

DİOKSİN VE DİOKSİN BENZERİ KİMYASALLARIN TOKSİK ETKİLERİ

TOXIC EFFECTS OF DIOXIN AND DIOXIN-LIKE CHEMICALS

Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI¹ Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI² Tünay KONTAŞ AŞKAR³

¹Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Balıkesir; ³Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, Çankırı

Yazışma Adresi:

Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Çömlekçi Kampüsü, Bigadiç Yolu, 25.km
10145 Balıkesir
E posta: egehismi@hotmail.com

Kabul Tarihi: 31 Ocak 2012

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi
ISSN: 2146-9601

bsbd@balikesir.edu.tr
www.bau-sbdergisi.com

ÖZET

Dioksin, organik klorlu (OK) bileşikler olarak bilinen, yüzlerce klorlu kimyasalın üretimi sırasında “ara” veya “yan ürün” olarak şekillenir. Çevrede son derece kalıcı özellikte olması nedeniyle hava, su ve toprağı önemli derecede kirleten bir işlem artığıdır. Canlılar, dioksinlere besin, su, solunum ve temas yolu ile maruz kalmaktadır. Fakat yağ dokuda birikme eğilimi gösteren dioksine uzun süre maruz kalınması, önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu nedenle, çevre ve gıda örneklerinde, dioksin ve benzeri kimyasalların varlıklarının ve düzeylerinin belirlenmesi, canlı sağlığının korunması ve çevre kirliliğinin önlenmesinde çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Dioksin, dioksin ve benzeri kimyasallar, TCDD, toksikoloji

SUMMARY

Dioxin is formed as “intermediate” or “by-product” during the production of hundreds of chlorinated chemicals known as organochlorine (OC) compounds. It is processing waste as well as strong air, water and soil pollutants due to its highly persistent property in environment. All living beings exposed to dioxins via food, water, inspiration and direct contact. However, the long-term exposure to dioxin that tends to accumulate in fatty tissues cause important health problems. Therefore, it is vital to determine the presence and levels of dioxin and dioxin-like chemicals in environmental and food samples for protecting health of living beings and preventing environmental pollution.

Keywords: Dioxin, dioxin and dioxin-like chemicals, TCDD, toxicology

Dioksinin Tanımı

Dioksinler, özellikleri ve toksisiteleri birbirleriyle ilişkili olan geniş bir kimyasal madde grubudur. Yetmişbeş farklı dioksin olmasına rağmen, en zehirli olanı 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)'dir. Dioksin, üretilmez veya endüstride ve diğer üretim dallarında kullanılmaz. Dioksin, 2 şekilde oluşur: i) Klor veya brom içeren endüstriyel boyutlu üretimlerde kimyasal bir kontaminant olarak, ii) Klor varlığında, organik bir maddenin yanması sonucu (Bazı metal bileşikleri, klor kullanılan endüstriyel işlemler de dioksin şekillenmesini artırır) ^{1,2}.

Başlıca 4 ana endüstriyel etkinlik, dioksinin meydana gelmesinde rol oynar: Yakım birimlerinde, yakılma olayı sonucu oluşan dioksin miktarı, yakılan atıktaki klor miktarına bağlıdır. Etkin klorun, kağıt hamurunun beyazlatılmasında kullanılması nedeniyle, kağıt sanayii de ikinci önemli dioksin kaynağını oluşturur. Üçüncü dioksin kaynağı ise; PVC, klorlu çözeltiler, boyalı çıkartmalar ve pestisidler gibi, klor içeren ticari ürünlerin kimyasal olarak üretilmesidir. Dördüncü kaynak ise; metal ayırım yerleri,

rafineriler, çimento fırınları gibi endüstriyel yapılardır ^{3,4}. Yapısal yönden, bazı kimyasal maddeler, dioksine benzer ve “dioksin benzeri” davranış ve zehirlilik gösterirler. Bu kimyasallar arasında; klorodibenzofuranlar (poliklorodibenzofuranlar, PCDF veya furanlar), poliklorlu difeniller (PCB) ve naftalenler sayılabilir. Bromlu maddeler de (klor ile bromun yer değiştirdiği benzer kimyasallar) dioksin benzeri zehirli etkiye sahip olabilirler. Yüzotuzbeş farklı furan ve 209 farklı PCB bileşiği vardır. Tüm dioksinler, furanlar ve PCB'ler, aynı derecede zehirli değildirler. Yetmişbeşdioksinde sadece 7'si, yüksek derecede zehirlidir ve 135 furandan sadece 10'u ve 209 PCB'den de 11'i (Tablo 1) dioksin benzeri zehirliliğe sahiptirler. Dioksin kelimesi kullanıldığında, genellikle bu 28 çeşit maddenin ortak etkinliği kastedilmektedir. Bu 28 madde, vücutta benzer mekanizmalarla, benzer toksik etkiler oluştururlar. Hepsisi “Ah reseptörü” olarak bilinen hücresel makromoleküllere bağlanırlar. Bu kimyasalların toksik etkisinde anahtar faktör; kimyasal madde molekülünün, Ah reseptörüne olan uyumudur. Ah reseptörüne sıkıca bağlanan kimyasallar, gevşek

bağlananlara göre daha zehirlidirler. TCDD, Ah reseptörü ile sıkıca bağlanabilen ve dolayısıyla da en zehirli olan dioksin çeşididir. TCDD gibi aynı boyut ve biçime sahip kimyasallar, Ah reseptörüne aynı biçimde bağlanarak, ona yakın bir etki oluştururlar. Yapı olarak farklı boyut ve biçimde olan kimyasallar, uygun şekilde bağlanamazlar. Bu nedenle toksisiteleri düşüktür ya da yoktur^{2,5,6}.

Tablo 1. Dioksin-benzeri PCB'ler (poliklorlubifeniller)⁵

| | |
|-----------------------|----------------------------|
| 3,3',4,4'-tetra PCB | 3,3',4,4',5,5'-hekza PCB |
| 3,4,4',5-tetra PCB | 2,3,3',4,4',5,5'-hepta PCB |
| 2,3,3',4,4'-penta PCB | 2,3,3',4,4',5'-hekza PCB |
| 2,3,4,4',5-penta PCB | 2,3',4,4',5,5'-hekza PCB |
| 2,3',4,4',5-penta PCB | 2,3,3',4,4',5-hekza PCB |
| 3,3',4,4',5-penta PCB | |

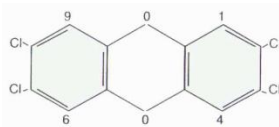
Dioksin ve Dioksin-Benzeri Maddelerin Fiziksel Özellikleri

Dioksinler, furanlar ve PCB'lerin ortak fiziksel özellikleri, onların çevrede nasıl bulunabileceğini tanımlar. Örneğin; dioksin ve dioksin-benzeri maddeler, suda çok fazla çözünmezler ve düşük buhar basıncına sahiptirler. Dolayısıyla çok kolay bir şekilde, gaz haline geçebilirler. Vücutta ise, idrarla atılmadan önce, vücutta yağında çözünürler. Dioksin ve benzeri kimyasalların bu özelliği, onların besin zincirinde birikeceği anlamına gelmektedir. Çevre koşullarına dayanıklı olmaları ve yüksek yağ/su dağılım katsayısına sahip olmaları nedeniyle, maruz kalan canlıda, gittikçe artan derişimlerde birikebilirler. Ayrıca çeşitli ekosistemlerdeki besin zincirine girerek, gelişmiş canlılara doğru, daha yüksek boyutlarda da birikim gösterebilirler^{5,7}.

Dioksin ve Dioksin-Benzeri Maddelerin Kimyasal Yapısı

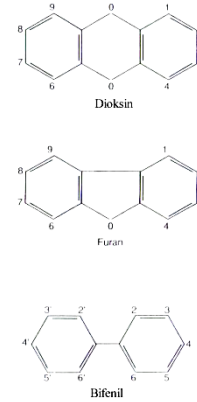
Dioksin ve dioksin benzeri kimyasallar; 2 benzen halkasının, 3 farklı şekilde birleşmesi ile oluşurlar (Şekil 1). Eğer 2 benzen halkası, 2 oksijen köprüsü aracılığı ile 6'lı halka oluşturacak şekilde bağlanırlarsa, dibenzodioksin ailesine ait olurlar. Eğer bir oksijen içeren 5.halka tarafından bağlanırlarsa, furanlar (dibenzofuran) olarak tanımlanırlar. Eğer 2 benzen halkası, bir bağ aracılığı ile doğrudan birbirine bağlanırlarsa, PCB'lerin temel taşı olan "bifeniller" oluşur. Dioksinler ve furanlar, yapılarında 3 halkaya sahipken, bifeniller ise, sadece 2 halka taşır (Şekil 2).

Şekil 1. 2, 3, 7, 8-TCDD Diyagramı



Yapılarında klor varlığına gelince; halkadaki her bir hidrojen atomu, uzaklaştırılabilir ve klor atomu ile yer değiştirebilir (Şekil 2).

Şekil 2. Dioksin, Furan ve Bifenil Diyagramları



Dioksinin Toksik Eşdeğerliliği

Besin, su veya toprak; dioksin, furanlar ve PCB'lerin çok farklı şekillerini içerebilir. Belirtilen maddelerden bazılarının, diğerlerinden daha zehirli olması nedeniyle, örnek içinde bulunan tüm dioksin benzeri maddelerin zehirliliğini değerlendirebilmek için uygun bir ölçütün olması gerekmektedir. Örnek üzerinde yapılan testler, bulunan tüm dioksin ve dioksin benzeri maddelerin ortak etkilerinden çok, sadece bir tek dioksin çeşidinden ileri gelen sakıncayı yansıtmaktadır. Seçilen örneğin toplam zehir eşdeğerliliğini tanımlayabilmek için EPA (Çevre Koruma Ajansı), 2 aşamalı bir metod geliştirmiştir: Birinci aşamada; kullanılan bir eşitlikle, bütün dioksin türevlerinin ortak zehirli etkileri, bir birime çevrilmektedir. İkinci aşamada da; aynı örnekteki benzeri zehirli maddelerin ortak zehirli etkileri, toplam zehir eşdeğerliliğini ifade etmek üzere toplanır.

TEQ = Toksik Ekvivalent (Toxic Equivalent)

TEF = Toksik Eşdeğerlilik Faktörü (Toxic Equivalency Factor)

1) TEQ = [Dioksin derişimi] × [Zehirlilik faktörü]

2) Toplam TEQ = Örnekteki tüm zehirli TEQ'ların toplamı

Belirtilen eşitliklerin 1.aşaması için kullanılan formülde, dioksinin en zehirli şekli olan 2,3,7,8-TCDD'nin zehir eşdeğerliliği faktörü (TEF) 1 olarak tespit edilmiştir. Zehirli 17 çeşit dioksin veya furan bileşiklerinin her birinin "zehirlilik faktörü" ise, TCDD'ye göre rölaf (göreceli) zehirlilikleri gözönünde bulundurularak saptanmıştır (PCB'ler için zehirlilik faktörleri, henüz tespit edilmemiştir). Her bir dioksin ve furan için zehirlilik faktörü, Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Dioksinler ve furanlar için Toksik Eşdeğerlilik Faktörleri (TEF)

| Kimyasal | TEF |
|--------------------------------------|-------|
| 2,3,7,8-tetra klorodibenzodioxin | 1.0 |
| 2,3,7,8-penta klorodibenzodioxin | 0.5 |
| 2,3,4,7,8-penta klorodibenzofuran | 0.5 |
| 2,3,7,8-tetra klorodibenzofuran | 0.1 |
| 2,3,7,8-hekza klorodibenzodioxin (3) | 0.1 |
| 2,3,7,8-hekza klorodibenzofuran (4) | 0.1 |
| 1,2,3,7,8-penta klorodibenzofuran | 0.05 |
| 2,3,7,8-hepta klorodibenzodioxin | 0.01 |
| 2,3,7,8-hepta klorodibenzofuran (2) | 0.01 |
| Okta klorodibenzodioxin | 0.001 |
| Okta klorodibenzofuran | 0.001 |

Parantez içindeki sayılar, dioksin ve furanın, bu gruptaki farklı formlarının sayısını belirtir⁵.

Dioksin veya dioksin-benzeri kimyasalın zehirliliğini tanımlamada en önemli etken, o kimyasalın biçimi ve boyutudur. Boyut ve biçim, makromoleküldeki klorların sayısı ve konumları ile en önemlisi de, dioksin molekülünde 2,3,7 ve 8 konumlarında klorların olup olmadığı ile ilişkilidir. Dioksinler ve furanlar, klor atomları benzer şekilde yerleştiğinde, genellikle, benzer zehirliliğe sahiptirler^{2,5}.

Dioksin ve Dioksin-Benzeri Maddelerin Çevresel Hareketleri

Çevreye yayılan dioksinin büyük çoğunluğu, öncelikle havaya geçmektedir. Tıbbi atık yakım üniteleri -öncelikle hastaneler ve laboratuvarlardaki küçük atık yakım üniteleri- ve genellikle şehire ait atıkları yakan üniteler, esaslı bir şekilde bu duruma katkıda bulunurlar. Dioksin havada, buhar (gaz) veya buhar basıncına bağlı olarak partiküllere bağlı şekilde bulunabilir. Genellikle küçük partiküllere bağlanarak, havada uzun süre kalırlar. Çünkü partikül, dioksini güneşten korur ve ayrıca partikülün kendisi, ışınal parçalanmayı inhibe eden kimyasalları içerir. Bu şekilde uzun mesafelere taşınmaları da mümkündür. Bu durum, dioksinin yeryüzünde niçin her yerde bulunabildiğini açıklar. Sonuç olarak, hava kaynaklı dioksin, yağmur ile uzaklaştırılır (ıslak depozisyon) veya yavaş sedimentasyonla yeryüzüne döner (kuru depozisyon).

Dioksinin toprağa atılımı, çoğunlukla atık yerlerinde bulunan ve tarım alanlarına da dağılmış olan atık su, kanalizasyon çamuru şeklindedir ve dioksinin bu atık alanlarından hareketi, önemli bir sağlık riski teşkil etmektedir. Suda çözünmeyen dioksinler, toprakta çok uzun süre kalırlar ve suda çözünmedikleri için yeraltı sularına da karışmazlar. Toprakta bulunan dioksinin yarı

ömürü, 25-100 yıldır. Toprak katmanına yansıyan dioksinin ilk 3 mm.'lik derinliğe değin bulunanları, güneş ışığının etkisi ile parçalanmasına karşın, daha derinde olanlar etkilenmez⁵.

Göller, nehirler ve okyanusların dibindeki sedimentler, dioksin için diğer bir önemli depolanma ortamı konumundadır. Dioksin, havadan yağmur ile erozyon veya kağıt endüstrisinde, klorun beyazlatıcı olarak kullanılması sonucunda, su sistemlerine geçebilir. Ayrıca lağım arıtma üniteleri, kimyasal üreticileri ve metal rafinerileri de önemli boyutlarda, suya dioksin verirler⁴. Suya geçen dioksin, toplam dioksin kirliliğinin % 1'ini oluşturmasına rağmen, insan sağlığı için son derece önemlidir. Çünkü dioksin, su ortamındaki besin zincirinde birikerek, yediğimiz balıklarda sakıncalı boyutlara ulaşabilmektedir. Dioksinler, sudan kolaylıkla buharlaşmadığı ve organik çözücüler olmadıkça, sudaki ışınla parçalanmaları da yavaş olduğu için tıpkı toprakta olduğu gibi, su ortamında da uzun süre kalabilirler. Sudaki partiküllere ve organik maddelere bağlanan dioksin, sonuçta dibe çöker. Bu durumdaki dioksin, sedimentlerin hareketleriyle daha geniş ortamlara yayılır. Suda bulunan dioksinin en büyük kaynağı, kağıt endüstrisinde ortaya çıkan atık sulardır⁸.

Dioksinin Toksikokinetiği

Dioksin ve dioksin-benzeri maddeler, çevrede son derece kalıcıdır. Çoğu insan, dioksine besinler aracılığı ile maruz kalır. Besin zinciri ile insan vücuduna giren dioksin, son derece dayanıklı ve uzun bir yarı ömre sahip olmasından dolayı, vücutta birikir. Dioksin kaynağının yakınında bulunan bir çiftlikte üretilen et, süt ve diğer yiyecekleri sürekli tüketme durumunda olan insanlarda, sakıncalı boyutlarda maruziyet riski söz konusu olabilir. Fazla miktarda tatlı su ve deniz balıkları tüketen insanlar da, bir diğer yüksek miktarda dioksine maruz kalan gruptur⁸⁻¹³.

EPA tarafından, hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, insanlarda zararlı olabilecek en düşük vücut dioksin yükü, 14 ng/kg olarak belirlenmiştir. Dioksin alımı, belirtilen düzeylerden ne kadar yüksekse, kanser riski de o kadar fazladır¹⁴. Tablo 3'de görüldüğü üzere, farklı türler, dioksine karşı çok farklı şekilde yanıt verirler ve insanlar, en az duyarlı olanlardan biridir.

Dioksin, vücuda hangi yolla girerse girsün, kan dolaşımına geçer ama sadece çok kısa bir süre dolaşımda kalır. Çünkü dioksin, suda çok iyi çözünmez ama yağlı ortamlarda çok iyi çözünür. Ayrıca karaciğerdeki proteinlere de sıkıca bağlanması nedeniyle dioksin, yağ doku ve karaciğerde de birikerek, dokularda yıllarca kalabilir. Vücut yağı fazla olan insanlar, daha çok dioksin depo ederler. Dioksinin insanlardaki yarı ömrü, EPA'ya göre, 7-14 yıl arasındadır¹⁵.

Tablo 3. Sağlık sorunlarına neden olan dioksin düzeyleri⁵.

| Vücut yükü (ng/kg) | Tür | Sağlığa Etkisi |
|--------------------|--------|----------------------------------|
| 7 | Fare | Viruslara karşı artan duyarlılık |
| 7 | Maymun | İmmun cevabın değişmesi |
| 14 | İnsan | Glukoz toleransının değişmesi |
| 14 | İnsan | Testis boyutlarının küçülmesi |
| 19 | Maymun | Öğrenme güçlüğü |
| 54 | Maymun | Endometritis |
| 64 | Sıçan | Sperm sayısının azalması |
| 83 | İnsan | Testosteron düşüşü |

Dioksin, insan vücudunda, başlıca karaciğerde metabolize edilerek, suda çözünen metabolitlere çevrildikten sonra idrarla atılır. Dioksin gibi kimyasalları yıkımlama süreci, hem insan, hem de hayvanlarda çok yavaş gerçekleşir. Bu durumda, çok düşük dozlarda ve tekrarlanarak alınan dioksin, kolayca ve sakıncalı boyutlarda vücutta birikebilir. Laktasyon, vücuttan dioksin atılmasını hızlandıran birkaç önemli olaydan birisidir; ama bu durumda da, bebeğin bu zehirli kimyasala maruz kalması ile olumsuz bir etki söz konusudur^{16,17}. Emzirme süresince, anne sütünün yağında bulunan dioksin, anneden çocuğa geçmekte, hatta çocuklar vücutlarında, annelerinden daha yüksek derişimlerde dioksin bulundurabilmektedir^{18,19}.

Dioksinin Biyolojik Etki Mekanizması

Dioksin, vücutta başlıca genetik yapılarla etkileşime girerek, zararlı etkilerini gösterir. Herhangi bir bireyde, vücuttaki yaklaşık her bir hücre, aynı genetik bilgiyi içerir. Bu bilgi, hücre çekirdeğindeki DNA iplikçiklerinde, yani kromozomlarda bulunur. İnsanlardaki kromozomlar, 100.000'den fazla gen bulundururlar.

Hücre genlerinin çoğunun, kapalı ve durağan sayıda tutulması gerekmektedir. Dioksin, genlerin ne zaman durup başlayacağını düzenleyen, bu hücrenel sürece karışır. Dioksinin bu duruma tam olarak nasıl karıştığı ise, daha açıklık kazanmamıştır. Dioksin varlığında, gen işlevleri bloke edilir veya tıpkı kanserde olduğu gibi, anormal yanıtlar süreklilik kazanır⁵.

Dioksin Analiz Yöntemleri

PCB'ler, genellikle çok sayıda bileşiğin ve türevin karışımından oluştuğu için, çevrede ve biyolojik ortamda bulunan kalıntıları da aynı özelliği gösterir. Bu nedenle, PCB kalıntı analizlerinde, etkili bir ayırım sağlayan ve nicel ölçüme imkan veren yöntemler tercih edilmektedir. Analiz seçeneklerinin başında "kromatografik yöntemler" gelmektedir. Bu grup bileşiklerin kromatografik özellikleri, başta DDT (diklorodifeniltrikloreten) grubu olmak üzere, OK'lu pestisidlere çok benzer. Hekzan, petrol eteri ve metilen klorür gibi çözücüler kullanılarak, pestisidlerle birlikte, biyolojik örneklerden karışımlar

halinde ekstrakte edilirler. Kromatografik yöntemlerde, yeterli sayıda referans standartları kullanıldığında, genellikle karışma (interferans) sorunu ile karşılaşmaz²⁰. PCB çeşitlerinin biyolojik ortamdan ekstrakte edilmesine, kimliklerinin saptanmasına ve diğer pestisid kalıntılarında ayırt edilmesine yarayan başka yöntemler de vardır: İnce tabaka (İTK) ve ters yön kağıt kromatografi yöntemleri kullanılarak, OK'lu pestisidlerle PCB'lerin, ancak bölümsel bir ayırımı sağlanabilir.

PCB kalıntı analizlerinde doğrulama testleri, genellikle gaz kromatografi/kütle spektrofotometri (GC/MS) kombine yöntemi ile yapılmaktadır. Analizlerde çok sayıda bileşiğin ayırımı ve tanımlanması için çok sayıda referans standartların kullanılması durumu olduğundan, bu yöntem kombinasyonu ile yeterli duyarlılıkta miktar ölçümü yapılamamaktadır. Yüksek çözülüm sağlayan, kapiller kolonla donatılmış gaz kromatografik yöntemlerle yapılan analizler uygundur.

Sonuç

Klorun karıştığı çok sayıda karmaşık reaksiyonlardan "dioksin" oluşur. Paratyon veya nitrofenol gibi pestisidlerin bazı son ürünlerinde de dioksin bulunmaktadır. Dioksin, çevrede kalıcı özellik göstermektedir. İnsanlar ve hayvanlar, başlıca günlük besinleri aracılığıyla dioksine maruz kalırlar. Koyun, inek veya tavuk gibi besin değeri olan hayvanlar tarafından, yemlerle birlikte kirlilik halinde alınan dioksinler, hayvanların yağ dokusunda birikirler. Aynı durum, dioksinle bulaşmış sulara yaşayan balıklarda da ortaya çıkar. Bu durumdaki hayvanları tüketen insanlarda, dioksin birikimi, sakıncalı boyutlara değin ulaşabilir. Uzun süre dioksin ve benzeri kimyasallara maruz kalınması, canlılarda önemli sağlık problemlerine sebep olabilir. Bu nedenle, çevre ve gıda örneklerinde dioksin ve benzeri kimyasalların varlıklarının ve düzeylerinin belirlenmesi, canlı sağlığının korunması ve çevre kirliliğinin önlenmesinde oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR:

1. Hoover RN. Dioxin dilemmas. *J.Natl.Cancer Inst.*, 1999; 91 (9): 745-46.
2. Hu K, Bunce NJ. Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related dioxin-like compounds. *J.Toxicol.Environ.Health B. Crit.Rev.*, 1999; 2 (2): 183-210.
3. Bröker G, Bruckmann P, Gliwa H. Study of dioxin sources in North Rhine-Westphalia. *Chemosphere*, 1999; 38 (8): 1913-24.
4. NCASI. Summary of data reflective of pulp and paper industry progress in reducing the TCDD/TCDF content of effluent, pulps and waste-water sludges. National Council of Paper Industry for Air and Stream Improvement, New York, NY, June (1993).
5. Gibbs LM and the Citizens Clearing house for Hazardous Waste: Dying from Dioxin. A citizen's guide to reclaiming our health and rebuilding democracy. South End Press, Boston, MA (1995).

6. Chopra M, Schrenk D. Dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor signaling, and apoptosis-persistent pollutants affect programmed cell death. *Crit.Rev.Toxicol.* 2011; 41(4): 292-320.
7. Kaya S: Herbisidler, "Kaya S. ve ark. (eds): Veteriner hekimliğinde Toksikoloji, 1.baskı" kitabında s.272, Medisan Yayınevi, Ankara (1998).
8. HWN. New evidence that all landfills leak. Rachel's Hazardous Waste News # 316, December 16. Available from Environmental Research Foundation, P.O Box 5036, Annapolis, MD 22403-7036, 410 / 263-1584 (1992).
9. Freeman RA, Hileman FD, Noble RW, Schroy J.M.:Experiments on themobility of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin at Times Beach. In: Solving hazardous waste problems, Exner JH (ed): ACS Symposium Series, No.338 (1987).
10. Watanabe S, Kitamura K, Nagahashi M. Effects of dioxins on human health: A review. *J.Epidemiol.* 1999; 9 (1): 1-13.
11. Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Nagayama J, Nagata, T. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: Correlations of levels in human tissues and in blood. *Chemosphere*, 1999a; 38 (12): 2767-74.
12. Jacob CJ, Lok C, Morley K, Powell DA. Government management of two media-facilitated crises involving dioxin contamination of food. *Public Underst Sci.* 2011; 20(2): 261-9.
13. Hites RA. Dioxins: an overview and history. *Environ Sci Technol.* 2011; 45(1): 16-20.
14. Boffetta P, Mundt KA, Adami HO, Cole P, Mandel JS. TCDD and cancer: a critical review of epidemiologic studies. *Crit.Rev.Toxicol.* 2011; 41(7): 622-36.
15. Pirkle JL, Wolfe WH, Patterson DG. et al. Estimates of the half-life of 2, 3, 7, 8-TCDD in Vietnam veterans of Operation Ranch Hand. *J.Toxicol.Environ.Health*, 1989; 27: 165-171.
16. Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Takenaka S, Nagayama, J. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds in breast milk of Japanese primiparas and multiparas. *Chemosphere*, 1999b; 38 (11): 2461-66.
17. Schumacher M, Domingo JL, Llobet JM, Kiviranta H, Vartiainen T. PCDD/F concentrations in milk of non occupationally exposed women living in Southern Catalonia, Spain. *Chemosphere*, 1999; 38 (5): 995-1004.
18. Bowman RE, Schantz SL, Weerasinghe NCA, Gross ML Barsotti DA. Chronic dietary intake of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at 5 or 25 parts per trillion in the monkey: TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity. *Chemosphere*, 1989; 18 (1-6): 243-52.
19. Ulaszewska MM, Zuccato E, Davoli E. PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in human milk and estimation of infants' daily intake: A review. *Chemosphere*, 2011; 83(6), 774-82.
20. Şanlı Y. Poliklorobifenillerle oluşan çevre ve besin kirlenmesi. Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Dergisi, Cilt: VII, No. 1-2, ayrı basım (1982).