

## **Poliklorlu Bifenillerin Sıçan Korteks, Hipokampus, Striatum ve Hipotalamus Dokusunda Katekolaminerjik Nörotransmitter Düzeylerine Etkileri**

Mehmet AYDIN<sup>a1</sup>, Sinan CANPOLAT<sup>1</sup>, Ayşe Doğan SEYRAN<sup>2</sup>, Özgür BULMUŞ<sup>1</sup>, Bayram YILMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### **ÖZET**

**Giriş:** Poliklorlu bifeniller (PCB) endüstriyel amaçla üretilen organik klorlu bileşiklerdir. Doğada yaygın kimyasal kirlenmeye yol açtıkları ve lipofilik özellikleri nedeniyle canlı organizmada birikme eğilimi gösterdikleri bilinmektedir. Bu çalışmada, farklı iki PCB karışımı olan Aroclor 1221 (A1221) ve Aroclor 1254 (A1254)'ün dişi sıçanlarda korteks, hipokampus, striatum ve hipotalamus dokularında katekolamin düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 25 Wistar dişi sıçan üç gruba ayrıldı ve sırasıyla; taşıt solüsyonu olarak dimetil sülfoksit (%4), A1221 (10 mg/kg) ve A1254 (10 mg/kg) subkutan yolla gün aşırı olarak ve 46 gün süreyle uygulandı. Deneylerin sonunda hayvanlar dekapite edildi ve beyin dokuları hızla alındı. Korteks, hipotalamus, striatum ve hipokampus bölgeleri çıkartıldıktan sonra homojenize edildi. Doku noradrenalin, dopamin ve metabolit düzeyleri HPLC-ECD metodu kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** A1221; noradrenalin ve onun metaboliti olan dihidroksifenil glikol (DHPG) düzeylerini korteks ve striatumda artırırken ( $p<0.05$ ), hipotalamus ve hipokampusta anlamlı şekilde azalttı ( $p<0.05$ ). A1254; hipotalamus ve kortekste DHPG miktarını, striatumda ise DHPG ve noradrenalin seviyelerini birlikte artırdı ( $p<0.05$ ). Her iki PCB karışımı dopamin düzeylerini bölgelerin hepsinde azaltırken, dopaminin metaboliti olan dihidroksifenil asetik asit (DOPAC) miktarında ise hipotalamus, korteks ve striatumda artışa neden olurken hipokampusta azalmaya yol açtı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** PCBlerin farklı beyin bölgelerinde noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmitter düzeylerini etkiledikleri görülmektedir. Bu bulgular, PCB kontaminasyonunun nörodegeneratif hastalıklara predispozisyon yönünden önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu maddelere maruziyetin sebep olduğu genel toksik etkilerin yanısıra, santral katekolaminerjik sisteme etkileri de dikkate alınmalıdır. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** PCB, Aroclor, noradrenalin, dopamin ve HPLC-ECD

### **ABSTRACT**

#### **Effects of Polychlorinated Biphenyls on Catecholaminergic Neurotransmitter Levels in Cortex, Striatum, Hippocampus and Hypothalamus of Rat**

**Objectives:** Polychlorinated biphenyls (PCBs) cause environmental chemical contamination and tend to bio-accumulate in living organisms due to their lipophilic properties. In this study, we have investigated effects two different Aroclor mixtures (Aroclor A1221 and A1254) on catecholamine levels in the cortex, striatum, hippocampus and hypothalamus in female rats.

**Material and Methods:** Total 25 adult female Wistar rats were divided in three groups and subcutaneously injected with vehicle alone (4% dimethyl sulphoxide), A1221 (10 mg/kg) and A1254 (10 mg/kg) every other day for a period of 46 days. At the end of the experiments, animals were decapitated and brains rapidly removed. Cortex, striatum, hippocampus and hypothalamus regions were isolated, and homogenized. Brain noradrenalin, dopamine and metabolites concentrations were determined by HPLC-ECD method.

**Results:** A1221 administration significantly increased levels of noradrenalin and its metabolite (dihydroxyphenyl glycol, DHPG) in cortex and striatum ( $p<0.05$ ), and reduced in hypothalamus and hippocampus ( $p<0.05$ ). A1254 elevated DHPG concentrations in hypothalamus and cortex, and also increased this metabolite with parent catecholamine in striatum ( $p<0.05$ ). Both PCB mixtures significantly decreased dopamine levels in all of the areas ( $p<0.05$ ). It reduced levels of dopamine metabolite dihydroxyphenylacetic acid in hippocampus, but caused increases in others areas ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** PCBs affect noradrenergic and dopaminergic neurotransmitter levels in various brain regions. Our results implicate that PCB contamination may be of importance in terms of predisposition for neurodegenerative diseases. We suggest that in addition to general toxic effects of these compounds, their effects on the central catecholaminergic system should also be considered. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

**Key words:** PCB, Aroclor, noradrenalin, dopamine and HPLC-ECD

**P**oliklorlu bifenil (PCB)ler, 1930'lu yıllarda endüstriyel kullanım amacıyla üretilmeye başlanan organik klorlu bileşiklerdir. PCBler, bir bifenil yapısı üzerine değişik sayıda (1 ile 10 arasında) klor iyonlarının farklı konfigürasyonlarda

(orto, meta ve para) bağlanmasıyla meydana gelen aromatik bileşiklerdir (1). Klor iyonlarının bağlanma yeri ve sayıları nedeniyle, teorik olarak 209 farklı PCB bileşeni (congener) üretilebilir (2). Kimyasal ve fiziksel yapı bakımından oldukça

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Mehmet Aydın, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

\* Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 31. Ulusal Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Tel: +90 424 2370000

e-mail: draydinmehmet@yahoo.com

stabil maddeler olduklarından, başlıca kapasitör, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya, pestisit ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında (yanmayı ve enerji kaybını önlemek için) kullanıldılar (3). PCBler, bilinen tüm kimyasal maddeler arasında doğada en kalıcı olanlardır. Lipofilik özellikleri nedeniyle yağ dokusunda birikme eğiliminde oldukları bilinmektedir (4,5). Besin zincirine girerek çevresel kirlenmeye neden oldukları ve insan sağlığını tehdit etmeye başladıkları anlaşıldıktan sonra üretimleri dünyanın birçok ülkesinde (Rusya ve Kuzey Kore hariç) yasaklanmış, kullanımları da sınırlandırılmıştır (3). Ancak, birçok ülkede PCB içeren endüstriyel teçhizat ve sanayi ürünleri hala kullanılmaktadır. Türkiye’de de PCB kontaminasyon alanları ve olguları olduğu bilinmektedir (6,7).

PCBlerin kanserojenik, bağışıklık siseminini baskılayıcı, hormonal sistemin işleyişini bozucu, nörotoksik, hepatotoksik ve teratojenik etkileri ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır (3,8,9,10,11,12,13,14). Bu maddelerin memelilerin sinir sisteminde gelişimsel defektlere neden olduğuna inanılmaktadır. Sıçanlarda ve primatlarda prenatal ve perinatal PCB maruziyeti ile öğrenme, hafıza bozukluğu ve sinir hücrelerinde morfolojik değişiklikler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (11,15,16). Prenatal dönemde PCBlere maruz kalan çocuklarda baş ağrıları ve bilişsel fonksiyon bozukluklarında artış ve psikomotor gelişimde gecikme tespit edilmiştir (11,17,18,19,20). Çevresel maruziyetten sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu kirleticilerin insan kognitif fonksiyonlarını ve nöron gelişimini etkileyebileceğini göstermiştir (11). PCBlerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin olabileceği laboratuvar hayvanlarında yapılan deneyler sonucunda da gösterilmiştir (21,22).

PCBlere maruziyetin başta dopamin olmak üzere katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerini değiştirebileceği bildirilmiştir. Sıçanlarda yapılan birçok laboratuvar çalışmalarında subletal doz PCB uygulaması farklı beyin bölgelerinde dopamin, noradrenalin, serotonin ve bunların metabolitlerinin düzeylerinde değişikliklere sebep olduğu belirlenmiştir (23,24,25,26). Sıçan striatumundan hazırlanan beyin kesitlerine kültür ortamında 10-100 ppm dozunda ve 6 saat boyunca uygulanan A1254’ün dopamin içeriğinde önemli düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (27). Benzer şekilde, erkek balıklara 30 gün süreyle uygulanan A1254 hipotalamik preoptik ve posterior alanlarda dopamin ve serotonin düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır (28). Ancak, prenatal dönemde A1254 uygulanan sıçanların genç yavrularında prefrontal korteks, striatum, hipokampus ve beyin sapında noradrenalin değerlerinde azalma meydana gelirken, dopamin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (29). Aynı çalışmada test edilen düşük klor içeriğine sahip A1016 ise katekolamin miktarlarını etkilemediği bildirilmiştir. PCB maruziyetine sonucu beyin katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara predispozisyon hazırlayabileceği öne sürülmüştür (30,31).

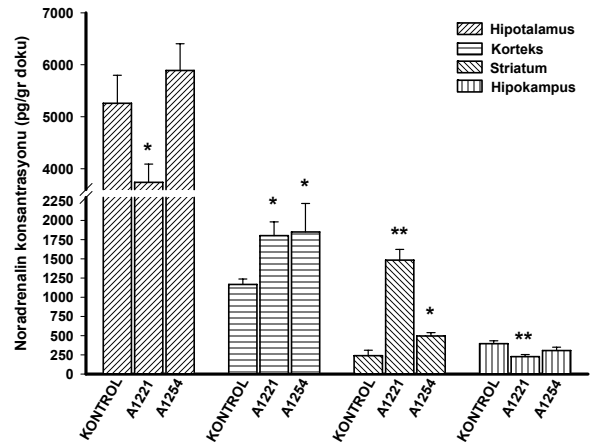
PCB bileşiklerinin veya karışımlarının toksisitesi esas olarak klor iyon içeriği ve bifenil halkasına bağlanma pozisyonuna bağlıdır (32). Teknik PCB karışımları olan A1221 ve A1254 birçok bileşikten oluşmakta ve sırasıyla %21 ve %42 oranında klor içermektedir. Bu çalışma, A1221 ve A1254’ün dişi sıçanlarda korteks, hipokampus, striatum ve hipotalamus dokularında katekolamin (noradrenalin, dopamin ve metabolitleri) düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

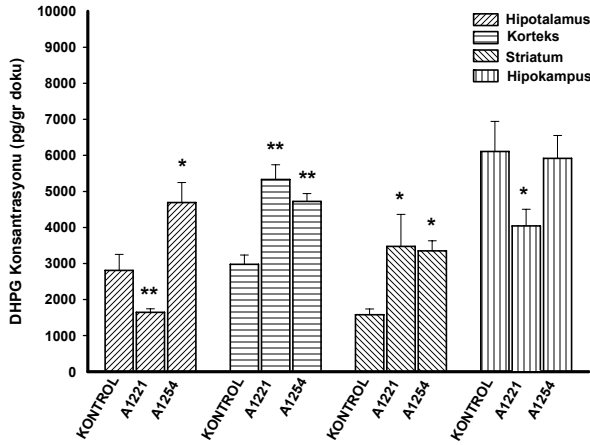
Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi’nden sağlanan, 200-220 g ağırlığında erişkin Wistar dişi sıçanlar kullanıldı. Tüm hayvanlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı (21±1°C) sağlanan ortamda, her gün temizlenen pleksiglas kafeslerde, dörderli gruplar halinde barındırıldı. Hayvanlara standart sıçan yemi ve su ad libitum olarak sağlandı. Deneylerde kullanılan Aroclor karışımları (A1221 ve A1254) AccuStandard Inc.’dan (New Haven, CT, USA) temin edildi. PCB karışımı olan Aroclor bileşikleri %4’lük Dimetil Sülfoksit (DMSO; Amresco, Ohio, USA) içerisinde çözüldü. Taşıt solüsyonun hazırlanması için, DMSO (0.5 ml) serum fizyolojik (11.5 ml) ile seyreltilti.

Noradrenalin değerleri Şekil 1’de gösterilmiştir. A1221; doku noradrenalin düzeylerini korteks ve striatumda artırırken, hipotalamus ve hipokampusta anlamlı şekilde azalttı (p<0.05). Düşük klorlu Aroclor karışımı olan A1221 benzer şekilde noradrenalin metabolit (DHPG) miktarını (Şekil 2) da korteks ve striatumda artırırken, hipotalamus ve hipokampusta anlamlı şekilde azalmaya neden oldu (p<0.05). A1254; noradrenalin düzeyini korteks (p<0.05) ve striatumda artırırken (p<0.05) DHPG konsantrasyonunu ise striatuma ek olarak hipotalamus ve korteks bölgelerinde de artırdı (p<0.05).

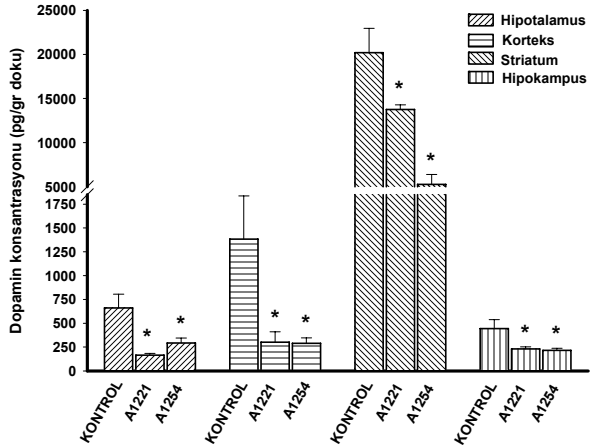
Dopamin değerleri Şekil 3’te sunulmuştur. Her iki PCB karışımı; korteks, hipokampus, hipotalamus ve striatumda dopamin düzeylerinin azalmasına yol açarken (p<0.05), dopamin metaboliti olan DOPAC miktarında (Şekil 4) ise hipotalamus, korteks ve striatumda artışa neden oldular (p<0.05). A1254 uygulaması sadece hipokampusta DOPAC değerlerinde anlamlı şekilde azalmaya neden oldu (p<0.05).



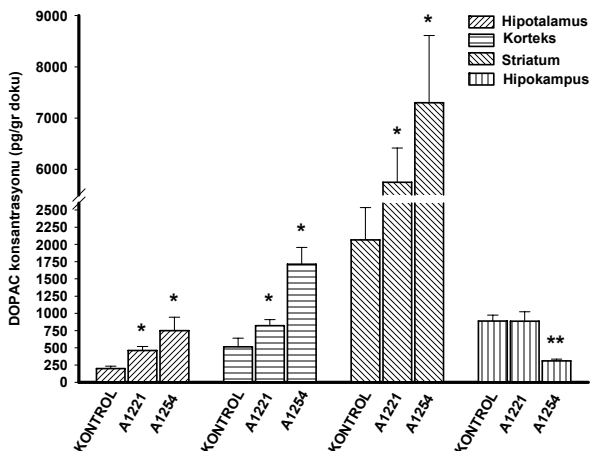
**Şekil 1.** Kontrol, A1221 ve A1254 uygulanan gruplarda beyin dokularında noradrenalin (Ort±SH) konsantrasyonu. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 Kontrol ile karşılaştırıldığında, Mann-Whitney U testi kullanıldı.



**Şekil 2.** Kontrol, A1221 ve A1254 uygulanan gruplarda beyin dokularında DHPG (Ort±SH) konsantrasyonu. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 Kontrol ile karşılaştırıldığında, Mann-Whitney U testi kullanıldı.



**Şekil 3.** Kontrol, A1221 ve A1254 uygulanan gruplarda beyin dokularında dopamin (Ort±SH) konsantrasyonu. \*: p<0.05 Kontrol ile karşılaştırıldığında, Mann-Whitney U testi kullanıldı.



**Şekil 4.** Kontrol, A1221 ve A1254 uygulanan gruplarda beyin dokularında DOPAC (Ort±SH) konsantrasyonu. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 Kontrol ile karşılaştırıldığında, Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada PCB karışımları olan A1221 ve A1254'ün noradrenalin düzeyleri üzerine etkilerinin farklı beyin bölgelerine göre değişiklik gösterdiği görüldü. Şöyleki, A1221 uygulaması noradrenalin ve DHPG konsantrasyonlarını korteks ve striatumda artırırken, hipokampus ve hipotalamusta azalmasına neden oldu. Literatürde bu PCB karışımının katekolamin düzeylerine etkilerini inceleyen araştırma bulunmamaktadır. Ancak, benzer şekilde düşük klor oranına sahip Aroklor 1016 uygulanan gebe sıçanların post-natal 21 günlük yavrularında noradrenalin düzeyleri incelenmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde beyin bölgesine göre farklı etkiler gözlenmiştir (29). Buna göre noradrenalin değerleri serebellum, orta beyin ve diensefalonda artış göstermiş, striatumda azalmış, kortekste ise anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu çalışmada kullanılan yüksek klor oranına sahip A1254 noradrenalin düzeylerini striatum ve kortekste artırırken, hipokampusta ise azalmaya neden oldu. Seegal ve ark. erkek sıçanlarda yaptıkları deneylerde, A1254'ün noradrenalin konsantrasyonlarını frontal korteks ve hipokampusta azalttığını, ancak hipotalamusta etkilemediğini göstermişlerdir (23). Bu çalışmada kullanılan A1254 dozu bizim deneylerimizde uygulanan doza göre oldukça yüksekti. Buna rağmen, hipokampusta noradrenerjik nörotransmitter düzeylerinin her iki çalışmada da azaldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda prefrontal kortekste gözlemlenen noradrenalin artışı ise bu iki çalışmada kullanılan deney hayvanlarının cinsiyetlerinin farklı oluşuna atfedilebilir. Zahalka ve ark. da kortikal noradrenalin değerlerinin A1254 tarafından artırıldığını bildirmişlerdir (29). Bir başka çalışmada, A1254'ün hipotalamik noradrenalin düzeylerini anlamlı şekilde etkilemediği rapor edilmiştir (28). Bu bulgular, PCB bileşiklerinin noradrenerjik sistem üzerine etkilerinin beyin bölgesi bağımlı olduğunu göstermektedir. İlginç olarak, düşük klorlu A1221'in, A1254'e göre santral noradrenerjik nörotransmitter düzeylerini daha büyük oranda etkilediği görülmektedir.

Her iki PCB de incelenen beyin bölgelerinin hepsinde dopamin miktarlarında anlamlı bir azalmaya sebep oldular. Diğer yandan noradrenalin, DHPG ve DOPAC seviyelerindeki değişiklikler bölgeye ve PCB karışımının klor düzeyine göre farklılık gösterdiler. A1221 yaptığı değişiklikler A1254'ün etkilerinden daha fazla olduğu bulundu. Bu da PCB'lerin etkilerinin klorlanma derecesine göre değişebildiğini göstermektedir. PCB'ler farklı dozlarda ve sürelerde uygulandıklarında beyin birçok bölgesinde nörotransmitter seviyelerinde değişiklik yapabilmektedir.

PCBlerin santral dopaminerjik sisteme etkileri ile ilgili daha fazla sayıda araştırma yapılmıştır (34). Subkronik A1254 uygulaması sıçanlarda dopamin değerlerinde beyin bölgesine spesifik değişiklikler meydana getirmiş ve striatumda azalmaya neden olmuştur (25). Striatum bölgesinden hazırlanan in vitro beyin kesitlerinde (35) ve sinaptozomlarda (36) A1254'ün dopamin içeriğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Primatlarda PCBlerin dopamin metabolizmasında bozulmaya yol açtıkları bildirilmiştir (16). Farklı deneysel modellerde yapılan iki ayrı çalışmada dopamin düzeylerinin hipotalamus (28) ve frontal kortekste (26) A1254 tarafından azaltıldığı gösterilmiştir. PCBlerin indüklediği dopamin azalmasının mekanizması bilinmemesine rağmen tirozin hidroksilazın inhibisyonu yoluyla olabileceği ileri sürülmüştür (27,37). Dopaminin sinaptik veziküllere geri alınmasının kompetitif inhibisyonu bir başka sebep olarak bildirilmiştir (38). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada

ise, PCBlerin akson terminallerde katekolaminlerin sinaptik veziküller halinde paketlenmesini sağlayan veziküller monoamin taşıyıcısını baskıladığı ve bu yolla sinapslarda dopamin miktarını azalttığı rapor edilmiştir (39,40). Ayrıca, bu organoklorlu bileşiklerin oksidatif stres oluşturarak dopaminerjik nöron fonksiyonlarını bozduğu in vitro deneylerle gösterilmiştir (41). Bu çalışmada test edilen her iki PCB karışımı da striatum, korteks, hipokampus ve hipotalamusta dopamin düzeylerinde önemli ölçüde azalmaya neden oldu. Bu bölgelerde DOPAC seviyelerinin genelde yüksek bulunması, A1221 ve A1254'ün dopamin geri alımını baskıladığı ve sinaptik aralıktaki nörotransmitterlerin enzimatik yıkımının arttığı şeklinde yorumlanabilir. Seegal ve ark. A1254 ve A1260 uyguladıkları sıçanlarda santral dopaminerjik sistemin etkilendiğini, ancak düşük klorlu A1016'nin ise anlamlı değişiklik meydana getirmediğini bildirmişlerdir (42). Bizim bulgularımız, Aroklor karışımlarının dopamin nörotransmisyonunu azaltmada düşük klorlu A1221'in yüksek klor oranına sahip A1254 kadar etkin olduğunu göstermiştir.

Tüm bu araştırmalar ve bizim çalışmamız PCBlerin beyinde farklı bölgelerde nörokimyasal değişikliklere neden olabildiğini göstermekte ve bu organoklorlu bileşiklerin nörodejeneratif hastalıklar yönünden önemli olabileceğini

düşündürmektedir. Lipofilik özellikteki bu maddelere yeryüzünde birçok insanın kan, yağ dokusu veya anne sütü örneklerinde belirlenebilir düzeyde rastlanabilmektedir (5,7,43). PCBlere en az 90 gün maruz kaldığı bilinen toplam 17321 işçinin dahil edildiği bir retrospektif mortalite çalışmasında, alınan örneklerde serum PCB düzeyleri yüksek bulunmuş ve Parkinson hastalığı, demans ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ile ilişkileri incelenmiştir (44). Sadece kadınlarda Parkinson hastalığı ve ALS yönünden anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kullanılan dişi sıçan modeli ve gözlemlenen striatal, kortikal ve hipokampal dopaminerjik nörotransmitter azalması bu bakımdan önemlidir. Parkinson hastalarının kadvralarından alınan nukleus kaudatus örneklerinde PCBler gibi organoklorlu bileşik kalıntıları belirlenmiştir (30).

Sonuç olarak, PCBlerin farklı beyin bölgelerinde noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmitter düzeylerini etkiledikleri görülmektedir. Bu bulgular, PCB kontaminasyonunun nörodejeneratif hastalıklara predispozisyon yönünden önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu maddelere maruz kalmanın neden olduğu genel toksik etkilerin yanısıra, santral katekolaminerjik sisteme etkileri de dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Hansen LG. The ortho side of PCBs: occurrence and disposition. 1999; Kluwer Academic Publishers.
- Carpenter DO, Arcaro KF, Bush B, Niemi WD, Pang S ve Vakharia DD. Human health and chemical mixtures: an overview. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 1263-1270.
- Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls and human health. *Int J Occup Med Environ Health* 1998; 11: 291-303.
- Kamrin, M. A., ve Ringer, R. K. PCB residues in mammals: A review. *Toxicol Environ Chem* 1994; 41: 63-84.
- Carpenter DO. Environmental Contaminants and Human Health: The Health Effects of Persistent Toxic Substances. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 1-4.
- Telli-Karakoc F, Tolun L, Henkelmann B, ve ark. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) distributions in the Bay of Marmara sea: Izmit Bay. *Environ Pollut* 2002; 119: 383-397.
- Cok I, Donmez MK ve Karakaya AE. Levels and trends of chlorinated pesticides in human breast milk from Ankara residents: comparison of concentrations in 1984 and 2002. *Bull Environ Contam Toxicol* 2004; 72: 522-529.
- Silberhorn EM, Glauert HP ve Robertson LW. Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit Rev Toxicol* 1990; 20: 439-496.
- James RC, Busch H, Tamburro CH, ve ark. Polychlorinated biphenyl exposure and human disease. *J Occup Med* 1993; 35: 136-148.
- Tilson HA ve Codavanty PRS. The neurotoxicity of polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology* 1998; 19: 517-525.
- Seegal, R. F. Epidemiological and laboratory evidence of PCB-induced neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26: 109-737.
- Kimbrough RD ve Krouskas CA. Human exposure to polychlorinated biphenyls and health effects: a critical synopsis. *Toxicol Rev* 2003; 22, 217-33.
- Ulbrich B ve Stahlmann R. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol* 2004; 78: 252-68.
- Kutlu S, Colakoglu N, Halifeoglu I, ve ark. Comparative evaluation of hepatotoxic and nephrotoxic effects of aroclors 1221 and 1254 in female rats. *Cell Biochem Funct* 2005; PMID: 16180246, In Press.
- Levin ED, Shantz SL, ve Bowman RE. Delayed spatial alteration deficits from perinatal PCB exposure in monkeys. *Arch Toxicol* 1988; 62: 267-273.
- Shantz SL, Levin ED ve Bowman RE. Long-term neurobehavioral effects of perinatal PCB exposure in monkeys. *Environ Toxicol Chem* 1992; 10: 747-756.
- Rogan WJ ve Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol* 1991; 5: 407-13.
- Hsu ST, Ma CI, Hsu SK, ve ark. Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year followup. *Environ Health Perspect* 1985; 59:5-10.
- Jacobson JL ve Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996; 335:783-789.
- Johnson BL ve De Rosa CT. Public health implications. *Environ Res* 1999; 80: S246-S248.
- Holene E, Nafstad I, Skaare JU ve Sagvolden T. Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated biphenyl congeners 153 and 126. *Behav Brain Res* 1988; 94: 213-224.
- Schantz SL, Moshtaghian J ve Ness DK. Spatial learning deficits in adult rats exposed to ortho-substituted PCB congeners during gestation and lactation. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 26: 117-126.
- Seegal RF, Bush B, ve Brosch KO. Polychlorinated biphenyls induce changes in brain norepinephrine concentrations in adult rats. *Neurotoxicology* 1985; 6: 13-24.
- Seegal RF, Brosch KO, ve Bush B. Regional alterations in serotonin metabolism induced by oral exposure of rats to polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology* 1986; 7: 155-166.
- Seegal RF, Bush B, ve Brosch KO. Sub chronic exposure of the adult rat to Aroclors 1254 yields regionally specific changes in central dopaminergic function. *Neurotoxicology* 1991; 12: 55-66.

26. Chu I, Villeneuve DC, Yagminas A, Lecavalier P, ve ark. Toxicity of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl in rats: effects following 90-day oral exposure. *J Appl Toxicol* 1996; 16:121-128
27. Chishti MA, Fisher JP ve Seegal RF. Aroclors 1254 and 1260 reduce dopamine concentrations in rat striatal slices. *Neurotoxicology* 1996; 17: 653-60.
28. Khan IA ve Thomas P. Aroclor 1254-induced alterations in hypothalamic monoamine metabolism in the Atlantic croaker (*Micropterus dolomieu*): correlation with pituitary gonadotropin release. *Neurotoxicology* 1997; 18: 553-560.
29. Zahalka EA, Ellis DH, Goldey ES, Stanton ME ve Lau C. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls Aroclor 1016 or 1254 did not alter brain catecholamines nor delayed alternation performance in Long-Evans rats. *Brain Res Bull* 2001; 55: 487-500.
30. Corrigan FM, Murray L, Wyatt CL ve Shore RF. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998; 150: 339-342.
31. Steenland K, Hein MJ, Cassinelli RT ve ark. Polychlorinated biphenyls and neurodegenerative disease mortality in an occupational cohort. *Epidemiology* 2006; 17: 8-13.
32. Dean CE Jr, Benjamin SA, Chubb LS, Tessari JD ve Keefe TJ. Nonadditive hepatic tumor promoting effects by a mixture of two structurally different polychlorinated biphenyls in female rat livers. *Toxicol Sci* 2002; 66: 54-61.
33. Yılmaz B, Gilmore DP ve Wilson CA. Inhibition of the pre-ovulatory LH surge in the rat by central noradrenergic mediation: Involvement of an anaesthetic (urethane) and opioid receptor agonists. *Biogenic Amines* 1996; 12, 423-435.
34. Fonnum F, Mariussen E ve Reistad T. Molecular mechanisms involved in the toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and brominated flame retardants (BFRs). *J Toxicol Environ Health A* 2006; 69: 21-35.
35. Seegal, R. F. Epidemiological and laboratory evidence of PCB-induced neurotoxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 1996; 26: 109-737.
36. Bemis, J. C. ve Seegal, R. F. Polychlorinated biphenyls and methylmercury alter intracellular calcium concentrations in rat cerebellar granule cells. *Neurotoxicology.* 2000; 21:1123-34
37. Choksi NY, Kodavanti PR, Tilson HA ve Booth RG. Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on brain tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in rats. *Fundam Appl Toxicology* 1997; 39: 76-80.
38. Mariussen E, Mørch Andersen J ve Fonnum F. The effect of polychlorinated biphenyls on the uptake of dopamine and other neurotransmitters into rat brain synaptic vesicles. *Toxicol Appl Pharmacology* 1999; 161: 274-82.
39. Bemis JC ve Seegal RF. PCB-induced inhibition of the vesicular monoamine transporter predicts reductions in synaptosomal dopamine content. *Toxicol Sci* 2004; 80: 288-95
40. Richardson JR ve Miller GW. Acute exposure to aroclor 1016 or 1260 differentially affects dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 levels. *Toxicol Lett* 2004; 148: 29-40.
41. Lee DW ve Opanashuk LA. Polychlorinated biphenyl mixture aroclor 1254-induced oxidative stress plays a role in dopaminergic cell injury. *Neurotoxicology* 2004; 25: 925-39.
42. Seegal RF, Brosch KO ve Okoniewski R. The degree of PCB chlorination determines whether the rise in urinary homovanillic acid production in rats is peripheral or central in origin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 96: 560-564
43. van Larebeke N, Hens L, Schepens P ve ark. The Belgian PCB and dioxin incident of January-June 1999: exposure data and potential impact on health. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 265-73.
44. Steenland K, Hein MJ, Cassinelli RT ve ark. Polychlorinated biphenyls and neurodegenerative disease mortality in an occupational cohort. *Epidemiology* 2006; 17: 8-13

*Kabul Tarihi: 05.09.2006*