



**Dilek Arslan Ateşşahin**

Çankırı Karatekin University, dilekatessahin@gmail.com,  
Çankırı-Turkey

DOI	<a href="http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.4.5A0117">http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.4.5A0117</a>
ORCID ID	0000-0002-1528-9367
CORRESPONDING AUTHOR	Dilek Arslan Ateşşahin

**DİOKSİNLER; KAYNAKLARI, GIDALARA GEÇİŞ YOLLARI VE İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**ÖZ**

Dioksin ve benzeri bileşikler birçok klorlu kimyasalın üretimi esnasında ara ve yan ürün olarak çıkan çevresel toksik kirleticilerdir. Bilinen en toksik dioksin 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) olup, Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) tarafından kanserojen madde (grup 1) olarak sınıflandırılmıştır. Dioksinler kimyasal yapısı kararlı bileşikler oldukları için doğada özellikle toprak, hava ve çökeltilerde onlarca yıl kalıcı olabilirler. Lipofilik özelliğe sahip olduklarından suda az çözünürler ve insan vücuduna özellikle besin zinciri yolu ile taşınırlar. Toksisiteleri ve kalıcılıkları nedeniyle insan ve hayvan sağlığı için ciddi tehdit unsurlardır. Bu sebeplerden dolayı dioksin ve benzeri bileşiklerin oluşumlarının önlenmesi, çevre ve gıda kontaminasyonlarının engellenmesi canlılar ile çevre için büyük önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dioksin, İnsan Sağlığı ve Çevre, TCDD, Toksik Etki, Gıda

**DIOXINS; RESOURCES, TRANSITION WAYS TO FOODS AND EFFECTS ON HUMAN HEALTH**

**ABSTRACT**

Dioxin and similar compounds are environmental toxic pollutants which are produced as intermediates and by-products during the production of many chlorinated chemicals. The most toxic dioxin known is 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and is classified as a carcinogenic substance (group 1) by the International Agency for Research on Cancer (IARC). Dioxins might be persistent in nature, especially in soil, air and sediments for decades because they are chemically stable compounds. Because of their lipophilic properties, they are poorly soluble in water and are transported to the human body, particularly through the food chain. Due to their toxicity and persistence, they are a serious threat to human and animal health. For these reasons, prevention of the formation of dioxins and similar compounds, prevention of environmental and food contamination is of great importance for living beings and the environment.

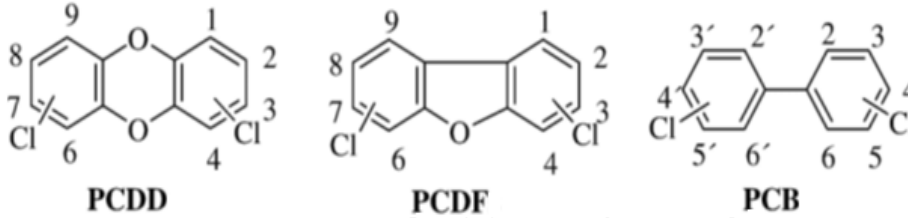
**Keywords:** Dioxin, Human Health and Environment, TCDD, Toxic Impact, Food

**How to Cite:**

Arslan Ateşşahin, D., (2019). Dioksinler; Kaynakları, Gıdalara Geçiş Yolları ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, Ecological Life Sciences (NWSAELS), 14(4):58-65, DOI: 10.12739/NWSA.2019.14.4.5A0117.

## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Dioksinler herhangi bir ticari amaçla üretilmeyip, endüstriyel yanma işlemleri sırasında oluşan yan ürünlerdir. Doğada 75 farklı poliklorlu dibenzo-*p*-dioksinler (PCDD), 135 farklı poliklorlu dibenzofuranlar (PCDF) ve 209 farklı poliklorlu bifeniller (PCB) çeşidi bulunmaktadır. Bu bileşiklerin 29'u en fazla toksik etkiye sahiptir. 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioksin (TCDD) 75 üyeli poliklorludibenzo-*p*-dioksin ailesinin bir üyesi olup en toksik olanıdır [1].



Şekil 1. PCDD, PCDF ve PCB'lerin kimyasal yapısı [2]  
(Figure 1. Chemical structure of PCDD, PCDF and PCBs [2])

Dioksin kavramı literatürde ilk kez 1827 yıllarında Almanya'da soda üretimi sırasında karşımıza çıkmaktadır [3]. TCDD'nin ise Vietnam savaşı sırasında ormanların yakılarak yok edilmesi sonucunda kullanılan herbisitlerin çevreye bulaşması sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir. Teknolojinin gelişmesine paralel olarak oluşan endüstriyel kazalar sonucu birçok kez açığa çıktığı bildirilmiştir. Daha sonraları ise Ukrayna eski devlet başkanı Victor Yushchenko'nun zehirlenmesiyle bu toksik maddeler gündeme gelmiştir [4]. Dioksinler suda az çözümleri nedeniyle çevrede oldukça kalıcı etkiye sahiptirler. Lipofilik özelliklerinden dolayı insan ve hayvanlarda yağ dokuda birikirler ve ciddi sağlık problemlerine neden olurlar. Özellikle et-et ürünleri, süt-süt ürünleri ile deniz ürünleri gibi hayvansal gıdalarda bulunup, insanlara da besin zinciri yoluyla geçerler [5]. Bu bileşikler genellikle aynı mekanizmalarla toksisitelerini oluşturmakta ancak toksisiteleri arasında oldukça farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzden en toksik bileşik olarak kabul edilen TCDD esas alınarak diğer bileşiklerin Toksik Etki Faktörleri (TEF) hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar diğer dioksin benzeri bileşikler için uyarlanmıştır. TCDD için TEF değeri 1 olarak kabul edilmekte ve diğer dioksin benzeri bileşikler için (1, 2, 3, 7, 8 PCDD hariç, TEF değeri 1) bu değerlerin 1'den düşük olduğu kabul edilmektedir [4].

Dioksinlerin yarılanma ömürleri kemiricilerde haftalarla ifade edilirken [6 ve 7] insanlarda bu sürelerin yıllar aldığı bildirilmektedir (tek doz uygulamasını takiben 5,8 yıl) [6]. Bu maddelerin en önemli atılım yolu dışkıdır. Diliberto ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada uygulamadan 72 saat sonra alınan dioksinlerin %30-80'inin dışkı yoluyla atıldıklarını bildirmişlerdir [8]. Hayvanlarda dioksinlerin asıl olarak biriktiği yer karaciğer ve yağ doku olup, bu birikme doza bağlı lineer bir durum arz etmektedir. Ancak dioksinlerin emilimlerinde ise doza bağlı lineer bir durum söz konusu olmayabilir. Solunum yoluyla alınan bu zehirlerin de iyi bir şekilde emildiği ve oral uygulamadakinine benzer şekilde yağ doku ve karaciğerde birikim gösterdiği (sırasıyla %22 ve %18) ve dışkıyla atıldıkları gösterilmiştir [9 ve 10]. Emilen dioksinler kandan iskelet



kaslarına, deriye, karaciğere ve yağ dokuya çabucak dağılmaktadır. En yüksek konsantrasyona karaciğerde ulaşır, yeniden dağılım göstererek yağ dokuya geçmektedir [9]. Ratlarda TCDD gibi bileşiklerin karaciğerde birikme özelliği gösterdikleri ve sitokrom p450 1A2 mikrozomal enzimlerine bağlandıkları gösterilmiştir. Metabolizmanın en önemli belirtisi ise kimyasalın yapısındaki eşleşmemiş iki karbon atomunun mevcudiyeti olarak belirtilmektedir [11].

## **2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)**

Dioksin ve benzeri bileşikler önemli çevresel kirletici ve toksik maddeler olduğundan dolayı ekosistemde yaşayan canlılar için ciddi bir tehdit kaynağıdır. Bu çalışmada dioksinlerin sağlık açısından zararları vurgulanmış olup, bu maddelerin oluşumlarını engellemek ve yayılımlarını en aza indirmek için alınması gereken tedbirler derlenmiştir.

## **3. DİOKSİNLERİN KAYNAKLARI (SOURCES OF DIOXINS)**

Dioksin ve benzeri bileşiklerin ana kaynakları arasında endüstriyel ve doğal yanma prosesleri ile klorun fazla miktarda endüstride kullanımı ve fazla miktarda klor içeren materyal üretimi sayılabilir. Ayrıca kontamine materyallerin yasadışı imha edilmesi de dioksin ve benzeri bileşiklerin çevreye (toprak ve sedimentlere) bulaşmasına neden olur. PCB ve klorlu fenoller ile bunların türevlerini içeren ticari kimyasal ürünler, lağım çamurlarının yakılması, belediye ve hastanelere ait tehlikeli atıklar, motorlu taşıtlar, fosil yakıt yakılması, PCB'leri içeren yangınlardan kaynaklanan aşırı ısınma ve emisyonlar, klorofenollerin ve bunların türevlerinin üretilmesi, klorofenol odun muamelesi, elektrikli ekipmanlarda PCB akışkanlarının kullanılması ve kağıt hamuru ve kağıt işlemlerinden kaynaklanan atıklar gibi işlemlerden kaynaklanan endüstriyel atıkların bertaraf edilmesi gibi birçok dioksin ve benzeri maddelerin kaynakları bulunmaktadır [1]. Hu ve Hornbuckle (2010), azo ve fitalosiyenin pigmentlerinde, boya, mürekkep, tekstil, kağıt, kozmetik, deri, plastik, gıda ve diğer malzemelerde yaygın olarak kullanılan PCB 11 gibi PCB bileşiklerini tespit etmişlerdir [12].

## **4. DİOKSİNLERİN GIDALARA GEÇİŞ YOLLARI (TRANSITION WAYS OF DIOXINS TO FOODS)**

Çeşitli yollarla oluşan dioksinler toprağa, havaya ve suya karışmaktadır. İnsanların dioksinlere maruz kalmasının %90'ının gıda tüketimine bağlı olduğu, dolayısıyla insanda ve hayvanlarda çeşitli olumsuz sağlık etkileri yarattığı gösterilmiştir [13]. Dioksinler; tarım ilaçlarının kullanımı, havada dioksin içeren partiküllerin bitki üzerinde birikmesi ve toprakta dioksinlerin buharlaşması sonucunda bitkisel kaynaklı besinlere geçerler. Bu maddeler kökler vasıtasıyla meyve ve yapraklara taşınırlar. Atmosferik yolda ise, kuru gazların birikimi, nemlenme ile birikim, kuru parçacıkların birikimi şeklinde gerçekleşmektedir. Hayvansal kaynaklı besinler vasıtasıyla da dioksinler insanlara geçebilmektedir. Dioksin ve benzeri bileşikler vücuda alındıktan sonra hayvanın adipoz dokusunda birikir ve süte geçerek sağımla vücudu terk eder. Her iki yoldan da insana direk olarak bir transfer söz konusudur [14]. İnsan vücuduna dioksinlerin geçişi büyük oranda et, süt ve balık ürünlerinin tüketimiyle gerçekleşmektedir [15]. Günlük 30 g süt ürünü tüketen bir insanın vücuduna yaklaşık olarak 6 pg seviyesinde TCDD girişi gerçekleşir [16]. Ayrıca dioksinin anne sütüyle anneden yavruya geçtiği de bildirilmiştir [17].



Suya geçen dioksinler de insanlar için büyük önem taşımaktadırlar. Dioksinler su ortamındaki besin zincirine geçer ve bu balıkların tüketilmesiyle de insanlara transfer olabilmektedir. Suda bulunan dioksinlerin en önemli kaynağı kağıt endüstrisindeki atık sulardır [18]. Balıklar memelilere göre TCDD'yi çok daha yavaş metabolize ederler. Bundan dolayı deniz ürünlerinde çok daha fazla oranda dioksin birikimi gerçekleşmektedir [16].

##### **5. DİOKSİNLERİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ (THE EFFECTS OF DIOXINS ON HUMAN HEALTH)**

Dioksinlere maruz kalan insan ve hayvanların vücut sistemleri için sayısız toksisite tanımlanmıştır. Bu sistemler arasında beslenme (karaciğer, ağız boşluğu, ekzokrin pankreas, mide ve bağırsak), kardiyovasküler, endokrin (adrenal korteks, endokrin pankreas, tiroid), genital, immün, integümenter, sinir, solunum, idrar ve iskelet sistemi bulunur [19]. TCDD'nin akut toksisitesi; timus bezlerinde atrofi ve hepatik hipertrofi gibi durumlara neden olur. Bunlarla birlikte Wasting sendromu denen aşırı kilo kaybının oluşmasına neden olur [20]. Dioksin bileşikleri çeşitli dokusal, hücrel ve biyokimyasal işlemlerin bozulmasına ve farklılaşmasına yol açan gen ekspresyonuna veya farklı sinyal yollarına neden olabilir [21]. Bazı steroid hormonların etki mekanizmasına benzer şekilde TCDD plazma membranını çapraz olarak geçer ve sitozolde Aril hidrokarbon (Ah) reseptörlerine bağlanır. Sitozoldeki bu bağlanma reseptörün transformasyonunu indükler, böylece nükleusu ve dolayısıyla DNA'yı etkileyebilir. Bu deliller TCDD'nin toksik ve biyolojik etkilerini Ah reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirdiğini açıklamaktadır [6]. Son yıllarda Ah reseptörleri, kanser kemoterapisi için önemli ve yeni bir ilaç hedefi olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, tümör tipine ve reseptörün endojen rolüne bağlı olarak, Ah reseptör agonistleri veya antagonistleri ile klinik tedavide tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kanser kemoterapisine yönelik bir yaklaşım oluşturacağı düşünülmektedir [22].

İnsanlarda TCDD'ye maruz kalmanın en önemli göstergesi klorakne, hiperpigmentasyon, konjunktivitis ve mukoz zarların irritasyonunu içeren deri toksisitelidir. Karaciğerde TCDD ve benzeri bileşikler başta porfirinler ve hiperkolesterolemi ile birlikte serum enzimlerinde önemli artışlara neden olmaktadır. Karaciğer hasarı ile karaciğer kütlesinde artışlara neden olduğu için de hepatotoksik bir madde olarak kabul edilmektedir [11]. Ayrıca TCDD'nin yetişkin karaciğer progenitörlerinde hücre proliferasyon ve apoptozis kontrolünü bozduğu gösterilmiştir [23]. Çok sayıda çalışma, kemirgen kardiyovasküler sisteminin TCDD toksisitesinde hedef olduğunu ve TCDD'ye maruz kalma sonucu artmış kardiyomiyopati ve arterit riski gösterdiğini ortaya koymuştur [19]. Jokinen ve ark. sıçanlarda gözlenen patolojik kardiyovasküler lezyonların TCDD ve diğer dioksin benzeri bileşiklere bağlı olabileceğini göstermiştir [24]. Başka bir çalışmada TCDD'ye maruz kalan ratların kalp dokusunda şiddetli miyofibriler dejenerasyon, bazı nekrotik değişimler ve az sayıda perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonları gözlenmiştir. Ayrıca intersitisyel ödemin yanı sıra kapillar damarlarda konjesyon olduğu gözlenmiştir [25].

TCDD ve benzeri bileşiklerle olan zehirlenmelerde oksidatif stresle ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır [26 ve 28]. Laboratuvar hayvanlarına tek doz veya tekrarlanarak uygulanan dioksin benzeri bileşiklerin reaktif oksijenlerin üretimini artırdığı, DNA hasarları oluşturduğu ve hücrede membran akıcılığında azalmalara neden olduğu gösterilmiştir [26 ve 27]. Oksidatif stresin indüklendiği



ratlarda yapılan çalışmalarda özellikle beyin ve karaciğerde süperoksit anyon radikali üretiminde, lipid peroksidasyonunda ve DNA tek zincir kırılmalarında önemli artışlar gösterilmiştir [29]. TCDD'nin renal oksidatif stres ve vasküler reaktiviteyi artırarak kan basıncında artışa neden olduğu bildirilmiştir [30]. Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda TCDD ve benzeri bileşiklerin immun sistemini baskıladığı gösterilmiştir [31 ve 32]. Bunu da Ah reseptörü aracılığıyla immun sistemde gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir [31]. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) 1997'de TCDD'yi, hayvan çalışmaları ile mekanik bilgiler ışığında kanserojen (grup 1) olarak sınıflandırmış; 2012 yılında ise, TCDD ve insan kanserleri arasındaki ilişkiyi birçok gözlemsel çalışmayla ortaya koymuştur [33]. Çevre Koruma Ajansı (EPA) hayvan çalışmalarından yola çıkarak insan vücuduna zararlı olabilecek en düşük dioksin miktarının 14 ng/kg olduğunu bildirmiştir. Bu miktar artıka da kansere yakalanma riskinin arttığı vurgulanmıştır [18]. Birçok toksikolojik ve epidemiyolojik çalışma TCDD'nin yumuşak doku sarkomasına, Hoşkin hastalıklarına, Hoşkin olmayan lenfomaya, mide ve karaciğer kanserine ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [34 ve 35]. Artan veriler ayrıca TCDD'nin karaciğer, yumurtalık ve akciğerde tümör gelişimini desteklediğini göstermiştir [36]. Dioksinlerin endokrin bozucu kimyasallar olduğu ve meme kanseri gibi hormona bağlı kanserlerde endokrin yolları bozarak artışa neden olduğu düşünülmektedir [37]. TCDD'ye maruz kalma ile prostat kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir [38]. Dioksinlerin sperm sayısını azalttığı spermatogenezi durdurduğu ve infertiliteye yol açtığı gösterilmiştir [39 ve 40]. Ayrıca TCDD'nin toksik etkisi cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği; erkek farelerin dişi farelere göre TCDD'den az etkilendiği bildirilmiştir [41].

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS)

Endüstrinin gelişimine paralel olarak birçok kimyasalın üretimi esnasında oluşan dioksin ve benzeri bileşiklerin, çevreye yayılma miktarında da önemli artış görülmektedir. Bu kimyasalların çevreyi kirlettiği, suda az çözünmeleri sebebiyle de kalıcılıklarını korudukları, besin zinciri yoluyla insan ve hayvanlara geçtikleri bilinmektedir. Bu kimyasallara uzun süre maruz kalınmasının ciddi sağlık problemlerine yol açtığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. İnsan sağlığının korunması ve çevre kirliliğinin önlenmesinde, toplumun bilinçlendirilmesi önemli bir unsurdur. Dioksinlerin besin zinciri yoluyla insan vücuduna geçişini azaltmak için çevredeki dioksin kaynaklarının azaltılması için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Fabrikalarda bacalara takılacak filtrelerle çıkan dumanlara ekstra işlem uygulanması ve çıkan gaz konsantrasyonunun bu şekilde azaltılması gibi yöntemler uygulanarak dioksinin çevreye yayılması azaltılabilir. Kağıt endüstrisindeki atık suların doğrudan akarsu ve göllere verilmesinin engellenmesi de alınacak tedbirler arasında sayılabilir. Ayrıca konu ile ilgili yasaların çıkarılması ve bu yasaların yaptırımlarının da olması bu maddelere daha az maruz kalınmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Fernandez-Gonzalez, R., Yebra-Pimentel., I. Martinez-Carballo., E., and Simal-Gandara, J., (2015). A Critical Review about Human Exposure to Polychlorinated Dibenzop-dioxins (PCDDs), Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) through Foods. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 55(11):1590-1617.



- 
- [2] Kulkarni, P.S., Crespo, J.G., and Afonso, C.A., (2008). Dioxins Sources and Current Remediation Technologies—A Review. *Environment International*, 34(1):139-153.
- [3] White, S.S. and Birnbaum, L.S., (2009). An Overview of the Effects of Dioxins and Dioxin-like Compounds on Vertebrates, as Documented in Human and Ecological Epidemiology, *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 27:197-211.
- [4] Schecter, A., Birnbaum, L., Ryan, J.J., and Constable, J.D., (2006). Dioxins: An Overview, *Environmental. Research.*, 101:419-428.
- [5] Park, H., Ikonou, M.G., Kim, H., Choi, J., and Chang, Y., (2009). Dioxin and Dioxin-Like PCB Profiles in The Serum of Industrial and Municipal Waste Incinerator Workers in Korea. *Environment International*, 35:580-587.
- [6] Landers, J.P. and Bunce, N.J., (1991). The Ah Receptor and Mechanism of Dioxin Toxicity. *Biochemical Journal*, 276:273-287.
- [7] Leung, H.W., Poland, A., Paustenbach, D.J., Murray, F.J., and Andersen, M.E., (1990). Pharmacokinetics of [125I]-2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-*p*-dioxin in Mice: Analysis with a Physiological Modeling Approach. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 103:411-419.
- [8] Diliberto, J.J. Kedderis, L.B., and Birnbaum, L.S., (1990). Absorption of 2,3,7,8 tetrabromodibenzodioxin (TBDD) in Male Rats. *Toxicologist*, 10:54.
- [9] Manneer, J.H. and Lee, C.C., (1994). Polybrominated Dibenz-*p*-dioxins and Dibenzofurans: Literature Review and Health Assessment. *Environmental Health Perspectives*, 102(1):265-274.
- [10] Diliberto, J.J., Jackson, J.A., and Birnbaum, L.S., (1991). Acute Pulmonary Absorption of 2,3,7,8-TBDD in Rats. *Toxicologist*, 11:272.
- [11] Larsen, J.C., (2006). Risk Assessments of Polychlorinated Dibenz-*p*-dioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Dioxin-Like Polychlorinated Biphenyls in Food. *Molecular Nutrition & Food Research*, 50(10):885-896.
- [12] Hu, D. and Hornbuckle, K.C., (2009). Inadvertent Polychlorinated Biphenyls in Commercial Paint Pigments. *Environmental Science & Technology*, 44(8):2822-2827.
- [13] Kanan, S. and Samara, F., (2018). Dioxins and Furans: A Review from Chemical and Environmental Perspectives. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 17:1-13.
- [14] Ayaz, A., (2008). Dioksin ve Sağlığımız. *Beslenme ve Diyet Dergisi*: 36(1-2):77-86.
- [15] Davy, C.W., (2004). Legislation with Respect to Dioxins in the Workplace. *Environment International*, 30:219- 233.
- [16] Baytok, E. ve Bingöl, N.T., (2013). Gıdalarımızla Soframıza ve Hayatımıza Giren Toksin: Dioksin. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(1):45-49.
- [17] Ulaszewska, M.M., Zuccato, E., and Davoli E., (2011). PCDD/Fs and Dioxin-like PCBs in Human Milk and Estimation of Infants' Daily Intake: A review. *Chemosphere*, 83(6):774-82.
- [18] Hişmioğulları, Ş.E., Hişmioğulları, A.A. ve Aşkar, T.K., (2012). Dioksin ve Dioksin Benzeri Kimyasalların Toksik Etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1):23-27.
- [19] Mohsenzadeh, M.S., Zanjani, B.R., and Karimi, G., (2018). Mechanisms of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-Induced Cardiovascular Toxicity: An Overview. *Chemico-Biological Interactions*, 282:1-6.



- [20] Sato, S., Shirakawa, H., Tomita S, Tomita, S., Ohsaki, Y., Haketa, K., Tooi, O., Santo, N., Tohkin, M., Furukawa, Y., Gonzalez, F.J., and Komai, M., (2008). Low-Dose Dioxins Alter Gene Expression Related to Cholesterol Biosynthesis, Lipogenesis, and Glucose Metabolism through the Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Pathway in Mouse Liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 229(1):10-19.
- [21] Sany, S.B.T., Hashim, R., Salleh, A., Rezayi, M., Karlen, D.J., Razavizadeh, B.B.M., and Abouzari-lotf, E., (2015). Dioxin Risk Assessment: Mechanisms of Action and Possible Toxicity in Human Health. *Environmental Science and Pollution Research*: 22(24):19434-19450.
- [22] Safe, S., Cheng, Y., and Jin, U.H., (2017). The Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) as a Drug Target for Cancer Chemotherapy. *Current Opinion in Toxicology*, 2:24-29.
- [23] Svobodová, J., Procházková, J., Kabátková, M., Krkoška, M., Šmerdová, L., Líbalová, H., Topinka, J., Kléma, J., Kozubík, A., Machala, M., and Vondráček, J., (2019). 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) Disrupts Control of Cell Proliferation and Apoptosis in a Human Model of Adult Liver Progenitors. *Toxicological Sciences*, doi.org/10.1093/toxsci/kfz202.
- [24] Jokinen, M.P., Walker, N.J., Brix, A.E., Sells, D.M., Haseman, J.K., and Nyska, A., (2003). Increase in Cardiovascular Pathology in Female Sprague-Dawley Rats Following Chronic Treatment With 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and 3, 3', 4, 4', 5-Pentachlorobiphenyl. *Cardiovascular Toxicology*, 3(4):299.
- [25] Ateşşahin, D., Çeribaşı, S., and Ateşşahin, A., (2016). 2, 3, 7, 8-Tetraklorodibenzo-*p*-dioksin ile Rat Beyin ve Kalp Dokusunda Oluşturulan Toksisite Üzerine Melatoninin Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 30(3):221-227.
- [26] Hassoun, E.A., Vodhanel, J., and Abushaban, A., (2004). The Modulatory Effects of Ellagic Acid and Vitamin E Succinate on TCDD-Induced Oxidative Stress in Different Brain Regions of Rats After Subchronic Exposure. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 18(4):196-203.
- [27] Hassoun, E.A., Al-Ghafri, M., and Abushaban, A., (2003). The Role of Antioxidant Enzymes in TCDD-Induced Oxidative Stress in Various Brain Regions of Rats After Subchronic Exposure. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(9):1028-1036.
- [28] Latchoumycandane, C. and Mathur, P.P., (2002). Effects of Vitamin E on Reactive Oxygen Species-Mediated 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodi-benzo-*p*-dioxin Toxicity in Rat Testis. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 22(5):345-351.
- [29] Hassoun, E.A., Li, F., Abushaban, A., and Stohs, J.S., (2000). The Relative Abilities of TCDD and Its Congeners to Induce Oxidative Stress in the Hepatic and Brain Tissues of Rats after Subchronic Exposure. *Toxicology*, 145:103-113.
- [30] İlhan, S., Ateşşahin, D., Ateşşahin, A., Mutlu, E., Onat, E., and Şahna, E., (2015). 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-Induced Hypertension: The Beneficial Effects of Melatonin. *Toxicology and Industrial Health*, 31(4):298-303.
- [31] Dean, J.H., Murray, M.J., and Ward, E.C., (1986). Toxic Responses of the Immune System. In: *Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 3rd ed C.D. Klassen, M.O. Amdur, M.O. and Doull, Eds.) Macmillan Publishing Co., New York, 245-285.



- 
- [32] Exon, J.H., Kerkvliet, N.I., and Talcott, P.A., (1987). Immunotoxicity of Carcinogenic Pesticides and Related Chemicals. *Journal of Environmental Science & Health Part C*, 5(1):73-120.
- [33] Xu, J., Ye, Y., Huang, F., Chen, H., Wu, H., Huang, J., Hu, J., Xia, D., and Wu, Y., (2016). Association Between Dioxin and Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 6:38012.
- [34] Fingerhut, M.A., Halperin, W.E., Marlow, D.A., Piacitelli, L.A., Honchar, P.A., Sweeney, M.H., Greife, A.L., Dill, P.A., Steenland, K., and Suruda, A.J., (1991). Cancer Mortality in Workers Exposed to 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New England Journal of Medicine*, 324(4):212-218.
- [35] USEPA, (1999). United States Environmental Protection Agency, Polychlorinated Dibenzop-dioxins and Related Compounds Update: Impact on Fish Advisories.
- [36] Yang, X., Ku, T., Sun, Z., Liu, Q. S., Yin, N., Zhou, Q., Faiola, F., Liao, C., and Jiang, G., (2019). Assessment of the Carcinogenic Effect of 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Using Mouse Embryonic Stem Cells to Form Teratoma in Vivo. *Toxicology Letters*, 312:139-147.
- [37] Danjou, A.M., Fervers, B., Boutron-Ruault, M.C., Philip, T., Clavel-Chapelon, F., and Dossus, L., (2015). Estimated Dietary Dioxin Exposure and Breast Cancer Risk Among Women from the French E3N Prospective Cohort. *Breast Cancer Research*, 17(1):39.
- [38] Kabir, A., Zendehtdel, R., and Tayefeh-Rahimian, R., (2018). Dioxin Exposure in the Manufacture of Pesticide Production as a risk factor for death from prostate cancer: A meta-Analysis. *Iranian Journal of Public Health*, 47(2):148.
- [39] Galimova, E.F., Amirova, Z.K., and Galimov, S.N., (2015). Dioxins in the Semen of Men with Infertility. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(19):14566-14569.
- [40] Pilsner, J.R., Parker, M., Sergeyev, O., and Suvorov, A., (2017). Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic Reprograming and Windows of Susceptibility. *Reproductive Toxicology*, 69:221-229.
- [41] Pohjanvirta, R., (2009). Transgenic Mouse Lines Expressing Rat AH Receptor Variants-A New Animal Model for Research on AH Receptor Function and Dioxin Toxicity Mechanism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 236:166-182.