

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MELALEUCA ALTERNİFOLIA
(ÇAY AĞACI) YAĞININ KOZMETİKLERDEKİ
GÜVENLİLİĞİNİN VE OLASI TOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Rana ÜLKER ÖZKAN

**Farmasötik Toksikoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2021

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MELALEUCA ALTERNİFOLIA
(ÇAY AĞACI) YAĞININ KOZMETİKLERDEKİ
GÜVENLİLİĞİNİN VE OLASI TOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Rana ÜLKER ÖZKAN

**Farmasötik Toksikoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Terken BAYDAR**

ANKARA

2021

**MELALEUCA ALTERNİFOLİA
(ÇAY AĞACI) YAĞININ KOZMETİKLERDEKİ
GÜVENLİLİĞİNİN VE OLASI TOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Öğrenci: Rana ÜLKER ÖZKAN

Danışman: Prof. Dr. Terken BAYDAR

Bu tez çalışması 11 Ocak 2021 tarihinde jürimiz tarafından “Farmasötik Toksikoloji Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ülkü Ündeğer Bucurgat

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Terken Baydar

Üye: Doç. Dr. Şaziye Sezin Palabıyık Yücelik

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir

...../...../.....

Rana ÜLKER ÖZKAN

i

¹ “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü** üzerine enstitü veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü** üzerine enstitü veya **fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı** ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile enstitü veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

*Tez danışmanının önerisi ve **enstitü anabilim dalının uygun görüşü** üzerine **enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Terken BAYDAR danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Rana ÜLKER ÖZKAN

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca yardım ve desteklerini hiç esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile çalışmalarına yön veren danışman hocam sayın Prof. Dr. Terken BAYDAR'a teşekkürlerimi,

Her zaman yanımda olup beni her koşulda destekleyen ve yücelten rahmetli babacığma ve sevgili anneme,

Hayatımın her aşamasında bana katkı sağlayan değerli eşim Bernas ÖZKAN'a ve varlığıyla bana güç veren canım oğlum Kemal'e,

Tez yazım sürecinde desteğini ve ilgisini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Leyla YUMRUKAYA'ya, Ebru Hilal ACAR'a ve Ömür ERDOĞDU'ya sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Ülker Özkan, R., Melaleuca Alternifolia (Çay Ağacı) Yağının Kozmetiklerdeki Güvenliliğinin ve Olası Toksisitesinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2021. Esansiyel yağlar yüzyıllar boyunca kozmetik ürünlerde kullanılmıştır.

Uzun yıllardır kullanılıyor olması güven verici bir faktör gibi algılanabilir; ancak, bu yağlardan bazıları kozmetik ürünlerde kullanıldığında transdermal emilim veya inhalasyon yoluyla tüketiciler için tehlikeli olabilmektedir. Mevcut bilimsel yayınlar genellikle sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalar spesifik olarak esansiyel yağların kozmetik ürünlerde kullanımını ile bu yağların içerdiği bir veya daha fazla saf bileşeni tanımlamaktadır. Dolayısıyla bu konudaki güvenilir klinik toksikoloji çalışmaları yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kozmetik ürünlerde esansiyel yağ olarak kullanımı giderek popülerleşen “çay ağacı yağı”nın da, kozmetik ürünlerde kullanımının etkinliğinin ve güvenliliğinin sıkça tartışma konusudur. Yapılan araştırmalar, bu yağın yüksek terpinen-4-ol içeriğine atfedilen geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu doğrulamaktadır ve son yıllarda yapılmış klinik denemeler ümit vericidir. Son onbeş yılda çay ağacı yağı, doğal kaynaklı bir ürün olarak geniş bir grup farmasötik ve kozmetik ürün için artan bir popüleriteye sahip olmuştur. Diğer esansiyel yağlarda olduğu gibi “çay ağacı yağı” kullanımının, etkinliğinin, güvenliliğinin, toksisitesinin net verileri için de ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, Avrupa Konseyi Kozmetik Ürün Uzmanlar Komitesi’nin, Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (SCCS)’nin görüşlerine ağırlıkla yer verilmiş olup, çay ağacı yağının tüketiciler üzerinde zararları olabileceğinin önemi vurgulanmış ve kozmetik ürünlerin genel güvenlik değerlendirmeleri yapılırken bu maddenin tüketicilerde oluşturabileceği risklerin göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu sebeple, çay ağacı yağının kalite kriterlerinin iyi tanımlanmış olması ve kozmetik ürünlerin güvenliliğinden sorumlu kişilerin çay ağacı yağı içeren kozmetik ürünleri piyasaya arz ederken bu hususları dikkate almaları büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çay ağacı yağı, TTO, *Melaleuca alternifolia*, Kozmetik,

Kozmetik güvenliliği

ABSTRACT

Ülker Özkan, R., Evaluation of Safety and Possible Toxicity of Melaleuca Alternifolia (Tea Tree) Oil In Cosmetics, Hacettepe University Graduate School Health Sciences Pharmacy Department of Pharmaceutical Toxicology Master of Science Thesis, Ankara, 2021. Essential oils have been used in cosmetic products for centuries. Its use for many years can be perceived as a reassuring factor; however, some of these oils can be dangerous for consumers through transdermal absorption or inhalation when used in cosmetic products. Current scientific publications are generally limited in number, and these studies do not specifically describe the use of these oils in cosmetic products, but they describe only one or more ingredients contained in essential oils. Günümüzde kozmetik ürünlerde esansiyel yağ olarak kullanımı giderek popülerleşen “çay ağacı yağı”nın da, kozmetik ürünlerde kullanımının etkinliğinin ve güvenliliğinin sıkça tartışma konusudur. Therefore, reliable clinical toxicology studies on this issue remain insufficient. Researches confirm that the oil has broad spectrum antimicrobial activity attributed to its high terpinen-4-ol content, and clinical trials in recent years are promising. In the past fifteen years, tea tree oil has gained an increasing popularity for a wide range of pharmaceutical and cosmetic products as a product of natural origin. As with other essential oils, further studies are needed for clear data on the use, effectiveness, safety, and toxicity of "tea tree oil". In this study, the views of the Council of Europe Cosmetic Product Experts Committee, the Consumer Safety Scientific Committee (SCCS) are emphasized and the importance of tea tree oil may have potential harm to the consumers. In addition, while making general safety evaluations of cosmetic products, it was concluded that the risks that this substance may pose to consumers should be taken into consideration. For this reason, it is of great importance that the quality criteria of tea tree oil are well defined and those responsible for the safety of cosmetic products take into consideration these issues when placing cosmetics containing tea tree oil on the market.

Key Words: Tea tree oil, TTO, Melaleuca alternifolia, Cosmetics, Cosmetic safety

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kozmetik Nedir?	4
2.2. Kozmetiğin Tarihçesi	5
2.3. Kozmetik Ürünlerin Sınıflandırılması	7
2.4. Kozmetiklerin Hayatımızdaki Yeri	8
2.5. Kozmetik Ürün Kullanımının Olası Yararları	9
2.6. Kozmetik Ürün Kullanımının Psikolojik Etkisi	10
2.7. Kozmetik Sektörü	11
2.7.1. Dünyada Kozmetik Sektörü	11
2.7.2. Avrupa’da Kozmetik Sektörü	11
2.7.3. Türkiye’de Kozmetik Sektörü	12
2.8. Türkiye’de Kozmetik Ürünlere İlişkin Yasal Düzenlemeler	14
2.8.1. EC 1223/2009 Kozmetik Regülasyonu	14
2.8.2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	16
2.9. Kozmetik Ürünlerin İçerikleri	20
2.9.1. Kozmetik Ürünlerin İçeriklerinde Sıklıkla Kullanılan Bileşenler	20
2.10. Esansiyel Yağlar	24

2.10.1 Esansiyel Yağ Tanımı ve Tarihçesi	27
2.10.2. Esansiyel Yağların Kimyasal Yapısı	29
2.10.3. Esansiyel Yağların Kullanım Alanları	34
2.10.4. Türkiye’de ve Dünyada Esansiyel Yağ Ticareti	36
2.10.5. Esansiyel Yağların Sınıflandırılması	37
2.10.6. Esansiyel Yağların Elde Edilme Metotları	38
2.10.7. Esansiyel Yağlar İçin Mevcut Yasal Düzenlemeler	46
2.10.8. Esansiyel Yağlarla İlgili Güvenlik Hususları	57
2.10.9. Esansiyel Yağların Risk Değerlendirmesi	63
3. YÖNTEM	67
4. SONUÇLAR	68
4.1. Melaleuca Alternifolia (Tea Tree) Oil	68
4.1.1. Çay Ağacı Yağı Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	70
4.1.2. Çay Ağacı Fonksiyonları ve Kullanımı	72
4.1.3. Kozmetiklerde Çay Ağacı Yağı Kullanımı ve Mevcut Sınırlamalar	76
4.1.4. Çay Ağacı Yağına İlişkin Toksikolojik Bilgiler	77
5. TARTIŞMA	86
6. KAYNAKLAR	9
7. EKLER	
EK-1: Dijital Makbuz	
EK-2: Turnitin Ekran Görüntüsü	
8. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKD	Alerjik Kontakt Dermatit
ASE	Hızlandırılmış Çözücü Ekstraksiyonu (Accelerated Solvent Extraction)
BD	Buhar Distilasyonu
BfR	Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü (Bundesinstitut für Risikobewertung)
COLIPA	Avrupa Kozmetik, Tuvalet Malzemeleri ve Parfümeri Birliği (The European Cosmetic and Perfumery Association)
EC	Avrupa Komisyonu (European Commission)
EDQM	Avrupa Sağlık ve İlaç Kalite Direktörlüğü (The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FEMA	Aroma Maddesi ve Ekstrakt Üreticileri Birliği (Flavor and Extract Manufacturers Association)
GC/MS	Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (Gas Chromatography /Mass Spectrometry)
GMP	İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice)

HPTLC	Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (High Performance Thin Layer Chromatography)
IFRA	Uluslararası Parfüm Birliği (International Fragrance Association)
IR	Kızıl ötesi (Infra Red)
LOAEL	En Az Ters Etki Gözlenme (DüzeyleLowest Observed Adverse Effect Level)
MÖ	Milattan Önce
MT	Monoterpen
NOAEL	Herhangi Bir Ters Etkinin Görülmediği En Yüksek Düzey (No Observed Adverse Effect Level)
Pc	Kritik Basınç
PGD	Piyasa Gözetimi ve Denetimi
RIFM	Esans Hammaddeleri Araştırma Enstitüsü (Research Institute of Fragrance Materials)
SCCNFP	Tüketicilere Yönelik Kozmetik Ürünler ve Gıda Olmayan Ürünler Bilimsel Komitesi (The Scientific Committee oOn Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers)
SCCS	Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (Scientific Committee on Consumer Safety)
SD	Su Distilasyonu
SDE	Eşzamanlı Damıtma Ekstraksiyonu (Simultaneous Distillation Extraction)

SFE	Süperkritik Sıvı Ekstraksiyonu (Supercritical Fluid Extraction)
T_c	Kritik Sıcaklık
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography)
TTO	Çay Ağacı Yağı (Tea Tree Oil)
UV	Ultraviyole



ŞEKİLLER

Şekil

Sayfa

2.1. Faz Diyagramı

42



TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Seçilmiş Bazı Esansiyel Yağlar ve Aromatik Ekstre Kaynakları	30
2.2. Esansiyel Yağları Oluşturan Bileşikler	32
2.3. Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Esans Bileşikleri	47
2.4. Kozmetikler İçesinde Bulunan Yüksek Etkili Alerjenler	49
2.5. Düşük Etkili Alerjenler Listesi	50
4.1. Çay Ağacı Yağının Bileşenleri	71
4.2. Çay Ağacı Yağının Kullanıldığı Kozmetik Preparatlardaki Uygulanma Oranları	76
4.3. Dermal Absorpsiyon Verileri	82
4.4. Maruziyet Tahminleri	83

1. GİRİŞ

İnsanın mutluluğu kendisine olan saygısı ile başlar. Bu nedendendir ki, insanoğlu ilk çağlardan beri güzel ve genç görünmek, başkaları tarafından beğenilmek, yüzündeki kırışıklık, sivilce, yara ya da türlü izleri gizlemek, rüzgâr, güneş veya soğuk gibi çeşitli doğa olaylarından kendini korumak, vücudundaki istenmeyen tüyleri yok etmek, saç dökülmesini önlemek ya da saç rengini değiştirmek için boyalar, merhemler, losyonlar ve parfümler kullanmıştır.

Mısırlıların kozmetik alanındaki bilgileri İbranilere, Asurlulara, Babillilere, Perslere ve Yunanlılara kadar ulaşmıştır. Mezopotamya’da kadınların gözlerine sürme çektikleri, kına yapraklarını kurutarak toz haline getirdikleri ve bunlarla saçlarını, tırnaklarını, parmaklarını, avuç içlerini boyadıkları bilinmektedir (1).

Geleneksel tarım toplumunda, kozmetik satın alımı lüks olarak algılanırdı. Günümüzde ise kozmetik ürün kullanımı toplum için özellikle de kadınlar için vazgeçilmez bir tüketim alanı olarak düşünülmektedir.

Bugün kişisel bakım denildiğinde kozmetik ürünler, kişisel bakımın gerekliliği olarak günlük yaşantımıza girmiş ve ilaçlardan daha fazla tükettiğimiz ürünler durumuna gelmişlerdir. Kozmetik ürün kullanımı rahatlık ve temizlik sağladığı gibi, kişinin bulunduğu toplumun sosyal gereklerini gerçekleştirmek ve ait olunan sınıflarca kabul edilen süslenme ve düzenli görünme alışkanlığı kapsamında sürdürülmektedir.

Sağlıklı olmak, temiz olmak, beslenme gibi temel ihtiyaçların yanı sıra sosyal ihtiyaçlar olarak tanımlayabileceğimiz beğenilme, saygı görme, dikkat çekme gibi ihtiyaçlar da ön plana çıkmaktadır. İnsanlar bakımlı olmak, toplumsal kabul görmek ve daha üst seviye ihtiyaçların tatmini adına kozmetik ürünler kullanarak kişisel bakımlarına dikkat etmekte, bir vitrin olarak kullandıkları dış görünüşlerinde beğenmedikleri özellikleri değiştirme yoluna gitmekte ve bu değişiklikleri bakımlı olmak olarak değerlendirebilmektedirler.

Günümüzde gıda sektöründe tatlandırıcı ajan olarak kullanımından, kozmetiklerde koku verici olmalarına kadar birçok kullanım alanı mevcut olan esansiyel yağlar, günlük hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

Halk arasında uçucu yağ, eteri yağ, aromatik yağ, esans yağı veya ruh gibi farklı isimlerle adlandırılan bitkisel esansiyel yağlar bitki kimyasının önemli bileşenleri arasında yer alır (2).

Esansiyel yağlar yüzyıllar boyunca kozmetik ürünlerde kullanılmıştır. Uzun yıllardır kullanılıyor olması güven verici bir faktör gibi algılanabilir; ancak, bu yağlardan bazıları kozmetik ürünlerde kullanıldığında transdermal emilim veya inhalasyon yoluyla vücuda girerek kullanan bireyler için tehlikeli olabilmektedir. Mevcut bilimsel çalışma sonuçları genellikle sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalar spesifik olarak bu yağların kozmetik ürünlerde kullanımını tanımlamaktadır; sadece esansiyel yağların içerdiği bir veya daha fazla saf bileşenlerinden bahsedilmektedir. Dolayısıyla esansiyel yağların gıda veya kozmetik ürünlerde kullanımı hakkında güvenilir bilimsel toksikoloji çalışmaları neredeyse tamamen yetersizdir.

Günümüzde kozmetik ürünlerde esansiyel yağ olarak kullanımı giderek popülerleşen ve deyim yerindeyse ‘trend’ halinde gelen “çay ağacı yağı”nın da kozmetik ürünlerde kullanımının etkinliğinin ve güvenliliğinin sıkça tartışma konusu olduğu bir dönemde olduğumuz söylenebilir. Yapılan araştırmalar, ‘tea tree oil, TTO’ yani çay ağacı yağının içerdiği yüksek terpinen-4-ol nedeniyle geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu doğrulamaktadır. Bu konu hakkında son yıllarda yapılmış klinik denemeler ve araştırmalar ise ümit vericidir.

Özellikle son onbeş yılda çay ağacı yağı, doğal kaynaklı bir ürün olarak adını duyurmuş ve geniş bir grup farmasötik ve kozmetik ürünler için artan bir popüleriteyi yakalamıştır. Diğer esansiyel yağlarda olduğu gibi “çay ağacı yağı” kullanımına bağlı etkinliliğin, güvenliliğin, toksisitenin değerlendirildiği ileri çalışmalara halen gereksinim bulunmaktadır. Bu nedenle, çay ağacı yağının kalite kriterlerinin ve kalite sürecinin iyi tanımlanmış olması, kozmetik ürünlerin güvenliliğinden sorumlu kişilerin çay ağacı yağı içeren kozmetik ürünleri piyasaya arz ederken bu hususları

dikkate almaları ve kozmetovijilans raporlarının göz önüne alınması büyük önem arz etmektedir.

Sunulan bu tez çalışmasında, esansiyel yağların kozmetiklerde kullanımı ve A.B. Kozmetik Ürün Uzmanlar Komitesi ve Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesinin görüşleri ile S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünler Dairesi tarafından yürütülen süreçler kapsamında, çay ağacı yağının güvenliliğine ilişkin ayrıntılı bir dosya hazırlanması ve olası zarar potansiyeli ile risklerin değerlendirilmesinin özetlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kozmetik Nedir?

Yunanca “süslemekte usta” anlamına gelen kos-metikos sözcüğünden türetilmiş “Kozmetik” kelimesi, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından “Dökülmek, serpmek, ovulmak veya başka herhangi bir şekilde uygulanmak suretiyle vücudun ve vücudun herhangi bir kısmının temizlenmesi, güzelleştirilmesi, cazibesinin artırılması ve görünüşünün değiştirilmesi amacıyla uygulanan preparatlar ve bunların hazırlanması için kullanılan maddelerdir” şeklinde tanımlanmıştır (3).

Kapsamı çok geniş olan kozmetik preparatları, şampundan ruja birçok farklı ürünü temsil eder. Kozmetik denince ilk akla gelen ürünlerin başında da “dekoratif kozmetik ürünler” olarak tanımlayabileceğimiz makyaj malzemeleri gelir. Bu ürünleri kullanma isteğinin ise temelde insanoğlunun güzel olma, beğenme ve beğenilme, doğada var olan renklere hayranlığından kaynaklandığına inanılmaktadır.

Türk Dil Kurumu sözlüğüne göre, “kozmetik” kelimesinin karşılığı, cildi ve saçları güzelleştirmeye, canlı tutmaya yarayan her türlü maddedir ve dilimize Fransızca’dan geçmiştir (4). Köken olarak Yunanca “kozmos” (Düzen veya güzelleştirme, çeki düzen verme) kavramına dayanır. Bu kökten Yunanca “kosmein” (Güzelleştirmek, çeki düzen vermek) fiili ve “kosmetikos” kavramı türemiştir (5).

Ülkemizde 2005 tarihinde yürürlüğe girmiş 5324 Sayılı Kozmetik Kanunu’nun 2’nci maddesinde tanımlanan kozmetik ürünler, “İnsan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatlar veya maddeleri” temsil eder (6).

Kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından önerilen şartlar altında uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalara veya üretici tarafından sağlanan bilgiler dikkate alınarak öngörülecek kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olmak zorundadır. Bu tanımların dışında kalan ürün grupları kozmetik ürün kapsamında değerlendirilmeyeceğinden tüketicinin kozmetik ürün tanımına hâkim olması gerekir.

Bireyin dış görünüşünü iyi hale getirmek için kullandığı söz konusu kozmetik ürünler sistematik bir şekilde incelenirler. Kozmetik ürünlerin bu şekilde ayrıntılı incelendiği bilim dalı ise kozmetolojidir. Modern kozmetikler; kozmetoloji eczacılık, farmasötik teknoloji, toksikoloji, anatomi, mikrobiyoloji, biyoloji, kimya, dermatoloji, endokrinoloji, histoloji ve psikoloji gibi çeşitli bilim dallarından faydalanmaktadır. Bu bilim dalları, ürünlerin araştırılmasında, formülasyonunda, hazırlanmasına ve kontrollerinde, ürünlerin kullanım sonrası birey üzerindeki toksikolojik, fizyolojik ve psikolojik etkilerinin araştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bazı preparatlar kozmetik ve ilaç olarak çift yönlü olarak düşünülebilir. Çünkü, kozmetoloji uzun yıllar boyunca tıp biliminin ve özellikle de dermatolojinin yanında yer almıştır ve uygulama alanları bazı durumlarda iç içe geçmiştir.

2.2. Kozmetiğin Tarihçesi

Tarih öncesi çağlardan günümüze kadar ulaşan ve bir sektör olan kozmetik dünyası her dönemde insanların ilgisini çekmiştir. Kozmetiğin tarih sahnesine çıkışı güzellik ve estetik algısının başladığı nokta ile yani neredeyse insanlığın doğuşu ile başlar. Kemik tarakla Havva'nın saçlarını tarayarak, Âdeme güzel görünmek istediği, maden devrinde insanların levhaları cilalayıp kendilerini ve güzelliklerini görmek için ayna olarak kullandıkları en bilinen örneklerdir (7).

Bilinen en eski kozmetik ürünler sabunlardır. Sümer kayıtlarında potasyumun kille karıştırılması sonucunda elde edilen sabundan bahsedilmesi, bu ürünün çok eskilere dayandığının bir göstergesidir. Daha sonraki yıllarda Finikeliler tarafından üretilen sabunun, başka ülke ve uluslarla ticari ilişkilerde rol aldığı da yine kayıtlardan anlaşılmaktadır.

1945'lerden sonra, kaşlar alınıp, saçlar kısalmış, gözler farlarla belirginleştirilmeye başlanmış, kırmızı renkli dudaklar ön plana geçmiştir. Amerika, Fransa, İngiltere, İtalya, Almanya gibi ülkelerde kozmetik firmaları ve bunların dünyadaki şubeleriyle, kozmetik ürünler üretilmeye başlanmıştır. Kısa zamanda bu kuruluşlar sayısız hale gelmiş ve 21. yüzyılda kozmetik doruk noktasına ulaşmıştır (7).

Arkeolojik çalışmalara bakıldığında, kozmetiklere ilişkin ilk bulguların Mısır dönemine ait olduğu görülmektedir. Yüz boyları ile merhemlerin konulduğu kaplara ait kalıntılar, milattan önce (MÖ) 4000 yıllarından itibaren kozmetik amaçlı ürünlerin kullanımına ait kanıt oluşturmaktadır. Mısırlıların özellikle fiziksel görünümlelerinden duydukları endişe nedeniyle, saç ve yüz görünümüne verdikleri önem Ebers Papirüslerinden anlaşılmaktadır. Ayrıca, bu dönemde kadınlar arasında yaygın olarak göz boylarının kullanıldığı, gözlerin yeşil, siyah, mavi ve gri renkler seçilerek alt ve üst kapaklarının farklı şekilde boyandığı belirtilmektedir. Gözlere sürülen boyların aynı zamanda güneşin yakıcı etkilerinden korunmak amaçlı kullanıldığı da düşünülmektedir (8).

Hint Uygarlığı, MÖ 500'lerde kozmetiklerin yapımında tütün, sandal ağacı ve diğer kokuları kullanmıştır. Yine Çinli kadınlar güzelleşmek ve kırışıklıklarını gizlemek için gece boyunca bıraktıkları çay yağı ve pirinç tozu maskesinden faydalanmıştır. Ayrıca, Çin'de yasemin ve lotustan parfüm yapıldığı bilinmektedir (8).

Sağlıklı yaşam ve huzurlu bir hayatın gereği olarak görülen temizlik ve güzel kokuya ne kadar değer verildiği, günümüze kadar gelen arşiv belgelerinde de görülmektedir. Ülkemizde ise Osmanlı döneminde özellikle kozmetik temizleyici ajan ve sabun üretimi önemli bir sanayi dalı olmuştur. İlk düzenlemelerin Fatih Sultan Mehmet tarafından yapıldığı, daha sonra II. Beyazıt, Yavuz Sultan Selim ve Kanuni Sultan Süleyman dönemlerinde de sabunun kalitesi, fiyatı, ticareti, kontrolü ve diğer konularda düzenlemeler yapıldığı bilinmektedir. O dönemki sabunlarda ham madde olarak içyağı ve zeytinyağı kullanılmakla birlikte, zeytinyağlı sabunların tercih edildiği söylenmektedir. Sabunlar çiçek sabunu, misk sabunu, hünkari sabun, beyaz ve siyah paşa sabunu ve fes sabunu; Trablus, Girit adası ve Kandiye gibi, üretim bölgesi veya kullanılan esanslar ile adlandırılmaktadır (9).

Güzel kokunun kişiyi sakinleştirdiği, ruh halini düzelttiği inancı Osmanlı toplumunun genelinde yaygın bir görüş olup Osmanlı İmparatorluğu'nda koku, adeta bir devlet politikası gibi ele alınmış ve resmi protokolün bir parçası olarak uygulanmıştır. İmparatorlukta, çeşm-i bülbüllerden, tombaklardan yapılan ilk parfüm şişeleri ile koku günlük hayata da girmiştir. Osmanlı İmparatorluğu dönemine ait güzel koku denilince, ilk akla gelen şey buhur suyudur. Buhur suyu sandal, sedir, sığla, pelesenk ve öd ağacı gibi tütsü olarak yakılan güzel kokulu ağaç parçacıklarının, gül suyu içinde kaynatılmasının ardından, misk, amber ve çiçek suyu eklenmesi ile elde edilirdi. Osmanlı'da sıkça bahsi geçen diğer bir koku da gül suyudur. İslamiyette Hz. Muhammed'in teri olarak görülen gül, aynı zamanda bu coğrafyanın en önemli kokulu çiçeklerinden biridir ve bu durum, gül suyu ve gül yağının değerli olmasını sağlamıştır (9).

Kozmetik ürünlerin tarihinin ele alınması, mevcut kullanımlarının ve formülasyonlarında yapılan pek çok ilerlemenin anlaşılması açısından oldukça önemli olduğu görülmektedir. Ayrıca, bütün bu gelişmeler doğrultusunda, günümüzde de tüketicilerin dikkatini çekmekte ve bu ürünlere yönelik tüketici davranışları ve ürünlerin tanıtımların gözden geçirilmesi daha fazla önem arz eder hale gelmiştir (8).

2.3. Kozmetik Ürünlerin Sınıflandırılması

Kozmetik ürünler kullanım yerlerine göre ve temel etki alanlarına göre iki şekilde sınıflandırılırlar. Kozmetik ürünler uygulama alanlarına göre yüze uygulanan preparatlar, saçlı deriye uygulanan preparatlar, vücuda uygulanan preparatlar, dekoratif ürünler (makyaj ürünleri), ağız mukozasına uygulanan preparatlar, saç ve tırnağa uygulanan preparatlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Yüze uygulanan preparatlar; nemlendiriciler (krem ve losyonlar), temizleyiciler (losyon ve çözeltiler), cilt yenileyiciler (vitamin içeren krem, losyon, spre, çözeltiler, vb.), bariyer oluşturarak güneş ışınlarını süzen madde ve yağlar (krem, losyon, spre gibi), bakım ve destek sağlayanlar (maskeler, krem, yağlı çözeltiler) ve renk açıcılar olarak sıralanabilir.

Saçlı deriye uygulanan preparatlar nemlendirici losyon ve şampuanlardır. Vücuda uygulanan preparatlar ise banyo preparatları (yağlar, şampuanlar ve sabunlar), güneş ışınlarını engelleyenler veya azaltanlar, antiperspiran ve deodorantlar, depilatörler (krem, ağda, sprej), kondisyon arttırıcılar (çamur masaj kremleri), renk açıcılar gibi ürünlerdir.

Makyaj ürünleri göz ve göz çevresi için kullanılanlar (far, göz kalemleri, maskara), yanak ve cilt makyajı için kullanılanlar (pudra, fondöten, allık) ve dudak makyajı için kullanılanlar (dudak boyası, ruj, kalem) olmak üzere ayrılırken, ağız mukozasına uygulanan preparatları diş macunu ve ağız suları (gargaralar) oluşturmaktadır.

Saça uygulanan preparatlar temizleyiciler (şampuan), destek sağlayıcılar (sprej), şekil vericiler (jel, sprej, briyantin, krem), perma preparatları (emülsiyon krem ve çözelti), saç boyaları ve saç rengi açıcıları olarak sınıflandırılabilir. Tırnak cilaları, tırnağı sertleştirici preparatlar ve tırnak boyası temizleyicileri ise tırnağa uygulanan preparatlardır.

Temel etki alanlarına göre kozmetikler ise tabaka oluşturan maddeler, keratinli maddeler, sebatrop maddeler, dolaylı dermatrop maddeler ve doğrudan dermatrop maddeler şeklinde gruplandırılmaktadır (1).

2.4. Kozmetiklerin Hayatımızdaki Yeri

Kozmetik ve kişisel bakım endüstrisi güzel, sağlıklı ve iyi olabilmek adına bir sürü seçenek barındırır. Saç bakımından, ağız bakımına, cilt bakımından parfümlere kadar birçok fayda sağlayan kozmetik ürünlerin kullanımı insanların günlük yaşamlarının önemli bir parçasını oluşturur ve bireye önemli fonksiyonel ve duygusal yarar sağlar.

Özellikle makyaj malzemeleri, kadınların sanayileşme dönemi sonrası iş hayatında daha da aktif rol alması ve sosyal hayatla iç içe olmanın getirdiği, dış çevreye güzel olma yönelimi ile en sık kullanılan ve satın alım oranı en yüksek kozmetik ürün grupları arasında düşünülebilir. Kozmetik ürünlerin kullanım sıklığına

baktığımızda, farklı kozmetik ürünlerin farklı ülkelerde, farklı yaşlarda ve farklı cinsiyetlerde kullanım oranları değişkenlik göstermektedir. Gün içinde sıklıkla kullanılan belirli kozmetik ürünler vardır.

Eylül 2013'te uluslararası bir araştırma şirketi tarafından yapılan bir internet anketi sonucunda kozmetik ürünlerin kullanım sıklığı ile ilgili bilgi toplanmış ve bu ürünlerin, genel temizlik ürünleri (sabun, şampuan, deodorant, duş jeli, diş macunu vb.), cilt bakım ürünleri (nemlendirici, cilt soyucular, vb.), saç şekillendiriciler (saç jöleleri, jeller, vb.), makyaj ürünleri (maskara, göz farı, fondöten, vb.), parfümler, kolonyalar, güneş koruyucular ve bebekler için kullanılan temizleme mendilleri, kremler, pudralar olduğu görülmüştür. Söz konusu anket çalışmasının asıl amacı bu ürünlerin kullanım sıklığı hakkında bilgi edinmek olmakla beraber elde edilen sonuçlara göre gün içerisinde en çok kullanılan kozmetik ürün olan diş macununun kadınlarda günlük kullanım sıklığının erkeklere oranla daha fazla olduğu, en az sıklıkla kullanılan güneş kreminin ise kadınlarda kullanım sıklığının erkeklerdeki kullanım sıklığının oldukça altında olduğu sonucuna varılmaktadır. Saç kreminin, roll-on deodorant ve spreyl deodorantların kullanım sıklıklarının erkek ve kadınlarda yakın seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Duş jeli, nemlendirici ve el bakım kreminin kullanım sıklığının kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (10).

2.5. Kozmetik Ürün Kullanımının Olası Yararları

Kozmetik ürün kullanımı sağlıklı olmayı ve iyi hissetmeyi beraberinde getirir. Kozmetiğin sağlıklı olmakla temel ilgisi şu şekilde açıklanabilir; ellerimiz gün içinde patojen mikroorganizmalar için birer vektör görevi görmektedir ve sabunla eller yıkadığında birçok hastalığın konaklarından vücuda yerleşmesini önlenir. Yapılan birçok çalışmada, gelişmeye devam eden ülkelerdeki çocuk ölüm sebeplerinin el yıkama ile engellenebilecek solunum yolu enfeksiyonları ve ishal gibi hastalıkları olduğu gösterilmiştir. 2015 yılında Ensink tarafından yapılan bir çalışmada, sabunla el yıkama işlemi ishale bağlı hastalıkların azaltılmasında %44 ile %47 arasında, solunum kaynaklı hastalıkların azaltılmasında %23 oranında etkili olduğunu raporlamışlardır (11).

Birçok kozmetik ürün şifalı otlar ve esansiyel yağlar içermektedir ve bu ilave maddeler vücudun esenliği için ek fayda sağlamaktadırlar. Örneğin, lavanta yağı rahatlatıcı ve sakinleştirici özellikleri barındırır. Kozmetik ürünlerde sık sık kullanılan limon yağı ise canlandırıcı özelliği için kullanılır (12).

Diş macunu kullanımı özellikle de flor içeren diş macunu kullanımı, diş çürüklerinin önlenmesinde oldukça önemli rol oynar. Diş macunu dişlerdeki problemleri ve diş eti çekilmesi gibi hastalıkların oluşmasına sebep olan tartar ve plağı önlemeye yardımcı olur. Diş fırçalamak sadece diş eti çekilmesi için değil, yapılan çalışmalarla kanıtlanmış olan diş eti çekilmesine bağlı oluşabilen kardiovasküler hastalıkların önlenmesinde de yardımcı olur (13).

Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole (UV) radyasyona maruz kalma, vücudun diğer organlarına yayılabilen bir kanser türü olan melanoma hastalığının harici sebeplerindendir. Son çalışmalar sürekli ve optimal seviyede güneşten koruyucu ürün kullanımının, melanomaya yakalanma riskini azalttığını göstermektedir. Bazı çalışmalar güneş koruyucusunun melanom ve melanom dışı cilt kanseri riskini azaltabileceğini öne sürmektedir (14).

2.6. Kozmetik Ürün Kullanımının Psikolojik Etkisi

Kozmetik ürünler kullanıcıların motivasyonunu, dış görünüşü güzelleştirerek kişinin kendine olan güvenini artırır. Kişinin kendisini sosyal olarak ifade edebildiği kişisel tarzının oluşmasına yardımcı olur.

Düşük bir öz imaj ve özgüven eksikliği bireyin psikolojisi üzerinde olumsuz etki bırakır. “The Renfrew Center Foundation” tarafından 18 yaş üzerindeki 1292 kadın arasında yapılan bir çalışmada, katılımcıların yarısı makyaj yapmadıkları zaman olumsuz hissettiklerini belirtmişlerdir. %16’sı kendilerini çekici bulmamışlar, % 14’ü durumundan utanmış ve %14’ü ise makyaj yapmadıklarında kendilerini çıplak hissettiklerini belirtmişlerdir. Katılımcıların %48’i makyajlı hallerinden hoşlandıkları için makyaj yaptıklarını, %32’si ise kendilerini iyi hissettikleri için makyaj

yaptıklarını belirtmişlerdir. Aslında birçok çalışma göstermiştir ki, makyaj yapmak kişinin kendisine olan öz saygısını ve kendine güvenini geliştirmektedir (15).

Apaolaza-Ibáñez ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada, kadınların sık sık fiziksel görünüşleri için endişe duyma gibi olumsuz duygular veya görünüşlerini önemsemek veya iyileştirmek için yeterince uğraşmama algısından kaynaklanan suçluluk duygusu gibi olumsuz hissiyatlar yaşadıklarından bahsedilmiştir (16).

Cosmetics Europe tarafından yakın zamanda yapılan bir Tüketici İçgörüsü araştırması, insanların %72'sinin kozmetiklerin yaşam kalitelerini iyileştirdiğine, %74'ünün ise kozmetiklerin özgüvenlerini artırmaya yardımcı olduğuna inandığını göstermiştir (17).

2.7. Kozmetik Sektörü

Günümüz dünyasında kozmetik ürünlerin kişi başına tüketim adetleri, ülkelerin gelişmişlik oranları açısından en önemli kriterlerden biri olarak kabul edilmektedir. Kozmetik ürünler ve oluşturdukları pazar, son yıllarda oldukça popülerdir ve genişlemeye devam etmektedir.

2.7.1. Dünyada Kozmetik Sektörü

Küresel olarak kozmetik endüstrisinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa Birliği (AB), Japonya ve Kanada olmak üzere dört önemli pazar bulunmaktadır. AB pazarı, ABD piyasasından büyük ve Japonya'nın kozmetik pazarının iki katı üretim ve ihracat ağına sahip büyük pazarlardan biridir (18).

2.7.2. Avrupa'da Kozmetik Sektörü

AB kozmetik üretim sektöründe küresel olarak en büyük paya sahiptir. AB yaklaşık olarak 78,6 milyar avroluk bir kozmetik ürün pazar payına sahiptir ve bu değerlerle küresel olarak en büyük pazar olduğunu göstermiştir (17, 18).

2018’de avrupa ülkeleri arasında Almanya’nın 13,8 milyar € ile kozmetik ürünler için en büyük pazara sahip olduğu belirlenmiştir. Almanya’yı sırasıyla İngiltere (10,9 milyar €), İtalya (10,1 milyar €) ve İspanya (7 milyar €) izlemektedir.

Ürünler açısından cilt bakımı ürünleri ve tuvalet malzemeleri Avrupa'nın en büyük payını işgal etmektedir (17).

2.7.3. Türkiye’de Kozmetik Sektörü

Türkiye’de 1995’ten bugüne kadar olan dönemde kozmetik sektörünün yeni ürünler yaratmakta ve yurtdışına açılmakta olduğu görülmektedir. Günümüzde kozmetik sektörü, küçük ölçekli aile firmalarının yanında, büyük ölçekte ve modern tesislerde üretim yapan, uluslararası sermayeli, ulusal ve uluslararası ortaklıklarla yürütülmektedir.

Hem kadınlarda hem erkeklerde yaşam standartlarının artması, genç ve çekici kalma isteği, çalışan kadın sayısının ve genç nüfusun artması Türkiye’de kozmetik sektörünün gelişmesine ortam sağlamıştır. Ulusal kozmetik ürün endüstrisi de kalite, üretim kapasitesi ve çeşitlilik açısından oldukça iyi bir performans göstermektedir.

Kozmetik sektöründe faaliyet gösteren çok uluslu firmaların çoğu Türkiye’de üretim ve pazarlama faaliyetleri yürütmektedir. Sektördeki birçok yabancı yatırımcı lisans anlaşmaları ve ortak girişimler aracılığı ile üretim yapmaktadır.

Türkiye’deki ekonomik gelişmeye bağlı olarak, kozmetik ve kişisel bakım ürünleri pazarı her yıl ortalama % 10 büyümektedir. Pazarda doğal kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinin payının % 5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum dünya piyasası ile paralellik göstermektedir. Ülkemizde pazarlanan ürünlerin sadece %10’unu Türkiye menşeli ürünler oluşturmaktadır. Saç bakım ürünleri, sektör ürünleri içinde en büyük paya sahiptir. Şampuanlar saç bakım ürünlerinin yaklaşık %59’unu oluşturmaktadır. Traş ürünleri, tüy dökücüler, banyo ve duş ürünleri özellikle el sabunları, dudak ve göz makyaj malzemeleri, deodorantlar ve ter önleyici ürünler, parfümler, kolonyalar ve bebek bakım ürünleri başlıca üretilen ürünlerdir.

Ülkemizde son yıllarda sektörde doğal sabunlar, şampuanlar, diğer saç bakım ürünleri ve saç boyaları, cilt bakım ürünleri, vücut bakım ürünleri ve diğer doğal kozmetikler üretilmeye başlanmıştır. Özellikle doğal sabun ve şampuan üretimi ülke çapında birçok küçük ölçekli firma tarafından gerçekleştirilmektedir. Dünyaca ünlü defne ve zeytinyağı sabunları Türkiye’de büyük miktarlarda üretilmektedir.

Türk kozmetik ve kişisel bakım ürünleri endüstrisi kalite bakımından da dünya standartlarında üretim yapmaya başlamıştır. Birçok firma ISO9000 Kalite Sistem Sertifikalarına ve ISO14001 Sertifikasına sahiptir. Türk kozmetik ve kişisel bakım ürünleri üreticileri çevre konusunda, ulusal ve uluslararası son gelişmeleri yakından takip etmekte ve kendilerini güncellemektedir (19).

Türkiye’de Kozmetik İhracatı

T.C. Ticaret Bakanlığı verilerine göre kozmetik sektörü ihracatımız, 2008 yılı son çeyreğinde çıkan global ekonomik krizin etkisi sonucu 2009 yılında yaşanan daralma hariç, son 10 yıldır devamlı olarak artış göstermiştir. 2014 yılında 772 milyon ABD Dolarına yükselmiş, ancak 2015 yılında ise 695 milyon dolara gerilemiş, sonrasında ise 2019 yılında 829 milyon dolara yükselmiştir. 2019 yılında Türkiye, kozmetik ihracatını 70,8 milyon dolarla en fazla Irak’a, 54,8 milyon dolarla İran’a ve 42,3 milyon dolarla Fransa’ya yapmıştır. 2019 yılında kozmetik sektörü ihracatında ilk 15’te yer alan firmaların toplam ihracatı 483 milyon ABD doları olup, toplam kozmetik sektörü ihracatı içerisindeki payları yaklaşık olarak %58’dir. Türkiye kozmetik sektörü ihracatından en fazla payı %24,6 ile tıraş ürünleri ve deodorantlar almaktadır (19).

Türkiye’de Kozmetik İthalatı

Türkiye’nin kozmetik maddeleri ithalatı, 2018 yılında 1,1 milyar ABD Doları iken, 2019 yılında %10,3 oranında azalış ile 1 milyar dolara gerilemiştir. 2019 yılında kozmetik ürünleri ithalatımızdan en fazla payı alan ülkeler sırayla Almanya (%14,8), Fransa (%14,2) ve İrlanda (%11,6) olmuştur. 2019 yılında en fazla ithalat sanayide ve içecek imalinde hammadde veya koku verici maddeler ve karışımlarda

gerçekleştirilmiş olup, bu ürün grubunu güzellik, makyaj ve cilt bakımı için müstahzarlar ve saç preparatları takip etmektedir. Sektörde başlıca tedarikçilerimiz Almanya, Fransa ve İrlanda'dır. Bahse konu sektördeki ilk 15 tedarikçinin toplam sektör ihracatı içerisindeki payının 2019 yılında % 90,5 civarında olduğu bilinmektedir (19).

2.8. Türkiye’de Kozmetik Ürünlere İlişkin Yasal Düzenlemeler

2.8.1. EC 1223/2009 Kozmetik Regülasyonu

Avrupa Birliği tarafından düzenlenen direktifler, regülasyon için net ve ayrıntılı kurallar dayatan bir yasama işlemidir. Regülasyonların ülkelerin kendi hukuk sistemlerine uyarlanması gerekmez; ancak, hızlıca üye ülkelerde uygulanması gerekir. Bir regülasyonun uygulanabilir hale gelmesi için AB üye ülkelerin resmi dillerine çevrilmesi yeterlidir. 76/768/EEC Kozmetik Direktifinin hem yürürlüğe konduğu zaman itibarıyla (27 Temmuz 1976) değiştirilmesi, geliştirilmesi ve yeni teknolojik gelişmelere adapte edilmesi gerektirmiştir; aynı zamanda direktif formunda düzenlemeye gerek duyulmuş ve ülkelerin hukuk sistemlerindeki değişiklikler nedeniyle uygulamada yaşanan aksaklıklar sonucunda 30 Kasım 2009’da Kozmetik Regülasyonu (EC1223/2009) yeniden yapılandırılarak yayımlanmıştır.

EC1223/2009 regülasyonu AB pazarında bulunan bitmiş ürünler için temel düzenleyici çerçeve yönetmeliktir. Bu düzenlemenin hükümleri Avrupa Ekonomik Alanı (European Economic Area) yani AB üye ülkeleri ve İzlanda, Lihtenştayn ve Norveç’te uygulanmaktadır (20). Bu regülasyon ürün güvenliği açısından daha sağlam bir yaklaşım oluşturmuş ve her ülkenin kanunlarına uyarlanması yerine sadece üye ülkelerin dillerine çevrilmesinin yeterli olmasından dolayı daha kolay uygulamaya geçmiştir.

EC1223/2009 Regülasyonu’nun amacı kozmetik alanında uygulanan süreçleri kolaylaştırmak, terminolojiyi sadeleştirerek daha etkin ve verimli hale getirmek, insan sağlığının yüksek düzeyde korunmasını garantilemek amacıyla kozmetikler için düzenleyici çerçeveyi güçlendirmektir. 1223/2009 Regülasyonuna göre kozmetik ürün

üreticileri üretim yaparken ISO22716 GMP (Good Manufacturing Practices) Kılavuzuna uymak zorundadırlar. AB pazarına girecek ithal ya da yerli her ürün için bu şart aranır. Bu regülasyonla gelen önemli bir değişiklik ise nanomateriyallerle ilgilidir. Bir nanomateriyal atomik ya da moleküler düzeyde üretilmiş çözünmez bir materyaldir. Nanoformda materyaller içeren kozmetik ürünlerin etkinliği artmaktadır. Örneğin kozmetiklerde nanoparçalar kırıxıklıkların görünümünü azaltmada ya da UV ışınlarının emilimini durdurmada kullanılır. Yeni bir kozmetik ürünün içeriğinde nanomateriyal kullanımından altı ay önce Avrupa Komisyonuna bildirim yapmak, ürünlerin piyasaya arz edilmesinden önce bildirim yapmak ve Ürün Bilgi Dosyasını (Product Information File) hazırlamak zorunludur.

Kozmetik Regülasyonuna göre bir ürünün kozmetik olarak kabul edilmesi, ürünün bütün karakteristik özellikleri göz önüne alınarak duruma göre değerlendirmeyeyle gerçekleştirilir. Ancak, regülasyon kozmetik ürünlerin içerebileceği formları şu şekilde sıralamıştır:

- Ağız ve diş bakım ürünleri
- Banyo ve duş ürünleri (tuzlar, köpükler, yağlar, jeller)
- Cilt beyazlatıcı ürünler
- Deodorantlar ve ter önleyiciler
- Dış genital bölge için hijyen ürünleri
- Dudaklara uygulanmak üzere hazırlanmış ürünler
- Güneş ürünleri
- Güneşsiz bronzlaşma ürünleri
- Kırıxıklık karşıtı ürünler
- Kremler, emülsiyonlar, losyonlar, jeller ve cilt için yağlar
- Makyaj tozları, banyo sonrası tozları, hijyenik tozlar
- Makyaj ürünleri ve makyaj çıkarıcı ürünler
- Parfümler (Eau de parfüm), süslenmetuvalet suları (Eau de toilette) ve kolonya (Eau de cologne)
- Renkli bazlar (sıvılar, macunlar, tozlar)

- Sa ürünleri (sa boyaları, dalgalandırıcı, düzleştirici ya da sabitleyici ürünler, sa düzenleyici ürünler, losyonlar, pudralar ve şampuanlar gibi sa temizleyici ürünler, losyonlar, kremler, yağlar gibi sa şekillendirici ürünler, losyonlar, laklar, briyantınlar gibi kuaför ürünleri)
- Tıraş ürünleri (kremler, köpükler, losyonlar)
- Tırnak bakımı ve makyajı için ürünler
- Tuvalet sabunları, deodorant sabunları
- Tüy dökücüler
- Yüz maskeleri

Türkiye’de hâlihazırda yürürlükte olan 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ve bu Kanuna bağlı olarak çıkarılmış Kozmetik Yönetmeliği ve ilgili kılavuzlar Avrupa Birliği Kozmetik Regölasyonu ile uyumludur. Gümrük Birliği Anlaşması ile sağlanan ortak pazarda dolaşımı sağlanan ürünlerin benzer mevzuatlara tabi olması ve belli bir standardı yakalaması istendiğinden böyle bir uygulamaya gidilmiştir.

2.8.2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), T.C. Sağlık Bakanlının politika ve hedeflerine uygun olarak ilaçlar, ilaç üretiminde kullanılan etken ve yardımcı maddeler, ulusal ve uluslararası kontrole tabi maddeler, tıbbî cihazlar, vücut dışı tıbbî tanı cihazları, geleneksel bitkisel tıbbî ürünler, kozmetik ürünler, homeopatik tıbbî ürünler ve özel amaçlı diyet gıdalar hakkında düzenleme yapmakla görevli, özel bütçeli, kamu tüzel kişiliğine sahip bir kamu kurumudur.

Türkiye’de kozmetik ürünlere ait yasal düzenlemeleri yapma ve bu düzenlemeler doğrultusunda kozmetik ürünleri ve bu ürünlerin üretim yerlerini denetleme, bu denetimler sonucunda ürüne, üreticiye veya üretim yerine yaptırımlar uygulama yetkisi 663 sayılı KHK ile Sağlık Bakanlığına bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna verilmiştir. TİTCK bünyesinde görev yapan Kozmetik Denetim Dairesi Başkanlığı kozmetik ürünlerin incelenmesi ve denetlenmesinde gerektiğinde idari yaptırımların uygulanmasında görev yapmaktadır.

TİTCK Kozmetik Denetim Dairesi Başkanlığı

Kozmetik Denetim Dairesi Başkanlığı bünyesinde 7 adet birim mevcuttur; bu birimler aşağıda sıralanmaktadır:

- Biyosidal Ürünler Denetim Birimi
- Kozmetik Denetim Destek Birimi
- Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları Birimi
- Kozmetik Piyasa Gözetimi ve Denetimi Birimi
- Kozmetovijilans, Kozmetik Ürünler Tanıtım ve Tüketici Sorunları Birimi
- Rapor İzleme Birimi
- Sağlık Beyanı Denetim Birimi

Kozmetik Denetim Dairesi Başkanlığı kozmetik ürünlerin denetlenmesi işlemleri sırasında aşağıda anlatıldığı üzere birçok mevzuattan yararlanmaktadır.

Kozmetik Ürünlerin Denetimine İlişkin Kullanılan Mevzuat

- 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname
- 4703 sayılı Ürünlere İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun
- 5324 sayılı Kozmetik Kanunu
- Kozmetik Yönetmeliği ve ekleri
 - Ek 1: İçeriğinde tanımlar ve ürün güvenlilik raporunda bulunması gerekenler yer alır
 - Ek 2: Kozmetik Ürünlerde Yasaklı Maddeler Listesi
 - Ek 3: Sınırlamalar Dışında Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Maddeler Listesi
 - Ek 4: Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen Boyar Maddelerin Listesi
 - Ek 5: Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen Koruyucuların Listesi

- Ek 6: Kozmetik Ürünlerde Kullanılmasına İzin Verilen UV Filtrelerin Listesi
- Ek 7: Ambalajlarda / Kaplarda Kullanılan Semboller
- Ek 8: Nanomateryal İçeren Kozmetik Ürün Bildirim Formu
- Ek 9: Kozmetik Ürün ve Üreticileri Bildirim Formu
- Ek 10: Zehir Danışma Merkezine Bildirim Formu
- Sağlık Beyanı İle Satışa Sunulan Ürünlerin Sağlık Beyanları Hakkında Yönetmelik
- Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Kılavuzu
- Diğer kılavuzlar

Piyasa Gözetimi ve Denetimi

Piyasa gözetimi ve denetimi (PGD), ürünlere dair teknik mevzuatı hazırlamaya ve yürütmeye yetkili bulunan kamu kuruluşlarının, ürünün piyasaya arzı ve dağıtımı aşamasında veya ürün piyasada iken ilgili teknik düzenlemeye uygun olarak üretilip üretilmediğini, güvenli olup olmadığını denetlemesi veya denetletirmesi faaliyetidir (21).

Kozmetik ürünlerin piyasa gözetimi ve denetimi yapılırken, öncelikle ürünlere ilişkin teknik mevzuatın Avrupa Birliği mevzuatıyla uyumlaştırılmasıyla birlikte yürürlüğe giren ve bu alanda çerçeve kanun olan 4703 sayılı Ürünlere İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun ve kozmetik ürünlere ilişkin ayrıntılı düzenlemeler içeren 5324 sayılı Kozmetik Kanunu kullanılır. 4703 sayılı Kanun, piyasa gözetimi ve denetimine tabi tüm ürünler için kullanılmak üzere oluşturulmuş, genel hükümler içeren bir kanundur. Kozmetik ürünlere yaptırım uygulanırken öncelikle özel hükümler içeren 5324 sayılı Kanun kullanılır ve özel kanunda yer almayan hükümler için (ürün bilgi dosyasının olmaması ya da eksik olması durumlarında olduğu gibi) 4703 sayılı Kanun uygulanır.

Türkiye’de TİTCK Kozmetik Denetim Dairesi tarafından kozmetik ürünlere çeşitli alanlarda yaptırım uygulanabilir. Örneğin; 5324 sayılı Kanun’un üretici ve yükümlülükleri başlıklı 4. Maddesi, üreticiyi “Bir kozmetik ürünü üreten, imal eden, ıslah eden veya ürüne adını, ticarî markasını veya ayırt edici işaretini koymak suretiyle kendini üretici olarak tanıtan gerçek veya tüzel kişi; üreticinin Türkiye dışında olması halinde, üretici tarafından yetkilendirilen temsilci veya ithalatçı; ayrıca, ürünün tedarik zincirinde yer alan veya faaliyetleri ürünün güvenliğine ilişkin özelliklerini etkileyen gerçek veya tüzel kişi, bu Kanunun uygulanması bakımından üretici sayılır.” şeklinde tanımlarken devam eden hükümlerde üreticinin uyması gerekenleri sıralamıştır. Bu yükümlülükler sırasıyla;

Bildirim zorunluluğu “Sağlık Bakanlığına bildirimde bulunulmaksızın kozmetik ürün üretmek, ambalajlamak, ithalat müessesesi açmak veya işletmek veya ilk bildirimden sonra yapılan değişiklikleri bildirmeksizin bir müessesenin faaliyet sahasını genişletmek yasaktır.”

Sorumlu teknik eleman çalıştırma zorunluluğu “Bu müesseseler sorumlu teknik eleman ile hizmetin gerektirdiği nitelikte personel istihdam edilmeden işletilemez.”

Ürün içeriğini Ulusal Zehirlenme Merkezi (UZEM)’e bildirme zorunluluğu “Herhangi bir kozmetik ürün, ürün güvenlik bilgileri Sağlık Bakanlığı Zehir Araştırma Merkezine bildirilmeden piyasaya arz edilemez.”

Güvenli ürünü piyasaya arz etme zorunluluğu “Kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından önerilen şartlar altında uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalara veyahut üretici tarafından sağlanan bilgiler dikkate alınarak öngörülecek kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığına zarar vermeyecek nitelikte olmak zorundadır.”

Kozmetik Yönetmeliği Ek 2 (Kozmetik Ürünlerde Yasaklı Maddeler Listesi) ve Ek 3 (Sınırlamalar Dışında Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Maddeler Listesi)’e uygun içerik bulundurma zorunluluğu “Muhtevasında hiç veya belirli limit

ve şartların dışında bulunmaması gereken maddeler içeren kozmetik ürünler piyasaya arz edilemez.”

Ambalaj ve etiketlerin belirlenen esaslara uyma zorunluluğu “Kozmetik ürünlerin ambalaj ve etiket bilgilerinin yönetmelikte belirtilen esaslara uygun olması zorunludur.”

Kozmetik üretim yerlerinin Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzuna uygun olma zorunluluğu “Kozmetik üretim yerinin Sağlık Bakanlığınca belirlenen esaslara uygun olması zorunludur.” (6).

2.9. Kozmetik Ürünlerin İçerikleri

Piyasada, hepsi farklı bileşen kombinasyonlarına sahip binlerce farklı kozmetik ürün yer almaktadır. Yalnızca Amerika Birleşik Devletlerinde, kişisel bakım ürünlerinin imalatında kullanım için onaylanmış yaklaşık 12.500 özellikli kimyasal bileşen bulunmaktadır. Belirgin bir ürün, 15–50 bileşen içerebilmektedir. Bir kadının günde 9 ila 15 kişisel bakım ürünü kullandığı göz önüne alındığında ve parfümlerin eklenmesiyle birlikte kadınların kozmetik kullanım yoluyla ciltlerine her gün yaklaşık 515 ayrı kimyasal kullandığı tahmin edilmektedir. Her ürünün formülü farklılık gösterse de, çoğu kozmetikte şu temel bileşenlerin en azından bazılarının kombinasyonu bulunur: Su, emülgatör, koruyucu, kıvam arttırıcı, yumuşatıcı, renk, koku ve pH dengeleyici (22).

2.9.1. Kozmetik Ürünlerin İçeriklerinde Sıklıkla Kullanılan Bileşenler

Su

Ürün bir şişeye gelirse, listedeki ilk içerik büyük olasılıkla su olacaktır. Su, kremler, losyonlar, makyaj malzemeleri, deodorantlar, şampuanlar ve saç kremleri dahil hemen hemen her tür kozmetik ürünün temelini oluşturmaktadır. Su, genellikle diğer bileşenleri çözmek için bir çözücü görevi gören önemli bir rol oynayan bileşendir ve kozmetiklerin içeriklerinde sıklıkla yer almaktadır. Kozmetiklerin formülasyonunda kullanılan su, içme ve günlük kullanım suyu olan (normal) musluk

suyu değildir. "Ultra saf su" olmalı, yani patojen mikroorganizmalardan, toksik maddelerden ve toksinlerden ve diğer kirleticilerden arınmış temiz su olmalıdır (22).

Emülgatörler

Emülgatör terimi, farklı maddelerin (yağ ve su gibi) ayrışmasını engellemeye yardımcı olan herhangi bir bileşeni ifade etmektedir. Pek çok kozmetik ürün, su içinde dağılmış küçük yağ damlacıkları veya yağ içinde dağılmış küçük su damlacıkları olan emülsiyonlara dayanmaktadır. Yağ ve su karışmadığı için su ile yağ arasındaki yüzey gerilimini değiştirmek amacıyla emülgatörler eklenerek homojen ve iyi karışmış bir ürün elde edilmektedir (22).

Prezervatif Maddeler (Koruyucular)

Mikrobiyolojik safsızlık, kozmetik endüstrisindeki en önemli sorunlardan biridir ve mikrobiyolojik safsızlıklar kozmetik özelliklerinin kalite kaybına neden olmakta ve kullanıcılara enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Dahası, mikroorganizmaların gelişimi, çözeltilerde kıvam, hava, renk, faz ayrımı veya tortu oluşumu gibi istenmeyen değişikliklere neden olabilmektedir (23).

Gıdalar, farmsötikler ve kozmetiklerde korucu olarak kullanılan koruyucular önemli bileşenlerdir. Kozmetiklere raf ömürlerini uzatmak ve ürünü bozabilecek ve muhtemelen kullanıcıya zarar verebilecek bakteri, mantar ve sekonder metabolitler gibi mikroorganizmaların oluşmasını veya büyümesini önlemek için eklenmektedirler. Mikropların çoğu suda yaşadığından, kullanılan koruyucuların suda çözünür olması gerekir ve bu, hangilerinin kullanıldığını belirlemeye yardımcı olmaktadır. Kozmetikte kullanılan koruyucular doğal veya sentetik olabilmekle beraber ürünün formülasyonuna bağlı olarak farklı performans göstermektedir. "Koruyucu içermeyen" ürünler satın alan tüketiciler, ürünün daha kısa raf ömrüne sahip olacağının farkında olmalı ve ürünün görünümünde, yapısında veya kokusunda ürünün kullanım süresinin bittiğini gösterebilecek her türlü değişikliğin farkını izlemelidirler. Popüler koruyuculardan bazıları parabenler, benzil alkol, salisilik asit, formaldehit ve tetrasodyum EDTA (etilendiamintetraasetik asit)'dır (22).

Kıvam arttırıcılar

Kıvamlaştırıcı maddeler, ürünlere çekicilik kazandırmak için kullanılmaktadır. Dört farklı kimyasal aileden gelmektedirler:

Lipid kıvamlaştırıcılar genellikle oda sıcaklığında katıdır ancak sıvılaştırılabilirler ve kozmetik emülsiyonlara eklenebilmektedirler. Formüle doğal kalınlıklarını katarak etki göstermektedirler. Örnekler arasında setil alkol, stearik asit ve karnauba mumu yer almaktadır.

Adından da anlaşılacağı gibi doğal olarak elde edilen kıvam arttırıcılar doğadan gelmektedirler. Suyu emen, şişmesine ve bir ürünün viskozitesini artırmasına neden olan polimerlerdir. Örnekler arasında hidroksietil selüloz, guar zımkı, ksantan zımkı ve jelatin yer almaktadır. Çok kalın kıvamlı kozmetikler, su veya alkol gibi çözücülerle seyreltilmektedir.

Mineral kıvamlaştırıcılar da doğaldır ve yukarıda bahsedilen doğal olarak türetilmiş kıvamlaştırıcılarda olduğu gibi, viskoziteyi arttırmak için su ve yağları emerler, ancak nihai emülsiyona zımkılardan farklı bir sonuç verirler. Popüler mineral koyulaştırıcılar arasında magnezyum alüminyum silikat, silika ve bentonit bulunmaktadır.

Son grup sentetik kıvam arttırıcılardır. Genellikle losyon ve krem ürünlerinde kullanılmaktadırlar. En yaygın sentetik kıvamlaştırıcı, suyla şişen ve şeffaf jeller oluşturmak için kullanılabilen bir akrilik asit polimeri olan karbomerdır. Diğer örnekler, setil palmitat ve amonyum akriloidimetiltauratı içermektedir (22).

Yumuşatıcılar

Yumuşatıcılar su kaybını önleyerek cildi yumuşatmaktadır. Çok çeşitli ruj, losyon ve kozmetikte kullanılmaktadır. Balmumu, zeytinyağı, hindistancevizi yağı ve lanolin ile vazelin (petrol jeli), mineral yağ, gliserin, çinko oksit, butil stearat ve diglikol laurat dahil olmak üzere bir dizi farklı doğal ve sentetik kimyasal yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır (22).

Boyar Maddeler (Renklendiriciler)

Bir kişinin doğal deri rengini vurgulamak veya değiştirmek birçok kozmetik ürününün amacıdır. Ancak, makyaj standında bulunan çekici renklerin gökkuşağını sağlamak için çok çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Mineral bileşenler demir oksit, mika pulları, manganez, krom oksit ve kömür katranı içerebilir. Doğal renkler ise, pancar tozu gibi bitkilerden veya kohineal böcek gibi hayvanlardan elde edilmektedir (22).

Esanslar

Bir kozmetik ne kadar etkili olursa olsun, hoş bir kokusu yoksa tüketici o ürünü kullanmak istemeyecektir. Tüketici araştırması, kokunun, tüketicinin bir ürünü satın alma ve/veya kullanma kararında anahtar etmenlerden biri olduğunu göstermektedir. Hem doğal hem de sentetik kimyasallar, çekici bir koku vermek için kozmetik ürünlere eklenmektedir.

İçinde olduğumuz son on yıllarda patoloji çeşitliliğinin artması nedeniyle, “doğal” etiketi kullanılarak satılan kozmetik ürünlerin popülaritesi günden güne artmaktadır. Özellikle tüketiciler arasında bu ürünlerin güvenli olduğu ve sağlık ve çevre açısından yararları olduğu konusundaki genel inanç yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, neyin doğal olduğuna dair net bir resmi veya yasal tanım bulunmamaktadır (24).

Tüketicilerin bu eğilimini fark eden üreticiler de artık piyasaya arz ettikleri kozmetik ürünlerin içeriklerinde doğal hammaddeler kullanıldığı bilgisini duyurmak için çaba göstermektedirler. Şirketler tarafından sadece ürünleri satmak için oluşturulmuş çeşitli fitokozmetik tanımları vardır: Doğal, ekolojik, eko-dermo-uyumlu, hipoalerjenik gibi. Gerçekte ise % 100 doğal kozmetik yoktur (25).

Doğal ürünler, bitki parçalarından, köklerden, meyvelerden, alt kepek tohumlarından üretilen maddeler olarak tanımlanabilmektedir. Günümüzde, kozmetikte doğal içeriğin dahil edilmesi, ürünün günlük olarak kullanılması durumunda etkinliğini artırdığı ve aynı zamanda zararlı kimyasalların neden olduğu

yan etkiyi azaltabileceği için popülerleşmektedir. Bitkisel özler içeren kozmetikler, cilt ve saç bakımında faydalı olan antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteler göstermektedir (26).

Doğal ürünlerin yüzde doksan biri, genellikle uçucu yağlar ve bitki özleri biçiminde, ayrı olarak etiketlenen koku bileşenlerini içermektedir. Uçucu yağların kozmetiklerde, aromaterapide ve masör ve güzellik uzmanları gibi güzellik çalışanları tarafından yaygın olarak kullanılması dikkate değerdir (25).

Esansiyel yağlar gibi doğal ürünlerin yeni cazibesi nedeniyle, yaygın kullanımlarına ve insanoğluna koku olarak aşına olmalarına rağmen, insan sağlığı, tarım ve çevre alanındaki yeni uygulamalar için biyolojik etki tarzlarını daha iyi anlamak önemlidir. Bazıları, aynı ikincil etkileri göstermeden kimya endüstrisinin sentetik bileşiklerine etkili alternatifler veya tamamlayıcılar oluşturmaktadır (27).

2.10. Esansiyel Yağlar

Otlar ve bunlardan elde edilen esansiyel yağlar, insanlık tarihinin başlangıcından beri farklı amaçlarla kullanılmıştır. Faydalı özellikleri hoş olmayan kokuları maskeleyen, diğer insanların dikkatini çekmek, hazırlanan yemeklere, parfümlere ve kozmetik ürünlere koku ve aroma özellikleri eklemek için uygulanmıştır. Bitkisel droglar esansiyel larvisidal etki, analjezik ve antiinflamatuvar özellikler, antioksidan, fungusit ve antitümör aktiviteleri gibi biyolojik özellikler ve çok daha fazlası nedeniyle tıpta da kullanılmaktadır. Birçok esansiyel yağ tıp, tarım veya kozmetoloji gibi bilim ve endüstri alanlarında son derece önemli olan antimikrobiyal özellikler gösterir. Ticari olarak temin edilebilen 250 esansiyel yağ arasında yaklaşık bir düzine kadar esansiyel yağ, yüksek antimikrobiyal potansiyele sahiptir. Mevcut çalışmalara göre, esansiyel yağlar sentetik bileşiklere potansiyel bir alternatif gibi görülmektedir. Esansiyel yağlar, bitkiye kendine özgü bir koku, tat veya her ikisini birden veren bitkilerin uçucu ikincil metabolitleri olarak tanımlanır. Yağlar, Lamiaceae, Rutaceae, Myrtaceae, Zingiberaceae ve Asteraceae gibi birçok anjiyosperm familyasından 17.500'den fazla bitki türü tarafından üretilir; ancak, bunların yalnızca yaklaşık 300'ü ticarileştirilmiştir. Esansiyel yağlarda bulunan

bileşikler, malonik asit, mevalonik asit ve metil-d-eritritol-4-fosfat yolları aracılığıyla bitki hücrelerinin sitoplazması ve plastidlerinde sentezlenmektedir. Bezler, salgı boşlukları ve reçine kanalları gibi karmaşık salgı yapılarında üretilir ve depolanırlar; yapraklarda, gövdede, çiçek ve meyvelerde, ağaç kabuğunda ve bitkilerin köklerinde ‘sıvı damlaları’ olarak bulunurlar. %20-70 oranında iki veya üç ana bileşen içermelerine rağmen, esansiyel yağlar temel olarak terpenler, terpenoidler ve fenilpropanoidlerin çok karmaşık karışımlarıdır. Yağ asitleri, oksitler ve kükürt türevleri gibi birçok başka bileşik de içerebilirler (28).

İnsanlar, antimikrobiyal özellikler de dahil olmak üzere birçok farklı biyolojik özelliklerinden dolayı, sadece parfüm bileşenleri veya gıdaların aromatisasyonu için baharat olarak değil, aynı zamanda halk hekimliğinde de binlerce yıldır esansiyel yağları kullanmaktadır (28).

Gıda ve kozmetik sektöründe, sosyal olarak kabul edilebilir koruyucular kullanılarak mikroorganizmaların büyümesinin engellenmesi ciddi bir meseledir. Toplumun benzoik asit, sorbik asit, laktik asit, propiyonik asit, asetik asit ve bunların türevleri, parabenler veya inorganik sülfatlar, nitritler ve nitratlar gibi antibiyotik ve sentetik koruyucuları kullanma konusundaki isteksizliği, alternatif çözümler gerektirmektedir (28).

Kozmetiklerde sıklıkla kullanılan koruyucular, kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik saflıklarını üretim, paketlenme, depolama ve özellikle tüm kullanım süresi boyunca korumak için eklenmektedir. Genellikle küçük konsantrasyonlarda kullanılmalarına rağmen alerjiye neden olan ana faktörlerden biri olarak kabul edilmektedirler. Bu nedenle, koruyucu içermeyen kozmetiklere yönelik artan bir talep vardır. Kozmetiklerin mikrobiyal saflık problemini çözmenin diğer bir yolu, koruyucu olmayan ama aynı zamanda antimikrobiyal aktivite sergileyen bileşiklerin kullanılmasıdır (29). Yine de esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitesinin sentetik koruyuculardan daha zayıf olduğu unutulmamalıdır (30).

Bitkisel ekstraktların ve uçucu yağların mikrobiyal aktivitesini kanıtlayan in vitro koşullarda yürütülen birçok çalışma vardır. Bu nedenle, bu doğal bileşiklerin

kozmetik endüstrisinde koruyucu olarak başarıyla kullanılabileceği görülmektedir (29).

Esansiyel yağların gün geçtikçe daha popüler hale gelmesinin sebeplerinden biri de aynı amaçlarla kullanılabilecek birçok sentetik kimyasalın nefrotoksisite veya ototoksisite gibi hoş olmayan yan etkilerle bağlantılı olmasıdır. Uçucu yağlar ayrıca mikroorganizmaların sentetik maddelere karşı direncin artması nedeniyle de ilginç bir alternatif oluşturmaktadır. Esansiyel yağların ilaca dirençli bakteri suşlarının mikrobiyal büyümesini inhibe etmede başarılı olmasının nedeni budur; ancak bu, esansiyel yağların sınırsız antimikrobiyal aktivitesi olduğu anlamına gelmemektedir. İlaça dirençli bakteri suşlarını inhibe etmede iyi performans gösterdikleri için iyi bilinen antimikrobiyallere alternatif olarak esansiyel yağların kullanımı tercih edilmektedir (31).

Şifalı bitkiler, önemli seçici biyolojik özelliklere sahip olabilen doğal bileşiklerin geniş ve çeşitli bileşimleridir, çünkü binlerce yıldır çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu bileşiklerin en önemlileri alkaloidler, tanenler, flavonoidler, terpenoidler, saponinler ve fenolik bileşiklerdir. Araştırmacılar, eczacılar ve hekimler biyoaktiviteleri ve düşük toksisiteleri nedeniyle bu bileşiklerle hep ilgilenmişlerdir (32).

Esansiyel yağlar yüzyıllar boyunca kozmetik ürünlerde kullanılmıştır. Uzun yıllardır kullanılıyor olması güven verici bir faktör gibi algılanabilir; ancak, bu yağlardan bazıları kozmetik ürünlerde kullanıldığında transdermal emilim veya inhalasyon yoluyla tüketiciler için tehlikeli olabilmektedir.

Mevcut bilimsel yayınlar genellikle sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalar, spesifik olarak bu yağların kozmetik ürünlerde kullanımını tanımlamayıp sadece esansiyel yağların içerdiği bir veya daha fazla saf bileşenleri göstermektedir. Dolayısıyla bu konudaki güvenilir klinik ve toksikolojik çalışmalar henüz yetersiz kalmaktadır.

Uçucu yağlar güçlü koku ile karakterize olmakla birlikte uçucu, doğal, karmaşık bileşiklerdir ve ikincil metabolitler olarak aromatik bitkilerden oluşur.

Esansiyel yağlar doğada antibakteriyel, antiviral, antifungal, insektisit olarak bitkilerin korunmasında ve bu tür bitkilere olan iştahı azaltarak otçullara karşı önemli rol oynar. Ayrıca, polenlerin ve tohumların yayılmasını desteklemek için bazı böcekleri çekebilir veya istenmeyenleri geri püskürtebilir (27).

Esansiyel yağlar, tomurcuklar, çiçekler, yapraklar, saplar, ince dallar, tohumlar, meyveler, kökler, odun veya ağaç kabuğu gibi tüm bitki organları tarafından sentezlenebilirler ve salgı hücrelerinde, boşluklarda, kanallarda, epidermik hücrelerde veya glandüler trikomlarda depolanırlar. Bu yağlar, oldukça farklı konsantrasyonlarda yaklaşık 20-60 bileşen içerebilen çok karmaşık doğal karışımlardır (27).

Esansiyel yağlar kozmetik ürünlerde genellikle seyreltilmiş halde bulunurlar ancak bu durum her zaman için geçerli olmayabilir. Eğer yüksek konsantrasyonda esansiyel yağ içeren bir kozmetik ürün yanlış kullanılırsa özellikle hassas cilt yapısında olan kişiler ve çocuklar üzerinde zararlı etkisi olabilir. Bu durum onların toksisite risklerinin artmasına dolayısıyla bitmiş kozmetik ürünün güvenliğinin ve kalitesinin etkilenebileceği anlamına gelmektedir.

2.10.1. Esansiyel Yağ Tanımı ve Tarihçesi

Avrupa Farmakopesi Komisyonu esansiyel yağ için Uluslararası Standardizasyon Örgütünün yaptığı tanıma benzer bir terminoloji benimsemiştir. Uluslararası Standardizasyon Örgütünün (2013, ISO9235) aromatik doğal ham maddelere ilişkin standartlarında esansiyel yağ şöyle tarif edilmektedir: “Su buharı distilasyonu, kuru damıtma veya ısıtmasız bir mekanik işlem yoluyla botanik ham maddeden elde edilen ve genellikle karmaşık bir bileşime sahip kokulu ürün” (33).

Uçucu yağlar, bitki kökenli uçucu bileşiklerin karışımlarıdır (34). Esansiyel yağlar genellikle Akdeniz ve tropikal ülkeler gibi ılıman iklim koşullarında yetişen ve geleneksel farmakopenin önemli bir bölümünü temsil eden çeşitli aromatik bitkilerden elde edilir (27).

Bitkilerin çiçek, yaprak, tohum, kabuk ve köklerinden genellikle su buharı distilasyonu veya farklı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak elde edilen, kolayca

kristalleşebilme özelliğine sahip, çoğunlukla renksiz veya açık sarı renkli yağimsı karışımlardır. Bulundukları bitkiye karakteristik koku ve yakıcı lezzet veren bu bileşenlerin en belirgin özellikleri ise oda sıcaklığında uçucu ve kokulu olmalarıdır (35).

Esansiyel yağların aktif bileşenleri monoterpenler, seskiterpenler, fenilpropanoidler ve kumarinlerdir. Bu fito-bileşiklerin karışımları genellikle bitkilerin çiçeklerinden, tomurcuklarından, yapraklarından, meyvelerinden, tohumlarından, kabuğundan, odunundan veya köklerinden buhar damıtma kullanılarak ekstrakte edilir (34).

Suda çözünmeyip organik çözücülerde çözündükleri için yağ olarak tanımlansalar da sabit yağlardan farklıdır (2). Esansiyel yağların, zeytin yağı gibi sabit yağlardan en önemli farkları, emici bir kağıda damlatılıp açığa bırakıldıklarında hiçbir iz bırakmadan uçmalarıdır. Yağların aksine esansiyel yağlar buharlaşırlar. Bir gülü, zambağı veya leylağı kokladığımızda algıladığımız koku içerdiği esansiyel yağlardan ötürüdür (36). Sudan hafif olan esansiyel yağların kırılma indeksleri genellikle yüksek olup, optikçe aktif özelliktedirler. Işık ve oksijenin etkisi ile reçineleştikleri için uzun süreli saklamalarda koyu renkli ve ağzı kapalı şişeler kullanılmalıdır (37). Kırılma indisinde ve polarize ışığı çevirme derecesinde olagelen değişimler, esansiyel yağın saflığının bozulduğunu gösterir. Esansiyel yağlardan elde edilen bazı maddelerin doğal ya da yapay (sentetik) yolla elde edildiğini, maddenin polarize ışığı çevirmesini saptamak suretiyle anlama olanağı vardır (38).

Esansiyel yağlar bitkinin belirli organlarında, örneğin taç yaprak, yaprak, meyve, kabuk, meyve sapı, odunsu doku gibi bitkinin tüm organlarında olabileceği gibi bir organın belirli dokularında da bulunabilir. Bu yağlar bitkilerin bağlı bulunduğu familyalara göre salgı tüyünde, salgı ceplerinde, salgı kanallarında veya salgı hücrelerinde bulunmaktadır (39). Örneğin Nanegiller (Lamiaceae) familyası bitkilerinde esansiyel yağlar bitkinin yüzeyindeki salgı tüylerinde bulunurlar. Bu yüzden, örneğin nane yaprağının yüzeyini hafifçe ovuşturduğumuzda salgı tüyünün cidarını oluşturan kutikula yırtılır ve uçucu yağ açığa çıkar. Defne veya ökaliptus yaprağının kokusunu alabilmek için ise yaprağı ovuşturmak yeterli olmaz, yaprağın

parçalanması gerekir. Aynı şekilde rezene, anason gibi maydanozgiller (Apiaceae) meyvelerinin de esansiyel yağları ancak parçalandıklarında açığa çıkar. Bazı hallerde uçucu bileşikler şekerlerle bağlanıp glikozit haline geçerler. Böyle durumlarda, esansiyel yağ elde etmek için glikozit bağının enzimatik veya kimyasal yolla koparılmasıyla uçucu bileşiğin açığa çıkarılması gerekir (36).

Bilinen yaklaşık 3.000 civarında esansiyel yağdan yaklaşık 300 tanesinin ticari öneme sahip olduğu bilinmektedir (2). Apiaceae (Maydanozgiller), Asteraceae (Papatyagiller), Brassicaceae (Turpgiller), Chenopodiaceae (Sirkengiller), Compositaceae (Bileşikgiller), Cupressaceae (Servigiller), İridaceae (Süsengiller), Lamiaceae (Ballıbabagiller), Lauraceae (Defnegiller), Myrtaceae (Mersingiller), Pineaceae (Çamgiller), Poaceae (Bugdaygiller), Rosaceae (Gülgiller), Rutaceae (Sedefotugiller) ve Zingiberaceae (Zencefilgiller) esansiyel yağ içeren bitki familyalarından en bilinen örnekleridir (40). Tablo 2.1.'de seçilmiş bazı esansiyel yağlar ve aromatik estre kaynakları ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

2.10.2. Esansiyel Yağların Kimyasal Yapısı

Esansiyel yağ bileşenlerinin ilk sistematik araştırmaları Fransız Kimyager M. J. Dumas (1800–1884) adlı araştırmacıya dayanmaktadır ve bu konudaki ilk çalışmasını 1833 yılında yayımlamıştır. Ancak en önemli araştırmalar O. Wallach tarafından gerçekleştirilmiştir. Wallach bitki kaynaklarına göre farklı isimlendirilmiş birkaç terpenin aslında kimyasal olarak birbirleriyle özdeş olduğunu farketmiştir. Bu nedenle her bir yağ bileşenini izole etmek ve temel özelliklerini araştırmak için çalışmalar başlatmıştır. Bu doğrultuda Hesse, Gildemeister, Betram, Walbaum ve Wienhaus gibi çalışma arkadaşlarıyla birlikte fraksiyonel damıtma yöntemiyle esansiyel yağları ayırma çalışmaları yürütmüş ve elde edilen her bir fraksiyonun özelliklerini belirlemek için inorganik reaktifler ile reaksiyonlar gerçekleştirmiştir (41).

Tablo 2.1. Seçilmiş Bazı Esansiyel Yağlar ve Aromatik Ekstre Kaynakları

Türkçe Ad	İngilizce Ad	Kaynak	Kullanılan Kısım	Elde Edilme Şekli
Ağaç Likeni konkriti ve absolüsü	Treemoss concrete & absolute	Evernia Furfuracea	Çam dallarında yetişen liken	Ekstraksiyon
Alman papatyası esansı	Chamomile oil, Roman	Anthemis nobilis	Çiçek	BD
Amber tohumu esansı	Ambrette seed oil	Hibiscus abelmoschus	Tohum	BD
Amerikan sığala yağı	Storax oil	Liquidambar styraciflua	Balzam	SD
Anson esansı	Anisees oil	Pimpinella anisum	Meyve	BD
Bahçe nanesi esansı	Spearmint oil	Mentha spicata	Yeşil Kısımlar	BD
Bergamot esansı	Bergamot oil	Citrus bergamia	Meyve Kabuğu	Sıkma
Biberiye esansı	Rosemary oil	Rosmarinus officinalis	Yaprak, çiçekli dal	BD
Çay ağacı esansı	Tea tree oil	Melaleuca alternifolia	Yaprak, dal ucu	BD
Defne esansı	Laurel leaf oil	Laurus nobilis	Yaprak	BD
Erkek kasnı esansı	Galbanum oil	Ferula galbaniflua	Salgı	SD
Gül esansı	Rose oil	Rosa damascena	Çiçek	SD
İspanyol kekiği esansı	Spanish oregano oil	Coridothymus capitatus	Çiçekli dallar	BD
Japon nanesi esansı	Japanese mint oil	Mentha arvensis	Yeşil kısımlar	BD
Kakule esansı	Cardamom oil	Elettaria cardamomum varminuscula	Meyve	BD

Tablo 2.1. (Devam) Bazı Esansiyel Yağlar ve Aromatik Ekstre Kaynakları

Kananga esansı	Cananga oil	Cananga odorata	Çiçek	BD
Karabiber esansı	Black pepper oil	Piper nigrum	Meyve	BD
Karanfil yaprak esansı	Clove leaf oil	Syzygium aromaticum	Yaprak	SD
Kebabıye esansı	Cubeb oil	Piper cubeba	Meyve	BD
Kedinanesi esansı	Catmint oil	Nepeta cataria	Yeşil kısımlar	BD
Limon esansı	Lemon oil	Citrus lemon	Meyve kabuğu	Sıkma
Mandalin esansı	Mandarin oil	Citrus reticulata	Meyve kabuğu	Sıkma
Oğulotu esansı	Melissa oil	Melissa officinalis	Yaprak	BD
Ökalyptus esansı	Eucalyptus oil	Eucalyptus globulus	Yaprak, dal ucu	BD
Reyhan esansı	Basis oil	Ocimum basilicum	Çiçekli dallar	BD

BD, Buhar distilasyonu; SD, Su distilasyonu. (Kaynak: Başer, 2009, s.17-25)

Esansiyel yağların bileşim ve miktarları; bitkinin cinsine, bitkinin hangi kısmından elde edildiğine, üretim şekline, yetiştirildiği bölgenin coğrafi yapısına ve iklime bağlı olarak değişmektedir (40).

Esansiyel yağlar oldukça kompleks yapıdadır. Eser miktarlarda bulunan diğer bileşenlere kıyasla oldukça yüksek konsantrasyonlarda (%20-70) iki veya üç ana bileşenle karakterize edilirler. Örneğin, karvakrol (%30) ve timol (%27), *Origanum compactum* esansiyel yağının ana bileşenleridir. *Coriandrum sativum* esansiyel yağının ana bileşeni linalol (%68), *Artemisia herba-alba* esansiyel yağının ana bileşenleri a- ve b-thuyone (%57) ve kâfur (%24) maddeleridir. Genel olarak, bu ana bileşenler uçucu yağların biyolojik özelliklerini belirler. Ana grup, tümü düşük moleküler ağırlık ile karakterize edilen terpenler ve terpenoidlerden ve aromatik ve alifatik bileşenlerden oluşur (27).

Esansiyel yağların yüksek uçuculuğunun bir sonucu olarak, bu maddeler, hava geçirmez rezervuarların kullanılması ve ışığa maruz kalmanın önlenmesi dahil olmak

üzere zorlu depolama koşulları gerektirir. Uçuculukları, bilimsel çalışmayı olduğu kadar günlük kullanımı da karmaşıktırır (31).

Esansiyel yağların kalitesini, içerdiği bileşikler belirler. Bir esansiyel yağın bileşiminde bazen irili ufaklı yüzlerce bileşik bulunabilir. Bu bileşikler GC/MS (Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi) adı verilen ileri bir teknikle birbirinden ayrılarak tanımlanabilirler. Esansiyel yağların yapısında bulunan bileşiklerin bazıları Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. Esansiyel Yağları Oluşturan Bileşikler

1. Monoterpenler (MT)	Esansiyel yağ içeriğinin çoğunluğunu (%90’dan fazla) oluştururlar. 3 gruba ayrılabilirler: Düzenli MT, düzensiz MT ve iridoidler.	
Düzenli yapıdaki MT	MT Hidrokarbonlar	☐ -Mycrene Trans- ☐ -ocimene Cis- ☐ -ocimene α - terpinene γ - terpinene p- cymene (+)- limonene (-) α -Phellandrene (-)- ☐ -Phellandrene (+)- α -Pinene (-)- ☐ -Pinene (-)- α -Pinene (+)-3-carene (-)-camphene
	MT alkoller	Geraniol Nerol (-)- ☐ -citronellol Linalool (-)- α -terpineol Terpinen-4-ol
	MT aldehytler	Geranial (Cital a) Neral (Cital b) (+)-citronellal
	MT ketonlar	(S)(+)-carvon, (+)-pulegone (R)(-)-carvon, (-,+)-campher (-)-menthon, (+)-fenchone

Tablo 2.2. (Devam) Esansiyel Yağları Oluşturan Bileşikler

	MT eter ve endoperksitler	1,8-cineol, menthofuran, dill ether, ascaridol
Düzensiz yapıdaki MT	Chrysanthemic acid, artemisanes, santolinanes, lavandulanes	
Iridoidler Alkoloidler biyosentezinde ara ürün olan ve isoprenlerden sentezlenen MT'lerdir.	Baldrinal, valeranone, oleacin, oleuropein, gentisin, weroside, gentiopocrin	
2. Sesquiterpenler	50'den fazla çeşidi bulunur. Zingibaraceae (zencefilgiller) familyasının esansiyel yağlarının çoğunluğunu oluşturur. Örneğin -□carophyllen-1,2-epoxide karanfil ve adaçayı yağında bulunmaktadır.	
3. Aromatik bileşikler	Esansiyel yağlardaki minör bileşenlerdir. Bu grubun tipik üyeleri: anethol veya estragol (rezene ve anason esansiyel yağlarında bulunur), timol ve karvakrol de aromatik bileşiklerdir.	
4. Diğer bileşikler	Esansiyel aynı zamanda doymamış yağ asitlerinin degradasyon ürünlerini de içerebilirler: cis- veya trans-hekzanal, hekzanol, çeşitli laktonlar ile terpen degradasyonundan kaynaklanan bileşikler (örn: C13-norisoprenoidler), Kükürt ve azotlu bileşikler (örn: piridin türevler) içerirler.	

Kaynak: Evren ve Tekgüler, 2011, s. 30

Doğada bulunan 300'e yakın bitki familyasından 1/3'ü esansiyel yağ içermektedir. Esansiyel yağlar elde edildikleri bitkinin tüm özelliklerini taşımaktadırlar. Bitkilerin taşıdığı esansiyel yağ oranı % 0,01-10 arasında değişiklik göstermektedir (42).

2.10.3. Esansiyel Yağların Kullanım Alanları

Orta çağlardan beri uçucu yağlar, özellikle günümüzde ilaç, sıhhi, kozmetik, tarım ve gıda endüstrilerinde bakterisidal, virüsidal, fungisidal, antiparaziter, insektisidal, tıbbi ve kozmetik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bakterisidal ve fungisidal özelliklerinden dolayı, farmasötik ve gıda kullanımları, ekolojik dengeyi korumak için sentetik kimyasal ürünlere alternatif olarak giderek daha yaygın hale gelmektedir (27).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünya nüfusunun yaklaşık % 80'i, özellikle cilt hastalıkları başta olmak üzere, temel sağlık bakımı için hala büyük ölçüde bitki kaynaklı ilaçları ve kozmetik ürünleri kullanmaktadır (25). Esansiyel yağlar veya bazı bileşenleri parfümlerde ve makyaj ürünlerinde, sıhhi ürünlerde, diş tedavisi uygulamalarında, tarımda, gıda koruyucu ve katkı maddesi olarak ve doğal ilaçlar olarak kullanılır. Örneğin; d-limonen, geranil asetat veya d-carvone, parfümlerde, kremlerde, sabunlarda, yiyecekler için aroma katkı maddeleri olarak, ev temizlik ürünleri için koku olarak ve endüstriyel çözücüler olarak kullanılır. Ayrıca esansiyel yağlar, masajlarda bitkisel yağlarla karışım olarak veya banyolarda, en çok da aromaterapide kullanılır. Bazı esansiyel yağların, bir veya daha fazla organ işlev bozukluğunu veya sistemik bozukluğu tedavi ettiği iddia edilen belirli tıbbi özellikler sergilediği görülmektedir (27).

Roma, Yunan ve özellikle Mısır medeniyetlerinde yaygın olarak kullanılan esansiyel yağlar günümüzde tamamıyla bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir. Misk keçisi, kunduz gibi hayvanlardan esansiyel yağ elde edilmesi tüm dünyada yasaklanmıştır. Koku ve gıda endüstrisinin vazgeçilmez hammaddeleri olan esansiyel yağlar koku karışımlarına ya olduğu gibi katılır ya da esansiyel yağdan elde edilen saf aroma kimyasalı veya fraksiyonu aynı amaçla kullanılır. Ancak günümüzde kimya sanayiinin gelişmesine paralel olarak daha ucuz olması sebebiyle esansiyel yağlardan veya doğal saf kimyasallardan ziyade onların sentetik benzerleri kullanılmaktadır (36).

Bu doğal ürünler parfüm, kozmetik, aromaterapi, fitoterapi, baharat, besleme ve tarımı kapsayan çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle gıda

sanayiinde sosların ve hazır yemeklerin hazırlanmasında esansiyel yağlardan istifade edilmektedir.

Esansiyel yağların en yaygın kullanıldıkları alanlardan biri olan aromaterapi, çeşitli hastalıkları tedavi etmek için temel terapötik ajanlar olarak uçucu yağları kullanan tamamlayıcı terapilerden biridir. Bu terapi türü, depresyon, hazımsızlık, baş ağrısı, uykusuzluk, kas ağrısı, solunum problemleri, cilt rahatsızlıkları, şiş eklemler, idrarla ilişkili komplikasyonlar gibi sayısız rahatsızlıktan kullanılır (43). Son yıllarda alternatif tıbbın bir dalı olarak görülen aromaterapiye karşı duyulan ilgi, esansiyel yağ kullanımını da artırmıştır (37).

Aromaterapide, çiçeklerden, yapraklardan, saplardan, meyvelerden ve köklerden ekstrakte edilen ve ayrıca reçinelerden damıtılan oldukça konsantre maddeler olduğu söylenen, temel terapötik maddeler olarak uçucu yağlar kullanılır (43).

Aromaterapinin en yaygın kullanım şekilleri aşağıda belirtilmiştir:

- Esansiyel yağların alttan mumla ısıtılan bir kaptan buharlaştırılması
- Sıcak suya damlatılan esansiyel yağların inhalasyonu (buğu)
- Küvetteki sıcak suya esansiyel yağ ilave edildikten sonra banyo yapılması
- Uygun bir yağda çözülmüş esansiyel yağ ile masaj yapılması (36).

Esansiyel yağlar, farklı bileşenleri içeren kompleks karışımlar oldukları için biyolojik etkileri yönünden farklılık göstermektedir. Etki dereceleri içerdikleri etken maddenin özelliğine bağlı olarak değişiklik gösteren birçok esansiyel yağın antibakteriyel ve antifungal özellikleri üzerine son yıllarda çalışmalar yapılmış ve bitkisel esansiyel yağlarının mikroorganizmalar üzerinde inhibisyon ve inaktivasyon etkisi olduğu tespit edilmiştir (44).

Bununla birlikte çoğu bitkisel esansiyel yağlar tarih boyunca hayvan sağlığı yönetimi ve veteriner uygulamalarında kullanılmıştır. Antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilen esansiyel yağların hayvanların sindirim sistemini uyardığı, sindirim enzimlerinin etkinliğini artırdığı ve

bitki ekstraktlarının alternatif yem katkı maddesi olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (45).

Birçok yayında esansiyel yağlar ve bunların bazı bileşiklerinin antitumör ve kanser önleyici özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (34).

Esansiyel yağlar iştah açıcı, sindirim salgılarını arttırıcı, antimikrobik ve antioksidan özelliklerinden ötürü tavuk yemlerine karıştırılmaktadır (36). Ayrıca sedir ve lavanta gibi bazı yağların böcek kovucu özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (37).

Yapılan bir araştırmada Çinlilerin meşhur içeceği Hawk çayı içerisinde bulunan esansiyel yağların, antioksidan-antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu ve gıda, kozmetik, farmasötik endüstrilerinde potansiyel uygulamaları olabileceği sonucuna varılmıştır (46).

2.10.4. Türkiye’de ve Dünyada Esansiyel Yağ Ticareti

Türkiye florasına kayıtlı 10.000’e yakın türün 1/3’nü aromatik bitkilerin oluşturduğu bilinmektedir. Esansiyel yağ içeren bitkilerin çokluğu ve çeşitliliği yönünden ülkemiz florası önemli bir yere sahiptir. Dünya’da yıllık aromatik ve tıbbi bitkiler ithalatı 400.000 ton ve değeri ise 1,3 milyar ABD doları civarındadır. Bu miktarın %80’i, en fazla ihracat yapan 12 ülke (Çin, Hindistan, ABD, Almanya, Meksika, Mısır, Şili, Bulgaristan, Singapur, Fas, Pakistan, Türkiye) tarafından karşılanmaktadır. Türkiye, ihracat yapan ülkeler arasında %5’lik pay ile 12. sırada yer almaktadır (42).

Türkiye’de esansiyel yağ üretiminin büyük bir kısmını gülyağı oluşturmaktadır. Türkiye, dünyadaki en büyük gülyağı üreticisi konumundadır. Burdur, Afyon ve Denizli’de üretilen *Rosa damascena* Mill. bitkisinden elde edilen gülyağı dünya piyasalarında “Türk Gülyağı” olarak bilinmektedir. Gülyağı üretiminde en yüksek maliyet ortalama %75-80 pay ile gül çiçeği fiyatlarıdır. 1 kg gülyağı elde etmek için (iklim koşullarına göre değişmekle birlikte) yaklaşık 3.500 kg gül çiçeği işlenmektedir. Türkiye’de ortalama 1,5 ton kadar gül yağı ve 7 ton kadar da konkret üretimi yapılmaktadır (47).

Türkiye’de en çok üretimi yapılan diğer esansiyel yağlar ise kekik, defne, lavandin, adaçayı, sarımsak, pırasa, kimyon, soğan, biberiye ve hayıt esanslarıdır. Yaygın kullanım alanına sahip olan esansiyel yağların Dünya üretimi 2004-2008 yılları arasında 1,6-2,5 milyar dolar ve tüketimi 1,8-2,7 milyar dolar olmuştur. Esansiyel yağ pazarında turunçgil yağlarının (portakal ve limon esansiyel yağı) ilk sıralarda yer aldığı, nane yağının da bunları izlediği görülmektedir. Gelişmekte olan ülkeler, esansiyel yağ üretiminde büyük bir potansiyele sahiptir. Dünya üretiminin yaklaşık yarısı gelişmekte olan ülkelere, 1/4’ü gelişmiş ülkelere ve geri kalanı da Balkan ülkelerinden gerçekleştirilmektedir. En büyük esansiyel yağ dış satımını yapan ülkeler Çin, Hindistan, ABD ve Brezilya ile AB’dir. Gelişmiş ülkeler esansiyel yağ ithalatında ilk sırada yer almaktadırlar. AB, ABD, Japonya ve İsviçre toplam Dünya ithalatının 3/4’ünü yapmaktadırlar (47).

Uçucu yağları elde etme süreci pahalı değildir, bu nedenle fitofarmasötik olarak kullanılan uçucu yağlar tıbbi tedavi maliyetlerini düşürebilir. Ancak, bu mümkün olmadan önce, insan patojenlerine karşı mücadelede güvenli ve etkili yardım sağlayabilmeleri için bu bitki ürünlerini elde etmek ve kullanmak için kalite standartlarının geliştirilmesi gereklidir (34).

2.10.5. Esansiyel Yağların Sınıflandırılması

Esansiyel yağlar; kimyasal bileşimlerine, aromatik özelliklerine, farmakolojik ve terapötik etkilerine göre sınıflandırılabilirler:

Kimyasal Bileşimlerine Göre Sınıflandırılması: Esansiyel yağlar, kimyasal bileşimlerine göre bazı çalışmalarda terpenoidler ve fenilpropanoidler olarak iki ana grupta değerlendirilmekle beraber genelde 4 grup altında gösterilmektedirler:

- a) Terpenik maddeler
- b) Aromatik maddeler
- c) Düz zincirli hidrokarbonlar
- d) Azot ve kükürt taşıyan bileşikler

Farmakolojik ve Terapötik Etkilerine Göre Sınıflandırılması: Esansiyel yağları farmakolojik ve terapötik etkilerine göre sınıflandırmak mümkündür. Bu özellikleri içeren esansiyel yağlar genellikle tedavi amaçlı kullanılırlar ve alternatif tıbbın son yıllardaki gelişimiyle önemleri artmıştır. Farmakolojik etkilerine göre esansiyel yağlar; antiromatizmal, antitussif, diüretik, antiinflamatuvar, dezenfektan vb. gibi gruplandırmaya tabi tutulurlar.

Aromatik özelliklerine göre sınıflandırılmasındaki aromatik maddeler, terpenlerden sonra esansiyel yağlarda bulunan önemli bileşik grubudur. Benzen, propilbenzen veya p-simen yapısında olabilirler; asit, alkol, ester, aldehit, keton, fenol, fenoleter, lakton vb. organik fonksiyonel gruplar taşıyabilirler (35).

2.10.6. Esansiyel Yağların Elde Edilme Yöntemleri

Esansiyel yağ eldesi için 1300'lü yılların başında İspanya ve Fransa'da distilasyon yöntemi geliştirilmiş, 1550'li yıllara gelindiğinde farmakoloji gibi farklı dalların ihtiyacına cevap verebilmek amacıyla yeni teknikler uygulanmaya başlanmıştır. Bugün klasik distilasyon yöntemlerinin yanı sıra ileri teknolojiyi kullanan modern yöntemler de uygulanmaktadır (37).

Uçucu yağ ürünlerinin kimyasal profili, sadece molekül sayısına göre değil aynı zamanda ekstraksiyon tipine göre de farklılık gösterir ve ekstraksiyon tipi kullanım amacına göre seçilmektedir. Ekstraksiyon ürünü, iklime, toprak kompozisyonuna, bitki organına, yaşıya göre kalite, miktar ve kompozisyon açısından farklılık gösterebilir. Bu nedenle, sabit bileşimli uçucu yağlar elde etmek için, aynı toprakta, aynı iklimde yetişen ve aynı mevsimde toplanan bitkinin aynı organından aynı koşullarda çıkarılması gerekmektedir. Bu nedenle, sabit bileşimli uçucu yağlar elde etmek için, aynı toprakta, aynı iklimde yetişen ve aynı mevsimde toplanan bitkinin aynı organından aynı şartlarda çıkarılması gerekmektedir (27).

Distilasyon Yöntemi

Distilasyon, sıvıların kaynama noktalarındaki farklardan yararlanılarak gerçekleştirilen bir ayırma işlemidir. Bu yöntem ile elde edilen esansiyel yağlar:

- Yüksek oranda kaynama noktası düşük bileşikler,
- Az miktarda kaynama noktası yüksek ve suda çözünen bileşiklerdir.

Distilasyon yöntemleri; su destilasyonu, buhar distilasyonu ve vakum distilasyonu olmak üzere 3'e ayrılmaktadır:

Su Distilasyonu

Distilasyon çok eski bir yöntem olmakla beraber en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Kurutulmuş olan ve kaynatılmakla bozulmayan bitkisel materyal ile çalışılıyorsa bu yöntem seçilebilir. Yöntem, buhar etkisi ile ham materyalden esansiyel yağları oluşturan bileşenlerin sürüklenmesi esasına dayanır. Materyal distilasyon aygıtına yerleştirilir ve bütün uçucu kısımlar yani esansiyel yağ, su toplama kabında yoğunlaşana kadar ısıtılır ve distile edilir (44).

Küçük ölçekli üretimlerde Clevenger tipi bir aparatla yapılan distilasyon işlemi endüstriyel uygulamalarda imbik denilen büyük distilasyon kazanlarında gerçekleştirilmektedir. Yöntemin esası; soğutucu ile irtibatlandırılan bir cam balon içerisinde su ve bitki materyalinin 2-8 saat süre ile kaynatılarak, su buharı ile birlikte hareket eden yağ moleküllerinin soğutucuda yoğunlaştırılıp sudan ayrıştırılmasına dayanmaktadır. Elde edilen esansiyel yağ miktarı hacimsel (volumetrik) olarak ifade edilir. Su destilasyonu en iyi toz halindeki materyallerde (örneğin; kök ya da odun unu) sonuç vermektedir. Elde edilen yağ miktarı çok olmakla birlikte suyun kaynatılması esnasında uygulanan yüksek sıcaklık, termal bazı reaksiyonlara neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak artifak oluşumu, hidroliz ve isomerizasyon olayları meydana gelmektedir. Esansiyel yağların bileşimi pH'a bağlı olarak değişse de su distilasyonu yönteminde genellikle sıvının pH değeri kontrol edilmemektedir (37).

Buhar Distilasyonu

Damıtma, CO₂ süperkritik ekstraksiyon ve çözücü ekstraksiyonu gibi çeşitli ekstraksiyon yöntemleri olmasına rağmen, günümüzde çoğu uçucu yağ buhar distilasyonu yoluyla çıkarılmaktadır. Uçucu yağ ekstraksiyonunun en eski şeklidir, oldukça basittir ve yapraklı malzemeleri damıtmak için en iyi yöntemdir. Dahası, bu

işlem ekstraksiyon sırasında uçucu yağ bileşiminde sadece minimum değişikliklere neden olmaktadır. Aynı zamanda buhar kolaylıkla temin edilebilir, ucuzdur, tehlikeli değildir ve geri dönüştürülebilirdir (48).

Bu yöntem taze materyale uygulanan yöntemdir. Bitki canlı olduğundan ve yeterince su taşıdığından bu yöntemde su ile maserasyona bırakma gereği yoktur. Bitkisel materyal toplanır, kesilir, tel sepet ya da benzeri kaplar içine konularak distilasyon kazanına yerleştirilir. Basınç ile taze bitki parçalarına yöneltilen buhar, yağ damlacıklarını da sürükleyerek toplama kabına gelir (44).

Vakum Distilasyonu

Bazı bileşiklerin kaynama noktaları oldukça yüksektir ve atmosfer basıncında kaynama noktalarından önce bozunurlar. Bu bileşikleri elde etmek amacıyla sıcaklığı artırmak yerine basıncı düşürmek daha etkilidir. Basınç bir kez bileşiğin buhar basıncının altına indirilirse, kaynama ve distilasyon işlemi başlamaktadır. Böylelikle kaynama sıcaklıkları altında bozunan maddelerin distilasyon işlemi ile ayrılabilmesi mümkün olur (37).

Ekstraksiyon Yöntemi

Bir başka ayrıştırma yöntemi de ekstraksiyondur. Ekstraksiyon işlemini geleneksel ve yeni yöntemler olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür. Sokshelet ünitesi ekstraksiyonu ve maserasyon işlemi geleneksel yöntemler arasında olup işlem süresi uzundur ve büyük miktarlarda çevreyi kirletici çözücüler kullanılmaktadır. Süperkritik sıvı ekstraksiyonu, mikrodalga ekstraksiyonu ise son yıllarda geliştirilen hızlı, etkin ve modern yöntemler arasındadır. Etkin bir ekstraksiyon için sıcaklık önemli bir faktördür. Uçucu ve yarı uçucu bileşiklerin oluştuğu sıcaklık değerleri sırası ile 40-60 °C ve 80-100 °C arasındadır. Sıcaklığın artması artfak oluşumlarına neden olmaktadır (37).

Çözücü Ekstraksiyonu

Geleneksel ekstraksiyon yöntemi olup bitki materyali, doğrudan oda sıcaklığında çözücünün içerisine batırılabilceği gibi bir Sokshelet ünitesi içerisinde organik çözücü ile de kaynatılmaktadır. Endüstriyel çalışmalarda organik çözücü olarak hekzan ve etanol; analitik laboratuvar çalışmalarında ise eter ve pentan-diklormetan (h:h 2:1) kullanılmaktadır. Ekstraksiyon sonunda, organik çözücü distilasyon ile ortamdan uzaklaştırılarak geri kazanılmaktadır. Kalan yağsı kısım içerisinde ise uçucu bileşikler bulunmaktadır.

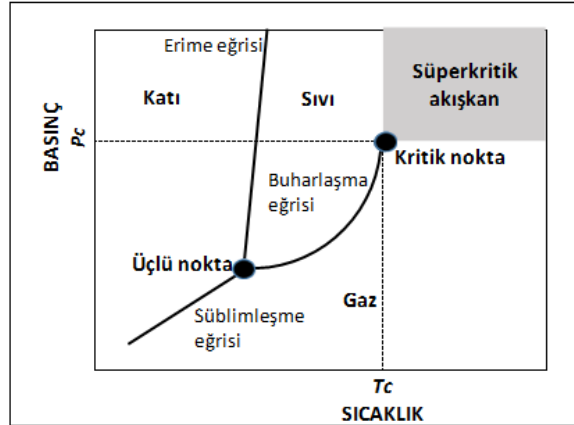
Bu yöntemin buhar destilasyonuna göre üstünlüğü, ekstraksiyon sırasında düşük sıcaklık kullanılmasıdır. Genellikle sıcaklık, Sokshelet cihazında 60 °CC'den az ve daldırma yönteminde ise 5-25 °C arasındadır. Düşük sıcaklık, elde edilen esansiyel yağın buhar distilasyonuna göre daha doğal bir içerik oluşturmasını sağlamaktadır. Çözücü ekstraksiyonunun iki dezavantajı vardır. Bunlardan birincisi ekstraksiyon sonrası yoğunlaştırma işlemi sırasında molekül ağırlığı düşük uçucu bileşiklerin kaybı ile artıfakların oluşumu ve ekstraksiyon sonrası geri kalan çözücüdür. Bu problem hem ekonomik açıdan hem de çevre kirliliği bakımından önemlidir. Saf ve kaliteli çözücüler pahalıdır ve büyük miktarlarda kullanıldığında ilave maddi bir yük getirmektedir (37).

Süperkritik Sıvı Ekstraksiyonu

Doğal ürünlerin organik çözücülerle muamele edilmesi gerek çevresel gerekse sağlık açısından son yıllarda pek istenmeyen bir olgu haline gelmiştir. Bu noktada daha az çözücü harcayan, ekstraksiyon süresi daha kısa olan ve normal koşullarda yüksek sıcaklıkta çözünen bileşikleri ayrıştırma özelliği ile süperkritik sıvı ekstraksiyonu giderek büyük ilgi çekmektedir (37).

Süperkritik sıvı ekstraksiyonu (SFE), aslında bir çözücü ekstraksiyonudur. Organik çözücüler yerine, süperkritik sıvı özelliği gösteren maddeler çözücü olarak kullanılmaktadır. Şekil 2.1.'de görüldüğü üzere bir madde, kritik sıcaklık (Tc) ve kritik basınç (Pc) noktasının üzerinde süperkritik sıvı özelliği göstermektedir. Bu noktada,

süperkritik sıvı termofiziksel özellikleri bakımından sıvı ve gaz arasındadır. Sıvı çözücülerin sahip olduğu çözme gücü ile birçok maddeyi çözebilirken aynı zamanda gazlara yakın difüzyon katsayısı özelliğiyle de çözünen maddeyi hızlı bir şekilde yaymaktadır (37).



Şekil 2.1. Faz Diyagramı (Kılıç, 2008, s.40).

Mikrodalga ile Ekstraksiyon

İkinci Dünya Savaşından beri kullanılan mikrodalga teknolojisinin, analitik laboratuvarında kullanımı 1970'lerin sonunda olmuştur. Mikrodalgalar 0,3-300 GHz aralığında değişen elektromanyetik radyasyonlardır ve genellikle doğal ürünlerde 2,5-75 GHz'de ekstraksiyon gerçekleştirilmektedir. Mikrodalga enerjisinin etkinliği büyük oranda çözücünün içeriğine, bitki materyaline ve uygulanan mikrodalga gücüne bağlı olmaktadır. Polar moleküller ve iyonik türlerin bulunduğu durumlarda daha hızlı bir enerji yayılması gerçekleşmektedir. Klasik temas yoluyla ısı iletimi yöntemlerinin aksine, mikrodalgalarda örneğin tamamı aynı anda ısıtılmaktadır. Mikrodalga yardımıyla ekstraksiyon iki farklı sistemle gerçekleştirilmektedir. En yaygın sistem, sıcaklık ve basıncı kontrol edilebilen kapalı bir kap içerisinde yapılan kapalı sistem ekstraksiyonudur. Diğer yöntem ise atmosferik basınç altında açık kap içerisinde gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemin üstünlüğü, ekstraksiyon süresinin ve kullanılan çözücü miktarının büyük oranda az olmasıdır. Mikrodalga ekstraksiyon yöntemiyle bitkilerdeki polifenoller ve lignanlar ayrıştırılabilmektedir (37).

Sıkıştırılmış Çözücü Ekstraksiyonu

Klasik ekstraksiyon yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen bir yöntemdir. Ekstraksiyon süresi, çözücü tüketimi, verim ve tekrarlanabilirlik gibi avantajları bulunmaktadır. Yöntemin etkinliğini artırmak amacıyla yüksek basınç ve sıcaklıkta organik çözücüler kullanılmaktadır. Sıcaklığın artması, ekstraksiyonun kinetiğini hızlandırırken, yükseltilebilir basınç çözücüyü sıvı halde tutarak güvenli ve hızlı bir ekstraksiyon sağlamaktadır. Ayrıca yüksek basınç, çözücünün, deney materyalinin iç kısımlarına kadar nüfuz etmesine imkân sağlamaktadır. Hızlandırılmış çözücü ekstraksiyonu (accelerated solvent extraction-ASE) bu yöntemin bir şeklidir. Bu yöntemde çelik bir kap içerisine yerleştirilen katı yada yarı-katı örneğin çözücü ile bir fırın içerisinde 50- 200 °C arasında değişen sıcaklıklarda ısıtılması ile başlar ve ısıtma sırasında fırına 500-3000 psi değerleri arasında basınç uygulanır. Ekstraksiyonun 5-10. dakikalarında ortama yeni çözücü pompalanarak örneğin ve kabın yıkanması sağlanmaktadır. Sistem içerisindeki bütün çözücü genellikle nitrojen gazı kullanılarak bir şişe içerisinde toplanmaktadır (37).

Katı-Faz Mikroekstraksiyon

Analitik yöntemler genel olarak örnek toplama, örnek hazırlama, ayırıştırma, tespit ve sonuçların yorumlanmasını içermektedir. Yapılan çalışmalar analiz süresinin % 80'ninin örnek toplama ve hazırlamaya harcandığını göstermektedir. Bu aşamalarda yapılacak hata bütün bir çalışmanın boşa gitmesi anlamına gelmektedir.

1989 yılında Pawliszyn ve arkadaşları tarafından bulunan katı-faz mikroekstraksiyon (SPME) yöntemi, örnek hazırlama kademesine oldukça başarılı yeni bir yaklaşım getirmiştir. SPME, örnek hazırlama, ekstraksiyon ve yoğunlaştırma aşamalarını çözücü içermeyen tek bir aşamada birleştirmiştir. Bu yöntemle işlem süresi ve maliyetlerde önemli kazançlar sağlanırken, teşhiste de iyileşmeler görülmüştür. SPME, GC veya GC-MS ile birlikte özellikle çevre, biyoloji ve gıda örneklerindeki uçucu ve yarı uçucu organik bileşiklerin ekstraksiyonunda kullanılmaktadır. Çok basit bir cihaz olan SPME, modifiye edilmiş bir şırıngaya benzemektedir. İç kısmında bir lif tutucu ve lif grubu bulunmaktadır. Sondaki lif, 1-2

cm uzunluğunda ileri geri hareket edebilen bir SPME lifidir. SPME lifi ince polimer film kaplı eritilmiş silika optik bir liftir. SPME uygulaması gaz (headspace) ya da çözelti halindeki örneğe uygulanabilmektedir. Her iki durumda da SPME iğnesi kapalı ortama sokulur, lifi koruyan kısım geri çekilir ve lifin ortamla temas etmesi sağlanır. Lif üzerindeki polimer kaplama tıpkı bir sünger gibi absorpsiyon/adsorpsiyon yöntemiyle örneği alır ve daha sonra koruma amaçlı olarak lif, metal iğnenin içerisine geri çekilir. Bir sonraki aşama lif üzerindeki örneğin GC veya GC-MS'e termal desorpsiyon ile aktarılarak analiz edilmesidir (37).

SPME yönteminin etkinliğini etkileyen en önemli faktör lifi kaplayan materyalin tipi ve kalınlığıdır. PDMSDVB (poli(dimetilsiloksan)-divinilbenzen) tipi lifler terpenler gibi önemli uçucu bileşiklerin tutulmasında kullanılmaktadır. Diğer faktörler ise sırasıyla ekstraksiyon işlemi, desorpsiyonun optimizasyonu, türev hazırlama ve nicelik yönünden incelenmesidir. SPME ekstraksiyonunun süresi 1-20 dakika arasında değişmektedir. Sürenin kısa olması hekzenal gibi uçucu bileşiklerde yeterli olabilmekte ancak daha az uçucu bileşikler için daha uzun sürelere ihtiyaç duyulmaktadır. Basit, düşük maliyetli, temiz ve konsantre ekstrakt eldesi ile kütle spektrometre uygulamaları için ideal bir yöntemdir (37).

Eşzamanlı Damıtma Ekstraksiyonu Yöntemi

1964 yılında Likens ve Nickerson tarafından ortaya konulan bu yöntemde hem zaman hem de harcanan kimyasal miktarı bakımından ciddi azalmalar söz konusudur. Yöntemin çalışma prensibine göre örnek, SDE (Simultaneous Distillation Extraction) aparatının sol tarafına su dolu cam balonun içerisine konularak kaynatılmaktadır. Uçucular, buharla destile olarak sol kolondan yukarıya doğru hareket ederken aynı zamanda SDE aparatının sağ tarafındaki çözücüde buharlaştırılmaktadır. Ekstraksiyon işlemi aparatın üst kısmında yer alan soğutucunun cidarlarında su ve çözücü buharının yoğunlaşmasıyla gerçekleşmektedir. Yoğunlaşan su ve çözücü tekrar bulundukları cam balonlara dönmekte, su ve çözücü kısmı ayrı ayrı yoğunlaştırılarak uçucu bileşikler elde edilmektedir. SDE yöntemini etkileyen parametrelerin başında kullanılan çözücü türü gelmektedir. Yoğunluğu sudan ağır veya hafif farklı çözücülerle yapılan denemelerde diklormetanın en iyi çözücü olduğu görülmüştür.

Diğer bir faktör ise polar çözücülerin geri kazanımını artırmak amacıyla örneğe katılan tuzlardır. Destilasyon- ekstraksiyon süresi de önemli bir parametredir. Maksimum verim çoğunlukla 30-45. dakikalarda gerçekleşmekle birlikte genel bir kural olarak işlem 1-2 saat sürmektedir (37).

Çok fazla kullanılmamakla birlikte çok yönlü yöntemler arasında simultaneous destilasyon-adsorpsiyon ve destilasyon-membrane ekstraksiyon yöntemi yer almaktadır (37).

HPTLC (Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi) Yöntemi

Formülasyonlarda çay ağacı yağının tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için yeni bir HPTLC yöntemi geliştirilmiştir. Yöntemin basit, hassas, kesin, doğru ve tahmin için spesifik olduğu ve çay ağacı yağı formülasyonları üzerindeki çalışmalar için uygun şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir. Önerilen HPTLC yönteminde, referans standardı (terpinen-4-ol) önceden kaplanmış TLC (ince tabaka kromatografisi) plakaları üzerine işaretlenir ve şu koşullar sağlanır: mobil faz olarak bir tolüen ve etil asetat (h: h 85:15) karışımı kullanılır, doygunluk süresi 45 dakika, sıcaklık 25⁰ C civarı, göç mesafesi 80 mm. Deney sonrası TLC plakaları tamamen kurutulur. Bölgeleri görünür kılmak adına plakalara anisaldehit reaktifi püskürtülür ve 105 °C'ye ısıtılır. Terpinen-4-ol miktar tayini uygun tarayıcı kullanılarak yapılır. Çay ağacı yağı konsantrasyonu, terpinen-4-ol içeriği ölçülerek belirlenir (49).

Mekanik Yöntem (Presleme)

Bazı esansiyel yağlar distilasyon yöntemi ile bozulmaktadır (limon esansı, bergamat esansı). Bu gibi yağların elde edilmesi için sıkma ya da benzeri mekanik yollar uygulanır. Limon esansı elde edilirken meyve üzeri yeterince keskin ve çıkıntılı bir kesenin iç çeperinde yuvarlanır, böylece esansiyel yağ taşıyan salgı cepleri parçalanmış olur. Keseye düşen yağ damlaları sonradan toplanır. Birçok narenciye esansı bu yöntemle elde edilir. Bazen narenciye kabukları sünger arasında sıkılarak salgı ceplerinin ezilmesi ve çıkan esansiyel yağların sünger tarafından emilmesi

sağlanır. Sonradan sünger sıkılarak akan sıvının üzerinde toplanan esansiyel yağ alınır (44).

2.10.7. Esansiyel Yağlar İçin Mevcut Yasal Düzenlemeler

Avrupa Birliği Kozmetik Direktifi (EC 1223/2009)

Avrupa Birliğinde kozmetik ürünler, EC1223/2009 sayılı Direktif ile düzenlenmişlerdir.

Esansiyel yağ içeren kozmetik ürünlerle ilgili bazı hükümler bu direktife ait Ek-II ve Ek-III'te yer almaktadır. Kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklanmış ürünler; Avrupa Birliği Direktifi (2009, EC-1223) Ek-II listesinde yer almaktadır. Bu yasaklı maddeler arasında:

- Kozmetik ürünlerde kullanımı fonksiyonuna bakılmaksızın yasaklanmış bitki içerikleri,
- Belirli fonksiyonu dolayısıyla kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklanan bitki ve bileşikler (parfüm içerikleri),
- Bitki özleri ve esansiyel yağlarda doğal olarak bulunan ve konsantrasyon sınırı dahilinde olanlar hariç, kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklı olan maddeler bulunmaktadır (33).

Kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağlar ile bitkisel tedavi amaçlı ürünlerde kullanılan esansiyel yağlara ilişkin Avrupa Birliği müktesebatında farklı düzenlemeler bulunmaktadır. Esansiyel yağların fiziksel, duyuşsal, kimyasal ve kromatografik özellikleri çeşitli ISO standartları aracılığıyla düzenlenmiştir. Ayrıca, esansiyel yağların sınıflandırılmasına, paketlenmesine, havalandırılmasına ve stoklanmasına ilişkin ISO standartları da mevcuttur (33).

Tüketicilere Yönelik Kozmetik Ürünler ve Gıda Olmayan Ürünler Bilimsel Komitesi (The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers, SCCNFP) tarafından belirlenen kozmetik ürünlerin

içermemesi gereken esans bileşikleri konulu SCCNFP/0771/03 sayılı görüşde, Tablo 2.3.'te yer alan bileşiklerin esans içeriğinde bulunmaması gerektiği yönünde karara varılmıştır (50).

Tablo 2.3. Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Esans Bileşikleri

Bileşik Adı	CAS Numarası	Uluslararası Parfüm Birliği (IFRA) Görüşü
Costus kökü yağı (Saussurea lappa Clarke)	8023-88-9	Saussurea lappa Clarke bitkisinden elde edilen costus yağının salt ve ya konsantre halde esanslarda kullanılmaması gerekmektedir. Bu tavsiye, Esans Hammaddeleri Araştırma Enstitüsü (RIFM) tarafından yapılan, birkaç örnek üzerinde uygulanan duyarlılık test sonuçlarına dayandırılarak yapılmaktadır. Costus kökünde yer alan alfametil enantiomer butirolakton yapısındaki belirli seskiterpen laktonların potansiyel duyarlaştırıcı etkisi olduğu ve kontakt dermatite neden olabileceği bilinmektedir.
7-Ethoxy-4-methylcoumarin	87-05-8	RIFM'nin 7-ethoksi-4-metilkumarinin fotoalerjik reaksiyona neden olabilecek etkilerine yönelik bulgularına dayandırılarak esans içeriğinde bulunmasının uygun olmadığı tavsiye edilmektedir.
Hexahydrocoumarin	700-82-3	RIFM'nin, heksahidrocoumarinin duyarlaştırıcı etkilerine yönelik bulgularına dayandırılarak esans içeriğinde bulunmasının uygun olmadığı tavsiye edilmektedir.

Tablo 2.3. (Devam) Kozmetik Ürünlerin İçermemesi Gereken Esans Bileşikleri

Peru balsamı (Myroxylon pereirae'nın eksudası 'Royle Klotzch')	8007-00-9	RIFM'nin, Peru balsamının duyarlaştırıcı etkilerine yönelik gerçekleştirilen birçok test sonuçlarına dayandırılarak esans içeriğinde bulunmasının uygun olmadığı tavsiye edilmektedir.
---	-----------	--

Kaynak: Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products, 2003, s.4

Avrupa Birliği Direktifi (2009, EC1223) 17. maddesine göre, doğal ürün bileşenlerinde bulunan safsızlıklardan kaynaklı yasaklı maddelerin eser miktarda öngörülmeyle varlığına, iyi imalat uygulamaları koşullarında yapılan üretimde teknik olarak uzaklaştırılamadıkları takdirde izin verilir (33).

Ek-III listesinde ise sınırlamalar ve koşullar dışında kozmetik ürünlerin içermemesi gereken maddeler yer almaktadır. SCCNFP'nin 1999 yılında yapmış olduğu araştırmalarda, tüketicinin potansiyel temas alerjisi sonucu 24 tane alerjen esans hammaddesi belirlenmiştir. Daha sonra AB komisyonunun çıkarmış olduğu yönetmelik gereğince iki alerjen madde (oakmoss ve treemoss) daha eklenerek alerjenler listesinde madde sayısı 26'ya yükselmiştir. Bu görüşte listelenen 24 alerjen maddenin 13 tanesi tüketicilerde kontakt alerji riski yüksek olarak raporlanan en etkili alerjen sınıfında, diğer 11'i ise daha az etkinlik çalışması bulunan ve düşük etkili alerjen olarak sınıflandırılmışlardır. Avrupa Birliği Kozmetik Direktifinde yapılan 7. değişiklik (v.7) sonrası SCCNFP'nin 8 Aralık 1999 tarihli görüşüne paralel olarak 26 alerjen madde Ek-III Listesinde yer almıştır ve bu maddelerin mevcudiyeti durulanmayan ürünlerde %0,001, durulanan ürünlerde %0,01 oranını geçmesi halinde Yönetmelik gereği ürün bileşenleri listesinde gösterilmesi şartına bağlanmıştır. Tablo 2.4.'te 26 alerjenin 13 tanesi, Tablo 2.5.'te ise 9 tanesinin isim ve CAS numaraları belirtilmiştir (51).

Tablo 2.4. Kozmetikler İçerisinde Bulunan Yüksek Etkili Alerjenler

No	Alerjen Adı	CAS Numarası
1	Amyl Cinnamal	122-40-7
2	Amylcinnamyl Alcohol	101-85-9
3	Benzyl Alcohol	100-51-6
4	Benzyl Salicylate	118-58-1
5	Cinnamyl Alcohol	104-54-1
6	Cinnamal	104-55-2
7	Citral	5392-40-5
8	Coumarin	91-64-5
9	Eugenol	97-53-0
10	Geraniol	106-24-1
11	Hydroxycitronellal	107-75-5
9	Eugenol	97-53-0
10	Geraniol	106-24-1
11	Hydroxycitronellal	107-75-5
12	Hydroxymethylpentyl-Cyclohexene Carboxaldehyde	31906-04-4
13	Isoeugenol	97-54-1

Kaynak: Scientific Committee on Consumer Safety, 2011, s.9

Tablo 2.5. Düşük Etkili Alerjenler Listesi

No	Alerjen Adı	CAS Numarası
1	Anisyl alcohol	105-13-5
2	Benzyl benzoate	120-51-4
3	Benzyl cinnamate	103-41-3
4	Citronellol	106-22-9
5	Farnesol	4602-84-0
6	Hexyl cinnamaldehyde	101-86-0
7	Lilial	80-54-6
8	d-Limonene	5989-27-5
9	Linalool	78-70-6

Kaynak: Scientific Committee on Consumer Safety, 2011, s.9

Avrupa Birliği Direktifi (EC-1223/2009) 15. maddesine göre; Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik Ek-6'sının, üçüncü bölümünde belirtilen kategori 2, kategori 1A ve 1B kapsamında karsinojenik, mutajenik ve üreme için toksik maddeler olarak sınıflandırılan maddelerin, kozmetik ürünlerde kullanımı yasaktır. Bununla birlikte kategori 1A ve 1B sınıfında olmakla birlikte, Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (SCCS) tarafından değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kozmetik üründe kullanılması güvenli bulunan ve 15. maddenin 2. fıkrasında belirtilen koşulları yerine getiren maddeler, kozmetik ürünlerde kullanılabilir. Kategori 2 sınıfında yer alan ürünler ise SCCS tarafından değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kozmetik üründe kullanılması güvenli bulunması halinde başka koşullara gereksinim duyulmaksızın kozmetiklerde kullanımına izin verilmektedir (33).

Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi Haziran 2012’de “Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Esans Alerjenleri” başlıklı bir görüş yayımlamıştır. Bu görüşte esansiyel yağlar ve insanlarda neden olduğu kontakt alerji riski değerlendirilmiştir (52).

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kozmetik Denetim Daire Başkanlığınca düzenli olarak toplantılarına katılım sağlanan Avrupa Konseyi (Council of Europe) bünyesinde yer alan Avrupa Sağlık ve İlaç Kalite Direktörlüğü (European Directorate for the Quality of Medicines&Health Care, EDQM) tarafından, Temmuz 2016’da Avrupa ve Ulusal Kozmetik Mevzuatı çerçevesinde bir kılavuz hazırlanmıştır. Bu kılavuzda, kozmetik ürünlerin güvenliğinden sorumlu olan kişilere, içeriğinde esansiyel yağ bulunduran kozmetik ürünleri üreten, fason ürettiren ve/veya ithal eden üreticilere yönelik olarak kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağlara ilişkindir. Kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağlar ile ilişkili kalite faktörlerini ve riskleri ele almayı amaçlamayan bu kılavuzda, esansiyel yağların ve bu yağların elde edildiği hammaddelerin kalitesinin önemine vurgu yapılmış ve kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağların potansiyel etkilerine ve risk değerlendirmesine ilişkin tavsiyelere yer verilmiştir (53).

Esansiyel Yağlara İlişkin Ulusal ve Uluslararası Yasal Öneriler

Fransa: Fransa tarafından yayımlanan öneriler şunlardır (33):

- Esansiyel Yağların kalite kriterlerine ilişkin öneriler (Mayıs 2008)
- Kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağların risk değerlendirmesine ilişkin öneriler (Ekim 2010)
- Kafur, ökaliptol ve mentol gibi terpenoids içeren kozmetik ürünlerin üreticileri ve sorumlu teknik elemanlarına yönelik öneriler (Ağustos 2008)

Almanya: Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü'nün önerileri şu şekildedir:

- Kafur, okaliptüs yağı, mentol ya da metil saliculate için durulanmayan ürünlerde maksimum konsantrasyon %1, durulanan ürünlerde maksimum konsantrasyon ise kafur için %5, mentol için %4, metil salisilat için %2,5 olarak önerilmiştir.

- BfR (Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü) çay ağacı yağının kozmetik ürünlerde kullanımına dair yayımladığı görüşünde; %1 konsantrasyon limiti belirlenmiştir.

İsviçre: İsviçre Kozmetik Mevzuatı durulanmayan ürünlerde tek veya karışım halinde kullanılan esansiyel yağ konsantrasyonunu %3 ile sınırlandırmıştır (33).

Avrupa Konseyinin Önerileri

Avrupa Konseyi tarafından kozmetik ürün içeriklerinin güvenliğine ilişkin araştırmaların ve çocuklara yönelik üretilen kozmetik ürünlerde kafur, ökaliptol ve mentol kullanılmasının önlenmesi gerektiği yönünde görüşlerinin yer aldığı bir sayı yayımlanmıştır. Bu sayı, Avrupa Konseyi Kozmetik Ürün Uzmanlar Komitesi tarafından araştırılmış ve değerlendirme yapılmış bitki ve bitki preparatlarına dair verileri içermektedir. Bu veriler; sağlığa zararlı olmayan bitkiler, hakkında daha fazla bilgi toplanılması ve araştırılması gereken bitkiler ve sağlık riski oluşturabilecek, kozmetiklerde kullanımı tavsiye edilmeyen bitkiler olmak üzere üç ana grupta toplanmaktadır.

Kozmetik ürünlerde bitki ve bitki preparatları gibi doğal ham maddelerin kullanımı uzun bir geçmişe dayansa bile Avrupa Konseyi Kozmetik Ürün Uzmanlar Komitesi, önemli etkinliğe sahip bazı ham maddelerin tüketiciler üzerinde potansiyel zararları olabileceğinin önemini vurgulamaktadır. Dolayısıyla kozmetik ürünlerin genel güvenlik değerlendirilmeleri yapılırken bu maddelerin tüketicilerde oluşturabileceği riskleri göz önünde bulundurmaları gerekmektedir (33).

Uluslararası Parfüm Birliği (IFRA) Önerileri

Temel hedefi esansların tüm dünyada güvenli kullanımını teşvik etmek olan Uluslararası Parfüm Birliği (IFRA), esans endüstrisinin ortak çıkarlarını temsil etmek amacıyla 1973 yılında Cenevre'de kurulmuştur.

IFRA'ya bölgesel ya da ulusal dernekler ile firmalar bizzat üye olabilmektedir. Mevcut üyeleri; Avustralya (FFAANZ), Brezilya (ABIFRA), Kolombiya (CISF),

Endonezya (AFFI), Japonya (JFFMA), Meksika (ANFPA), Singapur (FFAS), ABD (IFRA Kuzey Amerika), Almanya (DVRH), Fransa (PRODAROM), İtalya (Federchimica Assospecifici), Hollanda (NEA), İspanya (AEFAA), İsviçre (SFFIA), Türkiye (AREP) ve İngiltere'dir. Günümüzde, IFRA üyeleri esans hammaddeleri küresel marketinin %90'nını karşılamaktadır (54).

IFRA, endüstrinin bilim merkezi olan RIFM-The Research Institute for Fragrance Materials (Esans Hammaddeleri Araştırma Enstitüsü) ile birlikte esans hammaddelerine dair kullanım standartlarının mevcut bilimsel tavsiyelere göre uygulamaya konması ve üye kuruluşların bu standartlara uygun olması için çalışmalar yürütmektedir. Esans maddelerinin güvenli kullanımı konusunda resmi kurum ve kuruluşlarla işbirliği halinde çalışmakta olan uluslararası bir bilimsel kuruluş olan RIFM; esans bileşiklerini analiz etmek, kullanımlarının güvenli olup olmadığını değerlendirmek ve elde ettiği bilimsel verileri yayımlamak için 1966 yılında kurulmuştur. RIFM (Esans Hammaddeleri Araştırma Enstitüsü)'in tüm bilimsel bulguları dermatologlar, patologlar, toksikoloji ve çevre bilim adamlarından oluşan uluslararası bir grup olan "Bağımsız Bilimsel Uzman Paneli" tarafından değerlendirilir (54).

Kokular, üretim ve tedarik zincirinin her aşamasını etkileyen uluslararası yasal düzenlemelere tabidir. Dünyanın önde gelen koku üreticilerini temsil eden küresel bir kuruluş olan IFRA, parfüm bileşenlerinin güvenli kullanımı ile üretimine ilişkin standartlar ortaya koyar ve tüketici güvenliği ile çevresel korumayı geliştirmek hedefiyle prosedürler belirler. Bu gönüllü yaklaşım IFRA standartlarının tüm dünyadaki esans şirketleri ve endüstri tarafından kolaylıkla kabul görmesini sağlamaktadır. IFRA Bilimsel Komitesi, esans içeriklerinin güvenlik değerlendirmesini yapmak için mevcut verileri toplar veya veri oluştururlar. Birçok esans, esansiyel yağ ve onların bileşiklerini içerdiği için esansiyel yağ içeren kozmetik ürünleri piyasaya arz edenler bu bilgileri dikkate almalıdırlar (33).

Ülkemizin IFRA Kuruluşu üyeliği bulunmakta olup IFRA standartları Türkiye'de de kabul görmektedir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yayımlamış olduğu "Kozmetik Ürünlerde Parfüm Bileşiklerine Dair Ürün Bilgi

Dosyasında Yer Alması Gereken Bilgilere İlişkin Kılavuz”da genel gereklilikler başlığı altında;

- Üretici, kozmetik ürün güvenlilik değerlendirmesinde kullanılmak üzere parfüm tedarikçisinden şu bilgileri sağlar: Güncel IFRA standartlarına uygun olduğuyla ilgili uygunluk sertifikası. IFRA standartlarında herhangi bir güncelleme yapıldığında, parfüm bileşiğinin değişen durumu hakkında (örn. uygunluğu geçersiz olduysa) IFRA’nın öngördüğü zaman aralığında parfüm tedarikçisi üreticiye güncel bilgiyi iletir (üretici, böyle bir durumda kendisine bu bilginin iletilmesi gerektiği hususunda tedarikçiyi bilgilendirebilir). hükmü,

Güvenlilik Değerlendirmesinde Parfüm Bileşiğine Dair Dikkat Edilecek Hususlar başlığı altında;

- “Üretici, parfüm tedarikçisinden güncel IFRA standartlarına uygunluk sertifikasına ek olarak Kozmetik Yönetmeliği Ek I/B’ye dayanarak, parfüm bileşiğinin kullanım amacı ve ürün kategorisi kapsamında yeterli bilgi paylaşımında bulunmalıdır.

- “IFRA Standartları veya mevzuatta güncellemeler sonucu değişiklikler meydana geldiğinde, bu durumun mevcut parfüm bileşikleri üzerine etkisi göz önünde bulundurularak yeni değerlendirmeler yapılmalıdır.” hükümleri,

Parfümlerin güvenli kullanımı için IFRA standartlarına uyum konusunda ise; “IFRA Meslek Kuralları, tüketici ürünlerindeki belirli parfüm bileşiklerinin güvenli kullanımları için parfüm bileşiklerinin profilleri ve güvenlilik verilerine dayanılarak standartlar tanımlamıştır. Güvenlilik bilgisinin temini açısından mevcut IFRA standartları ile uyumun sertifikası parfüm tedarikçisinden temin edilmelidir. IFRA Standartlarının güncellenmesi durumunda yeni standart(lar)a göre parfüm bileşiğinin durumu hakkındaki bilgi, kozmetik ürün bilgi dosyasına eklenmek üzere üretici tarafından tedarikçiden temin edilmelidir.” hükümleri yer almaktadır (55).

Türkiye: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından, kozmetik ürünlerde kullanılan bitkisel ham madde ve bileşenlerin kalite kontrol kriterlerine yönelik olarak

kozmetik ürün üreticilerine yol göstermek amacıyla Mayıs 2016 tarihinde “Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Bitkisel Hammadde ve Bileşenler İçin Kalite ve Kontrol Parametreleri Kılavuzu” yayımlanmıştır. Söz konusu kılavuzda genel gereklilikler şu şekilde belirtilmiştir:

- Hammaddeler ve bileşenler bitmiş ürünlerin kalitesiyle ilgili tanımlı kabul kriterlerini karşılamalıdır.
- Kabul kriterleri, hata veya modifikasyon gerekmesi halinde uygulanacak eylemler gibi teknik konuların belirlenmesi gerekmektedir.
- Ürün kalitesini etkileyebilecek kusurları olduğu görülen hammaddeler veya bileşenler üzerinde tüm kontrollerin yapılması gerekmektedir. Hammadde veya bileşenin kabul kriterlerini taşıyıp taşımadığı belirlenmelidir.
- Her parti hammadde veya bileşen ile birlikte karşılıklı analiz sertifikası temin edilmeli ve bu analiz sertifikaları uygun sıklıkta kontrol edilmelidir.
- Hammadde veya bileşenlerin etiketinde yer alması gereken bilgiler şunlardır: Hammadde veya bileşenin adı, tedarikçi tarafından madde ve/veya ürüne verilen isim ve/veya kod numarası (bu numaranın farklı olması halinde şirketin verdiği şekliyle ürünün adı), madde veya ürünün teslim alış tarihi veya sayısı, tedarikçinin adı, tedarikçi tarafından verilen parti referansı ve farklıysa teslim alınırken verilen parti numarası, son kullanma tarihi ve saklama koşulları.
- Bitkisel hammadde veya bileşenlerde kalite uygunluğuna sahip olması gereken özellikler kapsamında izlemeye yönelik aşağıdaki kalite kriterleri ile ilgili çalışmalar yapılabilir veya istenebilir:
 - Organoleptik kontroller: (Renk, koku, tat vs.)
 - Botanik kontroller (Bitkisel hammadde veya bileşenin elde edildiği bitkinin bilimsel olarak doğru tanımlanması ve isimlendirilmesi)

(taksonomi bilgileri, kullanılan kısmı vs.), organoleptik, makroskobik ve mikroskobik incelemeler, bitkinin coğrafi lokasyonu/orijini)

- Fiziksel kontroller: (Bitkisel hammadde veya bileşene uygun olarak; çözünürlük, nem miktarı tayini, kül miktarı tayini, hidroklorik asitte çözünmeyen kül tayini, ekstrakte edilen miktar, floresans analizi, şişme indisi, köpürme indisi, yabancı madde, uçucu madde miktar tayini, uçucu yağların koku ve tadı, uçucu yağlarda uçurma artığı, uçucu yağların alkoldeki çözünürlükleri)
- Kimyasal kontroller:(Bitkisel hammadde veya bileşene uygun olarak; kalitatif teşhis reaksiyonları, kantitatif analizler, safsızlık tayini, uçucu yağlarda su aranması, uçucu yağlarda yabancı ester aranması, uçucu yağ içinde sabit yağ ve reçineleşmiş uçucu yağ aranması, uçucu yağlardaki 1,8-sineolün miktar tayini, bitkisel droglardaki uçucu yağların tayini, acılık değeri, ekstrelerde kuru ağırlık, ekstrelerin kurutmada kaybı, bitkisel droglarda tanen miktar tayini, ağır metal tayini, pestisit kalıntısı tayini, mikotoksin tayini (aflatoksin, okratoksin vb.), radyoaktif kontaminasyon tayini)
- Biyolojik kontroller: Mikrobiyal kontaminasyon incelemesi
- Kromatografik ve spektroskopik analizler: (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, gaz kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve ultraviyole (UV) Görünür bölge spektrometresi)

Esans ve parfümlerin kalite kontrol analizinde esans ve parfümün bileşimine uygun olarak aşağıdaki testler yapılabilir:

Organoleptik Test: Ekspert tarafından, referans örnek koku ile mukayese etme yöntemidir.

Fiziksel Test: Görünüş, dansite, kırılma indisi, kaynama noktası, donma noktası, erime noktası, parlama noktası tayini, optik rotasyon, alkolde çözünürlüğü değerlerine bakılarak yapılır.

Kimyasal Test: Ester indisi, asit indisi, asetilasyondan sonra ester indisi, alkol, aldehit ve keton muhtevası olarak incelenir.

Analitik ve Spektral Metotlar: (Gaz kromatografisi, kütle spektrometresi, ultraviyole (UV) ve kızılötesi (IR) absorpsiyon spektrofotometresi, ince tabaka kromatografisi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)

Hammadde tedarikçisi tarafından verilen spesifikasyon bilgilerinin yapılacak analizler ile doğrulanması sağlanır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda hammaddenin kullanılıp kullanılmayacağına karar verilir (53).

2.10.8. Esansiyel Yağlarla İlgili Güvenlik Hususları

Esansiyel Yağların Etki Mekanizması ve Ters (Advers) Reaksiyonları

Birçok aromaterapist ve tüketici esansiyel yağların tamamen güvenli olduğunu düşünür. Bu durum bitkisel ürünlerin doğal olduğu için güvenli olduğuna dair oluşan yanlış algıdan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, esansiyel yağların toksisitesi, elde edildiği bitki veya otun toksisitesinden tamamen farklı olabilir. Çünkü esansiyel yağlar hem daha konstantredir hem de daha farklı bir fizikokimyasal özeliğe sahiptir. Örneğin, damıtma yoluyla elde edilen esansiyel yağlar, temel olarak lipofilité özelliği olan düşük moleköl ağırlıklı kimyasal maddelerin karışımından oluştuğu için membranlardan çok etkin bir şekilde geçiş yapabilirler (33).

Birçok esansiyel yağ, kimyasal yapısındaki çok toksik bileşenlerden dolayı düşük konsantrasyonlarda dahi toksik etki göstermektedir. Nantoksik olarak düşünülen birçok esansiyel yağın belirli grup insanlar üzerinde sağlığa zararlı etkisi olabilmektedir. Bu etkiler bilinen bir esansiyel yağa önceden gelişmiş olan hassasiyetten kaynaklanabildiği gibi benzer içeriklere sahip olan bir grup esansiyel yağdan veya esansiyel yağların içeriğinde yer alan saflığı bozan maddelerden de

kaynaklanabilir. Esansiyel yağların toksisitesinin derecesi kişilerin yaşına bağlı da olabilir. Yaşın, cilt yapısı ve metabolizmaya etkisinden dolayı özellikle bebekler, çocuklar ve yaşlılar cilde uygulanan ürünlerin zararlı etkilerine karşı daha savunmasızdırlar. Bu düşünceyle kozmetik ürünlerde kullanılan esansiyel yağların kullanımı konusunda ihtiyatlı hareket etmek gerekmektedir. Son yıllarda kullanılan farklı türdeki esansiyel yağlar ve bazılarının içerdiği farklı oranlardaki sentetik bileşiklerden dolayı son otuz yıldır test edilen çoğu esansiyel yağlara ilişkin toksikoloji verileri anlamsız kalmaktadır (56).

Aroma Maddesi ve Ekstrakt Üreticileri Birliği (Flavor and Extract Manufacturers Association- FEMA)’nden elde edilen esansiyel yağların çoğu “genel olarak güvenli kabul edilen” (generally recognized as safe- GRAS) statüye sahiptirler. FEMA Uzmanlar Paneli tarafından değerlendirilme yapıldıktan sonra bu durum 1996 yılında tekrar gözden geçirilmiştir. Çünkü, bu hususta araştırılması gereken çalışmalarda ve güvenlik verilerinde ciddi eksiklik mevcuttur. Örneğin, RIFM tarafından gerçekleştirilen testlerde genellikle her bir maddenin dermal toksisite, iritasyon, dermal hassasiyet ve fototoksisite test çalışmaları yapılmakla birlikte malzemelerin karışım halinde kullanıldığı durumlarda içerikte yer alan maddelerin birbirleri ile olan etkileşim çalışmaları üzerinde durulmamıştır. Diğer bir örnek; şiddetli nörotoksik etki ve vücut dokularında birikme etkisine sahip birçok materyal geçmişte onlarca yıldır kullanılmakta olmasına rağmen koku duyusunun beyne doğrudan giden bir yol izlediği gerçeği bilinmesine rağmen çoğu esansiyel yağın nörolojik etkileri hiç test edilmemiştir (56).

Esansiyel yağlara ilişkin en yaygın yan etki bildirimleri göz, mukoza ve cilt tahrişi ve özellikle aldehit ve fenol içeren yağlara karşı hassasiyettir. Bunun yanında diğer uçucu yağlara ve gıdalara karşı çapraz duyarlılık oluşabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (43).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 6 milyon insanın muhtelif esanslara karşı cilt alerjisi olduğu ve bu durumun kişilerin hayat kalitesini ciddi bir biçimde olumsuz etkilediği bilinmektedir. Esans bileşenleri vücuda doğrudan absorbe edilirler ve bu absorpsiyon baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, nefes darlığı ve

konsantrasyon bozukluğu gibi semptomlarla ortaya çıkan sistemik etkilere neden olabilmektedir. Beyinde alkol ve tütün gibi aynı resöptörlere etki eden esanslar, sıklıkla baş ağrısı ve migreni tetiklemektedir. Ayrıca Amerikan Akciğer Derneği (American Lung Association) tarafından parfüm ve esansların astım hastalığını tetiklediği belirtilmektedir. Esans bileşenlerinin büyük çoğunluğunun solunum sistemini irite edici çok az bir kısmının ise solunum sistemini hassaslaştırıcı etkisi vardır. Halen büyük bir kısmının ise akciğerler ve solunum sistemi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Solunum yollarını irite edici ajanların; astım, alerji, sinüs problemi ve diğer solunum yolları hastalıkları gibi hasarlara yol açan hava kanalları oluşturdukları bilinmektedir. Hatta bazı vakalarda esansların astım hastalığını sadece tetiklemekle kalmayıp aynı zamanda astıma neden olduğu da görülmüştür. Kişilerde astım benzeri semptomların belirlenmesi amacıyla parfüm kullanılarak yapılan plasebo kontrol testlerinde esansların astım hastalığını (bronş tıkanıkları gözlemlenmeksizin) tetiklediği gözlenmiştir (56).

Kozmetik/parfümeri şirket politikasının gizlilik ilkesine dayanması ve esans bileşenlerinde %90 gibi çok büyük oranlarda sentetik bileşik kullanılması, esanslara karşı oluşan advers reaksiyonlar ile belirli kimyasallar arasında ilişki kurmayı çoğu zaman zorlaştırmakta hatta imkânsız kılmaktadır. Ayrıca bazı kimyasalların hem kozmetik ürünlerde hem de gıdalarda kullanılması bu kimyasalların oral, solunum ve ciltten emilim yoluyla vücuda alındığını göstermektedir ki, bu durumda advers reaksiyonun nedenini belirlemek oldukça güçleşmektedir (56).

Parfümlerde veya kokulu kozmetiklerde bulunan kokulara karşı fotosensitivite, kontakt ürtiker, pigmente kontakt dermatit ve solunum problemlerinde kötüleşme gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bununla beraber kokular kozmetik alerjilerinin en sık nedenidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Dermatologlar tarafından görülen kokulara bağlı alerjik kontakt dermatit (AKD) sıklığı %6-14 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Çalışma Grubu'nun 1998'de yayımladığı makalede yama testi yapılan yaklaşık 3.000 hastada "fragrance mix" duyarlılığı %14 olarak saptanmıştır (57).

Çocuklar için üretilen birçok kozmetik üründe alerjen esans bileşiklerinin olduğu bilinmektedir. Danimarka’da yapılan bir çalışmada çocuklara yönelik kozmetik ürünlerden alınan numunelerde, alerjen oldukları bilinen geraniol, hydroxycitronellol, isoeugenol ve cinnamic alcohol adlı maddelere rastlanmıştır. Yetişkinler ile kıyaslandıklarında çocukların hertürlü kimyasal maddeye karşı daha savunmasız oldukları göz önüne alındığında son yıllarda çocuklarda görülen astım hastalığı sıklığının esansiyel yağ bileşenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (56).

Kokular vücuda inhalasyon, oral veya dermal absorpsiyon yolu ile girerler. Akciğerler, deri, burun, gözler ve hatta beyin kokulardan etkilenir. Kokulara bağlı dermatit genellikle yüzde, ellerde ve aksillada görülür. Duyarlanma genellikle parfüm ve deodorantlar, daha az olarak da stik deodorantlar ve el losyonları yolu ile olmaktadır. Bir parfüm 200 veya daha fazla madde içerebilir. Alerjen olarak 100’ün üzerinde koku belirlenmiştir. Kokulara karşı duyarlılığı belirlemek üzere “fragrance mix” tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bunun içerisinde en sık kullanılan kokulardan “a-amylcinnamic aldehyde”, “cinnamic alcohol”, “cinnamic aldehyde”, “eugenol”, “geraniol”, “hydroxycitronellal”, “isoeugenol”, ve “oak moss” yer almaktadır. Emülsifiye edici olarak % 5 “sorbitan sesquioleate” içerir. Reaksiyonların çoğu, “oak moss”, “isoeugenol” ve “cinnamic aldehyde”e bağlıdır. “Fragrance mix” ile koku duyarlılığı olan hastaların % 70-80’i saptanabilmektedir (57).

“Hipoallerjik”, “parfümsüz”, “kokusuz”, “dermatologlar tarafından test edilmiştir”, “dermatologlar tarafından önerilmektedir”, “hassas deri için” veya “bitkisel” gibi ürün etiketleri, tamamen pazarlama sloganları olup üründe gerçekten koku maddesi bulunmadığını asla garanti etmez. Etiketinde koku veya parfüm içermediği belirtilen birçok ürünün maskelenmiş kokular içerebileceği veya bunların koruyucu veya “emollient” olarak ürüne konulmuş olabileceği daima göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle koku alerjisi olan hastalar bu konuda eğitilmeli ve ürün içeriklerini dikkatle inceleyerek ürün satın almaları önerilmelidir (57).

Allerjik Kontakt Dermatit Etki

Allerjik kontakt dermatit (AKD), allerjen madde ile önceden duyarlılık göstermiş kişilerde tekrarlayan temaslarda 48-96 saat içinde gelişen tip 4 aşırı duyarlılık yanıtıdır. AKD, kontakt dermatitlerin yaklaşık % 10-20'sini oluşturur. Etiyolojide rol oynayabilecek allerjenleri saptamak için deri yama testinin yapılması önerilmektedir (58).

Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu ve merkezi Dermatoloji Departmanlarının Avrupa Bilgi Ağı tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, hastaların yaklaşık % 19'unun en az bir koku karışımına veya esansiyel yağa pozitif reaksiyon gösterdiğini kanıtlamıştır. Test edilen uçucu yağlar arasında Hint sandal ağacı, ylang-ylang, yasemin, nane, çay ağacı ve lavanta bulunmaktadır (59).

Esansiyel yağların neden olduğu allerjik kontakt dermatite ilişkin dünyanın farklı ülkelerinde muhtelif yıllarda yapılan çalışmalardan bazıları şunlardır:

- Japonya'da lavanta yağı ve diğer esansiyel yağlarla yapılan yama testlerinde sonuçlar pozitif olarak tespit edilmiş ve bu oranın son on yılda artış gösterdiği rapor edilmiştir.
- Danimarka'da 1537 hasta ile yapılan yama testi sonuçlarında kişilerin %29'unun esanslara alerji gösterdiği ve bu oranın geçen yıla nispeten %11 artış gösterdiği raporlanmıştır.
- Macaristan'da balsam ve esanslara karşı oluşan hassasiyet tespitinde artış olduğu not edilmiştir.
- İsviçre'de son yıllarda yapılan patch test sonuçlarında kozmetik ürünlerin kullanımı sonucu gelişen allerjik kontakt dermatit oranında artış gözlemlendiği, yapılan 819 yama testinin %36'sının pozitif çıktığı raporlanmıştır.
- Belçika'da yine aynı şekilde allerjik kontakt dermatit vakalarında artış olduğu raporlanmıştır (56).

Uçucu yağlara karşı alerjik kontakt dermatit vakalarının çoğu saf yağ uygulamasının bir sonucuysa da difüzör yoluyla salınan uçucu yağlar da alerjik kontakt dermatite neden olabilmektedir (59).

Birçok kozmetik ürünün içinde, parfümlerde ve kolonyalarda esans bulunmakta ve kozmetiklere bağlı gelişen alerjik kontakt dermatitte önemli bir rol oynamaktadır. Kozmetiklerdeki kontakt alerjenlerin değerlendirildiği bir çalışmada, kokular ile %54,2, sıvağ ile %38,7, koruyucular/ antioksidanlar ile %31,6, spesifik içerikteki maddeler ile %19,5, tırnak cilaları ile %3,7 ve güneşten koruyucular ile %2,0 oranında pozitiflik saptanmıştır. En sık alerjen grupları kokular (%44,1), koruyucular (%32,3) ve parafenilendiamin (%23,0), koruyucular (%77,1), antioksidanlar (%42,8) ve parafenilendiamin (%14,2) olarak tespit edilmiştir (60).

Fototoksik Dermatit Etki

Fototoksik Dermatit (Berloque dermatit) sıklıkla yüz, boyun, kollar ve gövdeye yerleşerek hipepigmentasyon lekeler yapan bir cilt hastalığıdır. Lekelerin gelişmesine bergamotda bulunan bergapten (5-methoxypsoralen) ve furocoumarinin deriyle teması ve sonrasında aynı alanın güneş ve yapay ışık kaynaklarındaki UVA'ye maruz kalması neden olmaktadır. Fototoksik etkiye neden olabilecek diğer esansiyel yağlar; civanperçemi, melekotu, portakal çiçeği esansı, sedir ağacı, biberiye, çin tarçını, hint kamışı, okaliptüs, portakal, anason, defne, acı badem, ylang ylang, ardıç yağı, turunc, havuç tohumu ve linaloe şeklinde sayılabilir. Fototoksik etki gösteren esansiyel yağların çoğunun kullanımı günümüzde sınırlandırılmış veya yasaklanmıştır. Uluslararası Parfüm Birliği (International Fragrance Research Association- IFRA) fototoksik özellik gösteren esansiyel yağların tüketici ürünlerinde bulunması gereken maksimum konsantrasyonunu; sedefotu yağı için %0,15, aynısefa çiçeği yağı için %0,01 ve turunc (mandalina) yağı için % 0,165 olarak tavsiye etmektedir (56).

Fotosensitivite, kozmetiklere bağlı reaksiyonların üçüncü sıklıkta görülenidir. Günümüzde bazı “after-shave”lerde bulunan “musk ambrette” kozmetik fotosensitivitesinin ana nedenidir. Parfümlerde kullanılan 6-metil kumarin ve bergamot yağı dışında güneş koruyucularda bulunan PABA, PABA esterleri,

benzofenon-3, parsol 1789 ve sinnamatlar diğer önemli fotokontakt dermatit nedenleridir (57).

Yaygın Alerjenik Esansiyel Yağlar ve Bileşikleri

Alerjiye neden olan en yaygın esansiyel yağ bileşeni; cinnamic alcohol, hydroxycitronellal, musk ambrette, isoeugenol ve geraniol'dür. Alerjik Kontakt dermatit tanısı konulduktan en sık başvurulmuş 8 göstergeden birini teşkil eder. Alerjik reaksiyona neden olduğu düşünülen diğer bileşenler ise benzyl salicylate, sandal ağacı yağı, anisil alkol, benzil alkol ve kumarindir (56).

6-Metil kumarin ve misk amberi (4-tert.-Butyl-3-methoxy-2,6-dinitrotoluene) gibi bazı alerjenler fototoksikite ve fotosensitivite etkilerinden dolayı cilt bakım ürünlerinde kullanımları tamamen yasaklanmıştır. Özellikle pişikler için kullanılan talk pudrasında kullanılan peru balsamına karşı çocuklar oldukça hassasiyet göstermişlerdir ki peru balsamı Kozmetik Ürünlerde Yasaklı Maddeler Listesi (EkII/1136)'nde yer almakta olup esans içeriğinde bulunması yasaklanmıştır. Peru balsamı, aromatik resinlerin kompleks bir karışımı olup genellikle standart serilerde koku duyarlılığının bir göstergesi olarak bulunur. Doğal olarak görünen madde köknar ağacından elde edilir. Peru balsamı ve "fragrance mix" kullanımıyla yapılan yama testlerinin, koku alerjisi olan hastaların % 90'ını belirleyebildiği saptanmıştır (57).

2.10.9. Esansiyel Yağların Risk Değerlendirmesi

Doğal bileşenlerin ve doğal hammaddelerin güvenlik dogmasının teşvik edilmesine ilişkin yaygın inanışın aksine dermatolojide, fototoksik reaksiyonlar, tahrişler ve alerjik kontakt dermatit dahil olmak üzere bitkilerle ilgili çok çeşitli cilt problemleri bilinmektedir (25).

Bitki bileşiklerinin cilt bozukluklarının tedavisi için çok sayıda yararlı etkilerinin bilinmesine rağmen, bitkilere maruziyet kontakt dermatit gibi çeşitli tipte uyumsuzluk reaksiyonlarına neden olabilir (61). Literatüre göre, görüşülen hastaların % 6-11'i doğal ürünlere ilişkin ters etkiler bildirmiştir (25).

Günümüzde doğal ürünlerin “güvenlik sorunu yok” kavramı insanlar arasında dini inanç düzeyine ulaşmıştır. Ancak “doğal ürün” etiketi fitoekstraktlardan kaynaklanabilecek olumsuz reaksiyonların küçümsenmesine neden olmamalıdır (25).

Esansiyel yağların mevcut güvenlik verilerine bağlı olarak risk karakterizasyonu ile ilgili yaklaşımlar öncelik sırasına göre aşağıda belirtilmiştir (33).

- Mevcut güvenlik verileri
- Toksikolojik değerlendirme için eşik değer

Birçok esansiyel yağın ve onların bileşenlerinin yüksek ölçüde hassasiyet potansiyeli vardır. Hassasiyet etkisi dermal yolla veya inhalasyon ile olabilir. Bu konuda SCCS'nin doğal ekstrakt ve esansları tanımlamak amacıyla birçok bilimsel makalelerin değerlendirilmesi sonucu oluşturulmuş “Kozmetik ürünlerde esans alerjenleri” başlıklı görüşü bulunmaktadır. Bu görüşe göre; son yıllarda bilim ve teknoloji gelişmiş olmakla birlikte esansiyel yağlar ile ilgili toksikoloji çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle esansiyel yağ içeren kozmetik ürünlerin güvenliği konusunda bilgi eksikliği vardır. Alerjenik esans içeren ürünlerin risk değerlendirmeleri yapılırken aşağıda belirtilen hususları göz önünde bulundurmak ürün risk değerlendirmesini daha verimli kılacaktır.

- İnsanlarda alerjik etki gösteren esansların bir kısmı tespit edilmiş olmakla birlikte tam olarak hangi esansiyel bileşen alerjiye neden olmaktadır?
- Genel popülasyon ve özellikle cilt hassasiyeti bulunanlar için esansların kullanımında güvenli kabul edilen maruziyet sınırı nedir?
- Esans içeren kozmetik ürünleri hangi tip tüketiciler (yaş, cinsiyet) ne sıklıkta ve ne kadar kullanmaktadır? (52).

Esansiyel yağ içeren kozmetik ürünlerin risk değerlendirmesi sadece intrinsik risk verilerine değil aynı zamanda söz konusu esansiyel yağa veya bileşenlerine maruziyete de dayalıdır. Maruziyet verisi ürünün kullanımına bağlı olarak vaka bazında belirlenecektir. Bu hususta aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır (33).

- Kozmetik ürün cinsi,
- Maddenin bitmiş kozmetik ürünündeki konsantrasyonu,
- Ürünün her bir uygulama için kullanılan miktarı,
- Uygulama sıklığı, süresi bölgesi,
- Hedef kitle,
- Normal ve öngörülebilir kullanım koşulları,
- Güneşe maruz kalma alanı.

Avrupa Birliği Komisyonu Bilimsel Komitesi (SCCS)'nin, kozmetik ürün tipine göre tahmin edilen günlük maruziyet düzeylerinin belirtilmiş olduğu önerileri dikkate alınmalıdır. Esansiyel yağların toksikolojik profil için cilt hassasiyeti çok önemli bir unsurdur. Bazı esansiyel yağların ciltte hassasiyete neden olan potansiyel etkisi gittikçe artan bir endişedir. Bu hususta 2011 yılında Avrupa Birliği Komisyonu Bilimsel Komitesi (SCCS), esansiyel yağların neden olduğu hassasiyet sorununa ilişkin klinik vaka sonuçlarının yer aldığı bir görüş yayımlamıştır (33).

Kontakt alerjenlere maruziyet ile alerji indüksiyonu (örn; hassasiyet) arasındaki doz-yanıt ilişkisi gönüllüler üzerinde yapılan deneylerle ve hayvan modellerinde yeterli düzeyde tanımlanmıştır. Kontakt alerji indüksiyon riskinde sadece birim alan başına düşen alerjen dozu değil aynı zamanda maruziyet sıklığı da (örn; birikmiş doz) önem arz etmektedir. Kontakt alerjiye neden olmak herhangi bir klinik belirtiler göstermeksizin ortaya çıkan immünolojik bir süreçtir (tip IV-alerji). Alerjenlere sürekli maruz kalma veya tekrar maruziyet durumlarında ise egzama meydana gelebilir (33).

Mevcut Güvenlilik Verilerine Dayalı Risk Yaklaşımı

Normal öngörülür şartlar altında kullanılan esansiyel yağlarla ilgili intrinsik risk karakterizasyonu ve risk değerlendirmesi; öncelikli olarak ilgili esansiyel yağ ile ilgili literatür verilerine sonrasında ise esansiyel yağın kimyasal bileşimine bağlıdır. Literatür veri eksikliği/yokluğunda ise esansiyel yağların potansiyel risklerini belirlemek için toksikolojik çalışmalardan yararlanmalıdır. Avrupa Birliği Komisyonu Bilimsel Komitesi (SCCS)'nin kılavuz notlarında bu hususta kapsamlı bir

değerlendirme bulunmaktadır (European Commission, 2016). Tüm değerlendirmeler Avrupa Birliği Direktifi (EC-1223/2009) hükümlerine uygun olmalıdır (33).

Toksikolojik Değerlendirme İçin Eşik Değere Dayalı Risk Yaklaşımı

Toksikolojik değerlendirme için eşik değer kavramı (TTC); düşük konsantrasyonlarda bulunan kimyasal olarak tanımlanmış maddeler ve toksikolojik verilerin yetersiz ancak güvenilir maruziyet verilerinin mevcut olduğu haller için kullanılabilir. TTC, gıdalarda kontamine halde bulunan, toksisitesi bilinmeyen maddeleri değerlendirmek için geliştirilmiş bir kavramdır. Bu, olasılığa dayalı bir tarama aracıdır. TTC değerleri ağız yoluyla maruziyet sonrası sistemik etkilere dayalı teorik veri tabanlarından elde edilir. Kavram sadece sistemik etkiler ile ilgili olup lokal etkileri kapsamaz.

Böylece, alerji, aşırı hassasiyet ve intolerans gibi (ki bu durumlar esansiyel yağlar bakımından endişe verici en uç toksikolojik etkilerdir) hususlar dikkate alınmaz. Bu kavramın kozmetik ürünler için de kullanılması için uygun yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. TTC yaklaşımının diğer alternatif yaklaşımlardan farklı olduğu unutulmamalıdır. Çünkü bu yaklaşımda sadece risk karakterizasyonundan ziyade risk değerlendirmesi üzerine (örn; izin verilen maruziyet limit hesaplaması) daha fazla durulmaktadır. Esansiyel yağlara ilişkin olarak TTC yaklaşımı TTC yaklaşımının, kozmetiklerde kullanılan kimyasal maddelerin güvenlilik değerlendirmesinde kullanılması hususunda SCCS, SCHER ve SCENIHR'nin ortak görüşleri dikkate alınmalıdır (33).

Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Programı kapsamında hazırlanan bu tez, esansiyel yağların kozmetiklerde kullanımı ve ulusal ve uluslararası sınırlamalar ile kişisel bakım ürünleri ve farmasötik preparatlarda çay ağacı (*melaleuca alternifolia*) yağı hakkında güvenlilik ve risk değerlendirmesine yönelik ayrıntılı bilgileri içeren bir dosyadır.

3. YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Programı kapsamında yapılan “*Melaleuca Alternifolia* (Çay Ağacı) Yağının Kozmetiklerdeki Güvenliliğinin ve Olası Toksisitesinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez için anabilim dalı akademik kurul kararının alınmasının ardından Hacettepe Üniversitesi Kütüphanelerinde gerekli taramalar yapıldı. Öncelikli olarak kütüphanelere uzaktan erişime imkan veren internet sayfasından faydalanıldı.

Tezin ilk altı aylık sürecinde öncelikle “essential oils”, “cosmetics”, “tea tree oil”, “melaleuca alternifolia”, “cosmetic safety”, “toxicity”, “exposure”, “risk”, “safety” anahtar kelimeleri farklı kombinasyonlarla tarandı ve tezin amacına uygun şekilde eşleştirildi. Bu anahtar kelimeler ile yapılan taramalarla elde edilen çok sayıda SCI ve SCI-Exp indeksli dergilerde ve PubMed, Scopus, Web of Science gibi veritabanlarında araştırma veya derleme makalesi olduğu belirlendi. Danışman öğretim üyesinin rehberliğinde, tezin Genel Bilgiler ve Sonuç kısmında yararlanılabilecek kaynaklar sınırlandırıldı. Ulusal mevzuat için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun resmi internet adresinde yer alan ve genel ulaşımına açık olan sayfalara başvuruldu.

Ulusal ve uluslararası makaleler ve incelenen yasal evraklar dahil olmak üzere 81 kaynaktan yararlanılmasına karar verildi ve belirlenen bu kaynaklar okundu. Öğrenci- Danışman görüşmeleri yapılarak tezin nihai yapısında bulunması gereken bilgilere ve derleme yöntemine karar verildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Melaleuca Alternifolia Yağı (Çay Ağacı Yağı, Tea Tree Oil)

Melaleuca alternifolia, iki farklı iklime sahip, su yollarının ve bataklıkların bulunduğu Orta Doğu Avustralya'da yaygın bir doğal oluşuma sahiptir (62).

Çay ağacı yağı (Tea tree oil, TTO), Melaleuca alternifolia (Myrtaceae)'nın yapraklarından buhar distilasyonu ile elde edilen bir uçucu yağdır ve Avustralya'da 90 yılı aşkın süredir topikal antiseptik olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar yağın yüksek terpinen-4-ol içeriğine atfedilen geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu doğrulamaktadır. Son yıllarda yapılmış klinik denemeler ümit vericidir. Son onbeş yılda TTO, doğal kaynaklı bir ürün olarak geniş bir grup farmasötik ve kozmetik ürün için artan bir popüleriteye sahip olmuştur (63).

Bitkinin cins ismi olan Melaleuca kelimesi, bitkinin büyümesi sırasında gövde kabuklarındaki renk değişimini ifade etmek üzere Yunanca'da mela-: siyah ve leuc(o): beyaz anlamına gelen kelimelerden türetilmiştir (63).

Bitkinin popüler ismi olan "Tea tree (çay ağacı)" ismi ilk kez Kaptan James Cook'un Avustralya seyahati dönüşünde (1770) denizcilerin çay hazırlamak amacıyla bu bölgeden gemiye aldıkları yapraklar için kullanılmıştır.

Bitkiye çay ağacı adı verilmiştir, çünkü yapraklar aromatik çay hazırlamak için kullanılmıştır. 18. yüzyılın yirmili ve otuzlu yıllarında Avustralya'da bilimsel araştırmalar yapılmıştır. Esansiyel yağ ilk kez 1925'te damıtılmış ve antiseptik, antibakteriyel ve antifungal etkileri diş hekimliği ve tıpta açıklanmış ve yayınlanmıştır. Çay ağacı yağı, özellikle diş cerrahisi için standart bir antiseptik ajan haline gelmiştir (64).

1940'ların ilk yarısında penisilinin tedarik olanaklarının artması nedeniyle çay ağacı yağı önemini yitirmiş ve yağla ilişkin araştırmalar durmuştur. 1970'lerde doğal şifa ve etnotıp daha ilginç hale geldikçe ve antibiyotiklere direnç sorunu arttıkça, çay

ağacı yağı yeniden keşfedilmiştir. Etkinliği ve terapötik kullanım olasılığı üzerine bilimsel araştırmalar yeniden başlamıştır. Yıllık çay ağacı yağı üretimi, başta yabancı olarak büyüyen ağaçlardan olmak üzere yılda yaklaşık 8 ila 10 tondan, 1992'de ağırlıklı olarak kültür ağaçlarından yaklaşık 200 tona yükselmiştir. Çay ağacının yapraklarından lipofilik organik çözücü ile ekstraksiyon veya buhar damıtma yoluyla yaklaşık% 2 soluk sarımsı uçucu yağ elde edilebilmektedir (64).

Tıbbi olarak kullanılan kısım olan yapraklar basit, 1-2.5 cm uzunluğunda ve derimsidir, bu yapraklar “Tea tree oil (TTO)” olarak bilinen değerli terapötik yağın kaynağıdır (63).

Çay ağacı yağı, renksiz veya soluk sarı renkli ve topraklı baharatlı bir kokuya sahip olan, çay ağacının yapraklarından elde edilen ve yüzyıllarca Avustralya yerlileri tarafından tıbbi alanlarda kullanılmış bir esansiyel yağdır. Günümüzde, TTO genellikle sivilce, tırnak mantarı, yaralar ve enfeksiyonlar, bitler, oral kandidiyazis (pamukçuk), uçuklar, kepek ve cilt lezyonları gibi çeşitli durumlar için ilaç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca diş macunu gibi kişisel hijyen ürünlerinde lezzet verici olarak ve kozmetikte de antiseptik madde olarak kullanımı yaygındır. Çay ağacı yağının birincil kullanım amaçları, yağın antiseptik, antimikrobiyal ve antienflamatuar etkilerinden faydalanmaktır (63).

“Tea tree oil (TTO) çay ağacı yağı”, Avrupa ve Kuzey Amerika’da olduğu kadar ülkemizde de çeşitli kozmetik preparatlar ve bakım ürünleri içerisinde yer almaya başlamış olan ve son yirmi yıl içinde doğal kaynaklı olması nedeniyle daha çok tercih edilerek popüler hale gelmiş bir uçucu yağdır. Tea tree yağı, çok geniş bir mikroorganizma grubuna karşı antimikrobiyal etki göstermesi, deriye kolay penetre olması ve irritasyon yapmaması nedeniyle topikal kullanımda ideal bir dezenfektan olarak kabul edilmektedir. Merhem, krem, sabun, şampuan ve şekillendiriciler, el ve vücut losyonları, yüz temizleyicileri, diş pastaları, ağız suları, pudralar, tırnak temizleyiciler ve veteriner hekimlikte kullanılan bakım ürünleri gibi preparatlar içerisinde tea tree oil çeşitli konsantrasyonlarda veya dilüe edilmeden yer almaktadır (63).

Antibakteriyel özelliklere sahip en derinlemesine araştırılmış uçucu yağ, çay ağacı esansiyel yağıdır (34). Çay ağacı yağının elde edilmesinde kullanılan en yaygın yöntem buhar destilasyonudur çünkü bu yöntemle ekstrenin kompozisyonu minimum seviyede değişmektedir. Buhar destilasyonu yönteminde sabit düşük sıcaklık kullanılması da yağa zarar gelmesini önlemektedir (65).

Buhar destilasyonundan sonra, TTO'nun ticari değeri yüksek değildir, bu nedenle ticari değerini artırmak ve çay ağacı yağı standardına uyması için rafine edilmelidir. Bazı rafine etme yöntemlerine vakumlu damıtma, kristalleştirme, kolon kromatografisi örnek verilmektedir (48).

4.1.1. Çay Ağacı Yağı Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

- INCI adı: Tea Tree Oil, Melaleuca Alternifolia (Tea Tree) Leaf Oil
- CAS No: 68647-73-4, EINECS No: 285-377-1
- Sinonimler: Tea Leaf Oil, Tea Oil, Tea Extract, Tea Leaf, Absolute, Melaleuca alternifolia oil, T36-C7, TTO
- Fiziki görünümü: renksiz veya açık sarı renkli, berrak ve akışkan
- Kokusu: Topraksı, baharatlı
- Çözünürlük: Suda çok az çözünür, apolar çözücülerle karışabilir
- Bileşimi: Çay ağacı yağı, içeriğinde aromatik bileşiklerle beraber çeşitli monoterpenler ve seskiterpenler içerir (66).

Çay ağacı yağı oldukça lipofilik bir maddedir. Moleküllerin polar kısımları, çeşitli stabilize edici veya destabilize edici membran etkileriyle biyolojik membranlarda dağılmaya izin veren, suyun yüzey geriliminin azaltılması gibi yüzey aktif özelliklere sahiptir. Bunun sonucu olarak ciltte ve mukoza zarında soğukluk hissine gerçekleşmektedir. Terpenler, yüksek oranda lipofilik oldukları için doku ve hücre zarlarına nüfuz ederler. Bu mekanizma mikroorganizmaların metabolizmasını etkileyebilir ve dolayısıyla yağın bakterisit ve fungisidal etkilerini açıklayabilir. Bazı araştırmalara göre yüksek 1,8-sineol içeriği ve düşük terpinen-4-ol içeriği olan çay ağacı yağı, yüksek terpinen-4-ol içeriğine sahip yağdan daha az antibakteriyel aktiviteye sahiptir (64).

Çay Ağacı Yağının Bileşenleri

Çay ağacı yağı, yaklaşık 100 bileşiğin bir karışımıdır. Ana bileşeni olarak terpinen-4-ol gösterilmektedir (yaklaşık %40). Bunun dışında küçük miktarlarda yakın ilişkili monoterpenler de yer almaktadır. Örneğin α -terpinen (yaklaşık %10), γ -terpinen (yaklaşık %20), terpinolene (yaklaşık %4), α -phellandrene, p-cymene, limonene, β -phellandrene ve 1,8-sineol'ün yanısıra aromadendrene, viridiflorene ve δ -cadinene gibi seskiterpenler de yer almaktadır (64).

Minimum ve maksimum değerlerinin de yer aldığı Tablo 4.1.'de çay ağacı yağının bileşenleri sunulmaktadır.

Tablo 4.1. Çay Ağacı Yağının Bileşenleri

Bileşen	Minimum Değer (%)	Maksimum Değer (%)
terpinen-4-ol	30	48
1,8-Sineol	Eser miktarda	15
α -terpinen	5	13
γ -terpinen	10	28
p-cymene	0,5	8
Terpinolene	1,5	5
α -terpineol	1,5	8
Limonene	0,5	1,5
Sabinene	Eser miktarda	3,5
Aromadendrene	Eser miktarda	3
δ -cadinene	Eser miktarda	3
Globulol	Eser miktarda	1
Viridiflorol	Eser miktarda	1
α -terpinen	1	6
Ledene	Eser miktarda	3

Kaynak: SCCP, Opinion on Tea Tree Oil, s.6

Yağın antiseptik aktivitesinden sorumlu tutulan terpinen-4-ol miktarının minimum %30 olması istenirken iritan özelliğinden dolayı 1,8 sineol miktarı maximum %15 ile sınırlandırılmıştır (28).

TTO'nun ana bileşiği olan terpinen-4-ol'ün, insan epidermisine çok kolay nüfuz ettiği rapor edilmiştir (67).

4.1.2. Çay Ağacı Yağı Fonksiyonları ve Kullanımı

Avustralya, ülkenin en büyük Çay Ağacı Yağı üretimi ile toplam 3000 hektarlık alanla yılda 450-500 tona ulaşmaktadır. Avustralya'da Mayıs'tan Kasım'a kadar olan çay ağacı üretimi 600-700 tona kadar ulaşmaktadır. Bu, Avustralya dışındaki ülkelerde de potansiyelin geliştirilebilmesi için artan üretimle beraber pazar talebinde bir artış olduğunu göstermektedir. Çay ağacı yağı Boots (UK), The Body Shop, Elemis ve Faith gibi bazı markalar tarafından kozmetik hammadde olarak kullanılmaktadır (68).

Çay ağacı yağı, Avustralya'da yüzyıllardır topikal antiseptik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, sivilce, tırnak mantarı, yaralar ve enfeksiyonlar, bitler, pamukçuk, uçuklar, kepek ve cilt lezyonları gibi çeşitli durumlar için ilaç olarak kullanılmaktadır. Çay ağacı yağının antioksidan aktivite, antibakteriyel aktivite, antiviral aktivite, antifungal aktivite, antiprotozoal aktivite ve anti-tümör aktivitesinin olduğu da belirtilmektedir (66).

In vitro testler bu yağın salmonella typhi, staphylococcus aureus, staphylococci, escherichia coli, proteus vulgaris, enterococcus spp, enterobacter spp, streptococcus spp, branhamella catarrhalis, mycobacterium smegmatis, clostridium perfringens, lactobacillus acidophilus, bacteroides fragilis, bacillus subtilis bakterilerine olduğu gibi bazı diğer gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı da antibakteriyel özelliği olduğunu göstermiştir (64).

Bir başka çalışma, çay ağacı esansiyel yağının koyun derisi kaplamasında Trichophyton interdigitale mantarının büyümesini tamamen engellediğini göstermiştir. Ayrıca, çay ağacı ve dereotu esansiyel yağları, vücuda ve çevreye olumsuz tepkiler veren sentetik bileşiklere kıyasla mantarlara karşı çok daha güvenli bir alternatif koruma sağlamıştır (32).

Bu yağın yararlı etkilerini (örneğin, antiseptik, antimikrobiyal, antioksidatif) gösteren klinik veriler olmasına rağmen, doz-yanıt çalışmaları eksiktir (64).

Çay ağacı Yağı Dermatolojik Uygulamaları

Akne, fiziksel görünümle ilgili olarak kişinin benlik saygısını baskılayan, ergenlik ve ergenlik döneminde klinik olarak başlayan bir cilt hastalığıdır. 14-17 yaş arası kızlarda ve 16-19 yaş arası erkeklerde yüksek oranda akne görülmektedir. Akne patogenezi deforme olmuş foliküllerde sebum hipersekresyonu ile düzenlenir ve mikrokomedonlara yol açar ve mikrokomedonların foliküler hiperproliferasyonu iltihaplanmaya ve papüllerde, püstüllerde, nodüllerde ve kistlerde görülen hem açık hem de kapalı tiplerde (siyah ve beyaz komedonlar) komedonlara neden olur. Akne lezyonlarında *Staphylococcus epidermidis* ve *Pityrosporum ovale* mevcuttur. Başta *Propionibacterium acnes* (akne oluşumunda rolü olan bir bakteri türü) olmak üzere bu mikroorganizmaların çoğalması iltihaplı lezyonlara ve şiddetli akneye yol açar (69).

Çay ağacı yağı, akne vulgaris tedavilerinde kullanılmıştır. Akne lezyonuna %5 derişiminde çay ağacı jeli uygulandığında, plaseboya kıyasla fonksiyonel olarak lezyon sayısını azalttığı görülmüştür (26).

Pilot çalışmalar, genel olarak cilt bozukluklarının ve özellikle de akne vulgarisin tedavisinde klinik açıdan önemli etkileri olduğunu göstermiştir (64). Yapılan bir araştırma neticesinde çay ağacı yağının ana bileşeni terpinen-4-ol sayesinde *Propionibacterium acnes* bakterisi üzerinde antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir (70). *Propionibacterium acnes*'e ve sivilceye neden olan diğer ikincil bakterilere karşı direnme yeteneği, bu bileşeni kozmetikte olağanüstü bileşenlerden biri haline getirmiştir. Yağın sakinleştirici bir etki vererek sivilce çevresindeki şişlik ve kızarıklığı azalttığı gözlemlenmiştir (26).

Tek kör, randomize bir çalışmada topikal uygulama ile 124 akne hastasında %5 çay ağacı yağı, %5 benzoil peroksit etkinliği karşılaştırılmış ve 3 aylık tedaviden sonra belirti ve semptomlar her iki preparat kullanında da belirgin şekilde iyileşmiştir. İki tedavi arasında fark görülmemiştir. 60 akne hastasıyla yapılan randomize, çift kör bir çalışmada ise 45 gün boyunca günde iki kez uygulandığında % 5 çay ağacı yağı içeren bir jelin etkinliği doğrulanmıştır (71).

Melaleuca alternifolia'nın herpes (uçuk) üzerinde de etkili olduğuna yönelik umut verici çalışmalar yapılmıştır (43). Çay ağacı yağının yaygın bakteri, mantar ve herpes simpleks virüsüne karşı antimikrobiyal etkisi, in vitro çalışmalarda genellikle %10 veya daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Daha konsantre çay ağacı yağı solüsyonlarının özellikle egzamalı veya çatlamış ciltte uygulanmaması gerektiği şiddetle önerilmektedir (72).

Bunun dışında ağız kokusunu önlemek için de çay ağacı yağının gargalara veya diş macununa katılabileceği belirtilmektedir. Bir diş bakım ürünündeki yüksek derişimdeki çay ağacı yağı, özellikle ağızda bozulan mikrofloranın neden olduğu hassasiyetlere yardımcı olabilmektedir (26).

Tırnak mantarından muzdarip hastalarla yapılan randomize bir çalışmada, 6 aylık bir tedavi periyodu boyunca % 5 çay ağacı yağı ve % 1 Clotrimazol'un etkileri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda Clotrimazol kullanan hastaların % 11'i ve çay ağacı yağı kullanan hastaların %16'sı tamamen iyileşmiştir. Hastaların yaklaşık yarısı, tedaviyi tamamladıktan üç ay sonra kalıcı rahatlama bildirmiştir (64). Çay ağacı yağının test edilen konsantrasyonda (%0,5) fungisidal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (73).

Popüler ürünlerin çoğu “tırnak mantarı ve diğer mantar enfeksiyonlarını ortadan kaldırmada etkili” ve “doğal bileşen” şeklinde çay ağacı yağının reklamını yapar (74).

Bu yağın, kafa derisinin daha derin katmanlarına nüfuz eden terpenler içeren, dezenfektan aktivitesini diğer yumuşatıcılardan daha etkili bir şekilde geliştiren mükemmel bir antiseptik olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, çay ağacı yağının kepek önleyici şampuan formülasyonlarına dahil edilmesi bir seçenek olarak sunulabilmektedir (75).

2005 yılında Brisbane Kraliyet Çocuk Hastanesindeki Stuart Pegg Pediatrik Yanık Merkezine başvuran 341 yeni yanık hastası ile yapılan görüşmede (veriler gösterilmemiştir), yanıkların ilk yardım tedavisi için hastalar tarafından uygulanan bir

dizi alternatif tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. İnsanların yaklaşık % 72'si yanıklar için ilk yardım olarak soğuk veya buzlu su kullanmasına rağmen, Aloe vera veya çay ağacı yağı ürünleri gibi alternatif tedavileri kullanan önemli sayıda kişinin bulunduğu görülmüştür. Hastaların yaklaşık %13'ünde yanıklarına ilk yardım olarak tek başına veya soğuk su ile birlikte uygulanan bir sargı çeşidi olan çay ağacı yağı emdirilmiş hidrojel sargısı kullanıldığı öğrenilmiştir (76).

Son yıllarda özellikle topikal bir antimikrobiyal ajan olarak popülerlik kazanmıştır. İnsanlarda akne ve ayak tırnağı topikal tedavisi için emülsiyonlarda ve kremlerde kullanılır. Ayrıca, TTO'nun % 6'lık bir jel formülasyonunda uygulandığında bir antiherpetik etki sergilediği bildirilmiştir (67).

Çay Ağacı Yağı'nın dış eti enfeksiyonları, farenjit, hemaroid ve vajinal enfeksiyonlarda kullanıldığı da bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar, yağın yüksek terpinen-4-ol içeriğine atfedilen geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu doğrulamaktadır (63).

Son yıllarda çay ağacı yağının Demodex folliculorum paraziti (Demodex folliculorum (DF), insanların piloseböz birimlerinde yaşayan mikroskobik, konakçıya özgü bir ektoparazittir.) öldürmede oldukça etkili olduğu ve Demodex folliculorum blefarit tedavisinde kullanımının arttığı ortaya çıkmıştır (77).

% 1-3 oranında çay ağacı yağı içeren herhangi bir dudak kremi veya rujun uzun süre güneş ve rüzgar yanığına maruz kalma nedeniyle çatlamış dudakların tedavi edilmesine yardımcı olduğu tespit edilmiştir (26).

Çay Ağacı Yağı, merhem, krem, sabun, şampuan ve saç şekillendiriciler, el ve vücut losyonları, yüz temizleyicileri, diş pastaları, ağız yıkama suları, pudralar, tırnak temizleyiciler ve veteriner hekimlikte kullanılan bakım ürünleri gibi preparatlarda kullanılmaktadır. Yağın bazı preparatlarda kullanım oranları Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çay ağacı yağı'nın kullanıldığı kozmetik preparatlardaki uygulanma oranları

Nemlendiriciler	%1,25
Vücut Losyonları	%1,25
Şampuan ve Saç Şekillendiriciler	%2
Tırnak Bakımı	%20
Ağız yıkama suları	%0,2
Yüz temizleme ürünleri	%0,7
El yıkama ürünleri	%0,7
Sabunlar	%2
Ayak spreyleri	%2
Aya pudraları	%1
Tıraş ürünleri	%2
Ağda sonrası kullanılan ürünlerde	%1,25

Kaynak: SCCP, Opinion on Tea Tree Oil, s.14

Çay Ağacı Yağı, tüketiciler tarafından terapötik amaçlar için kullanılıyor olsa bile valide kriterlere göre yeterli kanıtlanmış klinik çalışmaları olmadığı için hiçbir zaman bir ilaç olarak değerlendirilmemiştir (66).

4.1.3. Kozmetiklerde Çay Ağacı Yağı Kullanımı ve Mevcut Sınırlamalar

Çay Ağacı Yağı'nın kozmetiklerde kullanımına ilişkin henüz bir kısıtlama, yasaklama veya sınırlandırma bulunmamaktadır.

Avrupa Konseyi Heyetinin 2001 Kararı

Dış macunu ve ağız yıkama sularında: 0,5%'e kadar, Çatlak kuru ciltler için kullanılan cilt, el ve tırnak kremlerinde : %2'ye kadar, Deodorantlarda: %2'ye kadar, Banyo ürünleri, şampuanlar ve özel deterjanlarda: %3'e kadar kullanımına izin verilmiştir. COLIPA-The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (Avrupa Kozmetik, Tuvalet Malzemeleri ve Parfümeri Birliği)'nin 2002'de yayımlanmış olduğu öneri ise aşağıdaki gibidir: 'Colipa, Çay Ağacı Yağı'nın kozmetik ürünlerde, vücuda %1'den daha fazla uygulanacak şekilde kullanılmamasını önerir (66).

4.1.4. Çay Ağacı Yağına İlişkin Toksikolojik Bilgiler

Çay ağacı yağı bir karışım olduğundan, toksikolojik çalışmaların çoğu, yağın belirli içerik maddeleriyle ilgisi olmayan fonksiyonel analizlerdir. Çay ağacı yağının diğer maddelerin toksisitesi üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar için bu yaklaşım önemlidir ancak çay ağacı yağının kendi toksisitesiyle ilgili olarak, tek tek içerik maddeleri hakkında daha fazla bilgi takviye edilmelidir (78).

Çay ağacı yağının kozmetiklerde yoğun kullanımı ve antimikrobiyal veya antitümoral (melanom) olma potansiyeline yönelik araştırmalar, çay ağacı yağının toksisitesi ile ilgili çalışmalara olan ihtiyacı vurgulamıştır. Bu amaçla, artan sayıda vakasal rapor, topikal kullanımın ardından alerjik ve tahriş edici etkiler tanımlamıştır, ancak son zamanlarda yapılan diğer epidemiyolojik çalışmalar, çay ağacı yağına dermal maruziyet nedeniyle dermatolojik etkilerin önemli seviyede olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalar arasında yalnızca çok azı, içeriklerin hangisinin suçlu olduğunu daha spesifik olarak belirlemeye çalışmıştır (78).

Çay ağacı yağının insanlar üzerindeki toksikolojisi hakkında veri bulunmamaktadır. Literatürde sadece birkaç rapor bulunmaktadır. Avustralya Çay Ağacı Endüstrisi Derneği adına çay ağacı yağı üzerinde toksisite testleri yapılmış ve sonuçlar aşağıda özetlenmiştir (64).

Sıçanlarda Akut Oral TTO Toksisitesi

Çay ağacı yağı, sıçanlara tek bir oral doz olarak uygulandığında LD50 değeri, 1,9 ila 2,6 mL/kg vücut ağırlığı olarak hesaplanmıştır. Oral toksisite, okaliptüs yağı gibi diğer yaygın olarak kullanılan esansiyel yağlardakine benzer bulunmuştur (66).

Tavşanlarda Akut Dermal TTO Toksisitesi

Seyreltilmemiş çay ağacı yağı, albino tavşanlara 2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda dermal olarak uygulandığında ve 24 saat boyunca deri ile temas halinde tutulduğunda, incelenen hayvanlarda hiçbir belirgin toksisite belirtisi olmamıştır (64).

Tavşanlarda dermal LD50>5000 mg/kg vücut ağırlığı (2/10 ölüm) olarak belirtilmiştir (66).

Guinea Pig Kobayında Cilt Hassasiyeti

Çay ağacı yağının cilt hassasiyetine neden olma potansiyelini test etmek için kobaylar, deri içi enjeksiyonlar ve yağın epidermal indüksiyon uygulaması yoluyla 2 kez ön işleminden geçirilmiştir. Uygulama sonrasında tahriş edici bir yanıt elde edilmemiştir (64).

Tavşanlarda Draize Akut Dermal İritasyonu

Saf çay ağacı yağı, albino tavşanlar üzerinde hem sağlam hem de aşınmış deriye uygulanmıştır. Yağın, test koşulları altında saf yağ olarak uygulandığında cildi tahriş etme potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir (Draize indeksi: 5). Bu nedenle çay ağacı yağının, ciltte halihazırda iritasyonun mevcut olduğu durumlarda (örn. Dermatit) kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır (64).

Tavşanlarda Dermal İritasyon

%25 parafin yağına seyreltilmiş ve 30 gün boyunca tavşanların tıraşlanmış derisine uygulanan çay ağacı yağı, görünür tahriş belirtileri göstermemiştir (64).

Tavşanda Deneysel Yaralara Etkisi

Çay ağacı yağı, tavşanların yüzeysel deri yaralarına uygulanmış ve daha sonra yara kapanma oranı kontrolle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, yağın yara iyileşmesini ne desteklediğini ne de geciktirdiğini göstermiştir (64).

Ames Testindeki Aktivite

Çay ağacı yağı, in vitro Ames testinde negatif sonuç vermiştir (64).

Çay Ağacı Yağı Bileşenleri İçin Belirlenmiş/Öngörülen NOAEL Değerleri

Terpinen-4-ol NOAEL Değeri (Maksimum %48 için): Sıçanlarda bir böbrek toksisitesi çalışmasına göre, oral maruziyet sonrasında terpinen-4-ol için NOAEL değerinin 400 mg/kg vücut ağırlığı /gün olduğu belirtilmiştir.

1,8-Sineol NOAEL Değeri (Maksimum %15 için): Sıçanlarda ve farelerde yapılan subkronik çalışmalara göre hepatik ve renal toksisiteye istinaden NOAEL değerinin 300 mg/kg vücut ağırlığı/gün olduğu belirtilmiştir.

γ - Terpinen NOAEL Değeri (Maksimum %28 için): Bu bileşenin NOAEL değerini tahmin edebilmek için literatürdeki çalışmalar yeterli değildir.

α -Terpinen NOAEL Değeri (Maksimum %13 için): Arka arkaya dokuz gün boyunca α -terpinene (125 veya 250 mg / kg canlı ağırlık) maruziyet, hamile Wistar sıçanlarında vücut ağırlığı artışının azalmasına neden olmuş ancak hiçbir maternal toksisite gözlenmemiştir. A-terpinene tekrar tekrar maruz kaldıktan sonra sistemik etkiler için NOAEL değeri 60 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirtilmiştir.

p-cymene NOAEL Değeri (Maksimum % 8 için): Sınırlı sayıda tekrarlanan doz çalışmaları mevcuttur ve kümen için genellikle inhalasyon yolu kullanılır. Böbrek üzerindeki etkisine göre oral maruziyet ile LOAEL değeri 769 mg/kg ağırlık/gün olarak NOAEL değeri ise 75 mg/kg ağırlık/gün olarak belirtilmiştir.

α -Terpineol NOAEL Değeri (Maksimum %8 için): 10 erkek ve 10 dişi süten kesilmiş Osborne-Mendel sıçanı, 20 hafta boyunca 0, 1000, 2500 veya 10.000 ppm konsantrasyonlarda α -terpineol asetat ile beslenmiş ve tüm hayvanlar dokulardaki büyüme, hematoloji ve makroskopik değişiklikler açısından incelenmiştir. 6 - 8 erkek ve dişi hayvana mikroskopik inceleme yapılmış ve istatistiksel olarak önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Bu çalışmaya dayanarak α -terpineol için NOAEL değeri 500 mg/kg ağırlık/gün olarak belirlenmiştir.

α -Pinene NOAEL Değeri (Maksimum %6 için): 28 günlük bir çalışmaya tabi tutulması halinde α -pinenin erkek sıçanlarda nefrotoksisite göstermesi ve en az 250 mg/kg vücut ağırlığı/gün'lük bir NOAEL göstermesi beklenmektedir.

Terpinolen NOAEL Değeri (Maksimum %5 için): Terpinolen için hiçbir subkronik, kronik veya fetotoksikite çalışması tanımlanmamıştır ve sistemik toksisite için bir NOAEL tahmin edilememektedir.

Terpinen-4-ol, 1,8-sineol ve kümenden elde edilen mevcut veriler kullanıldığında, aşağıdaki formül kullanılarak bir NOAEL tahmin edilebilir:

$$(40\% / 400 \text{ mg/kg} + 4.5\% / 300 \text{ mg /kg} + 6\% / 75 \text{ mg /kg}) \times \text{NOAEL} = 100\%$$

Bu formül ile Çay Ağacı Yağı için elde edilen tahmini NOAEL değeri:

NOAEL (Tea Tree Oil) = 510 mg/kg vücut ağırlığı /gün olarak tahmin edilebilir. Kalan diğer bileşenlerin olası renal etkilerine ilişkin veri eksikliği NOAEL'i daha da azaltabilir.

Olası bir senaryo olarak, Çay Ağacı Yağının kalan % 49,5'inin, kümene eşit bir bileşene özgü NOAEL'e sahip olduğu varsayılabilir. Bu tahminden yola çıkarak Çay Ağacı Yağı için ek bir NOAEL formülü yaratılabilir:

$$(\%40 / 400 \text{ mg/kg} + \%4,5 / 300 \text{ mg /kg} + \%6 / 75 \text{ mg /kg} + \%49.5 / 75 \text{ mg/kg}) \times \text{NOAEL} = \%100$$

Tekrarlanan doz toksisitesi hakkındaki mevcut bilgilere dayanarak, bu varsayımları kullanarak ve bu yaklaşımı takiben, Çay Ağacı Yağı için bir tahmini NOAEL değeri 117 mg/kg canlı ağırlık/gün olacaktır (66).

Sıçanlarda Akut İnhalasyon Toksisitesi

5 erkek 5 dişi Sprague Dawley (albino) sıçan üzerinde yapılan çalışmada, örneğe maruziyet sırasında hiçbir hayvanda toksik etki gözlenmemiştir. Hayvanlar maruziyetten 1 saat sonra kutularına geri bırakıldığında normal davranış sergilemişlerdir. 14 günlük bekleme süresi sonunda ise tüm hayvanların davranışları

ve görünüşleri normaldir. Gros patoloji uygulaması sonrası hiçbir hayvanın organında anormallik gözlenmemiştir (66).

Tavşanlarda Cilt İritasyonu

6 adet albino tavşanın tıraşlanmış derisine 25% Çay Ağacı Yağı içeren bir ürün uygulanmış ve bu 30 gün boyunca bu işlem tekrarlanmıştır. Başlangıçta oluşan minör iritasyonlar giderek azalmıştır ancak ciltte bir takım değişimler olduğu ancak mikroskopik olarak gözlemlenebilmiştir.

Albino sıçanlar üzerinde 14 gün boyunca 4 saatlik bir maruziyet süresiyle çay ağacı yağı ile yapılmış bir yama testi neticesinde % 12,5 ve %25 çay ağacı yağının tahriş edici olmadığı, %50 çay ağacı yağının çok az tahriş edici olduğu, % 75 çay ağacı yağının tavşanlarda hafif tahriş edici olduğu ve yama testindeki seyreltilmemiş çay ağacı yağının 24 saat içinde tahrişleri tetiklediği gözlenmiştir.

Çay Ağacı Yağı'nın tavşanlarda cilt iritasyonu için Draize iritasyon indexi ise 5,0 olarak belirtilmiştir ki bu da şiddetli iritan anlamına gelmektedir (66).

İnsanlarda Bazı Deri Uygulaması Sonuçları

Bir çalışmada 5% Çay Ağacı Yağı içeren losyon uygulanmış ve 217 kişiden 44'ünde iritasyon gözlenmiştir. Çay Ağacı Yağı'nın cilt iritasyonu üzerine SCCP'nin (Tüketici Güvenliği Bilim Komitesi) yorumu şu şekildedir: Saf Çay Ağacı Yağı veya %5% Çay Ağacı Yağı içeren formülasyonlar cilt iritasyonuna sebep olabilir.

Draize insan duyarlılaştırma testine dayalı bir protokol kullanılarak sağlıklı insan gönüllülerin (n = 311) derisine uygulanan yama testi sonucunda farklı çay ağacı yağı konsantrasyonları (% 5, % 25 ve % 100) uygulanmış ve %5 çay ağacı yağı için ortalama tahriş puanı 0 iken % 100 çay ağacı için 0.25 olarak gözlemlenmiştir (66).

Otoksidasyon, peroksitlerin ve diğer güçlü hassaslaştırıcıların oluşumuna yol açar. Bu nedenle yeni açılmış çay ağacı yağı ürünlerinden elde edilen çay ağacı yağı, deride reaksiyona neden olabilir bu nedenle yama testi için oksitlenmiş çay ağacı yağı kullanılmalıdır. 195'den fazla hastanın çay ağacı yağına karşı alerji raporu vardır (24).

Başka bir araştırmanın sonucu olarak çay ağacı yağına karşı alerjik reaksiyonların en çok foto-oksitlenmiş ürünlerden meydana geldiği öne sürülmüştür (79).

Dermal Absorpsiyon

İnsan derisi üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde Tablo 4.3.'de belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak, dermal absorpsiyon için yapılan mevcut çalışmaların hiçbiri, Çay Ağacı Yağı'na kozmetik ürünlerden maruz kalmanın değerlendirilmesi ve yorumlanması için sağlam bir temel olarak yeterli bulunmamıştır.

Tablo 4.3. Dermal Absorpsiyon Verileri

Dermal Absorpsiyon (µg/cm ²)	Çalışmanın Detayları
a) 213 b) 24,6	İnsan epidermal deri- in vitro a) Saf Çay Ağacı Yağı b) %20 etanol çözeltisinde Çay Ağacı Yağı; ölçülen doz (10 mg (cm ²) - 24 saat maruziyet
1509	İnsan epidermal deri- in vitro, %5'lik ambifilik krem içerisinde TTO, Sınırsız doz koşullarında, 24 saat maruziyet
530	İnsan epidermal deri- in vitro, Hidrojelde %5'lik TTO, Sınırsız doz koşullarında, 4 saat maruziyet
110 Sadece stratum korneum	İnsan derisi <i>in vivo</i> , Hidrojelde %5'lik TTO, Sınırsız doz koşullarında, 1 saat maruziyet

Kaynak: SCCP, Opinion on Tea Tree Oil, s.28

Tablo 4.4.'de yer alan verilerden çay ağacı yağı ve çay ağacı yağı içeren ürünlerin topikal olarak uygulanmasının ardından, bazı bileşenlerin perkütan emiliminin, özellikle saf çay ağacı yağı, vücut losyonu ve ayak spreyi / tozundan çok daha önemli bir sistemik maruziyete yol açtığı çıkarılabilir (66).

Tablo 4.4. Maruziyet Tahminleri

Kullanım	Derişim(%)	Uygulanan miktar (mg)	Alıkonma faktörü	Sistemik Maruziyet Dozu (mg/kg/gün)
%100 Çay Ağacı Yağı	100	200	1	3,33
Banyo katkı maddesi	15	10,000	0,01	0,25
Yüz yıkama maddesi	0,7	5,000	0,01	0,006
Kepek önleyici şampuan	2,0	8,000	0,01	0,027
Deodorant	2,5	500	1	0,21
Ayak pudrası	1,0	2,000	1	0,33
Ayak spreyi	2,0	2,000	1	0,67
Vücut Losyonu	1,25	8,000	1	1,67

Kaynak: SCCP, Opinion on Tea Tree Oil, s.42

Çay Ağacı Yağı Mutajenite/Genotoksisite (in vitro)

Testte Salmonella Typhimurium bakterisi ve ticari olarak piyasada bulunan Çay Ağacı Yağı kullanılmıştır. Sonuç olarak hiçbir mutajenik etki gözlenmemiştir (66).

Çay Ağacı Yağının Özel Toksik Etkileri

Çay ağacı yağının karsinojenite, üreme toksisitesi, teratojenite, tekrarlanan doz oral/dermal/inhalasyon toksisite, subkronik-kronik toksisite verileri bulunmamaktadır (66).

Çay Ağacı Yağı Alerjik Kontakt Dermatit

Kontakt dermatit, cildinize dokunan (temas eden) bir şeyin neden olduğu kaşıntılı bir döküntüdür. Döküntü genellikle kırmızı, engebeli ve kaşıntılıdır. Bazen içi sıvı dolu kabarcıklar olur. Cildinize temas eden bazı şeyler, alerjiniz olduğu için kızarıklığa neden olur. Bu döküntü, alerjik kontakt dermatit olarak adlandırılır. Bunlar herkesin cildini rahatsız etmeyen ve sadece bu maddelere alerjisi olan kişilerde kızarıklığa neden olurlar (80).

Yapılan bir çalışmada hastaların 7'sinde alerjik kontakt dermatit gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak sağlıklı bir ciltte düşük konsantrasyonlarda kullanılan Çay Ağacı Yağı'nın cilt üzerinde alerji yapma potansiyeli düşük kabul edilmiştir (66).

TTO İle İlişkilendirilen Zehirlenme Olgu Raporları

Genellikle topikal olarak kullanıldığında güvenli bir ürün olarak kabul edilmesine rağmen, çay ağacı yağı yutulduğunda toksik olarak kabul edilir. Yağın yutulmasına verilen tepkiler kusma ve ishalden halüsinasyonlara ve komaya kadar değişir (81).

Çay ağacı yağının oral olarak alındığında oldukça zararlı veya ölümcül olabileceği bildirilmiştir. TTO yutulması ile oluşan olgu raporlarına örnekler aşağıda sunulmuştur.

- 60 yaşlarında bir erkek yarım çay kaşığı TTO yutarak lökositöz eşliğinde kuvvetli bir döküntü rahatsızlığı yaşamıştır.
- Bir kişi yarım bardak saf TTO aldıktan sonra 12 saat boyunca komaya girmiş ve 36 saat daha bilinç kaybı yaşamıştır.
- 23 aylık bir erkek bebek TTO içeren bir preparattan 10 mL'den az yuttuktan sonra 30 dakika boyunca yürümekte zorlanmıştır (66).



5. TARTIŞMA

Sunulan bu tez çalışması, kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılan çay ağacı yağını daha iyi tanımlayabilmek için derlenen güncel mevcut bilgi ve yaklaşımları derlemiştir. Kozmetik endüstrisi için TTO ile ilgili genel bilimsel bilgi toparlanmış ve bu esansiyel yağ için bakış açısını genişletecek rapor niteliğinde bir dosya sunulmuştur. Aynı zamanda bu tez kapsamında, çay ağacı yağının güvenliliğine ait bu dosya hazırlanırken mevcut araştırma sonuçlarının değerlendirilmesi de yapılmıştır.

Bilimsel tarama motorları ile yapılan taramalar ve değerlendirilen kaynaklara göre özellikle son yıllarda hem farmasötik hem de kozmetik preparatlarda kullanımı yaygınlaşan çay ağacı yağı, içerisinde yüksek oranda bulunan terpinen-4-ol bileşeni sayesinde geniş bir mikroorganizma grubu üzerine antimikrobiyel etki göstermektedir. Çay ağacı yağının antimikrobiyal etkisi konusunda yeterli sayıda uluslararası çalışma bulunmaktadır. Bileşimindeki antimikrobiyal aktiviteden sorumlu tutulan terpinen-4-ol için toksikolojik perspektiften sınır değerler belirlenmemiş olmakla beraber, bileşimindeki diğer etkin madde olan ve iritan etkili 1,8-sineol düzeylerinin azaltılması dahil güvenlik değerlendirmesi henüz yapılmamıştır.

Çay ağacı yağının insan vücudundaki olası tedavi edici etkisine veya tedaviye yardımcı olacak özelliklerine ilişkin bilgi çok azdır ve bu konuda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çay ağacı yağı ciltte hassasiyete neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde saf çay ağacı yağının veya %5 çay ağacı yağı içeren formülasyonların cilt ve göz irritasyonuna sebep olabileceği ve oral yolla vücuda maruziyet gerçekleştiğinde ölümcül olabileceği yorumlanmaktadır. Dermal emilim ile ilgili mevcut çalışmaların hiçbirisi kozmetik preparatlardan maruz kalınan çay ağacı yağının sistemik maruziyet verileri için sağlam bir temel oluşturmamaktadır.

Işık, hava ve ısıya maruz bırakıldığında çay ağacı yağının oksitlenmeye eğilimli olduğu ve bunun sonucunda epoksitler ve diğer oksidasyon ürünlerini

oluşturduğu görülmüştür. Oksidasyon sonucu oluşan bu ürünlerin de cilt hassasiyetini arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak, antioksidan-oksidatif stres dengesinin değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır. Olası toksik etkilerin agresif epoksit ürünlerinden kaynaklı olup-olmadığı, enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlar üzerine herhangi bir etkisi değerlendirilmemiştir.

Çay ağacı yağının kozmetiklerde kullanımına ilişkin henüz bir yasaklama bulunmamaktadır. Avrupa Konseyi Heyetinin 2001 Kararına göre diş macunu ve ağız yıkama sularında %0,5'e kadar, çatlak kuru ciltler için kullanılan cilt, el ve tırnak kremlerinde %2'ye kadar, deodorantlarda %2'ye kadar, banyo ürünleri, şampuanlar ve özel deterjanlarda %3'e kadar TTO kullanımına izin verilmiştir.

Avrupa Kozmetik, Tuvalet Malzemeleri ve Parfümeri Birliği (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association, COLIPA), tarafından 2002'de yayımlanan öneri ise şu şekildedir: 'Çay ağacı yağı kozmetik ürünlerde, vücuda %1'den fazla uygulanacak şekilde kullanılmamalıdır. Ayrıca, çay ağacı yağı bir kozmetik üründe formülasyona dahil edilirken, üreticilerin yağın bazı bileşenleri oksitlenirse duyarlılık potansiyelinin artacağını dikkate alarak, oksitlenmeyi en aza indirmek için antioksidanların ve/veya özel ambalajların kullanımını dikkate almaları önerilmektedir.

Seyreltilmemiş olan çay ağacı yağı ise başka amaçlar için, örneğin aromaterapide kullanılabilmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesindeki Kozmetik Ürünler Bilimsel Danışma Komisyonu, kozmetik ürünlerde kullanılan çay ağacı yağı ile ilgili verilecek kararlar için Scientific Committee on Consumer Products (SCCP)'nin 2008 yılına ait görüşünden faydalanmaktadır.

Sonuç olarak, esansiyel yağların kozmetiklerde kullanımı ve çay ağacı yağının risk değerlendirilmesi dahil güvenliliğine ilişkin bir dosya hazırlanmıştır. TTO olarak da ifade edilen çay ağacı yağının kullanımında temkinli olunması gerekliliğine dikkat çekilmiş ve doğal kaynaklı olması nedeniyle tüketicilerin yanıltılmaması gerektiği

vurgulanmıştır. Bu tez kozmetiklerde çay ağacı yağı güvenliliği konusunda dilimizde hazırlanmış, ilk rehber olma özelliği taşımaktadır.



KAYNAKLAR

1. Çomoglu T. Kozmetikler. Marmara Pharmaceutical Journal. 2012;1(16):1-8.
2. BEYAZ Mehmet. Essential Oils: Antimicrobial, Antioxidant and Antimutagenic Activities. Academic Food Journal. 2014; 12(3): 45-53.
3. FDA-Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, Title 21, Parts 7082, 2004
4. “kozmetik” Güncel Türkçe Sözlük, Türk Dil Kurumu. [Internet] [Erişim Tarihi: 03.12.2020] Erişim adresi: <https://sozluk.gov.tr/>
5. "Cosmetics" Wikipedia The Free Encyclopedia. 2020 [Internet] [Erişim Tarihi: 03.12.2020] Erişim adresi: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cosmetics>.
6. Kozmetik Kanunu. 2005.
7. ŞENOL A. Kozmetik Bilimi. 2007 [Internet] [Erişim Tarihi: 03.12.2020] [Erişim adresi: <http://www.kozmetikbilimi.com/tarih.html>].
8. Azak Sungur S, Sözen Şahne B, Yeğenoğlu S. Kozmetik Ürünlerin Tarihçesi, Ürün Tanımlarının Yasal Durumu Ve Tüketici Davranışı Açısından Değerlendirilmesi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi. 2018;8 (3): 191-197
9. APAYDIN Nazan. Osmanlı Sarayında Parfüm ve Buhur Suyu Geleneği 2016 [Internet] [Erişim Tarihi:22.10.2020] Erişim adresi: <http://blog.milliyet.com.tr/osmanli-sarayinda--parfum-ve-buhur-suyu-gelenegi/Blog/?BlogNo=470950>.
10. SocioEconomic Contribution of the European Cosmetics Industry Report 2016. Cosmetics Europe. 2016: 1-44
11. Ensink J. Health impact of handwashing with soap. 2015 [Internet] [Erişim tarihi: 03.12.2020] Erişim adresi: <https://www.lboro.ac.uk/orgs/well/resources/fact-sheets/fact-sheets-htm/Handwashing.htm>.
12. Deckard A. Essential Oils for Soap. Healthy Focus.2015 [Internet] [Erişim Tarihi: 03.12.2020] Erişim adresi: <http://healthyfocus.org/essential-oils-for-soap/>.

13. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*. 2010;340:2451.
14. Williams SN, Dienes KA. Sunscreen Sales, Socio-Economic Factors, and Melanoma Incidence in Northern Europe. *SAGE Open*. 2014;4(4).
15. CISION PR Newswire. New survey results indicate there's more to makeup use than meets the eye. : The Renfrew Centre Foundation; [Internet] [Erişim tarihi: 07.10.2020] Erişim adresi: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-survey-results-indicate-theres-more-to-makeup-use-than-meets-the-eye-140012233.html#:~:text=New%20Survey%20Results%20Indicate%20There's%20More%20to%20Makeup%20Use%20Than%20Meets%20the%20Eye,-In%20response%20to&text=Only%20three%20percent%20of%20women,hid e%20flaws%20in%20>
16. Vanessa Apaolaza-Ibáñez PH, Sandra Diehl and Ralf Terlutter. Women satisfaction with cosmetic brands: The role of dissatisfaction and hedonic brand benefits *African Journal of Business Management* 2011;Vol. 5(3):792-802.
17. SocioEconomic Contribution of the European Cosmetics Industry Report 2016. *Cosmetics Europe*. 2019: 1-44
18. Karahalil B. Dünden Bugüne Kozmetik Güvenliği. 2011:52-53.
19. Kozmetik Sektörü. Türkiye Cumhuriyeti-Ticaret Bakanlığı, 2020; 1-7
20. Yvon P. How Cosmetics are Regulated in Europe *Cosmetics & Toiletries*. 2016 [Internet] [Erişim Tarihi: 09.10.2020] Erişim adresi: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/regulatory/region/europe/How-Cosmetics-are-Regulated-in-Europe-388453902.html>.
21. Mevzuat. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2020 [Internet] [Erişim Tarihi: 09.10.2020] Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/mevzuat>.
22. Dr Oliver Jones PBS. The chemistry of cosmetics *Australian Academy of Science* 2020 [Internet] [Erişim tarihi: 07.12.2020] Erişim adresi: <https://www.science.org.au/curious/people-medicine/chemistry-cosmetics#:~:text=The%20key%20ingredients%20present%20in,compounds%20they%20are%20made%20of>.
23. Kunicka-Styczyńska A, Sikora M, Kalembe D. Antimicrobial activity of lavender, tea tree and lemon oils in cosmetic preservative systems. *Journal of Applied Microbiology*. 2009;107(6):1903-1911.

24. Bruusgaard- Mouritsen MA, Johansen JD, Zachariae C, Kirkeby CS, Garvey LH. Natural ingredients in cosmetic products—A suggestion for a screening series for skin allergy. *Contact Dermatitis*. 2020;83(4):251-270.
25. Lauriola Maria M, Corazza M. The Wild Market of Natural Cosmetics of Obscure Safety. *Dermatology*. 2019;235(6):527-528.
26. Siti Nurul Najiha O, Pei Teng L, Aina Akmal Mohd N, Nurul Azima M, Puteri Zarith Sofea Y, Nurin Fatini G, et al. Ten commonly available medicinal plants in Malaysia used for cosmetic formulations – A review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11(2):1716-1728.
27. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(2):446-475.
28. Wińska K, Mączka W, Łyczko J, Grabarczyk M, Czubaszek A, Szumny A. Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative? *Molecules*. 2019;24(11):1-21
29. Herman A, Herman AP, Domagalska BW, Mlynarczyk A. Essential oils and herbal extracts as antimicrobial agents in cosmetic emulsion. *Indian J Microbiol*. 2013;53(2):232-237.
30. Kunicka-Styczyńska A, Sikora M, Kalembe D. Lavender, tea tree and lemon oils as antimicrobials in washing liquids and soft body balms. *International Journal of Cosmetic Science*. 2011;33(1):53-61.
31. Lang G, Buchbauer G. A review on recent research results (2008-2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. A review. *Flavour and Fragrance Journal*. 2012;27(1):13-39.
32. Berechet MD, Chirilă C, Simion D, Niculescu O, Stanca M, Alexe C-A, et al. Antifungal Activity of Leather Treated with *Anethum graveolens* and *Melaleuca alternifolia* Essential Oils against *Trichophyton interdigitale*. *Leather and Footwear Journal*. 2020;20(2):133-144.
33. European Directorate For The Quality Of Medicines & Healthcare Of The Council Of Europe (EDQM). (2016). Guidance on Essential Oils in Cosmetic Products. 1-18.
34. Piątkowska E, Rusiecka - Ziółkowska J. Influence of Essential Oils on Infectious Agents. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(5):989-995.
35. Şengezer, E., Güngör. Esansiyel Yağlar ve Hayvanlar Üzerindeki Etkileri. *Lalahan Hayvan Araştırmaları Enstitüsü Dergisi*. 2008;48(2):101-110.

36. BAŞER, Kemal Hüsnü Can. Uçucu Yağlar ve Aromaterapi. Fitomed.2009;7:8-25.
37. KILIÇ, Ayben. Uçucu Yağ Elde Etme Yöntemleri. Bartın Orman Fakültesi Dergisi. 2008; 10(13). 37-45.
38. TANKER, M., TANKER, N. Farmakognozi Cilt 2, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara. 1985. 269-297.
39. ÇELİK, E., ÇELİK, G.Y. Bitki Uçucu Yağlarının Antimikrobiyal Özellikleri. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi.2007; 5/2. 1-6.
40. EVREN, M., TEKGÜLER, B. Uçucu Yağların Antimikrobiyal Özellikleri. Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR. 2011; 9/3. 28-40.
41. BAŞER, K.H.C., BUCHBAUER, G. Handbook of Essential Oils : Science, Technology, And Applications. CRC Press. 2010; 3-994.
42. YEŞİLBAĞ, Derya. Fitobiyotikler. Uludag University J. Fac. Vet. Med.2007. 26/1-2. 33-39.
43. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2015;5(8):601-611.
44. TOROĞLU, S. ÇENET, M. Tedavi Amaçlı Kullanılan Bazı Bitkilerin Kullanım Alanları ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Metodlar. KSU. Journal of Science and Engineering. 2006; 9(2). 12-20.
45. BİLAL, T., KESER, O., ABAŞ, İ. Esans Yağların Hayvan Beslemede Kullanılması. Erciyes University Faculty of Veterinary Journal. 2008; 5(1). 41-50.
46. Qin Z, Feng K, Wang W-s, Wang W-z, Wang Y-j, Lu J-l, et al. Comparative study on the essential oils of six Hawk tea (*Litsea coreana* Levl. var. *lanuginosa*) from China: Yields, chemical compositions and biological activities. Industrial Crops and Products. 2018;124:126-135.
47. BAYRAM, E., KIRICI, S., TANSI, S., YILMAZ, G., ARABACI, O., KIZIL, S., TELCİ, İ. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Üretiminin Arttırılması Olanakları. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu. 2012; 1-21.
48. Huynh Q, Phan TD, Thieu VQQ, Tran ST, Do SH. Extraction and refining of essential oil from Australian tea tree, *Melaleuca alterforia*, and the antimicrobial activity in cosmetic products. Journal of Physics: Conference Series. 2012;352:1-7

49. Biju SS, Ahuja A, Rafiullah MRM, Khar RK. A validated HPTLC method for determination of tea tree oil from cosmeceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005;38(1):41-44.
50. SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS (SCCNFP). Opinion Concerning a Review on The Safety of Perfumery Materials. 2003; SCCNFP/0771/03: 1-4.
51. SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY (SCCS). Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products. 2011; SCCS/1459/11: 1-139.
52. SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY (SCCS). Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products. 2012;SCCS/1459/11:1-334
53. Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Bitkisel Hammaddeler ve Bileşenler için Kalite ve Kontrol Parametreleri Kılavuzu.2016: 1-4.
54. IFRA Standards. IFRA 2020. [Internet] [Erişim Tarihi: 07.12.2020] Erişim Adresi:<https://ifrafragrance.org/safe-use/introduction-enjoy-confidence#.V8XKnPmLTIU>.
55. Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Kozmetik Ürünlerde Parfüm Bileşiklerine Dair Ürün Bilgi Dosyasında Yer Alması Gereken Bilgilere İlişkin Kılavuz. 2016: 1-4.
56. BALCHIN, Maria Lis. Aromatherapy with Essential Oils. Handbook of Essential Oils : Science, Technology, And Applications Edited by BAŞER, K.H.C., BUCHBAUER, G. CRC Press. 2010; 550-577.
57. UTAŞ, Serap. Kozmetiklere Bağlı İstenmeyen Reaksiyonlar. *Türkderm*. 2003;37:3. 161-169.
58. Uçar Tavli, Y. Mevlitoğlu, İ. Şahin, T.K. Daye, M. Beş Yıllık Yama Testi Sonuçlarımız. *Genel Tıp Dergisi*. 2012; 22(1):16-20.
59. Shah KM, Goldman SE, Agim NG. Airborne Contact Dermatitis Caused by Essential Oils in a Child. *Dermatitis*. 2019;30(1):79-80.
60. Hacıoğlu, Ş., Başkan, E.B., Tunali, Ş., Sarıcaoğlu, H. Kozmetiklere Bağlı Kontakt Dermatit Şüpheli Olgularda Standart ve Kozmetik Seri Yama Testi Sonuçları. *Türkderm*. 2009. 44: 193-199.
61. Esser P, Mueller S, Martin S. Plant Allergen-Induced Contact Dermatitis. *Planta Medica*. 2019;85(07):528-534.

62. Shepherd M, Savins D, Dowell A, Morrow S, Allen G, Southwell I. Ecotype Variation of Methyl Eugenol Content in Tea Tree (*Melaleuca alternifolia* and *Melaleuca linariifolia*). *Chemistry & Biodiversity*. 2017;14(11):1-8.
63. Çakır N, Kaleağası S, Kökdil G. Tea tree oil as a promising antimicrobial agent. *Ankara Ecz. Dak. Derg.* 2005; 34 (4): 315-327.
64. Sailer R, Berger T, Reichling J, Harkenthal M. Pharmaceutical and medicinal aspects of Australian tea tree oil. *Phytomedicine*. 1998;5(6):489-495.
65. Sanyang M, Muniandy Y, Sapuan S, Sahari J. Tea Tree Fiber as Novel Reinforcement Material for Sugar Palm Biopolymer Based Composite Films. *Bioresources*. 2017;12(2):3751-3765.
66. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Tea Tree Oil. 2008;SCCP/1155/08:1-42
67. Reichling J, Landvatter U, Wagner H, Kostka K, Schaefer U. In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006;64(2):222-228.
68. Amelia ZR, Supriyanto, Wulandari A S. Effect of 6-BAP application on shoot production of *Melaleuca alternifolia* seedlings. *Earth and Environmental Science*. 2020;528:1-7.
69. Kanlayavattanakul M, Lourith N. Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *International Journal of Cosmetic Science*. 2011;33(4):289-297.
70. Amer SS, Nasr M, Abdel-Aziz RTA, Moftah NH, El Shaer A, Polycarpou E, et al. Cosm-nutraceutical nanovesicles for acne treatment: Physicochemical characterization and exploratory clinical experimentation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;577:1-10.
71. Hoffmann J, Gendrisch F, Schempp CM, Wölfl U. New Herbal Biomedicines for the Topical Treatment of Dermatological Disorders. *Biomedicines*. 2020;8(27):1-21.
72. Rutherford T, Nixon R, Tam M, Tate B. Allergy to tea tree oil: Retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australasian Journal of Dermatology*. 2007;48(2):83-87.
73. Miastkowska M, Michalczyk A, Figacz K, Sikora E. Nanoformulations as a modern form of biofungicide. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*. 2020;18(1):119-128.

74. Kang R, Lipner S. Consumer preferences of antifungal products for treatment and prevention of tinea pedis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(8):745-749.
75. Rincón-Fontán M, Rodríguez-López L, Vecino X, Cruz JM, Moldes AB. Novel Multifunctional Biosurfactant Obtained from Corn as a Stabilizing Agent for Antidandruff Formulations Based on Zn Pyrithione Powder. *ACS Omega*. 2020;5(11):5704-5712.
76. Cuttle L, Kempf M, Kravchuk O, George N, Liu P-Y, Chang H-E, et al. The efficacy of Aloe vera, tea tree oil and saliva as first aid treatment for partial thickness burn injuries. *Burns*. 2008;34(8):1176-1182.
77. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating *Demodex folliculorum* blepharitis. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2018;41(1):77-82.
78. Nielsen JB, Nielsen F. Topical use of tea tree oil reduces the dermal absorption of benzoic acid and methiocarb. *Archives of Dermatological Research*. 2005;297(9):395-402.
79. Vergara G, Silvestre J. F., Botella R, Albares M. P., Pascual J. C. Oral Lichen planus and sensitization to copper sulfate. *Contact Dermatitis*. 2004; 50:374-385.
80. Allergic Contact Dermatitis. *The Society for Pediatric Dermatology*. 2019:1-2.
81. Larson D, Jacob SE. Tea Tree Oil. *Dermatitis*. 2012;23(1):48-49.

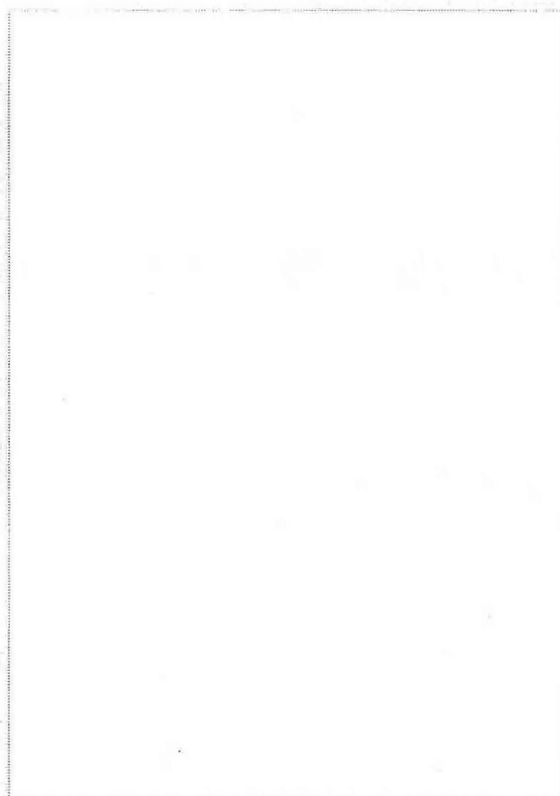


Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author:	Rana Ülker
Assignment title:	Kozmetik
Submission title:	MELALEUCA ALTERNİFOLIA (ÇAY...
File name:	Rana_zkan_Tez_d_zeltildi.docx
File size:	379.79K
Page count:	93
Word count:	19,312
Character count:	138,582
Submission date:	15-Jan-2021 01:31PM (UTC+0300)
Submission ID:	1487993834



MELALEUCA ALTERNİFOLIA (ÇAY AĞACI) YAĞININ KOZMETİKLERDEKİ GÜVENLİLİĞİNİN VE OLASI TOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIGINALITY REPORT

33%

SIMILARITY INDEX

32%

INTERNET SOURCES

12%

PUBLICATIONS

18%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.titck.saglik.gov.tr

Internet Source

3%

2

pharmacy.erciyes.edu.tr

Internet Source

3%

3

dergipark.gov.tr

Internet Source

3%

4

Submitted to Anadolu University

Student Paper

2%

5

ticaret.gov.tr

Internet Source

2%

6

saglktabitkilerinyeri.blogspot.com

Internet Source

2%

7

www.journalagent.com

Internet Source

1%

8

idilodabas.weebly.com

Internet Source

1%

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılı Bayburt doğumluyum. İlköğretimi Ahmet Vefik Paşa İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise eğitimimi TED Ankara Koleji Vakfı Özel Okulları'nda tamamladım. 2009 yılında Hacettepe Üniversitesi Kimya (İngilizce) Bölümü'nden mezun oldum. 2011-2013 yılları arasında Dinçsa İlaç'ta Üretim Sorumlusu-Ruhsatlandırma Sorumlusu olarak çalıştım. 2013 yılından bu yana ise Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda Ürün Denetmeni olarak çalışmaktayım.



