

# Boje za kosu : sastav, kvaliteta te utjecaj na pojavnost karcinoma dojke

---

**Sfarčić, Nada**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:740472>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET  
I  
MEDICINSKI FAKULTET**

**NADA SFARČIĆ**

**BOJE ZA KOSU: SASTAV, KVALITETA TE UTJECAJ NA  
POJAVNOST KARCINOMA DOJKE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentorica:**

**Prof. dr. sc. Davorka Sutlović**

**Split, rujan 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Toksikologija

**Tema rada** odobrena tema je na 70. sjednici Vijeća studija Farmacije, 8. sjednici Vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 5. sjednici Vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Davorka Sutlović

**Pomoć pri izradi:** -

### **BOJE ZA KOSU: SASTAV, KVALITETA TE UTJECAJ NA POJAVNOST KARCINOMA DOJKE**

Nada Sfarčić, broj indeksa 199

**Sažetak:** Cilj ovog diplomskog rada je proučavanje utjecaja dugotrajnog korištenja trajnih boja za kosu na pojavnost karcinoma dojke kod korisnika, te na općenitu karcinogenost najčešćih sastojaka u formulacijama trajnih boja za kosu. Opisan je sastav i mehanizam komponenti boja za kosu, nastanak boje na kosi te metabolizam i toksičnost najupotrebljavanijih sastojaka. Opisani su mehanizmi karcinogenosti p-fenilendiamina, najistraživanijeg sastojka, kao i učinak njegovih metabolita na apoptozu i mutacije stanica epitela. Pregledom dostupne literature prikupljeni su podaci o povezanosti učestale i dugotrajne upotrebe trajnih boja za kosu i pojavnosti karcinoma, s posebnim osvrtom na karcinom dojke.

**Ključne riječi:** boje za kosu, karcinom dojke, p-fenilendiamin

**Rad sadrži:** 66 stranica, 11 slika, 11 tablice, 60 referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. prof. dr. sc. Ivana Mudnić predsjednica
2. prof. dr. sc. Neira Puizina-Ivić član
3. prof. dr. sc. Davorka Sutlović član – mentor

**Datum obrane:** 29. rujna 2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u knjižnicama Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Course title:** Toxicology

**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 70 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology and Faculty Council of School of Medicine.

**Mentor:** Full professor Davorka Sutlović, PhD,

**Technical assistance:** -

### **HAIR COLORS: COMPOSITION, QUALITY AND IMPACT ON THE INCIDENCE OF BREAST CANCER**

Nada Sfarčić, index N<sup>o</sup> 199

**Summary:** The aim of this thesis is to study the impact of long-term use of permanent hair dyes on the incidence of breast cancer in users, and on the general carcinogenicity of the most common ingredients in formulations of permanent hair dyes. The composition and mechanism of hair color components, hair color formation, metabolism and toxicity of the most widely used ingredients are described. The mechanisms of carcinogenicity of p-phenylenediamine, the most investigated ingredient, as well as the effect of its metabolites on apoptosis and mutations of epithelial cells are described. A review of the available literature collected data on the association between frequent and long-term use of permanent hair dyes and the incidence of cancer, with special reference to breast cancer.

**Key words:** hair dye, breast cancer, p-phenylenediamine

**Thesis contains:** 66 pages, 11 figures, 11 tables, 60 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. Full professor Ivana Mudnić – PhD, chair person
2. Full professor Neira Puizina-Ivić-PhD, member
3. Full professor Davorka Sutlović – PhD, supervisor

**Defence date:** 29. september 2021.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Rudera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

# Sadržaj

1. UVOD .....	7
1.1. Struktura kose .....	2
1.2. Boje za kosu .....	5
1.2.1. Prirodne boje za kosu .....	5
1.2.2. Privremene boje za kosu .....	7
1.2.3. Polutrajne boje za kosu .....	9
1.2.4. Trajne boje za kosu .....	12
1.2.4.1. Sastav trajnih boja za kosu .....	12
1.3. Nastajanje boje na kosi .....	15
1.4. Kemijska i toksikološka svojstva najkorištenijih sastojaka .....	19
1.4.1. Alergijski dermatitis uzrokovan bojama za kosu .....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	23
3. MATERIJALI I METODE .....	25
3.1. Pretraživanje literature .....	26
3.2. Materijali .....	26
3.2.1. p-fenilendiamin .....	26
3.2.2. Toluen-2,5-diamin .....	29
3.2.3. 4-aminofenol .....	31
3.2.4. Rezorcinol .....	33
3.2.5. 4-aminobenzen .....	35
4. REZULTATI .....	36
4.1. Kancerogenost .....	37
4.1.1. Kancerogenost PPD-a .....	38
4.2. Karcinom dojke .....	39
4.3. Karcinom mokraćnog mjehura .....	42
4.4. Hematopoetski karcinomi .....	43
4.5. Teratogenost boja za kosu .....	43
5. RASPRAVA .....	45
5.1. Karcinom dojke .....	47
5.2. Ostali učestali tumori izazvani uporabom boja za kosu .....	49
5.3. Rizik korištenja trajnih boja za kosu u trudnoći .....	49
5.4. Moguće zamjene za trajne boje za kosu .....	50
6. ZAKLJUČAK .....	52

7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	54
8. SAŽETAK .....	62
9. SUMMARY .....	64
10. ŽIVOTOPIS .....	66

## **1. UVOD**

Kosa je jedan od najizraženijih elemenata našeg izgleda, ona je pokazatelj atraktivnosti, ženstvenosti, muškosti, zdravlja i ljepote. Iako nema vitalnu funkciju, igra vrlo važnu ulogu u izgledu osobe. Ona je jedna od rijetkih fizičkih karakteristika kojima možemo sami manipulirati i mijenjati ih. (1)

Kako se društvo sve više fokusira na mladolikost i ljepotu, bojenje kose postao je popularan kozmetički tretman. Radi poboljšanja izgleda ili kao modna izjava, kosa se često boji sintetičkim ili prirodnim bojama za kosu. (2, 3) Bojenje kose uključuje tretiranje kose raznim prirodnim i/ili sintetičkim bojama za kosu, a ne izvode ga samo profesionalci u salonima, već je to popularan kozmetički tretman koji se izvodi kod kuće. (3, 4) Njena prirodna boja obično odražava zemljopisno ili etničko podrijetlo pojedinca. (2) Boja za kosu koristila se od starih Egipćana kada je Ramzes II pojačao crvenu boju svoje kose uporabom kane. U drevnoj Grčkoj kosa se izbjeljivala ispiranjem otopine kalija i trljala sa masti od žutih latica cvijeća i peludi. U današnje vrijeme najkorištenije su sintetičke boje za kosu čiji je razvoj krenuo nakon Drugog svjetskog rata. (5)

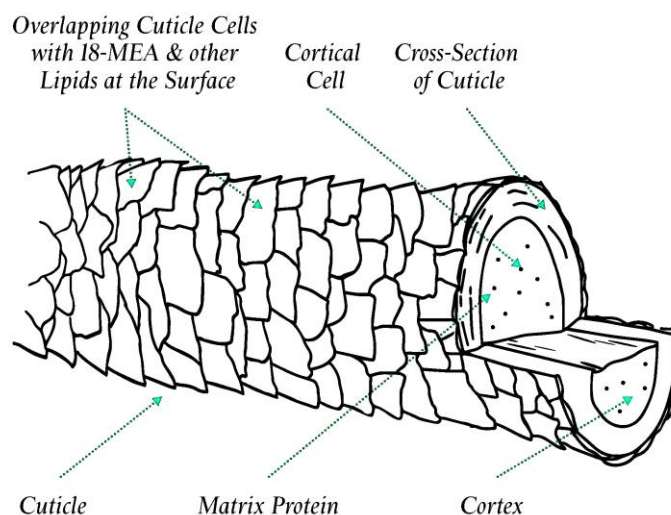
Sastojci boje za kosu najreaktivnije su kemikalije koje se koriste u kozmetičkoj industriji. Kao takvi, oni su iznimno proučavani materijali i proizvodi u industriji. (6)

Boja ne smije narušiti prirodnu teksturu ili sjaj kose niti zamrljati vlasište. Ona mora biti stabilna na zraku, svjetlosti, trenju, pri znojenju i u kloriranoj vodi. Bitno je da je postupak bojenja toksikološki siguran. (2) S obzirom na široku upotrebu proizvoda za bojenje kose po cijelom svijetu, znanstvenici su pokušali utvrditi povezanost proizvoda za bojanje kose za zdravstvenim rizikom. (5) Brojne su studije pokazale zabrinutost za toksikološka pitanja povezana sa najvažnijim komercijalnim postupcima bojanja kose koji su bazirani na oksidativnim procesima baziranim na Hofmannovom otkriću prije otprilike 150 godina. Proteklih nekoliko desetljeća došlo je do značajnog porasta u razumijevanju kemijskih i fizičkih svojstava strukture kose, mehanizama uključenih u proces bojanja kose i njihovog međusobnog odnosa. (2)



## 1.1. Struktura kose

Vlakna dlake sastoje se od 3 sloja: kutikula, korteks i medula. Kemijski se sastoji od proteina, lipida, vode, melanina i elemenata u tragovima.

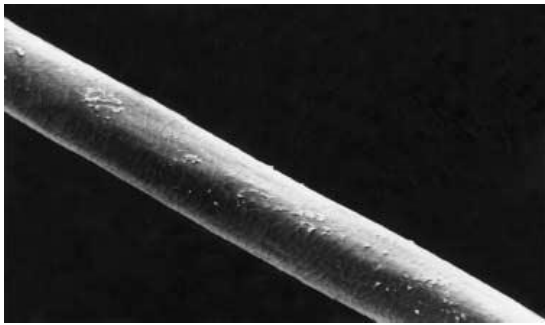


**Slika 1.** struktura vlakna dlake

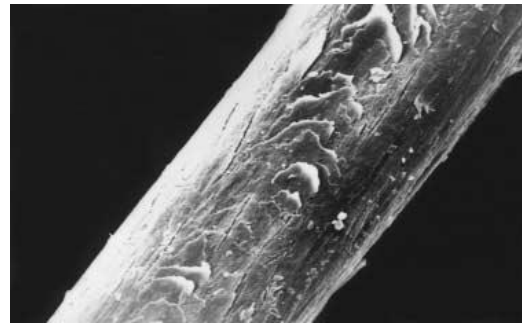
([https://www.philipkingsley.co.uk/media/amasty/webp/mgs/fbuilder/images/n/o/normal\\_hair\\_structure\\_philip\\_kingsley\\_jpg.webp](https://www.philipkingsley.co.uk/media/amasty/webp/mgs/fbuilder/images/n/o/normal_hair_structure_philip_kingsley_jpg.webp))

**Kutikula** se sastoji od 6 do 8 slojeva spljoštenih preklapajućih stanica raspoređenih tako da se njihovi slobodni rubovi usmjeravaju prema vrhu vlakna. Ona štiti korteks koji se nalazi ispod nje i djeluje kao fizička barijera protiv vanjskih oštećenja. (1,7) Uobičajena kutikula ima gladak izgled, mekana je na dodir, omogućava refleksiju svjetlosti i ograničava trenje između vlasi kose, te je odgovorna za sjaj i teksturu kose. (Slika 2.) Njenu zaštitnu ulogu mogu oštetiti sile trenja nastale zbog četkanja, češljanja ili feniranja, te upotrebe alkalnih kemikalija što je prvi korak u trajnom oblikovanju tj. bojanju kose (Slika 3.). (1)

Izvan kutikule nalazi se **F-sloj**, koji je s njom čvrsto povezan kovalentnim vezama. Sastoji se od debelog sloja 18-metil eikozatne kiseline (prikazan na Slici 1.), jako hidrofobne masne kiseline razgranatog lanca, za koju se smatra da djeluje kao prirodni zaštitnik kose, točnije kao prirodni regeneratorski. (7)



**Slika 2.** Normalna netaknuta kutikula (1)



**Slika 3.** Oštećena kutikula (1)

**Korteks** čini većinu keratiniziranog vlakna i glavna je komponenta važna za njegova mehanička svojstva (čvrstoća i elastičnost kose) te za boju kose, stoga je on mjesto većine kozmetičkih promjena. Sastoji se od gusto nabijenih izduženih kortikalnih stanica koje sadrže keratinske niti koje idu paralelno sa dlačicom te amorfnu matricu proteina s visokim udjelom sumpora u koju su ugrađeni spiralni keratinski lanci. (7) Keratini su porodica složenih proteina. Kiseli keratinski polipeptidi udružuju se s osnovnim keratinskim polipeptidima tvoreći polipeptidne lance tvrdog keratina poznati kao protofilamenti. Višestruki protofilamenti čine keratinsku nit s velikim brojem ostataka cisteina koji sadrže sumpor koji tvore kovalentne disulfidne veze sa susjednim lancima. Susjedni lanci su snažno umreženi što daje visoku kemijsku i fizičku stabilnost kose. Disulfidne veze su u velikoj mjeri odgovorne za oblik, stabilnost i teksturu kose i daju stupanj elastičnosti koji omogućuje da se mokra kosa razvuče bez oštećenja i do 30% njene izvorne duljine. Keratinski lanci su također povezani slabijim van der Waalsovima silama i vodikovim vezama. (1)

**Medula.** Samo završne, deblje dlake mogu imati srž, tj. medulu koja ako je prisutna može biti jednostruka jezgrena nit koja se neprekidno proteže kroz vlakno ili kao isprekidana nit. Sastoji se od specijaliziranih stanica s prolaznim zračnim prostorima. Nema nikakvu kozmetičku ulogu ili je ona vrlo sporedna. (1) Medula može biti prazna ili ispunjena spužvastim keratinom, može poslužiti kao rezervoar pigmenta i može doprinijeti svjetlini kose. Koncentracija lipida unutar medule veća je nego bilo gdje drugdje u kosi. (8)

**Boja kose** nalazi se u korteksu, određuju je melanociti kosi se nalaze samo u području matriksa folikula u bazi korteksa, neposredno iznad folikularne papile. (1) Iako je keratin, glavni sastojak vlakana kose, bezbojan, melanin, koji se također nalazi u korteksu, je odgovoran za karakterističnu boju kose. Granule melanina nastaju u melanocitima u bazi folikula dlake (dermalna papila), koji luče melanosome u keranocite. Zrnca melanina raspršena su po korteksu, gušće u njegovom krajnjem dijelu, ali ipak ne ulaze u kutikulu. Da

bi se prirodna boja kose uspješno obojala, potrebno je da boja za kosu prijeđe kutikulu i uđe u unutarnji dio vlakna kose. (4)

Prirodne nijanse kose stvaraju dvije vrste melanina: eumelanin i feomelanin. Njihova relativna količina u vlaknu kose određuje boju kose. Eumelanin je predvladavajući pigment u tamnoj ili crnoj kosi, feomelanin predvladava u plavoj ili crvenoj kosi, a ukupni sadržaj melanina je niži. (5) Prirodna boja kose obično se mijenja od rođenja do starosti, djeca rođena sa svjetlom kosom kao odrasli mogu imati smeđu kosu. Sijeda kosa je normalan znak starenja, to je uglavnom postupan i nepovratan proces koji je uzrokovan opadanjem funkcije melanocita, a ne njihovim smanjenim brojem. Kosa bez melanina izgleda bijelo jer ne raspršuje svjetlost. (7)

Kosa raste otprilike 1 cm mjesečno, tako npr. vrh dlake duljine 24 cm zapravo je star 2 godine. Stoga novorastući korijeni imaju različita svojstva od vrhova vlasi. Stariji dijelovi podvrgnuti su preko 700 pranja, primjenama sredstava za oblikovanje kose (mehanički ili kemijski), a može pokazivati i značajke vremenskih utjecaja (npr. utjecaj sunca). Korijen može biti manje porozan i ima drugačija kemijska svojstva. (1)

## 1.2. Boje za kosu

Dostupna je široka paleta prirodnih i sintetičkih sredstava za bojanje kose. Biljne i metalne boje su prirodne boje, ali su one uglavnom zamijenjene sintetičkim bojama. (1) Prema podrijetlu klasificirane su kao:

1. biljne boje za kosu (kana, kamilica, cinchona) – mijenjaju nijansu boje, nisu toksične, traju kratko vrijeme;
2. mineralne ili metalne boje za kosu (srebrni nitrat ili olovne soli) – zahtijevaju svakodnevnu upotrebu, one postupno potamnjuju ili posvijetljuju na kosi, potencijalno su otrovni i nespojivi sa vodikovim peroksidom, mogu trajati tjednima ili mjesecima
3. sintetičke boje za kosu – klasificirane su prema otpornosti na pranje i stupnju postojanosti:
  - a. privremene boje za kosu – boja ostaje na mjestu nekoliko dana, imaju visokomolekularnu težinu i ostaju na površini kutikule
  - b. polutrajne boje za kosu – boja se zadržava tjednima, imaju malu molekularnu težinu i postižu plitko prodiranje u korteks
  - c. trajne boje – boja ostaje u nedogled, imaju vrlo malu molekularnu težinu i duboko prodiru u korteks
  - d. izbjeljivači za kosu (7)

### 1.2.1. Prirodne boje za kosu

Prirodne boje za kosu smatraju se polutrajnim bojama. (4)

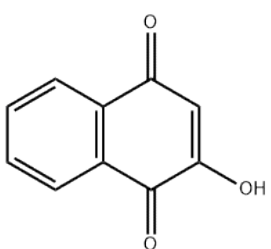
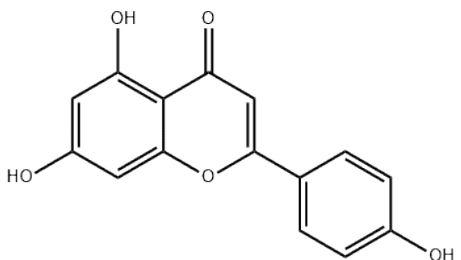
#### BILJNE BOJE

Prirodne boje ekstrahirane iz biljaka imaju relativno malu, ali rastuću ekonomsku važnost. Većina prirodnih boja koristi kanu proizvedenu ekstrakcijom lišća *Lawsonia inermis* (Sjevernoafričkog grma) ili njegovog čistog sastojka boje (Lawsone (2-hidroksi-1,4-naftokinon)). (10)

Henna je najkorištenija biljna boja za kosu, daje crveno-narančastu nijansu. Sastoji se od osušenog lista biljke *Lawsonia alba*, koja raste u Sjevernoj Africi, središnjem dijelu SAD-a i u Indiji. (9). Čisti sastojak, molekula zaslužna za boju, je 2-hidroksi-1,4-naftokinon, topljiv u toploj vodi. (4)

Osim henne, često korištena biljna boja je žuta boja dobivena iz kamilice i to samo od cvjetova *Anthemis nobilis* (rimski kamilica) i *Matricaria camomillae* (njemačka kamilica). Aktivna tvar zaslužna za boju je 1,3,4-trihidroksiflavon, još poznat kao apigenin. (4) Apigenin je flavonoid koji se često javlja u biljkama i daje mutnu, zlatno žutu boju, a obično se dobiva iz *Matricaria recutita* (njemačka kamilica). Apigenin i lutolin bili su aktivniji od ostalih testiranih flavonoida. Spazmolitičko djelovanje kamilice pripisano je apigeninu, apigenin-7-O-glukozidu i (-)-bisabololu, koji imaju aktivnost sličnu papaverinu i što su apigenin i lutolin bili aktivniji od ostalih testiranih flavonoida. Nalazi se i u nevenu (*Calendula officinalis*). (12)

**Tablica 1.** Prirodne boje za kosu

Lawson	Apigenin
<div style="text-align: center;">  <p>CAS br. 83-72-7 IUPAC ime: 2-hidroksi-1,4-naftakinon</p> </div>	<div style="text-align: center;">  <p>CAS br. 520-36-5 IUPAC ime: 5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4H-kromen-4-on</p> </div>

### MINERALNE ILI METALNE BOJE

Metalne boje potječu od soli srebra, olova i bizmuta. Tradicionalno ih koriste muškarci jer se efekt bojanja događa postupno i ne daje 100% pokrivenosti sijedih vlasi. Postepeno tamnjenje boje daje više prirodan izgled. Korištenje je ograničeno na broj sijedih vlasi, što ih ima više to je manja homogenost boje u finalnoj stvorenoj nijansi. (6)

Proizvodi koji sadrže razrijeđeni olovni acetat ne zahtijevaju ispiranje, tako da je sol metala izložena kisiku iz zraka i sulfidima iz keratina. Te reakcije stvaraju mješavinu metalnih oksida i netopivih sulfida koji su zaslužni za postepeno potamnjenje boje. (4, 27) Njihov nedostatak je što ovise o broju sijedih vlakana i o količini keratina što dovodi do manje kontrole u napredovanju razvoja boje. Manja količina keratina rezultirat će neravnomjernim nanošenjem i razvojem boje, što može dovesti do zelenkaste ili žućkaste nijanse. Pokrivanje 100% sijedih vlasi nije moguće. (4) Ova vrsta bojanja kose je

nepredvidiva i u procesu bojenja nastaje karakterističan miris sumpora za kojeg se smatra da nastaje zbog interakcije metala sa cisteinom u kutikuli čime se stvaraju metalni sulfidi koji postepeno tvore naslage koje se nakupljaju na kutikuli stvarajući lomljivu i neživotnu kosu. Ove se boje ne mogu ukloniti bez oštećenja kose. (1)

### 1.2.2. Privremene boje za kosu

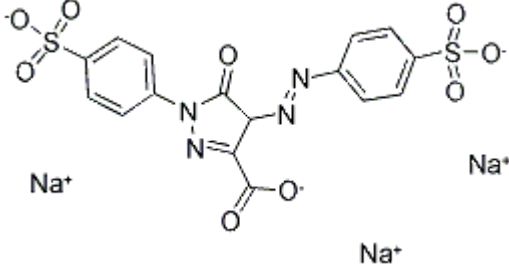
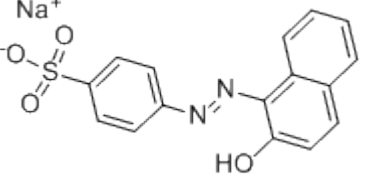
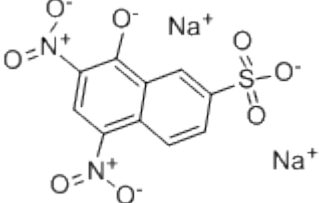
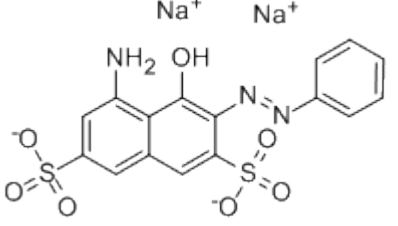
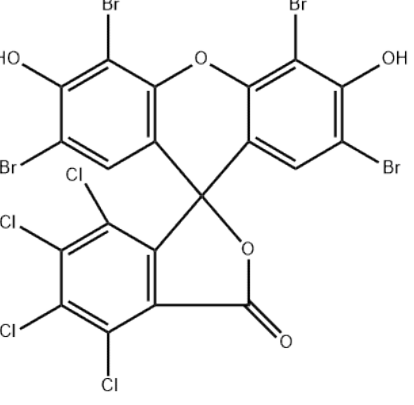
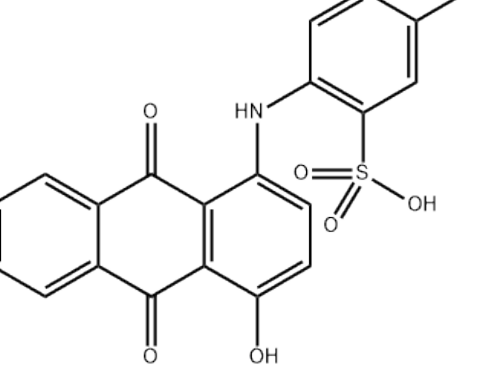
Privremene boje za kosu mogu se koristiti za posebne efekte, za dodavanje posebnih tonova, uklanjanje žutih tonova sijede kose i za prikrivanje malih količina (<15%) sijede kose. Traju oko tjedan dana i isperu se jednim pranjem sa šamponom. Jednostavne su i sigurne za upotrebu, nose mali rizik od kontaktnog dermatitisa. (3) Ovi proizvodi lako onečiste kosu i vlasište. (1) Proizvod mora biti u dodiru s kosom oko 30 minuta nakon čega odmah dolazi do rezultata. (5)

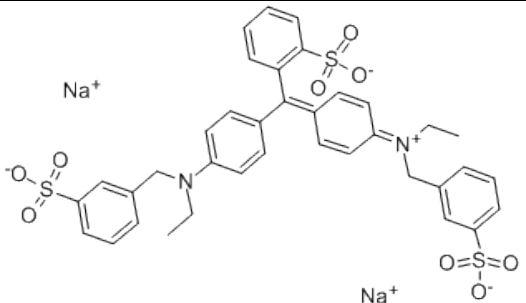
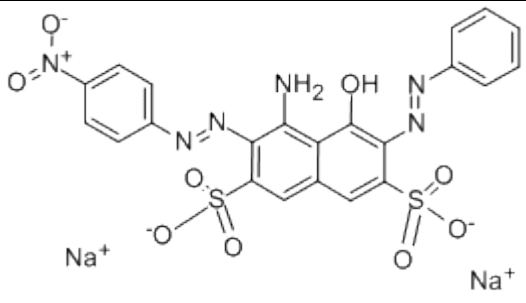
One su kisele molekule, topive u vodi i velike molekulske mase koje zbog tih karakteristika ne mogu prodrijeti u kutikulu i umjesto toga se samo talože na površini kose. (1) Sadrže anionska svojstva, a odabrane su tako da omogućе maksimalnu topljivost u vodi i minimalni prodor u kosu. (4) Formulirane su s kombinacijama takozvanih neoksidativnih boja za kosu, još poznatih i kao izravne boje, koje se mogu svrstati u 3 skupine:

- kisele boje (npr. Acid orange 7) koje sadrže kisele dijelove poput suflonskih (-SO<sub>3</sub>H) ili karboksilatnih (-COOH); prikazane u Tablici 2.
- nitro boje (N,N'-bis(2-hidroksimetil)-2-nitro-p-fenilendamin) kosi sadrži nitratna svojstva; prikazane u Tablici 3.
- bazične boje (npr. Basic Blue 99) koje sadrže kvaterne amine; prikazane u Tablici 4.

U prve dvije skupine spadaju razne kemijske obitelji, kao što su azo-boje, boje dobivene iz trifenilmetana, boje dobivene iz fluora i boje dobivene iz antrakinona, dok posljednjoj skupini pripadaju supstituirani fenilendiamini i aminofenoli čije supstituirane nitro skupine utječu na nijansu i intenzitet dobivene boje. (13) Formulirane su za jednostruku primjenu, u visokim koncentracijama boja ( od 0,1% o 2,0% (w/w)) radi jačeg efekta bojanja vlasi. (4) Najčešće korišteni sastojci za bojanje uključuju azo-trifenilmetan-, antrakinon- ili indaminske boje. (10) Ako se radi o formulacijama u obliku spreja, tada sadrže i krute boje, kao što su željezovi oksidi, titanijev dioksid i alumijevi spojevi koji se lako uklanjaju šamponiranjem ili češljanjem. (13)

**Tablica 2.** Strukture molekula kiselih boja u privremenim ne-oksidativnim bojama (4)

<p>INCI: Acid Yellow 23</p>  <p>CAS No. 1934-21-0            Formula: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>·3Na            Kemijska klasifikacija: pirazol</p>	<p>INCI: Acid Orange 7</p>  <p>CAS No. 633-96-5            Formula: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·Na            Kemijska klasifikacija: monoazo</p>
<p>INCI: Acid Yellow 1</p>  <p>CAS No. 846-70-8            Formula: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S·2Na            Kemijska klasifikacija: nitro</p>	<p>INCI: Acid Red 33</p>  <p>CAS No. 3567-66-6            Formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>·2Na            Kemijska klasifikacija: monoazo</p>
<p>INCI: Acid Red 92</p>  <p>CAS No. 18472-87-2/4618-23-9            Formula: C<sub>20</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2Na            Kemijska klasifikacija: ksanten</p>	<p>INCI: Acid Violet 43</p>  <p>CAS No. 4430-18-6            Formula: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S·Na            Kemijska klasifikacija: antrakinon</p>

INCI: Acid Blue 9	INCI: Acid Black 1
 <p data-bbox="359 571 630 604">CAS No. 3844-45-9</p> <p data-bbox="279 627 710 660">Formula: C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub>·2Na</p> <p data-bbox="255 683 734 716">Kemijska klasifikacija: trifenilmetan</p>	 <p data-bbox="965 560 1236 593">CAS No. 1064-48-8</p> <p data-bbox="885 616 1316 649">Formula: C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>·2Na</p> <p data-bbox="909 672 1292 705">Kemijska klasifikacija: diazo</p>

### 1.2.3. Polutrajne boje za kosu

Polutrajne boje su sintetičke boje, niske molekulske mase koje mogu sadržavati i para-boje. Često se koriste kod kućne upotrebe za posvjetljivanje prirodne boje ili modificiranje i pokrivanje sijede kose, ali nisu u mogućnosti izbjeliti kosu jer ne sadrže nikakav izbjeljivač. Ovaj postupak bojenja ne uključuje oksidacijske kemijske reakcije. (1) Smjesa za bojanje miješa se s kompatibilnom alkalnom otopinom da bi se postigao pH 9 – 10 što omogućuje difuziju molekula boje u korteks. (1)

Mogu biti neoksidativne ili oksidativne. (7)

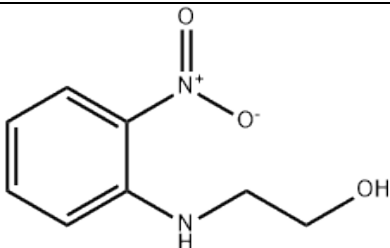
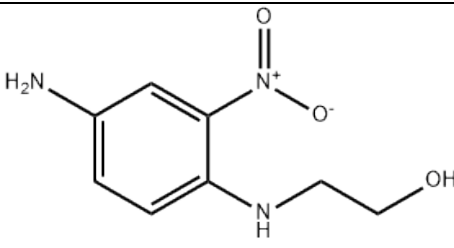
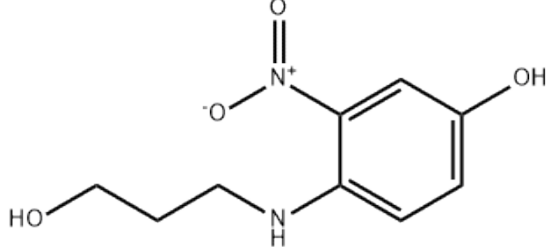
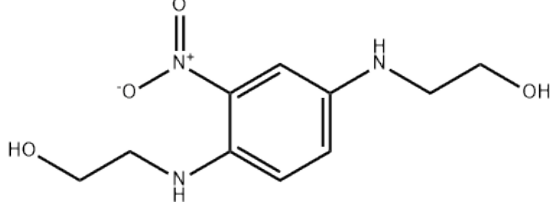
**Neoksidativne polutrajne boje** za kosu koriste se za poboljšanje boje kose i za modificiranje ili smanjenje količine sijedih vlasi, ali same ne mogu izbjeliti kosu jer nemaju sredstva za izbjeljivanje. Jedna od glavnih karakteristika im je niska molekularna težina koja im omogućuje da difundiraju u srednje slojeve kutikule. Najčešće korištene su ne-ionske nitro boje, na koje jedva utječu negativni naboji na površini kose, a uz to su i relativno male molekule. (7) Sastoje se od bazičnih ili kationskih boja sa niskom molekularnom masom, što ih čini visoko afinitetnima za keratin u kosi. Mogu proći kroz kutikulu slabo u korteks bez ikakve oksidacijske reakcije zbog svoje niske molekulske mase i visoke vrijednosti pH koju imaju takve formulacije. (4, 7) Uglavnom se ispiru nakon 6 do 8 pranja, što se događa jer se kutikula otvara pranjem zbog čega se boja, koja je topljiva u vodi, propušta van. (7)

Druga mogućnost formulacije uključuje miješanje nitro-anilinskih (Tablica 3.) boja s osnovnim ili kiselinskim bojama kojima se postiže bolji rezultat bojanja i veću otpornost na



pranje, zbog većeg afiniteta na kosu. Nitro-anilini će zauzeti prostore kose koji nisu ispunjeni bazičnim bojama, čime će se postići puno ujednačenija boja u prvom nanošenju. (4) Nitro anilini su molekule koje se sastoje od neutralnih aromatičnih amina ili derivata antrakinona. Svi su klasificirani kao visoko polarni, prisutni kao mono-, di- ili tri- nuklearni prstenovi. Takve boje difundiraju kroz vlakno kose i zadržavanju se slabim van der Waalsovima. Veće molekule s tri aromatska prstena uklanjaju se sporije od manjih, mononuklearnih. (3)

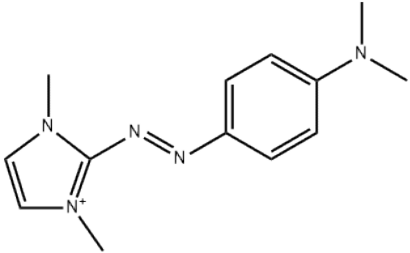
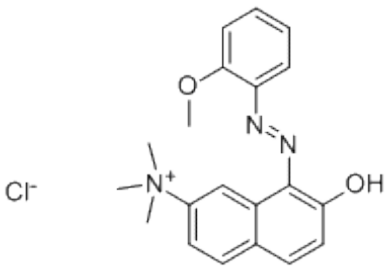
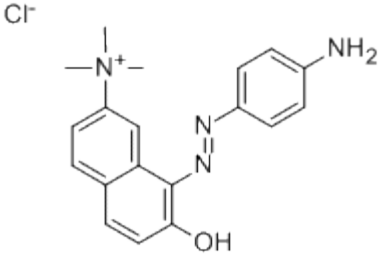
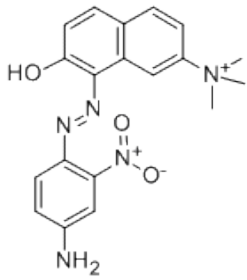
**Tablica 3.** Strukture nitro boja (4)

<p>INCI: HC Yellow No. 2</p>  <p>CAS No. 4926-55-0 Formula: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Kemijska klasifikacija: nitro anilin Nijansa: narančasto</p>	<p>INCI: HC Red No. 3</p>  <p>CAS No. 2871-01-4 Formula: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Kemijska klasifikacija: nitro anilin Nijansa: tamno smeđe</p>
<p>INCI: 4-hydroxypropylamino-3-nitrophenol</p>	<p>INCI: N,N'-bis-(2-hydroxyethyl)-2-nitrophenylendiamine</p>
 <p>CAS No. 92952-81-3 Formula: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Kemijska klasifikacija: nitro anilin Nijansa: tamno crveno</p>	 <p>CAS No. 84041-77-0 Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Kemijska klasifikacija: nitro anilin Nijansa: tamno smeđa do ljubičasta</p>

Kationske boje (Tablica 4.) koriste se i kod privremenih i kod polutrajnih boja. Omogućuju reflektirajuće efekte i izvrsni su za trenutne efekte u boji. Sličnosti između veličina kationskih molekula daju homogeni raspored boje, osiguravaju reproduktivnost boje i otpornost na neravnomjerno pranje. Imaju sjajan afinitet za oštećenu kosu jer se pozitivni krajevi molekula boja spajaju s negativnim krajevima na vlaknu kose stvarajući ionsku vezu zbog koje se tada teže ispiru pranjem. (11)

Kontrola pH je esencijalna za stabilnost boje. Slaba baza kao monoetanolamin dodaje se da bi se postigao pH 9,0, nakon čega se dodaje slaba kiselina kao 10%-tna limunska kiselina koja smanjuje pH na 6,0. Na ovaj način postiže se puferski sustav koji osigurava održavanje pH vrijednosti gotovog proizvoda tijekom njegova skladištenja. (11)

**Tablica 4.** Strukture kationskih boja (4)

INCI: Basic Red 51	INCI: Basic Red 76
 <p style="text-align: center;">Cl<sup>-</sup></p> <p style="text-align: center;">CAS No. 77061-58-6 Formula: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>·Cl Kemijska klasifikacija: direktne boje</p>	 <p style="text-align: center;">Cl<sup>-</sup></p> <p style="text-align: center;">CAS No. 68391-30-0 Formula: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·Cl Kemijska klasifikacija: direktne boje</p>
INCI: Basic Brown 16	INCI: Basic Brown 17
 <p style="text-align: center;">Cl<sup>-</sup></p> <p style="text-align: center;">CAS No. 26381-41-9 Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O·Cl Kemijska klasifikacija: direktne boje</p>	 <p style="text-align: center;">Cl<sup>-</sup></p> <p style="text-align: center;">CAS No. 68391-32-2 Formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·Cl Kemijska klasifikacija: direktne boje</p>

**Oksidativne polutrajne sintetičke boje** sadrže 2%-tni vodikov peroksid i niske razine alkalnih sredstava (monoetanolamin, ne amonijak), zbog čega učinkovitije prodiru u kosu nego ne-oksidativne boje, ali manje od trajnih boja. Zbog veće snage bojanja koriste se za poboljšanje prirodne boje, posvjetljavanje ili za prekrivanje do 50% sijede kose. Iako sadrže vodikov peroksid, one nemaju veliku snagu u izbjeljivanju kose. (7)

One sadrže male količine ili uopće nemaju u sebi razvijače, perokside ili amonijak, što ih čini manje štetnim za oštećenu i krhku kosu. (1)

#### **1.2.4. Trajne boje za kosu**

Trajne sintetičke boje za kosu su najčešće korištene i imaju najveći komercijalni značaj. One su najsvestranije, nude najširi raspon nijansi i pružaju najveći kapacitet pokrivanja sijede kose (do 100%). (7). Najefikasnije su zbog svoje otpornosti na pranje kose šamponom te na vanjske faktore kao što su sušenje, trenje, svjetlo i ostali. (4) Mogu potamniti ili posvijetliti prirodnu boju kose. Oksidativne boje u obliku emulzije su najprodavaniji proizvodi, dok još postoje i gelovi, otopine (tekućine) i prašci. (4)

Boja nastaje kao rezultat oksidacijskih reakcija u vlaknu kose. (1) Bazirane su na bezbojnim aktivnim sastojcima, koji se daljnjim oksidacijama razvijaju u boju. (13) Smatraju se posrednim bojama jer sami aktivni sastojci nisu sredstva za bojanje, ali sudjeluju u reakcijama koje dovode do boje. Kombinacija oksidirajućih i alkalizirajućih sredstava dovodi do bubrenja kutikule što olakšava difuziju bezbojnih prekursora boja u korteks i oksidansa koji kasnije i izbjeljuju prirodni pigment kose. Kasnijim reakcijama u korteksu nastaju velike molekule koje više ne mogu izaći iz njega. (1) Sve trajne boje sadrže do 6% peroksida i koriste amonijak kao sredstvo za alkalizaciju, što rezultira vrijednostima pH u rasponu od 9 do 10,5, tako olakšavajući prodor boje dublje u korteks vlasi. (7)

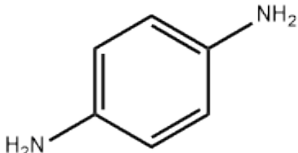
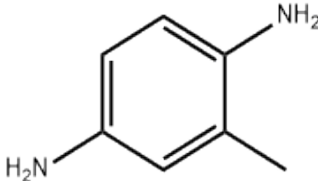
##### **1.2.4.1. Sastav trajnih boja za kosu**

**Amonijev hidroksid i etanolamini** su najčešće korištena sredstva s alkalnim svojstvima. Da bi se trajnim bojanjem postigla svjetlija nijansa od prirodne boje kose potrebna su dva koraka. Kosa prvo mora bit izbjeljena vodikovim peroksidom, amonijakom i kalijevim persulfatom. Nakon što je izbjeljena, kreće dodavanje boje. Izbjeljivajuće boje sadrže 9%-tni vodikov peroksid (do 30% volumena). Za bojanje tamnijim bojama potreban je slabiji vodikov peroksid, pa se koristi 6%-tni. (4).

Dodatak **alkalizirajućih spojeva** neophodan je za proces bojanja kose jer oni dovode do potrebne pH vrijednosti za početak oksidacijske reakcije. Najčešće korišteni su amonijak u obliku amonijevog hidroksida i monoetanolamin kada formulacija sadrži vodu, a ako je u krutom stanju (prašak) tada se koristi natrijev silikat. (1, 4) Kao i sve lužine, amonijak otvara kutikulu da bi olakšao penetraciju boje za kosu u korteks. Amonijak može olakšati posvjetljivanje kose djelujući kao katalizator reakcije kada trajna boja dolazi sa peroksidom. (1)

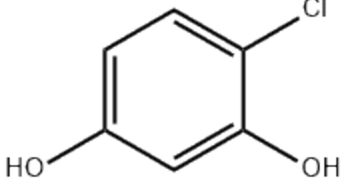
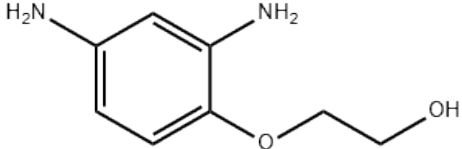
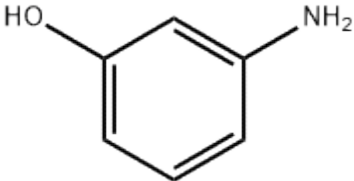
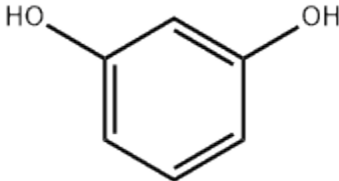
**Prekursori boje (primarni posrednici)** su aromatski spojevi, derivati benzena, supstituirani sa bar dvije elektron-donorske grupe kao što su NH<sub>2</sub> i OH u para- ili ortho-poziciji (4). One služe kao prekursori boje (oksidacijski pigmenti). (11). Najviše korišteni su **p-fenilendiamin (PPD) ili toluen-2,5-diamin**. (2). p-fenilendiamin je najkorištenija molekula u trajnim bojama za kosu, a može se naći i u drugim proizvodima za bojanje (boje za tekstil, boje za krzno, tamne boje u kozmetici, privremene tetovaže, razvijlač fotografija, tinta za printanje, benzin, ulja i masti) (1)

**Tablica 5.** Strukture najkorištenijih prekursora boje (4)

INCI: p-fenilendiamin	INCI: toluen-2,5-diamin
<div style="text-align: center;">  <p>CAS: 106-50-3 Formula: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> Kemijska klasifikacija: aromatski amin</p> </div>	<div style="text-align: center;">  <p>CAS No. 95-70-5 Formula: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> Kemijska klasifikacija: aromatski amin</p> </div>

**Modifikatori reakcije** su aromatski spojevi, također derivati benzena i supstituirani s NH<sub>2</sub> i OH skupinama, ali u meta- poziciji, koja ne dovodi do lake oksidacije s vodikovim peroksidom. Oni sami ne proizvode nekakvu specifičnu boju, iako je mogu modificirati kada su korišteni kao primarni posrednici i oksidansi. (4, 11). Najkorišteniji su 4-klororezorcinol, 2,4-diaminofenoksietanol HCl, 2-amino.hidroksietilaminoanisol sulfat, 4-amino-2-hidroksitoulen, meta-aminofenol i rezorcinol. (4) Odabir točnog modifikatora presudan je za formulaciju boje za kosu. Odabire se najreaktivniji modifikator koji će osigurati da se prvo oksidira prekursor koji će nakon reagirati s tim modifikatorom da bi se dobila željena boja. (2)

**Tablica 6.** Strukture najkorištenijih modifikatora reakcija (4)

<p>INCI: 4-klororezorcinol</p>  <p>CAS No. 95-88-5 Formula: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub> Kemijska klasifikacija: halogenirani fenol</p>	<p>INCI: 2,4-diaminofenoksietanol HCl</p>  <p>CAS No. 66422-95-5 Formula: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl Kemijska klasifikacija: aromatska aminska sol</p>
<p>INCI: m-aminofenol</p>  <p>CAS No. 591-27-5 Formula: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO Kemijska klasifikacija: supstituirani fenol</p>	<p>INCI: rezorcinol</p>  <p>CAS No. 108-46-3 Formula: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> Kemijska klasifikacija: fenol</p>

Postoje dva tipa **oksidansa**: vodikov peroksid, koji se koristi kada je podloga vodena i natrijev persulfat kada je podloga prašak. Peroksidi su mnogo nestabilni i zahtijevaju upotrebu stabilizatora kao što su natrijem stanat i pentanatrijem pentat . Uglavnom su korišteni zajedno u emulziji koja se još naziva "kremastim vodikovim peroksidom". (4)

**Antioksidansi** su neophodni u formulacijama da bi se izbjegao početak reakcije prije dodavanja samog oksidansa. Preporučuje se korištenje antioksidansa topljivih u vodi jer bi manipulacija prekursora i modifikatora reakcije mogla sama pokrenuti oksidacijsku reakciju, što može utjecati na razvoj krajnje boje. Najčešće korištena molekula je eritrobinska kiselina (AEB). Osim topljivih u vodi, preporučuje se i upotreba antioksidansa topljivih u ulju kada je podloga za boje za kosu u obliku emulzije, da bi se izbjeglo požućivanje voska i oksidacijske baze i modifikatora reakcije. Najčešće korišten je T-butilkinon (TBQ). (4)

**Mješavina surfaktanta i otapala** koriste se za raspršivanje molekula boja i da bi se osiguralo vlaženje kose. Boje sadrže i regeneratore da bi se kosa zaštitila od oštećenja, surfaktante, otapala, antioksidanse i metal-kelirajuće tvari da bi se boja mogla sigurno

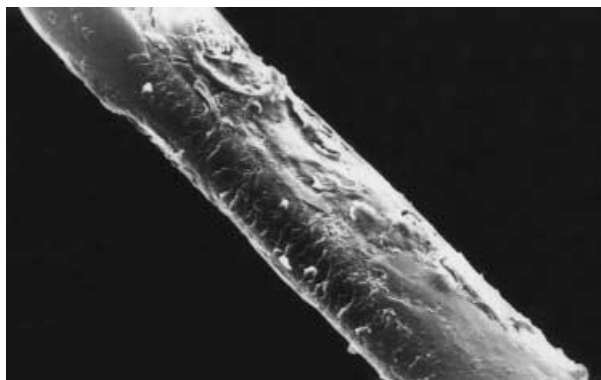
skladištiti. (1) Mala količina reducirajućeg sredstva dodaje se da bi se spriječila auto-oksிடacija boja tijekom skladištenja gotovog proizvoda. Najčešće korišten reduens je natrijem metabisulfat (MBS). (4)

### 1.3. Nastajanje boje na kosi

Primjena trajnih sintetičkih boja za kosu zahtijeva miješanje komponenti proizvoda prije same aplikacije na kosu. Prva komponenta su komponente nijanse: prekursori boje, oksidans koji je najčešće vodikov peroksid i alkalizirajuće sredstvo, obično amonijak ili monoetanolamin, koji su u nosaču s površinski aktivnim sredstvima (surfaktantima). Druga komponenta je razvijatelj, stabilizirana otopina vodikovog peroksida, uglavnom u tekućem obliku. (Pojednostavljena reakcija na Slici 5.) (7) Reakcije uključene u stvaranje trajnih boja su redoks tipa i zahtijevaju četiri glavne komponente: aromatične amine sa supstitucijom orto- ili para- (hidroksi ili amino), modifikatore reakcije, alkalizirajuća sredstva i oksidirajuće sredstvo. (4)

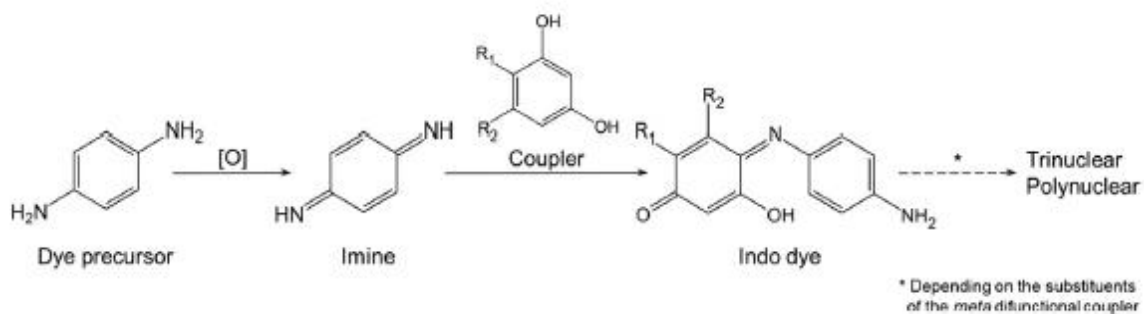
Boja kose ovisit će o konkurentskim reakcijama između različitih prekursora boja u vlaknu, pod utjecajem faktora kao što su koncentracija, difuzija, redoks potencijal i pH vrijednost.(2)

1. Prvi korak je oksidacija melanina i prethodno upotrijebljenih pigmenata boje vodikovim peroksidom. Vodikov peroksid je oksidirajuće sredstvo koje oslobađa kisik iz vlasi. Ova reakcija posvjetljuje temeljnu boju kose. (4) Dobivena količina izbjeljene kose povezana je s količinom oslobođenog kisika. (1) Granule melanina su otopljene i djelomično fragmentirane oksidacijom, što ostavlja rupu u korteksu vlasi. (7). Reakcija se događa u alkalnoj sredini koja potiče otvaranje kutikule što dopušta penetraciju molekula boje u korteks. (4) Rezultati ovise o vremenu reakcije i o dominantnoj vrsti melanina u kosi. Otkriveno je da je feomelanin otporniji od eumelanina na fotoizbjeljivanje i na kemijsko izbjeljivanje. (7). Izbjeljivanje oštećuje kosu uzrokujući slabljene i promjene u teksturi kose. Reakcija oksidacije uništava neke od disulfidnih veza unutar keratina i mogu oštetiti kutikulu (Slika 4.) čineći je poroznijom. (1)

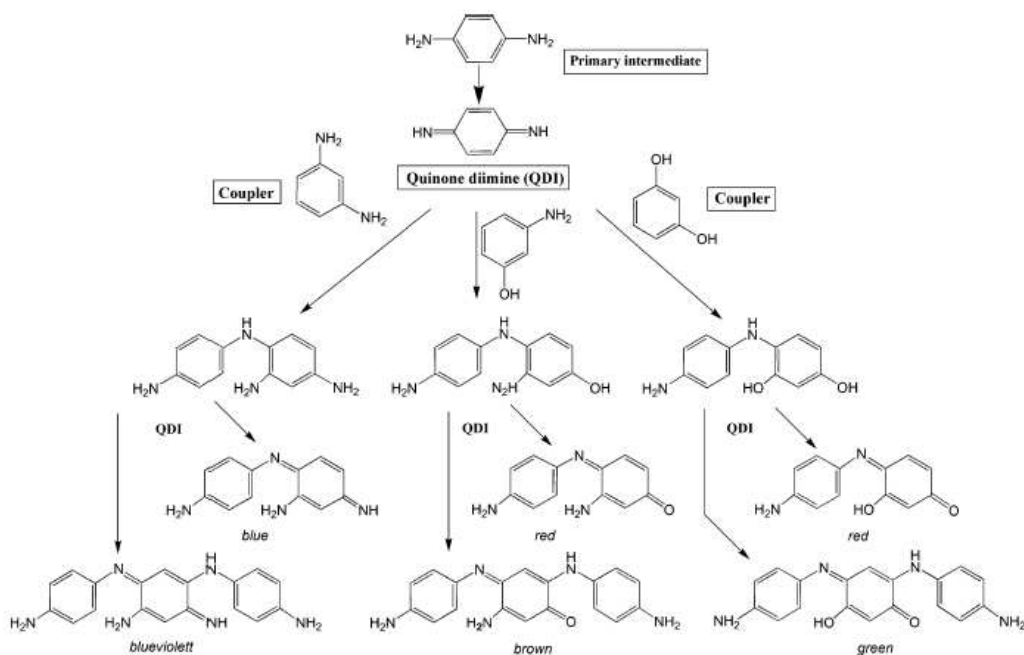


**Slika 4.** Oštećena kutikula (1)

2. Oksidacija prekursora boje da bi nastali kromofori, koji su nosioci boje, sljedeći je korak u nastajanju boje za kosu. (7) Prekursori su molekule sličnih veličina koje lako i uniformo penetriraju u kosu. (4) Kromofori su uglavnom p-diamini i p-aminofenoli koji su nastali zbog oksidacije vodikovim peroksidom u prisustvu nekoliko modifikatora reakcije. Najčešće korišteni modifikatori su fenoli, meta-aminofenoli ili meta-diaminobenzeni, kao m-aminofenol, rezorcinol ili 1-naftol. (7).
3. Boja se mijenja u tri koraka:
  - a. Oksidirajuća sredstva dopuštaju početak reakcije koja se odvija u korteksu i rezultira obojanim kompleksima visoke molekularne mase. (4) Prekursori boje su oksidirani u aktivne imine koji tvore crne do smeđe komplekse sa mnogobrojnim jezgrama tako da reagiraju sa svojim neoksidiranim odgovarajućim molekulama tako tvoreći dinuklerane spojeve zvane indo boje. (1) Prvi korak u nastajanju boje je oksidacija kojom nastaju kinonaminski spojevi. Oksidacijom slabo reaktivnih baza s vodikovim peroksidom u alkalnoj sredini nastaju monoamini iz para i ortho-aminofenola i diamini iz p-fenilendiamina i o-feliendiamina. PDD je posebno oksidiran u reaktivni prekursor, kinonamin koji u prisutnosti modifikatora reakcije stvara obojani polimer (Slika 6.) (4)



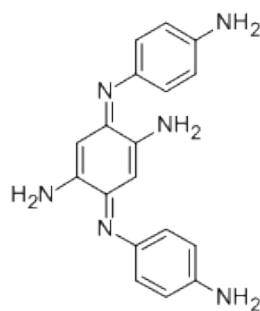
**Slika 5.** Pojednostavljena shema reakcije nastanka boje (13)



**Slika 6.** Reakcija nastanka boje s PPD-om (16)

- b. Drugi korak nastajanja boje obilježava nastajanje difenilaminskih spojeva. Kationi iz kinona iz prvog koraka spajaju se sa reaktivnim oblikom p-fenilendiamina.(4) Sa prisutnim modifikatorima boje, preferirana je ona reakcija imina sa molekulama modifikatora koja ima najviše nukleofilnih atoma ugljika u molekuli. (7) Nukleofilni spojevi uključujući meta- i para-neoksidirane baze, ponašaju se kao modifikatori reakcije zato jer reagiraju s dušikovim atomom iz amin-kinina. Nastaju difenilamini iz reakcije p-fenilendiamina i m-fenilendiamina. (4)
- c. Nastali difenilamini smatraju se novim oksidativnim bazama čiji su benzen supstituirani na tri mjesta s elektron-donorskim skupinama (1,2,4 ili 1,2,5 pozicije). Reakcijom p-fenilendiamina (PPD) u alkalnom mediju s vodikovim hidroksidom nastaje Bandrowski baza (Slika 7.). (4). Nastaje oksidacijom prekursora u odsutnosti modifikatora reakcije. (2) Ona je spoj koji preferira reakcije sa modifikatorima da bi postepeno nastala obojena formulacija s željenom krajnjom bojom. Oko 3-5% PPD-a postane Bandrowskijeva baza koja je prisutna u većini oksidacijskih reakcija, ali ona sama ne utječe mnogo na krajnju boju kose. (4)





CAS br. 20048-27-5

### Slika 7. Bandrowski baza

Spoj nastao reakcijom s modifikatorima je oksidiran u voodootpornu boju. (7) Reakcija se odvija sporo, tijekom 30 do 45 minuta, u prisustvu vodikova peroksida, koji je, kao što je prije spomenuto, važan za penetraciju boje u korteks. (4) Dobiveni kompleks molekula je male molekularne veličine, ali nakon što se pretvore u Bandrowskijeve baze postanu velike te nemogu difundirati natrag kroz kutikulu i isprati se. To čini boju trajnom i ireverzibilnom do novog rasta dlake. (7) Dio reakcije se odvija i u kutikuli, ali se te molekule ispiru prvim pranjem. (4) Varijacije pH vrijednosti direktno utječu na brzinu odvijanja reakcije jer više alkalna sredina ide u korist reakciji i poboljšava otvaranje kutikule, tako dopuštajući penetraciju molekula u korteks. (11)

## 1.4. Kemijska i toksikološka svojstva najkorištenijih sastojaka

Sastojci boja za kosu najaktivnije su kemikalije koje se koriste u proizvodima kozmetičke industrije. Kao takvi, oni su i najviše proučavani materijali i proizvodi u industriji. (10) Boje za kosu nisu namijenjene dugotrajnom kontaktu s kožom, što inače može uzrokovati iritantni kontaktni dermatitis te čak i kemijske opekline. Duži kontakt s kožom može povećati vjerojatnost senzibilizacije. (14) Velik broj sastojaka boja za kosu je trenutno dopušten, a naknadne studije pokazale su da su nekoliko njih moćni kožni senzibilizatori. (20) Boje za kosu predstavljaju značajan izvor izloženosti senzibilizirajućim alergenima, uz to što uzrokuju alergijski kontaktni dermatitis kod osjetljivih osoba. (14) Studije toksičnosti sastojaka boja za kosu značajni su alati za predviđanje potencijalnog zdravstvenog rizika izloženosti ljudi dermalnim sastojcima poput arilamina. (13)

Istraživanje sastava dostupnih boja za kosu odredilo je proizvode koji sadrže bilo koju pojedinu komponentu, a razvrstani su prema profesionalnim i maloprodajnim proizvodima. Ukupno su uključena 334 maloprodajna proizvoda (sedam različitih robnih marki) i 590 profesionalnih proizvoda (šest različitih robnih marki). Štoviše, pružaju se relevantne dodatne informacije dobivene iz baze podataka CosIng (*European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients*)

Sveukupno, procijenjeno je da je srednja, ukupna dnevna sistemska izloženost frizera oksidacijskim bojama za kosu tijekom 6 sljedećih procesa bojanja kose  $<0,36$   $\mu\text{g}$  ekvivalenata p-fenilendiamina/kg tjelesne težine. Uzimajući ove podatke zajedno, postoje jasni dokazi o visokoj važnosti acetilacije za raspolaganje p-fenilendiaminom kod ljudi. Međutim, kvantitativni doprinos dviju transferaza NAT1 i NAT2 u različitim tkivima nije dovoljno istražen. (15)

Lokalna acetilacija u koži ključni je metabolički korak za primarne trajne međuprodukte boje za kosu p-fenilendiamin i p-aminofenol. Stoga je u uvjetima dermalnog unosa hepatski oksidativni metabolizam vjerojatno manje važan, uzimajući u obzir da su ljudski hepatociti proizvodili uglavnom acetilirane metabolite iz ovih aromatskih amina. U uvjetima upotrebe trajnih boja za kosu, do oko 0,5% primarnog intermedijarnog p-fenilendiamina može se apsorbirati kroz kožu. Iako se čini da p-fenilendiamin nije kancerogen, dokazani je snažni kontaktni senzibilizator i kvantitativno važan izvor profesionalnog alergijskog kontaktnog dermatitisa u frizera. Ova opažanja ukazuju na rezidualnu kožnu apsorpciju p-fenilendiamina, što je preduvjet za senzibilizaciju. Međutim,

čini se da je prevalencija kontaktnog dermatitisa s p-fenilendiaminom u frizera i u općoj populaciji stabilna ili se smanjuje, unatoč povećanoj uporabi oksidativnih boja za kosu u zapadnim industrijaliziranim zemljama. (16)

Nakon oralne primjene, arilamini se uglavnom metaboliziraju u jetri sisavaca pomoću N-acetiltransferaza koje ih pretvaraju u odgovarajuće, acetilirane aromatske amide, za koje je manja vjerojatnost da se aktiviraju enzimom CYP1A2 u DNA reaktivne i potencijalno mutagene i/ili karcinogene metabolite. NAT1 prisutan je u jetri sisavaca, mokraćnom mjehuru epidermi, dok se NAT2 uglavnom nalazi u jetri i gastrointestinalnom sustavu sisavaca. Koža sisavaca ima visoku sposobnost acetiliranja arilamina posredovano NAT1 enzimom i sposobna je transformirati PPD i PAP u njihove netoksične acetilirane metabolite. (15) U studiji s humanim hepatocitima in vitro, p-fenilendiamin je bio isključivo N-acetiliran, dok nije bilo dokaza o stvaranju monooksigeniranih metabolita ili enzimski posredovanom kovalentnom vezivanju reaktivnih metabolita spoja obilježenog  $^{14}\text{C}$  na mikrosomske proteine. Dressler i Appleqvist (2006.) proučavali su farmakokinetiku plazme i krvi i metabolizam PPD-a i p-aminofenola obilježenih s  $^{14}\text{C}$  na štakorima i u jednoj minijaturnoj svinji nakon primjene kože pod okluzijom. Nakon primjene p-aminofenola, u plazmi štakora i svinja pronađen je samo acetilirani p-aminofenol (paracetamol) ili njegovi konjugati, dok je plazma štakora tretirana p-fenilendiaminom sadržavala samo N, N'-diacetilirani metabolit. Autori su zaključili da se oba spoja, pri lokalnoj primjeni, metaboliziraju u koži, vjerojatno pomoću N-acetiltransferaze-1 (NAT1), proizvodeći sistemsku izloženost acetiliranim metabolitima, a ne matičnim spojevima. (16)

### **1.4.1. Alergijski dermatitis uzrokovan bojama za kosu**

Alergijski kontaktni dermatitis uzrokovan PPD-om manifestira se kao dermatitis vlasišta, generalizirani dermatitis lica, pero-orbitalni dermatitis ili kao peri-oralni dermatitis kod potrošača te kao ekcem ruku kod frizera ili kod potrošača koji sami nanose proizvod bez rukavica i koji nemaju potrebnu obuku. (23) U težim slučajevima, javljaju se dermatitisi vlasišta i generalizirane erupcije. Imunoglobulin E (IgE)-posredovana kontaktna urtikarija i anafilaksija, kao i limfatoidne reakcije se također javljaju. (21) Indukcija kontaktne alergije uključuje interakciju haptena (molekule niske molekularne mase) s bjelančevinama da bi se stvorio antigenski kompleks. (24) Proizvodi za bojanje kose koji se koriste kod kuće mogu izazvati početnu senzibilizaciju na alergene ili unakrsne reakcije alergena koji se mogu pronaći u profesionalnoj ili kućnoj upotrebi, poput proizvoda od crne gume ili PABA u

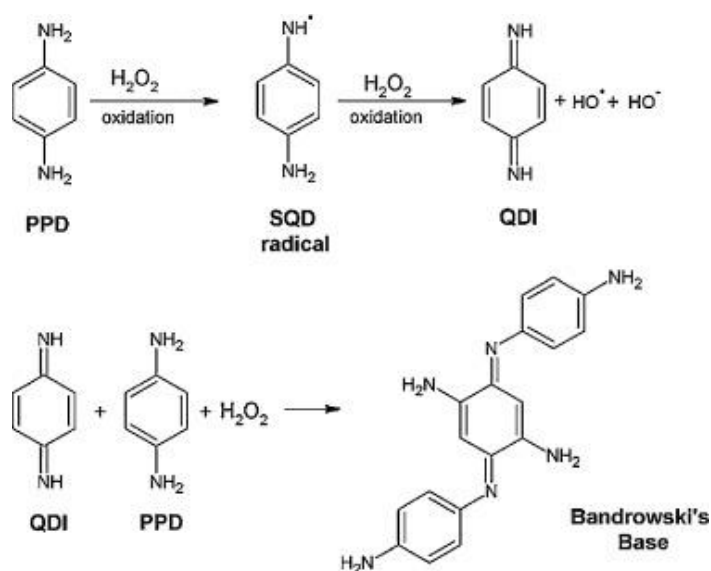
zaštitnim kremama od sunca. (14) Tri vrste izloženosti vrlo vjerojatno vode kontaktnoj alergiji na PPD: bojanje kose kod klijenata (22% pozitivnih slučajeva), profesionalna izloženost (oko 23% slučajeva) i izloženosti povezane za odjeću i obuću (manje od 12% slučajeva). (17) Uz to, PPD ima mnoge poznate krosreakcije, poput benzokaina, mješavina crne gume i p-aminobenzojeve kiseline (PABA). (14) Iz proučavanja kožne senzibilizacije morskih svinja korištenjem PPD-a, hidrokinona, kvinhidrona i benzokvinon, predloženo je da benzokinon igra važnu ulogu u alergijskoj reakciji na PPD. (15)

Alergijski potencijal PPD-a i srodnih aromatičnih amina i dalje je važan uzrok profesionalne alergije, posebno u kozmetičara i frizera. Standardni "patch-testovi" u Njemačkoj izvijestili su o prevalenciji kontaktne alergije na PPD u 4,8% od 36000 neizabranih bolesnika s ekcemom. PPD je bio peti najčešći kontaktni alergen nakon nikla, kobalta i mješavine mirisa, Peruanskog balzama i timerosala). Nedavno istraživanje procijenilo je, da na temelju više od 83000 "patch-testova", 0,2% opće populacije može imati kontaktnu alergiju na PPD. (20)

PPD ima specifična svojstva, koja ga čine zanimljivim alergenom, prvenstveno zbog svog nestabilnog karaktera, koji omogućava stvaranje nekoliko reaktivnih produkata autooksidacije. (21) Iako kod in vivo promatranja još uvijek nije u potpunosti otkriveno za koje se aminokiseline PPD preferirano veže, rezultati nekoliko studija daju važne tragove. Zbog njegove nestabilnosti i brze autooksidacije kada je izložen kisiku u zraku ili je prisutan u vodenoj otopini, teško je predvidjeti interakciju PPD-a s bjelančevinama. (16) Njegov primarni proizvod oksidacije, p-benzokinondiimin, osjetljiv je na reakcije oksidokonjugacije, što u konačnici dovodi do stvaranja Bandrowskijeve baze (Slika 11.). P-benzokinondiimin je osjetljiv na hidrolizu, stvarajući p-beznokinone, poznate kožne iritanse (15) Analizom je pokazano da su p-benzokinonom, osiromašeni lizin, cistein i histidin, dok Bandrowskijeva baza najviše iscrpljuje cistein i u manjoj mjeri lizin. PPD reagira s lizinom, cisteinom, histidinom i argininom. Za reaktivnost su najodgovorniji derivati oksidacije. (16) Iako je Bandrowskijeva baza ekstremni senzibilizator u analizi lokalnih limfnih čvorova (LLNA), oko 10 puta snažniji od PPD-a i sposoban aktivirati dendritičke stanice in vitro i stimulirati proliferaciju T stanica PPD-alergičnih pacijenata, ispitivanja "patch testom" dala su slabe rezultate sa samo 16% in vivo pozitivnih pacijenata. (22)

Čini se da je ljudsko tijelo dobro zaštićeno od stvaranja potencijalno štetnih produkata oksidacije pretvaranjem PPD-a u produkte detoksikacije, monoacetil-PPD i diacetil-PPD. Međutim, mala količina PPD-a koja prodire kroz kožu nakon korištenja, zajedno s činjenicom

da ga se većina acetilira, ostavlja snažnu senzibilizirajuću snagu preostalim oksidiranim derivatima PPD-a. Iako samo male doze prođu u kožu tijekom polusatne primjene, one su dovoljne za izazivanje senzibilizacije kod osjetljivih osoba, kao i za izazivanje alergijskog kontaktnog dermatitis, što ovisi o snazi i/ili kratkom vremenskom okviru imunoloških događaja nakon topikalne primjene. Studije pokazuju da se PPD metabolizira u monoacetil-PPD i diacetil-PPD, ali da se kapaciteti N-acetilacije smanjuju s povećanjem doza PPD-a. (16)



**Slika 8.** Oksidacija PPD-a

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427415300631>)

Acetilacijski kapaciteti keranocita mogu postati zasićeni ili inhibirani u određenim okolnostima, stoga bi narušavanje već nesigurne ravnoteže između acetilacije i oksidacije PPD-a moglo biti presudno u induciranju senzibilizacije na PPD. (16) PPD je prohaptan, pa glavni pokretač alergijske reakcije mora biti posljedica jednog ili više njegovih proizvoda oksidacije i/ili metabolita. (21) Zbog ranije spomenute nestabilnosti zbog autooksidacije, moguće je da PPD već oksidira na otkrivenoj površini kože gdje su uvjeti za autooksidaciju izvrsni i tako uopće nema priliku da se acetilira u derivate koji nisu mogući alergeni.

Prevalencija kontaktne alergije na toluen-2,5-diamin kod opće populacije je 1,3%, odnosno prema izvedenom istraživanju, u Nizozemskoj je ta brojka 3,3%. Diepgen i sur. izvijestili su o sličnoj prevalenciji od 0,8% u općoj populaciji Europe. (23) U multicentričnoj studiji Njemačke kontaktne dermatitis grupe (DKG), 178 pacijenata s dermatitisom (frizeri) testirano je na alergene frizera u 11 centara. 18,0 % bilo je pozitivno na toluen-2,5-diamin, a 8,4% na toluen-2,5-diamin sulfat. (27)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ovaj rad nastoji povezati učestalu i dugotrajnu upotrebu trajnih boja za kosu sa utjecajem na razvoj karcinoma u ljudi, posebno se obazirući na pojavnost i rizik od karcinoma dojke. U radu su pregledana dosadašnja provedena istraživanja ispitivanja kvaliteta boja za kosu i opisa slučaja raznih incidencija u kojima je došlo do nekakvog poremećaja organizma povezanog s prijašnjom upotrebom trajnih boja za kosu.

### **3. MATERIJALI I METODE**



Ovaj rad temelji se na podacima dobivenim ih dostupne literature o sastavu i kvaliteti boja za kosu, mehanizma njihovih reakcija te povezanosti uporabe s pojavnosti karcinoma kod laboratorijskih životinja i čovjeka.

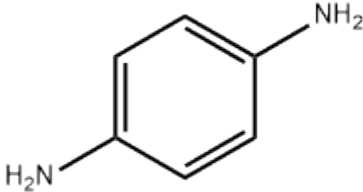
### 3.1. Pretraživanje literature

Pretraživanje literature za ovaj diplomski rad obavljeno je u periodu od 01. ožujka 2021. do 01. rujna 2021. pretraživane su znanstvene baze MEDLINE (PubMed i PubChem), Cochrane, Elsevier, Scopus te Google Scholar. Korištene su ključne sintagme "hair dye", "breast cancer", "breast tumor", "bladder cancer", "contact allergy". Nije bilo restrikcija vezano za godinu izdanja znanstvenog rada, a bio je uključen filter "best match", nakon čega je slijedila eliminacija publikacija iz čijih se naslova ili sažetaka vidjelo da ne odgovaraju temi. Pretraženi su radovi studija čiji je cjeloviti tekst bio dostupan. Pretraženi su radovi samo na hrvatskom i engleskom jeziku.

### 3.2. Materijali

#### 3.2.1. p-fenilendiamin

Tablica 7. para-fenilendiamin (19)

Struktura	
CAS	106-50-3
Sinonimi	p-fenilendiamin, benzen-1,4-diamin, 1,4-benzendiamin, 1,4-diaminobenzen
Molekulska masa	108,14
pKa	6,2
Boja i izgled	Bijeli do ljubičasti kristali koji na zraku postanu crni
Topljivost	Hladna voda (38000 ppm), alkohol, kloroform, eter, vrući benzen
Upotreba	Proizvodnja aramidnih vlakana, antioksidans, laboratorijski reagens, kemikalija kod razvijanja slika, kod boja za kosu i krzna
Toksičnost	Dermalna, inhalacijom i gutanjem, moguć kancerogen i mutagen
IARC klasifikacija	Grupa 3 – nije karcinogen za ljude

para-fenilendiamin (Tablica 7.) je bezbojni međuprodukt u proizvodnji boja i antioksidansa. Koristi se zajedno sa modifikatorima (npr. m-aminofenolom) i oksidirajućim sredstvom (npr. vodikov peroksid) u bojama za kosu, ali se može pojaviti i u koži, krznu, tekstilu ili u industrijskim proizvodima od gume. (18) PPD je postao vodeći sastojak trajnih i oksidativnih boja za kosu u većini zapadnog svijeta od svog uvođenja 1880-ih i od tada je jedno od problematičnijih sredstava u kozmetici. Zbog svog alergijskog potencijala, bio je zabranjen u Francuskoj i Njemačkoj od 1906. do 1980ih, kada je ponovno dozvoljen za upotrebu među članicama Europske Unije. (21) U posljednje vrijeme sve je češća senzibilizacija na PPD što je pokrenulo zabrinutost jer može odražavati rastući trend alergija na boju za kosu. (18)

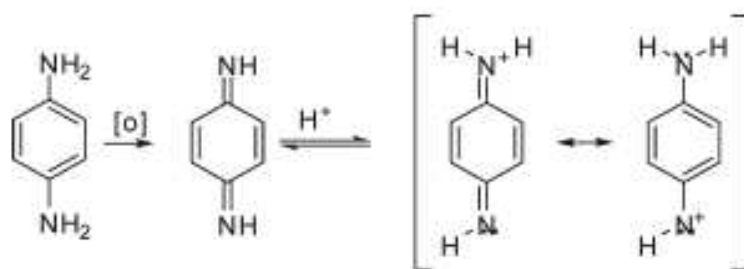
Zbog lake senzibilizacije, PPD u formulacijama boja za kosu ne smije biti veći od 2%. (32) Na temelju dosadašnjih rezultata, razumno je da regulatori kozmetičke industrije razmotre ograničiti koncentraciju poznatog senzibilizatora i potencijalno kancerogenog PPD-a na najviše 2% prema preporuci Znanstvenog odbora za sigurnost potrošača Europske komisije koji nije moga donijeti zaključke u vezi s njegovom kancerogenošću u ljudi. (14) Kozmetička direktiva Europske unije trenutno dopušta maksimalnu koncentraciju PPD-a do 6% u bojama za kosu (u kontekstu alergije) (37).

Dokazano je da prodire kroz kožu detekcijom u plazmi, urinu i stolici nakon topikalne primjene boja za kosu koje ga sadrže. Hueber-Becker et al. dokazali su da je PPD, koji se nalazio u trajnoj oksidativnoj boji koja je bila primijenjena na ljudskim volonterima na 30 minuta, bio pretežno izlučen (90% ukupno izlučenog PPD-a) putem urina. No, u tu količinu uključeni su i PPD derivati. Većina ih nastaje N-acetilacijom PPD-a u monoacetyl-PPD, koji se pak acetilira u diacetyl-PPD pomoću enzima N-acetyltransferaze. Te su se reakcije prvo pokazale in vitro u uzgajanim keranocitima i citosolnoj frakciji ljudske kože, a potvrđeno je kod ljudi određivanjem tih produkata acetilacije u urinu. (12.) U usporedbi s epidermisom, ljudski su hepatociti imali trostruko ili osmerostruko veću sposobnost stvaranja mono- ili diacetyliranog p-fenilendiamina. (16) U istraživanju iz 1985. godine, Wolframa i Maibachina, pokazalo se da je primjena komercijalne formulacije oksidativne boje za kosu, koja sadrži 2,7% PPD-a, na kosu ljudskog vlasništva tijekom 20 minuta rezultirala ukupnim izlučivanjem urina od 0.19 +/- 0,06% primjenjene doze, s  $t_{1/2}$  od 16 sati. (17)

Istraživanje na humanim dobrovoljcima uključivalo je prateću in vitro studiju na koži ljudi i svinja u uhu i koristilo komercijalni [ $^{14}\text{C}$ ]-p-fenilendiamin koji sadrži oksidativnu formulaciju boje za kosu tamne nijanse (Hueber-Becker i sur., 2004.). Studija je pokazala da

je bojanje kose oksidativnim bojama za kosu stvorilo sistemsku izloženost p-fenilendiaminu u redoslijedu od 0,5% doze primijenjene u smjesi za bojanje kose. Uzimajući u obzir kratku duljinu kose ispitanika (oko 5 cm) i primjenu kompletne količine komercijalne boje za kosu tamne sjene koja sadrži maksimalnu koncentraciju fenilendiamina izravno na kosu i vlasište, rezultirajuća sistemsku izloženost 0,5% može se smatrati najgorim scenarijem, jer se tijekom bojanja kose obično izbjegava kontakt vlasišta. (16)

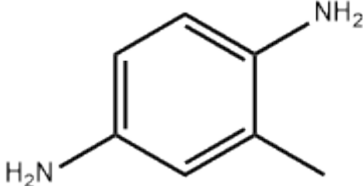
Metabolički proizvodi PPD-a imaju visoku brzinu izlučivanja urinom, a njihovom oksidacijom nastaje kinin-diamin, (Slika 9.) koji je potencijalno nefrotoksična tvar. Obdukcijom bolesnika otkrivena je začepljenje bubrežnih tubula uslijed odljeva mioglobina s histološkim dokazima akutne tubularne nekroze. PPD se lako apsorbira u dermalnom kontaktu. U slučajevima gutanja, karakteristična čokoladno smeđa boja urina mogla bi biti potvrđan dokaz trovanja PPD-om u odsutnosti laboratorijskih pretraga i kad nedostaje anamneza u hitnim slučajevima. Ostale dosljedne značajke su rabdomioliza, akutno zatajenje bubrega, srčana toksičnost i hepatitis. U skladu s trenutnom studijom, štetni učinci kožne izloženosti PPD-u variraju od kontaktnog dermatitisa do ozbiljne anafilaksije. Rečeno je da je početni okidač kožna intoksikacija PPD-a i komplikacije uključujući povišenu glukozu u krvi, akutnu bubrežnu insuficijenciju i ketotičnu hiperosmolarnu komu. (56) Iako samo male količine PPD-a prodiru u kožu tijekom 30-minutnog izlaganja, to je dovoljno za indukciju senzibilizacije kod osjetljivih osoba, kao i izazivanje alergijskog kontaktnog dermatitisa kod prethodno senzibiliziranih ispitanika. (17)



**Slika 9.** Oksidacija PPD-a u diimin

### 3.2.2. Toluen-2,5-diamin

Tablica 8. toluen-2,5-diamin

Struktura	
CAS	95-70-5
Sinonimi	2,5-diamintoluen, 2-metilbenzen-1,4-diamin, p-toluendiamin
Molekulska masa	122,17
Boja i izgled	Bezbojne kristalne tablete ili pločice
Topljivost	Voda, etanol, etil eter, djelomično u benzenu i acetilnoj kiselini
Uporaba	Boje za kosu i krzna
Toksičnost	Kontaktni dermatitis, oralna toksičnost, hepatotoksičan, mutagen, potencijalni kancerogen
IARC klasifikacija	Grupa 3 – nije karcinogen za ljude

Toluen-2,5-diamin (p-toluendiamin; PTD, TDA) (Tablica 8.) je također često korišten prekursor boje korišten u oksidativnim bojama za kosu. Toluen-2,5-diamin i toluen-2,5-diamin sulfat koriste se kao primarni međuprodukti u trajnim formulacijama boja za kosu kao bi se dobili crna, siva i topla smeđa nijansa, te nijanse sive i plave boje. (27) PTD-sulfat se u novije vrijeme koristi umjesto PPD-a u trajnim i polutrajnim bojama za kosu. (23)

Komercijalne boje za kosu koje sadrže toluen-2,5-diamin mogu biti snažni imunološki aktivatori koji mogu izazvati upalne i protuupalne odgovore. (5) Međutim, još je relativno malo poznato o imunološkom odgovoru na trajne boje koje sadrže toluen-2,5-diamin. Pokazalo se da boje koje sadrže 1,6 % PTD-a izazivaju jaku lokalnu upalu i uzrokuje infiltraciju i proliferaciju T i B-stanica, kao i povećani broj regulatornih T-stanica u drenažnim limfnim čvorovima. Boja sa samo 0,48% PTD-a inducirala je upalu kože, ali je uzrokovala samo male reakcije u drenažnim limfnim čvorovima. Burnett i sur. pronašli su PTD (do 3%) i PTD sulfat (do 4%) u 79, odnosno 168 proizvoda. Te su koncentracije smatrane sigurnim za dosadašnju upotrebu. (23) Potvrđen je dobro poznati fenomen unakrsne reaktivnosti između kemijski srodnih molekula i PPD-a i PTD-a. Unakrsna reaktivnost bila je

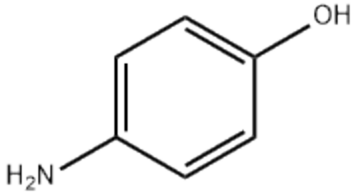
snažno povezana sa snagom reakcije kod "patch" testa. (25) Zbog takvih reakcija, PPD i PTD ne stavljaju se zajedno u formulacije.

Nedostatak ove studije bio je taj što istraživači nisu uspjeli saznati točnu koncentraciju PTD-a u bojama koje su koristili u eksperimentu, te je bilo i teško zaključiti postotak pošto PTD dolazi u širokom rasponu u proizvodima. (26)

Važno zapažanje u studiji je bilo stvaranje o-toluidina u prisutnosti visokih koncentracija PTD-a tijekom obrade urina, što bi se moglo razmotriti u budućim studijama, pošto o-toluidin ima potencijalno visoku karcinogenost i genotoksičnost, te je kožni iritans (31, 32). Uz to problem stvaraju i neotkrivene količine 4-aminobifenila u urinu. (28) Znanstveni odbor za potrošačke proizvode Europske komisije izvijestio je da 50%-tna vodena otopina toluen-2,5-diamina ima više od 99% kvalitativne čistoće tekućinske kromatorafije, 48% do 52% potenciometrijske čistoće titra, a potencijalna nečistoća o-toluidin manja je od 50 ppm. (pubchem) Iako stvara potencijalne karcenogene, sam toluen-2,5-diamin nema adekvatnih dokaza o karcinogenosti kod životinja, pa nije klasificiran kao ljudski karcinogen. (27)

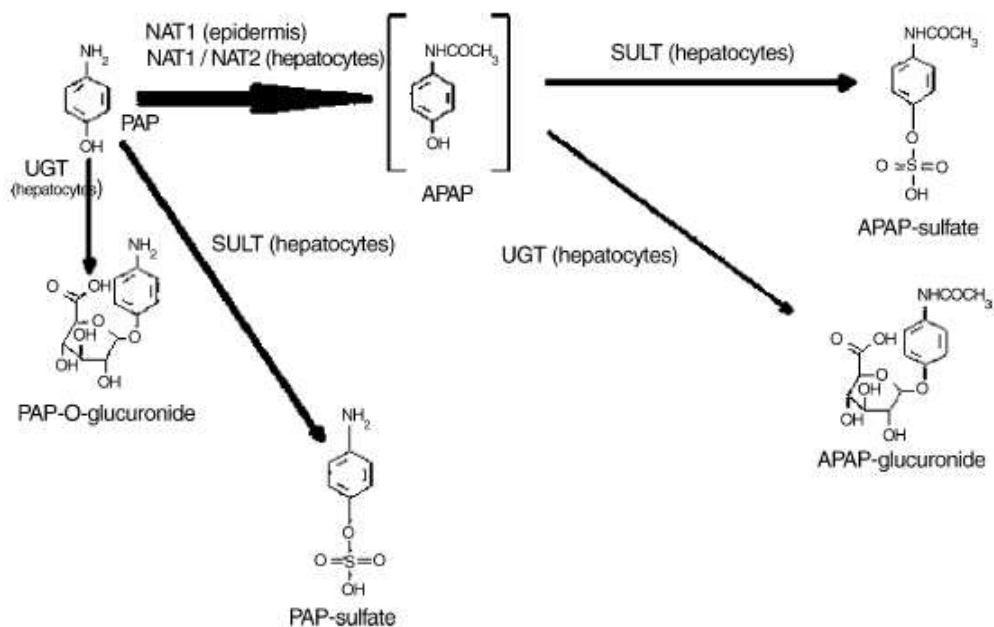
### 3.2.3. 4-aminofenol

Tablica 9. 4-aminofenol

Struktura	
CAS	123-30-8
Sinonimi	p-aminofenol, 4-hidroksianilin
Molekulska masa	109,13
Boja i izgled	Bijeli ili crveno-žuti kristali ili svijetlo smeđ prah koji na svjetlu postaje ljubičast
Topljivost	Slabo u vodi, etil-metil keton, etanol, netopljiv u benzenu i kloroformu
Uporaba	Prekursor boje u bojama za kosu, u pesticidima, sinteza paracetamola
Toksičnost	Kontakti dermatitis, methemoglobinemija, astma, mutagen, nefrotoksični metabolit paracetamola
IARC klasifikacija	Nema klasifikacije

P-aminofenol (Tablica 9.) još je poznat kao metabolit anilina i nefrotoksični metabolit paracetamola. Osim kod boja za kosu koristi se i kao pesticid. (30) Kratkotrajna izloženost aminofenolu može dovesti do apsorpcije kroz kožu čime se povećava izloženost. Može izazvati i iritaciju pluća. Otrovan je ako se proguta. Dovodi do methemoglobinemije. Kontakt s kožom može uzrokovati peckanje i osip, te dermatitis. Dulji ili ponovljeni kontakt može prouzročiti oštećenje krvi, poremećaje kože, oštećenje jetre, bubrega i mozga. (30)

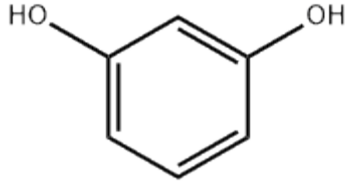
Aminofenoli su mutageni, dok su dokazi teratogenosti ograničeni. Povećuje broj genetskih mutacija zbog interakcija s funkcijama nukleinskim kiselinama, točnije klasificiran je kao klastogen, posebna vrsta mutagena koja uzrokuje puknuća u kromosomima. Jedna od primarnih efekata izlaganja p-aminofenolu je formacija methemoglobina što može uzrokovati kemijsku asfiksiju. Pretpostavlja se da p-aminofenol (PAP) stvara kovalentne veze sa reaktivnim -SH grupama u hemoglobinu i prenosi elektrone kisiku i stvorenom methemoglobinu. Alergen je i nadražuje kožu i oči, uzrokuje dermatitis, a zagrijavanjem dolazi do ispuštanja otrovnih para zbog razgradnje te može uzrokovati astmu i methemoglobinemiju s cijanozom. (31) Iako se pokazalo da p-aminofenol ima genotoksični potencijal in vitro ili in vivo, u provedenom istraživanju, odsutnost N-hidroksilacije koja stvara genotoksični i mutageni N-hidroksilat, u epidermi i slabo vezivanje kovalentnih proteina sugerira da tvar nema genotoksičnu aktivnost na koži ili u organizmu nakon lokalnog izlaganja koncentracijama korištenim u bojama za kosu. Podaci istraživanja također sugeriraju da oralna primjena PAP li PPD proizvodi sistemsku izloženost organizma metabolitima nastalim u jetri koji se kvalitativno i/ili kvantitativno razlikuju od metabolita koji nastaju u koži. (32) Ljudska epiderma kvantitativno je transformirala p-aminofenol u svoj N-acetilirani derivat, dok su hepatociti transformirali p-aminofenol u svoj N-acetilirani derivat, kao i u konjugate sulfata i glukuronske kiseline. (16) Biotransformacija u tijelu prikazana je na Slici 10.



**Slika 10.** Biotransformacija p-aminofenola (32)

### 3.2.4. Rezorcinol

Tablica 10. Rezorcinol

Struktura	
CAS	108-46-3
Sinonimi	1,3-benzendiol, benzen-1,3-diol, rezorcin
Molekulska masa	110,11
Boja i izgled	Bijeli kristali koji postaju rozi na svjetlu ako nisu potpuno čisti
Topljivost	Voda, alkohol, glicerol, slabo u kloroformu i benzenu
Uporaba	Boje za kosu, aditiv u hrani, antiseptik i dezificijens u topikalnim farmaceutskim proizvodima, u proizvodnji plastke
Toksičnost	Keratolitik, iritans za kožu i oči toksičan za štitnjaču
IARC klasifikacija	Grupa 3 – nije karcinogen za ljude

Osim kao modifikator reakcijad u bojama za kosu, rezorcinol (Tablica 10.) se koristi i kao aditiv u hrani (aromatično sredstvo), u industriji te kao antiseptik i dezificijens u topikalnim farmaceutskim proizvodima kod liječenja infekcija kao što su akne, seboreični dermatitis, ekcema, psorijaza, kurje oči i bradavice. Koristi se zbog svojeg keratolitičkog djelovanja zbog koje pomaže ukloniti tvrdu, ljuskavu ili grubu kožu. Zbog svog anti-tiroidnog djelovanja ne koristi se kao prvi izbor terapije. Studije su pokazale da rezorcinol može inhibirati peroksidazu u štitnjači i tako blokirati sintezu tireoidnih hormona te uzrokovati gušu. Interferira s reakcijom jodiranja tirozina i oksidacijom jodida. Topiv u vodi, alkoholu, te djelomično u eteru, glicerolu i kloroformu, benzenu. Veoma topljiv u ugljikovom tetrakloridu. Industrijski rezocinol ima minimalno 99% udjela rezorcinola i sadrži malu količinu fenola i katehola kao nečistoće. (29)

Glavna metoda dokazivanja mu je putem HPLC-a, s jednostvnom ekstrakcijom s etanolom. Ima nisku topikalnu apsorpciju (<1%) na normalnoj koži, te još nižu na tjemenu. Eliminira se urinom, a najzastupljeniji nađeni metabolit bio je glukuronid. Podaci o eliminaciji rezorcinola u ljudskom organizmu nisu bili dostupni. Farmakokinetički podaci o rezorcinolu dobiveni su iz ispitivanja na štakorima. Rezorcinol primijenjen u vodenoj otopini



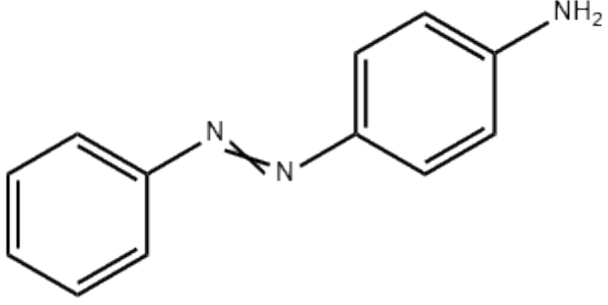
brzo se pročistio iz plazme putem urina i nije se nakupljao u tkivima. U mokraći je glavni metabolit bio njegov glukuronid, kao što je pronađeno i kod ljudi. Ponovljeno doziranje tijekom 30 dana s maksimalnim dozama od 100 mg/kg nije promijenilo farmakokinetičke parametre, niti je dovelo to toksičnih znakova ili nuspojava. Tjelesna težina životinja, vrijednosti krvi, razine seruma T3 i T4 te bruto i mikroskopski izgled štitnjače i leđne moždine ostali su u granicama normale tijekom cijelog ispitivanja. (36)

Zbog svog keratolitičkog djelovanja jak je iritans kože i očiju. Primjena 3-5% otopine rezorcinola na kožu može uzrokovati crvenilo, svrbež, dermatitis, edem ili koroziju područja. Potencijalni simptomi prekomjerne izloženosti su iritacija očiju, kože, nosa, grla, gornjeg dišnog sustava, dermatitis, methemoglobinemija, cijanoza, konvulzije. Akutna izloženost ispitana je i na životinjama, 10%-tna otopina ukapana u oko kunića izazvala je bol, upalu konjunktive i vaskularizaciju rožnice kunića. Suhi, praškasti rezorcinol koji je primijenjen na zečje oči inducirao je nekrozu koja je dovoljna da uzrokuje perforaciju rožnice kod nekih i opsežnu vaskularizaciju. Utvrđeno je da rezorcinol ima umjeren potencijal senzibilizacije kože, budući da je pozitivan na LLNA pri relativno visokim testnim koncentracijama, ali je slabiji alergen od PPD-a. Rezorcinol je malo do umjereno toksičan. Značajni učinci na koži primijećeni su kod miševa, ali ne i kod kunića, nakon dermalne otopine rezorcinola od 5%. (34, 38)

Unatoč raširenoj primjeni, nekoliko je dokaza klasificiralo rezorcinol kao prijetnju endokrinom sustavu najviše zbog toga što on uzrokuje neobičnu disfunkciju štitnjače. (29) Ispitivanje mutageneze u *Salmonelli typhimurium*, provedeno prema Amesu i sur., dovelo je do rezultata koji su se slagali sa postojećom literaturom, prikazujući nedostatak mutagenosti primijećen za klororezorcinol u skladu što je u skladu s nedostatkom aktivnosti uočenom za rezorcinol. (47)

### 3.2.5. 4-aminobenzen

Tablica 11. 4-aminobenzen

Struktura	
CAS	60-09-3
Sinonimi	p-aminobenzen, anilin žuti, 4-(fenilazo)anilin
Molekulska masa	197,24
Boja i izgled	Žuti kristali ili narančaste iglice
Topljivost	Voda, alkohol, benzen, kloroform, eter
Uporaba	Boje za kosu, lakovi i vosak, industrijske boje
Toksičnost	Kontaktni dermatitis, potvrđen kancerogen, moguć teratogen
IARC klasifikacija	2B – potencijalno karcinogen za ljude

4-aminobenzen (Tablica 11.) se naziva i Anilin žuti ili 4-fenilazoanilin, a prvi ga je proizveo 861. godine C. Mene. Anilin žuta koristi se u mikroskopiji za bojenje, u pirotehnici za dim u žutoj boji, u žutim pigmentima i u tintama, uključujući tinte za inkjet pisače. Također se koristi u insekticidima, lakovima, voskovima, uljnim mrljama i stirenskim smolama. (31) Po IARC klasifikaciji spada pod 2B – potencijalno kancerogen za ljude (31)

Moćan je kancerogen za ljude i izaziva ljudski rak mokraćnog mjehura. 4-Aminobifenil također uzrokuje rak kod miševa. Tumori mjehura i jetre primijećeni su i kod kunića i pasa nakon oralne primjene 4-aminobiofenila. Tumori mliječne žlijezde i crijeva zabilježeni su kod štakora izloženih supkutanom injekcijom. Turesky i suradnici izvijestili da bi boja za kosu p-PDA mogla biti kontaminirana kancerogenim 4-aminobifenilom. Dakle, prijavljena kancerogenost i mutagenost p-PDA mogu biti posljedica onečišćenja, a ne samog p-PDA. Zanimljivo je primijetiti da je DMPD visoko mutageni, ali nije zabilježeno da je kancerogen. Izvješteno zagađenje p-PDA kancerogenim 4-aminobifenilom, postavilo bi p-PDA kao visoko rizični spoj za ljude za komercijalnu upotrebu. (48)

## **4. REZULTATI**

Analiziranih 924 proizvoda otkrilo je ukupno 58 različitih komponenti boje za kosu, maloprodajni proizvodi sadrže 32, dok profesionalni proizvodi sadrže 52. S obzirom na četiri najčešće tvari, nema razlike između te dvije skupine. U opadajućem redoslijedu uključuju "toluen-2,5-diamin" (p-toluilendiamin, PTD), "resorcinol", "m-aminofenol" i "2-metilresorcinol". Pokazujući samo manje razlike, te su tvari tako približno podjednako zastupljene u obje skupine. Suprotno tome, p-aminofenol, 75% je češći u profesionalnim nego u maloprodajnim proizvodima. T-oluen-2,5-diamin, resorcinol i m-aminofenol predstavljaju najčešće „kombinacijske partnere“. Podaci su pokazali da su klijenti jače senzibilizirani na p-fenilendiamin (PPD) i p-toluenidiamin (PTD) u smislu češćih jakih ili čak ekstremno pozitivnih test reakcija. Štoviše, prevalencija senzibilizacije bila je veća kod klijenata (naspram frizera), na primjer, za PPD 27,0% (naspram 20,4%) i PTD 26,3% (naspram 21,2%), ali prije svega kod p-aminofenola 15,9% (naspram 4,4%), a modulatora m-aminofenola 10,9% (naspram 2,6%). Međutim, sadašnja studija kvalitativnih formula ne pruža dokaze o sustavnim razlikama između profesionalnih i "običnih" boja za kosu. (36) Rezultati studije gdje su uspoređivani sastavi različitih boja za kosu na tržištu pokazali su da se u 106 od 107 ispitanih proizvoda nalazi bar jedan snažni kontaktni senzibilizator, dok prosječni proizvod sadrži 6 snažnih senzibilizatora. PPD je pronađen u 83 proizvoda (78%), a ostali snažni senzibilizatori uključuju: rezircinol (89%), m-aminofenol (75%) i p-aminofenol (60%). Toluen-2,5-diamin ili njegov sulfat nađeni su u 21% proizvoda, ali on i PPD nisu korišteni zajedno u nijednom proizvodu. (14)

## 4.1. Kancerogenost

Proizvodi boja za kosu sadrže više od 5000 kemikalija, uključujući i neke s mutagenim i endokrinološkim svojstvima, poput aromatičnih amina. (38) Proizvodi za kosu potencijalan su izvor izloženosti kancerogenim i endokrinim poremećajima. (34) 1975.godine Ames i suradnici pokazali su da su trajne i polutrajne boje za kosu i neki od njihovih sastojaka mutageni u bakterijskom sustavu probira. Nakon tog rada zabilježene su brojne epidemiološke studije karcinogenosti boja za kosu. Hennekens i sur. 1979. godine anketirali su više od 20 tisuća medicinskih sestara i među njima otkrili porast rizika od 10% za nastanak ikakvog karcinoma u tijelo, povezano sa ranijom uporabom boja za kosu. Od pojedinačnih mjesta, utvrđen je povećan rizik od nastanka utvrđen je povećan rizik od raka grlića maternice i rodnice, te vulve. No tada nije bilo uvjerljivih dokaza o stalnom povećanju rizika s prolaskom vremena od dijagnoze. (33) Tijekom posljednja četiri desetljeća, šira javnost i znanstvena

zajednica pokazali su velik interes za potencijalni utjecaj na zdravlje kod uporabe boja za kosu. Prema procjeni Europske komisije, oko 60% žena i 5-10% muškaraca u Europi koristi boje za kosu u prosjeku šest do osam puta godišnje. (41)

Nakon razvoja testa mutagenosti *Salmonella typhimurium*, Ames i sur. (1975) izvijestili su o mutagenoj aktivnosti 10 od 18 aaminskih komponenata oksidativnih boja za kosu, uključujući 2,4-diaminoanisol, 2,4-diaminonizon, 4-nitro-fenilendiamin, 2-nitro-p-fenilendiamin, 2-amino-5-nitrofenol, m-fenilendiamin, o-fenilendiamin, 2-amino-4-nitrofenol, 2,4-diaminotoluen i 2,5-diaminotoluen. Program ispitivanja kancerogenosti američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI) pružio je dokaze o kancerogenosti nekih komponenata boje za kosu nakon oralne primjene. Naglasak je posebno bio na m-fenilendiaminu, fenilendiaminu, m-toluilendiaminu, p-toluilendiaminu, 2,4-diaminoanizolu, 2-nitro-p-fenilendiaminu i 4-nitro-fenilendiaminu. (16)

#### **4.1.1. Kancerogenost PPD-a**

Mutagenost PPD-a ispitivana je još od 1970-ih, testovima mutagenosti mikrosoma salmonele i sisavaca. Rezultati su se razlikovali od laboratorija do laboratorija. Ames i sur., Venitt i Searle, Nishioka i Crebeli i sur. izvijestili su da pročišćeni PPD nije mutagen ili je samo slabo mutagen za *Salmonella typhimurium* (sojevi TA98 i TA1538), dok su Garner i Nutman otkrili da je snažno mutagen za soj TA1538 kada su testirali u prisutnosti jetre štakora. Drugi dokazi ukazuju da PPD postaje snažno mutagen za oba soja (TA98 i TA1538) nakon oksidacije s vodikovim peroksidom, osnovne reakcije razvoja boje za kosu. Pretpostavilo se da je taj mutageni međuprodukt upravo Bandrowskijeva baza, trimer PPD-a. Stoga mutagenost koju su primijetili Garner i Nutman može biti upravo posljedica oksidacije PPD-a u Bandrowskijevu bazu. Kancerogenost PPD-a, ali ne i njegovih produkata oksidacije ispitana je na štakorima i miševima. (44)

U novijoj studiji pronađeno je otpuštanje citokroma c u citosol u stanicama fibroblasta tretiranim PPD-om. Razna citokroma c povećana je u stanicama fibroblasta nakon tretmana PPD-om. Ovi rezultati sugeriraju da PPD (100 mM) utječe na pore prijelaza mitohondrijske propusnosti (MPT) kroz oksidativni stres koji dovodi do povišenog oslobađanja citokroma c. MPT se definira kao nagli porast propusnosti unutarne mitohondrijske membrane (IMM) za otopljene tvari (1500 Da), bubrenje mitohondrija i kolaps MMP-a). Nadalje, otvaranje pora MPT-a započinje početak MPT-a koji je važan element u signalizaciji apoptoze. Studije su

pokazale da citokroma c igra važnu ulogu u započinjanju procesa apoptoze. Oslobođanje citokroma c iz mitohondrija u citosol aktivira kaskadu kaspaza i tako i kaspazu 3, jednu od najvažnijih kaspaza u započinjanju apoptoze. Dakle, oslobođanje citokroma c može inducirati apoptozu. (41) Uz to, rezultati druge studije pokazali su da je PPD uzrokovao nestabilnost i oštećenje lizosomske membrane u stanicama fibroblasta. Studije su pokazale da slobodni radikali (posebno vodikov peroksid) mogu proći lizosomsku lipidnu membranu i tako proizvesti radikalni hidroksil (OH<sup>-</sup>). Lizosom je uključen u proces apoptoze, on igra važnu ulogu u njoj indukciji oslobođanjem enzima proteaze, poput katepsina. Zaključno, svi rezultati ove studije pokazali su da si i mitohondriji i lizosomi ciljani PPD-om koji svojom nestabilnošću i promjenama u njima može inducirati apoptozu. (54) Stupanj oštećenja DNA PPD-om ovisi o dozi, a kasnije je otkriveno da i prekomjerna ekspresija COX-2 i p53 mutanata također ovise o dozi. Kao divlji tip, p53 djeluje kao čuvar genoma i inhibira TATA-vezuće komplekse (TBP) i humane COX-2 promotore koji tvore kompleks-promotor apoptoze. No, mutirani p53 gubi tu sposobnost inhibiranja. Zaključak ovog istraživanja dovodi do pretpostavke da PPD može uzrokovati oštećenje DNA u ljudskim urotelijalnim stanicama i inducirati nakupljanje mutanta proteina p53 i COX-2 koji mogu igrati važnu ulogu u nastanku urotelijalnog karcinoma. (49) PPD aktivira mitohondrijski put posredovan reaktivnim kisikom (ROS) i inhibira putove NF-κB, mTOR i Wnt, koji promiču zdravu apoptozu stanica. Nadalje, oštećuje lizosomku membranu u stanicama fibroblasta povećavajući stvaranje ROS-a i peroksidaciju lipida, rezultirajući kolapsom potencijala mitohondrijske membrane i oslobođanjem citokroma c. (52)

## 4.2. Karcinom dojke

Pri procjeni trajanja upotrebe, učestalosti i samo vrste boja za kosu ponekad su se vidjeli pozitivni rezultati. U istraživanju Cook-a i suradnika utvrđen je 2,5 puta veći (95% CI: 1,6, 3,9) povećani rizik među ženama koje su prijavile upotrebu bilo kakvih proizvoda za bojanje kose nakon izbjeljivanja. Znatno povećan rizik primijećen je i kod žena koje su prijavile korištenje bilo koje privremene boje koja se ispiru (OR = 1,7, 95% CI: 1,2, 2,5) i bilo kakvog izbjeljivanja (OR = 1,5, 95% CI: 1,2, 2,0) prije nanošenja proizvoda za bojanje kose. Među ženama koje su prijavile da koriste dvije ili više vrsta proizvoda za bojanje kose, primijećen je 3,1 puta (95% CI: 1,6, 6,1) povećani rizik od raka dojke kod onih koje su koristile boje za kosu tijekom 90 ili više ukupnih primjena tijekom svog života. U Zheng i sur. u studiji na osobama koje su koristile isključivo polutrajne tipove proizvoda za bojanje kose, samo su

neki ukupni rizici bili povišeni. Također je zabilježen porast rizika kod žena koje su više puta mijenjale boje kose (50)

Meta-analiza iz 2020. godine povezala je znanstvene poveznice između karcinoma dojke i upotrebe trajnih boja za kosu iz 14 prihvatljivih studija. Pružila je snažne dokaze koji potkrepljuju zaključak da kemikalije za kosu, posebno u trajnim bojama, otvoreno povećavaju rizik od karcinoma dojke. Analizirani podaci obuhvaćali su 14 prihvatljivih studija s 210319 jedinstvenih ispitanika. Skupni rezultati svih vrsta boja za kosu sugeriraju povezanost s karcinomom dojke (skupni OR=1,97; 95%CI 1,01-1,13). Pojedinačne analize pokazale su povećan rizik kod upotrebe trajnih (OR= 1,08; 95%CI 1,03-1,14) i privremenih (OR=1,17; 95%CI 1,02-1,35) boja, dok kod polutrajnih boja za kosu nije pronađen statistički značajan rizik (OR=1,09; 95%CI= 0,92-1,28). (52)

Prospektivno kohortno istraživanje iz 2019. godine uspoređivalo je povezanost utjecaja trajnih boja za kosu na karcinom dojke s obzirom na etničke razlike. Rezultati su pokazali, da u usporedbi s ispitanicima koji nisu koristili nikakve boje za kosu, omjer rizika od karcinoma dojke bio je 1,09 za bilo koju trajnu upotrebu boje (95% CI: 1,01-1,17). Ova povezanost se nije razlikovala i prema učestalosti korištenja. Rizik se pokazao kod korištenja svijetlih (HR = 1,12, 95%CI = 1,02-1,23) i tamnih nijansi (HR = 1,08; 95% CI: 0,98 – 1,19). Rizik se nije razlikovao ovisno s godinama upotrebe. No, povećan rizik kod dugoročne i česte upotrebe potvrđuje činjenica da privremena upotreba trajnih boja za kosu nije bila povezana s rizikom od karcinoma dojke. (52)

Povezanost boje za kosu i raka dojke istražili su u meta-analizi Takkouche i sur. 2005. godine. Podaci prikupljeni iz 12 studija kontroliranih slučajem i dvije kohortne studije nisu otkrili značajnu povezanost između raka dojke kod žena i bilo kojih korisnika boja za kosu (RR 1,06, 95% CI: 0,95–1,18), trajni korisnici boja (RR 1,00, 95% CI: 0,94–1,05) ili korisnici s više od 200 životnih izloženosti boji za kosu (RR 0,99, 95% CI: 0,89–1,11) ). (55)

Pretpostavlja se da obrazac upotrebe kemijskih proizvoda za kosu kod pripadnica crne rase doprinosi veći teret endokrinom sustavu zbog čega je kod njih češće dijagnosticiran karcinom doje u ranijoj dobi i to podtipovi karcinoma negativni na hormonske receptore koji su povezani s nižim preživljavanjem. Poveznice s upotrebom boja za kosu obično su se razlikovale prema etničkoj pripadnosti, posebno za trajnu boju (heterogenost  $p = 0,04$ ). U žena crne rase bilo koja trajna upotreba boje 12 mjeseci prije upisa bila je povezana s 45% većim rizikom od raka dojke (HR = 1,45, 95% CI: 1,10–1,90). Povećana učestalost primjene

pozitivno je povezana s rizikom (p za trend = 0,006); crnkinje koje su koristile boju barem svakih 5-8 tjedana imale su 60% veći rizik od raka dojke (95% CI: 1,11-22,30). Povezanost s trajnom uporabom boje među crnkinjama bila je očita i za tamno obojenu boju (HR = 1,51, 95% CI: 1,12-2,05) i, iako manje preciznu, za svijetlu boju (HR = 1,46, 95% CI 0,91– 2,34). (52)

Burnet i sur. testirali su na muškim i ženskim miševima kancerogenost tri različite vrste formulacije boja za kosu (1,5% PPD-a) nakon oksidacije vodikovim peroksidom. Uočena incidencija tumora pluća nije bila statistički značajna. No, drugo istraživanje, na 4 različite formulacije s koncentracijom PPD-a od 2,33% do 5,93% i 3% vodikova peroksida, uz ostale uobičajene sastojke kao što su rezorcinol, otkrilo je značajan porast karcinoma mliječnih žlijezdi kod ženki i sarkome kod mužjaka nakon kontinuirane dermalne ili subkutane primjene tijekom 18 mjeseci. (44)

Studijama karcinogenosti u topikalnoj primjeni oksidiranog PPD-a jednom tjedno inducirala je statistički značajnu incidenciju tumora mliječnih žlijezda (50%; 5/10 štakora) i također inducirala kod 10% (1/10 štakora) fibromatoznu mekog tkiva kod ženki štakora. Kod muških štakora, ukupno 40% (4/10) razvilo je tumore različitih organa, uključujući jetru, bubreg, mokraćni mjehur i nadbubrežne žlijezde. Značajno je da je primjesa oksidiranog PPD-a na obrijanu kožu štakora bila vrlo aktivna u izazivanju tumora mliječnih žlijezda kod ženki štakora. Prvi tumor u ovoj studiji opažen je u 47. tjednu nakon prve dermalne primjene PPD-a i identificiran je kao fibrosarkom mliječnih žlijezda. Nije zabilježena nijedna metastaza u drugim organima, ali tumor se ponovno pojavio nakon kirurškog uklanjanja kada je bio promjera 7,5 cm. Još su četiri tumora mliječne žlijezde primijećena u 49., 60., 72. i 85. tjednu nakon početka primjene PPD-a. Prva tri su bili mikroskopski identificirani kao adenomi, dok je četvrti bio Phyllod-ov tumor (fibroadenom). U istom istraživanju, nakon subkutane primjene oksidiranog PPD-a, otkrilo se da su ženke bile osjetljivije od mužjaka na oksidirane produkte. Kod šest od sedam (86%) preživjelih ženki razvijen je jedan ili više tumora triju organa, uključujući mliječnu žlijezdu (57%, 4/7 štakora), meko tkivo (57%, 4/7 štakora) i maternicu (43%, 3/7 štakora). Tumori, točnije lezije mliječnih žlijezda razlikovali su se od onih nastalih nakon topikalne primjene PPD-a. Sve su se pojavile kao žute ili smeđe mrlje, ili ponekad kvržice s mlijekom ili bez njega, duž linije mliječnih žlijezda. Visoka učestalost tumora mekog tkiva također je primijećena u ženki štakora. U muških štakora koji su primali oksidirani PPD, samo je jedan štakor (14%) razvio maligne tumore pluća i



štitnjače. U kontrolnim skupinama, međutim, nije opažen tumor ni u mužjaka ni u ženki štakora koji su preživjeli do kraja eksperimenta. (44)



**Slika 11.** Fotografija ženke štakora koja pokazuje karcinom mliječne žlijezde nastao nakon 62 tjedna od početka tretmana oksidiranim PPD-om (44)

### **4.3. Karcinom mokraćnog mjehura**

Ukupno 11 studija slučaja i kontrole i tri kohortne studije istraživale su vezu između osobne upotrebe boja za kosu i rizika od raka mokraćnog mjehura. Ova ispitivanja koja procjenjuju upotrebu boje za kosu i rizik od raka mokraćnog mjehura donijela su nedosljedne rezultate. Mnoge su studije uključivale male veličine populacije i/ili nepotpune podatke o upotrebi boja za kosu. Jedna velika studija o kontroli slučajeva zasnovana na populaciji, uključujući 2.982 slučaja i 5.782 kontrole, izvijestila je o povećanom riziku od raka mokraćnog mjehura povezanog s "ikad" korištenjem proizvoda za crnu boju kose i za muškarce i za žene (OR = 1,4, 95% CI: 1,0,1,9). (71) Druga studija slučaja i kontrole na temelju populacije koja je obuhvaćala 897 slučajeva i jednak broj kontrola utvrdila je dvostruko povećani rizik od raka mokraćnog mjehura kod žena koje su koristile trajne boje za kosu najmanje jednom mjesečno, a rizik se povećao na 3,3 puta (95 % CI: 1,3,8,4) za žene koje su bile redovite (barem mjesečne) korisnice najmanje 15 godina (46). Kohortne studije uglavnom su izvijestile da nema povezanosti između raka mokraćnog mjehura i upotrebe boja za kosu. (71)

Od 2005. objavljene su tri studije metaanalize koje procjenjuju rizik od raka mokraćnog mjehura i izloženosti bojama za kosu. Studija Hunchareka i Kupelnicka, koja je imala značajne kriterije isključenja (koji su metaanalizu ograničili na samo sedam studija) i jedinstvenu ponderiranu metodu analize podataka, sugerirala je da postoji relativni rizik između 1,22 (95% CI: 1,11, 1,51) i 1,50 (95% CI: 1,30, 1,98). Još dvije studije metaanalize Takkouchea i sur. i Kelsh i suradnici nisu pronašli povezanost između raka mokraćnog mjehura i upotrebe boja za kosu. Do danas je vrlo malo studija istraživalo mijenja li genetska osjetljivost odnos između osobne upotrebe boja za kosu i rizika od raka mokraćnog mjehura. (71)

#### **4.4. Hematopoetski karcinomi**

U jednoj je studiji pokazano da su ljudi koji su koristili tamnije nijanse boje za kosu više od 20 godina imali povećan rizik od fatalnog ne-Hodgkingovog limfoma i multiplog mijeloma. Iako su rezultati prethodnih studija bili općenito negativni, rezultati ove studije bili su u skladu s onima iz prethodnih studija kontrole slučaja i sugeriraju da dugotrajna uporaba boja za kosu s visokim koncentracijama sastojaka (PPD, TDA, ...) može predstavljati određeni rizik. Važno je napomenuti da rizik nije pronađen kod ispitanika koji su boje za kosu koristili "ikad", točnije onih koji nisu učestalo koristili boje za kosu. Studija koja je prethodila ovoj procijenila je da bi "ikada" korištenje boja za kosu mogao činiti 20% ne-Hodgkingovih limfoma kod žena, na temelju RR od 1,53 i prevalencije upotrebe 46%. Prema podacima novije studije, RR od 4,37 (95% CI=1,3-15,2) za fatalni ne-Hodgkingov limfom i 4,39 (95% CI = 1,3-18,3) za multipli mijelom bio je primjenjiv za samo 0,6% korisnika tamnih nijansi boja za kosu tijekom 20 ili više godina. Ako ovi rezultati predstavljaju uzročnu povezanost, dugotrajna uporaba crne trajne boje za kosu mogla bi rezultirati 2,0% ne-Hodgkinovih limfoma među ženama koje "ikad" koriste boje za kosu. Čak i uključivanje upotrebe crne, smeđe ili crvene/kestenjaste boje za kosu kombinirane tijekom 20 ili više godina samo bi povećalo pripisani rizik kod izloženih žena na 3,0%, umjesto na 35% koje procjenjuju Zahm i sur. Čini se malo vjerojatno da će upotreba trajnih boja za kosu značajno pridonijeti povećanju incidencije i smrtnosti od ne-Hodgkinovog limfoma u Sjedinjenim Državama. (39)

#### **4.5. Teratogenost boja za kosu**

Korištenje boja za kosu kod trudnica povezano je s povećanim rizikom od neuroblastoma među djecom. Rezultati studije bili su u skladu s prethodnom studijom slučaja-kontrole (104

podudaranja slučaja-kontrola) čimbenika rizika za neuroblastom koja je izvjestila o trostrukom povećanju rizika (OR = 3,0, 90%CI: 1,6-5,5) među djecom čije su majke koristile boju za kosu tijekom trudnoće. Slučajevi su dijagnosticirani između 1970. i 1979. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Studije drugih karcinoma u djetinjstvu i korištenja majčinih boja za kosu dale su nedosljedne rezultate. Studija slučaj-kontrola (88 podudarnih parova slučaj-kontrola) Wilmovog tumora, također iz Sjedinjenih Američkih Država, otkrila je da su djeca čije su majke koristile proizvode za bojanje kose u godini prije rođenja djeteta povezane s gotovo četverostrukim rizikom (OR = 3,6, CI = 1,4–10,2). U studiji slučaj-kontrola (321 podudarni slučaj-kontrola parova) dječjih tumora na mozgu koju je provela Dječja grupa za rak, uporaba boja za kosu majke tijekom trudnoće nije bila povezana s povišenim OR za astrocitni gliom (OR = 0,7, CI = 0,3– 1,6) ili primitivni neuroektodermalni tumor mozga (OR = 1,1, CI = 0,4–2,6). Nedavna studija slučaja i kontrole (538 slučajeva, 800 kontrola) tumora mozga u dječjoj dobi sa zapadne obale Sjedinjenih Država nije utvrdila povezanost s upotrebom boja za kosu u mjesecu prije i / ili tijekom trudnoće (OR = 0,96, CI = 0,69–1,3 ). Dokazi nisu uvjerljivi u vezi s potencijalnom karcinogenošću boja za kosu za ljude. Ograničenje ove studije bilo je to što se mjerenje izloženosti bojama temeljilo na samoprijavi majke o upotrebi boje oko trudnoće s djetetom u istraživanju, a nisu korištene metode za potvrđivanje izvještaja majki. Prisjećanje na upotrebu boje moglo se pokazati teškim za neke majke, posebno razlikujući upotrebu u razdoblju od mjesec dana prije i tijekom trudnoće. Djeca u studiji bila su u dobi od 0 do 19 godina, pa su majke djece s dijagnozom starijih možda imale više problema s podsjećanjem na upotrebu boja od majki djece s mlađom dijagnozom, zbog više vremena između trudnoće i razgovora. Da su pogreške opoziva nediferencijalne, u ovom istraživanju bi se vjerojatno podcijenio učinak upotrebe boje za kosu na razvoj neuroblastoma. (40)

## **5. RASPRAVA**

Od šezdesetih godina boje za kosu dobivaju sve veći interes zbog svoje potencijalne uloge u karcinogenezi. Kemijski spojevi boja za kosu mogu se apsorbirati udisanjem i/ili dodiranjem s kožom što uzrokuje dugotrajne ozljede kože i dišnih putova, ili čak rak. Te tvari mogu uzrokovati nakupljanje promjena u genima koji reguliraju staničnu diferencijaciju, proliferaciju, popravak DNA i apoptozu. Te promjene mogu dovesti do stjecanja zloćudnog fenotipa, što rezultira imortalizacijom stanica, a kao posljedica toga prestaje obavljati svoje normalne funkcije u organizmu. Povezanost između izloženosti bojama za kosu i raka je kontroverzna, unatoč postojećim nekim dokazima koji podupiru povezanost s razvojem hematološke neoplazije. Iz perspektive javnog zdravlja, takva izloženost zaslužuje posebnu pozornost s obzirom na široku upotrebu boja za kosu od strane odrasle populacije širom svijeta, što bi moglo rezultirati visokim rizikom za ovu izloženost. (35)

Uzimajući u obzir široku upotrebu boja za kosu, čak i mali porast rizika može imati ogroman utjecaj na javno zdravlje. (36) Provedene su epidemiološke studije kako bi se istražila povezanost između upotrebe boja za kosu i rizika od karcinoma kod čovjeka. Međutim, objavljeni rezultati nisu konzistentni, a odnos varira ovisno o vrsti karcinoma. (41) Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma IARC-a zaključila je da postoje neadekvatni dokazi o karcinogenosti osobne upotrebe boja za kosu, a ograničeni dokazi kod eksperimentalnih životinja. Pretpostavlja se da određeni kemijski spojevi, posebno aromatični amini koji su često prisutni u komercijalnim bojama i izbjelivačima za kosu, mogu igrati ulogu u etiologiji nekih ljudskih karcinoma. Rezultati tih istraživanja ipak nisu gotovi. (36) Na temelju postojećih epidemioloških dokaza, bioloških testova na životinjama te mehaničkih i drugih relevantnih podataka, Međunarodna agencija za istraživanje raka klasificirala je profesionalnu izloženost bojama za kosu kao vjerojatni kancerogen (skupina 2A), dok kancerogenost koja proizlazi iz osobne, kućne upotrebe boja za kosu nije klasificirana (skupina 3). (43)

Mogu postojati osjetljive podskupine određenih funkcionalnih polimorfizama u genima koju sudjeluju u aktivaciji ili detoksifikaciji aromatskih amina, koji mijenjaju povezanost između upotrebe boja za kosu i rizika od raka kod ljudi. (39)

Tamnije nijanse boja za kosu imaju tendenciju da sadrže veće koncentracije sastojaka, dok svjetlije nijanse sadrže manje koncentracije. Prethodne studije posebno su uočile povećan rizik od nastanka karcinoma kod tamnijih nijansi boja. Pozornost treba obratiti na razlike u korištenim trajnim bojama za kosu, ovisno je li kućna ili profesionalna izloženost. Iako je sastav proizvoda za kućnu i profesionalnu uporabu sličan, kumulativna doza dermalne i

zračne izloženosti kod profesionalne uporabe značajno je veća (produljeno vrijeme s većom učestalošću) od one kod kuće uporabe. (43)

## 5.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke je i dalje najčešći uzrok smrti povezane sa rakom kod žena, iako se njegova ukupna smrtnost smanjuje u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Zbog široke upotrebe proizvoda za kosu, čak i ako oni malo povećavaju rizik od karcinoma dojke, predstavljaju velike negativne posljedice za javno zdravlje. Međutim, većina napravljenih studija donijela je neskladne zaključke u vezi s utjecajem osobne upotrebe kemikalija za kosu s rizikom od nastanka karcinoma dojke, to jest ikakvog karcinoma, zahvaljujući razlikama u dizajnim studija, karakteristikama populacije u istraživanju i različitim i promijenjenim formulacijama ispitivanih proizvoda za kosu. (52) Meta-analizama pronađen je velik broj napravljenih "case-control" studija u kojima nije zabilježena povezanost između karcinoma dojke i upotrebe trajnih boja za kosu kada bi se procjenjivala učestalost, trajanje ili odnos doza-odgovor. No, problem s dosta studija bio je u nedostatku kritičnih podataka za provođenje analiza. (59, 61) Najčešći problem bio je nedostatak podataka o sastavu ispitivanih boja ili ne praćenje učestalosti i trajanja korištenja. Uz to, zbog promjena formulacija u 1980-im, nastala je i nova varijabla koji je trebalo pratiti, točnije, ljude koji su dugoročno koristili boje za kosu prije 1980-ih, dok su u formulacijama bili sada dokazani karcinogeni.

U mnogim proizvodima za bojanje kose pronađeni su ostaci zabranjenih aromatičnih amina, a iz epitelnih stanica dojke korisnika boja za kosu otkriveni su povišeni nivoi DNA-ukata tih amina. Pretpostavlja se da je jedan od potencijalnih kancerogenih učinaka PPD-a posljedica onečišćenja 4-aminobifenol tijekom procesa proizvodnje. IARC je klasificirala 4-ABP kao ljudski kancerogen. Njegova je upotreba zabranjena u Europskoj uniji tek 2004. godine, iako je prodaja široj javnosti zabranjena već 1989. godine, a proizvodnja 1998. godine (36) Posebno zabrinjava činjenica što je 4-ABP pronađen u mnogim proizvodima za bojanje kose koji su trenutno na tržištu u SAD-u, u koncentracijama višim od dopušteni. Mehanizam moguće povezanosti upotrebe boje za kosu i karcinoma dojke, a posebno potencijalne karcinogenosti 4-ABP-a, nije jasan. Sugerira se da 4-ABP ima sposobnost stvaranja mutacija u ljudskom genu. Poznavajući značajnu etiološku ulogu estrogena u karcinomu dojke, jedan od mogućih puteva mogao bi biti i estrogena aktivnost 4-ABP-a. Povišene razine DNA-ukata aromatskih amina otkrivene su u epitelnim stanicama dojke korisnika boja za kosu. In

vitro studije genotoksičnosti pokazale su da je PPD mutagena molekula, a in vivo studije na životinjama pokazale su da je topikalna i subkutana primjena povezana s povećanom učestalošću benignih i malignih tumora dojke. (43, 44) Utvrđeno je da sastojci boja, poput 2,4-diaminoanisol sulfata i PPD, izazivaju tumore u mliječnoj žlijezdi kod štakora. (38) Zanimljivo je da su DNA-aduti amina, povezani s upotrebom trajnih boja za kosu, izmjereni u epitelnim stanicama majčinog mlijeka, što ukazuje da ovi spojevi ne cirkuliraju samo u tijelu i dopiru do tkiva dojke, već se i vežu za DNA, što je potencijalni kancerogeni mehanizam. (51)

Pripadnice crne rase imaju veći rizik od razvoja karcinoma dojke negativnog na estrogenske receptore i negativnog na progesteronske receptore. Jednim američkim kohortnim istraživanjem primijećen je znatno veći rizik od karcinoma dojke kod žena crne rase i granični povećani rizik kod žena bijele rase koje su koristile trajne boje za kosu. Ista je studija posebno otkrila potencijalne razlike prema statusu estrogenskog receptora. Pretpostavlja se da je rizik od karcinoma dojke povezanog s bojama za kosu veći za karcinom dojke negativan na estrogenski receptor. Otkrića ovog istraživanja su u skladu s onim koje je objavila Studija ženskog kruga zdravlja (Women's Circle of Health Study; WCHS) koja je primijetila vrlo sličan porast rizika (oko 50%) za upotrebu tamnih boja i veći rizik s povećanom učestalošću upotrebe trajnih boja za kosu među ženama crne rase u SAD-u, u usporedbi s ženama bijele rase. (38)

Studija sestara ispitala je širi dobni raspon ispitanika i koristila dulje razdoblje praćenja. Primijetilo se da se kemijski sastav tamnih boja za kosu koje koriste pripadnici bijele rase može razlikovati od onog koji koriste pripadnici crne rase. Toksikološka procjena nekih tamnih boja za kosu otkrila je veće koncentracije estrogena i spojeva koji ometaju endokrinu funkciju u bojama koje su posebno prodavane crnkinjama, što bi moglo korelirati s njihovim povećanim rizikom od karcinoma dojke. Nadalje, tamne nijanse boje za kosu sadrže veliku koncentraciju komercijalnih oksidativnih sredstava koja predstavljaju veći rizik za karcinom dojke. (52)

U analizama ovisnim o dozi nije primijećena ovisnost o dozi karcinoma bazalnih stanica. Suprotno tome, veća kumulativna doza bila je povezana s većim rizicima od karcinoma dojke, točnije od karcinoma dojke negativnog na estrogenske receptore, karcinoma dojke negativnog na progesteronske receptore, karcinoma dojke negativnog na hormonske receptore i očitog nedostatka povezanosti s podtipova karcinoma dojke pozitivnog na receptore. (42)

## **5.2. Ostali učestali tumori izazvani uporabom boja za kosu**

Razne okolnosti izlaganja bojama za kosu povezane su s nekim studijama s povećanim rizikom od leukemije, ne-Hodgkinovih limfoma i raka mokraćnog mjehura. Postoje podaci koji ukazuju da je dugotrajna profesionalna izloženost frizera arilaminima sadržanim u bojama za kosu povezana s kasnijim razvojem raka mokraćnog mjehura. Neke su studije pokazale mutagenost kemikalija za bojanje kose, posebno arilamina p-fenilendiamina (PPD). Smatra se da acetilacija PPD-a u koži s vremenom igra ulogu u karcinogenezi. U slučaju karcinoma mokraćnog mjehura, arilamini su opet uključeni aktivacijom sustava citokroma p450 koji dovodi do metabolita koji vežu DNA. Unatoč tim podacima, nekoliko je meta-analiza nedvosmisleno, a neke pokazuju pozitivnu povezanost s karcinomom mjehura i hematopoeze, ali ne i s rakom dojke. (53)

Čini se da postoji povišen rizik od nastanka hematopoetskih karcinoma uz upotrebu boja za kosu. Najveća povezanost je s ne-Hodgkinovim limfomom gdje su razne studije procjenjivale povišen rizik od 100% pa čak i do 230% za ne-Hodgkingov limfom. Od ukupno 17 studija, njih 12 je imalo značajne rezultate povišenog rizika od ne-Hodgkingovog limfoma korištenjem boja za kosu, dok je ostalih pet imalo povišen, ali ne i statistički značajan rizik. Povišeni rizik od ne-Hodgkingovog limfoma može biti specifičan za podtip, prvenstveno folikularni limfom i podtipove CLL/SLL koji su bili povišeni u studijama koje su procjenjivale podtipove. Zbog različitih etiologija nastanka ne-Hodgkingovog limfoma, buduće studije trebale bi detaljnije istraživati podtipove i genetske polimorfizme kako vi se bolje prikazale populacije s većim rizikom. (39) Također, korisnici trajnih boja imali su statistički značajan povećan rizik od leukemije, dok to nije primijećeno kod korisnika polutrajnih ili privremenih boja za kosu. Međutim, na ove rezultate mogu utjecati stare formulacije, jer je moguće da su osobe koje koriste boje duže od 15 godina koristile i starije formulacije sa dokazanim kancerogenima. (42)

## **5.3. Rizik korištenja trajnih boja za kosu u trudnoći**

Razumijevanje zloćudnog potencijala proizvoda za bojanje kose kada se koriste tijekom trudnoće od velike je važnosti zbog mogućeg rizika od izloženosti nerođenom djetetu. (58) Izloženost kancerogenim tvarima tijekom trudnoće može biti štetna za fetus, jer se tijekom ovog kritičnog razvojnog prozora hematopoetski sustav sastoji od stanica u različitim fazama zrelosti i prima stalne podražaje za proliferaciju, diferencijaciju i staničnu diobu.



Konkretno, učinci majčine izloženosti određenim kemikalijama, poput onih prisutnih u bojama za kosu i kozmetici za ravnanje kose, nisu istraženi u vezi s razvojem leukemije u potomstva. Povećan je interes za ispitivanje povezanosti boja za kosu i raka, nakon što su 1979. godine zabilježene njihova in vitro mutagenost u bakterijama i kancerogenost u životinjskim stanicama. Međutim, takve se asocijacije nisu mogle otkriti kod odraslih ljudi. (45)

## 5.4. Moguće zamjene za trajne boje za kosu

Istraživanja su također pokazala kako polutrajne boje za kosu ne dovode do rizika od pojave karcinoma, pa bi se korisnicima za zamjenu mogla predložiti njihova upotreba. Osim polutrajnih tu postoje i prirodne boje za kosu koje bi mogle biti najbolja zamjena jer je pokazano da su sigurnija za upotrebu i nešto se duže zadržavaju u kosi.

Njegov glavni sastojak za bojenje je Lawsonsia, spoj crvene narančaste boje prisutan u sušenim listovima biljke u koncentraciji od 1 do 1,5% m / m. Lawsonsia djeluje kao neoksidirajuće sredstvo za bojanje kose u maksimalnoj koncentraciji od 1,5% u proizvodu za bojanje kose. Ostali sastojci kane, poput flavonoida i galne kiseline, djeluju kao organska mrvica u procesu bojenja. Ugljikohidrati daju kani pastu prikladnu konzistenciju za prijanjanje na kosu.

Sadržaj Lawsonsia čini ga značajnom bojom za keratin u kiselinskim otopinama, gdje se boja stvara unutar kose, a ne kao presvlaka kao u slučaju metalnih boja. Kana je prilično bezazlena i zabilježen je vrlo mali broj slučajeva alergije u njezinoj primjeni. Najpoznatija u kategoriji je kana, iako se uspješno koristi i ekstrakt oraha. Dostupne su verzije topive u vodi i ulju. Ovaj ekstrakt izrađen je od svježih zelenih ljuski engleskog oraha, *J. regia*. Pokazalo se da je vodeni ekstrakt posebno učinkovit kao sredstvo za samotamnjenje. Njegova najvažnija komponenta je juglon (5-hidroksi-1,4-naftakinon), nafton usko povezan sa zakonima (2-hidroksi-1,4-naftakinon). Svojstva samotamnjenja kane rezultat su interakcije između Lawsonsia i kože. (60)

Prirodna kana obično je hipoalergična, ali alergijske reakcije su se javljale u mješovitim vrsta, uključujući crnu kanu. To se događa zbog kemijskih spojeva koji se sastoje od para-fenilendiamin-2-nitro-4-fenilendiamin-4-aminofenola i 3-aminofenola. Kana djeluje i protugljivično protiv vrsta *Malassezia* (uzročnik peruti). Kana sprječava prerano opadanje kose uravnotežujući pH vlasišta i sijedu kosu. Pasta od lišća kane koja se koristi za ublažavanje žutice, kožnih bolesti, Male boginje, itd. Ekstrakt lišća kane etanolom (70%)

pokazao je značajne hipoglikemijske i hipolipidemijske aktivnosti kod dijabetičkih miševa. (59)

S druge strane, kana je farmakološki važna biljka i koristi se u mnogim tradicionalnim lijekovima za liječenje bolesti ili ostvarivanje zdravstvenih blagodati, uključujući antioksidativne, protuupalne, antikancerogene, antidijabetičke i antimikrobne aktivnosti. Zbog popularnosti primjene kane u kozmetici i lijekovima, provedeno je nekoliko studija u vezi s njezinim potencijalnim štetnim učincima na ljudsko tijelo. Također, alergijski kontaktni dermatitis često je zabilježen kod komercijalnih proizvoda za "body art" od kane („crna kana“), koji često sadrže dodatke poput p-fenilendiamina, trajne boje za kosu.<sup>6,8,9</sup> Iako ekstrahirane boje koncentriranog *Lawsonea* može biti prikladnije za komercijalne boje za kosu, industrijska upotreba ekstrakta kane za kozmetiku ugrožena je toksičnošću kontakta s ljudskim tijelom, uključujući potencijalno nadraživanje očiju. Stoga je poželjno pronaći nove i učinkovite formulacije ili sustave nosača koji smanjuju štetne učinke ekstrakta kane u kozmetičke svrhe. (25, 60) Također, ljudi ih rjeđe biraju zbog relativno malog izbora nijansi u odnosu na izbor nijansi sintetičkih boja. (1)

## **6. ZAKLJUČAK**

Provedena istraživanja sugeriraju da osobna uporaba boja za kosu može biti povezana s povećanim rizikom od raka dojke. Međutim, objavljenim istraživanjima nedostajali su potpuni podaci o vremenu, trajanju, učestalosti i vrsti upotrebe proizvoda za bojanje kose, a ti su podaci presudni za utvrđivanje je li intenzitet, ukupna doza, vrsta i vremensko razdoblje upotrebe boje za kosu najvažniji za procjenu rizika. Iako istraživanjima nije sigurno dokazana direktna povezanost upotrebe trajnih boja za kosu s pojavnošću karcinoma, potrošači bi trebali biti svjesni te potencijalne povezanosti, međutim, za donošenje informativnih izbora potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdili dosadašnji rezultati i razjasnili mogući mehanizmi karcinogeneze.

Daljnja poboljšanja istraživanja s obzirom na upotrebu boje za kosu predstavlja poboljšanje metodologije dizajna studije i procjene izloženosti. Buduće studije imaju važnost biti sposobne za nekoliko ishoda bolesti i riješiti vremenski odnos. S obzirom na komplicirane obrasce upotrebe proizvoda za bojanje kose, heterogenost mnogih mjesta raka i potencijalne interakcije genetskih i okolišnih varijabli, dobro osmišljena, velika istraživanja zasnovana na populaciji mogla bi razjasniti vezu između boja za kosu i rizika od raka čovjeka, a buduće bi studije trebale istražiti potencijalnu interakciju gena i okoline kako bi se procijenila i moguća genetska osjetljivost.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Harrison S, Sinclair R. Hair colouring, permanent styling and hair structure. *J Cosmet Dermatol.* 2003 Jul;2(3-4):180-5. doi: 10.1111/j.1473-2130.2004.00064.x. PMID: 17163926.
2. Morel OJ, Christie RM. Current trends in the chemistry of permanent hair dyeing. *Chem Rev.* 2011 Apr 13;111(4):2537-61. doi: 10.1021/cr1000145. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21265503.
3. Robbins, C.R. *Chemical and Physical Behavior of Human Hair*, 5th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2012; p. 724.
4. Da França S, Dario M, Esteves V, Baby A, Velasco M. Types of Hair Dye and Their Mechanisms of Action. *Cosmetics* [Internet]. MDPI AG; 2015 Apr 22;2(2):110–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cosmetics2020110>
5. Chantal Bolduc, Jerry Shapiro, Hair care products: waving, straightening, conditioning, and coloring, *Clinics in Dermatology*, Volume 19, Issue 4, 2001, Pages 431-436, ISSN 0738-081X, [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(01\)00201-2](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(01)00201-2)
6. Harrison S, Sinclair R. Hair colouring, permanent styling and hair structure. *J Cosmet Dermatol.* 2003 Jul;2(3-4):180-5. doi: 10.1111/j.1473-2130.2004.00064.x. PMID: 17163926.
7. Guerra-Tapia A, Gonzalez-Guerra E. Hair cosmetics: dyes. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Nov;105(9):833-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2014.02.004. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24656996.
8. Briki F, Busson B, Kreplak L, Dumas P, Doucet J. Exploring a biological tissue from atomic to macroscopic scale using synchrotron radiation: example of hair. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2000 Jul;46(5):1005-16. PMID: 10976880.
9. Boga, Carla & Delpivo, Camilla & Ballarin, Barbara & Morigi, Massimo & Galli, Sylvestre & Micheletti, Gabriele & Tozzi, Silvia. (2013). Investigation on the dyeing power of some organic natural compounds for a green approach to hair dyeing. *Dyes and Pigments.* 97. 9–18. 10.1016/j.dyepig.2012.11.02
10. Gerhard J. Nohynek, Eric Antignac, Thomas Re, Herve Toutain, Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients, *Toxicology and*

Applied Pharmacology, Volume 243, Issue 2, 2010, Pages 239-259, ISSN 0041-008X, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.001>.

11. Morel, O., Christie, R.M., Greaves, A. and Morgan, K.M. (2008), Enhanced model for the diffusivity of a dye molecule into human hair fibre based on molecular modelling techniques. *Coloration Technology*, 124: 301-309. <https://doi.org/10.1111/j.1478-4408.2008.00157.x>
12. Kim KH, Kabir E, Jahan SA. The use of personal hair dye and its implications for human health. *Environ Int*. 2016 Apr-May;89-90:222-7. doi: 10.1016/j.envint.2016.01.018. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26895479.
13. Alberto Chisvert, Pablo Miralles, Amparo Salvador, Chapter 8 - Hair Dyes in *Cosmetics: Regulatory Aspects and Analytical Methods*, Editor(s): Amparo Salvador, Alberto Chisvert, *Analysis of Cosmetic Products (Second Edition)*, Elsevier, 2018, Pages 159-173, ISBN 9780444635082, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63508-2.00008-4>.
14. Hamann D, Yazar K, Hamann CR, Thyssen JP, Lidén C. p-Phenylenediamine and other allergens in hair dye products in the United States: a consumer exposure study. *Contact Dermatitis*. 2014 Apr;70(4):213-8. doi: 10.1111/cod.12164. PMID: 24628345.
15. Seydi E, Fatahi M, Naserzadeh P, Pourahmad J. The effects of para-phenylenediamine (PPD) on the skin fibroblast cells. *Xenobiotica*. 2019 Oct;49(10):1143-1148. doi: 10.1080/00498254.2018.1541264. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30474463.
16. Bolt HM, Golka K. The debate on carcinogenicity of permanent hair dyes: new insights. *Crit Rev Toxicol*. 2007;37(6):521-36. doi: 10.1080/10408440701385671. PMID: 17661215.
17. Schnuch A, Lessmann H, Frosch PJ, Uter W. para-Phenylenediamine: the profile of an important allergen. Results of the IVDK. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):379-86. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08644.x. Epub 2008 May 28. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):772. PMID: 18510664.
18. Ho SG, Basketter DA, Jefferies D, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. Analysis of para-phenylenediamine allergic patients in relation to strength of patch test reaction. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):364-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06742.x. PMID: 16086750.

19. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 7814, p-Phenylenediamine. Retrieved July 21, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/p-Phenylenediamine>.
20. DeLeo VA. p-Phenylenediamine. *Dermatitis*. 2006 Jun;17(2):53-5. PMID: 16956454. DOI: [10.2310/6620.2006.05054](https://doi.org/10.2310/6620.2006.05054)
21. White JM, Kullavanijaya P, Duangdeeden I, Zazzeroni R, Gilmour NJ, Basketter DA, McFadden JP. p-Phenylenediamine allergy: the role of Bandrowski's base. *Clin Exp Allergy*. 2006 Oct;36(10):1289-93. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02561.x. PMID: 17014438.
22. White J M, Kullavanijaya P, Duangdeeden I, Zazzeroni R, Gilmour N J, Basketter D A, McFadden J P. p-Phenylenediamine allergy: the role of Bandrowski's base. *Clin Exp Allergy* 2006; **36**: 1289–1293.
23. Schmidt JD, Johansen JD, Nielsen MM, Zimersson E, Svedman C, Bruze M, Engkilde K, Poulsen SS, Geisler C, Bonefeld CM. Immune responses to hair dyes containing toluene-2,5-diamine. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):352-9. doi: 10.1111/bjd.12676. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):306-7. PMID: 24124869.
24. Bregnhøj A, Menné T. Primary sensitization to toluene-2,5-diamine giving rise to early positive patch reaction to p-phenylenediamine and late to toluene-2,5-diamine. *Contact Dermatitis*. 2008 Sep;59(3):189-90. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01407.x. PMID: 18759912.
25. Vogel TA, Heijnen RW, Coenraads PJ, Schuttelaar MA. Two decades of p-phenylenediamine and toluene-2,5-diamine patch testing - focus on co-sensitizations in the European baseline series and cross-reactions with chemically related substances. *Contact Dermatitis*. 2017 Feb;76(2):81-88. doi: 10.1111/cod.12619. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27555055.
26. Sowa-Osako J, Fukai K, Tsuruta D. Anaphylactoid reaction during patch testing for hair dye: A risk of skin testing. *Contact Dermatitis*. 2021 Feb;84(2):123-124. doi: 10.1111/cod.13680. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32720306.



27. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 7252, 2,5-Diaminotoluene. Retrieved July 21, 2021 from [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2\\_5-Diaminotoluene](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_5-Diaminotoluene)
28. Schettgen T, Heinrich K, Kraus T, Gube M. Determination of 2,5-toluylenediamine (2,5-TDA) and aromatic amines in urine after personal application of hair dyes: kinetics and doses. *Arch Toxicol*. 2011 Feb;85(2):127-33. doi: 10.1007/s00204-010-0563-3. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20549195.
29. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5054, Resorcinol. Retrieved July 21, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resorcinol>.
30. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 403, 4-Aminophenol. Retrieved July 24, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Aminophenol>.
31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6051, 4-minoazobenzene. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Aminoazobenzene>. Accessed July 21, 2021.
32. Nohynek GJ, Duche D, Garrigues A, Meunier PA, Toutain H, Leclaire J. Under the skin: Biotransformation of para-aminophenol and para-phenylenediamine in reconstructed human epidermis and human hepatocytes. *Toxicol Lett*. 2005 Sep 15;158(3):196-212. doi: 10.1016/j.toxlet.2005.03.014. PMID: 15890478.
33. Stavray KM, Clarke EA, Donner A. A case-control study of hair-dye use and cancers of various sites. *Br J Cancer*. 1981;43(2):236-239. doi:10.1038/bjc.1981.35
34. White, AJ, Gregoire, AM, Taylor, KW, et al. Adolescent use of hair dyes, traighteners and perms in relation to breast cancer risk. *Int. J Cancer*. 2021; 148: 2255–2263. <https://doi.org/10.1002/ijc.33413>
35. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2010 May;67(5):351-8. doi: 10.1136/oem.2009.050195. PMID: 20447989; PMCID: PMC2981018.

36. Heikkinen S, Pitkaniemi J, Sarkeala T, Malila N, Koskenvuo M. Does Hair Dye Use Increase the Risk of Breast Cancer? A Population-Based Case-Control Study of Finnish Women. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8):e0135190. doi: 10.1371/journal.pone.0135190. PMID: 26263013; PMCID: PMC4532449.
37. Gera R, Mokbel R, Igor I, Mokbel K. Does the Use of Hair Dyes Increase the Risk of Developing Breast Cancer? A Meta-analysis and Review of the Literature. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):707-716. doi: 10.21873/anticancerres.12276. PMID: 29374694.
38. Eberle CE, Sandler DP, Taylor KW, White AJ. Hair dye and chemical straightener use and breast cancer risk in a large US population of black and white women. *Int J Cancer*. 2020 Jul 15;147(2):383-391. doi: 10.1002/ijc.32738. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31797377; PMCID: PMC7246134.
39. Zhang Y, Kim C, Zheng T. Hair dye use and risk of human cancer. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Jan 1;4:516-28. doi: 10.2741/397. PMID: 22201892; PMCID: PMC5187955.
40. McCall EE, Olshan AF, Daniels JL. Maternal hair dye use and risk of neuroblastoma in offspring. *Cancer Causes Control*. 2005 Aug;16(6):743-8. doi: 10.1007/s10552-005-1229-y. PMID: 16049813.
41. Fillon M. New study links hair chemicals to breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2020 May;70(3):141-142. doi: 10.3322/caac.21602. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32239756.
42. Towle KM, Grespin ME, Monnot AD. Personal use of hair dyes and risk of leukemia: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2017 Oct;6(10):2471-2486. doi: 10.1002/cam4.1162. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28925101; PMCID: PMC5633595.
43. Zhang Y, Birmann BM, Han J, Giovannucci EL, Speizer FE, Stampfer MJ, Rosner BA, Schernhammer ES. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 2;370:m2942. doi: 10.1136/bmj.m2942. PMID: 32878860; PMCID: PMC7463170.
44. Rojanapo W, Kupradinun P, Tepsuwan A, Chutimataewin S, Tanyakaset M. Carcinogenicity of an oxidation product of p-phenylenediamine. *Carcinogenesis*. 1986 Dec;7(12):1997-2002. doi: 10.1093/carcin/7.12.1997. PMID: 3779896.

45. Couto AC, Ferreira JD, Rosa AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. *Chem Biol Interact.* 2013 Sep 5;205(1):46-52. doi: 10.1016/j.cbi.2013.05.012. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747844.
46. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer.* 2001 Feb 15;91(4):575-9. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<:aid-ijc1092>3.0.co;2-s. PMID: 11251984.
47. Picciano JC, Morris WE, Wolf BA. Evaluation of the teratogenic potential of the oxidative dyes 6-chloro-4-nitro-2-aminophenol and o-chloro-p-phenylenediamine. *Food Chem Toxicol.* 1984 Feb;22(2):147-9. doi: 10.1016/0278-6915(84)90095-4. PMID: 6538164.
48. Chung KT. Azo dyes and human health: A review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2016 Oct;34(4):233-261. doi: 10.1080/10590501.2016.1236602. Erratum in: *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2017 Jan 2;35(1):67. PMID: 27635691.
49. Huang YC, Hung WC, Kang WY, Chen WT, Chai CY. p-Phenylenediamine induced DNA damage in SV-40 immortalized human uroepithelial cells and expression of mutant p53 and COX-2 proteins. *Toxicol Lett.* 2007 Apr 25;170(2):116-23. doi: 10.1016/j.toxlet.2007.02.011. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17403587.
50. Chye SM, Tiong YL, Yip WK, Koh RY, Len YW, Seow HF, Ng KY, Ranjit de A, Chen SC. Apoptosis induced by para-phenylenediamine involves formation of ROS and activation of p38 and JNK in chang liver cells. *Environ Toxicol.* 2014 Sep;29(9):981-90. doi: 10.1002/tox.21828. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23172806.
51. White, AJ, Gregoire, AM, Taylor, KW, et al. Adolescent use of hair dyes, straighteners and perms in relation to breast cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2021; 148: 2255–2263. <https://doi.org/10.1002/ijc.33413>
52. Xu S, Wang H, Liu Y, Zhang C, Xu Y, Tian F, Mei L. Hair chemicals may increase breast cancer risk: A meta-analysis of 210319 subjects from 14 studies. *PLoS One.* 2021 Feb 4;16(2):e0243792. doi: 10.1371/journal.pone.0243792. PMID: 33539348; PMCID: PMC7861401.

53. Jacob SL, Cornell E, Kwa M, Funk WE, Xu S. Cosmetics and Cancer: Adverse Event Reports Submitted to the Food and Drug Administration. *JNCI Cancer Spectr.* 2018 Jun 20;2(2):pky012. doi: 10.1093/jncics/pky012. PMID: 31360845; PMCID: PMC6649728.
54. Reena K, Ng KY, Koh RY, Gnanajothy P, Chye SM. para-Phenylenediamine induces apoptosis through activation of reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway, and inhibition of the NF- $\kappa$ B, mTOR, and Wnt pathways in human urothelial cells. *Environ Toxicol.* 2017 Jan;32(1):265-277. doi: 10.1002/tox.22233. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26784575.
55. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2005 May 25;293(18):2516-25. doi: 10.1001/jama.293.20.2516. PMID: 15914752.
56. Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Aug 15;464(2):169-75. doi: 10.1016/j.abb.2007.05.018. Epub 2007 Jun 8. PMID: 17601487.
57. Saitta P, Cook CE, Messina JL, Brancaccio R, Wu BC, Grekin SK, Holland J. Is there a true concern regarding the use of hair dye and malignancy development?: a review of the epidemiological evidence relating personal hair dye use to the risk of malignancy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Jan;6(1):39-46. PMID: 23320124; PMCID: PMC3543291.
58. Rashmi Saxena Pal\*, Yogendra Pal, A.K Rai, Pranay Wal, Ankita Wal. Synthesis and Evaluation of Herbal Based Hair Dye. 2018; 90-98. DOI: [10.2174/1874372201812010090](https://doi.org/10.2174/1874372201812010090)
59. Dweck AC. Natural ingredients for colouring and styling. *Int J Cosmet Sci.* 2002 Oct;24(5):287-302. doi: 10.1046/j.1467-2494.2002.00148.x. PMID: 18498522.
60. Tang, Y, He, W, Yang, S, Liu, L. Stabilisation and detoxification of henna (*Lawsonia inermis* L.) extract for hair dye cosmetics by spray-drying encapsulation. *Coloration Technol.* 2019; 135: 439–450. <https://doi.org/10.1111/cote.12433>

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Ovaj rad nastoji povezati učestalost i dugotrajnu upotrebu trajnih boja za kosu sa utjecajem na razvoj karcinoma u ljudi, posebno se obazirući na pojavnost i rizik od karcinoma dojke. U radu su pregledana dosadašnja provedena istraživanja ispitivanja kvaliteta boja za kosu i opisa slučaja raznih incidencija u kojima je došlo do nekakvog poremećaja organizma povezanog s prijašnjom upotrebom trajnih boja za kosu, s time da se dala posebna pozornost radovima koji su istraživali povezanost s karcinomom dojke.

**Materijali i metode:** Ovaj rad temelji se na podacima dobivenim iz dostupne literature o sastavu i kvaliteti boja za kosu, mehanizma njihovih reakcija te povezanosti uporabe s pojavnosti karcinoma kod laboratorijskih životinja i čovjeka. Pretraživanje literature za ovaj diplomski rad obavljeno je u periodu od 01. ožujka 2021. do 01. rujna 2021. pretraživane su znanstvene baze MEDLINE (PubMed i PubChem), Cochrane, Elsevier, Scopus te Google Scholar. Korištene su ključne sintagme "hair dye", "breast cancer", "breast tumor", "bladder cancer", "contact allergy".

**Rezultati:** U nekoliko meta-analiza i studija kontrole-slučaja pronađene su povezanosti dugotrajne upotrebe trajnih boja za kosu sa povećanom pojavnosti karcinoma dojke.

**Zaključak:** Provedena istraživanja sugeriraju da osobna uporaba boja za kosu može biti povezana s povećanim rizikom od raka dojke. Međutim, objavljenim istraživanjima nedostajali su potpuni podaci o vremenu, trajanju, učestalosti i vrsti upotrebe proizvoda za bojanje kose, a ti su podaci presudni za utvrđivanje je li intenzitet, ukupna doza, vrsta i vremensko razdoblje upotrebe boje za kosu najvažniji za procjenu rizika. Iako istraživanjima nije sigurno dokazana direktna povezanost upotrebe trajnih boja za kosu s pojavnosti karcinoma, potrošači bi trebali biti svjesni te potencijalne povezanosti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Hair colors: composition, quality and impact on the incidence of breast cancer

**Objective:** Main objective of this paper is to link the frequent and long-term use of permanent hair dyes with the impact on the development of cancer in humans, with particular regard to the incidence and risk of breast cancer. The paper reviews previous research on the quality of hair dyes and case studies of various incidents in which there was a disorder of the body associated with previous use of permanent hair dyes, with special attention paid to studies investigating the association with breast cancer.

**Materials and Methods:** This paper is based on data obtained from the available literature on the composition and quality of hair dyes, the mechanism of their reactions and the association of use with the incidence of cancer in laboratory animals and humans. A search of the literature for this thesis was performed in the period from March 1, 2021 to September 1, 2021. The scientific databases MEDLINE (PubMed and PubChem), Cochrane, Elsevier, Scopus and Google Scholar were searched. The key phrases " hair dye ", " breast cancer ", " breast tumor ", " bladder cancer ", " contact allergy " were used.

**Results:** Several meta-analyzes and case-control studies have found links between long-term use of permanent hair dyes and an increased incidence of breast cancer.

**Conclusion:** Research suggests that personal use of hair dyes may be associated with an increased risk of breast cancer. However, published studies lacked complete data on the time, duration, frequency, and type of use of hair dye products, and these data are crucial to determine whether the intensity, total dose, type, and time period of hair dye use are most important for risk assessment. Although research has not conclusively proven a direct link between the use of permanent hair dyes and the incidence of cancer, consumers should be aware of this potential link.



## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osnovni podaci:**

**Ime i prezime:** Nada Sfarčić

**Datum rođenja:** 02.04.1998.

**Mjesto rođenja:** Milna, Brač, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Racić 17b, 21405 Milna

**Broj telefona:** +385 91 538 6835

**e-adresa:** nada.sfaracic@gmail.com

**Obrazovanje:**

2016. - 2021. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet, Sveučilite u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2012. - 2016. Prirodoslovna gimnazija, Split

2004. – 2012. Osnovna Škola Milna, Milna

**Radno iskustvo:**

**ožujak 2020. – lipanj 2020./travanj 2021. – lipanj 2021.** Ispomoć u proizvodnji u Galenskom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**veljača 2021. – rujan 2021.** Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna „Grad“, te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije.

**Znanja i vještine:**

- Engleski jezik
- Rad u programima Microsoft Office i Esculap 2000
- Vozačka dozvola B kategorije