

Ayşenur Banu Çağlar,
Seçil Saral*

Kozmetolojide Toksikite Sorunu

Toxicity Concerns in Cosmetology

Özet

İnsanlık tarihi boyunca güzellik arayışı toplumların vazgeçilmezi olmuştur. Bu nedenle bitkisel ve kimyasal içerikli çok çeşitli kozmetik ürünler kullanılmaktadır. Son yıllarda kozmetiklerin içeriğindeki kimyasalların sağlık üzerindeki olumsuz etkileri ile ilgili şüpheler artmaktadır. Bu anlamda en fazla suçlanan maddeler (ağır metaller, saç boyaları, renk açıcılar, pudralar, nanoteknoloji ürünleri, paraben) üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kozmetik, toksisite, paraben, saç boyası, ağır metal

Abstract

Pursuit of beauty has become indispensable through out human history. Therefore, herbal and chemical products are used in a wide variety of cosmetic content. Doubts about the adverse effects of chemicals on health in the context of cosmetics is increasing in recent years. In this review, we discussed the most questionable substances in cosmetics (heavy metals, hair dye, depigmentation creams, powders, nanotechnology products and paraben).

Key words: Cosmetics, toxicity, paraben, hair dye, heavy metals

Giriş

İlaçlar dahil tüm ksenobiyotiklerin biyolojik sistemde oluşturdukları olumsuz etkiler ve zarar verme kapasitelerine toksisite denilmektedir. Kozmetik ürünlerin toksisitesinin değerlendirilmesinde kozmetik ürüne maruziyet, ürünün deriye temas edeceği yüzey alanı, lokalizasyon, uygulanan ürünün miktarı, uygulama süresi ve uygulama sıklığı, öngörülebilir ve öngörülme-yen maruz kalma yolları da dikkate alınmalıdır. Ülkemizde 2012'de Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumunca kozmetik ürünlerin güvenlik değerlendirmesinin yapılabilmesi için yol göstermek amaçlanarak; kozmetik ürünlerde güvenlik değerlendirmesine ilişkin kılavuz yayınlanmıştır.

Kozmetikler deriden emilerek sistemik toksisiteye neden olabilmektedirler. Makyaj ürünleri, şampuanlardan, traş losyonlarına kadar pek çok kozmetik üründe yüzlerce kimyasal ürün kullanılmaktadır. Tüm bu kimyasallar kanser, infertilite ya da doğum defektlerine kadar pek çok patolojinin etiolojisinde suçlanmaktadır. Bugüne kadar kozmetiklerin toksisite-leri ile ilgili yaygın şüphe mevcut olmasına karşın yeterli sayıda kontrollü çalışma yapılmamıştır. Bildirilen çalışmalar genellikle kontrolsüz

ve olgu sunumları şeklindedir. Kozmetik ürünlerdeki fitalatlar, triklosan, 1,4-dioksan, paraben, etilen oksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, başta kurşun ve civa olmak üzere ağır metaller ve güneşten koruyucular içerisindeki nanoteknoloji ürünleri gibi pek çok maddenin toksisitesi değerlendirilmiştir. Bu yazıda toksikoloji açısından en çok suçlanan maddelerin üzerinde durulmuştur.

Kozmetiklerdeki Metaller ve Toksikite-leri

Metal toksisitesine bağlı kanser, solunum yolu hastalıkları, organ disfonksiyonları ve mental retardasyon görülebilir. Kişisel kozmetik ürünlerin içerisinde bulunabilecek maksimum metal miktarları belirlenmiştir (1) (Tablo 1). Krom 3 kozmetiklerde pigment olarak kullanılmaktadır. Diğer metaller ise kozmetik ürünlerden ayrıştırılamamaları nedeniyle ürünlerde bulunabilmektedir.

Kurşun; güneşten koruyucular, fondötenler, ojeler, rujlar ve diş beyazlatıcı macunlar gibi pek çok üründe kullanılmaktadır. Toksikitesinde nörotoksik etkilerinden dolayı; konuşma öğrenme güçlüğü ve davranış problemlerine yol açabilmektedir. Aynı zamanda düşüklere sebep olabilmekte, her iki cinsiyette de infertiliteye yol açabilmekte ve kızlarda puberte başlangıcını geciktirebilmektedir.

Ankara Meslek Hastalıkları
Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Kliniği,
Ankara, Türkiye

*Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Seçil Saral,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: secilsaral@gmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 16.12.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2014

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Kadmiyum; DNA yanlış eşleşmelerinin düzeltilmesini inhibe ederek malignitelere yol açabilmekte, kalsiyum metabolizmasını etkileyerek kemik hasarına ve böbrek hasarına neden olabilmektedir. Kadmiyum, bakır ve çinko zehirlenmesinde gastrointestinal bozukluklar, diare, kusma, stomatit, tremor, ataksi, paralizi, konvülsiyon, depresyon, pnömoni görülebilir. Kozmetiklerde boya amacıyla kullanılan krom toksisitesinde ciltte döküntü, böbrek ve karaciğer hasarı, akciğer kanseri, solunum yolu hastalıkları ve ölüm görülebilir. Kromun toksisitesi oksidasyon durumuna bağlıdır. Kozmetik ürünlerde genellikle toksik olmayan ya da düşük toksisiteli formlar kullanılmaktadır. Biyosid etki amacıyla kullanılan bakır ise deride dermatit ve diskolorasyon, burun ve boğazda tahrişe yol açabilir. Kronik bakır maruziyeti beyin hasarı, progresif demyelinizasyon, psikiyatrik rahatsızlıklar, depresyon, intihar eğilimi, agresif ruh hali, hemolitik anemi, siroz, motor disfonksiyon ve korneal opasiteye neden olabilir (1). Kadmiyum, krom, bakır ve çinko sabunlarda, saç kremleri ve medikal/medikal dışı kremlerde ve makyaj ürünlerinde yer almaktadır. Kozmetik ürünlerdeki metal miktarları genellikle çok düşük düzeylerde olmakla birlikte (en yüksek 0,793 ppm) uzun süreli tekrarlayan kullanım durumunda maruziyet riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır (1).

Nanoteknoloji Ürünleri

Nanomateriyaller, 100 nanometrenin altında boyut içeren materyallerdir. Bir nanometre (nm), milimetrenin milyarda biridir. Nanoteknoloji sayesinde ürünler, iletkenlik, yüksek dayanıklılık, korozyon koruması, su ve kir tutmama, çizik direnci gibi yeni işlev ve özellikler kazanmaktadır. Bu nedenle son dönemde elektronik, kozmetik, gıda, spor malzemeleri ve ilaç endüstrisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Toksikoloji çalışmaları nanomateriyallerin santral sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve akciğer üzerine çeşitli yan etkileri olabileceğini göstermiştir.

Kozmetik ürünlerde nanomateriyallerin en çok kullanıldığı alanlar güneşten koruyucular ve makyaj ürünleridir. Titanyum dioksit ve çinko oksit sıklıkla güneş koruyucularda ışığı yansıtmak ve dağıtmak amacıyla kullanılmaktadır. Nanomateriyal özelliği sürülmeyi kolaylaştırmakta ve transparan görünümü sağlamaktadır. Çinko içeren güneş koruyucularının %30'u, titanyum içeren güneş koruyucularının ise %70'i nanopartikül içermektedir. Çalışmalarda titanyum dioksitin nanopartikül

yapısının deri bariyerini aşmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda FDA çalışmalarında nanopartiküllerin kana karışma durumunda dahi yan etki göstermediği saptanmıştır. Çinko oksit nanopartiküllerinin deriden ve oral mukozadan emilimine dair de kanıt bulunamamıştır. Yüzde 25 konsantrasyona kadar güneşten koruyucular içerisinde bulunan çinko oksit nanopartiküllerinin dermal kullanımının insanlarda yan etki oluşturmadığı söylenebilir.

Bir diğer nanomateriyal olan karbon siyahı ise makyaj ürünlerinde renklendirici olarak kullanılmaktadır. Fondötenler, eyelinerlar, farlar, maskaralar ve ojelerde bulunur. Kozmetiklerde karbon siyahı konsantrasyonu %0,001 ile %10 oranında değişir (ojelerde %5, göz makyaj ürünlerinde %10 konsantrasyonda). Karbon siyahının ratlarda ve farelerde inhalasyon, dermal uygulama ve subkutan enjeksiyon şeklinde uygulamalar sonunda karsinogenik oldukları saptanmış olması nedeniyle IARC tarafından insanlarda muhtemel karsinogenik oldukları belirtilmiştir (2).

Saç Boyaları

Saç boyası içeriğindeki parafenilendiamine bağlı anjiödem, rbdomyolize bağlı akut böbrek yetmezliği, intravasküler hemoliz ve methemoglobinemi olguları bildirilmiş olmakla birlikte bu olgular sıklıkla saç boyalarının yanlışlıkla yutulması neticesinde gelişmiştir (3-6). Bir olguda kurşun içeren saç boyasının sakala uygulanması sonrasında aksonal duysal polinöropati gelişimi bildirilmiştir. Bu olguda kurşun intoksikasyonunun diğer belirtileri gözlemlenmemiş, kan kurşun seviyeleri normalin üç katı saptanırken hastada boya ile temasın kesilmesini takiben tam kür sağlandığı belirtilmiştir (7).

Saç boyaları mesane kanseri ve lenfoma etiyolojisinde suçlanmışlardır. Mesleksel boya maruziyeti (kuaförler, berberler ve güzellik uzmanları) ve mesane kanseri riski ilişkisi ile ilgili 7 kohort ve 11 olgu kontrollü çalışmanın derlendiği bir makalede, boya maruziyetine bağlı rölatif risk 1,4 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sigara kullanımı gibi mesane kanseri ile kuvvetli ilişkisi olan etiyolojik faktörlerin birlikteliği bilgisi verilmemiştir. Bu nedenle çalışma sonuçları ve güvenilirliği şüphelidir. Kişisel boya kullanımı ile mesane kanseri ilişkisi hakkında 5 çalışmada ise risk bulunmamıştır (8,9). Aynı derlemede, 9 kohort ve 8 olgu kontrollü çalışma değerlendirilmiş; saç boyası ile lenfoid neoplazm riski araştırılmış, kohort çalışmalarda rölatif risk Hodgkin dışı lenfoma için 1,5 iken multipl myeloma için 1,1 olarak saptanmıştır. Olgu kontrollü çalışmalarda ise çalışılan olgu sayısı oldukça azdır. Beş olgu kontrollü çalışmada kişisel saç boyası kullanımı ile lenfoid neoplazm arasındaki ilişki incelenmiş; üçünde Hodgkin dışı lenfoma ve multipl myeloma ile ilişki olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalar hem lenfoid neoplazmlar hem de saç boyası kullanımını etkileyen sosyal sınıf farkları ve hasta yaşları gibi faktörlerin değerlendirilmemesi açısından eksiktir (8,9). Yapılan bir çalışmada 1980 öncesi yıllarda saç boyamaya başlayan kadınlarda foliküler lenfoma ve kronik lenfositik lösemi insidansında artış saptandığı bildirilmiştir (10).

Gebelikte saç boyalarının kullanımının güvenli olup olmadığı şüphelidir. Bu konuda yapılmış geniş kontrollü çalışmaların mevcut olmaması nedeniyle genellikle hekimlerce gebelikte saç boyası kullanımı önerilmemektedir. 2010 yılında

Tablo 1. Kişisel kozmetik ürünlerin içerisinde bulunabilecek maksimum metal miktarları (krom 3 içerikli boyalar hariç)

Metaller	Kozmetik ürünlerin içerebileceği maksimum miktar (ppm)
Antimon	10
Arsenik	5
Kadmiyum	5
Kobalt	70
Krom 3	100
Krom 4	25
Civa	1
Nikel	200
Kurşun	20

bir olgu sunumunda halsizlik, uykusuzluk ve başağrısı semptomlarına olan ve uzun süreli boya ve saç boyasına maruz kaldığı belirlenen anne babanın iki çocuğundan brinde 2. kromozomda delesyon ve diğerinde 4, 12, 15 translokasyonu olduğu saptanmıştır. Bu nedenle gebeliğin erken döneminde saç boyaları ve diğer boyalarla uzun süreli maruziyetin embriyo gelişimini etkileyerek kromozomal mutasyonlara neden olabileceği öne sürülmüştür (11). Gebelik ve emzirme döneminde saç boyası ve saç düzleştirici kimyasal kullanımı ile lenfoproliferatif hastalık ilişkisini inceleyen multimerkez bir çalışmada 1. trimesterde kullanımı erken yaşta ALL, emzirme döneminde kullanımı ise AML gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (12).

Renk Açıcılar

Renk açıcı kremler başta civa olmak üzere ağır metaller, hidrokinon ve kortikosteroid içerebilirler. Bir çocuk olguda %2 hidrokinon içeren renk açıcı solüsyonun yutulmasına bağlı status epileptikus gelişimi bildirilmiştir (13). Civa içeren kremler toksisiteyi nedeniyle artık sık kullanılmamakla beraber; hala karışım olarak kullanılabilir. Bu kremler halk arasında aklık kremi ya da arnavut kremi olarak bilinmektedir. Civa yüksekliği ile başvuran hastalarda renk açıcı kremlerin kullanılıp kullanılmadığı yönünde hasta sorgulaması atlanmamalıdır. Bir bildiri de civa içeren renk açıcı kremlerin 2-6 ay arasında kullanılmasına bağlı 4 olguda böbrekte minimal değişiklik hastalığı saptanmıştır. Kremlerin civa içeriği 7420-30000 ppm olduğu, tüm olguların kadın olduğu ve olgularda 8,35-20,69 g/d düzeyinde şiddetli proteinüri varlığı saptanmış olup tüm hastalarda renal biyopsi sonucunda minimal değişiklik hastalığı tanısı konulmuştur. Hastalarda renk açıcı kremlerin kullanımı sonlandırılmış ve d-penisilamin ile şalasyon tedavisi uygulanmış, iki olguya ek olarak steroid tedavisi, verilmiş ve tedavi sonrası kan civa düzeylerinin 1-7 ayda, idrar civa düzeylerinin 9-16 ayda normal düzeye gerilediği, tüm hastalarda proteinürinin 1-9 ayda düzeldiği saptanmıştır (14). Bir başka bildiri de 42 yaşında bir kadında renk açıcı olarak uzun süreli yüksek içerikli (%17,5) civa içeren krem kullanımına bağlı yüzde civaya bağlı hiperpigmentasyon, kanda ve idrarda yüksek civa seviyeleri ve nöropsikiyatrik bulgular saptanmıştır (15). Sıklıkla yüksek oranda civa içeren kremler paketli ürünler olmayıp eczanelerde özel olarak hazırlanan yapma ilaçlardır, bu nedenle eczacıların da kozmetik ürün toksisitesi hakkında bilgilendirilmesi önem taşımaktadır (15).

Pudralar

Perineal bölgeye talk pudra kullanımı ile over kanser riskine artış olduğu belirtilmiş olmakla birlikte net doz ve risk ilişkisi saptanamamıştır. Talk, $3MgO \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$ veya $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ formülleriyle ifade edilen bir magnezyum silikat mineralidir. 2006'da uluslararası kanser araştırma ajansı perineal talk kullanımının insanlarda muhtemel karsinogenik olduğunu belirtmiştir. Prospektif kohort çalışmaları ve olgu kontrollü çalışmaların değerlendirilmesi neticesinde uluslararası kanser araştırmaları ajansı (IARC) talk pudranın perineal kullanımının insanlarda muhtemel karsinogenik etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Endometrium kanseri ile ilişki ise gösterilememiştir (16).

Paraben İçeren Ürünler

Parabenler kozmetik ürünlerde, ilaçlarda ve gıdalarda antimikrobiyal amaçlı kullanılan koruyuculardır. Ucuz olmaları ve düşük toksisiteye sahip olmaları nedeniyle tercih edilirler.

Avrupa kozmetik yönergesinde kozmetiklerin içerebileceği paraben oranları tek ester için %0,4, ester karışımları için %0,8 olarak belirlenmiştir. Paraben grubu metil paraben, etilparaben, propilparaben, izopropilparaben, butilparaben, izobutilparaben, benzilparabenden oluşmaktadır. Kozmetik ürünlerde günlük kullanılan paraben içeriğinin, erişkinlerde 17,76 g, yeni doğanlarda 378 mg olduğu tahmin edilmektedir (17). Şekerleme ve kurutulmuş etlerde de metilparaben, etilparaben ve propilparaben kullanılmaktadır. Parabenler sindirim yoluyla alınabilir ya da kullanılan topikalere bağlı deriden absorbe olabilirler. Stratum korneum penetrasyon sonrasında keratinositlerde parahidroksibenzoik asite hidrolize olurlar ve karaciğerde glisin, sülfat ya da glukronat ile konjuge olabilirler. Feçes ve idrarla atılırlar. Kronik maruziyet sonrasında dahi depolanmazlar (18).

Parabenler östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösterirler. Östrojenik etkilerinden dolayı meme kanseri ve erkek infertilitesi etiyolojisinde suçlanmaktadır. Invitro ortamda insan meme kanser hücrelerinin büyümesini tetikledikleri gösterilmiştir. Bu da bazı araştırmacıların parabenlerin meme kanserini tetikleyici ya da başlatıcı rol oynadıklarını öne sürmesine sebep olmuştur. Meme kanserlerinin sıklıkla üst dış kadranda olması, bu alanın da antiperspirant uygulanan alanda olması bu şüpheli desteklemektedir. Propil ve butil parabenlerin erken çocukluk döneminde maruz kalınması ile erkeklerde fertilité üzerine olumsuz etkileri olabileceğine dair şüpheler mevcuttur (19). Metil ve propil parabenlerin mitokondri fonksiyonlarının kuvvetli inhibitörleri olmaları nedeniyle erkek infertilitesinden sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir (20). Fareler üzerinde yapılan bir deneyde gebelik ve emzirme döneminde annenin yüksek dozlarda butilparaben maruziyetinin (100mg/kg dozda subkutan uygulama) epididimiste sperm sayı ve motilitesinin azaldığı gösterilmiştir (21). Butil parabenler ile ilgili daha önceki çalışmaya benzer şekilde fakat çok daha geniş fare sayısı üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 10000 ppm dozunda oral uygulama (1141,1 mg/kg/gün) sonrasında üreme sisteminde herhangi bir yan etki görülmediği belirlenmiştir, parabenlerin östrojenik etkilerinin olumsuz etkiler oluşturabilmek adına çok zayıf kaldığı düşünülmektedir (17).

Akut, subakut ve kronik maruziyette de parabenlerin toksik etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Çeşitli genotoksik çalışmalarda parabenlerin genel olarak mutajenik olmadıkları belirtilse de etil ve metilparabenlerin hamster over hücrelerinde kromozomal anomalileri arttırdığı saptanmış olmakla birlikte parabenlerin maternal toksisite oluşturan dozlarda dahi fetal anomali oluşturmadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (17).

Sonuç olarak elde edilen veriler doğrultusunda parabenlerin kozmetik ürünlerde kullanımı güvenli kabul edilebilir ancak piyasada çok sayıda parabensiz ürün varlığı nedeniyle parabensiz bu alternatif ürünlerin tercih edilmesi daha güvenli görülmektedir.

Sonuç

Kozmetik ürünlerin toksisiteleri ile ilgili geniş kapsamlı kontrollü çalışmalar mevcut olmamasına karşın olası toksik etkileri ve karsinojeniteleri ile ilgili çeşitli çalışmalar ve olgu sunumları bulunmaktadır. İçerik olarak ürünlerin toksisitesi az olsa dahi tekrarlayan maruziyet olası problemlere yol açabilir. Üstelik bu ürünler sıklıkla ilaç içermemelerinden dolayı toplum tarafından güvenli sayılabilmektedirler. Bu nedenle kozmetik ürünlerin toksik etkileri konusunda hekimlerin dikkatli olması gerekmektedir ancak kesin sonuçlara varabilmek adına geniş çalışma grupları içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Ayenimo JG, Yusuf AM, Adekunle AS, Makinde OW. Heavy metal exposure from personal care products. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 2010;84:8-14.
2. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc. *The Lancet Oncology* 2006;7:295-6.
3. Abdelraheem M, Ali el T, Hussien R, Zijlstra E. Paraphenylene diamine hair dye poisoning in an adolescent. *Toxicology and industrial health* 2011;27:911-3.
4. Midha V, Khaira NS, Awasthi G, et al. Hair dye poisoning--a case. *Renal failure* 2000;22:109-11.
5. Chrispal A, Begum A, Ramya I, Zachariah A. Hair dye poisoning--an emerging problem in the tropics: an experience from a tertiary care hospital in South India. *Tropical doctor* 2010;40:100-3.
6. Ryoo SM, Sohn CH, Oh BJ, et al. A case of severe methemoglobinemia caused by hair dye poisoning. *Human & experimental toxicology* 2014;33:103-5.
7. Deeb W, Cachia D, Quinn C, Salameh J. Peripheral neuropathy after hair dye exposure: a case report. *Journal of clinical neuromuscular disease* 2014;15:161-3.
8. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 1995;4:31-43.
9. Turati F, Pelucchi C, Galeone C, et al. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Annals of epidemiology* 2014;24:151-9.
10. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *American journal of epidemiology* 2008;167:1321-31.
11. Xie J, Liu YH, Li LF, Wu YM. [A clinical analysis of fetal chromosomal aberration induced by paint and hair dye]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University* 2010;30:1651-3.
12. Couto AC, Ferreira JD, Rosa AC, et al. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. *Chemico-biological interactions* 2013;205:46-52.
13. Burns JM, Marino A, Manno M, et al. Status epilepticus in a child secondary to ingestion of skin-lightening cream. *Pediatric emergency care* 2013;29:662-4.
14. Tang HL, Mak YF, Chu KH, et al. Minimal change disease caused by exposure to mercury-containing skin lightening cream: a report of 4 cases. *Clinical nephrology* 2013;79:326-9.
15. Dyal-Smith DJ, Scurry JP. Mercury pigmentation and high mercury levels from the use of a cosmetic cream. *The Medical journal of Australia* 1990;153:409-10.
16. Neill AS, Nagle CM, Spurdle AB, Webb PM. Use of talcum powder and endometrial cancer risk. *Cancer causes & control : CCC* 2012;23:513-9.
17. Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol.* 2008;27:1-82.
18. Larsson K, Ljung Bjorklund K, Palm B, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment international* 2014;73:323-33.
19. Castelain F, Castelain M. Parabens: a real hazard or a scare story? *European journal of dermatology : EJD* 2012;22:723-7.
20. Crinnion WJ. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 2010;15:190-6.
21. Kang KS, Che JH, Ryu DY, et al. Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* 2002;64:227-35.