

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU
KOZMETİK ÜRÜNLERİN VEYA HAM MADDELERİNİN İNSAN CİLT
UYUMLULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ HAKKINDA KILAVUZ

Amaç

MADDE 1- (1) Kozmetik Yönetmeliğinin 6 ncı maddesi gereğince piyasaya arz edilen bir kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından öngörülebilir şartlar altında uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalara veya üretici tarafından sağlanan bilgiler dikkate alınarak önerilen kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığı açısından güvenli olmalıdır. İş bu Kılavuz, insanlarda kozmetik ürünlerin veya ham maddelerinin cilt uyumluluğunu değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen çalışmaların ana hatlarıyla belirlenmesi hakkında yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Kılavuz, gönüllüler üzerinde kozmetik ürün veya ham maddelerinin cilt ve mukoz membran gibi dokular ile uyumunun değerlendirildiği güvenlilik çalışmalarını gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişiler için hazırlanmıştır.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Kılavuz 20/09/2015 tarihli ve 29481 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu Kılavuzda geçen;

a) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu: Çalışma veya araştırma hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler verilerek alınan rızayı yazılı şekilde ispatlayan belgeyi,

b) Cilt uyumluluğu: Normal kullanım koşulları ve makul olarak öngörülen yanlış kullanım koşulları altında objektif reaksiyonlar ile sızı, yanma veya kaşıntı gibi cevapların da hesaba katılarak cilt iritasyonunun yokluğunu,

c) Çalışma veya araştırma protokolü: Kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik çalışmaları, güvenlilik çalışmaları veya klinik araştırmalarının amacını, yöntemini, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve çalışma veya araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgeyi,

ç) Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu: Kozmetik ürün veya hammaddeleri ile yapılacak çalışma veya araştırmaya katılacak gönüllülerin haklarının, sağlık yönünden güvenliğinin ve esenliğinin korunması, çalışma veya araştırmanın ilgili mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması amacıyla çalışma veya araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, çalışma veya araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler, gönüllülerden alınacak olurlar hakkında ve çalışma veya araştırmalar ile ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere Kurumca teşkil edilecek veya onaylanacak bağımsız kurulları,

d) Kozmetik ürün: İnsan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar,

dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları,

e) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nu,

f) Stratum korneum: Epiderminin ölü hücrelerden oluşan en dış tabakasını,

g) Üretici: Bir ürünü üreten, imal eden, ıslah eden veya ürüne adını, ticarî markasını veya ayırt edici işaretini koymak suretiyle kendini üretici olarak tanıtan gerçek veya tüzel kişiyi; üreticinin Türkiye dışında olması halinde, üretici tarafından yetkilendirilen temsilciyi ve/veya ithalatçıyı; ayrıca, ürünün tedarik zincirinde yer alan ve faaliyetleri ürünün güvenliliğine ilişkin özelliklerini etkileyen gerçek veya tüzel kişiyi,

ğ) Yönetmelik: Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'i, ifade eder.

Etik Gereklilikler

MADDE 5- (1) Çalışmada yer alan gönüllülerin karşı karşıya gelebileceği istenmeyen etkilerin oluşma ihtimalini engellemek için gerekli tüm önlemlerin alınması ve ilgili Yönetmelik gereğince bildirimlerin yapılması gerekmektedir.

(2) Çalışmada yer alan tüm gönüllüler, konu ile ilgili yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörler dikkate alınarak seçildikten sonra dahil edilme/hariç tutulma kriterleri için bilgilendirilmiş olmalıdırlar.

(3) Tüm gönüllüler, çalışmanın amacı ve öngörülebilir risklerin farkında olmalı, test başlamadan önce de Kurumumuz tarafından hazırlanmış örnek forma uygun, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını vermelidirler.

(4) Test edilecek materyale maruz kalınmadan önce, ürün ve onu oluşturan bileşenler hakkındaki tüm gerekli güvenlik bilgileri sorumlu araştırmacı tarafından değerlendirilmelidir.

(5) Tüm test prosedürleri ulusal mevzuata uymalı ve Kurum gerekli gördüğü takdirde, ülkemizde faaliyette olan bir Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmalıdır.

(6) Çalışma sırasında gönüllülerin; aşırı cilt reaksiyonları veya diğer olumsuz sağlık etkilerini engelleyici tüm önlemler alınmalıdır.

Yaklaşım

MADDE 6- (1) Çalışma yöntemine bağlı olmaksızın gönüllüler üzerinde yürütülen çalışmalarda sorumlu anlayış gereği aşağıda belirtilen hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:

a) Test edilecek tüm ürünler için Kozmetik Yönetmeliği'nde tanımlı koşulları sağlayan bir değerlendirici tarafından yapılmış güvenlik değerlendirmesi yapılmalıdır.

b) Planlanan çalışma etik gereklilikleri yerine getirmelidir.

c) Çalışmanın amacı iyi tanımlanmış olmalıdır.

ç) Çalışmanın tasarımı gönüllülerin, sağlığı, refahı ve haklarını riske atmayacak şekilde yapılmalı, konu ile ilgili soruları cevaplayabilecek nitelikte olmalıdır.

d) Verilerin yönetimi ve yorumlanması açıkça tanımlanmalıdır.

e) Destekleyici, sorumlu araştırmacı ve varsa sözleşmeli araştırma kuruluşu açıkça

tanımlanmalıdır.

f) Çalışma başlamadan önce, ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin yönetimi için bir sistem oluşturulmuş olmalıdır.

Test Edilen Ürünler İçin Ön Koşul

MADDE 7- (1) Herhangi bir gönüllü, test edilecek ürünlere maruz kalmadan önce, ilgili toksisite testlerini kapsayan güvenilirlik değerlendirmesi yapılmalıdır. Güvenlilik değerlendirmesi tamamlanmış, risk taşımayan ürünler ile gönüllüler üzerinde çalışma yapılabilir.

Genel İlkeler

MADDE 8- (1) Cilt uyumluluğu ve iritasyon testlerinin genel amacı, amaçlanan kullanım koşullarına en yakın koşulların yaratılarak testlerin yapılmasıdır.

(2) Test işlemlerinin seçimi; ürün tipi, kullanım/uygulama yolu ve sıklığı, içeriklerinin yeniliği/orijinalliği, yanlış kullanım sonucu oluşan riskler ve hedeflenen tüketici grubunun özelliklerine bağlıdır.

(3) Yeterli sayıdaki uygulama ile hedeflenen kitleyi temsil edebilecek özellikteki gönüllü grubuyla çalışmak önemlidir.

(4) Test edilecek ürün tipi ya da uygulanacak işlemlere bağlı olmaksızın, insan cildinde oluşabilecek herhangi bir reaksiyonun olabildiğince düşük tutulmasının sağlanması konusunda çok dikkatli davranılmalıdır.

İnsan Cildi Üzerinde Yapılan Test Türlerine Örnekler

MADDE 9- (1) Benzer ürünlerden herhangi bir referans verisi olmayan belirgin yeni bir formülasyon için tavsiye edilen test prosedürleri aşağıda verilmiştir. Testlere ait tekniklerin kullanımına ilişkin örnekler Ek 1’de verilmiştir.

a) Tek uygulamalı açık epikütanöz test:

Bu test, insan cildine ilk kez uygulanacak yeni formülasyonlar ve yüksek iritasyon potansiyeli olan formülasyonlarda kullanılır (depilatuvarlar, saç boyaları vb.). Test edilecek ürün seyreltilmeden genellikle kol bölgesine ve 60 dakikaya kadar çıkabilen maruziyet süreleri ile uygulanır. Değerlendirme görsel olarak kızarıklık, döküntü gibi unsurların maruziyet süresi ve sonrasında incelenmesiyle yapılır. Cilt üzerinde etkileri sürekli gözlem altında olduğundan, test herhangi bir anda sonlandırılabilir.

b) Tekrarlanan uygulamalı açık epikütanöz test:

Bu test türü, gerçek kullanım koşullarına yakın olarak kümülatif etkinin tespiti için yapılır. Bu testlere en belirgin örnek sürfaktan içeren formülasyonların karşılaştırmalı değerlendirilmeleridir. Tekrarlanan uygulama testlerinin sıklığına her vakada ayrı ayrı karar verilir ve uygulama sıklığı, konsantrasyon, miktarı gibi bilgiler materyalin amaçlanan kullanımını etkiler. Genellikle test edilecek formülasyon ve referans formülasyon dirsek iç yüzlerine (antekubital bölge) veya ön kol bölgesine ayrı ayrı uygulanmalıdır. Bu işlem öncesi maruziyet süresi, sıklığı, miktarı, konsantrasyonu, çözelti sıcaklığı gibi faktörlerin standardize edilmesi gerekmektedir. Değerlendirmeler görsel (skorlama, kızarıklık, kepeklenme) veya

objektif (transepidermal su kaybının ölçülmesi, kızarıklık şiddeti gibi) yapılabilir.

c) Tek uygulama ile kapalı epikütanöz test (Tek Uygulama ile Yama Testi): (oklüzyon ya da yarı-oklüzyon altında)

Bu testler, bilinen hammadde ile yeni bir formülasyon geliştirildiğinde ve açık yama testinde ciltte güvenli olduğu gösterilmiş yeni formülasyonların ileri test edilmesinde kullanılabilir. Bu teknikle aynı bireyde birkaç formülasyonun kıyaslamalı değerlendirilmesi, genellikle bir ya da birden çok referans preparat kullanılarak yapılabilir.

Test ürünleri seyreltilmiş veya seyreltilmemiş olarak, okluzif/yarı okluzif yamalar altında kol veya sırtta genellikle 48 saat süre ile uygulanır ve yamanın kaldırılmasından 30-60 dk., 24 saat ve (tercihen) 48 saat sonra olmak üzere değerlendirmeler yapılır. Bu değerlendirme görsel olarak kızarıklık, ödem (papül) ve vezikül oluşumu gibi unsurlar dikkate alınarak yapılır. Ayrıca transepidermal su kaybı ve Lazer Doppler akış ölçer kullanılarak kızarıklığın şiddeti gibi objektif ölçümler de uygulanabilir.

ç) Tekrarlanan uygulama ile kapalı epikütanöz test (Tekrarlanan uygulama ile Yama Testi) (oklüzyon ya da yarı-oklüzyon altında)

Bu test, cilt uyumluluğu ile ilgili olarak formülasyonların optimize edilmesi, sürfaktan gibi maddeleri içeren ürünlerin değerlendirilmesi veya iritasyonu olmayan/hafif olan formülasyonlardaki (tuvalet sabunları, saç ve vücut şampuanları vb.) küçük değişikliklerin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Referans ürünler teste dâhil edilebilirler. Güçlü reaksiyonların olması durumunda test, herhangi bir zamanda durdurulabilir. Değerlendirmeler her gün yamanın kaldırılmasından ve değiştirilmesinden önce görsel ve objektif ölçümlerle yapılabilir.

d) Kontrollü kullanım testleri:

Bu test, normal veya hafif abartılı kullanım koşullarında uygulanabilir. Ancak, her iki durumda da maruziyet/uygulama koşulları, değerlendirme kontrollü ve standardize edilmiş olmalıdır.

e) Evde kullanım testleri: (kontROLSÜZ)

Bu tür testler, normal kullanım koşullarını sağlayan ürünler için uygulanmaktadır. Gönüllüler, farklı cilt tiplerine sahip olmak gibi bazı kişisel parametreler oluşturularak belirlenebilir. Testler, çok sayıda gönüllü ile yürütülür. Çalışmada ürünler evde kullanılmak üzere gönüllülere verilir ve bir süre sonra ürünle ilgili kişide ortaya çıkan subjektif etkileri yorumlamaları istenir. Ayrıca sonuçlar bir uzman tarafından da periyodik olarak değerlendirilir. Bu tür testler ürün etkinliğinin değerlendirilmesi ve testteki ürünün kabul edilebilirliğini tespit etmek amacıyla kullanılabilir.

Farklı Ürün Tiplerine Özgü Gereklilikler

MADDE 10- (1) Durulanan ürünlerin, normalde cilt üzerinde geçici etkileri olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı kimyasalların çok kısa bir temasla bile derinin stratum korneum tabakasına kuvvetli olarak bağlanabileceği unutulmamalıdır. Bunu değerlendirmek için tek

uygulama test sonucu veya kısa kullanım süreli testler yeterli olabilir. Bununla birlikte, tekrarlanan veya sık kullanıma bağlı maruziyetlerde (profesyoneller tarafından kullanılan, sürfaktan içeren ürünler gibi) ciltte uygulamalar arasında yeterli arınma zamanı olmayabileceğinden kümülatif etki söz konusu olabilir. Böyle durumlarda yeterli değerlendirmeyi yapabilmek için ürün ile tekrarlanan maruziyetin sağlanması önemli olup uzun süreli, sürekli veya tekrarlanan temas, cilt fonksiyonlarının bozulmasına neden oluyorsa yama testi teknikleri (tek veya tekrarlanan uygulamalı okluzif yama testi) kullanılarak formülasyonun cilt uyumluluğunun tespit edilmesi faydalı olabilir.

(2) Cilt bakımında kullanılan ve durulanmayan ürünlerin içeriğini oluşturan bileşenlerin ürünlerdeki konsantrasyonlarda ciltle uyumlu olması beklenmektedir. Ancak yüze uygulanacak ürünlerde, cilt uyumluluğunu göstermek için vücudun diğer bölgelerine uygulanan testlerden yararlanmak uygun olmayabilir. Çünkü sırta uygulanarak test edildiğinde herhangi bir reaksiyon oluşturmayan bir ürün, yüze uygulandığında yanma ve gerginlik gibi bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle vücuda uygulanan testlere ek olarak bu ürünlerin tekrarlanan uygulamalar şeklinde yüzde kullanılması ve sonucun ona göre değerlendirilmesi gerekmektedir.

(3) Saç bakım ürünleri, kalıcı perma, reaktif boyalar ve benzer ürünler cilt üzerine uygulanması hedeflenmeyen ürünler olmasına rağmen cilde temas edebilir. Bu tür ürünlerin uygulanmasında özel dikkat gerekmektedir.

Gönüllülerin Seçimi

MADDE 11- (1) Çalışmanın amacı ve etik gerekliliklerin şartlarını yerine getirmek amacıyla yeterli sayıda gönüllü çalışmaya dâhil edilmelidir.

(2) Gönüllüler dâhil edilme/hariç tutulma kriterlerine dayanılarak seçilmelidir.

(3) Gönüllüler; çalışmanın özellikleri, zamanlaması, zorlukları ve olası riskleri hakkında sözel ve yazılı olarak açıkça bilgilendirilmiş olmalı ve bunu takiben de yazılı olarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu vermelidirler.

(4) Çalışmaya dâhil edilme kriterleri: Çalışma öncesinde belirlenen cinsiyet, yaş, ırk ve genel sağlık durumu gibi kriterlere uygun olan gönüllüler, çalışma ile ilgili bilgileri içeren formda yazılanlar konusunda bilgilendirilip bu formda yazılanlara uyacaklarını yazılı olarak beyan ettikten sonra çalışmaya dahil edilirler.

(5) Çalışmalarda hariç tutulma kriterleri genellikle aşağıdakiler gibidir:

- a) Gebelik veya emzirme,
- b) Test bölgesinde leke, iz (dövme, skar, güneş yanığı vb.) gibi skorlamada sonucu etkileyebilecek durumların varlığı,
- c) Cildin reaksiyonunu etkileyebilecek herhangi bir ilaçlı tedavi altında olmak veya geçmişte böyle bir tedavi almış olmak,
- ç) Çalışma için özellikle gerekli görülmediği takdirde test edilecek bölgede iritasyon bulgularının varlığı,
- d) Çalışmayı etkileyebilecek aktif bir cilt hastalığının varlığı,
- e) Eş zamanlı olarak başka bir çalışmaya katılma,
- f) Çalışmalar arasında yeterli bekleme süresi olmaksızın yeni bir çalışmada yer alma.

- (6) Çalışmalardan çekilme kriterleri genellikle aşağıdakiler gibidir:
- Çalışma protokolüne uygun davranmamaları,
 - Çalışma sırasında hastalık, kaza veya çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir durum meydana gelmesi,
 - Çalışmaya katılmaktan vazgeçmeleri.

(7) Test edilecek ürünü kullanacak gruba uygun olarak cinsiyet, yaş ve cilt tipi seçiminde bulunulmalıdır.

Test Materyalleri

MADDE 12- (1) Her çalışmada laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası değişkenlerin yanında mevsimsel değişiklikleri de kontrol etmek için referans materyaller kullanılmalıdır.

(2) Ciddi cilt etkilerine neden olmamak amacıyla ürünlerin konsantrasyonları ürün tipi, test protokolü ve çalışmanın amacına göre ayarlanmalıdır. Herhangi bir dilüsyon maddesinin test koşullarında istenmeyen cilt etkilerine yol açmadığından emin olunmalıdır. Aksi takdirde tek başına test edilmesi gerekmektedir.

Test Yönteminin Değerlendirilmesi

MADDE 13- (1) Yama testinin değerlendirilmesi: Test maddesinin oklüzyon altında uygulanışından 30 dakika- 48 saat sonra test materyali açılmalı ve bunu takiben 30-60 dakika, 24 saat ve tercihen 48 saat sonra değerlendirme yapılmalıdır. (Yamanın kaldırılmasından sonra yama testi materyalinin oklüzif etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilen ve normal kabul edilmesi gereken kızarıklığın yanlılıkla reaksiyon olarak değerlendirilmemesi için ilk okumada 30 dakika beklenir).

(2) Herhangi bir test maddesi gönüllüde kabul edilemeyecek cevapların ortaya çıkmasına neden olursa, o gönüllüye çalışmanın geri kalanında tekrar uygulama yapılmamalıdır.

(3) Yama testinde cilt uyumluluğunun görsel değerlendirmesi için test bölgesindeki reaksiyonlar, test boyunca aynı deneyimli araştırmacı tarafından aynı ışık kaynakları altında gözlemlenmelidir (Ek 2).

(4) Cilt uyumluluğunun aletsel ölçümlerinde tüm değerlendirmeler, gerekli çevresel şartların oluşturulduğu mekânda yapılmalıdır (Örneğin: 22°C'nin altında, sabit bağıl nem oranı gibi).

(5) Cihazlar bilimsel kaynaklarda ve üretici talimatlarında tarif edildiği gibi kullanılmalı, kalibrasyonları düzenli olarak yapılmalıdır.

(6) Cilt uyumluluğunu göstermek için kullanılan testlerin yorumlanmasında, gönüllüler belirli aralıklarla görsel olarak uzman kişilerce değerlendirilmeli ve gönüllünün kendi tecrübesini değerlendirmek üzere anket uygulanmalıdır.

(7) Çalışmada gerektiğinde kullanılacak olan istatistiksel analiz türleri çalışma ile uyumlu olmalı ve protokolda tanımlanmalıdır.

Sonuç Raporu

MADDE 14- (1) Çalışmanın bitiminde Kuruma sunulacak sonuç raporu, aşağıdaki başlıkları içermeli ve yeterli derecede bilgi içermelidir.

a) Özet

- 1) Çalışmanın türü ve amacı
- 2) Gönüllü sayısı, dahil edilme/hariç tutulma kriterleri
- 3) Test materyalleri ve kullanılan prosedürler
- 4) Etkilerin değerlendirilmesi için işlemler

b) Sonuçlar

- 1) Çalışma süresince, çalışmadan çıkarılanlar da dahil olmak üzere çalışmaya başlayan ve tamamlayan gönüllü sayısı
- 2) Kullanılan referans materyal ve testteki verilerin sunumu
- 3) Varsa kullanılan istatistiksel işlemlerin tanımlanması ve gerekçelendirilmesi

c) Kararlar/Tavsiyeler

ç) Ekler

- 1) Çalışma protokolünün kopyası
- 2) Araştırmacıların tanımlanması
- 3) Çalışma bilgisi ve yazılı/imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Yürürlük

MADDE 15- (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 16- (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

EK-1

A. TEK UYGULAMALI AÇIK EPİKUTANÖZ TEST

Aletler:	Cam çubuklar, pamuklu çubuk veya selüloz kâğıt
Test bölgesi:	Ön kol içi
Uygulama sıklığı:	Tek (katı veya durulanmayan kremler veya yoğun akışkanlıktaki materyaller için) Sıvı materyaller için her 30 saniyede bir tekrarlanan uygulamalarla bölgenin materyale yeterli maruziyeti sağlanır.
Uygulamanın süresi:	30 dakika (15 - 60 dakika, çalışmanın amacına göre değişebilir)
Test maddesinin çıkartılması:	Yavaşça sıyırma
Değerlendirmenin zamanı:	İlk değerlendirme uygulamanın tamamlanmasından hemen sonra ve diğer değerlendirmeler de 24. ve 48. saatlerde yapılır ve kaydedilir. Bu süre tamamlanana kadar ilgili alanın yıkanmaması gerekmektedir.
Parametreler:	Eritem, ödem, pullanma, vezikül oluşumu ve gönüllünün belirteceği diğer olumsuz durumlar
Derecelendirme:	Yok, zayıf, orta, güçlü
Değerlendirme:	Tanımlanmış zaman periyodu sonunda etkinin gözlemlendiği kişi sayısı ve reaksiyon tipi
Aletler:	Cam çubuklar, pamuklu çubuk veya selüloz kâğıt
Test bölgesi:	Ön kol içi

B. TEKRARLANAN AÇIK EPİKÜTANÖZ TEST

Cihazlar:	Cam çubuklar, pamuk çubuk veya selüloz kâğıt
Test bölgesi:	Dirseğin iç yüzü
Uygulama sıklığı:	Günde iki kere
Numune miktarı:	0.1 ml
Uygulamanın süresi:	1 hafta
Test maddesinin çıkartılması:	Yavaşça sıyırma
Değerlendirmenin zamanı:	Her bir uygulamadan önce
Parametreler:	Eritem, ödem, pullanma, vezikülasyon ve gönüllünün belirteceği diğer olumsuz duyular
Derecelendirme:	Yok, zayıf, orta, güçlü
Değerlendirme:	Tanımlanmış sürede etkilenen gönüllü sayısı ve reaksiyon tipi

C. TEK UYGULAMA KAPALI EPIKÜTANÖZ TEST (YAMA TESTİ) (OKLUZYON/ SEMİ OKLUZYON ALTINDA)

Cihazlar:	Okluzif/Yarı-Okluzif
Test bölgesi:	Sırt, üst kol veya önkol
Uygulama sıklığı:	Bir kere
Numune miktarı:	0.07-0. 1ml
Uygulamanın süresi:	24 saat (ya da 30 dk. ile 48 saat arası herhangi bir zaman aralığı) materyal kapalı olarak bekletilir.
Test maddesinin çıkartılması:	Yavaşça sıyırma
Değerlendirmenin zamanı:	İlki test materyalinin uzaklaştırılmasından 30- 60 dakika sonra olmak üzere, 24. ve (tercihen) 48. saatlerde
Parametreler:	Eritem, ödem, vezikülasyon ve gönüllünün belirteceği diğer olumsuz duyumlar
Derecelendirme:	Yok, zayıf, orta, güçlü, çok güçlü
Değerlendirme:	Tanımlanmış sürede etkilenen gönüllü sayısı veya reaksiyon tipi

**D. TEKRARLANAN UYGULAMA İLE KAPALI EPİKUTANÖZ TEST (YAMA TESTİ)
(OKLUZYON VEYA YARI OKLUZYON ALTINDA)**

Cihazlar:	Okluzif/Yarı-Okluzif
Test bölgesi:	Üst kol veya önkol veya sırt
Uygulama sıklığı:	Günde bir kez
Numune miktarı:	Her uygulamada 0.1 ml
Uygulamanın süresi:	1. Gün: 24 saat 2. – 5. Gün: Günde 6 saat
Test materyalinin uzaklaştırılması:	Yavaşça sıyırma
Değerlendirmenin zamanı:	8. günde
Parametreler:	Eritem, ödem, pullanma, fissürler, vezikülasyon ve gönüllünün belirteceği diğer olumsuz duyular
Derecelendirme:	Yok, zayıf, orta, güçlü, çok güçlü
Değerlendirme:	Skor değerlerinin ortalaması

E. KONTROLLÜ KULLANIM TESTLERİ

Test tipi:	Tekrarlanan açık uygulamalardır. Ancak işlem laboratuvarında ya da gözlem altında uygulanır, hatta gerekli ise referans materyaller de kullanılabilir.
Örnekler:	El batırma testleri, cilt bakım ürünleri veya saç onarım ürünleri için saçlı derinin yarısına uygulanan testler
Cihazlar:	Ürün tipi ve uygulama durumuna bağlıdır.
Test sıklığı:	Normalde günde 1 veya 2 kez (gerekli ise, daha sık)
Numune miktarı:	Ürün tipi ve uygulama durumuna bağlıdır.
Uygulama süresi:	1-3 hafta
Parametreler:	Objektif ve sübjektif parametrelerin değerlendirilmesi (Eritem, çatlaklar, renk düzensizlikleri, yanma, batma hissi vb.) Referans materyallerin etkilerinin kıyaslanması Enstrümental okumalar yapmak için seçenekler (transepidermal su kaybı, spektroskopik ölçümler vb.)

F. EVDE KULLANIM TESTLERİ (KONTROLSÜZ)

Test tipi:	Hedeflenen koşullarda ürün kullanımı, evde
Gönüllü sayısı:	50 ya da daha fazla
Gönüllülerin seçimi:	Cilt tipi, yaş, cinsiyet, vb. (test ürünü için hedef kullanıcı kitlesine bağlı olarak)
Test bölgesi:	Kullanımda hedeflenen bölgede
Uygulama sıklığı:	Kullanımda hedeflenen sıklıkta
Uygulama süresi:	Ürüne yeterli sayıda maruziyeti sağlamak için 4-6 hafta (Gönüllü tarafından günlük olarak kullanım sıklığı ve zamanı kaydedilmelidir.)
Parametreler:	Uygulamadan sonra istenmeyen etkinin başlama süresi, varsa reaksiyon sıklığı, Reaksiyonun tipi; sayı, süre ve reaksiyon yoğunluğunun değerlendirilmesi, bilinen materyallerin etkileriyle cevap tipinin kıyaslanması Objektif ölçümler

EK-2

SKORLAMA TABLOSU

ERİTEM

0	-	Eritem bulgusu yok
0.5	+/-	Çok az ya da şüpheli eritem
1	+	Hafif kızarıklık, benekli ve dağınık
2	++	Orta, homojen kızarıklık
3	+++	Güçlü homojen kızarıklık
4	++++	Çok güçlü yanma hisli kızarıklık

KURULUK

0	Kuruluk bulgusu yok
0.5	Pullanmadan kuruluk, düzgün ve gergin görünüm
1	İyi/Hafif Pullanma
2	Orta Pullanma
3	Geniş çatlaklı ciddi pullanma

ÖDEM

-	Ödem yok
+	Ödem var