilen madde ve ürünler olarak tanımlanabilirken (birçok dünya ülkesinde reçetesiz olarak veya OTC kapsamında satılabilmektedirler) (15, 16), dermokozmetikler/dermakozmetikler derinin estetik görünümü ile ilgili olan, kozmetik ile ilâç sınırında yer alabilen, cilt bakımı, yüzeysel cilt sorunlarının giderilmesi, cilt görünümü ve sağlığını geliştirici ürünler olarak kabul edilmektedirler (17). Kozmesötik, dermokozmetik, fonksiyonel kozmetik vb. ifadeler altında kozmetik ürün olarak ülkemiz pazarına arz edilmek istenilen ürünlerin, temel olarak bileşim, uygulama ve fonksiyonları kapsamında yasal gereklilikleri karşılaması şarttır (1). Bir ürünün birden fazla fonksiyonunun olması durumunda, örneğin hem ilâç hem de kozmetik fonksiyonuna sahip ise ürünün birincil veya ikincil fonksiyon olmasına bakılmaksızın ürünün üst mevzuata yani ilâç mevzuatına tabi olması gerekmektedir (18).

### Kozmetovijilansın Kapsamı ve Amacı

Ülkelerarası kozmetik mevzuatı ve kapsamının yukarıda bahsedildiği üzere farklılıkları olması doğrultusunda, ülkemizde geçerli olan kozmetovijilans kapsamına geçmeden önce en çok sınır teşkil ettiği beşeri tıbbi ürün/ilâç kapsamındaki vijilansla ilgili tanımlara değinilecektir. Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis koymak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonu olarak tanımlanan beşeri tıbbi ürünlerin/ilâçların normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış etkileri yan etki/advers etki olarak; ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan yan etkileri ise ciddi yan etki/ciddi advers etki olarak tanımlanır. Beklenmeyen yan etki/advers etki ise, beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan yan etki olarak tanımlanır. Bu yan etkiler ile beşeri tıbbi ürünlere bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmalar farmakovijilans olarak adlandırılır. Bitkisel ürünlerin/ilâçların kullanımındaki artış ile bu ürünlerin yan etkileri kapsamında fitofarmakovijilans kavramı gelişmiş ve çıktıları arasında kilit faktörler olarak bitkinin doğru teşhisi, hammadde tedarigi, işlem görme süreci, aktif bileşen yüzdesi, mikrobiyal yük, ağır metal limitleri, bitmiş ürün ve eğitilmiş insan gücüne odaklanılmıştır (19-21). Bitkisel ürünler için benzer şekilde herbovijilans kavramına da rastlanılmaktadır.

Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin normal ya da öngörülebilir koşullar altında kullanımıyla gözlenen istenmeyen etkilerin spontan bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi faaliyetleridir. İstenmeyen etkiler şiddetine bağlı olarak ikiye ayrılmaktadır; istenmeyen etki/İE bir kozmetik ürünün normal ya da öngörülebilir kullanımı sonucu insan sağlığı üzerinde yarattığı olumsuz etkiler; ciddi istenmeyen etki/CİE ise geçici veya kalıcı fonksiyonel yetersizlik, sakatlık, hastanede tedavi altına alınma, konjenital anomaliler veya ani yaşamsal risk ya da ölüme sonuçlanan olumsuz etkiler olarak tanımlanmaktadır. Kozmetik ürünün suistimali ise kozmetik bir ürünün normal kullanım amacı dışında; sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı, aşırı ürün kullanımı olarak ifade edilmiştir (3, 6). Kozmetik ürün güvenliliğinin (22) bir parçası olan kozmetovijilansda kozmetik ürün ile istenmeyen etki arasındaki ilişkiyi belirlemek için nedensellik yöntemi ve bu yöntemde yer alan temel kriterlerden kronoloji, semptomatoloji ve özel testlerin uygulanması esas alınarak değerlendirmeler yapılmaktadır (8, 9).

Kozmetovijilansın amacı; i. kozmetik ürünlerin neden olduğu beklenmeyen etkilerin takip edilmesi, değerlendirilmesi, kayıt altına alınması; ii. düzeltici önlemlerin alınması; iii. kullanım güvenliliği ile ilgili değerlendirmelerin, çalışmaların yapılması ve iv. tüketici sağlığı için tehlike oluşturma ihtimali olan ürünlerin ve bileşenlerin tanımlanmasıdır.

### Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkileri

Kozmetik ürünlerde rastlanan istenmeyen etkiler lokal olarak "iritasyon, alerji, fototoksikite, fotoalerji"; sistemik olarak "solunum sistemi, kan ve organ sistemlerinde hasarlar, embriyotoksik, teratojenik, östrojenik etkiler, mutajenik/fotomutajenik ve karsinojenik/fotokarsinojenik etkiler" şeklinde gruplandırılmaktadır. Avrupa'da kozmetik ürün kaynaklı istenmeyen etkiler sıklık sırasıyla alerjik kontakt dermatit, iritasyon kaynaklı kontakt dermatit, foto-alerjik kontakt dermatit, fototoksik etkiye bağlı kontakt dermatit, konjunktivit, ürtiker, akne-folikülit, hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, granülom, onkoliz, subungual kanama, anonişi, alopesi, oral kavite mukoz membranlarının deskuamasyonu, oral kavite mukoz membranlarının iritasyonu, diş hassasiyeti oluşması ve bazı sistemik etkiler olarak sıralanmaktadır. En sık rastlanan alerjik reaksiyonların bir bölümü koku maddeleri/esans kaynaklı olarak görülmekte ve bunların bir kısmının bitkisel hammadde kaynaklı olduğu belirtilmektedir. Kozmetik ürünlerde kullanımı doğrultusunda, istenmeyen veya toksik etkilere neden olabilen bitkisel içeriklerin bazı etkileri hipersensitivite reaksiyonu, östrojenik aktivite, alerjik reaksiyon, fotosensitivite, deride yanma, karaciğer toksisitesi, nöromotor disfonksiyon, konjonktival enflamasyon, konvülsiyon, mutajenik etki veya karsinojenik etki olabilmektedir (23-26).

### Nedensellik Değerlendirmesi

*Nedensellik değerlendirme* yan etki/istenmeyen etki ile kullanılan kozmetik ürün arasındaki ilişkinin saptanmasına yönelik incelemelerdir. Bir kozmetik ürün ile istenmeyen etki arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan nedensellik değerlendirme yönteminde yer alan temel kriterler kronoloji, semptomatoloji ve özel testlerin uygulanmasıdır (2, 6, 10). *Kronoloji* kozmetik ürünün kullanımı ile semptomların başlangıcı arasındaki zaman sıralamasıdır. Bu kapsamda, *kronolojik skor* kozmetik ürünün kullanımı ile semptomların başlangıcı arasındaki zaman sıralamasından hesaplanır. Bu süre hesaplanırken diğer sebepler örneğin bölgesel kullanılan ilaçlara maruz kalınması gibi etkenler değerlendirme dışı bırakılır. *Semptomatoloji* semptomların açık bir şekilde tanımlanması ve vakanın klinik olarak değerlendirilmesidir. Bu kapsamda, *septomatolojik (gösterge)* skor istenmeyen etkinin türüne ilişkin bilgiler ile ek olarak yapılmış olan veya kozmetik ürüne yeniden maruziyette yapılan özel testlerden hesaplanır. Özel testler vaka ile ilgili ve özel olarak belirlenmiş testler olmalıdır; ilgili ürünler kullanılarak ve/veya şüpheli alerjenler veya nihai ürünlerin etkisine maruz bırakılarak yapılır. Bu yöntem kapsamında elde edilen veriler ile Şekil 1 ve Tablo 1'de yer alan karar ağacı ve karar tablolarından yararlanılarak nedenselliğe karar verilir (2, 6, 10).

### Kozmetovijilans Küresel Sistemler

Ülkemizdeki kozmetovijilans sistemi, Avrupa Birliği'ndeki sisteme yasal ve uygulama yönünden benzer olup, yukarıdaki kısımlarda bahsedilen çerçevede tesis edilmiş ve yürütülmekte olan sistemdir. Avrupa Birliği ve uyumlu olarak ülkemizdeki kozmetovijilans sistemleri dışında dünyada önemli kabul edilen kozmetovijilans sistemlerinin başlıcalarına ve kapsamlarına aşağıda kısaca yer verilmiştir.

### Amerika Birleşik Devletleri Kozmetovijilans Sistemi

Yasal düzenleme olarak, Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu (Food, Drug and Cosmetic Act: FD&C Act), Gıda Desteği ve Reçetesiz İlaç Tüketici Koruma Kanunu (Kamu Hukuku 109-462), Onaylanmış Başvuru Olmadan Pazarlanan Reçetesiz İnsan İlaç Maddeleri için Endüstri Pazarlama Sonrası Advers Etki Bildirme Kılavuzu (Temmuz 2009) kapsamında, tüketiciler advers reaksiyonları ve kalite kusurlarını bildirmeleri için teşvik edilmektedirler. Bu bildirimler; MedWatch Web sitesi aracılığıyla "Kozmetiklere olumsuz reaksiyon? Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration: FDA)'ne bildir" (FDA Form 3500 – Gönüllü raporlama), MedWatch Yardım Hattı aracılığı veya Eyaletlerinin FDA Tüketici Şikâyet Koordinatörü ile temas kurularak yapılabilmektedir. Sağlık çalışanları, advers reaksiyonları ve kalite kusurlarını MedWatch web sayfaları aracılığıyla veya MedWatch yardım hattını arayarak bildirmeleri için teşvik edilmektedirler. Endüstri (imalatçılar, paketleyenler ve dağıtıcılar); a. OTC ürünleri: Ciddi Advers Reaksiyon durumunda, ilk başvurudan itibaren 15 takvim günü içinde FDA Form 3500A – Zorunlu bildirim kullanılarak Bireysel Vaka Güvenlik Raporu (Individual Case Safety Reports: ICSRs) tamamlanmalıdır. b. Kozmetik ürünler: Temsilciler Meclisi'ne sunulan "Kozmetik Güvenlilik Tadilat Kanunu 2012" & "Güvenli Kozmetikler ve Kişisel Bakım Ürünleri Kanunu 2013" aşağıdakileri içermektedir: "Ciddi ve beklenmeyen" advers olaylar (2012 belgesi) ve "Ciddi" advers olaylar (2013 belgesi) için zorunlu rapor (15 iş günü içinde) ve "Sağlık ve İnsan Servisleri Sekreterliği"ne bildirimler yapılmaktadır (27).

### Kanada Kozmetovijilans Sistemi

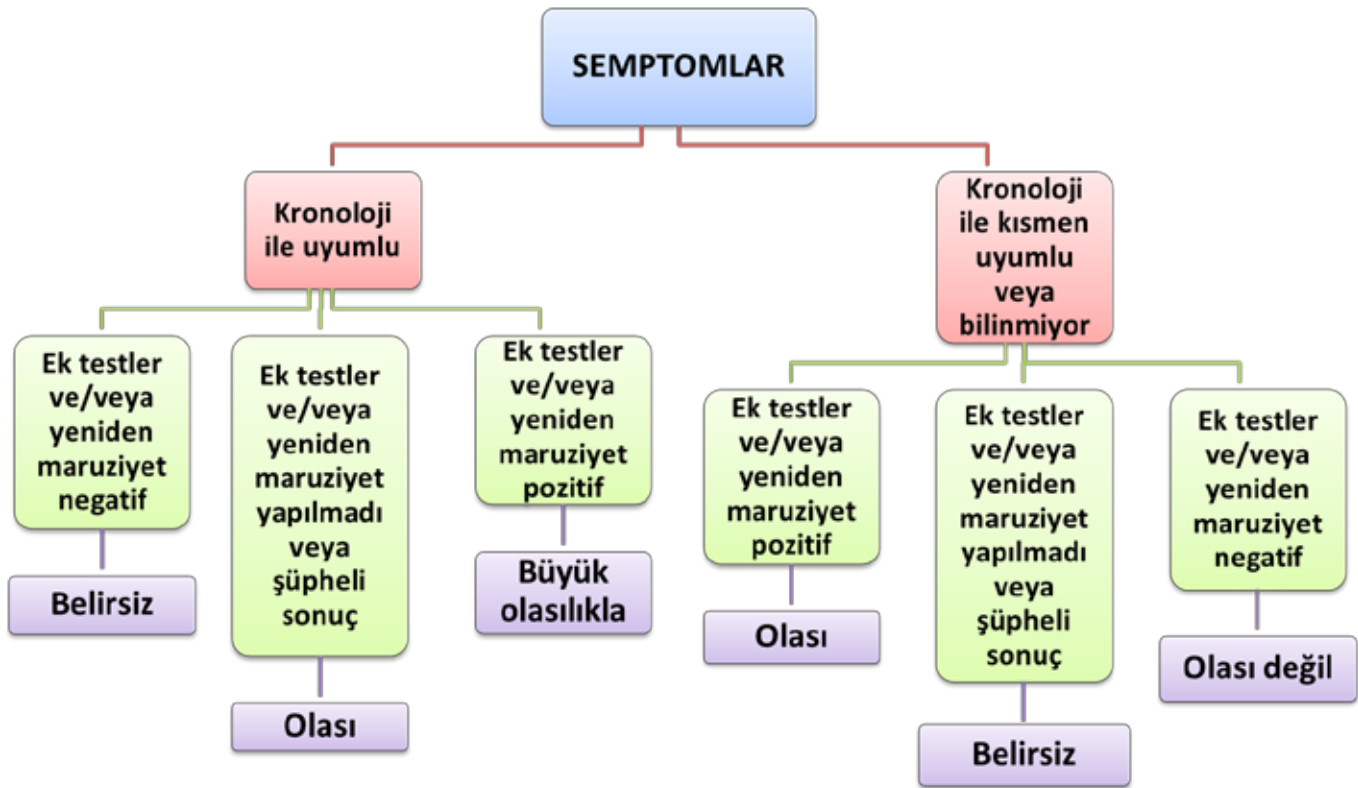
Yasal düzenleme olarak Gıda ve İlaç Kanunu, Kozmetik Yönetmelikleri ve Doğal Sağlık Ürünleri Yönetmelikleri (Natural Health Products Regulations: NHPs Regulations) kapsamında, tüketiciler doğal sağlık ürünleri kullanımını takiben istenmeyen etkileri (advers reaksiyonlar) bildirmelidirler; kozmetiklere karşı gelişen advers reaksiyonları bildirmek için teşvik edilmektedirler. Tüketiciler ve imalatçı/ruhsat sahipleri için formlar mevcuttur (28, 29).

### Güney Amerika Ortak Pazarı (Mercado Común del Sur: MERCUSOR) Kozmetovijilans Sistemi

Arjantin-Brezilya-Paraguay-Uruguay-Venezuela'yı kapsayan ortak pazarın ilgili yasal düzenlemesi "Güney Amerika Ortak Pazarı Kararları MERCOSUR/GMC/RES No. 19/05: Kişisel Hijyen Ürünleri, Kozmetik & Parfümeri Alanında Kozmetovijilans Programı" doğrultusunda tüketiciler ve sağlık çalışanlarının spesifik formlar kullanarak gönüllü raporlamaları ANVISA web sitesi (Brezilya) üzerinden alınmakta, firmaların ise bir kozmetovijilans sistemine sahip olmaları, arşivlemeleri ve tüketici için sağlık riski yaratabilecek herhangi bir durumu ilgili ülkenin Ulusal Otoritesine bildirmeleri (advers reaksiyonlar ve kalite hataları) gerekmektedir (30).

### Japonya Kozmetovijilans Sistemi

Yasal düzenleme olarak Japon İlaç İşleri Kanunu (Japanese Pharmaceutical Affairs Law: PAL), Madde 77-(4)-2-1; Kanun No.145 10 Ağustos 1960; Son Revizyon: Kanun No.84, 21 Haziran 2006, İlaç İşleri Kanunu'nun Uygulama Düzenlemeleri, Madde 253-(3); Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı (Ministry of Health, Labour and Welfare: MHLW) Karar n°1, Şubat 1961 ve MHLW Karar n° 114, Mayıs 2009 (Son Revizyon) kapsamında, sağlık çalışanları kozmetiklerden ve aynı zamanda ilaçlardan kaynaklanan advers reaksiyonların MHLW'ye doğrudan rapor edilmesi için teşvik edilmektedir. Firmaların kozmetikleri pazarlamak için MHLW'den edinilmesi gereken bir lisans, Kalite Kontrol ve



Şekil 1. Nedensellik değerlendirmesinde karar ağacı (6)

Tablo 1. Nedensellik değerlendirmesinde karar tablosu (6)

Semptomlar	Hatırlatıcı			Kısmen hatırlatıcı veya değil		
	YM ve/veya ET	YM ve/veya ET	YM ve/veya ET	YM ve/veya ET	YM ve/veya ET	YM ve/veya ET
Maruz kalma ile semptom oluşması arasındaki zaman sıralaması	+	?	-	+	?	-
Uyumluluk	Büyük olasılıkla	Olası	Belirsiz	Olası	Belirsiz	Olası değil
Kısmen uyumlu veya bilinmiyor	Olası	Belirsiz	Olası değil	Belirsiz	Olası değil	Olası değil
Uyumsuz	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil	Kesinlikle değil

YM: yeniden maruz kalma; ET: ek test; ?: değerlendirilmeli

Pazarlama Sonrası açısından MHLW kararları tarafından belirlenmiş İyi Vijilans Uygulamaları (Good Vigilance Practices: GVPs) standartları ile uyumlu güvenlik yönetimi gereklidir. 1 Nisan 2014'ten itibaren; Mart 2014'te yayımlanan İlaç ve Tıbbi Cihaz Güvenlik Bilgisi No:311'i takiben, kozmetikler altında yer alan quasi-drug'lar (yarı-ilaç/ilaç-benzerleri) ve kozmetikler için Advers Reaksiyon Bildirim Sistemi revize edilmiş ve Pazar Yetkilendirme Sahipleri için yeni zorunluluklar getirilmiştir.

### Çin Kozmetovijilans Sistemi

Yasal düzenleme olarak Kozmetik Yönetmeliği ve Kozmetik Advers Reaksiyonları Görüntüleme Sisteminin Yapılandırılmasını Hızlandırma Hakkında Kılavuz (24 Ekim 2011) kapsamında Çin'de Amerika Moda Tasarımcıları Konseyi (The Council of Fashion Designers of America: CFDA) tarafından "Kozmetik Advers Reaksiyonları Görüntüleme Sistemi"ni kurma süreci devam etmektedir (31). Bu süreç: i. Pilot evre (2011 – 2013): Taşra düzeyinde ve ulusal düzeyde ilgili otoriteleri dâhil etme (ilki Şangay'da), Ekip-kurma süreci ve Sistemin ilerleyici

süreci, ii. İyileştirme/geliştirme evresi (2014 – 2015): Taşra düzeyinde pilot evre ve Ulusal düzeyde kademeli uygulama, iii. Gönüllü bildirimlerin teşvik edilmesi olarak özetlenebilmektedir.

### Güneydoğu Asya Uluslar Birliği (Association of Southeast Asian Nations: ASEAN) Kozmetovijilans Sistemi

Brunei, Burma/Myanmar, Kamboçya, Endonezya-Laos, Malezya, Filipinler, Singapur, Tayland ve Vietnam'ın üyesi olduğu Güneydoğu Asya Ülkeleri Birliği için ilgili yasal düzenlemeler ASEAN Kozmetik Direktifi, Pazarlama Sonrası Denetim hakkında Tartışma Raporu/Ürün Güvenliği (Haziran 2004), ASEAN Harmonize Kozmetik Düzenleyici Şeması Hakkında Genel Bilgi Kitapçığı ve Endüstri için Kılavuz: Kozmetik Ürünler için Advers Olay Bildirimi (Haziran 2005) olup tüketici, sağlık çalışanları ve firmalar bildirim yapabilmektedir. Bir kozmetik ürünü piyasaya arz etmekle sorumlu firmaların, tüm Ciddi Advers Reaksiyonları eğer "ölüm" veya "acil hayati risk" var ise 7 takvim günü içinde; "hastanede yatış" veya "ısrar eden ya da belirgin sakatlık/iş göremezlik" durumu var ise 15 takvim günü içinde raporun kaynağına (tüketici, sağlık hizmeti çalışanı) bakmaksızın ASEAN üyesi devletin düzenleyici otoritesine bildirmesi gerekmektedir (32, 33).

### SONUÇ

Bireylerin günlük bakım ve motivasyonunda önemli yeri olan kozmetik ürünlerin tüm dünyada bilimsel, teknolojik ve sosyo-ekonomik gelişmelere bağlı olarak her yıl çeşitliliğinin artacağı ve şekilleneceği, güvenilirlikleri, fonksiyonları ve pazarlanmalarının önemli parametreler olarak değerlendirileceği, kullanımlarının amacına ulaşmasında kozmetik bakım kavramının gelişmesi gerektiği ve istenmeyen etkilerinin raporlanmasına yönelik kozmetovijilans kavramının önem kazanacağı düşünülmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

### KAYNAKLAR

- 15/07/2015 tarih ve 29417 sayılı (2.Mükerrer) T.C. Resmî Gazete "Kozmetik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik". Erşim: mevzuat.basbakanlik.gov.tr/.
- SUE Reporting Guidelines (Version: August, 2012). Available from: <http://ec.europa.eu/>.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki Bildirimine İlişkin Kılavuz 31/08/2012 tarih ve 83275 sayılı. Erşim: [www.titck.gov.tr/](http://www.titck.gov.tr/).
- COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports. 23 August 2005. Available from: <https://www.cosmeticseurope.eu/>.
- Regulation (EC) No. 1223/2009 on cosmetic products. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/>.
- Alğın Yapar E, Yurdaarman B, Olpak S, Köse T, Septioğlu AS, Kerman S. Kozmetovijilans bildirimleri ve değerlendirmeleri. 4. Kozmetik Kimyası, Üretimi Standardizasyonu Kongresi, 14-16 Şubat 2014, Antalya, Türkiye.
- Sautebin L. Understanding the adverse effects of cosmetics: a pilot project in cosmetovigilance. *Drug Saf* 2008; 31: 433-6. [CrossRef]
- Sportiello L, Cammarota S, de Portu S, Sautebin L. Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. *Pharmacol Res* 2009; 59: 101-16. [CrossRef]
- Nigam PK. Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 10-8. [CrossRef]
- Krasteva M, Bons B, Tozer S, Rich K, Hoting E, Hollenberg D, et al. Contact allergy to hair colouring products. The cosmetovigilance experience of 4 companies (2003-2006). *Eur J Dermatol* 2010; 20: 85-95.
- FDA, FD&C Act, 2006. Available from: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/>.
- The Korean Cosmetic Products Act, 2000. Available from: [http://english.kca.go.kr/down/eng/laws/Cosmetics\\_Act.pdf](http://english.kca.go.kr/down/eng/laws/Cosmetics_Act.pdf).
- Japan's Law No: 69, 2006. Available from: [www.jpma.or.jp/english/parj/.../2014\\_ch02.pdf](http://www.jpma.or.jp/english/parj/.../2014_ch02.pdf).
- TSE CEN/TR 15917 Tekstiller – Kozmetotekstil Standardı, 2015. Erşim: <https://www.tse.org.tr/>.
- Kilgman AM. Cosmeceuticals: A broad-spectrum category between cosmetics and drugs. In: Elsner P, Maibach H, eds. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics Drug versus Cosmetics*, Boca Raton, Fla: Taylor and Francis, 2005. p.1-9.
- Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clin Dermatol* 2009; 27: 431-4. [CrossRef]
- Kersch M. Aesthetic and cosmetic dermatology. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 530-7.
- European Commission, Manuel Art. 2(1) EC No 1223/2009, 2013.
- Şardaş S. Pharmacovigilance – An Idea whose Time has Come. *Curr Pharmacogenomics Person Med* 2010; 8: 1-3. [CrossRef]
- Ernst E. Challenges for phytopharmacovigilance. *Postgrad Med J* 2004; 80: 249-50. [CrossRef]
- McQueen CE. *Pharmaceutical Care with Dietary Supplements: Concepts and Common Sense*. American Society of Health-System Pharmacists, MD, USA, 2007. p.79-98.
- Berğışadi N, Erdem O, Çadırcı E, Alğın Yapar E, Aktaş Y, Erdal MS, et al. Kozmetik Bileşenlerinin Güvenlik Değerlendirmesinin Avrupa Düzeyinde Yürütülen Kritik Analizi. In: Kadioğlu Y, ed. *Avrupa'da Kozmetiklerin Güvenlik Değerlendirmesi*. İstanbul: Cosming.com Yayınları; 2014. p.64-109.
- Çağlar AB, Saral S. Kozmetolojide Toksikite Sorunu. *Turk J Dermatol* 2014; 8: 248-51.
- Kaymak Y, Tırnaksız F. Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkiler. *Dermatose* 2007; 1: 39-48.
- Goossens A. New Cosmetic Contact Allergens. *Cosmetics* 2015; 2: 22-32. [CrossRef]
- Oliver B, Krishnan S, Rengifo Pardo M, Ehrlich A. Cosmeceutical Contact Dermatitis – Cautions To Herbals. *Curr Treat Options Allergy* 2015; 2: 307-21. [CrossRef]
- MedWatch. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>.
- Complete and submit form For Consumers - Santé Canada. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/advisories-avis/incident/cpir-ricpc-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/advisories-avis/incident/cpir-ricpc-eng.pdf).
- Incident Report Form for Industry - Santé Canada. Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/advisories-avis/incident/cpir-ricpc-i-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/advisories-avis/incident/cpir-ricpc-i-eng.pdf).
- ANVISA. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>.
- Lu C, Cheng G, Shen L, Tian Y, Zhou Z, Li X, et al. Designing a new model for cosmetic adverse reaction monitoring in China. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 29-35. [CrossRef]
- ASEAN. Available from: <http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/>.
- HSA Regulatory Guidance Revised July 2014: Guideline on the Control of Cosmetic Products. Available from: [http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Cosmetic\\_Products/CCU\\_GUIDELINES\\_July\\_2014\\_v1.pdf](http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Cosmetic_Products/CCU_GUIDELINES_July_2014_v1.pdf).