

Gebelik ve Saç Boyaları

Oluş API* Orhan ÜNAL*, Cihat ŞEN**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Perinatoloji Bilim Dalı**

Gebelikte saç boyası kullanımının güvenilirliği yönündeki endişe günümüzde henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca insanın değişen çevre ile etkileşimi konusundaki yeni bilgilere ulaşması bu konuda mutlak verilere ulaşılmasının da çok kolay olmayacağını düşündürmektedir. Plasentanın anne kanındaki birçok maddenin fetüse geçişini sağlayan geçirgen bir organ olduğu bilindiği için gebelikte kullanılan saç boyalarının fetüse ne oranla geçtiği ve yol açabileceği etkiler birçok hayvan ve insan çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmalar ile saç boyalarının olası teratojen, mutajen ve karsinojen potansiyelleri ortaya çıkarılmaya uğraşmıştır. DeSerres'in 1976 yılında günlük hayatta karşılaşılan çoğu maddenin aslında mutajenik potansiyeli olduğunu ortaya koymasının ardından saç boyalarının güvenilirliği in vitro çalışmalarda test edilmiş ve bakteri ile memeli hücre kültürlerinde mutajenik aktivite gösterildiği (1). 1975 yılında Ames ve arkadaşları bazı saç boyalarının Salmonella typhimurium mutant Ta 1538 suşunda mutajenik etki gösterdiğini bulmuşlardır (2). Venitt ve ark., Kirkland ve Venitt ile Benedict 1975 ve 1976 yıllarında yaptıkları çalışmalarda ise saç boyalarına maruz bıraktıkları memeli hücre kültürlerinde kromozom ve kromatid aberasyonları oluştuğunu bildirmişlerdir (3,4,5). Palmer ve ark. 1976 yılında değişik tipte birçok saç boyasının L5178Y fare lenfoma hücrelerinin thymidin kinaz lokusunda mutajenik olarak aktif olduğunu bulmuşlardır (6).

1977 yılında Burnett ve ark. saç boyalarının gen mutasyonlarına yol açmadaki riskini belirleyebilmek amacıyla dominant lethal mutajenite çalışması yapmışlardır (7). Dominant lethal testte amaç, nonviabl zigotlara ve pre- ve postimplantasyon kayıplarına yol açacak kromozomal hasarları tespit etmektir. Bu çalışmada in vitro testlerle mutajenik olarak aktif olduğu ortaya konmuş saç boyalarının in vivo etkileri araştırılmıştır. Ames'in in vivo mutajenik aktif olduğunu gösterdiği 11 saç boyası kimyasal maddesi (Tablo 1) Charles River CD tipi erkek sıçanlara 8 hafta boyunca haftada 3 kez olmak

Tablo 1. Dominant Lethal Mutajenisite Çalışmasında Test Edilen Saç Boyası Kimyasalları (7)

Test edilen saç boyası kimyasalları
2-Nitro- p-phenylenediamine
4-Nitro-o- phenylenediamine
o- phenylenediamine
m- phenylenediamine
2,4-Diaminoanisole sulfate*
2-Amino-4-nitrophenol**
2-Amino-5-nitrophenol**
4-Amino-2-nitrophenol*
p-phenylenediamine
p-Toluenediamine sülfat
2,5-Diaminoanisole sülfat

*: Kullanımı FDA onayı(1993) ile olası karsinojenite nedeni ile kısıtlanmıştır

**: Kullanımı yeni izomerlerin oluşturulmasıyla azalmıştır.

üzere 20 mg/kg dozuyla intraperitoneal olarak verilmiştir (3,7). Ardından 2 hafta içinde dişi sıçanlarla çiftleşmeleri sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan bu doz, insanda ayda 1 kez topikal olarak kullanılan 2 g (40 mg/kg) saç boyası dozunun yanında abartılı denecek şekilde yüksek kalmaktadır. Ancak, sıçanlarda bu yüksek dozda bile dominant lethal etkiyi gösterecek postimplantasyon fetal kayıpta bir artış izlenmemiştir.

1978 yılında DiNardo ve ark. yaptıkları çalışmada 5 oksidatif saç boyasını (4,4'-diaminodiphenylene sülfat, N'-(2-hidroxyethyl)-4-nitro-O-phenylenediamine, N,N-dimethyl-p-phenylenediamine, 2,3-dihydroxynaphtelene ve resorcinol) teratojen potansiyelleri açısından değerlendirmişlerdir (8). Boyalar Sprague-Dawley tipi gebe sıçanlara oral yolla 12,5-500 mg/kg dozlarında gebeliğin 6.-15. günleri arasında verilmiş; hiçbir toksisite bulgusuna rastlanılmamıştır. Yalnız 4,4'-diaminodiphenylene sülfat, N'-(2-hidroxyethyl)-4-nitro-O-phenylenediamine, 2,3-dihydroxynaphtelene yüksek dozda verildiğinde maternal kilo alımında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ancak, saç boyası verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fetal dış yapılarda, visceral veya iskelet sistemine ait anomalilerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca, Picciano ve ark. 1983 ve 1984 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, 4-chlororesorcinol,m-phenylenediamine,pyrogallol, 6-chloro-4-nitro-2-aminofenol,o-chloro-paraphenylenediamine ve N-phenyl-paraphenylenedi-

Tablo 2. Saç boyalarının tiplerine göre içerdiği kimyasal maddeler

SAÇ BOYASI TİPİ	İÇERDİĞİ KİMYASAL MADDELER
Yarı-kalıcı saç boyası	Oleik asid, Benzyl alkol, Ethanolamine, Oleamide DEA, Hexadimethrine Chloride, Isobutane, Pentasodium Pentetate, Butane, Propane, p-phenylenediamine*, p-aminophenol, 2-methyl-5-hydroxyethylaminophenol, Resorcinol, Phenyl Methyl pyrazolone, 4-Amino-2-Hydroxytoluene, m-Aminophenol, 2,4-Diaminophenoxyethanol, p-Methylaminophenol sulfate, o-Aminophenol, Toluene-2,5-Diamine
Kalıcı (İnorganik) saç boyası	Cetearyl alkol, Ammonium Hydroxide, Oleic Asid, Propylene Glycol, Isobutyl Paraben, Sodium Chloride, Quaternium-15, Sodium Sulphite, Trisodium HEDTA, p-Phenylenediamine*, p-Aminophenol, 1-Naphtol, Resorcinol*, 2-Amino-4-Hydroxyethylaminoanisole Sulphate, 4-Amino-2-Hydroxytoluene, Hexadimethrine chloride, Pentasodium Pentate.
Organik (Bitkisel) saç boyası	Oleik asid, Propylene glycol, Ethanolamine, Sodium Sulphite, Tetrasodium EDTA, Paraphenylenediamine*, 4-chlororesorcinol*, 2-Amino-4 Hydroxyethylaminoanisole Sulphate, N-Phenyl-p-phenylenediamine Sulphate, 4-Amino-Hydroxytoluene, M-Aminophenol, 2-Methyl Resorcinol, HC Red 3, HC Yellow 2, p-aminophenol.

*: Teratojen potansiyellerinin olmadığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (7-10).

amine kimyasallarını teratolojik açıdan değerlendirmişler ve herhangi embriyotoksik/fetal toksik etki tespit etmemişlerdir (9,10).

Saç boyası endüstrisi de 1970'li yıllarda ürün güvenliği konusunda birtakım çalışmalar yapmıştır. Kinkel ve Holzmänn (1973), Wernick et al. (1975) ve Burnett et al. (1976) yaptıkları çalışmalarda saç boyalarını sıçanlara 2 yıl, tavşanlara 90 gün süresince topikal olarak ve köpeklere diet yoluyla 2 yıl boyunca uyguladıklarında karsinogenezde dahil olmak üzere toksisite yönünde hiçbir kanıta ulaşmamışlardır (11,12,13).

Bahsedilen tüm bu çalışmalarda test edilen maddeler daha çok oksidatif kalıcı saç boyalarında kullanılan ürünler olup; çok az bir bölümü yarı-kalıcı saç boyalarında kullanılmaktadırlar. Saç boyaları geçici, yarı-kalıcı ve kalıcı boyalar olmak üzere 3 tipe ayrılabilir. Bu ayırım renklendirici molekülün saç kütikiline çökmesi veya kalıcı boyalarda olduğu gibi kortekse penetre olma özelliğine göre yapılmaktadır (14). Ayrıca kalın ve ince telli olmak üzere değişik saç tiplerinin farklı saç boyası ürünlerine karşı afiniteleri de farklıdır.

Ammonium, Potasyum, Sodium Persülfat ise saç rengi açıcılarında ve saç boyalarında kullanılan, okside edici inorganik tuzlardır. Ammonium Persülfat'ın sıçanlarda topikal kullanımını takiben karsinogeneze rastlanmamış; ayrıca tavşanlarda kromozom aberasyon testi negatif olarak bulunmuştur. Ammonium Persülfat her ne kadar allerjik dermatit, kontakt ürtiker, rinit, astım ve senkop gibi reaksiyonlara yol açan bir allerjen olsa da Ammonium, Potasyum ve Sodium Persülfat karışımının allerjik reaksiyonlara yol açmadığı gösterilmiştir (15). 2001 yılında Amerikan Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Ammonium, Potasyum ve

Sodium Persülfat'ın saç boyalarında okside edici ajanlar olarak, kısa süreli ve iyi bir saç durulaması eşliğinde kullanımının güvenli olduğunu bildirmiştir (15).

Benzyl Alkol saç boyalarında, Benzoik Asid ve Sodium Benzoat saç rengi açıcılarında sıklıkla kullanılan kimyasal maddelerdir. In vitro testlerde mutajenik olarak aktif oldukları gösterilmiş olsa da Benzyl Alkol ile ilgili teratojen bir etki gözlenmezken, Benzoik Asid'in teratojen etkileri 600 mg/kg gibi yüksek dozlarda ve Sodium Benzoat'ın da en yüksek dozlara çıkıldığı zaman istatistiksel bir öneme kavuşmuştur (16).

Saç boyalarının teratojenik potansiyelini araştıran çalışmaların 1970'li yıllarda gerçekleştirildiği ve belirtilen yıldan sonra hiçbir boyanın içindeki hiçbir kimyasal maddenin teratojenik potansiyeli hayvan çalışmaları ile araştırılmadığı görülmektedir. Bu konunun aydınlanması amacıyla, saç boyalarına en çok maruz kalan meslek grubu olan bayan kuaförlerin reproduktif sonuçları izlenerek sorulara yanıt bulunmaya çalışılmıştır.

2002 yılında Rylander ve ark. İsveç'deki 3706 bayan kuaförünü 25 yıl boyunca (1973-1994) takip ederek doğurdukları 6960 bebeği, 3462 kadın ve dünyaya gelen 6629 bebekle karşılaştırmışlardır (17). Bayan kuaförlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha çok SGA (small for gestational age) bebek doğurduğunu bulmuşlardır (OR:1.5, p=0.004). Bu çalışmada kullanılan SGA terimi, 1985-1989 yılları arasında İsveç'teki doğum kayıtları incelenerek gebelik haftasına göre doğum kilo-larının bildirildiği standart tabloya göre tanımlanmış olup intrauterin gelişme kısıtlılığı gösteren fetüsleri tarif etmek amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca, gruplar arası düşük doğum tartılı yenidoğanlar

(<2500 gr) ve preterm doğum oranları (<37 hafta) da karşılaştırılmıştır. Gruplar arası preterm doğum oranları açısından bir fark gözlenmezken, kuaförler grubunda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (%4.5 vs. %4.1, OR:1.2, %95 güven aralığı: 1.0-1.05, $p>0.05$). Kuaförlerin bebeklerinde majör malformasyonların daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur (%2.8 vs. %2.1, OR:1.3, $p=0.01$). Ancak, vaka grubuna spesifik herhangi bir majör anomali tespit edilmemiştir. Ayrıca daha sık perma yapan ve saç spreyi kullanan grupta SGA bebek doğurma riskinin daha fazla arttığı görülmüşse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Saç boyaları ile ilgili ilk zamanlarda teratojenite ve lethal mutajenite yönünde olan endişe yapılan hayvan çalışmaları ile giderilmeye çalışılmış olsa da yapılan birçok epidemiyolojik çalışma çocukluk çağı tümörleri ile N-nitroso içeren maddelere (NOC) maruz kalma arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır (18-25). N-nitroso içeren maddeler (NOC), nitrosamidler ve nitrosaminler olmak üzere 2 sınıfta incelenebilir. Bu maddelere maruziyet ekzojen olarak (sigara dumanı ve yiyecek yoluyla) veya NOC prekürsörlerinin (nitratlar, nitritler, aminler ve amidler) endojen oluşumu ile oluşabilir. Nitrosamidler, stabil maddeler olmayıp, enzimatik aktivasyona ihtiyaç duymazlar; bu nedenle de yalnızca uygulandıkları bölgede tümör oluşturma potansiyeline sahiptirler. Rodent çalışmalarında, potent transplasental nörokarsinojenler oldukları gösterilmiştir (26). Saç boyalarının da içeriğini oluşturan Nitrosaminler ise bioaktivasyona ihtiyaç duyarlar; bu nedenle de uygulandıkları bölge dışında da tümör oluşumunu tetikleyebilirler. Saç boyalarının in vitro mutajenik ve in vivo karsinojenik özellikleri gösterilmiştir (27,28). Boya tipine bağlı olmak üzere, ayrıca ammonia bazlı solüsyonlar, hidrojen peroksit ve kurşun asetat içerebilirler.

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı olarak çalışan International Agency for Research on Cancer (IARC), bu maddelerin karsinojenitesiyle ilgili değerlendirmesini yaparak, sonuçlarını yayınlamıştır (29). Bu maddelerin çoğunun hayvan çalışmalarında karsinojenik oldukları bulunmuşsa da, insanlarda karsinojenik potansiyelleri açısından yeterli kanıt bulunmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir (29,30). Saç boyaları ve karsinogenez arasındaki ilişki Amerikan kadınlarının %20-40'ının saç boyası kullanıcısı olduğunun ortaya çıkmasının ardından daha geniş serilerde araştırılmaya başlanmıştır. Saç boyası formülasyonları da zaman içerisinde bazı maddelerin çıkartılıp, yenilerinin eklenmesiyle değişikliğe uğramıştır. Daha iyi renk spektrumu sağlayan izomerlerini geliştirilmesiyle, 2-amino-4-nitrofenol ve 2-amino-5-nitrofenol kullanımı azalmıştır.

Saç boyalarının içeriğindeki en belirgin değişiklik, FDA onayı ile de kalıcı boyalarda kullanılan 2,4-diaminoanisoole (1976-77) ve 2,4-diaminotoluene (1970-71) ile yarı-kalıcı boyalarda kullanılan HC Blue No.1 (1985) ve 4-amino-2-nitrofenol (erken 1980'ler) kimyasallarının kaldırılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu değişiklikteki ana sebep, IARC'nin bu kimyasalların insanlarda olası karsinojenik etkileri olabileceğini bildirmesi olmuştur (29). Epidemiyolojik çalışmalar saç boyası kullanımı ile yetişkin kanserleri arasında belirgin bir ilişki kurmayı başaramamıştır (30-33). Hayvan çalışmaları NOC'ların direkt olarak maruz kalan erişkine göre fetüste nörojenik tümör gelişimi için daha potent transplasental karsinojen ajanlar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle de maternal saç boyası kullanımı ile çocukluk çağı tümörleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyma amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.

1987 yılında, çocukluk çağındaki kansere bağlı ölümler arasında başı çeken nöroblastom'un risk faktörlerini aydınlatmak üzere yapılan bir çalışmada 104 nöroblastom hastası kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (34). Bu çalışmada, maternal saç boyası kullanımının nöroblastom gelişim riskini 3 kat artırdığı ortaya çıkmıştır (OR=3.0, %95 güven aralığı:1.64-5.48, $p=0.02$). Ancak bu çalışmada, kullanılan ürünün özelliği, kullanım sıklığı, kullanım zamanı hakkında bilgi toplanmamıştır. Ayrıca retrospektif bir çalışma olup, annelere sorular telefon aracılığıyla yöneltilerek geçmişe yönelik sorgulama yapılmıştır. Bu nedenlerle, çalışmanın sonuçlarının daha geniş olgu sayısı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

2002 yılında Holly ve ark. yaptığı çalışmada 540 çocukluk çağı beyin tümörü gelişen (<20 yaş) hasta ile 801 kontrol grubunun annelerini retrospektif olarak sorgulamışlardır (35). Bu çalışma sonucunda, gebelikten 1 ay önce ve değişik dönemlerinde (1., 2., 3. trimester)saç boyası kullanımı ile beyin tümörleri arasında bir ilişki ortaya konamamıştır. Benzer şekilde, 2001 yılında Cordier ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada, anne-babanın meslek grubu ile çocukluk çağı beyin tümörleri arasındaki ilişkinin varlığı araştırmışlardır (36). Çalışma popülasyonunu International Agency for Research on Cancer desteğiyle toplam 7 ülkeden 1218 vaka, 2223 kontrol oluşturmuştur. Çocuklarda oluşan beyin tümörleri ile anne-babanın son 5 yıldır sürdürdüğü meslek grubu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış; annenin saç kuaförü olması ile çocukluk çağı beyin tümörü gelişmesi arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Wilms' tümörü (nefroblastom) 15 yaş altında çocukları etkileyen 1/10,000 sıklığında görülen bir çocukluk çağı tümörüdür. Birçok epidemiyolojik çalışma annenin sigara, kahve, oral kontraseptifler

ve saç boyaları gibi bazı maddelere maruz kalmasının bebekte Wilms' tümörü gelişme riskini arttırdığını göstermiştir (37,38). 1987 yılında Bunin ve ark. yaptıkları çalışmada Wilms' tümörü için gestasyonel risk faktörlerini belirlemeye çalışmışlardır (39). 88 vaka, kontrol grubu ile karşılaştırılmış, index bebeğin doğumundan önceki 1 yıl içerisinde maternal saç boyası kullanımının riski arttırdığı bulunmuştur (OR:3.6, %95 güven aralığı: 1.4-10.2, p=0.003). Ayrıca saç boyası kullanımının özellikle 2 yaşın altında teşhis edilen vakalarda riski arttırdığı bulunmuştur (OR:15, p=0.001). Bu çalışmada kabul edilen maruz kalma süresi, hem gebeliği hem de gebelikten önceki 3 ayı kapsamaktadır. Bu çalışmanın ardından 1993 yılında Olshan ve ark. da Wilms' tümörü için risk faktörlerini bulmaya çalışmışlardır (40). Bu çalışmada, 200 olgu ile 233 kontrol grubu anneleri retrospektif olarak risk faktörleri açısından sorgulanmış; Wilms' tümörü ile ilgili olarak daha önce öne sürülen hiçbir risk faktörü ile ilişki kurulamamış olup maternal saç boyası kullanımının Wilms' tümörü gelişme riskini arttırmadığı görülmüştür.

SONUÇ

Saç boyalarının içerdiği kimyasal maddelerin erişkinde mutajenite ve karsinogenez yönünde oluşturabileceği etkiler ve fetüse geçişi ile çocukluk çağına kadar uzanabilecek etkileri birçok araştırmacı için çalışma konusu olmuştur. Bu kimyasalların çoğunun in vitro olarak mutajenik oldukları bilinse de in vivo, fetal ve çocukluk çağında yaratabilecekleri mutajenik etkiler net olarak gösterilememiştir. Bu maddelerin teratojen etkilerinin çok yüksek dozlarda ortaya çıktığı muhtemel gibi görünse de gebelik öncesindeki maruz kalışın da germ hücreleri üzerinde mutajenik etkiler yaratabildiği bilinmelidir. Ayrıca, gebelik sırasında transplasental olarak geçmeleri ile fetüste yaratabilecekleri karsinojen etkiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Gebelikte saç boyası kullanımının güvenilirliği ile ilgili kesin bilgiler ancak çok sayıda olgu içeren, prospektif randomize, vaka-kontrollü çalışmalar ile mümkün olacaktır. Bu nedenle, şimdilik elimizde olan bilgiler ışığında, gebelere saç boyası kullanımının etkilerinin pek güvenilirlik arz etmediği yönünde fikir bildirmek, saç boyasının hangi trimesterde kullanımının daha güvenli olduğunun bilinmediğini bildirmek akılcı bir yaklaşım gibi gözükmektedir. Ayrıca kuaförlerce daha kalıcı ve doğal olduğu belirtilen organik veya bitkisel saç boyalarının, diğer kalıcı veya organik boyalardan tek farkı amonyak içermemesidir. Ammonium tuzlarının olumsuz mutajenik aktiviteye sahip olmadığına daha önceden değinilmiştir.

Sonuç olarak, kullanılan saç boyasının tipi ne

olursa olsun (kalıcı, yarı-kalıcı veya bitkisel), mutajenik ve karsinojenik potansiyellerinin net olarak bilinmediği kimyasal maddeler içermektedirler. Saç boyalarının, saçlara hoş bir görünüm kazandırma- ları gerçeğinin yanında fetüse transplasental yolla geçerek olası teratojenik etkiler ile çocukluk çağına kadar uzanabilecek karsinojenik etkiler oluşturabilecekleri bilinmelidir. Bu nedenle, olası teratojenik ve karsinojenik etkileri tam olarak aydınlatılınca- ya değin gebe kadınlara saç boyası kullanımının pek güvenli olmadığı yönünde görüş bildirmek mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. DeSerres FJ. The utility of short term tests for mutagenicity. *Mutat Res* 1976; 38:1-2.
2. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: Identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72(No.6):2423-2427.
3. Venitt S, Searle CE, Harnden DG, Gyde OHB. Carcinogenicity and mutagenicity test on some hair colourants and constituents. *Nature(London)* 1975; 225:506-507.
4. Kirkland DJ, Venitt S. Cytotoxicity of hair colourant constituents: Chromosome damage induced by two nitro-phenylenediamines in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1976; 40:47-56.
5. Benedict WF. Morphologic transformation and chromosome aberrations produced by two hair dye components. *Nature (Lond.)* 1976; 260:368-369.
6. Palmer K, DeNunzio A, Green S. The mutagenic assay of some hair dye components using the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells. Presented at the 15th Annual meeting of the Society of Toxicology, Atlanta, Georgia, March 15, 1976.
7. Burnett C, Loehr R, Corbett J. Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol and Environ Health* 1977; 2:657-662.
8. DiNardo JC, Picciano JC, Schnetzing RW, Morris WE, Wolf BA. Teratologic assessment of five oxidative hair dyes in the rat. *Toxicol and App Pharmacol* 1985; 78:163-166.
9. Picciano JC, DiNardo JC, Schnetzing RW, Morris WE, Wolf BA. Teratological assessment of 4-methyl-N-ethylaminophenol sulphate. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7(4):397-405.
10. Picciano JC, Schnetzing RW, Morris WE, Wolf BA, Rodwell DE. Evaluation of the teratogenic potential of the oxidative dye N-phenyl-para-phenylenediamine. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7(2):1677-176.
11. Kinkel HJ, Holzman S. Study of long term percutaneous toxicity and carcinogenicity of hair dyes (oxidizing dyes) in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1973; 11:641-648.
12. Wernick T, Lanman B, Fraux JL. Chronic toxicity teratologic, and reproduction studies with hair dyes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 32:450-460.
13. Burnett CM, Goldenthal EI, Harris SB, Wazeter FX, Strausburg J, Kapp R, Voelker R. Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1976; 1: 1027-1040.
14. O'Donoghue MN. Hair cosmetics. *Dermatol Clin* 1978; 5(3):619-626.
15. Pang S, Fiume MZ. Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium. *Int J Toxicol* 2001; 20(3):7-21.
16. Bindu N. Final Report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *Int J Toxicol* 2001; 20(3):23-50.
17. Rylander L, Axmon A, toren K, Albin M. Reproductive outcome among female hairdressers. *Occup Environ Med* 2002; 59:517-522.

18. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1994; 3:197-204.
19. Cordier S, Iglesias M-J, Le Goaster C, Guyot M-M, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *International Journal of Cancer* 1994; 59:776-782.
20. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in the New South Wales children. *International Journal of Cancer* 1994; 56:6-10.
21. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. *International Journal of Cancer* 1994; 56:11-15.
22. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Research* 1982; 42:5240-5245.
23. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Holly EA, Lijinsky W. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1996; 5:559-605.
24. Kujiten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Research* 1990; 50:2608-2612.
25. Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *American Journal of Epidemiology* 1979; 109:309-319.
26. Kleihues P, Lantos PL, Magee PN. Chemical carcinogenesis in the nervous system. *International Review of Experimental Pathology* 1976; 15:153-232.
27. Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/ mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research* 1975; 31:347-363.
28. Sontag JM. Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. *Journal of the Natl Cancer Inst* 1981; 66:591-602.
29. International Agency for Research on Cancer. Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines. Lyon: International Agency for Research On Cancer, 1993.
30. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *European Journal of Cancer Prevention* 1995; 4:31-43.
31. Holly EA, Lele C, Bracci PM. Hair-color products and risk for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *American Journal of Public Health* 1998; 88:1767-1773.
32. Stavray KM, Clarke EA, Donner A. A case-control study of hair-dye use and cancers of various sites. *British Journal of Cancer* 1981; 43:236-239.
33. Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri MM, Calle EE, Myers DG, Heath CW Jr. Hair dye use and risk of fatal cancers in US women. *Journal of the Natl Cancer Inst* 1994; 86:210-215.
34. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78:797-804.
35. Holly EA, Bracci PM, Hong M, Mueller BA, Preston-Martin S. West Coast study of childhood brain tumors and maternal use of hair-colouring products. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2002; 16:226-235.
36. Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S, Little J, Mueller B, Holly E et al. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes and Control* 2001; 12:865-874.
37. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:1039-41.
38. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindstern J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 1:1350-2.
39. Bunin GR, Kramer S, Marrero O, Meadows AT. Gestational risk factors for Wilms'tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1987; 47:2972-2977.
40. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, Grufferman S, Pendergrass T, Robison LL, et al. Risk factors of Wilms tumor. *Cancer* 1993; 72: 938-944.