

**SAÇ BOYALARININ GEBELİK ÜZERİNDEKİ TERATOJENİK POTANSİYELİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

**Tıp Fakültesi
Gaziantep Üniversitesi**

**Dr. Aziz BATI
Mayıs 2005**

ÖZ

SAÇ BOYALARININ GEBELİK ÜZERİNDEKİ TERATOJENİK POTANSİYELİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aziz BATI

Uzmanlık tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARACA

Mayıs 2005, 35 sayfa

Amaç saç boyası katkı maddelerinden olan 2A5NP ve 2NPPD'nin gebe sıçanlara subkutan verilerek doğan fetüsleri, kontrol grubu fetüslere göre histopatolojik olarak araştırmaktır.

Biz bu amaçla oksidatif saç boyları olan 2A5NP ve 2NPPD teratolojik potansiyel açısından değerlendirmek için, Kasım 2004 ve Mart 2005 tarihleri arasında; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında, 10 adet sıçana 2A5NP(Grup 1), 10 adet sıçana 2NPPD(Grup2), 6 adet sıçana kontrol grup olarak SF uygulandı (Grup3). Toplam 26 sıçan üzerinde çalışıldı.

Bu boyalar gebeliğin 7 ve 15. gestasyonel günleri arasında 2NPD 150 mg/kg/gün, 2A5NP 100 mg/kg/gün subkutan olarak uygulandı. Tedavi sırasında hiçbir toksisite bulgusu izlenmedi. Boya uygulanan ve kontrol grubu arasında fetal eksternal ve iskelet anomalisi gözlenmedi.

2NPD ve 2A5NP uygulanan gruplarda akciğer, plasenta ve beyinde ödem anlamlı tespit edildi ($p<0,05$). Kontrol grupta anlamlı bir ödem bulgusu tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre, 2A5NP uygulanan grupta akciğerde hiperemi, ödem ve hiperemi+ödem istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$). Plasentada ödem anlamlı olarak tespit edildi ($p<0,05$).

2NPD ve 2A5NP kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında beyin ödemi 2NPD uygulanan grupta daha yüksek düzeydeydi ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$).

Kontrol grubuna göre, 2NPD uygulanan grupta akciğerde hiperemi ve ödem, beyin ve plasentada ödem istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$).

Her üç grupta da karaciğer ve kalpte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Araştırmamız sonucunda edindiğimiz bulgulara göre bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Saç boyası, Teratoloji.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE POTENTIAL TERATOGENIC EFFECTS OF HAIR DYES ON PREGNANT RATS

Dr. Aziz BATI

Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Supervisor: Mehmet KARACA, MD. Assist Prof.

May 2005, 35 pages

The aim of the study is to compare the teratogenic potential and histopathological effects of hair dye additives 2A5NP and 2NPD on babies of pregnant rats that have been administered these additives subcutaneously with controls.

The study included 26 rats consisting of, 10 rats that have been administered 2A5NP (group 1), 10 have received 2NPD (group 2) and 6 control rats have received saline (group 3) between November 2004 and March 2005 at Gaziantep University, Medical School, Department of Physiology.

2NPPD (150 mg/kg/day) and 2A5NP (100 mg/kg/day) were given subcutaneously between the 7th and 15th gestational days. No sign of toxicity was observed during the treatment. There was no gross abnormality in both the additive applied and the control groups.

There were statistically significant edema in the lung, placenta, and brain tissues in group 1 and 2 ($p < 0.05$). There was no statistically significant finding of edema in the control group ($p > 0.05$).

There were statistically significant lung hyperemia, edema and hyperemia + edema in the 2A5NP group when compared with the control group ($p < 0.05$). Also the edema in the placenta was significant ($p < 0.05$).

Comparison of 2NPD and 2A5NP groups revealed higher occurrence of brain edema in the 2NPD group in a statistically significant manner ($p < 0.05$).

Also there were more hyperemia and edema in the lung, edema of the placenta and edema of the brain in the 2NPD group when compared with the control in a statistically significant manner ($p < 0.05$).

The results of our study denote the need for further studies in this subject.

Key Words : Grosses, Hair Dyes, Teratology.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen ve bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet GÖÇMEN'e, Doç. Dr. Özcan BALAT'a, Doç. Dr. A. İrfan KUTLAR'a, Doç. Dr. Ö. Necip KEPKEP ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARACA'ya sonsuz saygı, minnet ve şükranlarımı sunar; bizleri yetiştirmek için büyük emek harcıyıp, sabır gösteren, meslek ahlakı eğitiminde gösterdikleri yakın ilgi ve desteklerinden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmaların hazırlanmasında önemli katkıları olan Tıp Fakültesi Fizioloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cahit BAĞCI ve Ar. Gör. Dr. Tuğba BİLGİÇ, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Prof. Dr. Kemal BAKIR ve Ar. Gör. Dr. Hale DENİZ'e teşekkür ederim.

Dr. Aziz BATI
Gaziantep 2005

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO.....	viii
ŞEKİL.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Saç Boyalarının Kategorileri ve Kimyası.....	4
2.2. Saç Boyalarının Güvenlik Özellikleri.....	6
3. TERATOLOJİ.....	10
3.1. Tanım.....	10
3.2. Klasifikasyon.....	11
3.3. Konjenital Defektlerde Terminoloji.....	12
3.4. Konjenital Anomalilerde Etkenler ve Teratojenik Etkiyi Etkileyen Faktörler.....	13
3.5. Teratogenez Mekanizmaları ve Gelişim Evreleri.....	14
4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	20
6. BULGULAR.....	21
7. TARTIŞMA.....	24
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	31
9. KAYNAKLAR.....	32

KISALTMALAR

AM	: Ames testi
CTT	: Cell transformation test
DDP	: Diamino difenilen sülfat
DHN	: Dihidroksinaftalen
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IARC	: International agency for research on cancer
MLA	: Mouse lenfoma assay
MTD	: Maksimum tolere edilebilir doz
NAT	: N-Acetiltransferaz
NNDPD	: N,N-Diamino-p-fenilendiamin
NT	: Not tested
N ₂ H ₄ NDP	: N'-(2-hidroksietil)-4-nitro-O-fenilendiamin
PPD	: Parafenilendiamin
PTD	: Para-toluendiamin
SA	: Salmonella assay
SGA	: Intrauterin gelişme kısıtlılığı
ST	: Salmonella testi
2A5NP	: 2-Amino-5-Nitrophenol
2NPPD	: 2-Nitro-p-fenilendiamin

TABLO LİSTESİ

Tablo I : Memeli hücrelerindeki in vitro mutajenite testlerinin sonuçları.....	8
Tablo II : Doğumsal anomali ve gelişme bozukluklarının nedenleri.....	16
Tablo III : Teratojen ajanlara maruz kalan haftalar ile ortaya çıkabilecek anomaliiler arasındaki ilişki.....	18
Tablo IV : 2A5NP, 2NPPD ve kontrol grubunun histopatolojik bulguları.....	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil I : Oksidatif saç boya katkı maddelerinin kimyasal formülasyonu.....5

GİRİŞ VE AMAÇ

Saç boyalarının kullanımı en az 4000 yıl öncesine dek izlenmiştir. Örneğin Mısır mumyalarının saçlarının kına ile boyalı olduğu bildirilmiştir. Roma imparatorluğunun zamanında ağaran saçları koyulaştırmak için kurşun taraklar sirkeye batırıldıktan sonra rutin olarak kullanılmıştır. Günümüzde milyonlarca tüketici saç boyalarını kullanmaktadır. Dış görünüşünü düzeltmeye yönelik iç güdüsel insan arzuları göz önüne alındığında bu ürünler yaşam kalitemizde önemli pozitif rol oynamaktadırlar. Saç renklendirici ürünlerle insanların temasının kapsamı ve sıklığı düşünüldüğünde içeriklerinin güvenli olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (1).

Teratoloji, insanlığın zihnini meşgul eden en eski ve aynı zamanda da en yeni konulardan biridir. İlk zamanlarda yıldızların insan ve hayvanlarda ortaya çıkan deformiteler üzerine etkisini araştırmak şeklinde başlayan bu konu, günümüzde daha modern bir yaklaşımla bu belirtilerin anlaşılması ve kontrolüne çalışılmaktadır.

Önceleri genetik biliminin ortaya çıkması ile doğumsal anomalilerin sadece genetik kökenli olduğu düşünülürken, daha sonra çevresel etkenlerinde doğumsal anomaliye yol açabileceği ortaya konmuştur. Fizik, Kimya ve Biyoloji bilimlerinin ilerlemesi ve gözlemsel çalışma tekniklerinin hızla gelişmesi bu anomalilerin nedenlerini ortaya konması konusunda büyük gelişmeler olmuştur.

Bu yüzyılın ortalarına kadar hekimlerin çoğu, Uterusun fetus için korunaklı bir ortam olduğuna ve dış etkenlere karşı kalkan görevi gördüğüne inanmışlardır. Bu düşünce Avusturyalı N. M. Gregg'in ilk trimesterde rubella ile karşılaşan annelerin bebeklerinde başta kalp, gözler ve kulaklar olmak üzere spesifik anatomik defektler gözlemlenmesi ile sorgulanmaya başlanmıştır. Ancak Gregg'in bu gözlemlerinden sonrada gebelikte ilaç kullanımına devam edilmiştir. Daha sonraları da ilk trimesterde anksiyolitik amaçlı kullanılan "talidomid" isimli ilaçla meşhur "Talidomid faciası" ortaya çıkmıştır. Talidomid için patognomonik sayılabilecek bir grup anatomik defekte yol açmasına karşın, erken gebelikte talidomid uygulaması ile zararlı etkiler arasında neden-sonuç ilişkisi kurulabilmesi

birkaç yıl talidomid kullanılması ve binlerce gross anomalili bebeğin doğumu sonrasında mümkün olmuştur. Bu örnek gebelikte kullanıldığında zararlı olan ilaçlar ve kimyasal ajanların belirlenmesinin ne kadar zor olduğunu göstermektedir.

Günümüzde konjenital malformasyonun sebepleri ile ilgili bilgiler daha hala net değildir ve ancak tüm konjenital malformasyonların yarısından azının sebebi bilinmektedir.

Çağdaş tıbbın bugünkü amacı fizik ve mental bakımdan kusursuz nesillere sahip olmaktır. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de anne karnındaki bebeklerin erken gebelik haftalarından itibaren anomalili olup olmadıkları multidisipliner bir şekilde ortaya konulmaya çalışılmakta ve yaşamla bağdaşmayan anomalili fetus saptanan gebelikler ailenin de rızasıyla sonlandırılmaktadır. Bu konu 1983 yılında değişiklik yapılan 2827 no'lu nüfus planlaması kanunu 5. maddesi ve bu kanuna ilişkin çıkarılmış rahim tahliyesi ve sterilizasyon hizmetlerinin yürütülmesi ve denetlenmesine yönelik tüzük ile düzenlenmiştir. Yasada gebelik tahliyesi için gebelik haftası ile ilgili zaman kısıtlaması getirilmemiş olmasına rağmen, gebelik tahliyesi onayı için kurulan kurullar genelde teamül olarak 24 gebelik haftası sınırını uygulamaktadırlar.

Embryo gelişimini etkileyerek konjenital malformasyonlara sebep olan faktörler araştırıldığında, tüm vakaların % 65-70'inde belirli bir sebep bulunamamakta, bunlarda polijenik, multifaktöriyel etkileşimler ve gelişmeli spontan hatalar sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörler, vakaların % 15-25'inden sorumlu olup, Otozomal ve sekskromozoma bağlı genetik hastalıklar, kromozomal anomaliler ve yeni mutasyonlar fetotoksik etkilere neden olabilirler. Çevresel faktörler ve diğer etkenler ise malformasyon saptanan vakaların yaklaşık % 10'undan sorumlu tutulabilirler. İlaç kullanımı, madde bağımlılığı enfeksiyöz ajanlar, kimyasal maddeler, radyasyon, hipertermi gibi etkenler çevresel faktörleri oluştururlar.

Embryo gelişimini etkileyebilen tüm bu sebeplerin arasında biz saç boyasında mevcut olan kimyasal maddelerin teratojenik etkisi üzerinde çalıştık. Daha önce yapılan çalışmalarda saç boyalarının içerdiği kimyasal maddelerin erişkinde mutajenite ve karsinogenes 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 gösterilmemiştir. Ayrıca, gebelik sırasında transplasental olarak geçmeleri ile fetüste yaratabilecekleri karsinojen etkiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır (1).

Yapılan bu çalışmalarda faydalanarak planladığımız bu çalışmada kimyasal madde olan saç boyası katkı maddelerinden **2-Nitro-P-Phenylendiamin** ve **2-Amino-5-Nitrophenol** sıçanlara subkutan uygulayarak fetüsler üzerindeki teratojen etkisini histopatolojik olarak araştırmaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

Saç boyası içeriklerinin kimyasal sınıfı ve maruz kalan papulasyonların büyüklüğü (mesleki olarak maruziyete uğrayan profesyonellere ilaveten kadınların çoğunluğu ve erkeklerde artan bir papülasyonların gelişmiş ülkelerde düzenli olarak saç boyası kullanılmaktadır). Göz önüne alındığında saç boyaları en kapsamlı çalışılan ve düzenlenen kozmetik maddelerdir. Saç boyası kullanımı sayısız epidemiyolojik çalışmanın odağında yer almıştır. Hemen hemen tüm toksikolojik ve epidemiyolojik çalışmaların insan sağlığına hiç veya göz ardı edilebilir risk işaret etmesine rağmen bazı sonuçlar daha az kabul edilebilir görülmektedir. Bu çalışmada kozmetik güvenlik konusu gibi tartışmalı bir alanda bilgi durumu değerlendirilmiş ve saç boyaları içerik maddelerinden 2NPPD ve 2A5NP teratojenik potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Saç boyalarının ilaçlardaki gibi kar-zarar ilişkisinin gözetilerek yapıldığı bir değerlendirme ile saç boyaları ve içeriklerinin risk değerlendirilmesi oldukça yüksek oranda güvenlikleri ile ilgili kısıtlamaları gerekli kılmaktadır. Kozmetikler ve içerikleri insan sağlığına normal veya öngörülebilir kullanım koşullarında zararlı olmamalıdır. Bu nedenle güvenlik değerlendirmeleri farazi olarak sıfır risk içeren bir yaklaşımı temel almaktadır ama bu durum herhangi bir insan aktivitesi ve maruziyeti ile ilgili doğal veya sentetik maddeler için nadiren geçerlidir. Fakat gerçek dünyada sıfır riskli bir maddenin elde edilememesinden dolayı saç boyalarının güvenlik düzenlenmesinde bu durum temel yaklaşımdır (1).

SAÇ BOYALARI KATEGORİLERİ VE KİMYASI

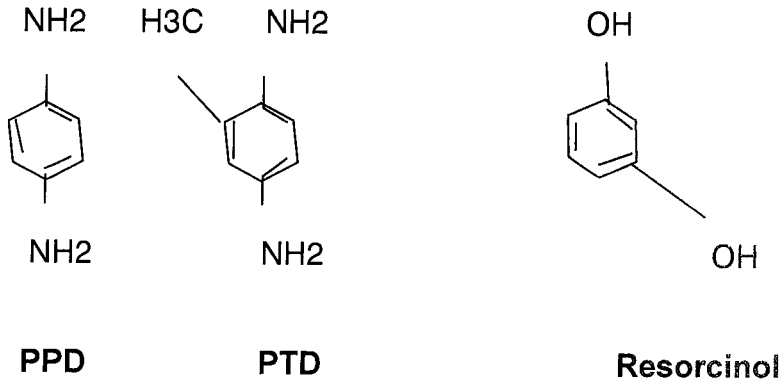
Saç boyaları aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

- 1) Oksidatif (kalıcı boyalar)
- 2) Direkt (geçici veya yarı kalıcı boyalar)

3) Metal tuzları

4) Doğal boyalar

1) Oksidatif Saç Boyaları : En önemli grup olup, Avrupa Birliği ve ABD'de pazarın %80'ni oluşturmaktadır. Diğer boya kategorilerinden kullanım öncesinde karıştırılan iki komponentten oluşmaları ve saçın üstünde veya içinde kimyasal reaksiyonlarla boyayı oluşturmaları ile ayrılırlar. Modern oksidatif boyaları değişik fonksiyonları olan çeşitli katkıları içerirler. Bunlar para-phenylenediamin (PPD), para-toluenediamine (PTD) ve resorcinol'dur (1).



Şekil 1 : Oksidatif saç boya katkı maddelerinin kimyasal formulasyonu.

Primer ara ürünler : Bunlar PPD, PTD, değiştirilmiş paradiaminler, orto veya para-aminofenollerdir. Bu maddelerin oksidasyonu ve modifiye edicilerle eşleşmesi renkli reaksiyon ürünleriyle sonuçlanır. Saç boyalarındaki primer ara ürünlerin oranı %0,05'ten (açık renk boyalar) %1,5 kadar değişir (koyu renkli boyalar) (1).

Modifiye ediciler : Bunlar N-fenilendiamin, N-aminofenol, resorcinol ve diğerleri gibi meta-değişimli aromatik bileşikleri içerir. Modifiye ediciler oluşan en son rengi primer ara ürünlerin oksidlenmiş formları ile reaksiyona girerek belirler ve bunu da daha ileri oksidatif eşleşme reaksiyonu takip eder. Modern saç

boyalarını modifiye ediciler ve primer ara ürünler yaklaşık olarak 1/1 molar oranda bulunmaktadır (1).

Oksidantlar : H_2O_2 ve üreperoksit sodyum perkarbonat veya perborata

Alkalinize ajanlar : Amonyak monoetanolamin veya aminometil propanol

2) Direkt Boyalar : Ekonomik olarak önemli saç renklendiricilerin ikinci kategorisini oluşturur ve yarı kalıcı ile geçici boyaları içerir. Geçici olarak renklendirici ajanlar azo-triphenolmetan, antrakinon veya indiamin boyalarını içerirken yarı kalıcı renklendirici ajanlar nitrophenilendiaminler, nitroaminofenoller ve bazı azo boyalarını içerir (1).

3) Metal Tuzlar : Temel olarak ağaran saçların kaplanması için kullanılır ve genellikle kurşun asetat bazlıdır. Avrupa birliğinde maksimum %0,6'lık kurşun içermelidir (1).

4) Doğal Boyalar : Bitkilerden elde edilen nispeten küçük bir grup olup, gelişen bir ekonomik öneme sahiptir. Doğal boyaların büyük çoğunluğunda kına kullanılır (1).

SAÇ BOYLARININ GÜVENLİK ÖZELLİKLERİ

1) Akut Toksikite : Akut toksisite çalışmaları tüm temel saç boya içeriklerinin öreğın; PTD, PPD veya Resocinolin orta ve düşük akut toksisite özellik gösterdiklerini öne sürmektedir. Kaza ile saç boya içerikleri ile oluşan insan zehirlenmelerinin insidansı oldukça düşük olup, sadece oral alım sonucu olduğu bildirilmiştir. İnsan ve yüksek memelilerde PPD'nin yüksek akut dozlarında görülen temel yan etki akut respiratuar disitrese kadar giden anjionörotik ödemdir. Ek olarak rapdomyoliz optik sinir atrofisi bildirilmiştir. Meydana gelen PPD zehirlenmelerinin çoğu solid ve saf PPD'nin yutulması ile meydana gelmiş olup,

günümüzde standart saç boyası formülasyonundaki konsantrasyonu (100 ml solusyonda maksimum %2 PPD) kaza ile zehirlenme olasılığını göz ardı edilebilir kılar.

2) Kontakt Alerji : PPD ve PTD Oksidatif saç boylarının ve derivelere en sık primer ara ürünlerinden olup, kontakt alerjiyi indüklemeye veya açığa çıkarmaya potansiyeli vardır. Bu sayısız hayvan ve insan çalışmalarında teyit edilmiştir. İlave olarak Avrupa Birliği'ndeki ticari oksidatif saç boyası etiketlerinde alerjik reaksiyona neden olabilir. Fenilendiamin içermektedir. Kirpik ve kaşları boyamakta kullanılmamalıdır şeklinde uyarı tümcesi yer almaktadır. Tüketicilere ürünü kullanılmadan önce bir alerji testi yaptırmaları önerilmektedir.

3) Genetik Toksikite : Günümüzde genetik toksisite testlerinin sadece potansiyel karsinojenik etkileri değil mutajenik etkileride öngörür. Genotoksik etkiyi değerlendirmek ile ilgili çok sayıda in vitro ve in vivo testlere dayanan çeşitli otörler ve organizasyonlar tarafından öne sürülmüş çeşitli test stratejileri mevcuttur.

In vitro çalışmalar : İlk genotoksikite testlerinden birisi Salmonella testi (ST, Ames testi) ST Salmonella typhimurium'un histidin sentezi olmayan mutantlarındaki revers mutasyonlarının insidansını ölçer. 1975'de ST sonuçları saç boylarının genotoksik ve/veya karsinojenik potansiyeli ile ilgili tartışmaları tetiklemiştir. Buna Ames ve arkadaşlarının (2) Oksidatif saç boyası içeriklerinin yaklaşık %90'dan fazlasının mutajenik olduğunu ve bu nedenle tüketicilere karsinojenik bir risk altına sokabileceğini belirtmesi neden olmuştur. Geçen 25 yılda sayısız pozitif sonuç bildiren saç boyası ve içeriklerinde yapılan AT ve diğer invitrogenotoksikite testi sonuçları bildirilmiştir. Bununla beraber 30 yıllık deneyim göstermiştir ki AT'deki pozitif sonuçlar Oksidatif saç boylarındaki primer ara ürünlerin kimyasal sınıfını oluşturan aromatik aminlerin kemirgenlerdeki karsinojenik potansiyeli ile ilgili zayıf bir prediktif değer olduğunu öne sürmektedir. Aromatik aminler Ames testinde pozitif olmaya meyillidirler. Örneğin; ABD Ulusal Toksikoloji programında fare ve sıçanlar üzerinde test edilen 33 aromatik aminden

hepsinin ames testinde pozitif sonuç verdiği fakat sadece 16'sının karsinojenik olduğu bilinmektedir. Bunu aksine direkt bir saç boyası olan HC-blu-1'in saf bir örneğin AT'de negatif bir sonuç verirken farelerde ve sıçanlarda karsinojeniktir. Benzer olarak memeli hücrelerindeki in vitro mutajenite testlerinin sonuçları örneğin HPLT, fare Lenfoma, TK +/- testi ve geleneksel hücre transformasyon testlerinin aromatik aminlerin kemirgenlerdeki karsinojentesi üzerinde düşük prediktif gücü olduğu gösterilmiştir (1).

Tablo I: Saç boyası içeriklerinin sıçanlardaki karsinojenik etkisi için yapılan in vitro genotoksisite testlerinin prediktif gücü (Fassina et al, 1990) (3).

Kimyasal	Karsinojenite (NTP)	SA	MLA	CTT
2,4-Diaminoanisoole	+	+	+	+
4-Amino-2-nitrophenol	+	+	+	NT
2-Nitro-P-Phenylenediamine	-	+	+	+
4- Nitro-P-Phenylenediamine	-	+	+	+
m-Phenylenediamine	-	+	+	+
p-Phenylenediamine	-	+	+	+
p-Toluenediamine	-	+	NT	NT
HC Blue No 1	+	+	NT	NT
HC Blue No 2	-	+	NT	NT
HC Red No 3	-	+	NT	NT
Disperser Blue No1	+	+	NT	NT
2-amino-4-nitrophenol	-	+	NT	NT
2-amino-5-nitrophenol	-	+	NT	NT

(+) = var, (-) = yok (genotoksik/karsinojenik aktivite)

(NT) = Test edilmemiş

SA : Salmonella testi

MLA: Fare lenfoma testi

CTT: Hücre transformasyon testi

İn vitro genotoksisite testlerine Oksidatif saç boyasındaki kimyaya benzer kondüsyonlarda gerçekleştirmek olası değildir. Örnek olarak Ames testinin

veya diğ er in vitro ç alışmaların standart protokolü organizma ile test maddesinin saatler boyu inkibasyonunu gerektirir. Bunun yanında Oksidatif saç boyalarının insana uygulanması 30 dakikalık bir süreyi alır. Ek olarak çoğ u saç boyasındaki invitrogenotoksisite araştırmaları H₂O₂'di emilimine etmeye dayanır. H₂O₂ oksidatif saç boyalarının ara içeriğ idir. Sitotoksik ve potansiyel mutajenik bir maddedir. Sade PPD içeren solusyonlar Ames testinde negatif sonuç verir, ama oda ısısında 4 saat O₂ maruziyetinde pozitif hale gelir. Bunu yanında H₂O₂ ile PPD kombinasyonu Ames testinde pozitif sonuç verir. günümüzde Oksidatif saç boyaları Resorcinol gibi PPD+H₂O₂'nin mutajenitesini inhibe eden maddelerle kullanılmaktadır (1).

4) Karsinojenik Risk Değ erlendirme : 2-4Diaminoanisol içeriğ i bulunan boylar sıç anlarda karsinojeniktir. Açık veya koyu renk boyların içerisinde, bulunmaktadır. Yaşam boyu kullanma sonucu risk $6,1 \times 10^{-8}$ - $4,9 \times 10^{-9}$ arası değ işmektedir. 10^{-6} altında risk değ erleri kabul edilebilir oranlardır.

Aromatik aminlerin tipik MTD oranları 100-1000 mg/kg/gün ile kolerasyon göstermektedir.

Normal bir saç boyaması iş leminde günümüzde kullanılmayan, sıç anlarda oral alımda karsinojenik etkisi olan içeriğ i bulunan boylarla bile insan sağ lığ ına hiç yada kayda değ er bir etki görülmemiştir (1).

5) Reprodüktif ve Endokrin Etkiler: İnsan üremesinde saç boylarının etkilerini gösteren epidemiyolojik ç alışmalar yayınlanmıştır. Yedi ç alışmanın altısında üreme bozukluğ una ait bir kanıt veya kuaförlerin döllerinde etkilenmeyle sonuçlanan fetal malformasyon riskinde bir artış görülmemiştir. Sonuç olarak saç boylarının ister mesleksel maruz kalımı ister müşteri olarak maruz kalımı sonucu insan üremesine yan tesiri epidemiyolojik olarak kanıtlanamamıştır (1).

TERATOLOJİ

TANIM : Teratoloji, anormal fetal gelişimi inceleyen çalışma alanıdır ve bu fetal gelişime neden olan madde organizma ve fiziksel ajanlara da teratojen denir. İnsan embriyosunun karmaşık biyolojik gelişimi sırasında bir çok faktör bu gelişim sürecini etkileyebilme ve fetal anomaliler ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörlerin tümü birden teratojen faktörler olarak adlandırılırlar. Gebelikte teratojen ajanlara maruz kalındığında, normal gelişim, embriyonal ölüm ve abortus, major ve minör konjenital anomaliler, düşük doğum ağırlığı, intra uterin gelişme geriliği, erken yada geç başlayan genetik hastalıklar, bozulmuş organ fonksiyonları ve tümör gelişimi gibi sonuçlarla karşılaşılabilir(4).

Major defektlere doğum sırasında %3 ve ilk 5 yaş süresince %4-5 oranında rastlanır. Doğumsal defektlerin etyolojisi sıklıkla multifaktöryeldir hatta çoğunlukla da bilinmemektedir. Olguların % 50'sinden azından defekt için belirli bir neden veya mekanizma konabilmektedir. Bazı maddeler, organizmalar ve fiziksel ajanlar teratojen olarak bilinmektedir ve anormal fetal gelişime neden olabilme potansiyeline sahiptirler. Genetik anomaliler gelişim bozukluklarının % 25'inden sorumludur ve bunların yaklaşık %20 kromozomal aberasyonlara, geri kalanı da defektlerin genetik aktarımına bağlıdır (5).

Çevresel nedenler, defektlerin %7 ile 10'undan sorumludur. İlaç kullanımı, madde bağımlılığı, enfeksiyöz ajanlar, kimyasal maddeler, radyasyon, hipertermi gibi etkenler çevresel faktörleri oluştururlar. Maternal diyabet, endokrinopatiler gibi bir takım endokrinolojik hastalıklar ve mekanik nedenler diğer bir takım faktörlerdir. Geri kalanların nedenleri ya bilinmemektedir ya da tam olarak anlaşılmamıştır (Tablo 2).

Teratogenez riskinin değerlendirilebilmesi için; teratojen ajanın cinsi, dozu, embryogenezin hangi aşamada maruz kalındığı anne ve fetüsün genetik duyarlılığı önemlidir (6).

KLASİFİKASYON

Hastalıkları tanımlayabilmek kadar onları belirli bir sistematik içinde sınıflandırabilmek de önem taşır. Bu bilimin Biyolojideki adı "Toksonomi" dir.

Teratolojide sınıflandırma etkene göre, yol açtığı morfolojik anomaliğe göre ya da patogeneze göre yapılabilir.

Etkene göre klasifikasyon

Teratolojide etkeni kesin olarak belirlemek çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Anne ve fetüs arasındaki etkileşim her ikisi için de çevresel ve herediter kaynaklıdır. Maternal çevresel etkiler, toksik, nutrisyonel ve fizyolojik travma gibi diğer etkenlerdir. Kromozomal abereasyonlarla oluşan anomalilerinde eklenmesi ile ortaya çıkan genetik kategori ile birlikte klasifikasyon çalışmaları, 1983,'de Kalter ve Warkany'ın (7). geniş bir özet sunmalarından sonra da günümüzde devam etmektedir. Kalter ve Warkany'nın bildirilerinde sunduğu özete göre; tüm konjenital malformasyonları %7.5'inin sebebi tek gen mutasyonlarıdır. Ciddi malformasyonların %6'nın sebebi ise kromozomal anomalilerdir. Konjenital malformasyonunun %5'inin sebebi ise enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan maternal hastalık, çevresel ajanlar ve ilaçlardır. Tüm bunlara belki %20 oranında çevresel ve genetik etkenlerin birlikte oluşturduğu konjenital malformasyonlar da eklenebilir (4-7).

Tipe göre klasifikasyon

ICD (International classification of diseases) (WHO, 1992)'de yer alan konjenital anomalilerin tanımlayıcı klasifikasyonu en geniş olanıdır ve genel olarak hastane kayıtları tutulmasında ve daha sonra bu verilerin kullanılmasında oldukça kullanışlıdır. Bu klasifikasyonda etyolojik duruma veya tıbbi önemine bakılmaksızın organ ve sistem parçalarının doğumda veya doğum öncesi varolan normal dışı sapmaları esas almaktadır (4).

Patogeneze göre klasifikasyon

Konjenital malformasyonları oluşum mekanizmalarına veya oluşma esnasındaki izledikleri yola göre de sınıflamak mümkündür. Iyonizan radyasyonun konjenital malformasyona nasıl yol açtığı veya yarık damak anomalisinin nasıl meydana geldiği bu klasifikasyonla açıklanabilir. Bu mekanizmalar arasında intrauterin hayatta gelişim duraklaması, anormal rezorbsiyon olayları, sekonder destruksiyon gibi anormal embriyonik gelişim süreçleri bulunmaktadır (4).

KONJENİTAL DEFEKTLERDE TERMİNOLOJİ

Çok uzun yıllar konjenital anomalilerin sınıflandırılmasında bir birlik sağlanamamıştır. 1993 yılında Avrupa Perinatal Tıp Birliği konjenital defektlerdeki terminoloji ve patolojik sınıflamaya son şeklini vermiştir (4).

Konjenital defekt : Doğumda varolan internal ve eksternal, ailesel ve sporadik, kalıtsal olan ya da olmayan, tek ya da birden fazla morfolojik, yapısal, fonksiyonel veya moleküler gelişimdeki anomalidir.

Malformasyon : Bir organ veya organın bir bölümü ya da vücudun bir kısmında morfogenezdeki intrensek bir lokal hatadan gelişen primer yapısal defektir. Yapısal anomali konsepsiyondan ya da erken embriyogenez döneminden itibaren mevcuttur.

Deformasyon : Daha önce normal olan dokunun formunun veya şeklinin sonradan bir etki ile intrauterin değişime uğramasıdır.

Disrupsiyon : Başlangıçta normal olan organ kısmı ya da organizmanın bir bölümünde ekstrensek veya intrensek bir nedenle gelişim esnasında ortaya çıkan morfolojik veya yapısal defektir. Kalıtsal özelliği yoktur, toksik bir etken olmadan disrupsiyon gelişmez.

Displazi : Belirli bir dokudaki anormal hücre organizasyonu veya fonksiyonudur. Organın veya vücudun bir bölümü değil dokunun defekti söz konusudur.

Sendrom : Birden fazla organı etkileyen etyopatolojik olarak birbiriyle ilişkili multipl anomalilerdir.

KONJENİTAL ANOMALİLERDE ETKENLER VE TERATOJENİK ETKİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Konjenital anomalilerin genetik kökenli olanlarının anlaşılmasında genetik bilimindeki ilerlemeye paralel olarak büyük ilerleme sağlanmıştır. Genetik özelliklerin intrensek ve ekstrensek etkenlerle düzenlenmesi ya da değiştirilmesi sonucu konjenital malformasyonların olduğu ileri sürülmektedir. Diğer etkenler arasında tam olarak bilinmemekle birlikte; Plasental kan akımı, plasental madde geçirgenliği, konsepsiyonun implantasyon bölgesi, maternal metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, çevresel, kimyasal etkiler, gebelikte alınan ilaçlar ve gebelik sırasında olan spontan olaylar rol oynamaktadır (8).

Anneye uygulanan herhangi bir ilaç veya kimyasal maddenin geçiş sırasında ortadan kaldırılmadıkça veya değiştirilmedikçe ya da molekül büyüklüğü ve yağda çözünürlüğünün düşüklüğü nedeniyle transplasental transferinin kısıtlı olduğu durumlar dışında plasentayı belli oranda geçeceği açıktır. Düşük molekül ağırlıklı maddeler, plasentadan rahatça geçmektedir. Bu geçişi primer olarak konsantrasyon kat sayısı belirlemektedir. Bu nedenle terapotik amaçla uygulanan hemen hemen her maddenin anneden fetüse geçeceğinin vurgulanması önemlidir. Geleneksel olarak ilaçların teratojenik etkileri anatomik malformasyonlar olarak değerlendirilmiştir. Bu etkilerin kullanım zamanı ve doza bağlı olduğu ve fetüsün ilk trimesterde risk altında olduğu bilinmektedir. İlaçlara bağlı teratojenite tüm konjenital malformasyonların %1'inden azını oluşturmakla birlikte, doğumsal anomalilerin nedenleri arasında önlenebilir tek grubu oluşturmaktadırlar (9).

Bazı ajanlar, eğer fetüs belirli bir kritik bir döneme maruz kalırsa zararlıdır. Örneğin, rubella birinci trimesterde geçirildiğinde anatomik defekte neden olurken

üçüncü trimesterde geçirildiğinde ise kronik enfeksiyon nedeni olur. Organogenez tamamlandıktan sonra (13. gestasyonel hafta), çevresel bir ajanın fetüs üzerinde etkisi büyük yapısal bozukluklar değil ancak fetal gelişme geriliği ya da bir organın boyutunda küçük bir azalma gibi fonksiyonel bozukluklar olarak ortaya çıkmaktadır. Teratojenik etkide belirli dozda verilen ajana duyarlılıktaki bireysel farklılıklar da önem taşımaktadır. Kronik alkol bağımlısı olan bir annenin heriki çocuğunda fetal alkol sendromu, alkole hassasiyetteki genotopik farklılıklardan dolayı farklı şiddette ortaya çıkabilir. Bu durum, yüksek dozda teratojen ajanların bazı fetüslere neden etkilemediğini de açıklayabilir. Eşit doz fenomeni oluşması bazı ajanların düşük dozlarda neden teratojenik etkiye sahip olamadıklarını açıklayabilmektedir (10).

TERATOGENEZ MEKANİZMALARI VE GELİŞİM EVRELERİ

Gebelik ürününün intrauterin hayattaki devreleri;

- Gamatogenez; Postkonsepsiyonel 1. gün
- Blastogenez; Postkonsepsiyonel 1-18. gün
- Organogenez (embryogenez); Postkonsepsiyonel 18-60. gün
- Maturasyon (fetogenez); Postkonsepsiyonel 60-280. gün

Antenatal devrede embryo ya da fetüse etkili olabilecek teratojenik faktörler :

- Embryonun gelişme devresine,
- Teratojenik cins, eşik değeri, doz ve etki süresine,
- Embryonun etkene hassasiyetine
- Annede fizyopatolojik değişikliklere bağlıdır.

Teratojenез ile ilgili olası mekanizmalar řu şekilde sıralanabilir;

- Embryo ya da fetüsün onarım mekanizmalarını aşan nitelikte hücre ölümü,
- Mitotik gecikme (Hücre siklusunun uzaması)
- Differansiyasyon geçikmesi
- Fiziksel baskı ya da vasküler yetmezlik
- Hücre azalması, nekroz, kalsifikasyon ya da skarlaşma ile histogenezis bozulması
- Hücre migrasyonunun durması olarak sıralanabilir (8).

Memeli fetüs, genetik olarak programlı, maternal organizmadan besin alan ve bunun yanında kendine özgü DNA'sı ile kendi gelişimini yönlendiren bir canlıdır. Bu gelişim oldukça yüksek düzeyde düzenlenmiş hücre proliferasyon, differansiyasyon ve migrasyonunu içerir. Embryogenezin erken evresinde bu olaylarda duraklama ve kesilme sınırlı spesifik morfolojik defektler oluşturur. Gros anatomik defeklerin oluşmasının indüklendiği en önemli devre germ yaprağı formasyonu ve organogenezin olduğu daha sonraki dönemdir. Morfolojik defektin tipi, teratojenin doğasına, fetüse ve embryonun hangi gelişim sürecinde olduğunu belirleyen etkenleri de içeren multifaktöryel etkiler sonucu belirlenir (11).

Fertilizasyonla başlayıp erken postimplantasyon dönemde devam eden embryonik gelişim sürecinde embryo ilaçlar ve kimyasal maddelerin letal etkilerine son derece duyarlıdır. Erken embryonik hücrelerin multipotent olma özellikleri nedeni ile etkiden kurtularak yaşamını sürdüren embryolarda normal gelişim izlenmesi beklenir. Bir etki olduğunda embryo ya tümüyle etkilenir ya da belirli bir bölümü etkilenmişse bile multipotent olduğu için kendini kurtarabilmektedir “ ya hep ya da hiç” diye anılan bu dönem kısa olup, embryonik yaşamın ilerleyen dönemlerinde kaybolur. Bu dönemde teratojenlerin zararı yoktur gibi bir görüş bu gerçeği tam olarak yansıtmaz. Bu dönemde teratojene maruz kalan embryoların büyük bir bölümünün öldüğü bilinmektedir. Ölmeyenlerde ise düşük olasılıkla da olsa malformasyon olabileceği akıllarda tutulmalıdır (8).

Organogenez dönemi ise embryonun teratojenik uyarılara en duyarlı olduğu ve major anatomik malformasyonların çoğunun köken aldığı dönemdir.

Fetal periyotta ise hücre differansiyasyonu, büyümesi ve göçünü içeren histogenez meydana gelmektedir. İnsanlarda belirli malformasyonun olabileceği günler ve bazı sistemlerin hangi dönemlerde (günlerde) teratojeniteye en fazla hassas olduğu bilinmektedir. Örneğin santral sinir sisteminin teratojenlere en hassas olduğu hafta 2-5. haftalar iken, teratojenlere az hassas olduğu haftalar ise 5-38. haftalardır.

Literatür bilgileri gelişim sürecinin maternal diyetle olumlu etkilendiği yönündedir. 13-15. gebelik haftasında belli dozlarda vitaminler, nikotinamid, retinoik asit verilmesinin hayvan modellerinde spontan veya indüklenmiş malformasyon sıklığını azalttığını bildirmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda da perikosepsiyonel, periyotta folikasit verilerek nöral tüp defektlerinin %70'inin önlenebileceği vurgulanmaktadır (4).

Tablo II: Doğumsal anomali ve gelişme bozukluklarının nedenleri

Bilinmeyen (Polijenik,multifaktöriyel,gelişimde spontan hatalar.)	%65-75
Genetik -Otozomal ve seks kromozama bağlı genetik hastalıklar -Kromozomal anomaliler -Yeni mutasyonlar	%15-25
Çevresel -İlaçlar,kimyasal maddeler,radyasyon,madde bağımlılığı -İnfeksiyöz ajanlar	%8-10
Maternal hastalıklar (DM,Endokrinopatiler)	%1-2
Mekanik nedenler (Aminotik band sendromu vb..)	%1

Hayvan deneylerinde teratojene maruz kalan fetüslerde de maternal immün stimülasyonun, gelişimsel süreci malformasyonları azaltma yönünde olumlu etkileyebileceği bildirilmektedir.

Bu faktörler arasında en önemlisi, ajana maruz kalınan embriyogenik dönemdir. Wilson, uzun süreli çalışmaları sonucunda teratojen etkilerin farklılık gösterdiği 3 ana gelişim periyodunu ortaya koymuştur (12). Buna göre :

Birinci Periyod : Fertilizasyon ve preimplantasyon arası dönemdir. Bu dönemde teratojen ajanlara maruz kalan embriyoda ya hep ya hiç kuralı geçerlidir. Yani embryo bu dönemde etki altında kaldığından ya hiçbir hasar olmadan gelişimine devam edecek ya da ölecektir (12).

İkinci Periyod : (Organogenez periyodu) Embryolojik gelişimin 15 ve60. günlerini kapsar ve embryonun en duyarlı olduğu dönemdir. Major malformasyonlar 36. günden önce olur. Bu periyod, embryonel hücrelerin gelişmesi, differansiyasyonun ve migrasyonu ile karakterizedir. Teratojenik ajanlar hücre differansiyasyon ve bölünmesini inhibe ederler (12).

Üçüncü Periyod : (Fetal dönem) Bu dönemden sonra, oluşmuş olan organlarda fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Yapısal anomalilere yol açtıkları kesin bilinen ajanlar dahi bu periyodda ancak fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır (12).

Teratojen ajanlara maruz kalan haftalar ile ortaya çıkabilecek anomaliler arasındaki ilişki **Tablo III** de gösterilmektedir (12).

Tablo III: Teratojen ajanlara maruz kalan haftalar ile ortaya çıkabilecek anomaliler arasındaki ilişki (12).

Ovulasyon onrası geçen süre(hafta)	Potansiyel etki
1	-Abortus
2-7	-Fetal kayıp -Karsinogerez -Yapısal malformasyonlar -İntrauterin gelişme geriliği
3	-Ectopia kordis -Ectomelia -Omfaloselel -Sympodia
4	-Omfaloselel -Trakeoesofajyal fistül -Ectomelia -Hemivertebral
5	-Trakeoesofajyal fistül -Nükleer katarakt -Fasiyal kleftler -Hemivertebral -Mikroftalmi -Karpal ablasyon
6	-Mikroftalm -Lentriküler katarakt -Yarık dudak -Karpal ablasyon -Agnatia -Konj. kalp hastalığı
7	-Konj. kalp hastalığı -Pulmoner stenoz -Yarık damak -Epikantus -İntraventriküler septal defekt -Dijital ablasyon -Mikrognatia -Brakisefali
8	-Konj. Kalp hastalığı -Brakisefali -Nazal kemik ablasyonu -Epikantus -Persiste ostium primum
9-40	-SSS anomalileri -Fonksiyonel anomaliler -İntrauterin gelişme geriliği -Davranış bozuklukları -Redrodüktif etkiler

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Araştırma Ünitesinin katkılarıyla yapılmıştır.

Araştırma 170-200 g ağırlığında genç, erişkin, daha önce hiç gebe kalmamış toplam 26 adet dişi Albino sıçan üzerinde yapıldı. Hayvanlar oda sıcaklığı 16-20 °C, ışık periyodu 12 saat olacak şekilde ayarlanan 4 adet kafeste 5'er gruplu, 2 adet kafeste 3'er gruplu, toplam 6 adet metal kafeslerde çalışıldı. Her kafese bir adet erkek sıçan konuldu. Gebeliğin 0. günü yapılan vaginal sperm varlığı pozitif olanlar tespit edildi. Çiftleşme belirlendikten sonra her grup ayrı ayrı 5'er gruplar halinde kafeslere konuldu Gebeliğin 0. günü belirlendikten sonra gebeliğin 7-15 günlerinde 10 adet gebe sıçana 2-Nitro-P-fenilendiamin (2NPPD) 100 mg/kg/gün subkutan olarak uygulandı. 10 adet gebe sıçana 2-Amino-5-Nitrofenol (2A5NP) 150mg/kg/gün subkutan olarak uygulandı. Aynı zaman aralığında 6 adet kontrol grubu sıçana subkutan olarak SF enjekte edildi. Gestasyonun 20. gününde sıçanlar intraabdominal pentotal verilerek öldürüldü. C/S ile doğum yapıldı. C/S sonrasında doğan fetüslerin kurulandıktan sonra ortalama ağırlıkları, sayısı ve gross anomali olup olmadığı kaydedildi. Her sıçanda doğan fetüslerden 3'er adet %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde Patoloji laboratuvarına götürüldü. Bu çalışılan 3 grup rast gele harflerle sembolize edildi ve bu harflerin sembolize ettiği çalışma grubu patolojlara bildirilmedi.

Birinci Grup (2NPPD) : A4, A5,A6,A7,A8,A9,A10,A11,B3,B11

İkinci Grup (2A5NP) : A1,A2,A3,A12,A13,A14,A15,B1,B2,B10

Üçüncü Grup (Kontrol) : B4,B5,B6,B7,B8,B9

Preparatın Hazırlanması ve Histopatolojik Değerlendirme: Her sıçandan doğan üç fetüs alındıktan sonra tamponlanmış %10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Bu fetüsler ayrı ayrı vertikal olarak ortadan kesildi, bütün fetüslerin sol yarı kesitinden beyin, karaciğer, akciğer, kalp ve plasenta alındı ve ayrı ayrı %10'luk formaldehit içerisinde stoklandı. Sağ yarı kesitte organlar alınmadan %10'luk formaldehit içerisinde stoklandı. Bütün bu örnekler parafine gömüldü, daha sonra 4 µm kalınlığında kesitler alınarak Hemotoksilen-Eosin boyaları ile boyandı.

Histopatolojik değerlendirme hastanemiz Patoloji kliniğinde görevli iki Patolog tarafından bu simgelerin hangi saç boyası katkı maddesini içerdiğini ve kontrol grubunu bilmeden incelendi. Kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik değerlendirmede fibrozis, ödem, inflamasyon ve hiperemi olup olmadığına göre değerlendirildi.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamıza hiperemi, ödem, hiperemi+ödem, fibrozis ve inflamasyonun olup olmadığına göre değerlendirmeye aldık. Çalışmamızı Kruskal-Wallis test ve Mann-Whitney testi ile değerlendirdik. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo IV: 2A5NP, 2NPPD ve Kontrol Grubunun histopatolojik bulguları.

	2A5NP	2NPPD	KONTROL GR.
KALP	24 Hiperemi 1 Ödem 3 Normal 2 Hiperemi+Ödem	26 Hiperemi 4 Normal	18 Hiperemi
AKCİĞER	4 Ödem 1 Hiperemi 18 Normal 7 Hiperemi + Ödem	7 Ödem 3 Hiperemi 16 Normal 4 Hiperemi + Ödem	18 Normal
KARACİĞER	2 Hiperemi 28 Hiperemi + Ödem	30 Hiperemi + Ödem	18 Hiperemi + Ödem
BEYİN	7 Ödem 23 Normal	16 Ödem 14 Normal	18 Normal
PLASENTA	23 Ödem 7 Normal	23 Ödem 7 Normal	5 Ödem 13 Normal

2A5NP verilen 10 anne, 2NPPD verilen 10 anne, SF uygulanan 6 anne sıçanın 20. gününde sezeryan yapıldı. Her doğumda seçilen 3 fetus seçildi yapılan değerlendirmede (Kruskal Wallis testi uygulandı) grup 1 ve grup 2'de Akciğerde

hiperemi ($P=0,026$), ödem ($P=0,019$), Beyinde ödem ($P=0,001$), Plasentada ödem ($P=0,000$) tespit edildi. İnflamasyon ve fibrozis görülmedi. Daha sonra bu gruplar Mann-Whitney testi ile kendi aralarında ve kontrol grubu ile hiperemi, ödem ve hiperemi+ ödem açısından tek tek karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

2A5NP-2NPPD Karşılaştırılması.

Kalp : Normal
 Akciğer : Normal
 Karaciğer : Normal
 Beyin : Ödem ($P=0,008$)
 Plasenta : Normal

2A5NP ve Kontrol Grubu Karşılaştırılması.

Kalp : Hiperemi ($P=0,028$)
 Akciğer : Hiperemi ($P=0,06$), Ödem ($P=0,06$), Hip+Öd ($P=0,028$)
 Karaciğer : Normal
 Beyin : Normal
 Plasenta : Ödem ($P=0$)

2NPPD ve Kontrol Grubu Karşılaştırılması.

Kalp : Normal
 Akciğer : Hiperemi ($P=0,028$), Ödem ($P=0,006$)
 Karaciğer : Normal
 Beyin : Ödem ($P=0,001$)
 Plasenta : Ödem ($P=0$)

Sonuç olarak 2A5NP ve 2NPPD, Kontrol grubuna göre Akciğer, Beyin ve Plasentada belirgin olarak ödem tespit edilmiş olup, 2NPPD'de Beyindeki ödem yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Saç boyası içeriklerinin kimyasal sınıfı ve maruz kalan popülasyonların büyüklüğü göz önüne alındığında saç boyaları en kapsamlı çalışılan ve düzenlenen kozmetik maddelerdir. Saç boyası kullanımı sayısız epidemiyolojik çalışmanın odağında yer almıştır. Hemen hemen tüm toksikolojik ve epidemiyolojik çalışmaların insan sağlığını hiç veya göz ardı edilebilir risk işaret etmesine rağmen bazı sonuçlar daha az kabul edilebilir görülmektedir (1).

1900'lerin başlarından beri saç boyalarının kullanımı artmıştır ve IARC çalışma grubu kadınların ortalama %35'ini, erkeklerin ise ortalama %10'unun saç boyası kullandığını belirledi. Belli sayıda kuaförün fikrine ve satılan saç boyalarının büyüklüğüne bakıldığında trendin sürekli arttığı söylenebilir. Saç boyaları bazılarının kanıtlanmış kabul edildiği, bazılarının ise muhtemelen insanlarda karsinogen olduğu aromatik aminler ihtiva eder. Kuaförler çalışma ortamlarında geniş kapsamlı maruz kalımı ve kişisel kullanımı sebebiyle her türlü hastalık etkisini öncelikli olarak göstermektedir (13).

Saç boyalarının eski formülasyonlarında bulunan karsinogenik bileşenler ile ilgili hayvan verileri özellikle mesane kanseri üzerinde yoğunlaşan insanlara yönelik kanser riski artışı kaygısı oluşturmuştur. Özellikle kuaförlerin kullandığı birçok kalıcı ve yarı kalıcı boyaların, 2-amino-4-nitrofenol, 2-amino-5-nitrofenol ve çoğu genetik mutasyona sebep olan 1,4-diamino-2-nitrobenzen gibi aromatik amin türevleri ihtiva ettiği görülmektedir. Ne var ki bu muhteviyatı saç boyası ürünlerini bu komplike karışımları içindeki geçen süreç içinde formülleri değişime uğramışlardır ve mülki gizliliğe sahiptirler, bütünüleyici genotoksik potansiyelini tayin etmek zordur. Saç şekillendirmek için geçmişte kullandığımız bryantin'in içinde bulunan yağ sarısının (P-dimetilaminoazobenzen) hayvanlarda mesane tümörüne sebep olmuş ve bu durum ilgi çekmiştir. Bryantin 1950-60'lı yıllarda erkek kuaförleri tarafından sıklıkla kullanılan bir materyaldi ve zamanla yerini başka ürünlere bıraktı. Erkek kuaförlerde en yüksek mesane kanseri riski oranı SIR 2.56 ile 1960 verilerinde çıktı. Yapılan takiplerde 1990 yıllarında risk 1.25'e düştü.

Erkeklerde görülen riskteki zaman içinde görülen azalma gerekçenin briyantın olduğunu göstermektedir (13).

Gebelikte saç boyası kullanımı güvenirliliği 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 olamayacağını düşündürmektedir. Plasentanın anne karnındaki birçok maddenin fetüse geçişini sağlayan geçirgen bir organ olduğu bilindiği için gebelikte kullanılan saç boyalarının fetüse ne oranda 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. Günlük hayatta karşılaşılan çoğu maddenin aslında mutajenik potansiyeli olduğunu ortaya koymasının ardından saç boyalarının güvenirliliği in vitro çalışmalarda test edilmiş ve bakteri memeli hücre kültürlerinde mutajenik aktiviteleri olduğu gösterilmiştir (1).

Wernick et al. (14) yaptıkları çalışmalarda saç boyalarını sıçanlara 2 yıl, tavşanlara 90 gün süresinde topikal olarak ve köpeklere diyet yoluyla 2 yıl boyunca uyguladıklarında karsinogenisite de dahi olmak üzere toksisite yönünden hiçbir kanıta ulaşamamışlardır.

Saç boyaları ilaçlardaki gibi kar-zarar ilişkisinin gözetilerek yapıldığı bir değerlendirme ile saç boyaları ve içeriklerinin risk değerlendirmesi oldukça yüksek oranla güvenirlilikleri ile ilgili kısıtlamaları gerekli kılmaktadır. Kozmetikler ve içerikleri insan sağlığına normal veya öngörülebilir kullanım koşullarında zararlı olmamalıdır. Bu nedenle güvenlik değerlendirmeleri farazi olarak sıfır risk içeren bir yaklaşımı temel almaktadır ama bu durum herhangi bir insan aktivitesi ve maruziyeti ile ilgili doğal veya sentetik maddeler için nadiren geçerlidir. Gerçek dünyada sıfır riskli bir maddenin elde edilememesinden dolayı saç boyalarının güvenlik düzenlenmesinde bu durum temel yaklaşımdır (1).

Gebelikte teratojen ajanlara maruz kalındığında, normal gelişim, embriyonal ölüm ve abortus, major ve minör konjenital anomaliler, düşük doğum ağırlığı, intra uterin gelişme geriligi, erken yada geç başlayan genetik hastalıklar, bozulmuş organ fonksiyonları ve tümör gelişimi gibi sonuçlarla karşılaşılabilir (4). Saç

renklendirici ürünlerle insanların temasının kapsamı ve sıklığı düşünüldüğünde içeriklerinin güvenli olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (1).

Önceleri genetik biliminin ortaya çıkması ile doğumsal anomalilerin sadece genetik kökenli olduğu düşünülürken, daha sonra çevresel etkenlerinde doğumsal anomaliye yol açabileceği ortaya konmuştur. Günümüzde konjenital malformasyonun sebepleri ile ilgili bilgiler daha hala net değildir ve ancak tüm konjenital malformasyonların yarısından azının sebebi bilinmektedir (4).

Çağdaş tıbbın bugünkü amacı fizik ve mental bakımdan kusursuz nesillere sahip olmaktır. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de anne karnındaki bebeklerin erken gebelik haftalarından itibaren anomalili olup olmadıkları multidisipliner bir şekilde ortaya konulmaya çalışılmakta ve yaşamla bağdaşmayan anomalili fetus saptanan gebelikler ailenin de rızasıyla sonlandırılmaktadır. Bu konu 1983 yılında değişiklik yapılan 2827 no'lu nüfus planlaması kanunu 5. maddesi ve bu kanuna ilişkin çıkarılmış rahim tahliyesi ve sterilizasyon hizmetlerinin yürütülmesi ve denetlenmesine yönelik tüzük ile düzenlenmiştir. Yasada gebelik tahliyesi için gebelik haftası ile ilgili zaman kısıtlaması getirilmemiş olmasına rağmen, gebelik tahliyesi onayı için kurulan kurullar genelde teamul olarak 24 gebelik haftası sınırını uygulamaktadırlar (4).

Saç boyası bazı içeriklerinin scalp derisinde emildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Fenilendiaminlerin köpek cildinde emildiği gösterilmiştir. Bu boya saça uygulandığında metaboliti (P-Tolendiamin) insan idrarında bulunmuştur (14).

Yine yapılan bir çalışmada 2-NPPD ve 4-NOPD içeren saç boyalarının gebe, Cars River dişi ratlarına topikal olarak uygulanması yavrularda yumuşak doku ve iskelet anomalilerine neden olmamıştır (15).

Yapılan bir çalışmada oksidatif saç boyası içeriği olan 4,4'-diaminodifenilen sülfate (4,4'DDP), N'-(2-hidroksietil)-4-nitro-O-fenilendiamin (N-2H4NDP), N,N-dimetil-p-fenilendiamin (NNDPD), 2,3- dihidroksinaftalen (2,3 DHN) ve resorcinol (R), teratolojik potansiyeli değerlendirilmiştir. Dozları 12.5-500 ml/kg verilmiş. Hiçbir toksisite bulgusu izlenmemiş, yüksek doz 4,4'DDP, N-2H4NDP, 2,3 DHN verildiğinde ortalama anne kilo artışında önemli ölçüde azalma saptanmış. Yüksek doz NNDPD ve R (insan maruziyetinin 100 katı) Ortalama anne kilo artışında önemli bir azalma oluşturmamış. Boya uygulanan ve kontrol grup arasında fetal

eksternal, visseral ve iskelet anomalileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş. Pozitif grup olan 100 000 Ü Avit uygulanmasında teratojenik ve anormal fetusların oranında önemli artışa neden olup frekansları %28-95 arasında değişen majör anomaliler saptanmış (hidrosefali, eksansefali, proknoti, makroglossi, göz kapağının olmaması, mikroftalmi, yarık damak, hidronefroz, kafa kemiklerinin olmaması) (16).

1985 yılında Dinorda ve ark. (15) yaptıkları çalışmada 5-Oksidatif saç boyasının teratojenik potansiyel açısından değerlendirmişlerdir. Hiçbir toksisite bulgusuna rastlanılmamıştır. Saç boyası verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fetal dış yapılarda, visseral ve iskelet sistemine ait anomalilerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Kaza ile saç boya içerikleri ile oluşan insan zehirlenmelerinin insidansı oldukça düşük olup, sadece oral alım sonucu olduğu bildirilmiştir. İnsan ve yüksek memelilerde PPD'nin yüksek akut dozlarında görülen temel yan etki akut respiratuar disitrese kadar giden anjionörotik ödemdir. Ek olarak rapdomyoliz optik sinir atrofi bildirilmiştir. Meydana gelen PPD zehirlenmelerinin çoğu solid ve saf PPD'nin yutulması ile meydana gelmiş olup, günümüzde standart saç boyası formülasyonundaki konsantrasyonu (100 ml solüsyonda maksimum %2 PPD) kaza ile zehirlenme olasılığını göz ardı edilebilir kılar (1).

2002 yılında İsveç'te yapılan Retrospektif çalışmada 3706 bayan kuaförünü 25 yıl boyunca (1973-1994) takip ederek doğurdukları 6960 bebeği, 3462 kadın ve dünyaya gelen 6629 bebekle karşılaştırmışlardır. Bayan kuaförlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha çok SGA (İntrauterin gelişme kısıtlılığı) bebek doğurduğunu bulmuşlardır (P=0,004) Bu çalışmada kullanılan SGA terimi, 1985-1989 yılları arasında İsveç'teki doğum kayıtları incelenerek gebelik haftasına göre doğum kilolarının bildirildiği standart tabloya göre tanımlanmış olup, İntrauterin gelişme kısıtlılığı gösteren fetüsleri tarif etmek amacı ile kullanılmıştır. Ayrıca gruplar arası düşük doğum tartılı yeni doğanlar (<2500 g) 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. Kuaförlerin bebeklerinde majör malformasyonların daha fazla olduğu ortaya konmuştur (17).

Hollanda'da yapılan kuaförlerin intrauterin kimyasal maddeye maruz kalma sonucu fetuslerdeki nörogelişme yan etkisi incelenmiştir. İki spesifik zaman periyodu incelenmiştir. (1986-1988) ve (1991-93) yılları arasında 9000 kuaför ve 9000 referans grubu incelenmiştir. Bu kadınlara çocuğunun ilk söylediği kelime, ilk kurduğu cümle adımları ve ateşlenme sırasında nöbetleri sorgulandı. 1986-88 yılları arası kuaförlerin çoğu çocuğu ilk kelimesini 15 haftadan sonra ilk cümlelerini ise 24 aydan sonra kurabilmiş 1991-93 arası bu grup ile ilgili bir artış gösterilmedi. Ateşli nöbetler bu iki zaman periyodunda da kuaförlerin özellikle gebelik sonlarına kadar çalışan kadınların çocuklarında daha sık gözlemlenmiş (18).

Yine yapılan bir çalışmada Albino sıçanlara gestasyonun 6-15 günlerinde 32,128 ve 256 ml/kg/gün subkutan olarak 2NPD uygulanmış. Bu dozlarda anne farelerde belirgin olarak ağırlık kaybı gözlenmiştir. 160 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda malforme fetus yüzdesinde belirgin artış gözlenmiştir (15).

Saç boyası kullananlarda ve de profesyonel olarak saç boyasına maruz kalan popülasyonlarda çok sayıda epidemiyolojik çalışmalarda kanser insidansı açısından bilgi vermektedir.

Günümüzde mesane kanseri ve bayan saç boyası kullananlarda vaka kontrol çalışmalarında artmış bir insidans bildirilmektedir (20).

İkinci bir yayın (aynı yazarlar tarafından) mesane kanserinin artmış insidansının N-Asetiltransferaz-2'nin (NAT-2) yavaş asetileyici fenotipine sahip kişilerde arttığı gözlenmiştir (21). NAT-2 karaciğerde aromatik aminlerin detoksifikasyonundan sorumlu gösterilmektedir. Bu yüzden Kafkas ırkında aromatik amin ilişkili mesane ca riski daha yüksek gözlenmektedir (22). Bununla birlikte saç boyası kullanımında cilt ile temas sonucunda PPD gibi saç boya içerikleri NAT-1 ile asetile olmaktadır (23). Topikal kullanımda NAT-2 aromatik aminlerin detoksifikasyonunda ve/veya aktivasyonunda minör bir rol oynar. Bazı araştırmalarda aromatik aminlere maruz kalmanın mesane kansere ile ilgisi yeterli olarak gösterilmemiştir (23).

Mesleki olarak karsinojenik aromatik aminlere maruz kalanların veya sigara içicilerin idrarlarında salmonella (+) metaboliklere rastlanılmıştır. Bununla birlikte

basit bir rapor göz önüne alınacak olursa profesyonel kuaförlerin idrarlarında mutajenik aktivatörlerde ufak bir artış gözlenirken saç boyasına maruz kalanlarda veya mesleki olarak maruz kalanlarda idrarlarında mutajenik aktivite gözlenmemiştir (24).

Japon epidemiyoloji çalışmasında saç boyası ile mesane, göğüs, akciğer kanseri arasında hiç veya çok az bir ilişki gözlenmiştir (25).

İsveç'te yapılan bir çalışmada 38836 bayan kuaför ve 6824 erkek kuaförlerde saç boyası kullanımı ve de mesane ca arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada diğer ciddi ca'ların insidansında ufak bir artış gözlenmiştir. (akciğer, pankreas, serviks ve kolorektal) (13).

Daha önce yapılan çalışmalarda saç boyalarının içerdiği kimyasal maddelerin erişkinde mutajenite ve karsinogenes 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 bilirse de in vivo, fetal ve çocukluk çağına yaratabilecekleri mutajenik etkiler net olarak gösterilmemiştir (26). Ayrıca, gebelik sırasında transplasental olarak geçmeleri ile fetüste yaratabilecekleri karsinogen etkiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır (26).

Saç boyaları ve karsinogenez arasındaki ilişki Amerika kadınlarının %20-40'ının saç boyası kullanıcısı olduğunun ortaya çıkmasının ardından daha geniş serilerde araştırılmaya başlanılmıştır. 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-diaminoanisol (1976-77) ve 2,4-diaminotoluene (1970-71) ile yarı kalıcı boyalarda kullanılan HC Blue NO. 1 (1985) ve 4-amino-2-nitrofenol (1980'ler) kimyasallarının kaldırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu değişiklikteki ana sebep, International Agency for Research on cancer (IARC)'nin bu kimyasalların insanlarda olası karsinogenik etkileri olabileceğini bildirmesi olmuştur (19). Epidemiyolojik çalışmalar saç boyası kullanımı ile yetişkin kanserler arasında belirgin bir ilişki kurmayı başaramamıştır (26).

İsveç'ten ortak özellikler taşıyan 38866 kadın ve 6824 erkek kuaför üzerinde tüm habis tümörleri analiz eden ve 39 yıl süren bir çalışmada 1960-1998 yıllarında erkek kuaförler arasında toplam 1043 kanser vakası kayıtlara geçmiştir. Üst solunum yolu, Akciğerler ve kolorektal adenokarsinoma'da aşırı risk oluşumu gözlemlenmiştir. Kadın kuaförler arasında 2858 adet kanser vakası teşhis edilmiştir. Pankreas, Akciğer, Serviks ve Ciltteki in situ kanseri riskinde artış gözlemlenmiştir. İn situ cilt kanseri riski özellikle kafa derisi, omuz ve saç boyalarının değdiği bölgelerde artış göstermiştir (13).

1970'de Nordik ülkelerindeki kuaförleri kapsayan geniş kapsamlı yalnız bir çalışma yapılmış 20 yıl sürmüştür. Temas halindeki vücut bölgelerine saç boyalarının karsinogenik etkileri olasılığını arttıran cilt ve üst solunum yolu kanserlerinde bir artış kaydedilmiştir (13).

Bizim yaptığımız çalışmamızda saç boyası katkı maddelerinden olan 2A5NP ve 2NPPD kontrol grubuna göre Akciğer, Beyin ve Plasentada belirgin düzeyde ödem saptanmış olup bu bulgular çocukluk çağında sebep olabilecek sağlık problemleri gizemini korumaktadır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayım.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Saç boyası katkı maddesi uygulanan sıçanların fetüslerinde kontrol grubuna göre akciğer, beyin ve plasentada belirgin ödem saptanmıştır.
- 2) Akciğer, beyin ve plasentada saptanan bu ödem çocukluk çağı ve ileri yaşlarda ne tür etkisinin olabileceği bilinmemektedir.
- 3) Bu kimyasalların çoğunun in vitro olarak mutajenik olarak bilinsede, in vivo fetal ve çocukluk çağında yaratabilecekleri mutajenik etkiler net olarak bilinmemektedir.
- 4) Saç boyası katkı maddelerinin transplasental olarak geçmeleriyle fetüse yaratabilecekleri etkiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır.
- 5) Bu çalışmada saptanan akciğer, beyin ve plaseenta ödeminin çocukluk çağı ve ileri yaşlarda ortaya çıkaracağı sonuçlar ayrı çalışmalarla gösterilmelidir.
- 6) Gebelikte saç boyası kullanımının güvenilirliği ile ilgili kesin bilgiler ancak çok sayıda olgu içeren prospektif randomize, vaka-kontrollü çalışmalar ile mümkün olacaktır.
- 7) Sonuç olarak kullanılan saç boyasının tipi ne olursa olsun mutajenik ve karsinojenik potansiyellerinin net olarak bilinmediği kimyasal maddeler içermektedirler. Saç boyalarının, saçlara hoş bir görünüm kazandırmalarının yanında fetüse transplasental yolla geçerek olası teratojenik etkiler ile çocukluk çağına kadar uzanabilecek karsinojenik etkiler oluşturabilecekleri bilinmelidir.
- 8) Saç boyasının olası teratojenik ve karsinojenik etkileri tam aydınlatılıncaya kadar gebe kadınlara saç boyası kullanımının pek güvenli olmadığı yönünde görüş bildirmek mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nohynek GT, Fautz R, Benech-Kieffer F, Toutain H. Toxicity and human health risk of hair dyes. *Food Chem Toxicol* 2004;42:517-543.
2. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E, Hair dyes are mutagenic: *Proc Nat Acad Scien USA* 1975; 72: 2423-2427
3. Fassina G, Abbondandolo A, Mariani L. Mutagenicity in V79 cells does not correlate with carcinogenicity in small rodents for 12 aromatic amines. *Toxicol Environ Health*, 1990; 1: 109-130
4. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Teratoloji. İn: E. Özkınay, F. Akardan, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004; 460-473
5. Wilson JG, Fraser FC: *Handbook of Teratology*, Plenum Pres, New York, 1977; 1-3
6. Friedman J.M. Çeviri: Özkınay C. Teratogenez ve Mutagenez. The National Series for Independent Study. Saray Kitabevi Ankara, 1995; 115-121
7. Kalter H. *Teratology in the Century, Environmental Causes of Congenital Malformations in Humans and How They Were Established.* *Neurotoxicol Teratol*: 2003; 25: 131-282

8. Ocak V, Gezer A, Atasü T: Obstetrik-Maternal Tıp ve Perinatoloji, Medikal Network Ankara, 2001; 524-541
9. Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ. Çeviri: Bügü BÖ. Gebelikte ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2001; 416-425
10. Amerikal Collage of Obstetricans and Gynecologist. Ultrasonography in Pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington. DC:ACOG,1993
11. Hodgson E, Mailman RB. Dictionary of Toxicology. Groves Dictionaries; New York.1998; 450-451
12. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N, Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. MN Medikal Nobel Kitabevleri İstanbul, 2002; 47-65
13. Czene K, Tikkaja S, Hemminki K, Cancer Risk in Hair Dyes and Gels. Int. J. Cancer. 2003; 105: 108-112
14. Wernick T, Lanman BM, Chronic Toxicity, Teratologic and Reproduction Studies With Hair Dyes. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 32: 450-460
15. Marks TA, Gupta N, Staples RE, Teratogenic Evaluation of 2-Nitro-p-phenylenediamine, 4-Nitro-o-phenylenediamine, and 2,5-Toluenediamine Sulfate in the Mouse. Teratology 1981; 24: 253-265
16. Dinardo JC, Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA, Teratological Assessment of Five Oxidative Hair Dyes in the Rat. Toxicol. Appl. Pharmacol 1985; 78: 163-166

17. Rylander L, Axmon A, Toren K, Albin M, Reproductive outcome among female hairdressers *J Occ Environ Med* 2002; 59: 517-522
18. Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Neurodevelopment in offspring of hairdressers. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 358-362
19. IARC, International Agency for the Research of Cancer, World Health Organisation. Volume 57. Geneva, Switzerland:1993
20. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK, USE of permanent hair dyes and bladder cancer risks. *I. J. Cancer* 2001; 91: 575-579
21. Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA, Jian-Min Y, Castelao JE, Hein DW, Chan KK, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC, Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P450A2 and N-Acetyltransferase 1 and 2. *Carcinogenesis* 2003; 24 (3): 489-489
22. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt H.M, The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards Aromatic amines: *Toxicol Lett* 2002; 128: 229-249
23. Kawakubo Y, Yamazoe Y, Kato R, Nishikawa T, High capacity of Human skin for N-Acetylation of arylamines. *Skin Pharmacol* 1990; 3: 180-185
24. Sinvas B, Paerez J, Bernal ML, Saaenz MA, Lanuza J, Bartholomae M, Urinary Mutagenicity and N-acetylation phenotype in textile workers exposed to arylamines. *Cancer Research* 1992; 52 (18): 4885-4889

25. Ohno Y, Hamajima N, Mizunos S, Hair dye exposure and cancer-an epidemiological review. *Current Medicine* 1982; 29 (3): 459-471
26. Api O, Ünal O, Şen C. Gebelik ve saç boyaları. *Perinatoloji Dergisi Nobel Tıp Kitabevleri*, sayı 1-2. 2003; 20-23