

İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞI ÜZERİNE DİOKSİNLERİN ETKİLERİ
EFFECTS OF DIOXINS ON HUMAN AND ANIMAL HEALTHHidayet YAVUZ¹Mehmet ÖZDEMİR¹**GİRİŞ**

Poliklorlu dibenzo – p – dioksinler (PCDD), poliklorlu dibenzo furanlar (PCDF) ve poliklorlu bifeniller (PCB) yapısal, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin birbirleriyle benzer olması nedeniyle sıklıkla “ dioksinler „ olarak adlandırılırlar (1,2). Bu bileşikler plonar konfigürasyonlu trisiklik halojenli aromatik hidrokarbonlardır. PCDD ve PCDF’ler analitik standart ve araştırma materyalleri olarak kullanımı hariç, hiçbir zaman ticari amaçla üretilmemişlerdir (2); bunlar bazı klorlu kimyasal bileşiklerin imali sırasında yan ürün ve organik materyallerin yakılması sonucunda istenmeyen kirleticiler olarak ortaya çıkmaktadırlar (3). Bununla beraber, PCB’ler ticari olarak elektrik transformatörü ve güç kaynağı imali gibi pek çok alanda kullanım görmektedir (3 - 5). Diğer polihalojenli üyeler de dioksin benzeri etkinlik gösterirler; bunlar yapısal olarak benzerlik gösteren naftalenler, azobenzenler ve azoksibenzenlerdir (3,5,6). Bu kimyasal bileşikler içerisinde biyolojik olarak en fazla etkili ve deneysel çalışmalarda en yüksek toksisiteye sahip olan bileşik 2,3,7,8- tetraklorodibenzo – p – dioksin (TCDD)’dir. TCDD, halojenli aromatik hidrokarbonların çevresel ve biyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde esas model bileşik olarak kullanılmıştır (7 - 10).

TCDD’nin sentezi ilk olarak 1872 yılında gerçekleştirilmiştir; fakat, bir fabrika kazasında çalışanlarda bir deri hastalığının (klorakne) oluşumu ile bağlantı kurulduğu zaman olan 1957 yılına kadar bileşik bir laboratuvar merakı olarak

tutulmuştur (2). Aynı yıllarda etlik piliçlerde, içerisinde birkaç dioksin bileşiği bulunan zehirli yağa maruz kalması sonucunda, piliç ödem hastalığı (chick edema disease) ortaya çıkmıştır. 1968 yılında bir herbisid olan 2,4,5- triklorofenoksiasetik asid’in (2,4,5-T) teratojenik olduğu tesbit edilmiştir; daha sonra bu etkinin TCDD bulaşması nedeniyle meydana geldiği ortaya konulmuştur (11,12).

Çevredeki örneklerde PCDD/PCDF’lerin düzeyi 1940’lı yıllarda belirgin bir artış göstermiş ve bu artış 1970’li yıllarda pik düzeye ulaşmıştır. Daha sonra ılımlı bir şekilde azalma göstermiştir. Bu gelişmeler modern klor kimyasının işleme sokulması ile paralellik göstermektedir (4). TCDD’nin zehirliliği 1950’den beri bilinmektedir. Japonya’da varlığı ilk olarak 1979 yılında belediyenin yakma fırınlarındaki küllerde tesbit edilmiştir (13). TCDD’nin sağlık ve ekolojik zararları 1970’li yıllarda ABD’de inceleme altına alınmıştır (14).

Dioksin benzeri etkinlik gösteren bileşiklere meslek gereği maruz kalma 1940 ve 1950’li yıllarda TCDD ile kirlenmiş herbisidleri üreten fabrikalarda çalışanlarda meydana gelmiştir. Yusho (Japonya) ve Yu-Cheng (Tayvan) kazalarında ise insanlar bu bileşiklerle kirlenmiş pirinç yağını tüketmişlerdir. Büyük toplulukların dioksine maruz kaldığı diğer olaylar ise Vietnam savaşında sivil ve askerlerin Agent Orange bileşiğine (2,4 - D ve 2,4,5 - T’nin 1: 1 oranında karışımı) maruz kalması; Missousi’de dioksinle bulaşmış atıkların

¹Afyon Kocatepe Üniv. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyon
Geliş tarihi : 05.01.2000 Kabul edilmiş tarihi : 03.03.2000
Yazışma adresi: Dr. Hidayet Yavuz, AKÜ Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Yukarıpazar, Afyon

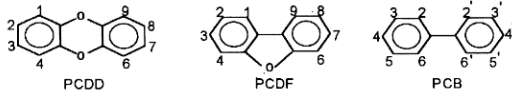
çevreye yayılması ve İtalya'da Seveso kentinde meydana gelen kimyasal bir fabrikada patlamadır (9,10).

1999 yılı ilk çeyreğinde Belçika'da meydana gelen ve hayvan yemlerine makine yağı katılması sonucu yemlerin dioksinle kirlenmesi sonucu Belçika hükümeti hayvansal ürün satışını yasaklamıştır. Rusya da dahil pek çok Avrupa ülkesi de Belçika'dan et ve et ürünü alınmasını yasaklamıştır. Böylece bu olay Belçika için önemli bir ekonomik kayba sebep olmuştur. Bu gibi ve daha önceden şekillenen olaylar nedeniyle dioksinler dikkati çekecek derecede bilimsel ilgi ve politik önem kazanmıştır.

Bu makalede, dioksin ve dioksin benzeri etkinlik gösteren bileşiklerin tabiatı, kaynakları, maruz kalma yolları, etki mekanizmaları ve etkileri hakkında inceleme yapılmıştır.

DİOKSİN VE BENZERİ ETKİNLİK GÖSTEREN BİLEŞİKLERİN TABİATI

Halojenli aromatik hidrokarbonlar (HAH'lar), klorlanma derecesine ve moleküllerinde klorun bulunduğu pozisyona göre 75 PCDD, 135 PCDF ve 209 PCB üyesine sahiptirler. Bu grup bileşiklerin kimyasal yapıları Şekil 1'de gösterilmiştir. PCB'ler 2, PCDD ve PCDF'ler 3 aromatik halkaya sahiptirler. Sadece moleküllerinin 2,3,7 ve 8. pozisyonlarında klor atomu bulunan bileşikler karakteristik dioksin zehirliliği gösterirler. Bunları, 75 PCDD'den 7'si, 135 PCDF' den 10'u ve 209 PCB'den 11'i oluşturur (2,4,6,8)



Şekil 1. PCDD, PCDF ve PCB'lerin genel yapıları

Çoğu dioksin benzeri etkiye sahip PCB'ler moleküllerinin her iki para pozisyonlarında (4,4'-klor) ve iki veya daha fazla meta pozisyonlarında (3,5,3' ve 5'meta pozisyonlarıdır) klorlanmıştır. Gerçekte en fazla dioksin benzeri etkinlik gösteren tüm PCB, PCDD ve PCDF'ler, moleküllerinin uzak noktalarında klor atomlarına sahiptir-

ler (4). Bu bileşiklerin sudaki çözünürlükleri düşüktür; yarı uçucu veya uçucu değildirler ve moleküllerinin 2,3,7 ve 8. pozisyonlarında klor atomu bulunan tüm PCDD ve PCDF'ler normal çevresel koşullar altında kimyasal ve biyolojik olarak parçalanmaya dayanıklıdır (2,3,9,15 - 17).

KAYNAKLARI

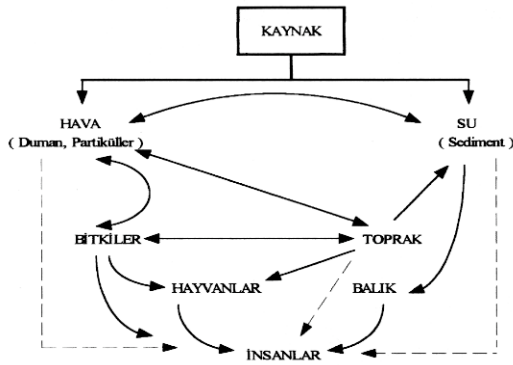
Dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşikler çeşitli kaynaklardan su, atmosfer, bitki ve karasal çevreye serbest bırakılırlar. Başlıca kaynakları şunlardır: çeşitli kloroaromatik maddelerin üretimi ile ilgili kimyasal işlemler (örneğin, beyaz kağıt üretimi için kahverengi kağıt hamurunun beyazlatılması), çeşitli yakma ile ilgili kaynaklar (tüm atık yakma işlemleri, birçok metal üretim şekilleri, fosil yakıt ve petrol arıtımı, orman ürünleri ve kloralkali endüstrisi, volkanik patlamalar, orman yangınları, ev ve benzeri yerlerde odun yakılması ve otomobillerde kurşunlu benzin yanmasından kaynaklanan eksoz atıkları). Ayrıca kömürle çalışan elektrik santralleri, atık yağ kullanımı, lağım suları ve çeşitli klorlu bileşiklerin (örneğin, 2,4,5-T ve klorlu fenoller) üretiminde yan ürünler olarak da dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşiklerin kaynaklarını oluştururlar (2 - 4,6,10,16,18).

Kentsel atık fırınlarından atmosfere yayılan partiküller tarımsal alanların dioksinle kirlenmesinin başlıca kaynağını oluştururlar. Kış aylarında havadaki PCDD/PCDF düzeyi yaz aylarına göre daha yüksek bir seyir göstermektedir. Lağım sularının tarımsal alanlara ve bahçelere uygulanması da bölgesel bulaşmayı sağlamaktadır (6,19). Yukarıda belirtilen kaynaklardan kökenini alan kirleticilerin emisyon halinde hava yoluyla taşınması, çevreye ve besin zincirlerine PCDD ve PCDF'lerin katılımı bakımından başlıca yolu oluştururlar. Kaynaklardan dioksinlerin muhtemel taşınma yolları şematik olarak Şekil 2. de gösterilmiştir (2).

Kaynaklardan kirleticilerin hayvansal ürünlere taşınmasında toprak, bitki ve hayvanları kapsayan çoğul faktorel yolların değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlar; 1: Partikül ve

duman vasıtasıyla bitkilere kimyasal bileşiklerin katılımı; bu bitkilerin hayvanlar tarafından tüketilmesi, 2: Kimyasal bileşiklerin toprağa katılımı, bitkilerin kökleri ile bu bileşiklerin alması ve bu bitkilerin hayvanlar tarafından tüketilmesi ve 3: Toprağa bileşiklerin katılımı ve hayvanlar tarafından bu toprakların alınması (20,21).

Şekil 2. Emisyon kaynaklarından insanlara PCDD ve PCDF'lerin en önemli taşıma yolları



Kırık çizgiler daha az öneme sahip yolları göstermektedir.

PCDD ve PCDF ile kirlenen toprak ve sedimentlerin havayla taşınması sonucu bu bileşikler daha uzak bölgelere taşınırlar. Partiküllere tutunarak havayla taşınan PCDD ve PCDF'ler bitkiler üzerinde birikir. Bu olgu bölgenin bitki yoğunluğuna, engebeliliğine ve yaprak alanına göre değişkenlik gösterir. Bitki üzerindeki partiküllerin azalması veya uzaklaşması hava hareketleri (rüzgar, yağmur gibi), bitkinin sulanması ve hayvanların otlaması sonucu oluşur (2). Sulanmamış, yıkanmamış veya işlenmemiş bitkilerde bulunan kirlenmiş evcil hayvanlar ve insanlar yönünden önemli dioksin kaynağını oluştururlar (17).

TCDD'nin toprağa bulaştıktan sonra sudaki düşük çözünürlüğü ve toprak partiküllerine büyük bir ilgisi nedeniyle hareketsiz kalır ve parçalanmaz. TCDD'nin asıl kaybı ışık ile parçalanma (fotodegradasyon) sonucu oluşur; mikrobiyel parçalanmanın bir önemi

yoktur. TCDD'nin ultraviyole ışığının yokluğunda topraktaki yarılanma ömrü yaklaşık 10 yıldır (2,3,6).

Dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşikler endüstriyel kent merkezlerinde kırsal bölgelere nazaran daha yüksek olmakla beraber hava akımı ile oldukça geniş alanlara yayılabilirler. Bu maddelerin sudaki çözünürlüklerinin az olması nedeniyle yağ damlası gibi benzer özellikli materyallere katılım eğilimi gösterirler. Böylece, kentsel su kaynakları filtrasyona uğramaları sonucu yağ ve diğer partiküllerden arındıkları için bu bileşikler yönünden çok düşük yoğunlukları gösterirler (10).

Amerika'da Çevre Koruma Örgütü (Environmental Protection Agency <US EPA >) PCDD ve PCDF'leri insanlar için kronik zehirler olarak belirlemiştir. ABD'de ulusal boyutta bu bileşiklere maruz kalınmasında en fazla et tüketiminin önemli rol oynadığını, bu bakımdan da en fazla katkının sığır eti vasıtasıyla olduğu belirlenmiştir. Sığırlar, tüm yakma işlemlerinden kaynaklanan ve içerisinde dioksin bulunan partiküllerle kirlenmiş meralarda otladıklarında bu bileşiklere maruz kalırlar (1).

MARUZ KALMA YOLLARI

Birçok ülkede yapılan çalışmalarda, insanların dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşiklere maruz kalmasının % 95 oranında besinler yoluyla, geri kalan oranlarda ise içme suyu (daha az önemli), solunum yolu (daha az önemli, zayıf emilim) ve kirlenmiş topraklara deriyle temas sonucu olmaktadır. Besinlerden özellikle süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri ve balık ve balık ürünleri genel toplumun dioksinlere maruz kalmasında başlıca kaynakları oluştururlar (2,6,22,23).

Kirlenmiş yem ve toprağın tüketimi lipofilik çevresel kirlenmelere hayvanların maruz kalınmasındaki en önemli yolu oluşturmaktadır. Tanelerden elde edilen yemlerde lipofilik bileşik yoğunlukları daha düşük olacağı beklendiğinden kaba yemlerin tüketimi maruz kalma yönünden daha çok önem taşır. Böylece ruminatların, domuz ve kanatlılara göre PCDD ve PCDF'lere

daha fazla maruz kalacakları beklenir (2,24).

Atık fırınlarının civarında bulunan çiftliklerde beslenen süt sığırlarından elde edilen sütlerde daha yüksek PCDD / PCDF düzeylerine rastlanılmıştır (17). Kağıt kartonlar, sıvı süt ürünlerinin önemli bir dioksinle bulaşma kaynağını oluşturlar. Kağıt kartonlarda tutulan süt ürünlerindeki 2,3,7,8 - TCDD miktarları şişede bulunanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla beraber, kağıt beyazlatma işlemlerindeki değişiklikler ve alternatif paketleme materyallerin geliştirilmesi bu problemi önemli derecede azaltmıştır (6).

Svenson ve arkadaşları (25), haftada birkaç kez balık tüketen İsveçli erkeklerin plazma TCDD düzeyinin hiç balık yemeyenlere göre yaklaşık 4.5 kat fazla olduğunu saptamışlardır. Et ve balık ürünlerinde işleme ve pişirme işlemlerinin TCDD yoğunluklarında belirgin bir azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir. Yapılan denemelerde, balık ve et ürünlerinin işlenmesi veya pişirilmesi durumunda içerdikleri TCDD miktarlarında dikkate değer kayıplar (%37-65) saptanmıştır (6). Yine Schuler ve arkadaşları (26) tarafından yapılan çalışmada, PCDD ve PCDF ile kirlenmiş topraklarda yemlenen tavukların yumurtalarında, kirlenmeyen yerlerde yemlenen tavukların yumurtalarına göre PCDD ve PCDF düzeylerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Dikkatsizce insanların büyük miktarlarda dioksin ve dioksin benzeri etkinlik gösteren bileşiklere maruz kalması yüzyıla geçildiğinde başlamıştır. Klorakne 1. Dünya savaşı sırasında poliklorlu naftalenlere maruziyeti takiben gözlenmiştir. Dioksine meslek gereği maruz kalma 1940 ve 1950'li yıllarda TCDD ile kontamine olmuş herbisidleri üreten fabrikalarda çalışan işçilerde görülmüştür (10).

ETKİ MEKANİZMASI

Dioksinler ve benzeri etkinlik gösteren bileşikler biyolojik ve toksikolojik etkilerini " Ah reseptör < aromatik hidrokarbon > „ adı verilen bir sitosolik proteine bağlanmak suretiyle gösterirler. Ah reseptörü yüksek ilgi ve stereospesifiklik

gösteren dioksinler gibi polar olmayan molekülleri bağlar (2,4,27 -32).

Genel olarak, insanlarda bulunan Ah reseptörleri fonksiyon bakımından ratlardaki Ah reseptörüne benzerlik göstermektedir. Bununla beraber, 2,3,7,8-TCDD gibi toksik HAH'ların insan kaynaklı Ah reseptörüne ilgisi, rodent kökenli Ah reseptörüne göre daha düşüktür. Kısmen bu düşük ilgi olgusu insan türünün HAH'ların etkilerine niçin laboratuvar hayvanlarından daha az duyarlı olduğunu göstermektedir (6,33). Son yapılan çalışmalarda bu reseptörün farelerde karaciğer, immun sistem ve nöroendokrin sistem gibi çoğu dokuların normal gelişmesinde hayati öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur (27,34). Laboratuvar hayvanlarında PCDD / PCDF ve bazı PCB karışımları yapılan çalışmalarda karışımın Ah reseptörü aracılı etkilerin ilave nitelikte olduğu gözlenmiştir (35,36).

TCDD ve diğer Ah reseptör agonistleri uterus epidermal büyüme faktörü, c-fos proto-onkojen, progesteron reseptörü, östrojen reseptörü (ER) dahil öströjenle (E2) indüklenen genleri ve insan göğüs kanseri hücre türlerindeki katepsin D genlerini baskılar (30).

DİOKSİN VE BENZERİ ETKİNLİK GÖSTEREN BİLEŞİKLER İÇİN RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

HAH'lar çevresel ekstraktlarda PCDD, PCDF, PCB ve ilişkin diğer bileşiklerin kompleksi karışımları halinde bulunurlar. Buna karşılık, deneysel çalışmaların çoğunda sadece TCDD'nin kullanılması karışım halindeki HAH'ların risk değerlendirilmesinde yetersiz kalmıştır. Karışım halindeki bileşiklerin zehir eşdeğerliliği (toxic equivalent < TEQ >) bireysel HAH'ların (i) konsantrasyonlarının onların bireysel zehir eşdeğerlik faktörleri (toxic equivalency factor < TEFi >) ile çarpımlarının toplamını hesaplamak suretiyle belirlenir (8,37).

$$TEQ = \sum [PCDDi] \times TEFi + \sum [PCDFi] \times TEFi + \sum [PCBi] \times TEFi$$

Bir örnek hesaplama verecek olursak; maruz kalan bir canlının kanındaki OCDD düzeyi 1×10^{-9} g/g ve dioksin düzeyi 1×10^{-12} g/g (her iki değer de kan lipidinin her gramı için verilmiştir) dir.

OCDD için TEF değeri 0.001 ve dioksin için ise 1'dir. Toplam TEQ değeri $1 \times 10^{-9} \times 0.001 + 1 \times 10^{-12} \times 1 = 2 \text{ pg/g}$ olarak bulunur (4).

TEF kavramının gelişimi yapı-etki ilişkileri ve biyolojik deneylerin verilerine dayanmaktadır. Başlangıçtaki çalışmalar, PCDD ve PCDF'ler için TEF değerlerinin ayarlanmasına odaklanmıştır ve en zehirli üye olan TCDD'nin TEF değeri 1.0 olarak belirlenmiştir. PCDD / PCDF'ler yanma ürünlerinde yüksek düzeyde karışım halinde bulunurlar; bununla beraber balık, yabani hayvan ve insan örneklerinin analizlerinde 2,3,7,8- pozisyonunda klor atomu bulunan PCDD ve PCDF üyelerinin oldukça dayanıklı ve biyobirikime uğradıkları belirlenmiştir. Bu nedenle TEF değerleri sadece 2,3,7,8- pozisyonlarında klor atomu bulunan bileşikler için tesbit edilmiştir (Tablo 1) (8,23).

Dioksin ve dioksin benzeri etkinlik gösteren bileşikler sıklıkla kompleks karışımlar halinde bulunduğu için, onların toplam TEQ olarak zehirliliklerinin ifade edilmesi, etkilerinin değerlendirilmesi bakımından kolaylık sağlar (4).

TEF yaklaşımı kullanılarak Almanya, Kuzey Amerika ve Hollanda da ortalama olarak besin yoluyla PCDD/PCDF'den TEQ alımı yaklaşık 79 ila 18.8 pg/gün olarak belirlenmiştir. Tüm HAH'ların besin yoluyla alınımı bilinmemektedir; bununla beraber şayet PCB'lerin katılımı söz konusu olursa tüm değerler 60 kg ağırlığındaki erişkin bir insan için 2-3 kat artış gösterebilir ve değer yaklaşık olarak 5 pg/kg olabilir. Birçok ülke bir güvenlik faktörü kullanarak tolere edilebilir günlük alım miktarının (TGA) 1 ila 10 pg/kg arasında değiştiğini tesbit etmişlerdir. Buna karşılık USEPA, TCDD ve ilişkin HAH'ları tam olarak karsinojenler olarak kabul etmiştir ve 0.01 pg/kg güvenlik dozunu önermiştir (38,39).

Tablo 1. 2,3,7,8-pozisyonlarında klorlanmış PCDD ve PCDF'ler için tesbit edilmiş TEF değerleri

Üyeler	Nisbi etki gücü aralıkları		TEF
	in vivo zehirlilikleri	in vitro zehirlilikleri	
PCDD'ler			
2,3,7,8-TCDD	-	-	1.0
1,2,3,7,8-Penta CDD	0.59-0.053	0.64-0.07	0.5
1,2,3,4,7,8-Hekza CDD	0.24-0.013	0.13-0.05	0.1
1,2,3,6,7,8-Hekza CDD	0.16-0.0152	0.5-0.005	0.1
1,2,3,7,8,9-Hekza CDD	0.14-0.016	0.009	0.1
1,2,3,4,6,7,8-Hepta CDD	0.0076	0.003	0.01
OCDD	>0.0013	0.006	0.001
PCDF'ler			
2,3,7,8-TCDF	0.17-0.016	0.43-0.006	0.1
2,3,4,7,8-Penta CDF	0.8-0.12	0.67-0.11	0.5
1,2,3,7,8-Penta CDF	0.9-0.018	0.13-0.003	0.01/0.05
1,2,3,4,7,8-Hekza CDF	0.18-0.038	0.2-0.013	0.1
2,3,4,6,7,8-Hekza CDF	0.097-0.017	0.1-0.015	0.1
1,2,3,6,7,8-Hekza CDF	-	0.048-0.037	0.1
1,2,3,7,8,9-Hekza CDF	-	-	0.1
1,2,3,4,6,7,8-Hepta CDF	0.22	-	0.01
1,2,3,4,7,8,9-Hepta CDF	0.20	-	0.01
OCDF	-	-	0.001

ETKİLERİ

HAH'lar farklı seks, tür, yaş, ırk ve yoğunluklarına bağlı olarak spesifik cevaplara neden olurlar. Zehirlilik yönünden tür farklılıkları hedef dokularda Ah reseptör düzeyindeki veya TCDD'nin bağlanma ilgisindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. TCDD'nin tek doz halinde LD₅₀ değeri kobaylarda yaklaşık olarak 1 µg/kg iken, hamsterlerde bu değer 3000 µg/kg'dır (33).

Yağ dokusu TCDD ve benzeri etkinlik gösteren diğer lipofilik bileşiklerin zehir etkilerine karşı koruyucu bir depo olarak görev yapar. Bu nedenle toplam yağ içeriği düşük olan hayvanlar (örneğin, genç kobay, tavşan, yabani tavşan, rat ve diğer genç herbivorlar) daha yüksek yağ içeriğine sahip hayvanlara (örneğin, ergin hamster, domuz ve ergin insanlarda dahil diğer omnivorlar) göre bu tür bileşiklerin toksik etkilerine karşı daha duyarlıdır. Ayrıca, yüksek yağ

içeriğine sahip memeliler (örneğin, oldukça yaşlı rat, domuz ve balina) bu tür bileşiklerin zehirliliğine nisbeten dirençlilik gösterirken, yeni doğanlar, embriyo ve fötüsler oldukça duyarlıdır (40). Bazı dioksinler yağ dokusunda 30 yıla kadar kalırlar. TCDD'nin insan yağ dokusundaki yarı ömrü 7 ila 8 yıl olarak tespit edilmiştir. Büyümekte olan besi sığırlarında ise bu değer 16.5 hafta olduğu saptanmıştır. TCDD'nin ratlardaki yarılanma ömrü ise 12 ila 30 gün gibi kısa bir süredir (6).

İnsanlarda, TCDD ile kirlenmiş kimyasal bileşiklerle zehirlenme semptomları hayvanlarda elde edilenlere benzerlik gösterir. Bunları, vücut ağırlığı kaybı, timus ve dalak atrofi, nörotoksisite, çoğu endokrin yollarda bozulma, klorakne ve benzeri deri lezyonları, dokuya özgü hipo- ve hiperplazik cevaplar, karsinojenesis, teratojenite, gelişme ve üreme üzerine zehirlilik, faz I ve faz II ilaç metabolize eden enzimlerin indüksiyonu gibi birçok sayıda biyolojik ve zehirli cevaplar oluşturur (3,4,6,8, 14 - 16,23,37,41).

Günümüzde elde edilen verilere göre dioksinler başta nöroendokrin sistem olmak üzere, gelişmekte olan dokulardaki hedef hücreler aracılığı ile yapısal, biyokimyasal veya fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Gerçi, TCDD ve benzeri etkinlik gösteren bileşiklerin in vitro koşullarda bazı hücre tiplerinde farklılaşmalara sebep olmuştur; ancak bu değişikliklerin in vivo koşullar altında oluştuğuna dair elde edilen veriler tam olarak açık değildir. Bununla beraber, elde edilen son bilimsel verilerde, TCDD'ye maruz kalınması sonucu embriyonik ektoderm değişikliklerinden kökenini alan bir doku değişikliği söz konusudur. Bu değişiklikler özellikle deri, göz kapağı (meibom) bezleri, tırnak ve dişlerde gözlenmiştir. Sinir sistemi de embriyonik ektodermden oluştuğundan, gelişmekte olan sinir sisteminin de TCDD için bir hedef olduğu anlamı ortaya çıkmaktadır (27,42). TCDD'nin çeşitli hormonların yoğunluklarını değiştirdikleri ortaya konulmuştur. Örneğin, öldürücü dozda TCDD uygulanan ratlarda kortikosteron plazma miktarlarında artış gözlemlendiği halde, plazma tiroksin ve insülin

düzeyinde azalma saptanmıştır (40,43).

Dioksin ve benzeri etkinlik gösteren diğer halojenli hidrokarbonlar doğrudan olarak B ve T lenfositlere etkimek suretiyle güçlü birer immüno-supresif ajan olarak fonksiyon gösterirler. Bununla beraber çoğu deneysel çalışmalarda TCDD'nin baskılayıcı etkisi, T lenfositleri üreten ve bir santral lenfoid doku olan timusun atrofi ile ilişkilidir. Timus atrofi TCDD'ye maruz kalan hayvanlarda ayırt edici bir özelliktir. Histolojik olarak, TCDD'ye maruz kalınma timusun korteks ve medulla arasındaki sınırın kaybolmasına ve kortikal alanın tükenmesine neden olmaktadır (2,7,14,44,45). TCDD'ye maruz kalınması sonucu hem fetal hem de erişkin timus oluşumunu sağlayan timosit ve T hücrelerinin normal üretiminin bozulmasına sebep olmaktadır. Timus hücrelerinde Ah reseptör sıklığı diğer tip hücrelerden daha fazladır. Bu nedenle, TCDD'ye timusun maruz kalması sonucu timositlerin çoğalması ve gelişmesi bloke olur; bu etkinlik timositlerin gelişmesinde önemli rol oynayan stromal hücreleri üzerine TCDD'nin etkisinden kaynaklanır. Sonuç olarak, timositlerin ve buna bağlı olarak da olgun T hücrelerinin eksikliği, tüm önemli fonksiyonlarıyla yetersiz bir immun sistem ortaya çıkarır (44).

Dioksinin B hücrelerinde antikor üretimini baskılamak suretiyle humoral immunitiyi etkilediği de gösterilmiştir. TCDD'nin murin immunoglobulinlerin birkaç sınıfının (IgG₁ ve IgE gibi) salgılanmasını baskılama yeteneğinin olduğu belirlenmiştir (6,10). Tayvan halkı tarafından PCB ve PCDF ile kirlenmiş pirinç yağının tüketilmesi, klorakne, karaciğer hasarı, serum IgM ve IgA düzeylerinde ve çevresel kanda T lenfositlerin azalması ve hücresel bağışıklığın baskılanması gibi oldukça şiddetli etkilerle sonuçlanmıştır (6).

1995 yılında, USEPA'nın bilimsel danışma kurulu, hayvanlarda karsinojenik olması ve dioksin maruz kalmış işçilerde dikkati çekecek düzeyde yumuşak doku sarkomu oluşumu bakımından aşırı risk oluşturmasına dayanarak dioksinleri " muhtemel karsinojen " olarak sınıflandırmıştır (39). Dioksin ile bulaşmış kimyasal bileşiklere maruz kalmış fabrika işçileri

ile yapılan iki büyük çalışmada, yumuşak doku sarkomu oluşumu bakımından aşırı risk oluşturduğu rapor edilmiştir (9,46). Fenoksiasetik asid herbisidlere ve klorofenollere maruz kalmış İngiltere ve Galler'deki tarım işçilerinde, Yeni Zelanda'daki çiftçilerde ve Danimarka'lı bahçıvanlarda yumuşak doku sarkom riskinin artmış olduğu rapor edilmiştir (47). WHO'nün Avrupa çalışma grubu TCDD'nin hayvanlarda kanserojenik olduğunu, fakat insanlarda kanserojenik olduğuna dair bilimsel kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır. Bileşiğin genotoksik olmadığı ve kanser oluşumunu teşvik edici olarak etki ettiğinin belirlenmesinden beri WHO çalışma grubu bileşiğin genel zehir etkilerine dayanarak bir tolere edilebilir günlük alım düzeyinin (tolerable daily intake < TDI >) belirlenmesine karar vermiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda kg vücut ağırlığı için 10 pg TCDD tolere edilebilir günlük alım miktarı olarak tavsiye edilmiştir (48).

Dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşiklere perinatal maruziyetten sonra üreme ve gelişim ile ilgili istenmeyen etkiler gözlenmiştir, bunlar maymunlarda döl veriminin azalması, erkek ve dişi ratlarda seksüel farklılaşmanın değişmesi, ratlarda sperm sayısının azalması ve ratlarda büyümenin gecikmesidir. İlave olarak, laboratuvar hayvanlarında timus hipoplazisi, hematolojik değişiklikler, fetal büyümenin azalması ve doğum öncesi ölümler şekillenmiştir. Dioksinlerin üreme üzerine etkileri östrojen benzeri etkilerine bağlanmıştır, fakat bu etkinlik tartışmalıdır (2,10,42).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda gözlenen

bazı etkilerin insanlardaki sonuçlara uygun olduğu görülmüştür; örneğin, sütünde yüksek düzeyde PCB bulunan annelerin bebeklerinde boy gelişmesi ve immun cevapta azalmalar, laktasyon veya hamilelik süresince PCB ile kirlenmiş, yanlış yağ veya balık tüketen annelerin bebeklerinde anlama ve idrak etme yeteneği veya motor fonksiyonlarında azalma gözlenmiştir (49).

SONUÇ

Dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşiklerin kaynakları oldukça fazladır. İnsanların ve diğer canlıların bu bileşiklere maruz kalması kaçınılmazdır. Bu bileşiklerin biyolojik ve toksikolojik etkileri deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur. İnsanlar yönünden, laboratuvar hayvanlarından elde edilen toksikolojik etkilerine yönelik veriler çoğu zaman insanlarda şekillenen belirtilere benzerlik göstermektedir. Ancak, tür farklılıkları nedeniyle hayvanlarda şekillenen bazı etkilerin (örneğin, kanserojenik etkinlik gibi) insanlarda da görüldüğüne dair bilimsel kanıtlar yetersizdir. İnsanlar bu tür bileşiklere normalde kronik olarak maruz kalmaktadırlar. Bununla beraber, mesleki veya kazara olgularda yüksek düzeyde maruz kalmaları da söz konusudur.

Dioksin ve benzeri etkinlik gösteren bileşikler canlı yapıdaki pek çok sistemi etkileyebilecek düzeyde etkilere sahiptirler. Ancak, analizlerinin pahalı ve uzun süre gerektirmesi nedeniyle canlıların maruz kalabilecekleri kaynaklarda geniş boyutta ve sürekli tarama yapılamamaktadır. Bu bileşiklerden korunmanın en iyi yolu kaynakların iyi bilinip gerekli önlemlerin alınmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Feil VJ, Ellis RL. The USDA perspective on dioxin concentrations in dairy and beef. J Anim Sci 1998; 76: 152-159.
2. Fries GF. A review of the significance of animal food products as potential pathways of human exposures to dioxins. J Anim Sci 1995; 73: 1639-1650.
3. Rowlands JC, Gustafsson JA. Aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. Crit Rev Toxicol 1997; 27: 108-134.

4. Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. The human health effects of DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 1997; 18: 211-244.
5. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24: 87-149.
6. Roeder RA, Garber MJ, Schelling GT. Assesment of dioxins in foods from animal origins. *J Anim Sci* 1998; 76: 142-151.
7. De Waal EJ, Schuurman HJ, Van Loveren H, Vos JG. Differential effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, bis (tri-n-butyltin) oxide and cyclosporine on thymus histophysiology. *Crit Rev Toxicol* 1997; 27: 381-430.
8. Safe S. Limitations of the toxic equivalency factor approach for risk assessment of TCDD and Related compounds. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997/98; 17: 285-304.
9. Saracci R, Kogevinas M, Bertazz PA, et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 1991; 338: 1027-1032.
10. Zeyneloğlu HB, Arici A, Olive DL. Environmental toxins and endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 307-329.
11. Courtney DK, Gaylor DW, Hogon MD, Falk HL, Bates RR, Mitchell I. Teratogenic evaluation of 2,4,5-T. *Science* 1970; 1968: 864-866.
12. Sparschu GL, Donn FL, Rowe VK. Study of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Food Cosmet Toxicol* 1971; 9: 405-412.
13. Watanabe S, Kitamura K, Nagahashi M. Effects of dioxins on human health: a review. *J Epidemiol* 1999; 9: 1-13.
14. Neumann HG. Toxic equivalance factors, problems and limitations. *Food Chemical Toxicol* 1996; 34: 1045-1051.
15. Grassman JA, Masten SA, Walker NJ, Lucier GW. Animal models of human response to perspect. *Environ Health Perspect* 1998; 2: 761-775.
16. Mukerjee D. Health impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins: a critical review. *J Air Waste Manag Assoc* 1998; 48: 157-165.
17. Ramons L, Enjamat E, Hernandez LM, Alonro L, Rivera J, Gonzalez Mj. Levels of PCDDs and PCDFs in farm cows milk located near potential contaminant sources in Asturias (Spain). Comprasion with levels found in central rural farms and commerical pasteurized cows milks. *Chemosphere* 1997; 35: 2167-2179.
18. Dyke PH, Foan C, Wenborn M, Coleman PJ. A review of dioxin releases to land and water in the UK. *Sci Total Environ* 1997; 207: 119-131.
19. Fielder H. Sources of PCDD/PCDF and impact on the environment. *Chemosphere* 1996; 32: 55-64.
20. Fries GF, Paustenbach DJ. Evaluation of potential transmission of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin contaminated incinerator emissions to humans via foods. *J Toxicol Environ Health* 1990; 29: 1-43.
21. Stevens JB, Gerbec EN. Dioxin in agricultural food chain. *Risk Anal* 1988; 8: 329-335.
22. Schecter A, Li L. Dioxins, dibenzofurans, dioxin-like PCBs and DDE in US fast food, 1995. *Chemosphere* 1997; 34: 1449-1457.
23. Schlatter C. Chlorinated dibenzo-p-dioxins and -furans: problems in analysis of biomarkers. *Clin Chem* 1994; 40: 1405-1408.
24. Eduljee GH, Gair AJ. Validation of a methodology for modelling PCDD and PCDF intake via the food chain. *Sci Total Environ* 1996; 187: 211-229.
25. Svensson BG, Nilsson A, Hansson M, Rappe C, Akesson B, Skerfving S. Exposure to dioxins and dibenzofurans through the consumption of fish. *N Engl J Med* 1991; 324: 8-12.
26. Schaler F, Schmid P, Schlatter C. The transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins from soil into eggs of foraging chicken. *Chemosphere* 1997; 34: 711-718.
27. Gasiewicz TA. Dioxins and the Ah reseptor: Probes to uncover processes in neuroendocrine development. *Neurotoxicology* 1997; 18: 393-413.
28. Poland A. Reflections on risk assesment of receptor acting xenobiotics. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 26: 41-43.

29. Pratt WB, Toff DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 1997; 18: 306-360.
30. Safe S, Krishnan V. Chlorinated Hydrocarbons: estrogens and antiestrogens. *Toxicol Lett* 1995; 82-83: 731-736.
31. Tilson HA, Kodavanti PR. The neurotoxicity of polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology* 1998; 19: 517-525.
32. Whitlock MJ. Mechanistic aspects of dioxin action. *Chem Res Toxicol* 1993; 6: 754-763.
33. Okey AB, Riddick DS, Harper PA. The Ah receptor: mediator of the toxicity 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. *Toxicology Letters* 1994; 70: 1-22.
34. Fernandez-Salguero P, Pineau T, Hilbert DM, et al. Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah reseptor. *Science* 1995; 268: 722-726.
35. Eadon G, Kominsky L, Silkworth J, et al. Calculation of 2,3,7,8-TCDD equivalent concentrations of complex environmental contaminant mixtures. *Environ Health Perspect* 1986; 70: 221-227.
36. Harris M, Zacharewski, T Safe S. Comparative potencies of Araclors 1232, 1242, 1248, 1254 and 1260 in male Wistar rats assessment of toxic equivalency factor (TEF) approach for polychlorinated biphenyls (PCBs). *Fund Appl Toxicol* 1993; 20: 456-463.
37. Safe SH. Development validation and problems with the toxic equivalency factor approach for risk assessment of dioxins and related compounds. *J Anim Sci* 1998; 76: 134-141.
38. Nishimoto M, Yanagida GK, Stein JE, Baird WM, Varanasi U. The metabolism of benzo(a)pyrene by English Sole (*Parophrys vetulus*): comparison between isolated hepatocytes in vitro and liver in vivo. *Xenobiotica* 1992; 22: 949-961.
39. USEPA: Scientific Advisory Board: Re-evaluating dioxin. Scienci Advisory Board's review of EPA's reassessment of dioxin and dioxin-like compounds. Washington, DC; US Environment Printing Office 1995; Report No: EPA-SAB-EC-95-021.
40. Geyer HJ, Schramm KW, Scheunert I, et al. Coniderations on genetic and environmental factors that contribute to resistance or sensitivity of mammals including humans to toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds part 1. Genetic factors affecting the toxicity of TCDD. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997; 36: 213-230.
41. Neubert D. Reflections on the assesment of the toxicity of "dioxins" for humans, using data from experimental and epidemiological studies. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997/1998; 17: 157- 215.
42. Birnbaum LS. Developmental effects of dioxins. *Environ Health Perspect* 1985; 7: 89-94.
43. Janz DM, Bellward GD. In Ovo 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure in three avian species. 1. Effects on thyroid hormones and growth during the perinatal period. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 139: 281-291.
44. Albright DF, Goldstein RA. Airbone pollutants and the immune system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 232-238.
45. Vos JG, De Heer C, Van Loveren H. Immunotoxic effects of TCDD and toxic equivalency factors. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1997; 17: 275-284.
46. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 212-218.
47. Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Seminers in Oncology* 1997; 24: 504-514.
48. WHO: Regional Office for Europe. Consultation on tolerable daily intake from food of PCDDs and PCDFs. Copenhagen: WHO, 1991; 5pp.
49. Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan,WJ. Cognitive development of Yu-Cheng (oil disease) children prenatally exposed to head-degraded PCBs. *JAMA* 1992; 268: 3213-3218.

YAVUZ, ÖZDEMİR. İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞI ÜZERİNE DİOKSİNLERİN ETKİLERİ