



## Dioksinli Bileşiklerin Etki Mekanizması, Kimyasal Yapısı ve Toksikokinetik Özelliklerinin İncelenmesi

Osman Çiftçi\*

\* İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Malatya

Dioksinli bileşikler geniş yayılım alanına sahip, doğada kararlı durumda bulunan, insan ve hayvan sağlığı açısından son derece zehirli çevresel kirleticilerdir. Kimyasal olaylara ve yüksek ısıya bağlı olarak oluşan dioksinli bileşikler özellikle hayvansal gıdalar aracılığı ile insanlar tarafından alınmakta ve yağ dokuda depolanmaktadır. Bu bileşikler, insanlarda kanser başta olmak üzere immunsistem bozuklukları, kloroakne, Wasting sendromu, hormon ve üreme sistemi fonksiyon bozuklukları gibi birçok yan etkiye neden olmaktadır. Toplum sağlığı açısından oluşturabilecekleri riskler göz önüne alınarak, dioksinli bileşiklerin kaynakları, kimyasal yapıları, etki mekanizmaları, zehirlilikleri, kabul edilebilir günlük alım miktarları ve bazı toksikokinetik özelliklerinin bilinmesi oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Dioksin; 2,3,7,8-TCDD; PCDD; PCDF; PCB.

### The Investigation of Effect Mechanism, Chemical Structure and Toxicokinetics Properties of Dioxin Compounds

Dioxin compounds are environmental pollutants that have a wide range of diffusion and that are harmful for human and animal health. The dioxin compounds are formed by some chemical process and high temperature. They are taken by human beings through animal products and then stored in fat tissues. The dioxin compounds have many side effects including immune system disrupts, chloracne, wasting syndrome, endocrine and reproductive toxicity as well as cancer. As considered the risks of dioxins which may affect the public health, it is important to learn about the sources, chemical structures, effect mechanisms, toxicity, the daily intake rates, and toxicokinetics properties of dioxins.

**Key Words:** Dioxin; 2,3,7,8-TCDD; PCDD; PCDF; PCB.

### Giriş

Poliklorodibenzo-*para*-dioksinler (PCDD), poliklorodibenzo furanlar (PCDF) ve poliklorlu bifeniller (PCB) suda çok az çözündüklerinden metabolik ve çevresel yıkımlara dayanıklı ve doğada kararlı durumda bulunan yüksek derecede zehirli, geniş yayılım alanına sahip çevresel kirleticilerdir.<sup>1</sup> Benzer kimyasal yapıya ve canlılar üzerinde benzer etkilere sahip olduklarından anılan bileşikler dioksinli veya dioksin ve benzeri bileşikler olarak isimlendirilirler. Bu bileşikler toprak, su, hava ve canlıların özellikle yağ dokularında birikim gösterirler. 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioksin (TCDD) grubun en zehirli bileşiği olup konu ile ilgili çalışmalarda model olarak kullanılmaktadır.<sup>2,3</sup>

Endüstrinin gelişmesiyle beraber çevreye yayılan dioksin miktarlarındaki artışa bağlı olarak insan sağlığı açısından neden oldukları kanser, immun sistem bozuklukları, kloroakne, hormon ve üreme sistemi fonksiyon

bozuklukları gibi toksik etkilerde de artış olacağı düşünülmektedir.

Bu nedenle dioksinli bileşiklerin kaynakları, toksikokinetik özellikleri, etki mekanizmaları, kabul edilebilir günlük alım miktarları ve oluşturduğu sağlık risklerinin belirlenmesi oldukça önemlidir.<sup>4,5</sup>

### Kaynaklar ve Oluşum

Dioksinli bileşikler, laboratuarlardaki kimyasal analizlerde kullanılmak üzere üretilmeleri haricinde hiçbir zaman kullanım amaçlı olarak sentezlenmemiştir. Tabiatında bulunan dioksinli bileşikler kimyasal olaylara ve yüksek ısıya bağlı olarak oluşurlar. Doğada çeşitli amaçlarla kullanılan kimyasal maddelerin bir yan ürünü olarak dioksin şekillenmesi kimyasal süreç olarak tanımlanır.

Genellikle klorlu yapıya sahip kimyasal maddelerin ve organik bileşiklerin alkali ortamda 150-250 °C sıcaklıklarda reaksiyonları sonucu dioksinli bileşikler açığa çıkar.<sup>6,7</sup> Zira mücadelede yaygın olarak kullanılan 2,4,5 –triklorofenolden elde edilen hexaklorofen ve

Başvuru Tarihi: 11.10.2010, Kabul Tarihi: 15.10.2010

## Çiftçi O.

pentaklorofenin kullanımı sırasında çok miktarda dioksin türevinin açığa çıktığı bildirilmektedir.<sup>8,9</sup> Dioksinler yüksek derecede sıcaklığa (250-450 °C) bağlı olarak, bazı doğa olayları ve endüstriyel işlemler sırasında da açığa çıkması termal süreç olarak tanımlanır.<sup>6,7</sup> Bu süreçte dioksin oluşumuna neden olan kaynaklar arasında çeşitli atıkların yakılması, bazı metallerin eritilmesi, volkanik patlamalar, orman yangınları, fosil yakıtların kullanımı, asfalt üretimi, kağıt ve PVC endüstrisi sayılabilir.<sup>9,10</sup>

Kimyasal ve termal süreçler sırasında açığa çıkan dioksin bileşikleri çoğunlukla hava yoluyla taşınarak su, toprak, hayvansal dokular ve bitkilerde birikirler. Bu bileşiklerin yağda çözünürlük oranları fazla olduğundan özellikle organik maddeler, toprak ve bitkilerde daha yoğun olarak birirmektedir.<sup>11</sup> Doğada bulunan dioksin bileşikleri özellikle bitkiler yolu ile hayvanlar tarafından alınır ve hayvanların yağ dokularında birikerek kararlı durumda bulunurlar. İnsanlar, dioksin bileşiklerini hayvansal ve bitkisel gıdalar yoluyla alarak dioksine maruz kalırlar. İnsanlardaki dioksin zehirlenmelerinin %90'ının besin zinciri yoluyla olduğu bildirilmektedir.<sup>2,4</sup>

### Kimyasal Yapı

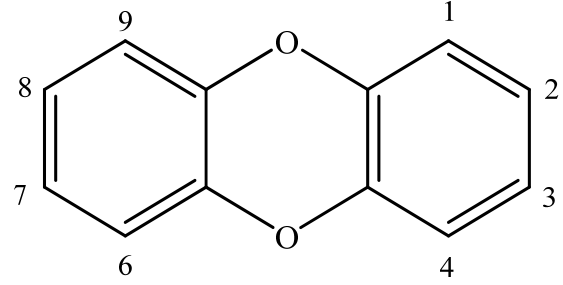
Dioksinli bileşikler terimi; 75 PCDD, 135 PCDF ve 12 PCB' li bileşik olmak üzere toplam 222 farklı kimyasal yapıyı içermektedir.<sup>12</sup> Dioksin bileşikleri, yapılarında karbon, oksijen, hidrojen atomları bulunduran ve yapılarındaki karbon atomlarının klorlanmasıyla şekillenen, sıvı haldeyken renksiz ve kristalize görünümlü kimyasallardır.<sup>6</sup> Bu bileşiklerin toksik güçleri, klor gruplarının molekülde bağlandıkları karbon atomlarına göre değişiklik gösterir. Örneğin 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD bileşiğinin Toksik ekuvalant faktör (TEF) değeri 0.01 iken 1,2,3,4,7,8-HxCDD'nin TEF değeri 0.1 olup bu bileşik 1,2,3,4,5,7,8-HpCDD bileşiğinden 100 kat daha zehirlidir.<sup>4</sup> Bu bileşikler içinde en zehirli olanı 2,3,7,8-TCDD olup renksiz, kokusuz ve sıvı haldeyken kristalize görünümlü bir bileşiktir.<sup>3,12</sup> Diğer dioksin bileşiklerinin koku verici olup olmadıkları henüz bilinmemektedir.<sup>6</sup>

Yapılarındaki klor grupları nedeniyle yağda iyi çözünen bu bileşikler su ve havada (gaz halinde) çözünmemiş olarak bulunurlar. Ancak akarsu, deniz, okyanus ve göllerde bulunan organik maddeler ile planktonlara bağlanarak çözülmüş hale geçerler ve balıklar ile diğer deniz canlılarının bu plankton ve organik maddeleri alması sonucunda yağ dokuda birikirler.

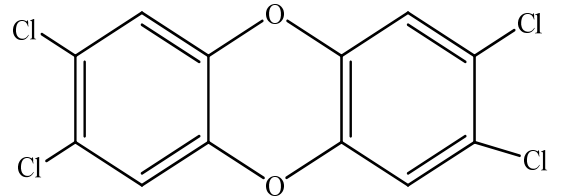
#### A. Poliklorlu dibenzo-para-dioksinler (PCDD):

Molekül yapısı Şekil 1'de verilen dibenzo-p-dioksinler, 1 den 9 a kadar olan karbon atomlarına klor iyonlarının bağlanmasıyla oluşur ve klor iyonlarının bağlandığı karbon atomu ile bağlanan klor iyonu sayısına göre

isimlendirilirler. Örneğin molekülün 2.,3.,7. ve 8. karbon atomlarına 4 adet klor iyonu bağlanmışsa bileşik 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin olarak isimlendirilir.<sup>6</sup> (Şekil 2) Aynı şekilde moleküle bağlanan klor sayısı bir ise mono, iki ise Di (DCDD), üç ise Tri (TrCDD), dört ise Tetra (TCDD), beş ise Penta (PeCDD), altı ise Hepta (HeCDD), yedi ise Hekza (HxCDD), sekiz ise Okta (OCDD) olarak isimlendirilir.



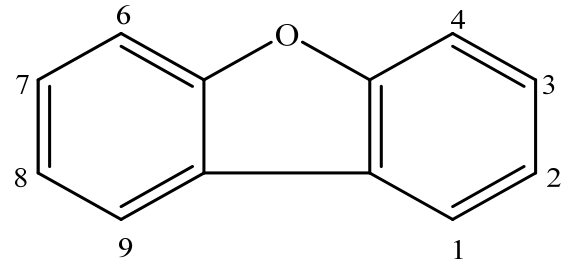
Şekil 1. Poliklorludibenzo-p-dioksin.



Şekil 2. 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin.

#### B. Poliklorlu dibenzo furanlar (PCDF):

Molekül yapısı Şekil 3'de gösterilen furanların isimlendirilmesinde dibenzo-p-dioksinlerde olduğu gibidir. Toplam 135 türevi bulunan furanların tamamının zehirlilik derecesi aynı değildir. Klor iyonlarının 2., 3., 7. ve 9. karbon atomlarına bağlanmasıyla oluşan türevler diğerlerine göre daha zehirlidir.<sup>6</sup> Örneğin; 2,3,7,8-TCDF bileşiğinin TEF değeri 0.1 iken OCDF'nin 0.0001 olup 2,3,7,8-TCDF OCDF den 10000 kat daha zehirlidir.<sup>4</sup>



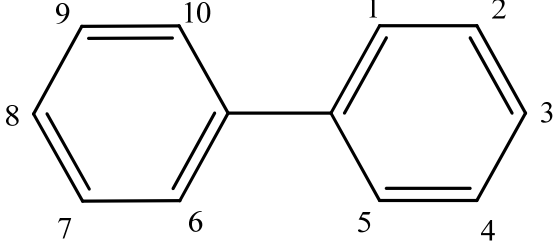
Şekil 3. Poliklorludibenzofuran.

#### C. Poliklorlu bifeniller (PCB):

Şekil 4'de verilen bifenil molekülünün klorlanmasıyla oluşan dioksin benzeri bileşiklerdir. Toksik olarak bilinen 12 alt türevi vardır. Bu bileşikler toksikolojik

## Dioksinli Bileşiklerin Etki Mekanizması, Kimyasal Yapısı ve Toksikokinetik Özelliklerinin İncelenmesi

açından PCDD ve PCDF bileşiklerine çok benzediklerinden, dioksin benzeri bileşikler olarak adlandırılırlar.<sup>6</sup>



Şekil 4. Poliklorlubifenil.

### Etki Mekanizması

Dioksin ve benzeri bileşiklerin aril hidrokarbon (AhR) reseptörleri aracılığıyla etki gösterdikleri pek çok deneysel çalışma<sup>3,13-15</sup> ile belirlenmiştir. AhR reseptörleri aracılığıyla oluşan moleküler olaylar zinciri henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte dioksinlerin neden olduğu akut toksisitenin AhR reseptörlerinin bulunmadığı durumlarda azaldığı belirlenmiştir.<sup>13</sup>

AhR reseptörleri, bHLH-PAS süperfamilyasından DNA transkripsiyon faktörlerinden olup, steroid reseptörler gibi hücre sitoplazmasında bulunan ve vücutta 100 den fazla genin sentezlenmesine aracılık eden nükleer reseptörlerdir.<sup>14</sup> AhR reseptörleri normal şartlarda aktive edildiklerinde hücrede iki önemli olaya aracılık ederler. Etkin reseptörler, sitoplazmadan çekirdeğe geçerek DNA'nın ilgili kısmına bağlanır ve gen transkripsiyonunu sağlarlar ayrıca bu reseptörler aracılığıyla tirozin kinazın erken uyarılması gerçekleşir.<sup>4</sup>

Dioksinli bileşikler; AhR reseptörlerine, sitoplazmadaki HSP 90 geni aracılığıyla bağlanarak reseptörün uyarılmasına neden olurlar.<sup>15</sup> Bu şekilde oluşan dioksin-reseptör dimer yapısı çekirdeğe geçer ve hücre çekirdeğinde aril nükleer translokaz (ARNT) ile bağlanarak heterodimer bir yapı oluşturur.

Bu heterodimer yapı DNA üzerindeki cevap elementine [(dioksin cevap elementi (DRE)), (AHRE)] bağlanır ve uyarılma sonucunda DNA'daki gen sentezini değiştirir.<sup>16</sup> Dioksinli bileşiklerin AhR reseptörlerini uyarması ile pek çok gen sentezinde artış olurken, bazı genlerin sentezinde ise baskılanma olabilir.<sup>17</sup>

Dioksinlerin neden olduğu gen sentezindeki değişimler sonucunda; bu bileşiklerin neden olduğu zehirli etkiler ortaya çıkar. Bunun yanı sıra dioksinlerin neden olduğu bazı zehirlenme olaylarının AhR reseptörleri aracılığıyla oluşmadığı ve bu etkilerin açığa çıkması için bileşiklere daha yüksek dozda maruz kalınması gerektiği bildirilmektedir.<sup>18</sup>

Genel olarak dioksinli bileşiklerin toksik etkileri, yoğun olarak karaciğerde sentezlenen CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 ve diğer CYP genlerinin sentezlenmesindeki artışa bağlı olarak oluşan; gelişme bozuklukları, timus atrofisi, epitelyal bozukluklar, karaciğer hasarı, bağışıklık yetmezliği ve kanser şeklinde ortaya çıkabilir. CYP genlerinin vücuttaki birincil fonksiyonu ilaçların biyotransformasyonlarında görevli olan faz 1 (sitokrom P450 enzimleri) ve faz 2 (Glutasyon-s-transferaz ve UDP glukronil transferaz) enzimlerinin sentezlenmesidir. Biyotransformasyonda görevli olan bu enzimler; ilaçlar ile bazı kimyasalların (ksenobiotikler) detoksifikasyonunda rol oynamalarının yanı sıra poliaromatik hidrokarbonların metabolik aktivasyonuna da neden olurlar.<sup>16,19</sup>

Dioksinlerin kanser yapıcı etkilerinin doğrudan DNA'da mutasyon yapmalarından çok lipit peroksidasyonuna neden olmaları ile meydana geldiği ve bu nedenle de anılan bileşiklerin, kanserin başlangıç periyodunda fazla etkili olmadığı; fakat gelişme periyodunda önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>20</sup> Dioksin bileşiklerinin, P450 enzimlerinin sentezini arttırmalarının bir sonucu olarak; moleküler oksijen taşınması artar ve bu da reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve lipit peroksidasyona yol açar. Kemirgenlere TCDD uygulanması ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda,<sup>20,21</sup> oksidatif stres artışına bağlı olarak süper oksit oluşumu ile lipit peroksidasyonun arttığı ve DNA tek sarmalında kırılmaların olduğu belirlenmiştir.

Bunun yanı sıra dioksinlerin CYP1A1 veya CYP1B1 genlerini aktive ederek östrojen metabolizmasında bozukluklara neden olduğu ve serbest radikal üretimini arttırdığı düşünülmektedir.<sup>20</sup> Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada<sup>22</sup> ovariectomi yapılan hayvanlarda, dioksinlerin kanser yapıcı etkilerinin azaldığı, bunun nedeninin ise CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin, östrojeni kateşol östrojenlere yıkamaması sonucunda serbest radikal üretiminin azalması olduğu belirtilmiştir.

Dioksinli bileşiklerin, dişi üreme sistemindeki etkilerinin antiöstrojenik aktiviteleri aracılığıyla olduğu ve bu bileşiklerin benzer şekilde tiroksin ve  $\alpha$ -dihidrotestosteron hormonlarını da etkileyerek tiroit ve erkek üreme sisteminde fonksiyon bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Konuyla ilgili olarak tarafımızdan yapılan bir çalışmada 2,3,7,8-TCDD'nin erkek ratlarda sperm kalitesinde önemli derecede bozulmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).<sup>24</sup>

Dioksinli bileşiklerin karaciğer kanseri riskini arttırması sonucu, karaciğerde hücre üretimi artar ve fokal hücre

## Çiftçi O.

kümelerinde apoptosis azalır. Karaciğerde değişikliğe uğramış hepatik odakların oranının artmasıyla epidermal büyüme faktörü baskılanır, gap-junctionlar arası ileti bozulur ve ön karsinojen bir madde olan ras P21 proteinindeki artışa bağlı olarak deri bozuklukları şekillenir.<sup>22</sup>

Dioksin ve benzeri bileşiklerin neden olduğu bağışıklık sistemini baskılayıcı etkilerin, yalnızca AhR reseptörleri aracılığında oluşmadığı; bunun yanı sıra, bağışıklık sistemini baskılayıcı ve diğer bazı etkilerin protein kinaz, fosfolipaz ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri aracılığında da oluştuğu bildirilmektedir.<sup>25</sup> Dioksinli bileşikler; merkezi sinir sisteminde CYP genleri aracılığında serotonin metabolizmasını artırarak vücut ağırlığında azalmalara sebep olurken, katekolaminler üzerinde herhangi bir etkiyi tespit edilememiştir.<sup>26</sup>

### Toksikokinetik Özellikler

#### A Emilim ve dağılım

Dioksinler; sindirim, deri ve solunum yolu ile vücuda alınan ve emilim oranı, bileşiğin türüne, emilim yoluna ve ortama bağlı olarak değişen bileşiklerdir. Bu bileşiklerdeki klor iyonu sayısı ve bağlanma şekli, zehirliliklerinde olduğu gibi emilimlerinde de oldukça etkilidir. Klor iyonları, bileşiğe lateral olarak bağlanırsa, örneğin 2,3,7 ve 8. karbon atomlarına bağlı olduklarında, bileşiğin yağda çözünürlüğü ve dolayısı ile emilim oranı artar.<sup>27</sup> Dioksin zehirlenmelerinde bulaşma %90 oranında ağız yoluyla olmakla birlikte; fabrika patlamaları, orman yangınları gibi durumlarda her üç yoldan bulaşma olabilir. Dioksin bileşikleri yağda iyi çözündüklerinden ortamdaki yağ oranı ile emilim arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. TCDD ağız yolu ile bitkisel yağda çözdürülerek verildiğinde %90 oranında emilirken diyetle karıştırıldığında bu oran %50-60'a kadar düşmektedir. Hayvan türleri arasında sindirim kanalındaki emilim oranları açısından çok büyük farklılıklar yoktur.<sup>28</sup>

Dioksinler vücuda alındıktan sonra temel olarak kan, kaslar, karaciğer ve yağ dokuda dağılırlar; ancak, bu bileşikler özellikle karaciğer ve yağ dokuda birikme özelliği gösterirler. Yapılan bir çalışmada<sup>29</sup> deneysel olarak ratlara, damar içi yolla verilen 2,3,7,8-TCDD'nin 24 saat içinde doku dağılımının tamamlandığı ve bu süre sonunda yağ dokuda birikimin en fazla olduğu tespit edilmiştir. Dioksinli bileşikler, karaciğerde AhR reseptörleri aracılığında aktive ettikleri hepatik bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur ve non-lineer doza bağımlı doku dağılımına sebep olurlar.<sup>30</sup> Karaciğer ve yağ dokuda bulunan depo edilmiş bu bileşiklerin yeniden dağılıma uğrayarak akciğer, dalak, timus ve vücudun diğer organlarına gittiği bildirilmektedir.<sup>29</sup> Dioksinli bileşiklerin vücutta dağılımları bileşiğe maruz kalma miktarı ve hayvan türüne göre farklılık gösterir. 2,3,7,8-TCDD'nin yağ doku ve karaciğerde türlere göre farklı oranda dağıldığı belirtilmesine rağmen diğer bileşikler için bu durum bildirilmemiştir.<sup>31</sup> Dağılım sırasında serumdaki dioksin konsantrasyonu ile yağ doku ve diğer vücut kısımlarındaki konsantrasyon arasında ters bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir.<sup>32</sup>

#### B. Metabolizma ve eliminasyon

Dioksinli bileşikler karaciğer mikrozomlarında bulunan ve ilaçların metabolizmasında görevli sitokrom P450 enzimleri tarafından polar maddelere oldukça yavaş metabolize edilirler.<sup>33</sup> Bu bileşiklerin metabolizmaları da emilim ve dağılımlarında olduğu gibi bileşik ve canlı türüne göre oldukça önemli farklılıklar gösterir. Metabolizma sırasında hidroksil metabolitler ile sülfür taşıyan metabolitler tespit edilmiş ve açığa çıkan metabolitlerin konjuge edilerek idrar veya safrayla atıldığı bildirilmiştir.<sup>34</sup>Yapılan bir çalışmada,<sup>35</sup> 2,3,7,8-TCDD veya metabolitleri ile proteinler veya nükleik asitler arasında kırılması oldukça güç olan ve yüksek enerji gerektiren kovalent bağla bağlanmanın hemen hiç olmadığı tespit edilmiştir. Dioksinlerin temel atılımı dışı yoluyla olup, idrarla atılan oran dışıdakine göre oldukça düşüktür.<sup>36</sup> Klorlanmanın artması ile dışkı ile atılım artarken süt ve yağ dokuda depolanma azalır.

**Tablo 1.** 2,3,7,8-TCDD verilen ratlarda üreme sistemi organ ağırlıkları ve sperm özellikleri (Ort±SEM).

		Kontrol	TCDD
Testis ağırlıkları (g)	Sağ	1.524±0.22	1.677±0.04
	Sol	1.671±0.05	1.683±0.06
Epididymis Ağırlığı (g)	Sağ	0.659±0.04	0.514±0.03
	Sol	0.611±0.05	0.523±0.01
Veziküla seminalis ağırlığı (g)		1.663±0.12	1.047±0.17
Prostat Ağırlığı (g)		0.451±0.04	0.411±0.05
Sperm konsantrasyonu (milyon/kauda)		74.80±3.45	48.40±1.95
Sperm motilitesi (%)		74.09±0.884	56.29±2.45
Anormal sperm oranı (%)	Baş	2.40±0.40	3.80±0.80
	Kuyruk	2.40±0.24	4.80±0.58
	Total	4.60±0.40	8.60±1.16

## Dioksinli Bileşiklerin Etki Mekanizması, Kimyasal Yapısı ve Toksikokinetik Özelliklerinin İncelenmesi

Örneğin 4 ve 6. karbon atomlarında klor taşımayan PCDF'lerin metabolizmaları oldukça fazla iken yağ dokuda depolanması oldukça azdır.<sup>37</sup> Sığırlarda günlük alım miktarlarına göre dioksinlerin vücuttaki depolanma ve atılım oranları Tablo 2'de verildiği gibidir.<sup>37</sup>

Dioksinli bileşiklerin yarı ömürleri bileşik çeşidine ve canlı türüne göre farklılık gösterir. Örneğin TCDD' nin yetişkin insanlardaki yarı ömrü, ortalama 2840 gün iken ratlarda 19 gün civarındadır. Ayrıca, obezite ve tip 2 diyabet gibi çeşitli hastalıklar, dioksinin yarılanma ömrünü arttırarak vücutta kalış sürelerini ve zehirliliklerini arttırmaktadır. Genel olarak bu bileşiklerin ratlardaki yarı ömrü 12-24, eşeklerde 73, domuzlarda 94, maymunlarda 365 gün ve insanlarda 5.8-9.8 yıl bulunmuştur.<sup>38</sup> İnsanlarda bazı dioksin türevlerinin yarılanma ömürleri 1,2,3,7,8-PeCDD için 12.6 yıl, 1,2,3,4,7,8-HxCDD için 26-45 yıl, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD için 80-102 yıl ve OCDD için 112-132 yıldır.<sup>36</sup> (Tablo 3)

Dioksinlerin bir başka atılım yolu anne sütü ile olmasına rağmen bu yolla atılım anneden yavruya nakil olduğu

için atılım olarak değerlendirilmemektedir. Süt ile

atılımda yavrunun dioksine maruz kalma oranının anneden daha yüksek olduğu bir bulguya rastlanamamasına rağmen; yeni doğanlarda anne sütünden kaynaklı zehirlenmelerin olduğu bildirilmektedir.<sup>39</sup> Dioksinli bileşiklerin neden olduğu zehirlenme belirtileri günlük almıdan ziyade bu bileşiklerin kandaki konsantrasyonları ve vücutta birikimleri ile ilgilidir. Bu yüzden bu tür kalıcı kimyasalların yağ dokuda depolanma oranları ve yarı ömürlerinin zehirliliği belirleyici faktörler olabileceği düşünülmektedir.

### Dioksin Toksisitesi

Dioksinli bileşiklerin, hayvanlar üzerinde yapılan zehirlilik denemelerinde; bu bileşiklerden 2,3,7,8-TCDD kullanılmış ve hayvanlarda karaciğer toksisitesi, immunotoksosite, üreme ve gelişme fonksiyon bozuklukları ile kanser yapıcı etkiler araştırılmıştır.<sup>23-25</sup> Yapılan bazı çalışmalarda,<sup>40-42</sup> dioksinlerin zehirliliklerinin türler arası büyük farklılıklar gösterdiği, bunun nedeninin ise canlı türüne göre bileşiğin emilim oranı, yarılanma ömrü, vücutta birikim oranı ve atılımının farklı olduğu tespit edilmiştir. Dioksin bileşiklerinin insanlardaki zehirlilikleri yaş ve vücut yağ

Tablo 2. Sığırlarda dioksin bileşiklerinin dağılım ve atılım oranları (Ort±SEM).

Bileşik	Alım miktarları pg/gün	Yağ doku birikim oranı %	Sütte atılım oranı %	Feçeste atılım oranı %	Toplam %
1,2,3,7,8-PeCDD	4.500	18.4±5.2	22.6±10.4	64.5±11.6	105.5±17.5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	12.600	10.0±3.5	12.8±5.7	121.6±22.1	144.3±17.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	117.000	12.2±3.2	15.3±6.7	68.7±12.9	96.1±14.6
1,2,3,7,8,9-HxCDD	26.300	7.1±2.0	11.0±4.9	80.1±25.1	108.2±24.7
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	3.380.000	3.1±0.9	3.1±1.4	168.2±21.4	174.4±23.2
1,2,3,4,6,7,8,9OCDD	17.400.000	0.4±0.2	0.3±0.1	338.2±38.9	338.9±39.2
1,2,3,4,7,8-HxCDF	13.400	9.3±2.7	10.9±4.6	66.8±11.8	87.0±15.0
1,2,3,6,7,8-HxCDF	13.600	8.6±2.2	11.2±5.2	72.1±15.5	92.0±17.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	13.800	5.8±1.8	7.2±3.5	99.0±29.2	112.0±28.3
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	683.000	1.8±0.5	2.4±1.1	87.3±15.2	91.5±16.4
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	32.100	2.6±0.5	3.3±1.6	83.9±16.1	89.8±16.7
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF	3.980.000	0.2±0.1	0.2±0.1	115.2±27.2	115.6±27.3

Tablo 3. İnsan ve ratlarda bazı dioksin bileşiklerinin ortalama yarı ömürleri.

PCDD (poliklorlu dibenzo- <i>para</i> -dioksinler)	Yarılanma ömrü	
	Rat t <sub>1/2</sub> (gün)	İnsan t <sub>1/2</sub> (yıl)
2,3,7,8-Tetraklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin (2,3,7,8-TCDD)	18.7	7.78 (5.8-9.7)
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin (1,2,3,7,8-PeCDD)	30.9	11-14
1,2,3,4,7,8-Hexaklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin (1,2,3,4,7,8-HxCDD)	110	34-64
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin (1,2,3,4,6,7,8-HpCDD)	251	80-120
1,2,3,4,6,7,8,9-Octaklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin (OCDD)	322	90-170

## Çiftçi O.

oranına göre de büyük farklılık göstermektedir. Örneğin 70 kg ağırlığında, vücut yağ oranı %21 olan bir yetişkinde öldürücü doz 50 (ÖD<sub>50</sub>): 6230 µg/kg iken yeni doğanlarda bu rakam yetişkinlerden 10 kat daha düşüktür. Buna ilaveten, yeni doğan ve vücut yağ oranı %13.6 olan bir bebekte ÖD<sub>50</sub>; 614 µg/kg iken, vücut yağ oranı %6.7 olan fetusta ÖD<sub>50</sub>; 15 µg/kg'dır.<sup>38</sup> Sonuç olarak, yetişkin insanların akut dioksin zehirlenmelerine karşı oldukça dirençli olmalarına rağmen yeni doğanlar ve anne karnındaki yavruların akut dioksin zehirlenmelerine oldukça duyarlı oldukları bildirilmektedir. Hayvanlarda yapılan akut zehirlilik denemelerinde; dioksinli bileşiklerle zehirlenmelere en duyarlı türün, kobaylar olduğu ve bu hayvanlarda ÖD<sub>50</sub> değerinin 0.6 µg/kg olduğu belirlenmiştir.<sup>40</sup> Bununla birlikte dioksin zehirlenmelerine en dirençli tür olan hamsterlerde ÖD<sub>50</sub>; 5.051 µg/kg olarak bulunmuştur.<sup>41</sup> Yapılan akut zehirlilik denemelerinde, dioksinin zehirlilik derecesinin cinsiyete bağlı olarak da değiştiği belirlenmiştir.<sup>42</sup> Örneğin dioksin zehirlenmelerine en duyarlı ikinci tür olan minklerin dişilerinde ÖD<sub>50</sub>; 0.26 µg/kg iken erkeklerinde ÖD<sub>50</sub>; 4.2 µg/kg'dır.<sup>42</sup> Dioksinli bileşiklerin zehirliliklerinin, aynı türün ırkları arasında da farklılık gösterdiği tespit edilmiş ve dioksin zehirlenmelerine oldukça dirençli olan Han/Wistar ırkı

ratlarda ÖD<sub>50</sub> >7200 µg/kg iken Long-Evans ırkı ratlarda ÖD<sub>50</sub> değerinin 10 µg/kg olduğu belirlenmiştir.<sup>26</sup> Akut dioksin zehirlenmelerine bağlı ölümler 7-50 gün içerisinde gerçekleşirken, vücut ağırlığının %50 sinden fazlasının kaybolması, ölüm sebebi olarak görülmektedir. Dioksinlerin hayvan türlerine göre akut zehirlilikleri Tablo 4'de verilmiştir.

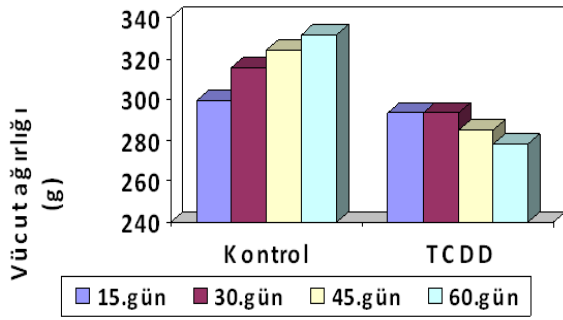
Dioksinli bileşiklerin, kronik ve subkronik zehirlilik denemelerinde ratlarda en küçük etkili doz 1 ng/kg/hafta, farelerde 1.5 ng/kg/gün olarak tespit edilmiş<sup>43,44</sup> ve 20 ay boyunca maymunlara 1.5 ng/kg/gün dozunda TCDD uygulandığında maymunlarda kronik zehirlenmelerin olduğu belirlenmiştir.<sup>45</sup> Yine maymunlarda 0.3 ng/kg ve 10 ng/kg dozundaki dioksinin lenfosit miktarında değişikliğe sebep olduğu tespit edilmiştir.<sup>46</sup> Ayrıca tavşanlarda kloroakne yapıcı doz 4 ng/kg olarak belirlenmiştir.<sup>47</sup> Konuyla ilgili bizim yaptığımız çalışmalarda 2,3,7,8-TCDD'nin 2 µg/kg/hafta dozunda ratlarda bağışıklık sistemi hasarı, kilo kaybı ve karaciğerde oksidatif hasara neden olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5, Tablo 5 ve Tablo 6).<sup>48,49</sup>

**Tablo 4.** Hayvan türlerine göre 2,3,7,8-TCDD'nin akut zehirliliği.

Hayvan türü ve cinsiyeti	Kullanım yolu	ÖD <sub>50</sub> (µg/kg)	Ölüm süresi (gün)	Kilo kaybı (%)
<b>Kobay (E)</b>	Per os	0.6-2.1	5-34	50
<b>Mink (E)</b>	Per os	4.2	7-17	31
<b>Tavuk</b>	Per os	< 25	12-21	-
<b>Rhesus maymunu (D)</b>	Per os	~ 70	14-34	13-38
<b>Rat L-E (E)</b>	Periton içi	~ 10	15-23	39
<b>Rat sherman, spartan (E)</b>	Per os	22	9-27	-
<b>(D)</b>		13-43		
<b>Rat sprague-dawley (E)</b>		60		
<b>(D)</b>	Periton içi	25	-	-
<b>Yeni doğmuş erkek</b>		25		
<b>Rat fischer-harlan (Erkek)</b>	Per os	340	28	43
<b>Rat H/W (E)</b>	Periton içi	> 3.000	23-34	40-53
<b>Fare B6 (E)</b>		182	24	25
<b>D2A/2J (E)</b>	Peros	2.570	21	33
<b>B6D2F1 (E)</b>		296	25	34
<b>Fare B6 D2</b>		132		
<b>(D)</b>	Periton içi	620	-	-
<b>B6D2F1</b>		300		
<b>Tavşan (E-D)</b>	Per os	115	6-39	-
	Dermal	275	12-22	-
<b>Tavşan (E-D)</b>	Periton içi	~ 50	7-10	11
<b>Hamster (E-D)</b>	Per os	1.157-5.051	2-47	-
<b>Hamster (E-D)</b>	Periton içi	> 3.000	14-32	1

E; Erkek, D; Dişi, L-E; Long-Evans

## Dioksinli Bileşiklerin Etki Mekanizması, Kimyasal Yapısı ve Toksikokinetik Özelliklerinin İncelenmesi



Şekil 5. 2,3,7,8-TCDD'nin ratlarda vücut ağırlığı üzerine etkileri.

SOD; Süper oksit dismutaz, GSH-Px; Glutasyon peroksidaz, CAT; Katalaz, GSH; İndirgenmiş Glutasyon, TBARS; Tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri Genel olarak yapılan tüm çalışmalarda, dioksinin ratlarda 100 ng/kg dozunda verildiğinde kanser, immunotoksisite, üreme ve gelişme fonksiyon bozukluklarına neden olduğu tespit edilmiş olup, verilen dozlara göre hayvanlarda oluşan etkiler Tablo 7'de verilmiştir.

Dioksinli bileşiklerin zehirliliklerinin belirlenmesinde; Toksik ekuvalant faktör (TEF) ve Toksik ekuvalant konsantrasyon (TEQ) değerleri kullanılmaktadır.

### TEF ve TEQ

TEF; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dioksinli bileşiklerin zehirliliklerini belirlemek amacıyla, bu bileşiklerden 2,3,7,8-TCDD temel alınarak her bir dioksin bileşiğine verilen ortalama zehirlilik derecesi faktörü olarak tanımlanmıştır. TEF değeri; bileşiğe uzun-kısa süreli maruz kalma durumu, in vivo ve in vitro biyokimyasal reaksiyonlar göz önünde bulundurularak belirlenir. Bu bileşiklerin en zehirlisi

olan 2,3,7,8-TCDD'nin TEF değeri 1 olarak kabul edilir ve diğer bileşikler bu bileşiğe göre değerlendirilerek her birine bir TEF değeri verilir. Tablo 8'de DSÖ'nün belirlediği TEF değerleri sunulmuştur.<sup>4,6</sup>

Doğada birarada bulunan dioksin bileşiklerinin oluşturdukları zehirlenmelerde, her bir bileşiğin miktarı ile TEF değerinin çarpılması ve sonuçta bu değerlerin toplanması ortalama zehirlilik (TEQ) derecesini verir. Uluslar arası olarak dioksinli bileşiklerin zehirli dozları ağırlık(g,mg,ng,pg)/ TEQ olarak ifade edilir ve aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır.<sup>4</sup>

$$TEQ = \sum (PCDD_i \times TEF_i) + \sum (PCDF_i \times TEF_i) + \sum (PCBi \times TEF_i)$$

### Günlük Alım Miktarları

DSÖ 1990 da yaptığı bir toplantıda 2,3,7,8-TCDD için tolare edilebilir günlük alım miktarı (TDI) 10 pg/kg olarak belirlenmiştir. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada; bu bileşiklerin uzun süreli alınmalarına bağlı olarak vücutta biriktiği ve belli bir süre sonra zehirli belirtilere yol açtığı belirlenmiştir. Bunun üzerine DSÖ, Mayıs 1998 de İsviçre'nin Cenova kentinde yaptığı bir toplantıda dioksinli bileşiklerinin TDI değerini 1-4 pg/kg TEQ olarak yeniden belirlemiştir. Aynı raporda bu miktar gelişmiş ülkelerde 2-6 pg/kg TEQ olarak kabul edilmesine rağmen; gelecekte sebep olunacak sağlık riskleri göz önünde bulundurularak bu oranının 1 pg/kg TEQ'nın altına çekilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Canlıların günlük dioksin alım miktarlarında yiyeceklerin yanı sıra hava ve su gibi rezervuar kaynaklardan alınan miktarlar da göz önünde bulundurularak günlük alım miktarı hesaplanmalıdır. TDI miktarı; vücuttaki birikim oranı, emilim miktarı ve yarı ömür esas alınarak hesaplanır.<sup>4,30</sup>

Tablo 5. 2,3,7,8-TCDD verilen ratlarda serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-13 düzeyleri (pg/ml $\pm$ SEM).

		15. gün	30. gün	45. gün	60. gün
TNF- $\alpha$	Kontrol	72.88 $\pm$ 1.18	71.88 $\pm$ 1.23	71.66 $\pm$ 1.11	72.83 $\pm$ 1.01
	TCDD	104.0 $\pm$ 2.37	113.48 $\pm$ 2.23	113.60 $\pm$ 2.28	121.75 $\pm$ 1.71
IFN- $\gamma$	Kontrol	80.90 $\pm$ 2.22	81.18 $\pm$ 2.18	80.33 $\pm$ 2.63	80.41 $\pm$ 1.67
	TCDD	68.20 $\pm$ 2.12	69.45 $\pm$ 2.00	65.15 $\pm$ 2.89	68.25 $\pm$ 2.59
IL-12	Kontrol	608.33 $\pm$ 4.40	615.41 $\pm$ 12.11	622.25 $\pm$ 16.07	611.50 $\pm$ 7.36
	TCDD	401.58 $\pm$ 9.98 <sup>d</sup>	384.58 $\pm$ 8.16 <sup>d</sup>	381.50 $\pm$ 11.08 <sup>d</sup>	377.83 $\pm$ 25.74 <sup>d</sup>
IL-13	Kontrol	58.40 $\pm$ 1.04	56.65 $\pm$ 0.70	56.69 $\pm$ 1.56	55.84 $\pm$ 1.55
	TCDD	36.90 $\pm$ 1.36	34.73 $\pm$ 1.25	35.48 $\pm$ 1.25	36.29 $\pm$ 1.34

Tablo 6. TCDD verilen ratlarda CuZn-SOD, GSH-Px, CAT, GSH and TBARS düzeyleri (Ort $\pm$ SEM).

	Kontrol	TCDD
SOD (U/mg protein)	367.5 $\pm$ 7.5	202.0 $\pm$ 23.8
GSH-Px (U/mg protein)	296.2 $\pm$ 9.6	199.8 $\pm$ 6.9
CAT (k/mg protein)	9.95 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	3.84 $\pm$ 0.18 <sup>b</sup>
GSH (nmol/mg protein)	2.22 $\pm$ 0.11	1.38 $\pm$ 0.08
TBARS (nmol/g tissue)	137.3 $\pm$ 4.0	268.7 $\pm$ 6.8

## Çiftçi O.

### Sonuç

Son yıllarda, endüstrinin gelişmesi ve tarımsal ilaçlamaların bilinçsizce yapılması başta olmak üzere birçok yolla çevreye yayılan dioksinli bileşikler, kararlılıklarından dolayı ciddi çevresel kontaminasyona neden olurlar. İnsanlar ve diğer canlılar çevrede bulunan dioksinli bileşiklere gıdalar yolu ile maruz kalır ve toksikokinetik özellikleri nedeni ile insan vücudunda uzun yıllar yağ dokuda depolanırlar. Dioksinli bileşiklere maruziyete bağlı olarak insanlarda kanser başta olmak üzere Wasting sendromu, immün sistem, dermal, endokrin ve üreme sistemi bozuklukları gibi birçok toksik etki oluşmakta ve oluşan bu etkiler insan sağlığını

olumsuz etkilemektedir. Artan çevresel kontaminasyona bağlı olarak insanların bu bileşiklere maruziyeti gün geçtikçe artmakta ve oluşabilecek sağlık riskleri toplum sağlığı açısından daha büyük önem taşımaktadır. Çevre kirliliği açısından neden olunan kontaminasyonun azaltılması için uygun çevre politikaları geliştirilerek gerekli önlemler alınmalı ve bu sayede dioksin toksisitesi minimum düzeye indirilmeye çalışılmalıdır. Buna ilaveten, dioksinli bileşiklerin neden oldukları toksik etkiler, ilerleyen yıllarda halk sağlığı açısından ciddi problemlere yol açacağından, bu bileşiklerin toksikokinetik özellikleri göz önüne alınarak dioksin toksisitesine karşı antidot geliştirilme ve tedavi yaklaşımı çalışmalarını oldukça önem kazanacaktır.

**Tablo 7.** 2,3,7,8-TCDD'nin bazı hayvan türlerinde biyolojik etkileri ve vücutta birikim oranları.

Tür	Biyolojik etki	Doz ng/kg	Uygulama yolu	Vücutta birikim miktarı ng/kg
Rat	P450 enzim aktivasyonu	1	Oral yolla tek doz	0.86
Maymun	Lenfosit oranında değişme	0.3	24 hafta boyunca haftada bir uygulama, daha sonra 12 hafta 1.5 ng/kg/hafta	9
Fare	Viral dirençsizlik	10	Oral (tek doz), TCDD, 7 gün sonra enfeksiyon	9
Maymun	Lenfosit oranında değişme	10	Deri altı tek doz	10
Fare	P450 enzim aktivasyonu	1.5	Oral yolla 13 hafta 5 uygulama/hafta	20
Tavşan	Kloroakne	4.0	4 hafta 5 uygulama/hafta deri üstüne yayararak	22
Rat	Günlük sperm üretiminde azalma	25	Tek uygulama D.A. (maternal) ve 5 ng/kg/hafta	27
Maymun		0.151	Oral yolla 20.2 ay	29
Maymun	Entometritis	0.15	Diete katılarak 4 yıl	40
Rat	Yavruda genital organ bozukluğu	50.0	Oral yolla mısır yağında tek uygulama	43
Rat	Testiste günlük sperm üretiminde azalma	64	Oral yolla mısır yağında tek uygulama	55
Rat	İmmunotoksosite	100	Oral yolla mısır yağında tek uygulama	86
Rat	Dişi genital organ anomalileri	200	Oral yolla mısır yağında tek uygulama	86
Rat	Kauda epididimiste sperm miktarı azlığı	200	Oral yolla mısır yağında tek uygulama	86
Fare	İmmunotoksosite	100	Periton içi mısır yağında tek uygulama	100
Maymun	Ölü doğan yavru oranında artış	0.76	Diete katılarak 4 yıl	202
Rat	Doğum ağırlığı düşüklüğü	400	Oral yolla mısır yağında tek uygulama	344
Maymun	Kloroakne	1.000	Oral, 9 uygulama veya tek doz	500
Rat	Böbrek anomalileri	500	Deri altı tek doz	500
Rat	Ölü doğan yavru oranında artış	1.000	Oral yolla tek doz	860
Rat	Gelişme geriliği	1.000	Oral, mısır yağında tek uygulama	860
Fare	Kanser	71.4	Oral, 104 hafta boyunca 2 uygulama/hafta	979
Rat	Kanser	100	Diete 2 yıl boyunca	1710
Hamster	Doğum ağırlığı düşüklüğü	2.000	Oral yolla tek doz	1720
Fare	Hidronefrozis	3.000	Oral, 30 hafta, mısır yağında	2580
Rat	Kanser ilerlemesi	125	Oral, 30 hafta, mısır yağında	3669



## Dioksinli Bileşiklerin Etki Mekanizması, Kimyasal Yapısı ve Toksikokinetik Özelliklerinin İncelenmesi

**Tablo 8.** Dioksinli bileşiklerin TEF değerleri.

	Bileşik türü	TEF değeri
<b>PCDD</b> (Poliklorlu dibenzo- <i>para</i> dioksinler)	2,3,7,8-TCDD	1
	1,2,3,7,8-PeCDD	1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01
	OCDD	0.0001
	2,3,7,8-TCDF	0.1
	1,2,3,7,8-PeCDF	0.05
	2,3,4,7,8-PeCDF	0.5
<b>PCDF</b> (Poliklorlu dibenzofuranlar)	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01
	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01
	OCDF	0.0001
	3,4,4',5'-TCB	0.0001
	3,3',4,4'-TCB	0.0001
	3,3',4,4',5'-PeCB	0.1
<b>PCB</b> (Poliklorlu bifeniller)	3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.01
	2,3,3',4,4'-PeCB	0.0001
	2,3,4,4',5'-PeCB	0.0005
	2,3',4,4',5'-PeCB	0.0001
	2',3,4,4',5'-PeCB	0.0001
	2,3,3',4,4',5-HxCB	0.0005
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	0.0001
	2,3',4,4',5,5'-HxCB	0.00001
	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	0.0001

### Kaynaklar

- McKay G. Dioxin characterization, formation and minimization during municipal solid waste (MSW) incineration: Rev Chem Engineer Jour. 2002;86:343-68.
- Ministry of Health and Welfare (Japan) Interin Report of Studies on Dioxin Risk Assessment (in japanese), 1996.
- Pohjanvirta R, Tuomisto J. Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms and animal models. Pharmacol Rev 1994;46:483-549.
- WHO Executive Summary Report of ' Assessment of health risks of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI), 1998.
- Environment Agency (Japan) Dioxin Risk assessment Committee Report (in japanese), 1997.
- Dioxins FactSheet Published by The Institution of Electrical Engineers Savoy Place (IEE). London WC2R 0BL November 2001, Second edition January 2003.
- Lavric ED, Konnov AA, Ruyck JD. Surrogate Compounds for Dioxins in Incineration. Rev. Waste Management, 2005;25:755-65.
- Siewers S, Schacht U. Untersuchungen zur dioxin-bildung beim compostierungsprozess-unter realen bedingungen, Organohalogen Comp 1994;18:180-5.
- Beukens A, Huang H, Stieglitz L. Dioxins from the sintering process. 1. particle charecteristation and SEM/ wet analysis of samples. Organohalogen Comp 1999;41:109-12.
- Papadopoulos A, Vassiliadou I, Costopoulos D, Papanicolaou C, Leondiadis L. Levels of dioxins and dioxin like PCBs in food samples on the greek market. Chemosphere 2003;57:5:413-9.
- European Commission meeting at Brussels july. Fact Sheet on dioxin in feed and food. Publishedon 2001.
- IARC (ed) IARC Working Group on the evaluation carcinogenic risks to humans: Polychlorinated dibenzo-para- dioxins an dibenzofurans. Lyon, France, 4-11 February 1997 vol. 69. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1997.
- Mimura J, Yamashita K, Nakamura K, Morita M, Takagi TN, Nakao K, Ema M, Sogawa K, Yasuda M, Katsuki M, Fujii-Kuriyama Y. Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-TCDD in mice lacking the Ah receptor. Genes to Cells 1997;2:645-54.
- Hahn ME. Aryl Hydrocarbon receptors: diversity and evaluation. Chem Biol Interact 2002;141:131-160.
- Okey AB, Franc MA, Moffat ID, Tjjet N, Boutros PC, Korkalainen M, Tuomisto J, Pohjanvirta R. Toxicological implications of polymorphisms in receptors for xenobiotic chemicals: The case aryl hydrocarbon receptor. Toxicol App Pharmacol 2005; 207:43-51.
- Jonosek J, Hilscherova K, Blaha L, Holoubek I. Environmental xenobiotics and nuclear receptors- Interactions, effects and in vitro assessment. Toxicology in vitro. 2005.
- Riddick DS, Lee C, Bhatthana A, Timsit YE, Cheng PY, Morgan ET, Prough RA, Ripp SL, Miller KK, Jahan A, Chiang JY. Transcriptional suppression of cytochrome P450 genes by endogeneous and exogeneous chemicals. Drug Metab Dispos 2004;32:367-75.

18. Hossain A, Tsuchiya S, Minegishi M, Osada M, Ikawa S, Tezuka FA, Kaji M, Konno T, Watanabe M, Kikuchi H. The Ah receptor is not involved in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated apoptosis in human leukemic T cell lines. *J Biol Chem* 1998;273(31):19853-8.
19. Parzefall W. Risk assessment of dioxins contamination in human food. *Food and Chemical Tech.* 2002;40:1185-89.
20. Yoshida R And Ogawa Y. Oxidative stress induced by 2,3,7,8-TCDD: An application of oxidative stress markers to cancer risk assessment of dioxins. *Rev Indust Health* 2000;38:5-14
21. Stohs SJ. Oxidative stress induced by 2,3,7,8-TCDD. *Free Radic Biol Med* 1990;9:79-90.
22. Viluksela M, Bager Y, Tuomisto JT, Scheu G, Unkila M, Pohjanvirta SF, Kosma VM, Paakkanen JM, Vartiainen T, Klimm C, Schramm KW, Warngard L, Tuomisto J. Liver tumor promoting activity of 2,3,7,8-TCDD in TCDD-sensitive and TCDD-resistant rat strains. *Cancer Research* 2000; 60:6911-20.
23. Mably TA, Moore RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;114(1):97-107.
24. Çiftçi O, Aydin M, Ozdemir I, Vardi N. Quercetin Prevents 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced testicular damage in rats. *Andrologia*. In press.
25. Ishida T, Hori M, Ishii Y, Oguri K, Yamada H. Effects of dioxins on stress-responsive systems their relevance to toxicity. *J Dermatol Sci Suppl*. 2005;1:105-112.
26. Unkila M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. Biochemical effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds on the central nervous system. *Int J Biochem Cell Biol* 1995;27(5):443-55.
27. Hakk H, Larsen G, Feil V. Tissue distribution, excretion, and metabolism of 1,2,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Chemosphere* 2001;42(8):975-83.
28. Hebert CD, Birnbaum LS. The influence of aging on intestinal absorption of TCDD in rats. *Toxicol Lett*. 198;37:47-55.
29. Weber LW, Ernst SW, Stahl BU, Rozman K. Tissue distribution and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats after intravenous injection. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21(4):523-34.
30. Emond C, Birnbaum LS, De Vito MJ. Physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposures to TCDD in rat. *Toxicol* 2004;80:115-33.
31. Environment agency Japan. Report on tolerable daily intake (TDI) of dioxins and related compounds. June, 1999.
32. Patterson DG, Needham LL, Pirkle JL, Roberts DW, Bagby J, Garrett WA, Andrews JS, Falk H, Bernert JT, Sampson EJ. Correlation between serum and adipose tissue levels of 2,3,7,8-TCDD in 50 persons from Missouri. *Arch Environ Contam. Toxicol* 1988;17:139-43.
33. Poiger H, Buser HR, Weber H, Zweifel U, Schlatter C. Structure elucidation of mammalian TCDD metabolites. *Experientia* 1982;38:484-86.
34. Van den Berg M, De Jongh J, Poiger H, Olsin JR. The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and their relevance for toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1994;24:1-74.
35. Poland A, Glover E. An estimate of the maximum in vivo covalent binding of 2,3,7,8-TCDD to liver protein, ribosomal RNA and DNA. *Cancer Res* 1979;39:3341-44.
36. Kumar KS, Kannan K, Giesy JP, Masunaga S. Distribution and elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, biphenyls, and p,p'-DDE in tissues of bald eagles from the Upper Peninsula of Michigan. *Environ Sci Technol* 2002;36(13):2789-96.
37. Fries GF, Paustenbach DJ, Luksemburg WJ. Complete mass balance of dietary polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in dairy cattle and characterization of the apparent synthesis of hepta- and octachlorodioxins. *J Agric Food Chem* 2002;50(15):4226-31.
38. Geyer HJ, Schramm KW, Feicht EA, Behechti A, Steinberg C, Bruggemann R, Poiger H, Henkelmann B, Ketrtrup A. Half-lives of tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans—a critical review. *Chemosphere* 2002;48(6):631-44.
39. Furst P, Kruger C, Meemken HA, Groebel W. PCDD and PCDF levels in human milk dependence on the period of lactation. *Chemosphere* 1989;18:439-44.
40. Schwetz BA, Norris JM, Sparschu GL, Rowe UK, Gehring PJ, Emerson JL, Gerbig CG. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Health Perspect* 1973;5:87-99.
41. Henck JM, New MA, Kociba RJ, Rao KS. 1,2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: acute oral toxicity in hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 30;59(2):405-7.
42. Hochstein JR, Aulerich RJ, Bursian SJ. Acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to mink. *Arch Environ Contam Toxicol*; 1988;17(1):33-7.
43. Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Correan RM, Wade CE, Dittenber DA, Kalnins RP, Frauson LE, Park CN, Barnard SD, Hummel RA, Humiston CG. Result of two year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8- TCDD in rats. *Toxicol Apply. Pharmacol* 1978;46:279-303.
44. Goldstein JA, Linko P, Bergman H. Induction of porphyria in the rat by chronic versus acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Pharmacol* 1982;15;31(8):1607-13.
45. Schantz SL, Barsotti DA, Allen JR. Toxicological effects produced in nonhuman primates chronically exposed to fifty per trillion 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;48 (1):A180
46. Neubert R, Golor G, Stahlmann R, Helge H, Neubert D. Polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the immune system. 4. Effects of multiple-dose treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on peripheral lymphocyte subpopulations of a non-human primate (*Callithrix jacchus*). *Arch Toxicol* 1992;66(4):250-9.
47. Schwetz BA, Norris JM, Sparschu GL, Rowe UK, Gehring PJ, Emerson JL, Gerbig CG. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ. Health Perspect* 1973;5:87-99.
48. Çiftçi O, Tanyıldızı S, Godekmerdan A. Protective effect of curcumin on immune system and body weight gain on rats intoxicated with 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). 2010;32(1):99-104
49. Çiftçi O, Ozdemir I, Tanyıldızı S, Yıldız S, Oguzturk H. Antioxidative effects of curcumin,  $\beta$ -myrcene and 1,8-cineole against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced oxidative stress in rats liver. *Toxicology Indust Health* Accepted

**İletişim Adresi:** Yrd.Doç.Dr. Osman ÇİFTÇİ  
 İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
 Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 44280 MALATYA  
 0 422 341 06 60/1841  
 Cep: 05325646122  
 e-mail: osmciftci@gmail.com