

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**POLİKLORLANMIŞ DİOKSİN/FURAN VE DİOKSİN BENZERİ
PCB'LERİN İNSAN ADİPOZ DOKU VE ANNE SÜTÜNDEKİ
DÜZEYLERİNİN BELİRLENİP ERKEK İNFERTİLİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

MENEKŞE KESKİ DÖNMEZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İsmet ÇOK

ANKARA
Ekim 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**POLİKLORLANMIŞ DİOKSİN/FURAN VE DİOKSİN BENZERİ
PCB'LERİN İNSAN ADİPOZ DOKU VE ANNE SÜTÜNDEKİ
DÜZEYLERİNİN BELİRLENİP ERKEK İNFERTİLİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

MENEKŞE KESKİ DÖNMEZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İsmet ÇOK

ANKARA
Ekim 2009

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 6/10/2009

**Prof. Dr. İsmet ÇOK
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA
Gazi Üniversitesi**



**Prof. Dr. Nurhayat BARLAS
Hacettepe Üniversitesi**



**Prof. Dr. Yalçın DUYDU
Ankara Üniversitesi**



**Prof. Dr. Ahmet AYDIN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi**



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
Şekiller	V
Resimler	VII
Tablolar	VIII
Semboller, Kısaltmalar	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Poliklorlu dibenzo-p-dioksinler, Poliklorlu dibenzo furanlar	7
2.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	7
2.1.2. Maruziyet Bilgileri	14
2.1.2.1. İnsanların PCDD ve PCDF'lere Maruz Kalmasına Yol Açan Önemli Olaylar ve Endüstriyel Kazalar	17
2.1.3. PCDD ve PCDF'lerin Toksik Etkileri	24
2.1.3.1 Akut Toksisite	24
2.1.3.2. Kronik Toksik Etkiler	30
2.1.3.2.1. Karsinogenezis	32
2.1.3.2.2. Üreme Sistemi ve İnfertilite Üzerine Etkiler	36
2.1.3.2.3. İmmün Sistem Toksisitesi	43
2.1.4. Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ve Dioksin arasındaki ilişki	44
2.1.5. TEF: Toksik Eşdeğerlik Faktörü (TEF) ve Toksik Eşdeğerliği (TEQ)	51
2.1.6. PCDD ve PCDF'lere Maruziyet İçin Limit Değerler:	55
2.1.7. Yurdumuzda ve Çeşitli Ülkelerde Yapılan Dioksin Furanların Biyozileme Çalışmaları	59
2.2. Dioksin Benzeri Poliklorlu bifeniller (PCB)	62
2.2.1. PCB'ler Hakkında Genel Bilgi	62
2.2.2. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	62
2.2.2.1. Dioksin benzeri PCB'lerin Kimyasal Yapısı	64
2.2.3. PCB Bileşiklerinin Kullanım Alanları	65

2.2.4. PCB'lere ve Dioksin Benzeri PCB'lere Maruziyet	67
2.2.5. Dioksin Benzeri PCB'ler ve Toksisitesi	68
2.2.6. Poliklorlanmış Bifenillere Yönelik Yurdumuzda ve Diğer Ülkelerde Yapılan Biyoizleme Çalışmaları	75
3. GEREÇ VE YÖNTEM	78
3.1. Gereç	78
3.1.1. Adipoz Doku Örneklerinin Toplanması	78
3.1.2. Anne Sütü Örneklerinin Toplanması	79
3.1.3. Adipoz Doku Örneklerinde PCDD/F'lerin Analizinde Kullanılan aletler.....	80
3.1.4. Anne Sütü Örneklerinde PCDD/F'lerin Analizinde Kullanılan Aletler	80
3.1.5. Adipoz Doku Örneklerinin Ekstraksiyonunda Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	80
3.1.6. Anne Sütü Örneklerinin Ekstraksiyonunda Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	81
3.2. Yöntem	81
3.2.1. Adipoz Dokunun Analiz Yöntemi.....	81
3.2.1.1. Adipoz Doku Ekstraksiyonu	81
3.2.1.2. Adipoz Doku Örneklerinin PCDD/F Fraksiyonunun Analizi İçin Ekstraksiyon Yöntemi	82
3.2.1.3. Adipoz Doku Örneklerinin PCB Fraksiyonunun Analizi İçin Ekstraksiyon Yöntemi	85
3.2.2. Anne Sütü Örneklerinin Analizleri	87
3.2.3. İzotop Dilüsyon Metodu	92
3.2.4. Adipoz Dokunun HRGC/HRMS ile Analizi	93
3.2.5. Anne Sütünün HRGC/HRMS ile Analizi	94
3.2.6. Kanda FSH, LH ve Testosteron Hormanlarının Düzeylerinin Ölçülmesi.....	101
3.2.7. İstatistik Yöntemler	102
4. BULGULAR.....	103

4.1. Adipoz Doku Örneklerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi	103
4.2. Adipoz Doku Alınan Bireylerin Kanlarında Tespit Edilen FSH, LH ve Serbest Testosteron Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler.....	111
4.3. Anne Sütü Örneklerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi	116
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	134
5.1. Yağ Dokusu Çalışması	134
5.2. Anne Sütü Çalışmaları	143
6. ÖZET	149
7. SUMMARY	151
8. KAYNAKLAR	153
9. TEŞEKKÜR	1855
10. ÖZGEÇMİŞ	1866

Şekiller

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Dioksin ve Furanların Genel Kimyasal Yapısı	10
Şekil2: (a) 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-para-dioksinin, (b) 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo furanın kimyasal yapısı	11
Şekil 3: Testiküler Disgenezis Sendromu	41
Şekil 4: Dioksinin hücre içerisinde etki mekanizması.....	46
Şekil 5: AhR ligantı ve CYP1 enzim etkileşimi	49
Şekil 6: Dioksinin etki mekanizması.....	51
Şekil7: Avrupa ülkelerinde Anne Sütünde WHO-TEQ olarak Dioksin düzeyleri	61
Şekil 8: PCB konjenerlerin kimyasal yapısı.....	63
Şekil 9: Dioksin benzeri PCB'lerin kimyasal yapıları	65
Şekil 10: Dünyada toplam PCB üretiminin yıllara göre dağılımı.....	67
Şekil 11: PCDD/F ve PCB analizleri için örnek hazırlama şeması.....	84
Şekil 12: PCB analizi için örnek hazırlama akış şeması	86
Şekil 13: Antalya iline ait anne sütü örneğinde dioksin konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram, (1) 1,2,3,4-TCDD, (2) 2,3,7,8-TCDD, (3) 1,2,3,7,8-PeCDD, (4) 1,2,3,4,7,8-HxCDD, (5) 1,2,3,6,7,8-HxCDD, (6) 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, (7) OCDD	97
Şekil 14: Antalya iline Ait Anne Sütü Numunesinde furan konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram, (1) 2,3,7,8-TCDF, (2) 1,2,3,7,8-PeCDF, (3) 2,3,4,7,8-PeCDF, (4) 1,2,3,4,7,8-HxCDF, (5) 1,2,3,6,7,8-HxCDF, (6) 2,3,4,6,7,8-HxCDF, (7) 1,2,3,7,8,9-HxCDF, (8) 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, (9) 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, (10) OCDF	98
Şekil 15: Antalya iline Ait Anne Sütü Numunesinde non-orto PCB konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram, (1) PCB #81, (2) PCB #77, (3) PCB #126, (4) PCB #169	99
Şekil 16: Antalya iline Ait Anne Sütü Numunesinde indikatör PCB konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram, (1) PCB #28, (2) PCB #52, (3) PCB #101, (4) PCB #123, (5) PCB #118, (6) PCB #114, (7) PCB	

#153, (8) PCB #105, (9) PCB #138, (10) PCB #167, (11) PCB #156, (12) PCB #157, (13) PCB #180, (14) PCB #189	100
Şekil 17: Fertil ve infertil bireylerden elde edilmiş olan PCDD/F bileşiklerinin düzeylerinin karşılaştırmalı konjener grup profilleri	110
Şekil 18: Fertil ve infertil bireylerden elde edilmiş olan PCB bileşiklerinin düzeylerinin karşılaştırmalı konjener grup profilleri	110
Şekil 19: İndikatör PCB bileşiklerinin Ortalama Konsantrasyonlarının iller arası dağılımı	128
Şekil 20: Non-orto PCB bileşiklerinin Ortalama Konsantrasyonlarının iller arası dağılımı	129
Şekil 21: Mono-orto PCB bileşiklerinin Ortalama Konsantrasyonlarının iller arası dağılımı	129

Resimler

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1: Peace Köyünde (Vietnam Savaşı sırasında agent orange ile en fazla spreyleneş alanlardan biridir) doğmuş kolları olmayan Vietnamlı kız çocuğu	18
Resim 2: 10 Temmuz 1976 İtalya'nın Seveso Kasabasinda meydana gelen patlama	22
Resim 3: Ukrayna Başkanı Viktor Yushchenko'nun zehirlenme öncesi ve zehirlenme sonrası görüntüsü	28
Resim 4: Seveso kazasına maruz kalarak klorakne ve hiperpigmentasyon geliştirmiş İtalyan çocuk (Prof Paolo Mocarelli)	28
Resim 5: Yusho kazası sonucu Klorakne gelişmiş bir kadın örneği	29
Resim 6: Kola renkli hiperpigmentasyon geliştirmiş Yusho bebeği	29
Resim 7: Klorakne ve hiperpigmentasyon geliştirmiş Japon Atık Yakma Tesisi işçisi	30
Resim 8: Süt yağının ekstraksiyonu, (a) ayırma hunisi yardımıyla organik faza yağın alınması, (b) organik fazın filtre kağıdından süzülmesi, (c) süzüntünün çözücüsünün rotary evaporatörde uzaklaştırılması, (d) ekstraksiyon sonucu elde edilen süt yağı	90
Resim 9: Süt yağının temizlenmesi (clean-up), (a) Sandviç kolonunun çözücü ile yıkanması, (b) ve (c) Süt yağının sandviç kolondan geçirilmesi, (d) Karbon kolonun çözücü ile yıkanması, (e) Beherde toplanan süzüntünün alümina kolondan geçirilmesi, (f) Süzüntünün C18 kolondan geçirilmesi.....	91

Tablolar

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1A: PCDD ve PCDF'ler İçin Başlıca Maruziyet Kaynakları	8
Tablo 1: Çeşitli Ülkelerde PCDD ve PCDF'lerin Emisyon Kaynakları ²⁴	9
Tablo 2: PCDD ve PCDF izomer sayıları	12
Tablo 3: Bazı PCDD'lerin Fiziksel özellikleri ^{24,25,26}	12
Tablo 4: 2,3,7,8-TCDD'nin çeşitli çözücülerde çözünürlüğü	13
Tablo 5: PCDD'lerin Sudaki çözünürlükleri	13
Tablo 6: Endüstride Termal Prosesle PCDD ve PCDF'lerin Oluşumuna Neden Uygulamalar ²¹	16
Tablo 7: Seveso ile Vietnamda Maruz Kalan Kişilerin 2,3,7,8-TCDD Kan Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması ^{78,79}	23
Tablo 8: Klinik belirtiler ve kimyasallar ¹⁰¹	31
Tablo 9: WHO 1998 ve WHO 2005 TEF değerleri	54
Tablo 10: 2008/26 Sayılı Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ Ek-6: Dioksin (poliklorlu dibenzo-para-dioksinler (PCDD'ler) ve poliklorlanmış dibenzofuranların (PCDF'ler) toplamı) ve dioksin benzeri poliklorlubifeniller (PCB'ler)	57
Tablo 11: PCB konjenerlerin dağılımı	63
Tablo 12: Bazı OECD ülkelerinde 1930-1980 yılları arasında büyük kapasitörlerde ve transformatörlerde kullanılan tahmini PCB miktarları ¹⁸⁹	66
Tablo 13: Literatürde bildirilen Toplam PCB üretimi ¹⁹⁵	66
Tablo 14: Dioksin –Benzeri PCB'ler	69
Tablo 15: Dioksin benzeri PCB'lerin Uluslararası Kanseri Araştırma Merkezi IARC'a göre sınıflandırılması ve toksik özellikleri ²³²	75
Tablo 16: Çeşitli Ülkelerdeki Dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin adipoz dokudaki düzey ve TEQ değerleri	76
Tablo 17: Fertil ve infertil bireylere ait veriler	78
Tablo 18: PCDD/F ve PCB analizlerinde kullanılan HRGC/HRMS koşulları	95

Tablo 19: Anne sütünde konjenerlerin taranmasında kullanılan SIM iyonları	101
Tablo 20: Infertil bireylerin yağ dokularındaki PCDD/F ve dioksin benzeri PCB bileşiklerine ait bireysel konsantrasyonlar (pg/g yağ)	105
Tablo 21: Fertil bireylerin yağ dokularındaki PCDD/F ve dioksin benzeri PCB bileşiklerine ait bireysel konsantrasyonlar (pg/g yağ)	106
Tablo 22: Normal (Fertil) ve infertil erkeklerin adipoz dokusunda pg/g yağ cinsinden WHO _{toplam} – TEQ ve WHO _{PCDD/F} – TEQ konsantrasyonları	107
Tablo 23: PCDD/F ve dioksin-benzeri PCB'lerin fertil ve infertil erkeklerin adipoz dokularındaki konsantrasyonları (pg/g yağ).....	108
Tablo 24: Normal (Fertil) ve infertil erkeklerin konjener grup seviyelerinin karşılaştırılması.....	111
Tablo 25: Adipoz Doku Örneği Toplanan Fertil ve İnfertil Grubun Kanlarında Ölçülen FSH, LH ve Serbest Testosteron Düzeyleri.....	112
Tablo 26: İnfertil ve fertil bireylerden elde edilen değerlerin lineer regresyon analizi ile karşılaştırılması	114
Tablo 27: Fertil ve İnfertil gruplar arasında hormon düzeyleri ve Vücut-Kütle İndeksi arasındaki karşılaştırma	116
Tablo 28: Kahramanmaraş, Afyon, İstanbul, Antalya ve Ankara illerinden toplanan anne sütlerinden elde edilen PCDD ve PCDF düzeyleri (pg/g yağ).....	118
Tablo 29: Kahramanmaraş, Afyon, İstanbul, Antalya ve Ankara illerinden toplanan anne sütlerinden elde edilen Dioksin- benzeri PCB düzeyleri (pg/g yağ)	120
Tablo 30: Türkiye'nin 5 Farklı Şehrinden Toplanan Anne Sütü Örneklerinde PCDD ve PCDF Konjenerlerinin Düzeyleri (pg/g lipid)	122
Tablo 31: Türkiye'nin 5 Farklı Şehrinden Toplanan Anne Sütü Örneklerinde İndikatör PCB and Dioksin benzeri PCB Düzeyleri (pg/g yağ)	123
Tablo 32: Analiz edilen Anne sütlerindeki PCDD ve PCDF düzeyleri (5 ilin toplamı).....	125

Tablo 33: Analiz edilen Anne sütlerindeki İndikatör PCB ve Dioksin-benzeri PCB düzeyleri (5 ilin toplamı)	126
Tablo 34: p-Değerleri ile İki Farklı Şehrin Sonu�larınnn karşılaştırılması	132
Tablo 35: Konsantrasyonlarla annenin yaşı, doğum sayısı ve vücut-kütle indeksi arasındaki korelasyonlar (Sadece anlamlılık ifade eden veriler tabloda yer almaktadır)	133
Tablo 36: Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulguların karşılaştırılması.	138
Tablo 37: Çeşitli �lkelerde Anne Sütünde PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin ortalama konsantrasyonları.....	148

Semboller, Kısaltmalar

AB	: Avrupa Birliği
ATSDR	: Amerika Birleşik Devletleri Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı
BMI	Vücut-Kütle İndeksi
CCMS	: Dioksin Bilgi Değişimi Alt Komitesi
DDT	: Diklorodifenil Trikloroetan
LD ₅₀	: Popölasyonun %50'sini öldüren doz, Letal doz50
ECEH	: Avrupa Çevre Sağlığı Merkezi
FSH	: Foliköl stimule edici hormon
FT	: Serbest Testesteron
GEMS	: Küresel Çevre İzleme sistemi
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü
IPCS	: Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı
KOK	: Kalıcı Organik Kirleticiler
KS	: Kolmogorov-Smirnov test
LH	: Luteinizan hormon
MRL	: Minimum risk düzeyi
NATO	: Kuzey Atlantik Antlaşması Örgütü
PAH	: Polisiklik Aromatik hidrokarbonlar
PCB	: Poliklorlu bifeniller
PCDD/F	: Poliklorlu dioksin ve furanlar
PCP	: Pentaklorofenol
SFC	: Avrupa Birliği'nin Gıda Bilimsel Komitesi
TCDD	: Tetraklorodibenzodifuran
TEF	: Toksik Eşdeğerlik Faktörü
TEQ	: Toksik Eşdeğerliği
UNEP	: Birleşmiş Milletler Çevre Birimi
US EPA	: Amerikan Çevre Koruma Ajansı

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WRS	: Wilcoxon rank-sum test
RRFs	:Rölatif Cevap Faktörleri
LOD	: Dedeksiyon Limiti

1. GİRİŞ

Sanayi devrimiyle birlikte hızla gelişen endüstriyel üretim prosesleri yaşamımızdaki kimyasalların sayı ve çeşitliliğinde bir artış sağlarken, bu prosesler sonucu açığa çıkan istenmeyen yan ürünler katı, sıvı ve gaz halindeki atıklar olarak canlıların yaşam alanları içinde kendilerine yer edinmektedirler. Bu durumun sonucu olarak başta endüstriyel bölgeler ve yakın yerleşim alanları olmak üzere canlılar için yaşam kaynağı olan hava, su, toprak ve besin kaynakları yoğun bir kirliliğe uğramakta ve özellikle insanların yaşam kalitesinde ve sağlıklarında istenmeyen olumsuz sağlık risklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birleşmiş Milletler Çevre Birimi (UNEP) tarafından hazırlanıp 2004 yılında yürürlüğe giren ve ülkemiz tarafından da imzalanan Stockholm Sözleşmesi kapsamında yer alan Kalıcı Organik Kirleticiler (KOK'lar) bu konuda en önemli rolleri üstlenen kimyasal bileşiklerin bir araya geldiği grubu oluşturmaktadır.

KOK'lar, doğa koşullarında bozunmaya karşı oldukça dirençli olmaları ve yarı uçucu yapıları nedeniyle çevrede uzun süre bozunmadan kalan, yağda çözünme özelliklerinden dolayı besin zincirinde üst basamaklara aktarılacak biyolojik birikime uğrayan, bu yolla da insan sağlığı ve çevre üzerinde zararlı etkilere yol açan kimyasal bileşiklerdir¹⁻⁵. KOK grubunda çok sayıda organik madde bulunmasına karşılık, organik klorlu pestisitler, poliklorlu bifeniller (PCB'ler) ve poliklorlu dioksin ve furanlar (PCDD/F'ler) özellikle yaban hayat ve insan sağlığı üzerinde yarattıkları etkiler nedeniyle pek çok ülkede onlarca yıldır süregelen biyoizleme çalışmalarının başlatılmasına neden olmuşlardır. Bu bileşiklerde özellikle PCDD/F'ler, endüstriyel yan ürünler olup çeşitli yanma prosesleri sonucu atmosfere atılmakta ve atmosferik dağılım/birikim mekanizmaları sonucu uzun mesafelere yayılıp geniş çaplı çevresel kirliliğe yol açabilmektedirler¹.

Çevresel kirlenmenin önemli bir bileşeni olan KOK'ların değişik çevresel ortamlardaki ve gıdalardaki miktarlarının bilinmesi insan ve çevre sağlığı açısından oldukça önemlidir. Bugüne kadar başta Avrupa Birliği (AB) ülkeleri olmak üzere tüm gelişmiş ülkelerde KOK kirlilik haritaları çıkarılmış ve bu haritalar kullanılarak kirliliğin yoğun olduğu bölgeler için özel çevre yönetim planları oluşturulmuştur⁶. Bu konuda ülkemizde şimdiye kadar herhangi bir kapsamlı kirlilik ve sağlık riski değerlendirmesi çalışması henüz yapılmamış olup bu kirleticilerin çevredeki varlıkları, kaynakları ve insandaki düzeyleri hakkında da mevcut bilgi birikimi son derece sınırlıdır.

Endüstriyel gelişmeye paralel olarak 1960 ve 70'li yıllar PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin (Dioxin-like PCBs) literatürlerde sıklıkla yer almaya başladığı yıllardır⁷. Bilinen kullanımları olmayan, dolayısıyla ticari olarak üretilmeyen ve kısaca "dioksinler" olarak bilinen PCDD ve PCDF 'lar diğer kimyasal ürünlerin üretiminde, yanma işlemlerinde ve endüstriyel deşarjlarda istenmeyen yan ürün olarak açığa çıkarlar^{1,7}. PCDD/F'lerin dünya genelindeki en önemli kaynaklarından biri atık yakma tesisleridir^{1,7,8,9}. Dioksinler; bazı pestisitlerin ve diğer klorlu bileşiklerin üretilmesi sırasında da açığa çıkıp çevreye salınabilirler. Furanlar ise dioksinlerle bir arada bulunarak çevre ve insan sağlığını tehdit etmektedirler⁹.

PCDD ve PCDF'lere ek olarak dioksinlerle benzer toksisiteye sahip PCB türevlerinin bir bölümü de uluslararası sağlık ve çevre kuruluşlarınca PCDD/F'lerde olduğu gibi güçlü kanserojenler olarak tanımlanmaktadır⁹. Dioksin benzeri PCB'ler olarak adlandırılan bu bileşikler özellikle son on yılda dioksin toksisitelerinin hesaplanmasında önem kazanmışlardır. Bu bileşiklerin önemi sahip oldukları toksisitenin PCDD/F bileşiklerine göre az olmasına karşılık çevresel ortamlarda ve gıdalardaki miktarlarının PCDD/F bileşiklerine göre oldukça yüksek

olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenden dolayı dioksin benzeri PCB bileşikleri toplam dioksin toksisitesinde önemli pay sahibidirler. Örneğin son yıllarda gıdalar üzerinde yapılan çalışmalarda dioksin benzeri PCB'ler tarafından oluşturulan toksisitenin toplam dioksin benzeri toksisitenin yaklaşık % 60'ını oluşturduğu hesaplanmıştır. Bu nedenden dolayı PCDD/F'lerle birlikte dioksin benzeri PCB bileşiklerinin ölçümü ve değerlendirilmesi, toksisite araştırmalarında ihmal edilmemesi gereken bir konu olarak ön plana çıkmaktadırlar¹⁰.

Gerek PCDD, PCDF'lerin gerekse Dioksin benzeri PCB bileşiklerinin rezidülerine besin zincirinde sıkça rastlanmaktadır. Bu durum besin zincirinin en üst basamağında yer alan insanın bu bileşiklere daha fazla oranda maruz kalmasına neden olmaktadır. İnsanoğlu deri, solunum ve özellikle de kirlenmiş gıdaların tüketilmesi yoluyla KOK'lara maruz kalmaktadır. Bu bileşiklerin neden oldukları akut toksisiteleri yanında, son yıllarda özellikle vücutta doğal olarak salgılanan kimyasal maddeleri taklit ederek endokrin ve immün sistemleri bozan bileşikler oldukları düşünülmektedir. Bu tip bileşiklerin zihinsel gelişim bozuklukları yarattığı da bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırma Enstitüsü (IARC) tarafından PCB'ler insanda karsinogenik etki olasılığı bulunanlar¹¹ (2A) grubunda sınıflandırılırken 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin karsinogen olarak Grup 1'de yer almaktadır^{9,12}.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar son 50 yıl içinde insandaki sperm sayısı ve kalitesindeki anlamlı derecede düşüşleri ortaya koyarken, üreme organlarındaki kriptorşidizm, hipospadia, testis kanseri gibi malformasyon sıklıklarındaki artışlara da dikkat çekmektedirler¹³⁻¹⁶. Özellikle deney hayvanı çalışmaları, PCB bileşikleri PCDD ve PCDF bileşiklerine maruziyetin üreme sistemi üzerinde önemli rolleri olabileceğini ve insan fertilitesinde değişiklikler yapabileceğini ileri sürmektedirler¹⁷. Adı geçen bu bileşiklerin ksenoöstrojenik yani canlı organizmada hormon gibi

davranma özelliğine sahip olmaları bu konudaki çalışmaların yoğunluğunda artışları da beraberinde getirmektedir¹⁸. Özellikle bu bileşiklere rahiççi dönemdeki maruziyetin infertilite ve üreme bozukluklarına yol açtığı son yıllarda dikkat çekici olarak çeşitli araştırmacılarca bildirilmektedir¹⁹.

Çeşitli kaynaklarca çevreye salınan ve çevre kirliliği ve halk sağlığı üzerindeki etkileri açısından büyük önem arz eden PCDD ve PCDF türevleri ile dioksin toksisitesine sahip olan ve bu nedenle PCDD/F'lerle birlikte değerlendirilen dioksin-benzeri PCB konjenerlerinin insan yağ dokusu ve anne sütündeki düzeylerinin belirlenmesi ve olası sağlık risklerinden infertilite ile adı geçen bileşiklerin ilişkisinin araştırıldığı bu çalışma aşağıdaki amaçlar doğrultusunda yürütülmüştür.

- En az 5 yıldır Ankara'da yaşayan ve tıbben infertil teşhisi konmuş erkek bireylerden sağlanan yağ dokularında PCDD'lerin, PCDF'lerin ve dioksin benzeri PCB bileşiklerinin düzeylerinin araştırılması ve elde edilen değerlerin fertil bireylerden sağlanan yağ dokularındaki düzeylerin karşılaştırılması çalışmanın ilk basamağını oluşturmaktadır. Çalışmanın ikinci ayağı ise Türkiye'nin 5 farklı (Ankara, Antalya, Maraş, İstanbul ve Afyon) şehrinde yaşayan yeni doğum yapmış annelerden toplanan anne sütlerinde de PCDD/PCDF'lerin ve dioksin benzeri PCB'lerin düzeylerinin belirlenmesine yöneliktir.

- Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda yapılan yasal düzenlemeler gerek PCDD ve PCDF'lerin gerekse PCB bileşiklerinin emisyonlarının kontrol altına alınarak halkın maruziyet seviyelerinin düşürülmesinde etkili olduğu bir gerçektir. Özellikle teknik alt yapının yetersiz olmasından dolayı yurdumuzda PCDD ve PCDF'lerin insan dokularındaki düzeylerinin belirlenmesine yönelik herhangi bir çalışma veya sonuç bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışma, insanlarda gerek yağ dokusu ve gerekse anne

sütünde PCDD, PCDF ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin kalıntı düzeylerini ortaya koyan ilk çalışma olması nedeniyle son derece önemlidir.

- Çalışma, gerek yağ dokusu gerekse anne sütünden elde edilecek değerler ve bu değerler çerçevesinde ortaya çıkabilecek sağlık risklerinin değerlendirmesine katkıda bulunacaktır. Özellikle dünya literatüründe sınırlı sayıdaki üreme sağlığı üzerine bu bileşiklerin etkilerinin araştırıldığı ve karşılaştırıldığı araştırmalardaki eksikliği gidermesinde önemli rol oynayacaktır.

- Çalışma, yukarıda bahsedilen çıktılarının yanında, UNEP tarafından hazırlanan ve kalıcı organik kirleticilerin kullanılmasına yasaklama ve sınırlama getirmek üzere 2004 yılında yürürlüğe giren ve ülkemiz tarafından da imzalanan Stockholm Sözleşmesi kapsamında gerekli olan veri gereksinimini de belli bir ölçüde karşılayacaktır. Bu bakımdan çalışma, Çevre ve Orman Bakanlığı'na sözleşme kapsamındaki yükümlülüklerini yerine getirme konusunda önemli bir katkı sağlayacaktır.

- Ayrıca çalışma ile insanlarda saptanan düzeylerden yola çıkılarak gelecekte bu çalışmanın yapıldığı bölgelerdeki su, hava, toprak gibi çeşitli kompartmanlardaki bu bileşiklere yönelik potansiyel kirliliğin belirlenmesi için zemin hazırlanması, yol gösterici bir model işlevi sağlaması mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP) nın belirlediği ve “**Kirli Düzine**” olarak adlandırılan ve kimyasal yapılarında kalıcılığı sağlayan klor atomu taşıyan 12 Kalıcı Organik Kirlenici (KOK) arasında özellikle tarımda zararlılara karşı yaygın olarak kullanılmış kimyasallar (Aldrin, Endrin, Dieldrin, DDT, Klordan, Toksafen, Mireks, Heptaklor), bazı endüstri bileşikler (PCB’ler ve Hekzaklorobenzen) ve sanayi yan ürünleri poliklorlanmış dibenzo dioksinler/furanlar yer almaktadır. Bu bileşiklerin çoğu KOK olarak sınıflandırılıp, en önemli özellikleri insan ve hayvan sağlığı açısından toksik olmalarıdır. Bu bileşikler ayrıca doğa koşullarında yıllarca dayanıklılık gösterip besin zincirinde birikme özelliğine sahip bileşikler olup, kaynaklarından çok uzak mesafelere yayılabilirler. Diğer bir deyişle kutuplarda yeni doğmuş bir bebek ile Sahra çölünde yeni doğan bir bebek bu bileşikler çevrelerinde kullanılsa bile annelerinden emdikleri ilk süt ile bu bileşiklere maruz kalabilmektedirler²⁰.

KOK’lar arasında yer alan ve insanlığın ürettiği en toksik bileşikler olarak tanımlanan poli klorlu dibenzo-p-dioksin (PCDD) ve poliklorlu dibenzo furanlar (PCDF), gerçekte KOK’lar arasında geliştirebilecekleri toksisite açısından en tehlikeli grubu oluşturmaktadırlar. Nitekim poliklorlanmış dibenzo dioksinlerin bir üyesi olan 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin insanın oluşturduğu toksisitesi en yüksek bileşiktir²¹. Ticari olarak kullanım ve üretimleri mevcut olmayan bu kimyasallar özellikle bazı kimyasalların üretimi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkarlar. Tıbbi atıkların yakılması, çöp alanlarında ve çöplerin yakılmasıyla, araba emisyonları, kömür ve odun gibi katı yakıtların yakılmasına bağlı oluşabilirler. Dioksin ve furanların UNEP’e göre ana kaynağı, düşük sıcaklıkta karışık atık yakma, ikincil üretim metal endüstrisi ve klor endüstrisidir⁸. Özellikle bu bileşiklerin toksik etkilerinin anlaşılmasından sonra bu bileşiklerin gelişmiş ülkelerdeki insan ve

çevredeki düzeyleri alınan önlemlere bağlı olarak anlamlı derecelerde düşüşler göstermektedir²².

Son otuz yılda; bulundukları yerlerde uzun süre parçalanmadan kalmaları, besin zincirinde biyolojik birikime neden olmaları ve sahip oldukları önemli toksik özelliklerinden dolayı, dünya kamuoyunun dikkatini gittikçe artan bir düzeyde meşgul eden kısaca ve basitçe “dioksinler” olarak adlandırılan PCDD’ler ve PCDF’ler özellikle canlı yağlı dokularında saptanabilir düzeylerde bulunduğundan biyoizleme çalışmalarıyla bu bileşiklerin düzeyleri başta yağ dokusu ve süt olmak üzere çeşitli biyolojik doku ve örneklerde belirlenmeye çalışılmıştır^{19,20}.

2.1. Poliklorlu dibenzo-p-dioksinler, Poliklorlu dibenzo furanlar

2.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Poliklorlu dibenzo-p-dioksinler (PCDD’ler), poliklorlu dibenzo furanlar (PCDF’ler) birbirlerine yapısal olarak benzeyen eş düzlemsel trisiklik aromatik hidrokarbonlardır. Bu bileşikler çok küçük miktarlarda diğer klorlu kimyasal fenoller , klorlu difenil eterler ve poliklorlu bifeniller gibi kimyasal karışımlarında safsızlık olarak bulunurlar. PCDD ve PCDF’lerin herhangi bir üretimsel veya endüstriyel kullanımları söz konusu olmamakla birlikte küçük miktarlarda bilimsel araştırma amaçlı kullanımları mevcuttur²³. Diğer kimyasal ürünlerin üretiminde, yanma proseslerinde ve endüstriyel deşarjlarda istenmeyen yan ürün olarak açığa çıkarlar²⁴. Dioksinler; pestisitler ve diğer klorlu bileşiklerin yapımı sırasında da çevreye salınabilirler. PCDD, PCDF’ler çeşitli atıkların yakılması ve kimyasal ürünlerin sentezi ve kullanımı ile bağlantılıdır. Tıbbi ve evsel atıklar ile tehlikeli atıkların yakılması sonucu ortaya çıkan emisyonlarda, araba emisyonlarında, odun ve kömür yakılması sonucu oluşan dumanlarda PCDD ve PCDF’ler tespit edilmektedir (Tablo 1A).

Genel anlamda klorlu bileşiklerin yanması sırasında ya da yanma sonrası çıkan gazın soğuması esnasında 250-450 °C arasındaki sıcaklıklarda oluşurlar. Bunun yanı sıra 1,2,4,5-tetra-klorobenzenden 2,4,5-triklor fenol üretimi sırasında endüstriyel proseste 2,3,7,8-tetraklorlu-p-dioksin oluşabilir. Bu katılım reaksiyonu 180 °C civarında solvent olarak metanol kullanımı ve 7 kpa basınç altında gerçekleşir. TCDD'nin oluşması için karışımın 230-260°C sıcaklığa ulaşması gerekmektedir.

Tablo 1A: PCDD ve PCDF'ler İçin Başlıca Maruziyet Kaynakları

Maruziyet Kaynağı
Tıbbi atıkların yakılması (lokal atık yakma tesisleri/Plastik)
Çöplerin yakılması
Tehlikeli Atık Yakma tesisleri
Kimyasal atık-yan ürünleri
Elektrik dağıtımı (Trafolar)
Pestisit kullanımı
Maden eritme
Kâğıt hamuru ve kâğıt yapım endüstrisi (örn. Klor ile beyazlatma)
Otomobiller
Çimento tuğla yapımı (ocakta)
Doğal nedenler

Geçmişte klorlu organik bileşiklerin üretimi ve kullanımı çevredeki PCDD, PCDF'lerin ana kaynağı iken günümüzde, pek çok endüstrileşmiş ülkede emisyonların ana kaynağı Tablo 1'den de görülebileceği üzere yarı kontrollü veya kontrolsüz yakma prosesleridir. PCDD, PCDF'lerin genel olarak termal proseslerde klor içeren bileşiklerin hava veya oksijen varlığında ve uygun katalizör eşliğinde yanması sırasında oluştuğu kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda PCDD,

PCDF'lerin büyük bölümünün, sanılanın aksine yanma odasında değil, yanma gazlarının 450 °C'den 250 °C'ye soğutulması sırasında oluştuğu belirlenmiştir.

Tablo 1: Çeşitli Ülkelerde PCDD ve PCDF'lerin Emisyon Kaynakları²⁴

Emisyon kaynakları	Almanya (g TEQ.y ⁻¹)	Avusturya (g TEQ.y ⁻¹)	İngiltere (g TEQ.y ⁻¹)	Hollanda (g TEQ.y ⁻¹)	İsviçre (g TEQ.y ⁻¹)	ABD (g TEQ.y ⁻¹)
Endüstriyel ve evsel prosesler						
Kağıt endüstrisi	-	4	-	-	1-5	2.7
Evsel çamur insinerasyonu	0.01-1.1	< 1	-	0.3	-	23
Kimyasal üretim işlemleri						
Organik kimyasallar	-	-	-	0.5	-	-
Yakma ve insinerasyon kaynakları						
Evsel atık insinerasyonu	5.4-432	3	1150	382	90-150	3000
Tehlikeli atık insinerasyonu	0.5-72	6	11	16	< 1	35
Klinik atık insinerasyonu	5.4	4	32	2.1	2-3	5100
Çimento fırınlar	-	-	-	-	-	350
Metalürji işlemleri						
Lastik yakma	-	-	-	-	-	0.3
Demir ergitme/saflaştırma	1.3-18.9	19 ¹	-	30	6-16	-
Diğer metalleri ergitme/saflaştırma	38-380	-	-	-	-	230
Atık elektrik kablolarının geri kazanımı	-	-	-	1.5	-	-
Varil işlenmesi	-	-	-	-	2-14	1.7
Güç/enerji üretimi						
Kurşunlu benzin kullanımı	7.2	< 1 ²	613 ³	7.0 ⁴	-	-
Kurşunsuz benzin kullanımı	0.8	-	-	-	-	1.3
Dizel yakıt kullanımı	4.6	-	-	-	3-22	86

¹ Tüm metalürji işlemleri için

² Toplam yakıt türleri için

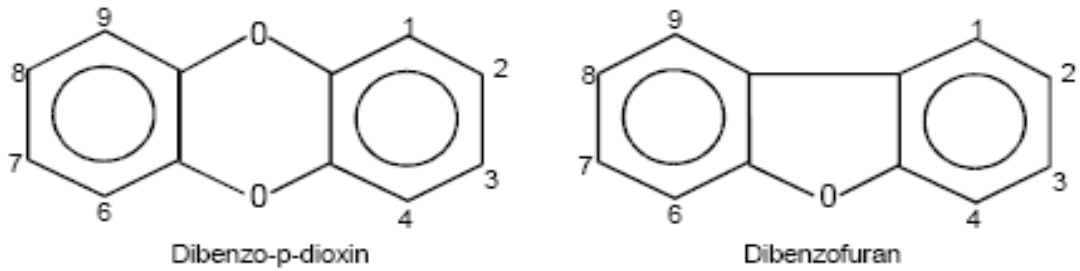
³ Toplam yakıt türleri için

⁴ Toplam yakıt türleri için

Tablo 1'in devamı

Emisyon kaynakları	Almanya (g TEQ.y ⁻¹)	Avusturya (g TEQ.y ⁻¹)	İngiltere (g TEQ.y ⁻¹)	Hollanda (g TEQ.y ⁻¹)	İsviçre (g TEQ.y ⁻¹)	ABD (g TEQ.y ⁻¹)
Odun yakma	-	70	16	12	-	40 ⁵ -320 ⁵
Kömür yakma (ısıtma amaçlı)	1.1	< 1 ⁷	989	3.7	-	-
Kömür yakma (endüstriyel amaçlı)	-	-	301	-	-	-
Kömür yakma (kullanım amaçlı)	-	-	199	-	-	-
Petrol yakma (ısıtma amaçlı)	1.2	-	2	-	-	-
Kar kömürü yakma (ısıtma amaçlı)	1.8	-	-	-	-	-
TOPLAM	67-926	< 109	3870	484	100-200	9200

Bu bileşiklerin kimyasal yapılarında yer alan klor atomlarının sayısı 1 ila 8 arasında değişmektedir (Şekil 1). İzomer terimi, aynı empirik formüle sahip olanları ifade ederken, konjener terimi, 1-9 Numaralı karbon atomlarına farklı sayıda klor atomlarının eklenmesiyle elde edilen her bir farklı bileşiği tanımlamaktadır²¹. Toplamda 75 dioksin konjeneri (izomeri) ve 135 furan konjeneri vardır. Her bir konjener farklı fiziksel, kimyasal ve toksikolojik özelliklere sahiptir²³.



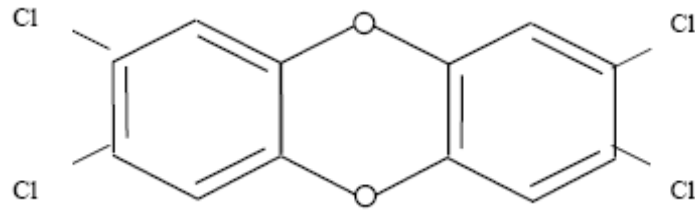
Şekil 1: Dioksin ve Furanların Genel Kimyasal Yapısı

⁵ Evsel ısıtma amaçlı

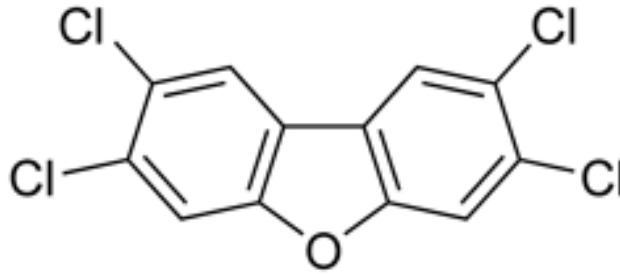
⁶ Endüstriyel kullanım için

⁷ Toplam kömür yakma işlemleri için

Toplam 210 PCDD ve PCDF konjeneri içinde, 2, 3, 7 ve 8 konumlarına klor bağlı olan 17 tanesi, yapılan toksikolojik çalışmalar sonucu gösterdikleri kanserojen ve mutajen etkiler bakımından insan sağlığı için önemli derecede risk taşıyan bileşikler olarak belirlenmiş, bunlar arasında kimyasal formülü Şekil 2’de gösterilen 2,3,7,8- TCDD ise en toksik bileşik olarak tanımlanmış olup, özellikle deneysel amaçlarla kullanılan ticari formu on diğer dioksin konjeneriyle karışık bir halde mevcuttur. Tablo 2’de PCDD ve PCDF’lerin izomerlerindeki klor atomu sayısı ve izomer sayıları bildirilmektedir.



(a)



(b)

Şekil 2: (a) 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-para-dioksinin, (b) 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo furanın kimyasal yapısı

Tablo 2: PCDD ve PCDF izomer sayıları

Klor atomu Sayısı	PCDD izomeri sayısı	PCDF izomeri sayısı
1	2	4
2	10	16
3	14	28
4	22	38
5	14	28
6	10	16
7	2	4
8	1	1

Bazı önemli PCDD'lerin fiziksel özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3: Bazı PCDD'lerin Fiziksel özellikleri^{24,25,26}

Bileşik	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı	Absorpsiyon (CCl ₄ nm)
2,3,7,8-TCDD	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂	321.9	310
1,2,3,7,8-Penta CDD	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O ₂	356.5	308
1,2,3,6,7,8,- HekzaCDD	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂	390.9	316
1,2,3,7,8,9,-Hekza CDD	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂	390.9	317

PCDD, PCDF bileşiklerindeki aromatik halkalarda klor sayısı arttıkça bu bileşiklerin sudaki çözünürlüğü ve uçuculuğu azalır, parçacıklara ve yüzeylere daha kuvvetli adsorbe olurlar. PCDD, PCDF'ler suda hemen hemen hiç çözünmezler, toprakta ise kalıcıdır. Özellikle 2, 3, 7 ve 8 nolu konumlarında klor içeren PCDD/F bileşikleri çevrede

oldukça kararlıdır ve hayvan ve insanların yağ dokularında biyolojik birikime neden olur²¹. Bu duruma örnek olarak Tablo 4 de 2,3,7,8-TCDD, Tablo 5 de bazı PCDD bileşiklerinin çözünürlüğüne ilişkin bilgiler sunulmaktadır.

Tablo 4: 2,3,7,8-TCDD'nin çeşitli çözücülerde çözünürlüğü

Çözücü	25°C'de Çözünürlük	
	g/litre	g/kg
O-Diklorobenzen	1.8	1.4
Klorobenzen	0.8	0.72
Perkloroetilen	0.68	0.48
Kloroform	0.55	0.37
Benzen	0.47	0.57
Aseton	0.9	0.11
Dimetilsülfoksit	<0.1	<0.1
Metanol	0.01	0.01

Tablo 5: PCDD'lerin Sudaki çözünürlükleri

Bileşik	Sudaki Çözünürlük (g/litre)	
	20.0°C'de	40.0°C'de
1,3,6,8-TetraCDD	$(3.2 \pm 0.2) \times 10^{-7}$	$(3.9 \pm 0.4) \times 10^{-7}$
1,2,3,7-TetraCDD	$(4.3 \pm 0.1) \times 10^{-7}$	$(12.7 \pm 0.8) \times 10^{-7}$
1,2,3,4,7-PentaCDD	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-7}$	$(4.6 \pm 0.1) \times 10^{-7}$
1,2,3,6,7,8-HekzaCDD	$(4.4 \pm 0.1) \times 10^{-9}$	$(19.0 \pm 0.1) \times 10^{-9}$
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD	$(2.4 \pm 0.3) \times 10^{-9}$	$(6.3 \pm 0.2) \times 10^{-9}$
OktaCDD	$(0.4 \pm 0.1) \times 10^{-9}$	$(2.0 \pm 0.2) \times 10^{-9}$

2.1.2.Maruziyet Bilgileri:

PCDD ve PCDF'ler çevrede pek çok kompartımanda nanogram ve pikogram ile ifade edilebilecek düşük düzeylerde bulunurlar. Bu nedenle insan ve diğer canlılar için çok düşük miktarlarda maruziyet solunan havayla, et ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle²⁷⁻²⁹, kontamine olmuş materyallere temasla mümkün olabilmektedir. Genel popülasyonun %90'ı dioksin ve furanları et, süt ve balık tüketimiyle alırlar³⁰⁻³². Diğer bir deyişle ana maruziyet kaynağı özellikle yağlı besinlerdir. PCDD'ler oldukça düşük miktarlarda meyve ve sebzelerde de bulunabilirler. Ancak bu yolla yüksek düzeylerde maruz kalmak için poliklorlanmış dioksin ve furanları safsızlık olarak içeren pestisit ve herbisit gibi kimyasallarla kontamine olmuş ürünlerin tüketilmesi gerekmektedir. Bu kimyasallar inek sütü³³, bebek maması³⁴ gibi ürünlerde kirlilik şeklinde bulunabilmektedirler. Bu durum da diğer bir maruziyet kaynağı olarak belirmektedir. Bu maddelerin suda çözünürlükleri yok denecek kadar az olduğu için içme sularında rastlamak mümkün değildir^{35,36}.

Bu bileşiklerle oluşan maruziyetin diğer bir kaynağı ise kontamine olmuş toprak, klorlu pestisitler ve herbisitler ya da Pentaklorofenol (PCP) kullanılmış alanlar veya PCB'li trafo sıvılarına cilt yoluyla temas oluşturabilmektedir²¹. PCDD ve PCDF'ler hava veya suyla kıyaslandığında yüksek oranda toprakta bulundukları tespit edilmiştir³⁷. Kırsal alanda ise çok daha düşük düzeylerde olduğu saptanmış kış mevsimiyle birlikte odun ve fosil kaynaklı fuel oil gibi yakıtların yakılmasına bağlı olarak havadaki konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir³⁸. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde endüstrileşmiş alanlarda yapılan ölçümlerde ortalama miktarı 2.3 pg/m³ olarak tespit edilmiştir³⁹. 2,3,7,8-TCDD şehir veya kırsal alan havasında ölçülebilir düzeylerde bulunmamakla birlikte atık yakma tesislerinin olduğu bölgelerde ve yoğun

trafik yaşanan otoyol kenarlarında havadaki düzeyleri yüksek miktarlarda tespit edilmiştir³⁹. Özellikle bu tür bölgelerde yaşayan insanların maruz kalma düzeyleri yüksek olmakla birlikte sigara kullanan insanların veya sigara dumanına maruz kalan insanların daha ciddi oranda bu maddeleri aldıkları bilinmektedir³⁹.

Fenoksi herbisitlerin ve pestisitlerin, üretim, kullanım ve bertarafı^{21,39}, 2,3,7,8-TCDD içeren atıkların bertarafı ve 2,4,5-triklorfenol²¹ (2,3,5-TCP) ile oluşan endüstriyel kaza ve poliklorlanmış dioksin ve furanların kontamine olduğu gıdaları tüketmek maruziyeti arttıran diğer faktörlerdir^{21,39}.

Kimyasal üretim yapılan fabrika, tehlikeli atık yakma ve depolama tesisleri, klor kullanan PVC tesisleri, kağıt üretim fabrikaları, tekstil ve deri işleme fabrikaları etrafında yer alan nehir, deniz, göllerde yaşayan balıklarda, midye ve kabuklu deniz canlılarında, kuşlarda ve memelilerde PCDD ve PCDF'lere rastlanmıştır³⁹. Bu alanlarda balıkçılık yapılmasının ve bu balıkların gıda olarak tüketilmesinin de maruziyet miktarlarını ciddi oranda arttırdığı belirlenmiştir³⁹.

Poliklorlanmış dioksin ve furanlara başka bir maruziyet kaynağı ise mesleki maruziyetlerdir²¹. Özellikle belli başlı bazı fenollerin üretiminde⁴⁰ (2,4,5-TCP, PCP gibi) ve 2,4,5-T, 2,4-D, heksaklorofen gibi klorlu petisit ve herbisit üretiminde çalışan işçilerin maruz kalma riski genel popülasyondan çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir^{41,42}. Diğer bir mesleki maruziyet grubu da PCB ve PCB'li ekipmanların bakım, onarım veya bertarafında çalışan işçilerdir^{39,43,44}. Ancak yakın geçmişte bu tip maruz kalmanın hızla azaldığı tespit edilmiştir³⁹.

Özellikle 2,4,5-TCP ve benzer ürünlerin kullanıldığı üretimlerde çalışan işçilerin 2,3,7,8-TCDD'ye, bu ürünlerin taşınması ve

pestisit olarak uygulanmasında çalışan işçilere oranla daha yüksek oranda maruz kaldığı saptanmıştır³⁹. Tablo 6'da PCDD ve PCDF'lerin endüstride termal prosesle oluştuğu uygulamaların listesi görülmektedir.

Dioksin ve furanlar evsel odun yakma^{44,45,46}, yağ yakılması ve dizel araçlar gibi endüstriyel olmayan kaynaklardan da yayılabilmektedir. Japonya'da bu kaynaklardan yıllık salım miktarının yaklaşık 5.0 kg TEQ olduğu tahmin edilmektedir⁴⁷. Bu miktarlar Amerika Birleşik Devletleri için 9.3 kgTEQ/yıl⁴⁸, İngiltere; Almanya ve Belçika için 1.0 TEQ/yıl⁴⁹ civarındadır.

Tablo 6: Endüstride Termal Prosesle PCDD ve PCDF'lerin Oluşumuna Neden Uygulamalar²¹

Başlangıç Maddesi	Termal Proses	Oluşan ürün
2,4,5-T tuzları	Proliz	2,3,7,8-TCDD
2,4,5-T	Proliz	TCDD oluşmaz
	Yanma	TCDD oluşmaz
Klor fenat	Yanma	PCDD ⁸ 'ler+PCDF'ler
PCB'ler	Proliz	PCDF ⁹ 'ler
PCBz ¹⁰	Proliz	PCDF'ler+PCDD ¹¹ 'ler
Klor-Difenil eterler	Proliz	PCDF'ler+PCDD'ler
Klor-Alkanlar (parafinler)	Proliz	PCDF'ler
PVC	Proliz	PCDF'ler+PCDD'ler

⁸ PCDD'ler dimerizasyon ve spesifik olmayan deklorinasyon ile meydana gelirler

⁹ Diğer ürünler: Hekza ve penta klorlubifeniller

¹⁰ Poliklorlu benzenler

¹¹ Diğer ürünler: PCB'ler ve poliklorlunaftalinler

2.1.2.1. İnsanların PCDD ve PCDF'lere Maruz Kalmasına Yol Açan Önemli Olaylar ve Endüstriyel Kazalar:

Vietnam Savaşında Agent Orange Herbisitinin kullanılması

Dünyada ilk kez büyük çaplı dioksin maruziyeti, 2,4,5-T ve 2,4-Diklorofenoksi asetik asit (karışım oranı:50–50) karışımının herbisit olarak Vietnam Savaşı sırasında kullanılmasıyla meydana gelmiştir³⁶. 1962 ve 1971 yılları arasında Amerikan ordusu 77,000,000 litre (20,340,000 Amerikan galonu) Agent Orange olarak adlandırılan bu herbisiti, geliştirmiş oldukları defoliant programı çerçevesinde, yoğun bir bitki örtüsüne sahip alanı temizlemek amacıyla uçaklarla Güney Vietnam'a püskürtmüşlerdir^{37,38}. 1960'dan 1969 yılına kadar 0.5 ila 47 mg/kg TCDD ile kontamine olmuş 2,4-Diklorofenoksi asetik asit ve 2,4,5-triklorofenoksi asetik asit Vietnam üzerine uçaklarla püskürtülerek defoliant olarak kullanılmıştır^{50,51}. 1960–1965 yıllarında normal düzeyde olan bu spreyleme 1966 ya gelindiğinde arttırılmış ve 800000 ardan 1967 de 1,7 milyona çıkartılmış, 1968de 1,3 milyon ve 1969 da 1.2 milyon ar olarak kayıtlara geçmiştir⁵⁰. 1970'lerin başlarında Vietnam'daki genel popülasyonun maruziyeleri ile ilgili araştırmalar başlamış ve bu araştırmaların ilk neticesi olarak doğum anomalilerinin arttığı tespit edilmiştir. Bir rapor bu herbisitin deney hayvanlarında doğum anomalilerini arttırdığını belirtmiştir^{50,51}. Bu araştırmalar neticesinde 2,4,5-T kullanımı azaltılmış ve 1971 yılında tamamen durdurulmuştur. Resim 1'de Vietnamda Agent Orange'a maruziyetten etkilenecek doğum anomalisi görülen bir çocuk görülmektedir.

Tung karaciğer tümörü oluşum insidansının arttığını tespit etmiştir. 1955 ile 1961 yılları arasında 5492 kanser vakasından 159 tanesinin, 1962 ila 1965 yılları arasında toplam 7911 kanser vakasından

791 tanesinin karaciğer kanseri olduğunu ortaya koymuştur⁵².1984'de Tung'un bu araştırmasını Van devam ettirmiş ve herbisite maruz kalan 21 erkekte karaciğer kanseri gözlemlendiğini ve bu kişilerin spreyleme yapılan dönemde o bölgede yaşayan insanlar olduklarını ve 8 ile 77 ay o bölgede yaşadıklarını tespit etmiştir⁵².



Resim 1: Peace Köyünde (Vietnam Savaşı sırasında agent orange ile en fazla spreyleneş alanlardan biridir) doğmuş kolları olmayan Vietnamlı kız çocuğu

Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi-Tıp Enstitüsü ve Gaziler İlişkiler Ofisi her 2 yılda bir Vietnam savaşında bu maddeye maruz kalmış emekli askerler üzerinde dioksin ve agent orange maruziyetinin olası etkilerini araştıran raporları yayımlamaktadır²³. Bu raporlara göre bu herbisite maruz kalma sonucunda ortaya çıkan hastalıklar arasında Klorakne, Akut ve subakut geçici periferel nöropati, AL Amiloidoz, Kronik Lenfotik Lösemi, Diabet (Tip 2), Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin Lenfoma, Multiple Miyeloma, Porfiry Kutanea Tarda, Prostat Kanseri, Yumuşak Doku Sarkomları bildirilmektedir³⁹.

Spreyleme sırasında görev yapan Amerikan askerlerinde

yapılan çalışmalar aradan uzun zaman geçmiş olmasına rağmen normal popslasyonda 1-2 ppt olan kan lipitlerindeki düzeylerin 600 ppt civarında olduğunu gstermiřtir⁵³⁻⁵⁶. Vietnam'da spreylemenin üzerinden 35-40 yıl geçmiş olmasına rağmen Agent orange ile kontamine olmuş toprakta ve sedimentlerde TCCD düzeyinin halen 1.000.000 ppt olduğu saptanmıştır. Buna ilave olarak gıdalarda ve doğal hayatta kontamine bölgede olduğu gibi yüksek seviyelerde TCDD saptanmaktadır⁵⁷⁻⁶⁰.

Yusho ve Yu-cheng İntoksikasyonu

1968 yılında güneybatı Japonya'da 1500'den fazla insan ticari piriç yağının kazara yemeklik yağlarla kontamine olmasının neticesinde PCDD, PCDF ve PCB'ye maruz kalmışlardır^{61,62}. 1979 yılına gelindiğinde 2000 kişinin etkilendiği benzer bir zehirlenme vakası Tayvan'da meydana gelmiştir^{63,64}. Bu iki vaka da Yusho zehirlenmesi olarak bilinmesine rağmen ikincisi daha sonradan Yu-cheng olarak adlandırılmıştır.

Japonya'da meydana gelen zehirlenmede piriç yağında 40 tane PCDF izomeri tespit edilmiřken⁶⁵ Tayvan'daki kontaminasyonda daha az sayıda konjenerin var olduğu ve 3,3,7,8-TCDF konjenerinin toplam PCDF konjenerlerinin %10-15 kadarını oluşturduğu tespit edilmiřtir⁶⁴⁻⁶⁷.

Yusho ve Yu-cheng hastalarında toplam PCDF tüketiminin kişi başına 3.3-3.8 mg olduğu ve günlük alınan toplam PCDF miktarının 0.9µg/kg vücut ağırlığı olduğu tahmin edilmektedir^{67,68}. Kişi başına alınan ortalama günlük 2,3,7,8-PCDF miktarının 90-135ng/kg olduğu ve klorakne gelişmesi için alınan en düşük dozun günlük 0.16 µg/kg vücut ağırlığı ya da 2,3,7,8-PCDF izomeri cinsinden 20-30 ng/kg vücut ağırlığı olduğu tespit edilmiřtir⁶⁸.

Tayvan'da meydana gelen bu zehirlenmeye maruz kalan 1246 kişide 1979 ve 1983 yılları arasında yapılan çalışmada kan serum PCB düzeyi ortalama 54 ppb olarak ölçülmüştür⁶⁹. 1991 yılına gelindiğinde 986'sı kadın 1837 Yu-cheng hastası ve 5247 kontrol üzerinde yapılan kohort çalışma maruz kalan grupta mortalite oranının kontrol grubuna göre 2 kat fazla olduğu ortaya konmuştur. Anlamlı dercede artmış olan mortalitenin nedenleri dolaşım sistemi, solunum ve sindirim sistemi hastalıklarıdır⁶⁹.

1992'de Yu-cheng hastalarının (PCB ve PCDF'e maruz kalmış 10 kişi) Seveso'da maruz kalan gruba göre (2,3,7,8 TCDD'ye maruz kalmış 80 kişi) daha yüksek CYP1A2 aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışma 1992'de tekrarlandığında yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yu-cheng hastalarının Sevesoda maruz kalan gruba göre daha toksik etkilere maruz kaldığı birçok çalışma ile ortaya konmuştur⁷⁰.

Yu-cheng zehirlenmesine maruz kalmış 68 anneden 56'sının kan örneklerinde PCB ve PCDF düzeylerini araştıran bir çalışmada; ortalama 2,3,4,7,8-pentaklorobenzofuran konsantrasyonların 1.625 pg/g serum lipit ve 1,2,3,4,7,8-heksaklorodibenzodifuran konsantrasyonunun 3.820 pg/g serum lipit olduğu tespit edilmiştir. Ortalama PCB konsantrasyonu ise 11.590 pg/g tüm serum lipit olarak ölçülmüştür. PCDF konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre 190 kat, PCB konsantrasyonunun da kontrol grubuna göre 7 kat fazla olduğu ortaya konmuştur⁷⁰.

Maruziyetten 16 ay sonra Yusho hastalarından alınan karaciğer örneklerinde PCDF izomerlerinin azaldığı ve hızla metabolize oldukları tespit edilmiştir⁷¹. Yusho maruziyetine neden olan kontamine

olmuş yağda tespit edilen PCDF izomerleri ile karaciğer örnekleri arasında ilginç bir ilişki tespit edilmiştir. Karaciğerde metabolize olmadan kalan izomerlerin 2,3,7,ve 8 pozisyonlarında klor içeren ve oldukça toksisitesi yüksek izomerler olduğu belirlenmiştir⁷².

Kunita ve arkadaşları ise Japonya ve Tayvan'da meydana gelen bu kontaminasyonları kanda araştırmışlar, maruz kalan insanların kanlarında izomer spesifik olmayan metotla yaptıkları analizler sonucunda yüksek düzeye sahip olan kişilerin daha düşük düzeye sahip olanlara göre bazı ciddi dermal semptomlar sergilediklerini ortaya koymuşlardır. Zehirlenmelerin üzerinden 2 yıl geçtikten sonra 6 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada da toplam PCDF'lerin düzeylerinde %57'lik bir azalma olduğu saptanmıştır⁷³.

Toksik PCDF izomerlerinin atılma oranlarının çok düşük olduğu ispatlanmış ve Yusho hastalarından alınan örneklerde kan plazmasında maruziyetten 11 yıl geçmesine rağmen 2,3,4,7,8-pentaCDF'nin tespit edilebilir düzeyde olduğu saptanmıştır. Yu-cheng hastalarının kan örneklerinde yapılan çalışma da ise maruziyetten 1 yıl sonra PCDF izomerlerinin düzeyinin %15 ila 20 oranında azaldığı tespit edilmiştir⁷⁴.

Seveso Kazası:

Günümüze kadar 2,4,5- Trikloro fenol üretimi sırasında meydana gelmiş çok sayıda endüstriyel kazalar sonucu mesleki maruziyetlerin öne çıktığı saptanmıştır²¹. Ancak 10 Temmuz 1976'da Kuzey İtalya'da Meda bölgesinde kurulmuş olan çeşitli klorlu kimyasal maddelerin üretimini yapan ICMSA fabrikasında trikloro fenoksi asetik asit herbisitini üretmek için ara ürün olarak üretilen 2,4,5-trikloro fenol güvenlik vanasının kırılmasıyla meydana gelen kaza⁷⁵ bunların içinde en

önemlisidir. Bu kazada, en az 1,3 kg 2,3,7,8-TCDD'nin havaya yayıldığı tahmin edilmektedir^{75,76}. Bu kaza, dünya üzerinde o bölgede yaşayan halkın 2,3,7,8-TCDD'ye çok yüksek miktarda maruz kaldığı tek kaza olarak tarihe geçmiştir. Kazadan sonra bölgenin üzeri fabrikanın 5 km boyunda ve 700 metre genişliğinde yoğun bir duman bulutu ile kaplanmış (Resim 2) ve yaklaşık 2.8km²lik bir alan TCDD ile kontamine olmuştur⁷⁵.

Kazadan sonra kazanın olduğu bölge 3 kısma ayrılarak 2,3,7,8-TCDD ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçüm sonuçlarına göre en çok kontamine olan ve kazadan sonra tahliye edilen bölgeye A bölgesi denmiş, daha az kontamine olan ve orada yaşayan halka o yörede yetişen ürünlerin tüketilmemesinin önerildiği bölge B bölgesi ve toparağın en az kontamine olduğu R bölgesi ve buradan alınan toprak numunelerinde; A bölgesinde, 230 µg/m² (maksimum 5,477 µg/m²) B bölgesinde 3 µg/m² (maksimum 43.9 µg/m²) ve R Bölgesinde 0.9 µg/m² (maksimum 9.7 µg/m²) olarak ölçülmüştür⁷⁷. A bölgesinde yaşayan 19 kişiden kazadan kısa bir süre sonra alınan kan örneklerinde serum lipitlerinde 2,3,7,8-TCDD konsantrasyonu 828 ila 56,000 ppt olarak saptanmıştır⁷⁷. Bu serum lipit düzeyleri insanlarda elde edilen en yüksek 2,3,7,8-TCDD düzeylerindendir⁷⁷. Vietnam ile Sevesoda maruz kalınan kan serum lipitlerinde 2,3,7,8 konsantrasyonları Tablo 7de karşılaştırılmıştır.



Resim 2: 10 Temmuz 1976 İtalya'nın Seveso Kasabasında meydana gelen patlama

Tablo 7: Seveso ile Vietnamda Maruz Kalan Kişilerin 2,3,7,8-TCDD Kan Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması^{78,79}

Popülasyon	Yıl	Kons.min-max (pg TEQ/g yağ)
Seveso (A Bölgesi) (1976)	2,3,7,8-TCDD (1976)	828–56,000 ¹
Ranch Hand - Vietnam (1962–1971)	2,3,7,8-TCDD (1987)	ND-618

Belçika PCB- Dioksin krizi

1999 yılı Ocak ayında Belçika’da hayvan yemi üretiminde kullanılmak üzere bulundurulan geri kazanılmış yağlara 1 gram TEQ PCDD ve PCDF kontamine olmuş 50 kg PCB içeren 100 litre PCB’nin karışması sonucu önemli kontaminasyon olayı meydana gelmiştir⁷⁹. Bu yemlerin tavuk ve tavuk ürünleri üretimi yapan çiftliklerde kullanılması neticesinde Şubat 1999’da tavuklarda ve civcivlerde ölümler başlamış ve yapılan araştırmalar sonucunda böyle bir kaza olduğu anlaşılmıştır. Kazadan 2500 tavuk ve domuz çiftliği etkilenmiştir⁸⁰. Bu kaza literatürlere Belçika PCB- Dioksin krizi olarak geçmiştir.

Kazanın etkilerinin en aza indirilmesi amacıyla Belçika hükümeti o bölgede gıda izleme programı başlatmış ve 7 tane PCB bileşiğinin (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 ve 180) takibini yaparak krizi kontrol altına almıştır. Belçika’nın ve diğer ülkelerin ulusal laboratuvarlarında alınan örneklerde toplam 55.000 PCB ve 500 PCDD/PCDF analizi yapılmıştır⁸⁰. Bu analizlerin sonucunda PCB konsantrasyonlarının izin verilen düzeyleri aşarak sütte 0.1 µg/g yağ, kümes hayvanları, domuz ve diğer büyükbaş hayvanların etlerinde 0.2 µg/g yağ ve de hayvan yemlerinde 1µg/g yağ, (17 tane PCDD/PCDF konjeneri de dâhil) olduğu saptanmıştır⁸¹. Analizlerin sonucunda bu

zehirlenmeden en çok kümes hayvanlarının etkilendiği ortaya çıkmıştır⁸². Kazanın ardından yapılan insan sağlığı risk değerlendirme çalışmaları çelişkili sonuçlar vermekle birlikte, araştırmacıların bir kısmı zehirlenmenin besin zincirinin oldukça kısıtlı bir bölümünde etkili olduğu ve bundan dolayı da Belçika halkında çok ciddi bir advers etki gözlemlenmeyeceğini belirtmişlerdir. Ancak diğer bazı çalışmalar ise özellikle yeni doğanlarda nörotoksik ve davranışsal etkilerin gözlemlenebileceğini ve gelecekte kanser vakalarında artış olabileceğini vurgulamaktadır⁸².

2.1.3. PCDD ve PCDF'lerin Toksik etkileri:

2.1.3.1 Akut Toksisite

2,3,7,8-TCDD ve diğer PCDD konjenerlerine akut maruziyetin farklı türlerde farklı toksik etkilere yol açtığı saptanmıştır⁸³. Deney hayvanlarında ve vahşi türlerde çok küçük dozların bile ölüme yol açabileceği saptanmıştır⁸⁴. En hassas tür olan kobaylar için akut LD₅₀ (0.6-1 µg/kg vücut ağırlığı) değeri ile en az hassas olan tür hamsterlar (LD₅₀=5500 µg/kg vücut ağırlığı) arasında yaklaşık 5000 kat farklılık vardır. Deney hayvanlarında ölüm wasting sendromundan dolayı görülmekte ve rodentlerde 2-4 hafta içerisinde gerçekleşmektedir⁸⁵. Wasting sendromu, glukoneojenesisin inhibisyonu ile gıda alımının azalması ve kilo kaybı ile seyreden hastalıktır. Yukarıda belirtildiği gibi türler arasında bazı farklılıklar olmasına rağmen deney hayvanların pek çoğunda akut toksisite maruziyetinde, bazı organların hemorajiyile birlikte timik atrofi, kemik iliği selülaritesi ve vücut yağı ve kas kütlesinde azalmalar gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada; 5 ya da 6 tane hamster içeren gruplara iki cinsiyete de tek doz intraperitoneal olarak 0, 5, 25, 100, 250, 500, 750, 1000, 2000/3000 µg/kg vücut ağırlığı dozlarında TCDD verilmiş ve 500'den büyük dozlarda ölüm olduğu saptanmıştır. Oral olarak en yüksek doz verilen

erkeklerde intraperitoneal olarak uygulananlardan %33'ünün ve oral verilenlerden %80'inin öldüğü saptanmıştır. Yapılan analizlerde rastlanan önemli patolojik bulgulardan biri adipoz ve kas dokusunda meydana gelen azalma (Wββasting sendromu) timik atrofi ve diğeri de gastrointestinal lezyonlardır. Tahmin edilen LD₅₀ değeri intraperitoneal uygulamalar için 3000 µg/kg vücut ağırlığı iken oral uygulamalar için 1200 µg/kg vücut ağırlığıdır⁸⁶.

TCDD'nin toksik etkilerinin türden türe farklılık göstermesi özellikle karaciğerdeki patolojik değişikliklerle ortaya konulmaktadır. Kobayda ve hamsterlarda letal doz verildiğinde karaciğerde herhangi bir hasar gözlemlenmezken, sıçanlarda ve tavşanlarda karaciğer hasarı gözlemlenmiştir. Farelerde karaciğer lezyonları oluşturduğu tespit edilmiştir⁸⁷.

Çeşitli deney hayvanlarında görülen akut toksik etki semptomları arasında; hepatik porfiriya, çeşitli organlarda hemoraji, testiküler atrofi, prostat ağırlığında azalma, tiroid ağırlığında artma, adrenal bezlerde lezyonlar, kemik iliği hematopoezisinde inhibisyon, serum albümin düzeylerinde azalma ve serum trigliseritlerinde ve serbest yağ asitlerinde artma önemli yer tutmaktadır⁹.

Kobayda ve sıçanlarda kalp kası üzerinde olumsuz etkiler gözlemlenmiştir. Kobaylarda, 5 günlük TCDD letal tek doz uygulaması sonucunda (10 µg/kg intraperitoneal) sağ ventrikül papiller kaslarda beta-adrenerjik cevapların azaldığı saptanmıştır. Bunlara ilave olarak, ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarının arttığı da tespit edilmiştir²¹. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak kalbin, TCDD'nin akut toksik etkileri için hedef organlardan biri olabileceğini ileri sürmektedirler²¹.

Maymunlarda ise gözlemlenen akut toksik etkilere ilaveten periorbital ödem, konjuktivit, meibomian bezlerde kalınlaşma, kirpiklerde ve tırnaklarda dökülme, tüy kaybı olduğu belirlenmiştir²¹. Bu semptomların, insanlarda TCDD intoksikasyonu sonucunda, özellikle Seveso kazası, Yusho ve Yu-Cheng zehirlenmelerinde elde edilen bulgularla oldukça benzerlik gösterdiği dikkate alınmalıdır. PCDD konjenerlerine kazalarla veya endüstriyel maruziyet sonucunda da çocuklarda ve yetişkinlerde klorakne, hiperpigmentasyon karaciğer enzim düzeylerinde değişiklikler gözlemlenmiştir¹¹.

PCDD ve PCDF akut maruziyette insanlarda en bilinen toksik etkilerinden bir tanesi kloraknedir^{88,89}. İlk kez 1800'lü yılların sonu ve 1900'lerin başında kimyasal madde üretiminde çalışan bir grup işçi; deride kızarıklıklar, döküntü ve isilik, daha ilerleyen zamanda cilt üzerinde akne görünümünde kabartılar şeklinde bulgularla kendini ortaya koyan klorakne hastalığının, özellikle poliklorlanmış naftalinler, PCDD, PCDF'ler, PCB'ler ve Hekzaklorobenzen gibi klorlanmış sentetik kimyasallara maruzitenden kaynaklandığı anlaşılmıştır^{83,88,89}.

Amerikan Ordusunda Vietnam savaşında görev alan askerler de klorakneye benzer cilt lezyonlarının maruz kalmayan askerlere göre %0.8 oranında daha fazla geliştiği tespit edilmiştir⁹⁰. 2,3,7,8-TCDD'ye maruz kalan Seveso sakinlerinin klorakne görülenlerinde 2,3,7,8-TCDD ve Hepta-CDD düzeyleri ölçülmüştür^{88,89}. Bu çalışmada en yüksek oranda maruz kalan A bölgesinde yaşayan kişilerde kazayı takip eden bir yıl içerisinde serum 2,3,7,8-TCDD düzeyinin 820 ila 56.000 pg/g olduğu tespit edilmişken, yine aynı bölgede yaşayan ve klorakne geliştirmeyen kişilerin serum 2,3,7,8-TCDD düzeylerinin ise 1770–10400 pg/g arasında olduğu belirlenmiştir^{88,89}.

1982 ile 1985 yılları arasında Seveso sakinleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada yüksek serum 2,3,7,8-TCDD düzeylerinin klorakneye neden olduğunu desteklemektedir⁹¹. Seveso kazasından 10 yıl sonra bile klorakne görülmeye devam etmiştir. Benzer şekilde Batı Virginia'daki Nitro fabrikasında çalışan işçilerde ilk maruziyetten 30 yıl sonra bile klorakne semptomları görülmektedir⁹².

Klorakne genellikle kan lipit konsantrasyonunun 8.000-10.000 ppt olduğu yüksek doz dioksin maruziyetlerini takiben gelişen ve sıkça rastlanmayan bir patolojik durumdur. Seveso kazasına maruz kalan ve kan lipit düzeyleri 8000 ppt ve hatta daha üzeri olan pek çok insanda klorakne gelişmediği saptanmıştır^{88,89}. Özellikle Seveso'da maruz kalan çocuklarda klorakne semptomları gözlemlenmiştir. Yapılan bazı kohort çalışmalar maruz kalan kişilerde kloraknenin uzun yıllar boyunca devam ettiğini çocuklarda ise genellikle 1 yıl sürdüğünü tespit etmiştir⁹².

Resim 3'de dioksin maruziyetinin neden olduğu klorakneye örnek olarak TCDD ile kasıtlı olarak zehirlendiği belirlenen Ukrayna Başkanı Victor Yushchenko'nun zehirlenme öncesi ve zehirlenme sonrasına ait resimleri yer almaktadır.

Resim 4'de İtalya'nın Seveso kasabasında meydana gelen kazadan sonra bölgede yaşayan bir çocukta gelişmiş klorakne, yüz bölgesinde kırmızılaşıma ve hiperpigmentasyon görülmektedir.

Resim 5'de ise Yusho kazasında PCDF ve PCB'lere maruz kalan bir kadının sırt bölgesinde klorakne ve kahverengimsi hiperpigmentasyon görülmektedir. Resim 6'da ise kola renkli hiperpigmentasyon olarak adlandırılan ve Yusho bebeklerinde rastlanan klorakne hastalığı görülmektedir. Resim 7'de ise Japonya'da bir yakma

tesisinde çalışan ve özellikle PCDF'lere maruz kalan bir işçide gelişen klorakne ve hiperpigmentasyon görülmektedir.



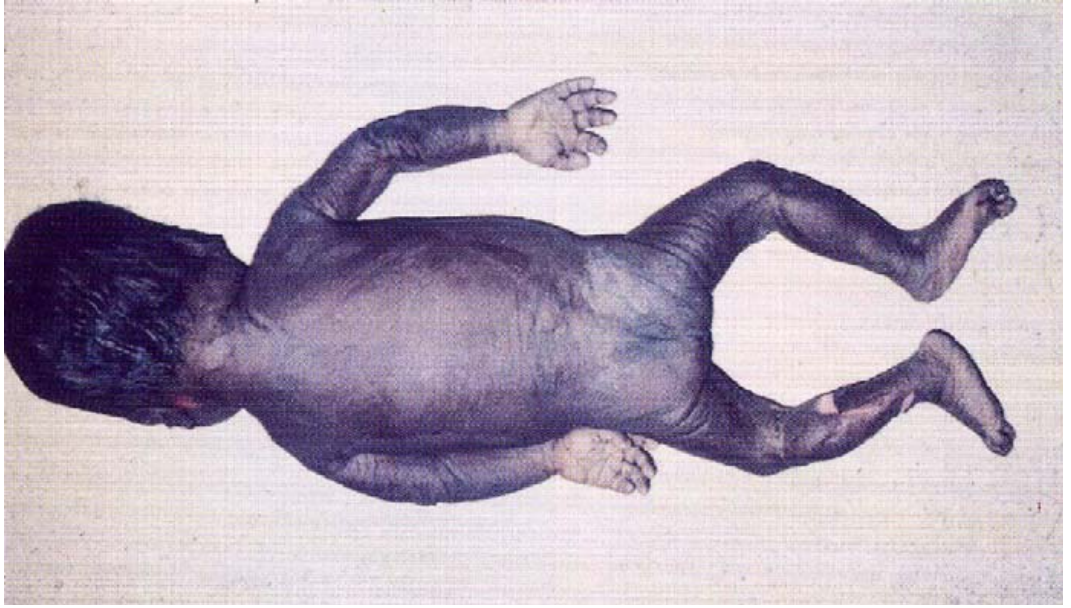
Resim 3: Ukrayna Başkanı Viktor Yushchenko'nun zehirlenme öncesi ve zehirlenme sonrası görüntüsü



Resim 4: Seveso kazasına maruz kalarak klorakne ve hiperpigmentasyon geliştirmiş İtalyan çocuk (Prof Paolo Mocarelli)



Resim 5: Yusho kazası sonucu Klorakne gelişmiş bir kadın örneği



Resim 6: Kola renkli hiperpigmentasyon geliştirmiş Yusho bebeği



Resim 7: Klorakne ve hiperpigmentasyon geliştirmiş Japon Atık Yakma Tesisi işçisi

2.1.3.2. Kronik Toksik Etkiler

İnsanlarda kronik etkilerin akut toksik etkilerden daha ciddi etkilere neden olabileceğı bilinmektedir. Bu bölümde bu etkilerle ilgili çalışmalara değinilecektir.

İnsanlar ve diğerk omurgalıları üzerinde PCDD ve konjenerlerinin kanser riskini arttırdığı^{93,94}, immün sistemde sorunlara⁹⁵, üreme ve gelişimsel anormalliklere, endokrin sistem ve sinir sisteminde bozukluklara⁹⁶ diyabette⁹⁷ tiroid düzensizliklerine⁹⁸, solunum fonksiyonlarında azalmaya ve bronşite⁹⁹, serum testosteron düzeylerinde azalmaya¹⁰⁰ gözkapağı patolojisinde değışikliklere, meibomian bezlerde hipersekresyon ve hiperpigmentasyona neden olduğu bildirilmektedir.

Deney hayvanlarında 2,3,7,8-TCDD ve 2,3,7,8 pozisyonlarında klor atomu bulunduran diğerk dioksin ve furanların toksik etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular bu bileşiklerin; karaciğerk hasarı (hepatoksisite), immün sistemi baskılama (immünotoksisite), kanser oluşumuna neden

olma (karsinojenesiz), fetüs gelişiminde anormallikler (teratojenezite), gelişimsel ve üreme üzerine toksik etkiler, cilt lezyonları (dermal toksisite) büyüme ve diğer hormonlarda değişiklikler ve metabolizasyon enzimlerinin indüksiyonu gibi toksik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu bileşiklerin hangilerinin hangi klinik belirti verdiği Tablo 8’de görülmektedir ¹⁰¹.

Tablo 8: Klinik belirtiler ve kimyasallar¹⁰¹

Klinik belirtiler	Kimyasallar
Kanser	2,3,7,8-TCDD
Kanser mortalitesi	PCDD/F
İmmune eksikliği	PCB konjenerler (118, 138, 153, 180) PCDD/F
Reproduktif abnormaliteler	PCB’ler, PCDF’ler
Gelişimsel abnormaliteler	TCDD
Merkezi ve periferik sinir sistemi patolojisi	PCB’ler, PCDF’ler
Endokrin patolojisi	
Diyabetler	2,3,7,8-TCDD
Tiroid	2,3,7,8-TCDD
Azalan akciğer fonksiyonları ve bronşit	PCB’ler PCB’ler, PCDF’ler
Yükselen serum kolesterolü ve trigliseritler	2,3,7,8-TCDD
Kardiyovaskular rahatsızlıktan ölüm	PCDD/F 2,3,7,8-TCDD
Kalp rahatsızlığından ölüm	PCDD/F 2,3,7,8-TCDD
Karaciğer hasarı	2,3,7,8-TCDD
Deri lekeleri	2,3,7,8-TCDD
Klorakne	
Prurit (kaşıntı)	PCB’ler, PCDF’ler
Hipertriküz (aşırı kıllanma)	2,3,7,8-TCDD
Çocuklarda kalıcı azı diş minelerinde hipomineralizasyon	2,3,7,8-TCDD
Dişeti pigmentasyonu	2,3,7,8-TCDD
Gözkapağı patolojisi	2,3,7,8-TCDD
Meibomian bezlerinin hipersekresyonu	PCB’ler
Hiperpigmente konjonktivit	PCB’ler

Tablo 8'in devamı

Klinik belirtiler	Kimyasallar
Mide bulantısı	2,3,7,8-TCDD
Kusma	2,3,7,8-TCDD
İştah kapanması	2,3,7,8-TCDD
Baş ağrısı	PCB'ler, PCDF'ler
Yorgunluk/genel rahatsızlık	PCB'ler, PCDF
Serum testosteronunda değişim	2,3,7,8-TCDD

Bu durumların başlıcaları hakkında aşağıda bilgi sunulmuştur.

2.1.3.2.1. Karsinogenezis:

PCDD ve PCDF'lerin toksik etkileri ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında bu maddelere maruz kalmanın sonucunda çok çeşitli etkilerin ortaya çıkabileceği tespit edilmiştir. 2,3,7,8-TCDD'nin sıçanlarda karaciğer karsinogenezisi için promoter etki yaptığı ve karaciğer kanseri geliştirebileceği tespit edilmiştir ve diğer sentetik kimyasallarla kıyaslandığında da bunu düşük dozlarda yapabilen bir kimyasal olduğu saptanmıştır¹⁰². 2,3,7,8-tetra-klorodibenzo-p-dioksin ve diğer bazı dioksin ve furanlar tümör gelişiminde güçlü promoter etkiye sahiptirler. 2,3,7,8-TCDD büyüme hormonlarını etkileyerek, oksidatif stres yaparak, hücrelerarası ilişkileri etkileyerek, hücre proliferasyonuna, apoptozise, sitotoksik hasara ve immün sistemi düzenleyen bazı maddelere etki ederek tümör oluşum proseslerinin harekete geçmesine neden olabilmektedir¹⁰².

Deney hayvanlarında dişi ve erkek sıçan ve farelerde yapılan bir çalışmada 2,3,7,8-TCDD maruziyeti sonucunda karaciğer tümör insidansının arttığı gözlemlenmiştir¹⁰². Sıçanlarda günlük 100 ng/kg vücut ağırlığı doz uygulandığında akciğerde skuamoz ve hepatoselüler

karsinoma gözlemlenmiştir. Buna ilave olarak fare, sıçan ve hamsterlerin tür, cinsiyet ve uygulama yoluna bağlı olarak diğer organlarında da kanserler geliştiği tespit edilmiştir¹⁰². Sıçanlarda oldukça düşük dozların tümör insidansının artmasına neden olmasının yanı sıra aynı türlerde aynı dozların aynı derecede toksik olduğu saptanmıştır. IARC 2,3,7,8-TCDD'nin karsinojenik etkisini ortaya koymak için 3 grup fare ve 3 grup sıçan üzerinde çeşitli deneyler yapmıştır. Farelere 2,3,7,8-TCDD oral olarak uygulandığında dişi ve erkeklerde hepatoselüler adenom ve karsinomada artış tespit edilmiştir. Ayrıca, diğer bir fare grubunda 2,3,7,8-TCDD'nin dişilerde tiroidlerde foliküler hücre adenomlarında lenfoma ve subkutan fibrosarkomaya neden olduğu ve alveol ve bronşlarda adenomlar ve karsinomalar geliştiği gözlemlenmiştir⁹. 2,3,7,8-TCDD'nin gastik instilasyonla sıçanlara besinlerle oral uygulanması sonucunda dişilerde benign hepatoselüler neoplazmlarda artış olduğu saptanmıştır⁹. Yine dişi ve erkek sıçanlarda tiroid foliküler hücre adenomlarında artış rapor edilmiştir. Yine benzer bir çalışma ile sıçanlarda her iki cinsde de 2,3,7,8-TCDD'nin dil, damak, burunda ve akciğerlerde skuamoz hücre karsinomalarında artışa neden olduğu gözlemlenmiştir⁹. Ayrıca başka bir grup dişi sıçanda endokrinle alakalı tümörlerde artış tespit edilmiştir⁹. 2,3,7,8-TCDD'nin dermal uygulamalarında dişi sıçanlarda fibrosarkoma insidansında artış ve hamsterlara intraperitoneal ve subkutan uygulamalarda ciltte skuamoz hücre karsinomalarında artış rapor edilmiştir. Bu veriler, 2,3,7,8-TCDD'nin deney hayvanlarında karsinojenik etki yaptığına dair yeterli kanıtı teşkil etmektedir⁹.

PCDF'lere bakıldığında herhangi bir uzun dönem karsinogenesiz çalışmasının mevcut olmadığı görülmektedir ancak fare ve sıçanlarda yapılan bazı tümör oluşum çalışmaları bazı furan konjenerlerinin kısa süreli maruziyet sonucunda karsinojenik etki yaptığı ortaya konmuştur. IARC, 2,3,7,8-TCDF için yapılan bu deney hayvanı çalışmalarından elde edilen verileri yetersiz kanıt olarak

değerlendirmiştir¹⁰². Diğer taraftan 2,3,4,7,8-pentaklorodibenzofuran ve 1,2,3,4,7,8-hekzaklorodibenzofuranın deney hayvanlarında karsinogen olduğuna dair bulunan kanıtları sınırlı olarak değerlendirmiştir⁹.

İnsanlardaki karsinogenesite verilerine bakılacak olursa, Japonya’da ve Tayvan’da PCB kontamine olmuş yağa anne karnında maruz kalan infantlarda penis boyu ve spermatozoada değişiklikler gibi bazı anormal fiziksel gelişimsel anormallikler ve nörogelişimsel bozukluklar gözlemlenmiştir. Tayvan’da etkilenen çocukların annelerinde vücut sıvılarında tahmin edilen PCB konsantrasyonları 2–3 µg/kg vücut ağırlığıdır.

İnsanlardaki TCDD’nin neden olduğu karsinogenesite çalışmalarının değerlendirilmesinde ikisi Almanya’dan, diğerleri Amerika Birleşik Devletleri ve Hollanda’dan olmak üzere herbisit üretiminde çalışanları konu alan 4 önemli kohort çalışma sonuçlarından faydalanılmaktadır⁹. Bir başka önemli kohort ise İtalya’da meydana gelen Seveso kazasının sonuçlarından elde edilen bulgulardır. IARC bu dört kohortla birlikte diğer endüstriyel maruziyetleri ve yayınlarda çok fazla değinilmemiş lokal bazı çalışmalar ile profesyonel herbisit uygulamalarını içeren çalışmaları da değerlendirmelerine dahil etmektedir⁹.

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, maruziyetin hangi şekilde yani tek başına TCDD’den ve diğer PCDD karışımlarından mı yoksa fenoksi herbisitleriyle ve klorfenollerle kontaminasyondan mı kaynaklandığı dikkate alınır⁹. Bu çalışmalara TCDD’ye en yüksek oranda maruz kalan bireyler dahil edilmektedir (bu bireylerin endüstriyel kohortlar için kan lipid konsantrasyonları 1100-2300 pg/g olarak tahmin edilmektedir). Bu epidemiyolojik verilerden Seveso’dan elde edilenler biraz düşük değerlere sahiptir.

Bu çalışmalardan elde edilen veriler bir araya getirildiğinde

riskin bazı bölgelerde bazı çalışmalarda fazla olduğu ancak hiçbir bölgede tek bir kanser türünün baskın olmadığı saptanmıştır¹⁰³. Test sonuçları görülen tüm neoplazmalar için artan riskin, maruziyetin yoğun olduğu bölgeler olduğunu ortaya koymuştur. Seveso kohortunda diğer endüstriyel kohortlarla kıyaslandığında kanserden ölüm normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Artan risk özellikle kontaminasyonun en yoğun olduğu bölgelerde oldukça az sayıda vakada görülmüştür¹⁰².

Yumuşak doku sarkoması için artan risk sadece az sayıda ölümle ilişkilendirilmiştir⁹. IARC tarafından yürütülen vaka kontrol çalışması neticesinde doz-cevap ilişkisiyle tahmini 2,3,7,8-TCDD maruziyeti tespit edilmiştir⁹. Benzer şekilde Seveso popülasyonunda da yumuşak doku sarkomasında artış sadece düşük maruziyetin olduğu alanda rapor edilmiştir. Almanya ve Hollanda kohortlarında ise böyle bir artışın söz konusu olmadığı saptanmıştır⁹.

Bu dört endüstriyel kohort ve Seveso da dahil olmak üzere relatif risk düşük olmasına rağmen non-Hodgkin lenfomada artış riski saptanmıştır. IARC'ın yürüttüğü vaka kontrol çalışması, uluslararası kohortlar için tahmini 2,3,7,8-TCDD doz cevap ilişkisini zayıf kanıtlar olarak değerlendirmiştir⁹.

Diğer bazı malignant neoplazmalar için 2,3,7,8-TCDD'ye maruz kalan işçiler ve Seveso kazazedeleri için artan risk tespit edilmiş olup sindirim sistemi ve bazı çoklu miyelomalar göze çarpmaktadır⁹.

Bu çalışmalar IARC tarafından değerlendirildiğinde tüm kanser türlerinin görülme riskinin arttığı tespit edilmiştir. IARC tarafından 1997 yılında bu ve benzeri çalışmalara dayanarak yapılan değerlendirme sonucunda aşağıda verilen sınıflandırma kabul edilmiştir:

IARC bugüne kadar elde edilen deliller çerçevesinde 2,3,7,8-tetra-klorodibenzo-p-dioksin'i "insan karsinojeni" (Grup 1) olarak değerlendirmektedir. Diğer PCDD'lerin insan karsinojeni olarak sınıflandırılması için yeterli kanıt mevcut değildir. Aynı şekilde PCDF'ler de IARC tarafından "Grup 3: İnsan karsinojeni olarak sınıflandırılmaz" başlığı altında değerlendirilmektedir.

2.1.3.2.2.Üreme sistemi ve infertilite üzerine etkiler:

PCDD ve PCDF bileşiklerinin özellikle gelişimsel bozukluklar, üreme sistemi üzerindeki değişiklikler üreme sistemi gelişmesi bozuklukları yaratabileceğine dair çalışmalar özellikle son yıllarda hız kazanmıştır. Hayvanlarda yapılan pek çok çalışmada bu bileşiklerin özellikle erkek üreme sistemi üzerinde ciddi hasarlara yol açtığına dair önemli kanıtlar elde edilmiştir¹⁰³.

Deney hayvanlarında yapılan TCDD maruziyeti çalışmaları doğurganlığın azaldığına dair bazı kanıtlar ortaya koymaktadır¹⁰⁴. Ayrıca yavrularda testosteron düzeylerinin düşmesi, sperm sayısında azalma, doğum bozuklukları ve öğrenme güçlükleri gibi anormallikler tespit edilmiştir¹⁰⁵. Bu etkilerin pek çoğu düşük düzey maruziyette görülebilmekte olup fetüsün TCDD'ye maruziyeti için oldukça hassas olduğunu ortaya koymuştur. Sıçanlarda yapılan bir çalışma gebelik döneminde 15 gün boyunca 0.16µg/kg tek doz TCDD'ye maruz bırakılan dişilerin doğurduğu yavrularda testosteron seviyelerinde azalma, testislerin olgunlaşmasında gecikme, sperm sayısı ve prostat ağırlığında azalması olduğunu göstermiştir¹⁰⁶.

2,3,7,8-TCDD, dioksinler içerisinde en toksik olanı olup, tümör gelişimi, immünotoksik etkileri, dermal toksisitesi, doğum anomalileri

ve endokrin sistem bozucu olmasının yanı sıra plesentaya geçebilme özelliğine sahip konjenerdir. Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda özellikler erkek üreme sistemi üzerinde bazı hasarlara ve bozukluklara neden olduğuna dair pek çok kanıt saptanmıştır. Örneğin; gebelik döneminde dioksine maruz kalmanın ejaküle sperm sayısında azalmaya ve erkek beynini feminize etme etkisi gösterdiği rapor edilmiştir^{107,108}. Klorlanmış hidrokarbonlar ve erkek fertilitesi konusundaki veriler çelişkili ve net değildir. Verilerin pek çoğu hayvan çalışmalarından elde edilmiş verilerdir. Laboratuvarda deney hayvanları üzerinde yapılmış bazı çalışmalar bu bileşiklerin üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiye yol açtıklarını göstermiştir. Erkek farelerin 8 hafta süreyle 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksine maruz bırakılması sonucunda fertilité üzerine herhangi bir etki görülmemiş olup, yavrularda bir anormalliğe rastlanmamıştır¹⁰⁹. PCB'lerin erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini araştıran bir başka çalışmada ise doğum sonrası maruz bırakılan sıçanlarda çiftleşmede azalma ve ventral prostat, farelerde sperm konsantrasyonunda azalma tespit edilmiştir¹¹⁰. Dişi sıçanların hamileliklerinin 15.günde 2,3,7,8-TCCD'ye maruz bırakılarak doğurdukları yavrularda ventral prostat ve sperm kesesi ağırlığında azalma, kalıcı olarak penis büyüklüğünde ve sperm rezervlerinde azalma gözlemlenmiş ama bunun doğurganlık üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi gözlemlenmemiştir¹⁰⁸. Dioksin benzeri PCB'lerin deney hayvanlarında üreme fonksiyonlarını değiştirdikleri bilinmektedir¹¹¹. Non-orto ve mono-orto PCB'lerin sıçanlarda ve marmoset maymunlarında in vivo ve in vitro olarak 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin kadar spermatojenesizi etkiledikleri gösterilmiştir. Özellikle Sertoli hücreleri ve spermetidlerin ilk aşamasında morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir¹¹¹. Gray ve arkadaşları dioksine maruz bırakılan sıçanların penis başı ağırlığının azaldığını saptamışlardır¹¹¹. Raychoundry ve arkadaşlarının 2000 yılı çalışması dioksin benzeri 3,3',4,4'-tetraklorobifenilin (PCB 77) direk olarak Sertoli hücrelerini etkilediğini ortaya çıkarmıştır¹¹². PCB 77 ve diğer

PCB'ler yetişkin sıçanlara verildiğinde sperm kalitesinde azalma tespit edilmiştir¹¹². Yine erkek sıçanların emzirildikleri dönemde Aroclor 1242'ye maruz bırakılmaları neticesinde günlük sperm üretiminin ve testis başına düşen Sertoli hücresi sayısında artışın olduğu gözlemlenmiştir¹¹³.

1979 yılında İtalya'nın Seveso kasabasında meydana gelen kaza sayesinde 2,3,7,8-TCDD'nin insan sağlığı ve üreme üzerine olumsuz etkilerini anlamada yardımcı olacak önemli sonuçlar elde edilmiştir¹¹⁴. Kan serum ve plazmasında yapılan çalışmalar özellikle doz-cevap ilişkisinin açığa çıkarılması açısından büyük önem taşımaktadırlar. 1976—1977 yılları arasında fabrikanın çok yakını olan bölgede yapılan çalışmalarda üreme sistemi toksisitesi çalışmalarında dişi sayısında önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir¹¹⁴. Bu çalışmada 298 kadın ve erkek numunesi analiz edilmiştir. Serum TCDD seviyelerine bakıldığında da 10 ppt'den daha düşük ve 56000 ppt'ye kadar uzanan çok değişik düzeylerde olduğu tespit edilmiştir¹⁰⁶.

Yine aynı bölgede yapılan bir diğer çalışmada ise dişi cinsiyet oranındaki artış ile babaların TCDD'ye maruziyet konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan anneye ait serum TCDD düzeylerinde erkek doğma olasılığını etkileyecek herhangi bir bulguya rastlanmamıştır¹¹⁵. Üreme sağlığı üzerine olumsuz etkileri gösteren diğer bir çalışma ise 1976-1978 yıllarında düşük sayısında artışlar olduğunu gösteren çalışmadır¹¹⁶. İnsanlarda, TCDD ve TCDF'lere maruziyetin üreme sistemi üzerine yaptığı olumsuz etkilerin ortaya konmasında Vietnam savaşı sırasında herbisit olarak kullanılan (Agent Orange) ve dioksin içeren kimyasal karışıma maruz kalan Amerikan askerleri üzerinde yapılmış çalışmaların büyük katkısı vardır. Bu çalışmalar agent orange'a maruz kalan kişilerin testosteron seviyelerinde düşüş ve çocuklarında bazı doğum anomalileri olduğunu ispat etmiştir¹¹⁷.

Geçtiğimiz son yirmi yılda dünyanın hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerinde kadın ve erkeklerde infertilite oranlarının fark edilir derecede arttığı gözlemlenmiştir^{118,119}. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine dayanılarak çiftlerden, sayıları 50 ila 80 milyona kadar ulaşan bir kesimin %8'inde bazı infertilite problemleri gözlemlendiği belirtilmektedir. Bazı batılı ülkelerde bu oranların çok düşük olduğu bilirse de hala infertilite önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmakta ve özellikle erkek infertilitesinin arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır¹²⁰.

Bu alanda yapılan çalışmaların pek çoğu erkeklerde sperm sayısının azaldığını ortaya koymaktadır¹²¹. Bununla birlikte bazı çalışmaların sonuçlarında bazı bölgelerde sperm sayısının artmakta olduğu ispatlanmıştır. Geçtiğimiz 60 yıllık sürece bakıldığında ise özellikle sanayileşmiş ve gelişmiş ülkelerde endokrin sistemde meydana gelen değişikliklerin sperm sayısında azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur¹²². 1992 yılında yapılan bir araştırma, Avrupalı ve Amerikalı erkelerde sperm sayısındaki azalmanın %40'lara vardığını göstermiştir¹²³.

Benzer şekilde 1973-1992 yılları arasında Fransa'da yapılan bir çalışma bu azalmanın %2.1 olduğu sonucuna varırken ¹²⁴ 1977-1996 ve 1984-1995 yıllarında yapılan başka çalışmalar azalma olduğunu ortaya koymuştur¹²⁴. Sperm sayısını ve kalitesinin azalmasını ortaya koyan epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra, erkek üreme organlarında bazı gelişimsel bozukluklardaki artışa dikkatleri çeken çalışmalar da son yıllarda artmıştır. Bu bozukluklar arasında testisler ve penisteki anormallikler (hypospadia) ve testis kanserleri yer almaktadır^{125,126}.

Erkek infertilitesi oldukça karmaşık ve doğum sonrası enfeksiyonları, kazalar, kemoterapi, genetik değişiklikler pek çok faktörden kaynaklanabilecek bir durumdur. Bununla birlikte pek çok vakada

infertilitenin etiyolojisi hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır¹²⁷.

Örneğin, insan semeninde olası değişimlerin nedeni ve testis kanseri gibi erkek üreme sistemindeki bozuklukların varlığındaki artışların nedeni hala bilinmemektedir. Çevresel maruziyetlerin bunun sebeplerinden biri olabileceği ve bu maruziyetlerin olumsuz etkilerinin üreme sistemi gelişimi ve fonksiyonları üzerinde hasara yol açabileceği düşünülmektedir. Özellikle pestisitler, PCB'ler, dioksin, furanlar ve ftalatlar gibi endokrin bozucu kimyasalların üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir¹²⁸.

Klorlu hidrokarbonlar gibi bu grup bileşiklerin yüksek lipofilik özelliğine sahip olmaları biyoakümülyasyona neden olarak ekosistemlerde ve üreme kanalında belirlenmelerine olanak vermektedir. Pek çok organik klorlu bileşiğin hormon bozucu olmalarından dolayı infertiliteyi etkilediğinden şüphelenilmektedir^{127,128}. Buradan hareketle, testis germ hücre kanserleri, kriptorşidizm, hipospadiyas ve düşük sperm sayısı gibi erkek üreme sistemi bozukluklarının -ki bunlara genel olarak "*testiküler disgenesiz sendromu*" adı verilmektedir (Şekil 3) geniş bir etiyolojiye sahip olduğu ve inta uterin östrojen maruziyetinin artmasıyla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir¹²⁸.



Şekil 3: Testiküler Disgenezis Sendromu

Benzer üreme sistemi sorunları pek çok yaban hayat üzerinde de gösterilmiştir. Demaskulinizasyon veya kadınlık özelliklerinde artış, fertilitenin, yumurtlamanın ve doğurganlığın azalması, hormon sekresyonundaki azalma ve düzensizlikler ve değişen seksüel davranışlar vahşi hayatta da göze çarpan erkek üreme fonksiyonlarındaki değişikliklerden bazılarıdır¹²⁹.

Yakın geçmişte pek çok ülkede erkek üreme sistemi sorunlarının ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. 1992 yılında, Carlsen ve arkadaşlarının meta analizle uluslararası makalelerde 1938 ve 1990 yılları arasındaki süreçte Avrupa ve Kuzey Amerika'ya ait verilere dayanarak yaptığı bir çalışma; sperm sayısındaki ve semen miktarının hacmindeki azalmanın dikkat çekici bir boyuta ulaştığını ortaya koymuştur¹²². Aynı periyotta pek çok ülkede testis kanseri insidanslarının da önemli oranda

artığı da ispat edilmiş bir diğer önemli bulgudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu alandaki yaygın trendin sperm sayısındaki azalma ve de testis kanserlerindeki artma yönünde olduğunu ortaya koymuştur. Bu durumun özellikle Baltık ülkelerinde bu halde olduğu ispatlanmıştır¹¹⁸. Örneğin Danimarkalı Jørgensen ve arkadaşlarının Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerini ve diğer uluslararası standartları kullanarak yaptığı çalışma ile Danimarkalı erkeklerin %30'unun düşük fertilite sınırında ve %10'unun da infertilite düzeyinde olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır¹³⁰. Bu ve buna benzer diğer gözlemler erkek üreme sağlığı üzerinde bazı önemli çevresel faktörlerin yol açabileceği hasarlar konusunda önemli ipuçları vermektedir.

İnsanların dioksin furan ve PCB'lere maruziyetleri ile infertilite arasındaki ilişkiye ait bilgiler oldukça sınırlıdır. Bush ve arkadaşları, çevresel kimyasalların erkek üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine bir kanıt olarak; seminal plasmada yüksek düzeylerde PCB'lere maruz kalmanın sperm hareketliliğini azalttığını belirlemişlerdir¹³¹. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sperm örneklerinde 2,2',3',4,4',5- ve 2,2',3,4,4',5-hekzaklorobifenil ve 2,3',4,4',5-pentakloro bifenil gibi bazı PCB konjenerlerinin düzeylerinin sperm hareketliliğiyle (Sperm konsantrasyonunun 20milyon/ml'den düşük olduğu durumda) arasında ters orantı olduğu kanıtlanmıştır¹³¹. Sharpe ve Skakkebaek rahimde dioksin gibi endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmanın sperm sayısında azalmaya neden olabileceğini açıklamışlar^{132,133}. Ancak dioksinin özellikle deney hayvanlarının üreme sistemi fonksiyonlarında olumsuz etkilere yol açtığına dair birçok kanıt bulunmasına rağmen aynı etkilerin insanlarda görüldüğüne dair veri bulunmamaktadır. Epidemiyolojik kanıtların varlığı ise bu hipotezi destekleyecek kadar güçlü değildir.

2.1.3.2.3. İmmün Sistem Toksisitesi:

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, TCDD maruziyetinin 1µg/kg'dan daha düşük olduğu durumlarda bile immün cevaplarda düşüş, viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyon olasılığında artış olduğunu ortaya koymuştur¹³⁴. Maymunlarda immün sisteme ilişkin toksik etkileri araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada beyaz kan hücrelerindeki dioksin düzeyleri 10 ng/kg ölçülmüş ve bu değerin Amerikan popülasyonun %25'inden azında zaten mevcut olduğu, aynı şekilde farelerin vücut sıvılarında da 10 ng/kg'lık dioksin düzeyinin mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu konsantrasyonda dioksinin immün sisteme hasar verebileceği ve enfeksiyon ve virüslere karşı korumanın azalabileceği bildirilmiştir¹³⁵.

PCDD ve PCDF'lerin immüno yeterlilik üzerinde direk ve dolaylı etkileri var olup bunlar hayvanların belli gelişimsel dönemlerinde farklı şekillerde kendilerini göstermektedir¹³⁶. Bu bileşiklerin özellikle T-hücreleri ve B-hücreleri üzerine etkin olduğu bildirilmektedir. TCDD'nin timosit maturasyonunu engelleyerek timik epitelyum hücrelerde farklılaşmaya neden olduğu ve T supresör hücrelerini aktive ettiği anlaşılmıştır¹³⁷. Yetişkin farelerde β-hücreleri tarafından üretilen antikorlar gibi humoral immün sistem cevaplarında değişikliklere rastlanmıştır¹³⁷.

Dioksin, furan maruziyetinin insanlar üzerindeki immünotoksik etkilerini ortaya koymak üzere yapılan insan çalışmaları değerlendirilmesinde; Seveso kazasına maruz kalmış ve maruziyetin en yüksek olduğu bölgede yaşayan 44 çocukta immünoyeterlilik testleri yapılmış ve sonuçları o bölgede yaşamayan aynı yaşta 43 çocukla kıyaslanmıştır. Maruz kalan gruptan 20 çocukta klorakne gelişirken diğer 24'ünde herhangi bir cilt lezyonu gözlemlenmemiştir. Serum

immünoglobülini, kompleman düzeyleri, lenfosit sayısı, lenfosit aktivitesi testleri yapılmış ve maruz grupta küçük artışlar tespit edilmiştir⁸³.

Mesleki maruziyetin ilerleyen dönemde immünolojik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini aydınlatmak amacıyla; on yedi yıl önce endüstriyel bir kaza neticesinde 2,3,7,8-TCDD ye maruz kalmış on sekiz İngiliz işçi ile maruz kalmayan bir grup işçi üzerinde yapılan çalışmada, iki grup, yaş, yaşam süresi, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, alkol tüketimi ve ideal kilo açısından kıyaslanmıştır¹³⁸. İmmünoglobülin, T ve B lenfositleri, fitohameglutin A cevabı ve CD4 ile CD8 sayılarına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık içeren bir farklılık saptanamamıştır. Ancak maruz kalan işçilerde antinükleer antibodilerde, immün komplekslerin oluşumunda ve natural killer hücrelerde artış olduğu saptanmıştır¹³⁸.

Bir başka çalışmada ise Amerikan ordusunda çalışan askerlerle, kontrol grubunda t hücresi sayısı ve serum immünoglobülin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmazken, IgA ile serum 2,3,7,8-TCDD düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir⁷⁷.

2.1.4. Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ve Dioksin arasındaki ilişki:

Dioksin, furan, PCB'ler ve diğer polihalojenli aromatik hidrokarbonların pek çoğunun insanlar ve hayvanlar için karsinojen veya karsinojen olma ihtimali yüksek olan çevresel kirleticiler olduğu uzun zamandır bilinen bir gerçektir¹³⁹⁻¹⁴². Dioksinler arasında en toksik olan 2,3,7,8-TCDD'nin ve diğer polihalojenli aromatik hidrokarbonların aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlandıkları ve bir dizi hücresel olayı aktive ettikleri belirlenmiştir¹⁴³. İlk kez 1976 yılında Alan Poland tarafından

fare karaciğerinde keşfedilen bu reseptörün^{144,145}, sıçandan insana kadar pek çok memeli türünde lenfositler, karaciğer, akciğer ve plasentada da dahil pek çok dokuda var olduğu tespit edilmiştir¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

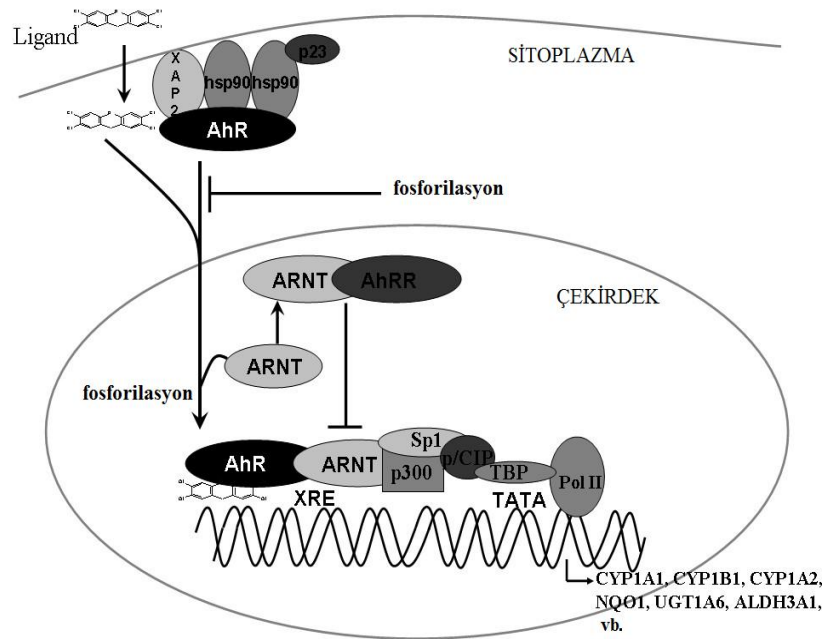
Ah reseptörü;

- Hücre çekirdeğine girerek bir kompleks oluşturan aril hidrokarbonlara bağlanan hücre içi bir protein¹⁴⁸,
- Bir ligantla aktive edilmiş transkripsiyon faktörü olarak hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünü kapsayan genlerin ekspresyonu ile sonuçlanan sinyal ileti yolundaki ilk protein¹⁴⁹,
- Çevresel karsinojenlerin aktive ettiği tümör oluşumu ile alakalı bir transkripsiyon faktörü¹⁵⁰
- Ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda ve özellikle de dioksinlerin organa özgü çeşitli toksik yanıtlarına aracılık eden bir reseptör olarak¹⁵¹ tanımlanabilmektedir.

Bu reseptör, ligantla aktive olan bir protein olarak “Arl hidrokarbon reseptör nüklear translocator - ARNT” ile birlikte çalışmaktadır. Bu iki molekül de basit heliks-loop-heliks/ Per-ARNT-Sim (bHLH/PAS) süper ailesinden olup transkripsiyon faktörleri olarak görev yapmaktadırlar¹⁵².

Sitoplazmada, liganta bağlı olarak bulunan Ah reseptörü, 90-kDa (Hsp90) proteini eşliğinde çekirdeğe girerek burada ARNT ile heterodimer oluşturmakta ve DNA'ya bağlanmaktadır. Bunun neticesinde dioksin-responsive elementler (DREs) oluşmaktadır. Oluşan bu elementler CYP1A1'in indüklenmesine neden olmaktadır. AhR, temelde ARNT ile dimerize olurken, ARNT PAS ailesinin diğer proteinleri ile de dimerler oluşturabilmektedir¹⁵³. AhR ve ARNT pek çok organda ve hücrede hem yetişkinlerde hem de embriyo gelişiminde bulunabilmektedirler¹⁵⁴ (Şekil 4).

Diğer taraftan dioksinler, dioksin benzeri bileşikler ve poliaromatik hidrokarbonlar (PAH'lar) toksisitelerini hücrel makro molekülerle reaksiyona girme eğilimleri ve elektrofilik yapılara metabolik aktivasyon ile ortaya koyarlar. Bu metabolik aktivasyon sonucunda DNA ve protein katılım ürünleri, DNA mutasyonları ve hücre ölümü gerçekleşir¹⁵⁵. Omurgalılarda bu tür çevresel kimyasallara maruziyete adapte olmanın bir yolu bu bileşikleri daha polar bir hale getirerek ortamdaki uzaklaştırılmalarını sağlamaktır, bunun için de bu bileşikleri metabolize eden enzimlerin indüksiyonu gerekli koşullardan biridir. Bu enzimlerin indüksiyonunda temel rolü oynayan Ah lokusudur¹⁵⁵.



Şekil 4: Dioksinin hücre içerisinde etki mekanizması

Yapılan çalışmalar 2,3,7,8-TCDD gibi halojenli aromatik bileşiklerin metabolizasyon enzimlerini PAH'lardan daha çok indüklediğini göstermiştir¹⁵⁵. Bu sayede Ah reseptörüne bağlanmak için afinite artmakta ve yüksek afiniteli ligantların sentezine neden olmaktadır. TCDD ile Ah reseptörünün güçlendirilen fonksiyonları; klorakne, wasting sendromu,

teratojenesite, immünotoksisite, karaciğerde tümör oluşunun teşviki ve karsinojenesite gibi çok sayıda tür ve doku bağımlı toksisitelere aracılık etmektedir¹⁵⁶.

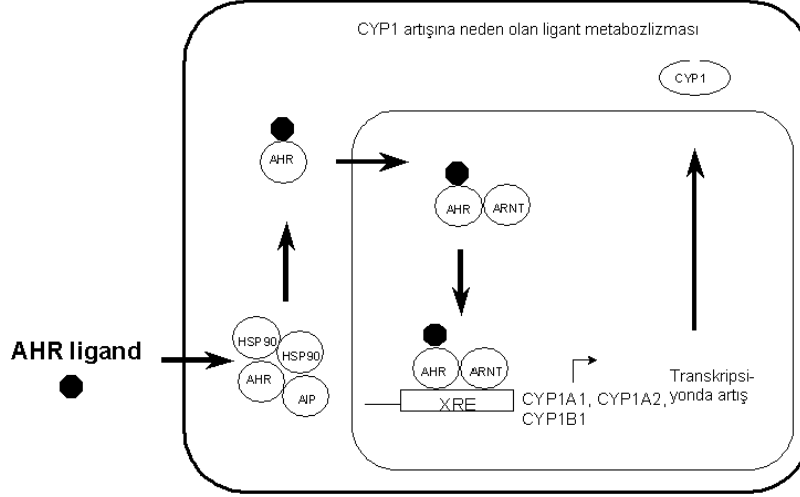
Dioksin toksisitesinin önemli bir özelliği birçok organı etkilemesidir ve bunu yaparken, hücre/doku tipine, yaşa, cinsiyete, türe, maruziyet süresine bağlı olarak bireyden bireye büyük farklılıklar gösterir. Örneğin yapılan çeşitli deneysel çalışmalarda TCDD, PCB 126, PCB 156, PCB 105 gibi bileşiklerin 0.76, 16, 2500 ve 4500 nM gibi farklı afinite sabitleriyle AHR'ye çeşitli oranlarda bağlandığı ortaya konmuş ve uyarılma-cevap ilişkisi incelendiğinde TCDD ve PCB 126'nın CYP1A1'i en çok indükleyen, PCB 126'nın ise en az indükleyen olduğu saptanmıştır¹⁵⁷. PCB 105 ise yüksek konsantrasyonlarda AhR'ye bağlanmakta ama antagonist olarak bir cevap gelişmesine neden olamamaktadır. Bu kimyasallardan PCB 105 hariç diğerleri, benzer cevapları veren agonistlerdir¹⁵⁷.

Yukarıda daha önce de belirtildiği üzere TCDD'ye maruziyette farklı hayvan türleri ve ırkları arasında farklı biyolojik cevapların gelişmesi mümkündür. Örneğin TCDD'nin farklı rodent türlerindeki LD₅₀ değerleri; kobaylar için LD₅₀ değerinin 1 µg/kg, H/W sıçanlarında ise LD₅₀ >9600 µg/kg olduğu bilinmektedir. Bu hassasiyet farklılığının hamsterlarda AhR transaktivasyon etki alanını yeniden yapılandığı ve daha az ligant-reseptör kompleksi üretilmesine neden olduğu saptanmıştır¹⁵⁸.

2,3,7,8-TCDD ve dioksin benzeri diğer bileşiklere maruziyet sonucunda gelişen benzer 3 temel biyokimyasal etki söz konusudur. Bunlar; enzim indüksiyonu, çeşitli büyüme faktörlerinin modülasyonu ve hormon modülasyonudur¹⁵⁹. Dioksinler, PAH'lardan benzo(a) piren benzer bir şekilde enzim ekspresyonunu indüklerler ama toksik etki

mekanizmaları aynı değildir ve halen tam olarak TCDD den kaynaklanan karsinogenesiz mekanizması açıklanamamıştır. Toksik yanıtları anlayabilmek için dokuya özgü fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin gözden geçirilmesi gereklidir. Dioksinlerin aracılık ettiği toksisitelerin fizyolojik fonksiyonların düzenini bozduğu ve toksik yanıt oluşturmada, insan ve hayvan dokularındaki indüksiyon mekanizmalarındaki benzerliklerde dikkat çekmektedir. İnsan ve sıçanlardaki en büyük fark biyolojik yarı ömürle alakalıdır¹⁶⁰. TCDD'nin yarı ömrü insanlarda 5.8-11.3 yılken, sıçanlarda 10-30 gün arasındadır. Bu nedenle düşük doza maruziyette TCDD insan dokularında diğer hayvanlardan daha çok birikim gösterir. LD₅₀'ye bağlı olarak TCDD'den en fazla etkilenen türler (örneğin kobay), TCDD uygulanması ile karaciğer mikrozomlarında dikkate değer bir indüksiyon göstermezken aksine, LD₅₀'ye bağlı olarak en az etkilenen türler (örneğin hamster) TCDD uygulanması ile karaciğer mikrozomlarında dikkate değer bir indüklenme göstermiştir¹⁶¹. TCDD oksidatif hasara neden olarak hepatosit proliferasyonunun inhibisyonuna ve hepatik oval hücrelerin sayısında artışa neden olur¹⁴⁴.

CYP1A1 enziminin en güçlü indükleyicilerinden TCDD ve PAH'ların neden olduğu toksik etkilerin, TCDD'in yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği Ah reseptörü aracılığıyla geliştiği bilinmektedir. TCDD in vivo olarak mutajeniktir, ama direk olarak genotoksik değildir¹⁴⁴. TCDD ile ilişkilendirilen toksisite, hücresel makro moleküllerle doğrudan reaksiyona girmek yerine, DNA gibi makro moleküllerle reaksiyona girebilen ikinci bir toksikanın ürünü veya sinyal ileti yolağının bozulması ile yerine getirilir¹⁴⁴. TCDD'nin etki göstermesi için Ah reseptörünün aktivasyonuna ihtiyaç vardır (Şekil 5).

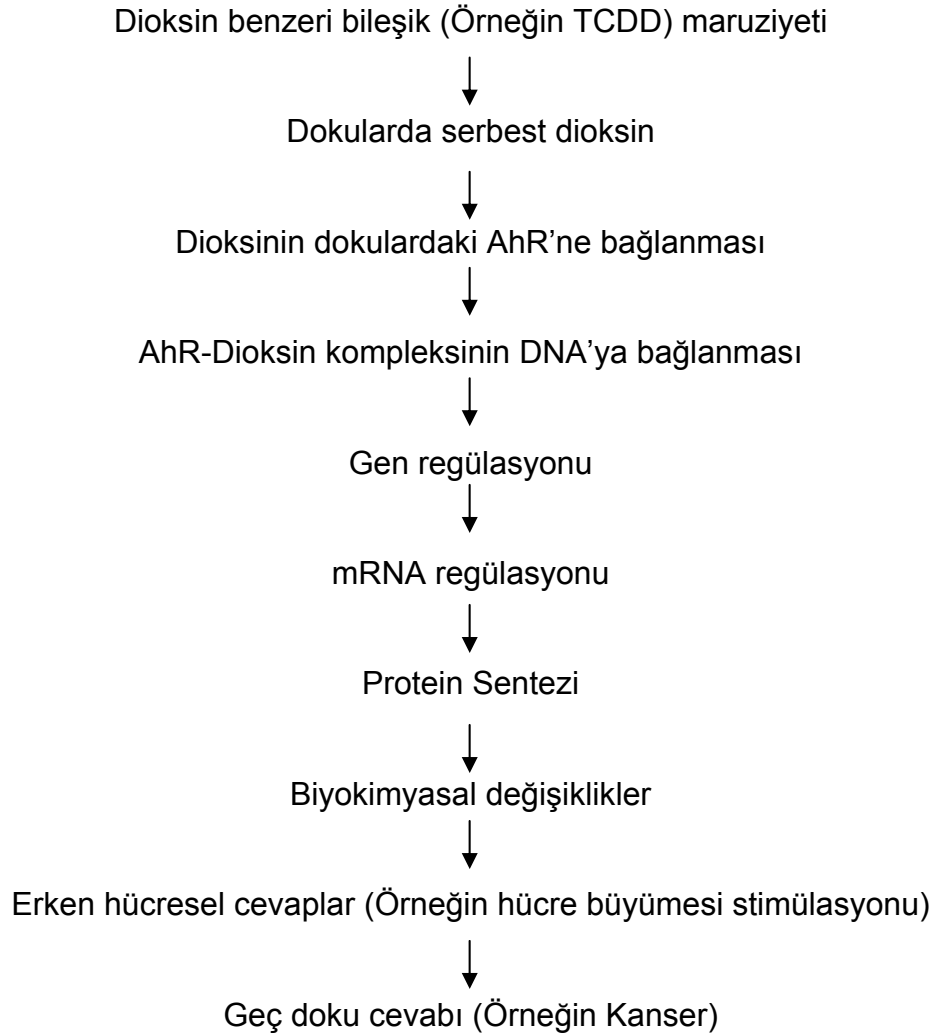


Şekil 5: AhR ligantı ve CYP1 enzim etkileşimi

Yukarıda daha önce de belirtildiği gibi TCDD genotoksik değildir ama hayvanlarda kanseri başlatıcı ve teşvik edici özelliği olduğu ortaya konmuştur. Dioksinin aracılık ettiği Ah reseptörü, hedef organlarda çok sayıda toksisiteyle sonuçlanan endokrin bozukluklara neden olur¹⁴⁷ (Endometriyozis ve meme kanseri gibi). Gelişimsel nörotoksisite, davranışsal bozukluklara neden olabilir¹⁴⁷. AhR ve ARNT'ın fare serebellar hücrelerinde var olduğu ispatlanmış olup, TCDD bu hücrelerin oluşumunda bozukluklara yol açabilir¹⁴⁷. İnsanların TCDD ve benzeri bileşiklere maruziyetinin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur¹⁴⁷. Özellikle tip2 diyabetle bağlantısı olduğu bilinmektedir¹⁴⁷. Bu bileşikler lenfoid organlarda atrofik değişikliklere yol açabilir¹⁴⁴. Ayrıca adrenal, tiroid, meme bezlerinde farklılaşmayla ilgili fonksiyonları etkileyebilir¹⁴⁴. Örneğin hamilelikte AhR aktivasyonunun meme bezlerinde farklılaşmaya engel olduğu gösterilmiştir¹⁴⁴.

Dioksin ve benzeri bileşiklerin göstermiş olduğu toksisitenin ilk basamağı, bir ligandın Ah reseptörüne bağlanması ve Ah reseptörünün iletişime geçmesi ile başlar. TCDD ile reseptörün bağlanması; hedef hücredeki ligand konsantrasyonun, hedef hücredeki reseptör konsantrasyonuna ve reseptöre bağlanan ligandın bağlanma afinitesine bağlıdır¹⁴⁷.

Bazı TCDD-reseptör kompleksleri, çok düşük dozlarda maruziyette bile oluşabilir¹⁴⁴. Ama pratikte, TCDD'nin konsantrasyonları TCDD-reseptör komplekslerinin tespit edilebilen etkilerinin ortaya çıkarabilmesi için yetersiz olabilir¹⁴⁴. Dioksinin bağlanması kompleks bir dizi olayı başlatır¹⁴⁴. Dioksinin geliştirdiği toksik etkinin mekanizması Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Dioksinin etki mekanizması

2.1.5. TEF: Toksik Eşdeğerlik Faktörü (TEF) ve Toksik Eşdeğerliği (TEQ)

Dioksin ve furanların toksisitelerini açıklamak, karşılaştırmak ve değerlendirmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) – Avrupa Çevre Sağlığı Merkezi (ECEH) Amerikan Çevre Koruma Ajansı (USEPA), Kuzey Atlantik Antlaşması Örgütü (NATO-CCMS), gibi ulusal ve uluslararası organizasyonlar 1980'li yıllardan itibaren çeşitli kavramlar üzerinde çalışmışlardır¹⁶². Bu çalışmalara esas teşkil eden husus, 210 adet

konjenerden en toksik olanlarına göre toksisite eşdeğerlik faktörlerini (TEF) belirlemek ve analiz edilen örneklerdeki belli sayıda konjenerin ölçülen konsantrasyonları ile her bir konjenerin spesifik TEF değerini çarparak toksik eşdeğerlik (TEQ) miktarlarını hesaplamaktır¹⁶²⁻¹⁶⁶. NATO CCMS'nin yaptığı araştırmalar ve değerlendirmeler sonucunda 210 konjenerden en toksik olanlarının 2,3,7 ve 8 pozisyonlarında klor atomu içeren 7 adet dioksin konjeneri ve 10 adet furan konjeneri olmak üzere toplam 17 adet olduğu saptanmıştır^{164,165}. TEF metodolojisi ilk kez Ontorio Çevre Bakanlığı tarafından 1984 yılında önerilmiştir^{164,165}. Bakanlık uzmanları hazırladıkları bilimsel raporlarda, çevresel standartların insan sağlığının dioksin benzeri bileşiklere maruziyetden korunması için toksik eşdeğerlik yaklaşımına dayandırılarak yapılmasının uygun olacağını tavsiye etmişlerdir¹⁴⁸⁻¹⁵¹. Bu yaklaşım bu bileşikler arasında özellikleri ve toksisitesi en iyi bilinen TCDD'nin prototip olarak kabul edilmesine dayandırılmıştır. Bu tavsiye dioksin benzeri bileşiklerin yapısal olarak benzemeleri ve birbirlerine yakın biyokimyasal ve toksik cevaplar vermeleri ve genel olarak Ah reseptörlerine bağlanmaları gibi ortak özelliklerden yola çıkılarak yapılmıştır¹⁶²⁻¹⁶⁵. Bir süre sonra TEF benzeri bir metod, Newyork-Binghamptonda meydana gelen PCB içeren transformatör yangınından kaynaklanan maruziyetin sağlık üzerine etkilerini araştırmak amacıyla kullanılmıştır¹⁶⁶. Bu çalışma TEF yaklaşımının bu grup kimyasalların toksisitelerini değerlendirmede ilk kullanımı olmuştur. 1987'ye gelindiğinde Amerikan Çevre Koruma Ajansı (US EPA) geçici TEF yaklaşımını kabul etmiş ve kullanmaya başlamıştır.

Aynı tarihlerde, birçok ülkede yasal düzenlemelerde farklı TEF yaklaşımlarının zorluklara neden olduğundan yola çıkılarak, yapılan tüm çalışmaların uluslar arası çabalarla standardize edilmesinin gerekliliği ortaya konmuştur¹⁶⁷. Bu uluslararası çabaların neticesinde de NATO/CCMS Dioksin Bilgi Değişimi Alt Komitesi 1998 yılı Nisan ayında ortak bir TEF yaklaşımını kabul etmiştir^{164,165}. Bu kabule göre; insan

sağlığı için önemli derecede tehlikeli olan konjenerlerin Uluslararası Toksisite Eşdeğerlik Faktörlerine (I-TEF) göre değerlendirmeleri yapılmıştır. NATO CCMS tarafından belirlenen 17 tane I-TEF değerine sahip PCDD/F konjenerleri ilk kez Almanya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarını değerlendirmekte kullanılmıştır^{165,166-169}. 1997'de ise WHO-ECEH ve Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı-(IPCS) tarafından dioksinler, furanlar ve dioksin benzeri PCB'ler (12 PCB konjeneri) için yeni ve revize edilmiş TEF listesi yayınlanmıştır¹⁶⁷. 209 farklı konjenerden oluşan PCB'lerin toksik değerlendirmesi de seçilen bu 12 dioksin benzeri PCB kullanılarak yapılmaktadır¹⁷⁰.

Konunun uzmanları tarafından, oldukça karmaşık ve değişken olan PCDD/F karışımlarının risk değerlendirmesi için tanımlanan Toksisite Eşdeğerlik Faktörleri (TEF)'leri; laboratuvardaki in vivo ve in vitro çalışmaları sonucu elde edilen akut toksik değerlere dayanmakta olup her bir konjenerin toksik değerini ifade etmektedir. TEF değerleri analizler sonucu ölçülen miktarların her bir PCDD/F konjeneri için tek toksik eşdeğerliğe (TEQ) dönüştürülmesine olanak sağlamaktadır. 17 adet PCDD/F ve 12 adet dioksin benzeri PCB konjenerlerinin toplam TEQ miktarları, Tablo 9'daki Uluslararası TEF (I-TEF) veya Dünya Sağlık Örgütü TEF (WHO-TEF) değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır¹⁶⁹.

$$TEQ_{toplam} = m_{dioksin1} * TEF_{dioksin1} + m_{dioksin2} * TEF_{dioksin2} + m_{dioksin3} * TEF_{dioksin3} + \dots$$

m= konjenerin bilinen miktarı

TEF= WHO-TEF değeri

TEQ=Toksik eşdeğerlik miktarı

Tablo 9: WHO 1998 ve WHO 2005 TEF değerleri

Bileşik	WHO 1998 TEF	WHO 2005 TEF
Klorlu dibenzo dioksinler		
2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	0.01
OCDD	0.0001	0.0003
Klorlu Dibenzofuranlar		
2,3,7,8-TCDF	0.1	0.1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.05	0.03
2,3,4,7,8-PeCDF	0.5	0.3
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1	0.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	0.01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01	0.01
OCDF	0.0001	0.0003
Non-orto PCBler		
3,3',4,4'-tetraCB (PCB 77)	0.0001	0.0001
3,4,4',5-tetraCB(PCB 81)	0.0001	0.0003
3,3',4,4',5-pentaCB (PCB 126)	0.1	0.1
3,3',4,4',5,5'-hekzaCB(PCB169)	0.01	0.03
Mono-orto-PCBler		
2,3,3',4,4',-pentaCB (PCB 105)	0.0001	0.00003
2,3,4,4',5-pentaCB (PCB 114)	0.0005	0.00003
2,3',4,4',5-pentaCB (PCB 118)	0.0001	0.00003
2,3,4,4',5-pentaCB (PCB 123)	0.0001	0.00003
2,3,3',4,4',5-hekzaCB (PCB 156)	0.0005	0.00003
2,3,3',4,4',5'-hekzaCB (PCB 157)	0.0005	0.00003
2,3',4,4',5,5'-hekzaCB (PCB 167)	0.00001	0.00003
2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB(PCB 189)	0.0001	0.00003

2.1.6. PCDD ve PCDF'lere maruziyet için limit değerler:

İnsan sağlığını, çeşitli alanlarda kullanılan toksik kimyasalların olumsuz etkilerinden korumak amacıyla ulusal veya uluslararası otoriteler tarafından belli limit değerleri geliştirilmektedir. PCDD ve PCDF'ler söz konusu olduğunda bu limitlerin güvenilir olduğunu gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır¹⁷¹. Çeşitli uluslararası ajanslar ve kurumlar tarafından PCDD ve PCDF'ler için geliştirilmiş limit değerlerinin hangisinin daha güvenilir olduğu tartışılan bir husus olmakla birlikte Amerikan Çevre Koruma Ajansı EPA'nın 2000 yılı raporuna göre dioksin maruziyeti için güvenli bir limit değeri yoktur¹⁷¹. Bu değerler bazen sadece en toksik konjener olan 2,3,7,8-TCDD için konulurken bazen de bir grup konjenerin birlikte ele alındığı toksisite eşdeğerliği TEQ olarak belirlenmiştir¹⁷¹.

Kanada ve bazı Avrupa Birliği ülkeleri için günlük tolere edilebilir düzey (TDI) 10 pg/kg/gün olarak kabul edilirken, Japonya hükümeti 4 pg/kg/gün, Dünya Sağlık Örgütü ise 1 ila 4 pg/kg/gün olarak tavsiye etmektedir¹⁷¹⁻¹⁷³. Amerika Birleşik Devletleri Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) minimum risk düzeyini (MRL) 1 pg/kg/gün olarak belirlemiştir. Avrupa Birliği'nin Gıda Bilimsel Komitesi (SFC) gıdalarda bulunabilecek izin verilebilir düzeyleri açıklayan bir rapor hazırlamıştır¹⁷⁴. Bu raporda mevcut veriler ve deneysel çalışmaların sonuçları değerlendirilmiş ve SFC geçici haftalık tolere edilebilir dozu (t-TWI) 7 pg WHO-TEQ/kg vücut ağırlığı olarak tavsiye etmiştir. Bu raporun yayımlanmasından 6 ay sonra 2001 yılında, aynı komite yeni bulgulara dayanarak haftalık tolere edilebilir dozu 14 pg/kg/vücut ağırlığı olarak tavsiye ettiğini açıklamıştır¹⁷⁵.

Benzer şekilde FAO/WHO Gıda Katkılarında Ortak Uzman Komitesi (JECFA) PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'ler için limit

değerlerini 57. toplantılarında değerlendirmiştir. Avrupa Birliği'nin Gıda Bilimsel Komitesinin 2001 yılında yaptıkları çalışmaları da dikkate alarak tolere dileyebilir aylık limit değerini 40-100 WHO-TEQ/kg vücut ağırlığı-ay değerlerinin ortalaması olarak 70 pg WHO-TEQ/kg vücut ağırlığı-ay olarak tavsiye etmiştir¹⁷⁶.

Ülkemizde PCDD ve PCDF'lerin gıdalarda izin verilebilecek düzeylerine ilişkin yasal mevzuat Tarım ve Köyişleri bakanlığı tarafından uygulanmakta olan Türk Gıda Kodeksi Kanunu çerçevesinde 17.05.2008 tarihli 26879 Sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 2008/26 Sayılı Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ'dir. Tebliğ'in Ek-6'sı çeşitli gıdalarda izin verilebilecek PCDD, PCDF ve PCB düzeylerine ilişkin limit değerlerini düzenlemektedir. Bu tebliğe göre izin verilen limitler Tablo 10'da gösterilmiştir¹⁷⁷.

Tablo 10: 2008/26Sayılı Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ Ek-6: Dioksin (poliklorlu dibenzo-para-dioksinler (PCDD'ler) ve poliklorlanmış dibenzofuranların (PCDF'ler) toplamı) ve dioksin benzeri poliklorlubifeniller (PCB'ler)¹²

Gıda Maddesi	Dioksinlerin toplamı en çok (WHO/PCDD/F-TEQ) ¹³	Dioksinler ve dioksin benzeri PCB'lerin toplamı en çok (WHO/PCDD/F- PCB-TEQ) ¹⁴
6.1. Et ve et ürünleri (yenilebilir sakatatlar hariç) ¹⁵ - Sığır türü hayvanlar ve koyun, keçi - Kanatlı hayvanlar - Domuz	3.0 pg/g yağ ¹⁶ 2.0 pg/g yağ ¹⁷ 1.0 pg/g yağ ¹⁸	4.5 pg/g yağ ¹⁹ 4.0 pg/g yağ ²⁰ 1.5 pg/g yağ ²¹
6.2. Karaciğer ve ürünleri (6.1'de belirtilen karada yaşayan hayvanların) ²²	6.0 pg/g yağ ²³	12.0 pg/g yağ ²⁴

¹² Dioksin (poliklorlu dibenzo-para-dioksinler (PCDD) ve poliklorlu dibenzofuranların (PCDF) toplamı olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından toksik eşdeğeri olarak WHO-toksik eşdeğer faktörü (WHO-TEF'ler) kullanılır.) ve dioksinlerle dioksin benzeri PCB'lerin (PCDD'ler, PCDF'ler ve poliklorine bifenil (PCB'ler) toplamı olup WHO toksik eşdeğeri WHO-TEF'ler kullanılır) toplamı.

Benzer yada aynı türden /Çeşitlerden biri	TEF değeri	Benzer yada aynı türden /Çeşitlerden biri	TEF değeri
Dibenzo-p-dioksinler (PCDD'ler) 2,3,7,8-TCDD 1,2,3,7,8-PeCDD 1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD OCDD	1 1 0.1 0.1 0.1 0.01 0.0001	Dioksin benzeri PCB'ler: Non-orto PCB'ler + Mono-orto PCB'ler Non-orto PCB'ler PCB 77 PCB 81 PCB 126 PCB 169	 0.0001 0.0001 0.1 0.01
Dibenzofuranlar (PCDF'ler) 2,3,7,8-TCDF 1,2,3,7,8-PeCDF 2,3,4,7,8-PeCDF 1,2,3,4,7,8-HxCDF 1,2,3,6,7,8-HxCDF 1,2,3,7,8,9-HxCDF 2,3,4,6,7,8-HxCDF 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF OCDF	0.1 0.05 0.5 0.1 0.1 0.1 0.1 0.01 0.01 0.0001	Mono-orto PCB'ler PCB 105 PCB 114 PCB 118 PCB 123 PCB 156 PCB 157 PCB 167 PCB 189	0.0001 0.0005 0.0001 0.0001 0.0005 0.0005 0.00001 0.0001
Kısaltmalar: T; Tetra/Dört, Pe; Penta/Beş, Hx;Hexa/Altı, O;Octa/Yedi, CDD; Klorodibenzodioksin, CDF; Klorodibenzofuran, CB; Klorobifenil			

¹³ Üst sınır konsantrasyonu; tespit sınır değerinden daha az olan farklı bileşenlerin bütün değerlerinin tespit sınır değerine eşit olduğu kabul edilerek hesaplanır.

¹⁴ Üst sınır konsantrasyonu; tespit sınır değerinden daha az olan farklı bileşenlerin bütün değerlerinin tespit sınır değerine eşit olduğu kabul edilerek hesaplanır.

¹⁵ "TGK – Taze Kırmızı Et ve Hazırlanmış Kırmızı Et Tebliği ile "TGK – Taze Kanatlı Eti ve Hazırlanmış Kanatlı Eti Tebliği"nde tanımlanan ürünleri kapsar.

¹⁶ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

¹⁷ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

¹⁸ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

¹⁹ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

²⁰ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

²¹ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

²² "TGK – Taze Kırmızı Et ve Hazırlanmış Kırmızı Et Tebliği ile "TGK – Taze Kanatlı Eti ve Hazırlanmış Kanatlı Eti Tebliği"nde tanımlanan ürünleri kapsar.

²³ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

²⁴ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

Gıda Maddesi	Dioksinlerin toplamı en çok (WHO/PCDD/F-TEQ)	Dioksinler ve dioksin benzeri PCB'lerin toplamı en çok (WHO/PCDD/F- PCB-TEQ)
6.3. Balık eti, su ürünleri ve bunlardan üretilen ürünler (yılan balığı hariç) ²⁵ ²⁶ . Kabuklular (yengeç etinin kahverengi kısmı, istakoz ve benzeri büyük kabukluların (<i>Nephropidae</i> ve <i>Palinuridae</i>) baş ve göğüs etleri hariç)	4.0 (pg/g yaş ağırlık)	8.0 (pg/g yaş ağırlık)
6.4. Yılan balığı eti (<i>Anguilla anguilla</i>) ve ürünleri	4.0 (pg/g yaş ağırlık)	12.0 (pg/g yaş ağırlık)
6.5. Süt ve süt ürünleri (tereyağı dahil) ²⁷	3.0 pg/g yağ ²⁸	6.0 pg/g yağ ²⁹
6.6. Tavuk yumurtası ve yumurta ürünleri ³⁰	3.0 pg/g yağ ³¹	6.0 pg/g yağ ³²
6.7. Aşağıdaki hayvanlardan elde edilen katı yağlar - Sığır türü hayvanlar ve koyun, keçi - Kanatlı hayvanlar - Domuz	3.0 pg/g yağ ³³ 2.0 pg/g yağ ³⁴ 1.0 pg/g yağ ³⁵	4.5 pg/g yağ ³⁶ 4.0 pg/g yağ ³⁷ 1.5 pg/g yağ ³⁸
6.8. Karışık hayvansal katı yağlar	2.0 pg/g yağ	3.0 pg/g yağ
6.9. Bitkisel katı ve sıvı yağlar	0.75 pg/g yağ	1.5 pg/g yağ
6.10. Deniz ürünlerinden elde edilen yağlar (balık yağı, balık karaciğeri yağı, ve insan tüketimine sunulan diğer deniz canlılarından elde edilen yağ)	2.0 pg/g yağ	10.0 pg/g yağ

²⁵ Balık, bütün halde tüketiliyorsa maksimum limit bütün haldeki balığa uygulanır.

²⁶ Aşağıda Gümrük Tarife İstatistik Pozisyonu (GTİP) belirtilen gıda maddelerine (balık karaciğeri (GTİP No: 0302 70 00) hariç) uygulanır.

- Canlı balıklar (GTİP No: 0301)
- Taze veya soğutulmuş balıklar (GTİP No: 0302)
- Dondurulmuş balıklar (GTİP No: 0303)
- Taze soğutulmuş veya dondurulmuş balık filetoları ve diğer balık etleri (kıyılmış olsun olmasın), (GTİP No: 0304)
- Kurutulmuş, tuzlanmış veya salamura edilmiş balıklar; tütsülenmiş balıklar -önceden veya tütsüleme sırasında pişirilmiş olsun olmasın-; insanların yemesine elverişli balık unları, ezmeleri ve pelletleri (GTİP No: 0305)
- Kabuklu hayvanlar (kabukları ile birlikte olsun olmasın) (canlı, taze, soğutulmuş, dondurulmuş, kurutulmuş, tuzlanmış veya salamura edilmiş); kabuklu hayvanlar (kabukları ile birlikte) (buharda veya suda pişirilmiş soğutulmuş, dondurulmuş, kurutulmuş, tuzlanmış veya salamura edilmiş olsun olmasın); kabuklu hayvanların insanların yemesine elverişli unları, ezmeleri ve pelletleri (GTİP No: 0306)
- Yumuşakçalar (kabuklu olsun olmasın) (canlı, taze, soğutulmuş, dondurulmuş, kurutulmuş, tuzlanmış veya salamura edilmiş); kabuklu hayvanlar ve yumuşakçaların dışında kalan suda yaşayan omurgasız hayvanlar (canlı, taze, soğutulmuş, dondurulmuş, kurutulmuş, tuzlanmış veya salamura edilmiş); suda yaşayan omurgasız hayvanların (kabuklu hayvanlar hariç) insanların yemesine elverişli unları, ezmeleri ve pelletleri, (GTİP No: 0307)
- Hazırlanmış veya konserve edilmiş balıklar; balık yumurtalarından elde edilen havyar ve havyar yerine kullanılan ürünler (GTİP No: 1604)
- Hazırlanmış veya konserve edilmiş kabuklu hayvanlar, yumuşakçalar ve diğer su omurgasızları (GTİP No:1605)

²⁷ "TGK – Çiğ Süt ve Isıl İşlem Görmüş İçme Sütleri Tebliği"nde tanımlanan ürünleri kapsar.

²⁸ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

²⁹ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³⁰ "TGK – Yumurta ve Yumurta Ürünleri Tebliği"nde tanımlanan ürünleri kapsar.

³¹ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³² Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³³ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³⁴ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³⁵ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³⁶ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

³⁷ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

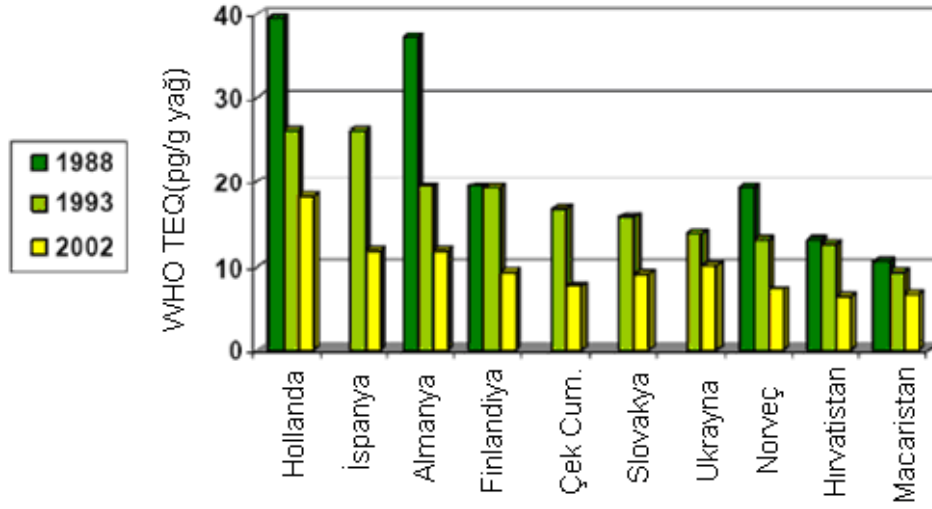
³⁸ Maksimum limit, yağ içeriği %1'den az olan gıdalar için uygulanmaz.

2.1.7. Yurdumuzda ve Çeşitli Ülkelerde Yapılan Dioksin Furanların Biyoizleme Çalışmaları:

Ülkemizde dioksin ve furanların anne sütü veya yağ dokusu gibi biyolojik materyallerde biyoizlenmesine yönelik olarak yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup bu tez çalışması bu konuyla ilgili ilk verileri içermektedir. Diğer taraftan bazı çevresel kompartımanlarda yapılmış çalışmalara ilişkin PCDD ve PCDF değerleri mevcuttur. PCDD/F'lerle ilgili olarak yapılan bu çalışmalardan biri İzmit'te Bakaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışma ile endüstrileşme oranı oldukça yoğun olan tehlikeli ve tıbbi atık yakma tesisi İZAYDAŞ'ın bacasından atmosfere salınan ve çevredeki ortam havasında (İzmit'in çeşitli bölgelerinde ve ayrıca yakma tesisinin yakınlarında) ve diğer çevresel ortamlarda (toprak, deniz suyu, sedimentler vs.) sınırlı sayıdaki örnekte PCDD/F düzeyleri belirlenmiş ve değerlendirilmiştir. Yapılan ilk çalışmada yıllık kapasitesi 35000 ton olan yakma tesisinin insineratörünün yıllık emisyonunun 0.02 g I-TEQ olduğu saptanmıştır¹⁷⁸. Diğer çalışmada ise insineratörde çalışan işçilerin soludukları havadaki dioksin konsantrasyonu 0.05 ve 0.075 pg TEQ/m³ olarak ölçülmüştür¹⁷⁹. Başka bir çalışmada Kocaeli bölgesinden alınan toprak ve hava numunelerinde PCDD ve PCDF konsantrasyonları ölçülmüş olup elde edilen sonuçların dünyanın diğer endüstrileşmiş alanlarıyla kıyaslanabilir düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Yüzeyden alınan toprak numunelerinde PCDD/F konsantrasyonlarını geometrik ortalaması 0.76 pg I-TEQ/kg olan 0.4 ve 4.27 pg I-TEQ/ kg arasında ölçülmüştür. Havadaki konsantrasyonların 23 ila 563 fg/m³, arasında olduğu ve (geometrik ortalama 82.0 fg/m³) şehir merkezinin kırsal alana göre 10 kat daha fazla PCDD/F içerdiği tespit edilmiştir^{179,180}.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılan anne sütü ve adipoz doku çalışmaları PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB düzeylerinin endüstrileşmiş ülkelerde azaldığını ortaya koymaktadır. Özellikle anne sütünde yapılan çalışmalar son on yılda, PCDD ve PCDF konsantrasyonlarının anne sütünde azaldığı yönünde sonuçlar vermiştir^{181,182}.

Anne sütü ile ilgili olarak diğer ülkelerde yapılan biyoizleme çalışmalara bakıldığında; WHO'nun belirli periyotlarla dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'lerin anne sütünde biyoizlenmesi çalışmasına sponsor olduğu ve günümüze kadar konuyla ilgili 3 araştırmanın tamamlanmış ve sonuçlarının yayımlanmış olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan ilki 1987-1988¹⁸³ yılları (12 ülke katılmıştır) ve ikincisi 1992-1993¹⁸⁴ yılları (19 ülke) arasında çoğunluğu Avrupa ülkelerinden toplanmış anne sütü örneklerinde gerçekleştirilmiştir. 2000 yılına gelindiğinde WHO-ECEH, Küresel Çevre İzleme sistemi GEMS/Food ile birlikte üçüncü biyoizleme çalışmasının yapılmasına ve bu çalışmaya Avrupa dışından da ülkelerin eklenmesine karar verilmiştir¹⁸⁵. Bu çalışmanın sonuçları kontaminasyonun maruziyet kaynaklarına göre farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bazı ülkelerde ortalamanın üzerinde değerler gözlemlenmişken Avrupa'da genel eğilimin bu bileşiklerin kontaminasyonlarının azalması yönünde olduğudur (Şekil 7).



Şekil 7: Avrupa ülkelerinde Anne Sütünde WHO-TEQ olarak Dioksin düzeyleri

Şekilde verilen Avrupa ülkelerinde anne sütünde WHO-TEQ olarak Dioksin düzeylerine bakıldığında Avrupa'da 1988 ile 1993 yılları arasında pek çok ülkede, anne sütündeki dioksin konsantrasyonlarında yaklaşık %35 oranında düşüş olduğu anlaşılmaktadır.

Diğer taraftan Kalıcı Organik Kirleticilere ilişkin Stockholm sözleşmesi hükümlerince bu maddelerin izlenmesine devam edilmesi Sözleşmenin etkinliğinin artırılması açısından önem arz etmektedir¹⁸⁵. GEMS/food bu amaçla kalıcı organik kirleticilerin anne sütünde izlenmesi için bir protokol hazırlamıştır¹⁸⁶. Bu biyoizleme çalışması özellikle dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'lere insanların maruziyet düzeylerini ortaya koyarak gerekli yasal önlemlerin alınmasını destekleyici bir araştırmadır.

Dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'lerin Avrupa dışındaki Fiji, Brezilya, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkelerde düşük düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan Bulgaristan, Hırvatistan, Macaristan ve İrlanda gibi bazı Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik devletlerinde;

İtalya, İspanya, Almanya, Hollanda gibi bazı batı Avrupa ülkelerine oranla dioksin, furan ve dioksin benzeri poliklorlu bifenil düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir¹⁸⁷. Afrika ülkelerinden Mısır'da ise bu bileşiklere ait TEQ değerlerinin en yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Adipoz doku örneklerinden elde edilen sonuçları Tartışma bölümünde Tablo 17'de özetlenerek sunulmuştur.

2.2. Dioksin benzeri poliklorlu bifeniller (PCB) :

2.2.1.PCB'ler Hakkında Genel Bilgi:

Birleşmiş Milletler Çevre Programı tarafından yürütülmekte olan Kalıcı Organik Kirleticilere ilişkin Stockholm Sözleşmesi kapsamında yer alan ve kirli düzine içerisinde listelenen 12 kimyasaldan biri de poliklorlu bifenillerdir²⁰. 1929 yılında ilk kez ticari amaçla üretilmeye başlanmış bu kimyasal grup plastikleştiricilerde, yüzey kaplamada, mürekkep ve boyalarda, alevlenmeyi geciktiricilerde, pestisit katkılarında ve kopyalama kâğıtlarının üretiminde kullanılmıştır. Isıya, asit ve alkalilere karşı dayanıklı olmasından dolayı dielektrik sıvısı olarak transformatör ve kapasitörlerde yüksek miktarlarda kullanılmıştır¹⁸⁸⁻¹⁹². PCB karışımlarının pirolizi hidroklorik asit ve PCDD ve PCDF'lerin oluşumuna neden olmaktadır. 1970'li yıllara gelindiğinde, doğadaki kalıcılığı, yaban hayat ve insanlarda görülen bazı olumsuz sağlık etkileri yüzünden yasaklamalar ve kısıtlamalar gündeme gelmiştir. Pek çok sanayileşmiş ülke PCB'nin çevre ve insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri yüzünden üretimlerini durdurmuş ve yasaklama getirmiştir. Bu konuda en etkin kuvvet 1973 yılında Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin yaptığı çalışmalar olmuştur¹⁸⁸.

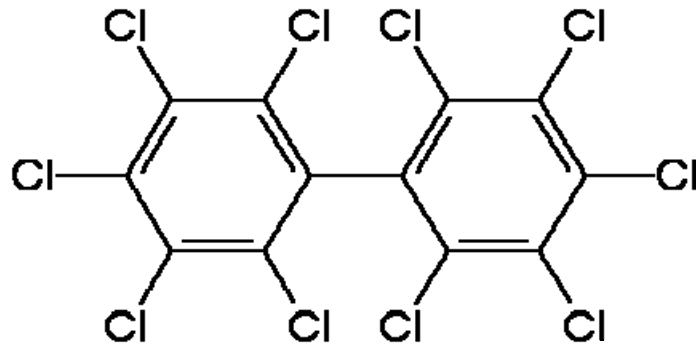
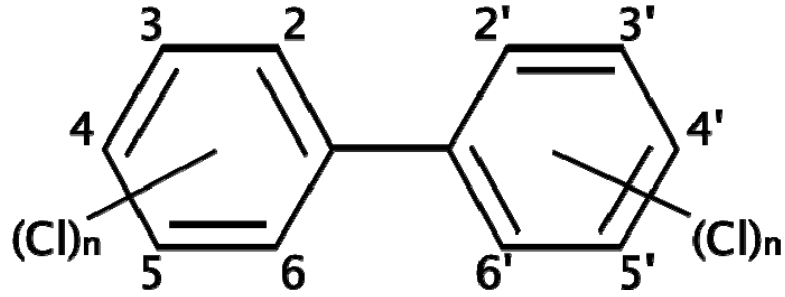
2.2.2. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

PCB'ler birbirine bağlı, iki tane benzen halkasına tekli

karbon-karbon bağlarıyla bağlanmış 1 ila 10 klor atomunun bir araya gelmesinden oluşmuş sentetik kimyasal bileşiklerdir^{192,193} (Tablo 11, Şekil 8). Teorik olarak 209 tane farklı konjeneri mevcuttur. Ancak ticari olarak bunların en fazla 130 adedi bir arada bulunurken en ticari PCB karışımlarının içerisinde 60 ila 90 farklı konjener bir arada bulunmaktadır. Fiziksel olarak yağ görünümünde bazen renksiz bazen de sarımsı renkli sıvılardır. Klor atomu sayısı arttıkça PCB bileşiğinin kararlılığı ve biyodegradasyona direnci artmaktadır^{192,193}.

Tablo 11: PCB konjenerlerin dağılımı

Klor sayısı	Cl ₁	Cl ₂	Cl ₃	Cl ₄	Cl ₅	Cl ₆	Cl ₇	Cl ₈	Cl ₉	Cl ₁₀
Konjener Sayısı	3	12	24	42	46	42	24	12	3	1



Şekil 8: PCB konjenerlerin kimyasal yapısı

Tipik olarak, 10 olası yer değiştirme noktasının dört ila altısı bir klor atomu tarafından tutulmuřtur¹⁹². Daha yüksek klorlu PCB bileşikleri aslında suda znmez ve bozulmaya karşı son derece dayanıklıdır. Buna rağmen uzun süre doğada özellikle anaerobik ortamda kalan PCB'lerin anaerobik mikroorganizmalar tarafından bozunabilecekleri tespit edilmiřtir¹⁹².

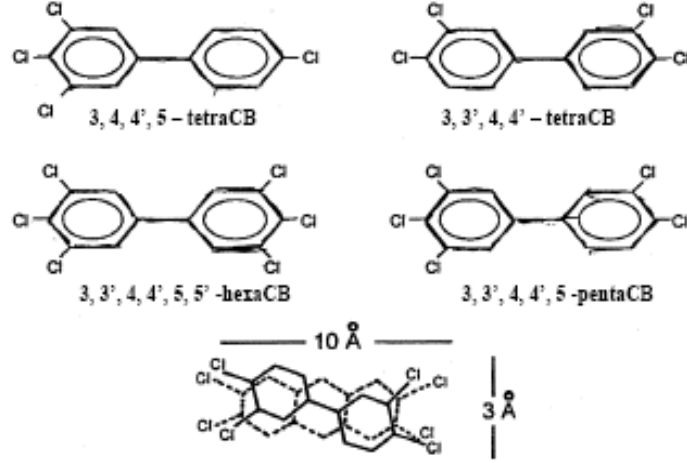
2.2.2.1.Dioksin benzeri PCB'lerin Kimyasal Yapısı:

PCB'lerin yapısının dioksinlere benzemesi için genelde

- Orto pozisyonunda birden fazla klor atomu bulunmaması,
- Para pozisyonunda ise iki tarafta da klor atomlarının yer alması,
- Meta pozisyonunda en az iki tane klor atomunun bulunması
- Planar konfigürasyon yapısında olması gerekmektedir.

Genelde Meta pozisyonunda 3, 3', 5, ve 5' numaralı karbonlara bağlı klor atomu içerenler, para pozisyonunda 4 ve 4'; orto pozisyonunda ise 2,2',6 numaralı karbonlarda klor atomu içeren PCB'ler dioksin benzeri olarak kabul edilmektedir.

Dioksin benzeri PCB'lerin kimyasal yapılarına örnekler şekil 9'da verilmiřtir¹⁹⁴.



Şekil 8: Dioksin benzeri PCB'lerin kimyasal yapıları

2.2.3.PCB Bileşiklerinin Kullanım Alanları:

PCB'ler ilk kez 1864 yılında sentezlenmelerine rağmen 1929-30'lara kadar ticari amaçla üretilmemiştir¹⁸⁹. Ticari amaçla üretilen PCB'ler; transformatörlerde ve kapasitörlerde dielektrik sıvısı, hidrolik ve ısı değişimi sistemlerinde, vakum pompalarında akışkan olarak, endüstriyel yağ karışımlarında, boyalarda plastikleştirici, mürekkeplerde çözücü, pestisitlerde katkı maddesi olarak, karbonsuz kopya kağıdı üretiminde, yanmayı geciktiriciler, yapıştırıcılar, astarlar, kesme yağlar ve hidrolik yağlar, izolasyon ve kalafat bileşikleri olarak kullanılmışlardır^{189,190}. Bunlara ilave olarak demir- çelik endüstrisinde ve yağların lubrikasyonu ile kesilmesinde de kullanımları mevcuttur. Ayrıca floresan lambaların içinde yer alan ayar rezistanlı kapasitörlerin üretiminde de kullanıldıkları bilinmektedir.

Günümüze kadar dünyanın çeşitli ülkelerinde birmilyon tonu aşkın PCB üretimi olmuştur. Amerika'da Monsanto Şirketi tarafından 1970

li yıllara kadar üretilmiş olan PCB'ler Avrupa Birliği ülkelerinde ise 1984 yılına kadar üretilmiştir (Tablo 12, 13).

Tablo 12: Bazı OECD ülkelerinde 1930-1980 yılları arasında büyük kapasitörlerde ve transformatörlerde kullanılan tahmini PCB miktarları¹⁸⁹

Ülke	Trasformatör (ton) ³⁹	Kapasitör (ton) ⁴⁰	Total (ton)
Fransa	50700	8800	59500
Almanya	44400	17700	62100
İtalya	10400	1500	11900
Japonya	37200 ^b	37200 ^b	37200
İspanya	20100	3400	23500
İngiltere	5800	8100	13900
Amerika	125800	130400	256200
Toplam	294400	169900	464300

Tablo 13: Literatürde bildirilen Toplam PCB üretimi¹⁹⁵

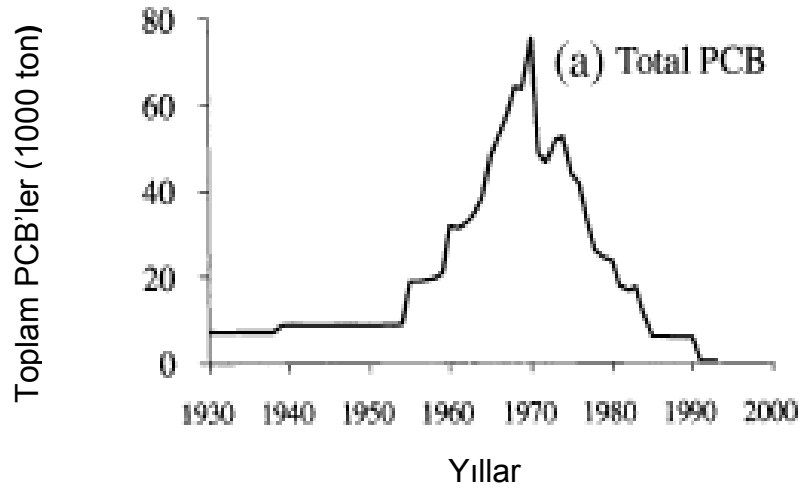
Üretici Firma	Ülke	Üretime Başlama Tarihi	Üretime Son Verilme Tarihi	Üretilen Miktar (ton)
Monsanto	Amerika Birleşik Devletleri	1930	1977	641 246
Geneva Ind.	Amerika Birleşik Devletleri	1971	1973	454
Kanegafuchi	Japonya	1954	1972	56 326
Mitsubishi	Japonya	1969	1972	2 461
Bayer AG	Batı Almanya	1930	1983	159 062
Prodelec	Fransa	1930	1984	134 654
S.A.Cross	İspanya	1955	1984	29 012
Monsanto	İngiltere	1954	1977	66 542
Caffaro	İtalya	1958	1983	31 092

³⁹ WHO-1987

⁴⁰ Transformatör ve kapasitör birlikte kullanılan miktar

Chemko	Çek Cumhuriyeti	1959	1984	21 482
Orgsteklo	Rusya	1939	1990	141 800
Orgsintez	Rusya	1972	1993	32 000
Xi'an	Çin	1960	1979	8 000
Toplam		1930	1993	1 324 131

Toplam PCB'lerin dünyada üretiminin yıllara dağılımı 1000 ton cinsinden Şekil 10'da verilmektedir¹⁹⁵:



Şekil 9: Dünyada toplam PCB üretiminin yıllara göre dağılımı

2.2.4. PCB'lere ve Dioksin benzeri PCB'lere Maruziyet:

Dioksin benzeri PCB'lere maruziyetin kaynakları, havadan solunum yoluyla almak, kontamine olmuş maddelerle temas etmek veya et, süt gibi gıda ürünleri tüketmektir. Genel nüfusun %90'ı dioksin benzeri PCB'lere, doksin ve furanlara da olduğu gibi beslenme yoluyla maruz kalırlar¹⁹⁶. Özellikle balık, tavuk gibi et ve süt ürünleri ana maruziyet kaynaklarını oluşturmaktadır. Doğmamış çocuklar anne karnında bu bileşiklere maruz kalabildiği gibi dünyaya geldiklerinden sonra da anne

sütü veya bebek mamaları ile maruz kalmaktadırlar. Bu bileşikler kalıcılıkları, yüksek oranda yağda çözünbilme ve besin zincirinde biyolojik birikim yapabilme özelliklerinden dolayı atmosfere kolayca yayılabilmekte ve küresel taşınım ile uzak mesafelere kadar taşınabilmektedir. Bu nedenle sularda, toprakta, havada ve doğada bulunurlar¹⁹⁷. Dioksin ve furanlara benzer şekilde toksik etki gösteren bu PCB'lere maruziyet sonucunda doza bağlı olarak, kilo kaybı, timik atrofi, klorakne, immün cevaplarda bozukluk, karsinojenesiz ve üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler görüldüğü deney hayvanlarında yapılmış çalışmalarla ortaya konmuştur¹⁹⁸.

209 konjeneri bulunan PCB'lerin, konjenerlerinin toksik etkileri farklılıklar gösterebilmektedir. Dünyanın pek çok ülkesinde kullanımının uzun süre yasaklanmış olmasına rağmen uzun süre bozunmadan kalabildikleri için mesleki ve çevresel maruziyetler devam etmektedir¹⁹⁹.

2.2.5. Dioksin Benzeri PCB'ler ve Toksisitesi:

PCB'lerden bazıları kimyasal yapı ve göstermiş oldukları çeşitli özellikler nedeniyle, PCDD ve PCDF'lere benzemektedir. Yukarıda belirtildiği gibi 209 tane konjenere sahip olan PCB bileşiklerinden mono kloro konjenerler ile tamamen klorlanmış deka kloro konjenerler de dahil olmak üzere 130 tanesi ticari karışımlar içinde var olabilmektedir. Bu karışımların toksisiteleri ve çevrede davranışlarına bakıldığında, göstermiş oldukları toksik etkilerin, klor atomlarının bifenil molekülüne bağlanma pozisyonuna ve klor atomu sayısına bağlı olarak artış gösterdiği ortaya konulmuştur¹⁹². PCB konjenerlerinden bazıları, orto pozisyonunda sadece 1 klor atomu ihtiva etmektedirler, bazı konjenerler ise hiç klor atomu ihtiva etmezler. Bu konjenerler genel olarak non-orto ve mono-orto olarak

adlandırılmaktadır. Bu konjenerlerin yapısal olarak PCDD ve PCDF'lere benzerlik göstererek aynı toksik etki mekanizmasına sahip olduğu belirlenmiştir⁷⁹. Bu PCB konjenerlerinin sayısı bellidir ve bunlar dioksin benzeri poliklorlu bifeniller olarak adlandırılırlar (Tablo 14).

Tablo 14: Dioksin –Benzeri PCB’ler

Konjenerin İsmi:	IUPAC no	WHO-TEF
Non-orto PCB’ler:		
3,3',4,4'-Tetraklorobifenil	PCB #77	0.0001
3,4,4',5-Tetraklorobifenil	PCB #81	0.0003
3,3',4,4',5-Pentaklorobifenil	PCB #126	0.1
3,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil	PCB #169	0.03
Mono-orto PCB’ler:		
2,3,3',4,4'-Pentaklorobifenil	PCB #105	0.00003
2,3,4,4',5-Pentaklorobifenil	PCB #114	0.00003
2,3',4,4',5-Pentaklorobifenil	PCB #118	0.00003
2',3,4,4',5-Pentaklorobifenil	PCB #123	0.00003
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil	PCB #156	0.00003
2,3,3',4,4',5'-Hekzaklorobifenil	PCB #157	0.00003
2,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil	PCB #167	0.00003
2,3,3',4,4',5,5'-Heptaklorobifenil	PCB #189	0.00003

Diğer taraftan PCB bileşiklerinin yayılma kaynakları arasında; ticari PCB bileşikleri karışımlarından salınım, yakma proseslerinden açığa çıkan emisyonlar, yüksek klorlu PCB’lerden solar fitoliz yoluyla yayılmalar sayılabilir²⁰⁰. Bazı araştırmacılara göre dioksin benzeri PCB’lerin ana kaynağı ticari PCB karışımlarından ziyade evsel katı atık yakmadır. Özellikle evsel katı atıkların yakılması sırasında gerçekleşen klorlu benzenlerin dimerizasyonu ve denovo sentezi sonucunda dioksin bezeri PCB’lerin oluştukları gözlemlenmiştir²⁰¹.

Dioksin benzeri bileşiklerin memelilerde, kuşlarda ve balıklarda benzer toksik etkiler gösterdikleri yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır^{162,163}. Dioksin benzeri PCB konjenerlerine deney

hayvanlarının maruziyeti ve meydana gelen çeşitli kazalarla insanların maruziyeti sonucunda, ortaya çıkan toksik etkiler arasında, dermal toksisite, nörotoksisite, immünotoksisite, karsinojenesite, teratojenesite, porfirin birikimi, tiroid hormonlarındaki değişiklikler, üreme ve gelişimsel toksisite önemli yer tutmaktadır³⁹. Dioksin benzeri PCB'lerin göstermiş olduğu toksisite 2,3,7,8-TCDD'nin göstermiş olduğu toksisiteye Ah reseptörlerine bağlanma ve AhR'nin aracılık ettiği bazı biyokimyasal yolların etkinleşmesine yol açması bakımından çok benzemektedir¹⁶³.

Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında yaptığı çalışmayla 12 adet PCB'yi (Non-orto: 77, 81, 126, 169 numaralı PCB konjenerleri ve mono-orto olan 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167, 189 numaralı PCB konjenerleri) dioksin benzeri PCB'ler olarak belirlemiştir¹⁶³.

Yapılan çalışmalar PCB'lere maruziyet sonucunda çocuklar, yaşlılar, mesleki maruziyete maruz kalanlar, hamileler gibi çeşitli gruplarda farklı düzeylerde PCB maruziyetinin devam ettiğini göstermektedir²⁰². PCB'lerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak için yapılan çalışmalar neticesinde;

- 1)** Reprodüktif fonksiyonlar PCB maruziyet düzeyine göre değişim gösterebilmektedirler.
- 2)** Rahimde PCB bileşiklerine maruz kalınması ile nörodavranışsal ve gelişimsel bozukluklar görülebilmektedir.
- 3)** Sistemik fonksiyonlarda görülen bozukluklar (karaciğer hastalıkları, diyabet, tiroid ve immün sistem bozuklukları gibi) kan serum PCB düzeyi ile alakalıdır.
- 4)** Non-Hodgkin lenfoma gibi bazı kanser türlerinin artma riski.

Michigan Kamu Sağlığı Departmanı tarafından 1970-1980 yılları arasında yapılan Maternal Infant kohort çalışma, hamile kadınların

balık tüketiminin doğan çocukların sağlıkları üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik olarak tasarlanmıştır. Michigan Gölünden tutulan balıkları yüksek oranda diyetlerinde tüketen annelerden dünyaya gelmiş 242 yeni doğmuş bebek üzerinde yapılan araştırmanın sonuçlarına göre hamileliğinden önce 6 yıl ve hamilelik sürecinde balık tüketen annelerin bebeklerinde gelişimsel bozukluklar ve öğrenmeyle ilgili düzensizlikler saptanmıştır. Doğum ağırlığının azalması (160–190 g), gebelik süresinin (4.9 gün) kısalması, bebeğin kafa çapının azalması (0.6cm) gibi gelişimsel bozukluklar tespit edilmiş²⁰³, ilerleyen süreçte çocuklarda öğrenme güçlüğüne rastlanmıştır^{204,205}.

Japonya ve Tayvan'da PCB ile kontamine olmuş yağların yanlışlıkla tüketilmesinin normal endokrin fonksiyonların bozulmasıyla ve nörodavranışsal düzensizliklerle alakalı olduğu tespit edilmiştir. Maruz kalan kadınların çocuklarının normale göre düşük ağırlıkta olduğu ve tırnaklarında bazı deformiteler görüldüğü, öğrenme güçlükleri yaşadıkları saptanmıştır²⁰⁶.

PCB bileşiklerinin immün sistem üzerine etkilerini ortaya koymak için yapılan çalışmalardan birinde Baltık denizi etrafında yaşayan ve düzenli olarak balık tüketen insanlarda akyuvar sayısı, lenfosit düzeyi, serum immünoglobülin düzeyi gibi parametrelerde immün yetersizliğe işaret eden değerler ölçülmüştür²⁰⁷.

Yusho ve Yu-Cheng popülasyonlarında da immün sistem bozuklukları tespit edilmiştir²⁰⁸. Bu bozukluklar, bronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak solunum baskılanması, (Bu bulgu Yu-Cheng hastalarının yarısına yakın bir bölümünde saptanmıştır) maruziyetten 2-3 yıl sonra IgA ve IgM düzeylerinde önemli azalma, özellikle Yu-Cheng hastalarında toplam T-lenfositlerinde ve T-helper hücrelerinde, Yusho hastalarında (maruziyetten 14 yıl sonra) ise T-helper

ve T-süpresor hücrelerinde azalma tespit edilmiştir²⁰⁹.

Hauser tarafından yapılan bir derleme tiroid hormon fonksiyonları ile PCB maruziyeti arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Tiroid hormonlarında meydana gelen değişiklikler örneğin doğuştan hipotroidizm, dönüşü olmayan mental gerilemeye neden olabilmektedir. Yapılan deney hayvanı ve insan çalışmaları çevresel kirliliğe özellikle doğum öncesi dönemde maruz kalma neticesinde dioksin benzri PCB, PCDD ve PCDF'lerin tiroid hormanlarının bağlandığı tiroid hormon reseptörlerinde kısmen ve kalıcı değişikliklere yol açarak nörogelişmsel bozuklukları arttırabileceği yönünde güçlü kanıtlar olduğunu ortaya koymuştur²¹⁰.

PCB'lere maruz kalan transformatör işçilerinde yapılan çalışma²¹¹ ve elektrikli malzemelerin üretim ve tamiri sırasında çeşitli Araclor karışımlarına maruz kalan işçilerde¹⁹⁵ çeşitli gastrointestinal etkiler ve iştah kaybı gözlemlenmiştir. Mesleki maruziyet sonucunda gelişen ve en sık görülen rahatsızlık ise kloraknedir^{212,213}.

PCB'lerin önemli toksik etkilerinden biri üreme sistemi toksisitesidir. Bu toksisitenin etki mekanizmaları net olarak anlaşılamamış olmakla birlikte özellikle erkek üreme sistemi üzerinde yarattığı toksik etkiler önem kazanmıştır. PCB bileşiklerine doğum sonrası maruz kalan deney hayvanlarından sıçanlarda, düşük çiftleşme sıklığı ve prostat ağırlığında azalma; farelerde ise azalmış spermatozoa konsantrasyonu saptanmıştır¹²⁹. Bu bileşiklerin özellikle in vivo olarak şekillenen hidroksi PCB metabolitlerinin östrojenik aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir²¹⁴. Ayrıca hormonal denge ve spermatogenezin regülasyonunun bozulmasına neden olacak anti-androjen ve anti-östrojen aktivitelerinin de bulunduğu ortaya konmuştur²¹⁴.

Son yıllarda yapılan çalışmalar gelişmemiş ülke

popölasyonlarında sperm sayısının ve kalitesinin gittikçe azaldığını ortaya koymuştur. PCB bileşiklerinin bu azalmada rolü olduğu düşünölmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada PCB’lerin ve bazı organik klorlu hidrokarbon bileşiklerinin sperm kalitesinin azalmasında etkili olduğunu ortaya koymuştur¹²³. 2002 yılında Rozati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, infertil erkeklerin seminal sıvısında PCB bileşiklerine rastlanıldığı bildirilirken kontrol grubu olarak kullanılan gruptaki erkeklerin seminal sıvısında PCB bileşiklerinin bulunmadığı tespit edilmiştir²¹⁵. Yine ABD’de Hauser ve arkadaşları tarafından yürütölen bir çalışmada; PCB bileşiklerinin semen ve kandaki konsantrasyonuna bağılı olarak semen kalitesinde, PCB 118, PCB 138 ve PCB 153’ün etkileri değeriendirilmiş ve spermatozoa konsantrasyonu, hareketliliğı ve morfolojisi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir¹³. Ayrıca ergenlik öncesi PCB bileşiklerine maruziyet sonucunda hipospadia ve kriptorşidizm arasında bir ilişki olduğunu belirleyen bazı çalışmalar vardır^{125,126}.

Bugüne kadar PCB’lerin karsinojenik etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda 4 ticari PCB karışımı Aroclor 1016, 1242, 1254,1260 sıçanlara oral yoldan verildiğinde özellikle dişi sıçanlarda karaciğer tümörlerinde artış olduğu saptanmıştır²¹⁶. Aynı çalışmada tiroid bezi foliköler hücre tümörlerinin de hem dişi hem de erkek sıçanlarda kontrol grubuna göre fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu konjenerler ticari karışımlarda en sık bulunan konjenerler olup çevrede de tespit edilenlerdir. Daha önce üç nesil sıçanda yapılan ve diyetle %60 klor içeren PCB karışımı verilen çalışmada da karaciğer tümörlerinde artış olduğu saptanmıştır^{217,218}. %54 klor içeren başka bir ticari karışımın da gastrointestinal tümörlere neden olduğu gösterilmiştir²¹⁹.

Epidemiyolojik çalışmalar PCB bileşiklerinin karsinojeneik etkili olabileceğine dair sonuçlar ortaya koymuştur. %41-54 oranında klor içeren PCB’li kapasitörlerin üretiminde çalışan işçilerde karaciğer, mesane

ve safra yolu kanserlerinden²²⁰, mide kanserleri²¹³ ve melanomadan²²¹ ölüm oranının arttığı gösterilmiştir. Gustavson ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise karaciğer, mesane, melanoma kanserlerinin tamamında artışlar saptanmıştır^{222,223}. Daha erken tarihlerde 1976 yılında yapılan bir petrokimyasal rafinerisinde çalışan işçilerin Aroclor 1254 ve diğer klorlu kimyasallara maruziyette malignan melanomadan ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir²²⁴.

Daha yakın geçmişte yapılan bir çalışmada elektrikli ekipmanların bakım ve tamirinde çalışan ve PCB'ye mesleki maruziyeti olan işçilerde malignan melenoma ve beyin kanserlerinden ölüm oranlarının arttığı tespit edilmiştir²²⁵. Hardell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise adipoz dokudaki PCB konsantrasyonları ile non-Hodgkin lenfoma arasında bir ilişki olabileceği saptanmıştır²²⁶. Benzer ilişki serum PCB düzeyi için de gösterilmiştir²²⁷. Bu çalışmada mesleki maruziyeti olan işçilerde ortalama PCB kan düzeyleri 13.3 ppb olarak ölçülmüş olup non-Hodgkin lenfoma ile artan bir ilişki saptanmıştır. Başka bir vaka kontrol çalışmasında ise PCB serum düzeyi ile meme kanseri arasında²¹³ ya da kemik iliği ve çocuklarda lösemi arasında bir ilişki bulunmamıştır²²⁸.

Daha önceki bölümlerde de değinildiği üzere Japonya ve Tayvan'da meydana gelen Yusho ve Yu-Cheng kazalarında PCB ile kontamine olmuş yağı tüketen kişilerde karaciğer kanserlerinde artış saptanmıştır²²⁹. Buradaki artışta PCB'li yağların ısıtılması sırasında meydana gelen PCDF'lerin de katkısı olduğu tespit edilmiştir²³⁰. Yu ve arkadaşları Tayvan'da PCB ve PCDF'lere maruz kalan 1837 kişinin ölüm oranlarını değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda genel popülasyona göre maruz kalan grupta karaciğer kanserlerinden ölüm oranında anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir²³¹.

IARC yapılan çalışmalara dayanarak PCB'leri Grup 2A'da sınıflandırmıştır (Tablo 15)

Tablo 15: Dioksin benzeri PCB'lerin Uluslararası Kansere Araştırma Merkezi IARC'a göre sınıflandırılması ve toksik özellikleri²³²

Kanser Sınıflandırması	Toksik Etkileri		
	Nörogelişimsel	Üreme sistemi	İmmün sistem
IARC (1987): Grup 2A: Muhtemel insan karsinojeni	İnsan fetal maruziyeti: - Nörolojik ve gelişimsel değişiklikler, düşük psikomotor skorlar, kısa süreli hafıza ve öğrenmede bozukluklar, zihin sel fonksiyonlarda uzun dönem etkiler. - Nörolojik bozukluklar (WFPHA⁴¹, 2000). Sıçan, fare, maymun ve bıldırcınlarda 12 aylık düşük doz maruziyetinde nörolojik değişiklikler: - Hasarlı ya da anormal nöromotor fonksiyonlar (Rhesus maymunlarında). (WFPHA, 2000).	Fok ve yunuslarda: - Üreme bozukluklarında artış. Vizonlarda: - embriyo toksisitesi. Kuşlarda: - yumurta kabuklarında incelme. Kaplumbağalarda: - cinsiyeti belirleyen hormonlarda düzensizlik (Dişilerde). (WFPHA, 2000).	İnsanlarda: perinatal dönemde maruziyet enfeksiyonlara karşı verilen immün cevabı bozabilir.

2.2.6. Poliklorlanmış Bifenillere Yönelik Yurdumuzda Ve Diğer Ülkelerde Yapılan Biyozileme Çalışmaları

Ülkemizde PCB bileşiklerinin insanlarda, gıdalarda ve diğer

⁴¹ WFPHA: World Federation of Public Health Associations: Dünya Halk Sağlığı Dernekleri Federasyonu

çevresel ortamlarda düzeylerinin belirlenmesine yönelik olarak yapılan çalışma sayısı son derece azdır. Çok ve arkadaşlarının anne sütü ve insan yağ dokusunda yaptığı 2002 çalışmasının²³³ yanı sıra 2008 de yine Çok ve arkadaşları tarafından Antalya’da yaşayan annelerden toplanan süt örneklerinde yapılan PCB bileşiklerinin düzeylerinin tayini dışında insan biyoizleme çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışma Antalya, İstanbul, Ankara, Afyon ve Kahramanmaraş illerine ait verileri de içermekte ve insanlarda bu maddelere maruziyetin biyoizlemesine önemli bir katkı sağlamaktadır. Çevresel ortamlarda ise Telli Karakoç ve arkadaşları tarafından yoğun bir endüstri bölgesi olan İzmit Körfezinde deniz suyu ve midye örneklerinde PBC düzeyleri ölçülmüştür²³⁴. Diğer taraftan dioksin benzeri PCB’lere ilişkin ülkemizde ilk yapılan çalışma bu çalışmadır. Bundan önce insanlarda yapılan herhangi bir dioksin benzeri PCB çalışmasına literatürde rastlanmamıştır.

Dioksin benzeri PCB’lerin yağ dokusundaki düzeylerine ilişkin çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalardan örnekler ve bu çalışma ile kıyaslanmasına ilişkin sonuçlar Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16: Çeşitli Ülkelerdeki Dioksin-benzeri PCB Bileşiklerinin Adipoz Dokudaki Düzey ve TEQ Değerleri

Ülke	Numune Alınan Yıl	Numune Sayısı	PCB’ler (ortalama, pg/g lipit)	TEQ ^a	Referans
İspanya	1997-98	15	438 (PCB 77,126,169)	25.2	235
İspanya	2002	15	166 (PCB 77,126,169)	10.8	236
Japonya	1970-71	20	92456 (PCB 77, 81, 126, 169 105, 114,118,123,156, 157,167, 189)	35.4	31
Japonya	2000	10	29793 (PCB 77, 81, 126, 169, 105, 14,118,123, 156, 157,167, 189)	15.3	31

Tablo 16'nın devamı

Ülke	Numune Alınan Yıl	Numune Sayısı	PCBs (ortalama, pg/g lipit)	TEQ ^a	Referans
ABD	1984-86	28	226.2 (PCB 77, 81, 126, 169)	14.19	237
ABD	1995-96	5 (kadın)	41 (PCB 77,126,169)	3.19 ^b	238
Hindistan	2000	10(erkek)	8776 (PCB 77,81,126, 169,105,14,118,123, 156, 157,167, 189)	14.13	239
		11(kadın)	7869 (PCB 77, 81, 126, 169,105,114,118,123, 156, 157,167, 189)	14.69	239
Türkiye	2004	23 (erkek)		6.66	Çok ve ark. ²⁵⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Adipoz doku örneklerinin toplanması:

Dioksin, furan ve dioksin benzeri poliklorlubifenillerin adipoz dokuda düzeylerinin belirlenmesi için en az beş yıl süreyle Ankara'da yaşamış 23 normal ve 22 infertil erkekten yağ örnekleri alınmıştır. Bu örnekler Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesinde yapılan apendektomi, kolorektal ameliyatlari, gastrointestinal müdahale gibi cerrahi işlemler esnasında toplanmış olup ağız kapalı cam tüplerde analiz edilene kadar - 80C'de muhafaza edilmiştir. İnfertil yağ numunelerinin alındığı kişiler en az 1 yıl süreyle evli olup istedikleri halde çocuk sahibi olamayan 21 ila 45 yaş aralığında erkeklerden sağlanmıştır. Bu erkekler azospermi teşhisi konulmuş olan erkeklerdir (Tablo 17). Çalışmaya katılan her bir kişiye yağ örnekleri alınmadan önce çalışmayla ilgili bilgi verilmiş beslenme alışkanlıkları, günlük yaşamda veya çalışma ortamlarında herhangi bir kimyasala maruz kalıp kalmadıklarına ilişkin bilgiler, sigara ve alkol kullanımı, geçmişe yönelik hastalık geçmişleri, boy ve kilolarıyla ilgili sorular içeren anket uygulanmıştır.

Tablo 17: Fertil ve infertil bireylere ait veriler

	İnfertil (n: 22)	Fertil (n: 23)
Yaş Aralığı	25- 43 (Ortalama 33.8±6.5)	21-45 (Ortalama 31.5±6.5)

Ülkemizde dioksin furan ve dioksin benzeri PCB'lerin analizlerini yapmaya yönelik çok kısıtlı kapasiteden dolayı yağ örneklerinin ekstraksiyonu ve analizi Almanya'nın Münih şehrinde bulunan Çevre

Sağlığı Araştırma Merkezi (GSF – National Research Center for Environment and Health, Institute of Ecological Chemistry- Helmholtz Zentrum München) Ekolojik Kimya Enstitüsünde yapılmıştır.

3.1.2. Anne sütü örneklerinin toplanması:

Süt analizleri için 2006–2007 yılı içerisinde Türkiye'nin 5 farklı ilinden toplanan süt numuneleri kullanılmıştır. Toplam 51 adet süt numunesi İstanbul (n=13), Ankara (n=4), Afyon (n=15), Antalya (n=9), ve Kahramanmaraş (n=10) illerinde yaşayan annelerden alınmıştır. Süt numunelerinin alındığı kişiler en az 5 yıl süreyle o illerde yaşamış bir veya birden daha fazla doğum yapmış kadınlar olup hepsi bu çalışmaya gönüllülük esasıyla katılmışlardır. Süt numuneleri 30-50 ml hacimde herhangi bir göğüsten emzirme sonucunda normal yol ile alınmış olup doğumdan sonra 5 ila 25. günler arasında toplanmışlardır. Bu numuneler analiz edilene kadar -20°C'de muhafaza edilmişlerdir. Süt numunelerinin alındığı kadınların genel yaş aralıkları 20 ila 40 arasındadır. (İstanbul: 23-36; Ankara: 25-33; Afyon: 20-40; Antalya: 22-33; Kahramanmaraş: 20-38) (Yaş ortalaması 28.3 ± 4.8). Numuneler alınırken 1964 Helsinki Deklerasyonunun 2000 yılı revizyonunda belirtilen etik kurallara riayet edilmiştir. Çalışmaya katılacak kişilere çalışmanın amacı ve olası sonuçları hakkında bilgiler verildikten sonra, imzaları alınarak, yaş, kilo, boy, herhangi bir mesleki maruziyetlerinin bulunup bulunmadığı, günlük beslenme alışkanlıkları, sigara kullanma durumları, yaşadıkları bölgelerle ilgili soruları içeren anketler uygulanmıştır. Tüm katılımcıların karışık bir beslenme alışkanlıkları olduğu ve herhangi bir mesleki PCDD/F ve dioksin benzeri PCB maruziyetlerinin olmadığı tespit edilmiştir. Altı tanesi dışında sigara kullanan olmadığı, 21 tanesinin tek çocukları, 22 tanesinin iki 8 tanesinin de üç veya daha fazla çocuğu olduğu saptanmıştır.

Anne sütü örneklerinin ekstraksiyonu ve analizi Almanya'daki aynı enstitüde yapılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan gerek adipoz doku gerekse anne sütü örnekleri soğuk zincir göz önünde bulundurularak transferleri sağlanmıştır. Transferler sırasında sürekli olarak toplanan numune örnekleri kuru buz içinde ve PCB, PCDD ve PCDF kontaminasyonunun olmadığı düşünülen cam şişelerde korunmuştur.

3.1.3. Adipoz doku örneklerinde PCDD/F'lerin analizinde kullanılan aletler:

ASE 200 Ekstraksiyon Cihazı (Dionex GmbH, Idstein, Germany), Yüksek Çözünürlüklü Gaz Kromatografisi (Agilent GC 6890: Agilent Technologies, Palo Gerstel GmbH, Mülheim, Germany), Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (Finnigan MAT 95S Thermo Electron GmbH, Bremen, Germany).

3.1.4. Anne sütü örneklerinde PCDD/F'lerin analizinde kullanılan aletler:

Ayırma hunisi, Yüksek Çözünürlüklü Gaz Kromatografisi (Agilent GC 6890: Agilent Technologies, Palo Gerstel GmbH, Mülheim, Germany), Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (Finnigan MAT 95S Thermo Electron GmbH, Bremen, Germany).

3.1.5. Adipoz doku örneklerinin ekstraksiyonunda kullanılan kimyasal maddeler:

¹³C işaretli PCDD/PCDF ve PCB Standartları, Isolute HM-N, Hekzan, Aseton, susuz Sodyum sülfat, Silika + %44'lük Sülfürik Asit, Alüminyum Oksit, Florosil, Toluen, Diklorometan, Asetonitril, C-18

Sorbenti.

3.1.6. Anne sütü örneklerinin ekstraksiyonunda kullanılan kimyasal maddeler:

¹³C işaretli PCDD/PCDF ve PCB Standartları, Dietileter, Etanol, Pentan, Potasyum Okzalat, susuz Sodyum Sülfat, Tolu n, N-Hekzan, Alimünyum oksit, Kloroform, Asetonitril, C-18 Sorbent, Silika + %44'l k Sülfirik asit, Silika + %22' lik Sülfürik Asit, Isıtılmış Silika, Diklorometan.

3.2. Yöntem

3.2.1. Adipoz dokunun analiz yöntemi:

Yağ dokusunda bulunan PCDD,PCDF'ler ve dioksin benzeri PCB'lerin tayinini yapmak için EPA'nın geliştirdiği Metot 1613 ²⁴⁰ (dörtten sekize kadar olan klorlanmış dioksin ve furanların Yüksek   z n rl kl  Gaz Kromatografisi/ Yüksek   z n rl kl  Kütle Spektroskopisi (HRGC/HRMS) cihazında izotop dilüsyon tekniği) kullanılmıştır. Yağ dokusunda PCDD, PCDF analizleri için ilgili bölümde 5 ay ekstraksiyon ve cihazla analiz çalışmaları yürütülmüştür.

3.2.1.1. Adipoz doku ekstraksiyonu:

Bu  alışma için 2003 ila 2005 yılları arasında 23 fertil ve 22 infertil erkekten Ankara Üniversitesi- Tıp Fakültesinde çeşitli cerrahi operasyonlar sonucu alınan yağ dokusu örnekleri kullanılmıştır. Örnekler, en az beş yıldır Ankara'da yaşayan bireylerden toplanmıştır. Infertil olarak

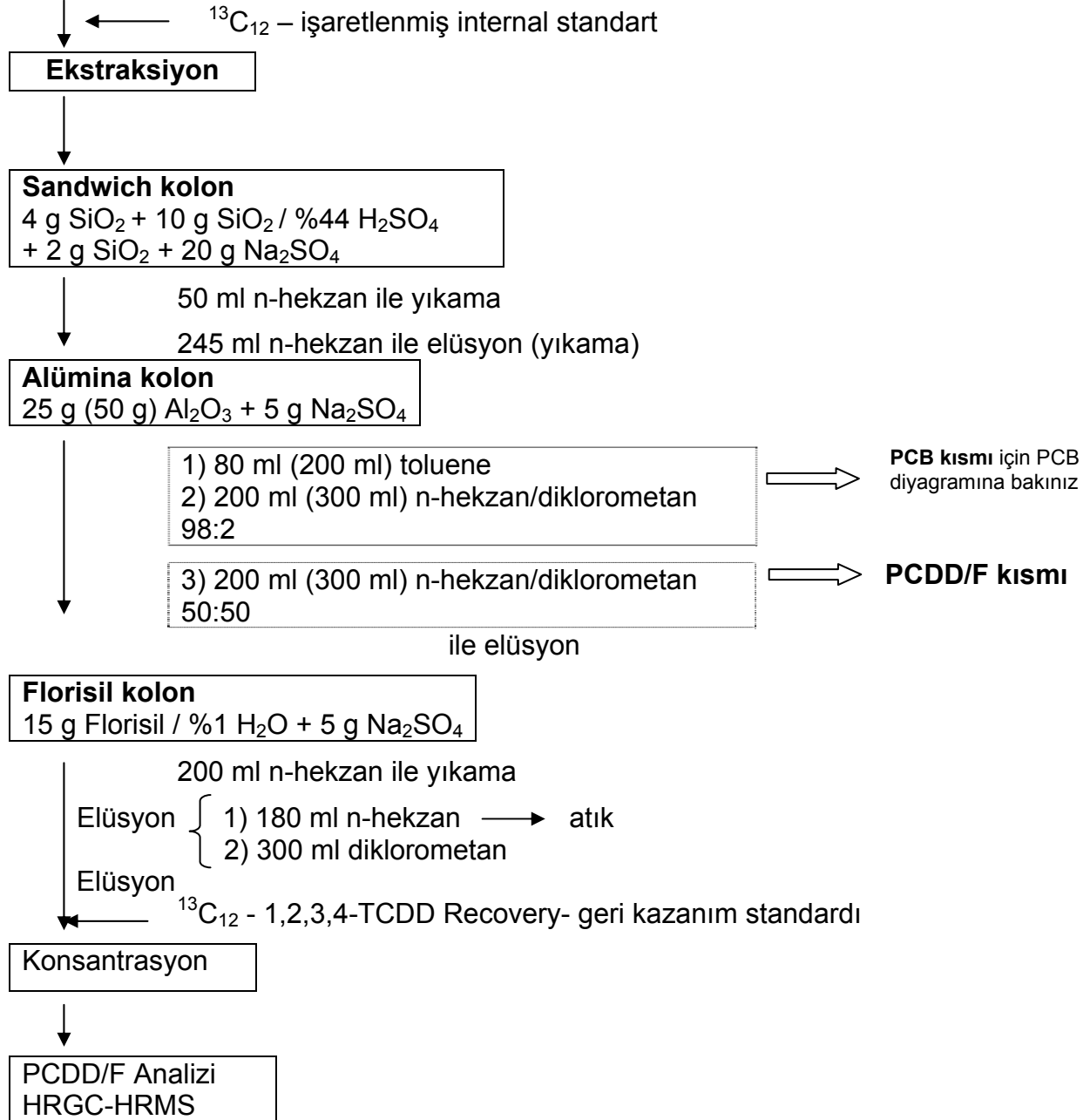
nitelendirilen yağ dokuları, en az 1 yıl süreyle evli olan ve hiçbir doğum kontrol yöntemi uygulamadıkları halde bebek sahibi olamayan ve azospermi teşhisi konulan erkek donörlerden alınmıştır. Adipoz doku örnekleri hem fertil hem de infertil grup için apendektomi, kolorektal cerrahi girişimler, gastrointestinal cerrahi, akut üst gastrointestinal hemoraji, safra kesesi cerrahi girişimleri gibi operasyonlar neticesinde karın duvarının iç çeperinden cerrahlar tarafından alınmıştır. Analiz edilene kadar ependorf tüplerde -80°C de muhafaza edilmiştir. Fertil grubun yaş aralığı 21-45 iken (Ortalama 31.5 ± 6.5) infertil grubun 25 ila 43 olup, yaş ortalaması 33.8 ± 6.5 'tur. Uygulama yapılırken 1964 Helsinki Deklerasyonunun 2000 yılı revizyonunda belirtilen etik kurallara riayet edilmiştir. Her katılan kişiye anket formu uygulanmış olup imzalı izinleri toplanmıştır. Anket formlarında beslenme alışkanlıkları, günlük yaşantılarında herhangi bir kimyasal madde maruziyetlerinin olup olmadığı, çalışma ortamları, sigara ve alkol alışkanlıkları, yaşadıkları yer, tıbbi geçmişleri, ağırlık ve boylarının tespit edilmesine yönelik sorular yöneltilmiştir. Tüm katılımcılar karışık bir beslenme tarzına sahip olup herhangi bir mesleksel maruziyetlerinin olmadığı tespit edilmiştir.

3.2.1.2. Adipoz doku örneklerinin PCDD/F fraksiyonunun analizi için ekstraksiyon yöntemi:

Ependorf tüplerde -80°C ısıda bekletilen yağ dokuları ekstraksiyon için oda sıcaklığında çözülene kadar bekletildikten sonra tartılarak (1,5-2 gram kadar) Isolute HM-N adsorbanı ile havanda ezilerek ASE 200 Accelerated Solvent Exctractor cihazının metal tüpüne ¹³C izotopu ile işaretlenmiş PCDD/F ve PCB standartları eklenerek doldurulur. Cihazda 3:1 oranında n-hekzan:aseton solventleri ile 3 saat muamele edilir. Buradan alınan ekstrakt 2-3 ml'ye konsantre edilir. Daha sonra ilk kolon olan sandviç kolon aşağıdaki diyagramda belirtildiği şekilde hazırlanarak 2-3 ml'ye konsantre edilmiş numune 50 ml n-hekzan ile

yıkanmış kolona uygulanır. Üzerinden 245 ml n-hekzan geçirilerek altta toplanan numune rotary evaporatörde 1-2 ml hacme gelene kadar buharlaştırılır. Buharlaştırma işleminden sonra numune aşağıdaki diyagramda belirtildiği şekilde hazırlanmış ve 80 ml toluenle yıkanmış alümina kolona uygulanır. Üzerinden 200 ml hacimce 98:2 lik n-hekzan/diklorometan çözeltisi geçirilir. Buradan altta toplanan eluat PCB fraksiyonu olarak ayrılır. Bu fraksiyon ayrıldıktan sonra aynı kolondan 200 ml hacimce 50:50 lik n-hekzan/diklorometan çözeltisi uygulanır. Burada alta toplanan fraksiyon da PCDD/PCDF fraksiyonu olarak bir sonraki kolon olan florosil kolona uygulanmak üzere rotary evaporatörde 1-2 ml hacme buharlaştırılır. Florosil kolon aşağıda yer alan diyagramda belirtildiği şekilde hazırlanır. Numune uygulanmadan önce 200 ml n-hekzan ile yıkanan kolondan 1-2 ml hacme getirilmiş numune uygulanır. Numunenin üzerinden 180 ml n-hekzan geçirilerek altta toplanan kısım atık olarak ayrılır. Bu basamaktan sonra aynı kolonun üzerinden 300 ml diklorometan çözeltisi geçirilir. Buradan toplanan eluat yine rotary evaporatörde 1-2 ml hacme buharlaştırılır. Bu hacimler; içerisinde $^{13}\text{C}_{12}$ - 1,2,3,4-TCDD geri kazanım (recovery) standardı ilave edilmiş kapiler tüplere alınarak viallere yerleştirilir ve 3 kez 1 ml n-hekzan eklenerek azot gazı altında 1-2 µl'ye konsantre edilir, viallerin ağzı kapatılarak HR-GC MS'de analize alınmak üzere buzdolabında saklanır (Şekil 11).

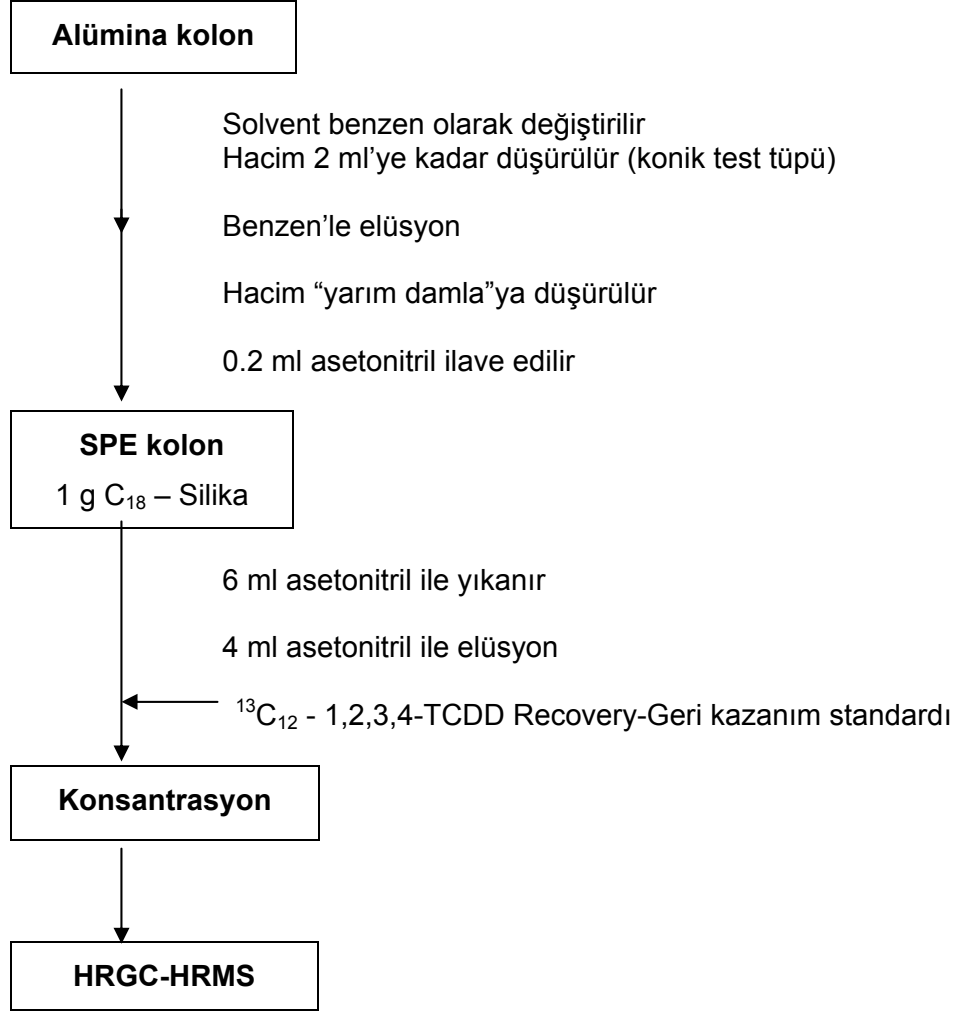
Adipoz doku örneği



Şekil 10: PCDD/F ve PCB analizleri için örnek hazırlama şeması

3.2.1.3. Adipoz doku örneklerinin PCB fraksiyonunun analizi için ekstraksiyon yöntemi:

Alümina kolondan alınan eluat rotary evaporatörde 2 ml hacme kadar buharlaştırılır. Bu hacim konik balonlara alınarak azot gazı altında yarım damlalık hacme kadar konsantre edilir. Daha sonra aşağıda yer alan PCB analiz diyagramında belirtildiği şekilde hazırlanan SPF kolona uygulanır. Bu işlem vakum hücresinde gerçekleştirilir. Hazırlanan SPF kolon önce 4 ml asetonitril ile yıkanır üzerinden numune uygulandıktan sonra iki defa 0.4 ml asetonitril ile durulanır ve altta toplanan çözelti azot gazı kullanılarak 1 ml hacme konsantre edilir. Bu hacimler PCB geri kazanım (recovery) standardı ilave edilmiş kapiler tüplere alınarak viallere yerleştirilir ve 3 kez 1 ml dikolorometan çözeltisi ile yıkama yapılarak azot gazı altında 1-2 µl'ye konsantre edilir, viallerin ağzı kapatılarak HR-GC MS'de analize alınmak üzere buzdolabında saklanır (Şekil 12).



Şekil 11: PCB analizi için örnek hazırlama akış şeması

3.2.2. Anne sütü örneklerinin analizleri:

Bu çalışmanın süt analizleri için 2007 yılı içerisinde Türkiye'nin 5 farklı ilinden toplanan süt numuneleri kullanılmıştır. 2007 yılının Mart ve Eylül ayları toplam 51 adet numune İstanbul (n=13), Ankara (n=4), Afyon (n=15), Antalya (n=9), ve Kahramanmaraş (n=10) illerinde yaşayan annelerden alınmıştır. Ülkemizde dioksin furan ve dioksin benzeri PCB'lerin süt örneklerinde analizlerini yapmak için çok kısıtlı laboratuvar imkanları olduğu için süt örneklerinin ekstraksiyonu ve analizi Almanya'nın Münih şehrinde bulunan evre Sağlığı Araştırma Merkezi (German Research Center for Environmental Health- Helmholtz Zentrum München) Ekolojik Kimya Enstitüsünde yapılmıştır. Her ilde en eşit sayıda örnekle çalışılması planlanmış olmasına rağmen süt rneklerinin Almanya'ya götürülmesi sırasında meydana gelen aksaklıklar yüzünden bazı örnekler alışılamamış ve iller arasındaki numune sayılarında farklılıklar oluşmuştur. Süt numunelerinin alındığı kişiler en az 5 yıl süreyle o illerde yaşamış bir veya birden daha fazla doğum yapmış kadınlar olup hepsi bu çalışmaya gönüllülük esasıyla katılmışlardır. Süt numuneleri 30-50 ml hacimde herhangi bir göğüsten emzirme sonucunda normal yol ile alınmış olup doğumdan sonra 5 ila 25. günler arasında toplanmışlardır. Bu numuneler analiz edilene kadar -20°C'de muhafaza edilmişlerdir. Süt numunelerinin alındığı kadınların genel yaş aralıkları 20 ila 40 arasındadır (İstanbul: 23-36; Ankara: 25-33; Afyon: 20-40; Antalya: 22-33; Kahramanmaraş: 20-38) (Yaş ortalaması 28.3 ± 4.8). Numuneler alınırken 1964 Helsinki Deklerasyonunun 2000 yılı revizyonunda belirtilen etik kurallara riayet edilmiştir. Çalışmaya katılacak kişilere çalışmanın amacı ve olası sonuçları hakkında bilgiler verildikten sonra, imzaları alınarak, yaş, kilo, boy, herhangi bir mesleki maruziyetlerinin bulunup bulunmadığı, günlük beslenme alışkanlıkları, sigara kullanma durumları, yaşadıkları bölgelerle ilgili soruları içeren anketler uygulanmıştır. Tüm katılımcıların

karışık bir beslenme alışkanlıkları olduğu ve herhangi bir mesleki PCDD/F ve dioksin benzeri PCB maruziyetlerinin olmadığı tespit edilmiştir. Altı tanesi dışında sigara kullanan olmadığı, 21 tanesinin tek çocukları, 22 tanesinin iki 8 tanesinin de üç veya daha fazla çocuğu olduğu saptanmıştır.

Süt örneklerinden ekstraksiyonla yağ elde etmek için; 40 g süt numunesi tartılarak ayırma hunisine alınır. ¹³C-ile işaretlenmiş PCDD/F ve PCB karışımları standardı eklendikten sonra, üzerine 4 ml potasyum okzalat çözeltisi, 80 ml etanol, 40 ml dietileter ve 60 ml n-pentan eklenerek iyice çalkalanır. Sulu faz (altta toplanan faz) 2 kez 60 ml n-pentan ile ekstrakte edilir. Aynı bir kapta toplanan organik faz ise, susuz sodyum sülfattan geçirilerek buharlaştırılır ve içerdiği yağ miktarı hesaplanır.

Yağ ekstraktı içinde kalan safsızlıkların giderilmesi için, ekstrakt 1 ml n-hekzan içerisinde çözülerek aşağıda izah edildiği şekilde hazırlanan likit kromatografi basamaklarından geçirilmiştir:

Sandviç kolon olarak adlandırılan kolonun hazırlanması için; çok tabakalı bir kromatografi kolonu sırasıyla; 5 g susuz Na₂SO₄, 2 g ısıtılmış silika, 5 g % 44'lük H₂SO₄ ile muamele edilmiş silika, 10 g % 22'lik H₂SO₄ ile muamele edilmiş silika, 2 g ısıtılmış silika ve en üste yine 5 g susuz Na₂SO₄ doldurulmuştur. Deney düzeneği resimde görüldüğü şekilde hazırlanmış olup iki yönlü kullanılabilen karbon minik kolonlar (100mg Carboxen 1016, Supelco) düzeneğe yerleştirilmiş ve 25 ml toluen ve 25 ml n-hekzan ile yıkanmıştır. Daha sonra düzeneğe hazırlanan sandviç kolonlar ilave edilmiş, numuneler damlalık yardımıyla kolona uygulanmış ve üzerlerinden, 200ml n-hekzan geçirilmiştir.

Bu işlem neticesinde PCDD, PCDF ve koplanar PCB'ler karbon kolona alınmış, kalan diğer PCB konjeneri ise n-hekzan solventiyle birlikte aşağıda toplanmıştır. Sandviç kolonlar düzeneden alınarak boş

kolonlar düzeneğe ilave edilmiş ve bu boş kolonlardan 30 ml hacimce 9:1 oranında hazırlanmış olan n-hekzan/diklorometan çözeltisi geçirilerek alttan PCB fraksiyonu olarak alınmıştır. Bu işlemin hemen akabinde minik karbon kolonların yönleri ters çevrilerek üzerlerinden 100 ml toluen çözeltisi geçirilmiştir. Bu işlemle de PCDD/F fraksiyonu ayrılmıştır. Bu fraksiyon alümina kolon olarak adlandırılan ve 5 g susuz Na₂SO₄, 5 g Al₂O₃ (Alumina B super I) ve üzerine yine 5 g susuz Na₂SO₄ doldurularak hazırlanan kolona uygulanmıştır (Resim 8).

Numunenin uygulanmasından hemen önce bu kolon hacimce 88:12 oranında hazırlanmış olan 20 ml n-hekzan/kloroform çözeltisiyle yıkanmış ve altta toplanan eluat ayrılmıştır. Daha sonra alümina kolondan 50 ml diklorometan geçirilerek buradan toplanan hacim evaporatörde 1ml hacme kadar buharlaştırıldıktan sonra viallere alınarak HR-GC/MS'de analiz edilmeye hazır 10 µl'e getirilmiştir (Resim 9).



(a)



(b)



(c)

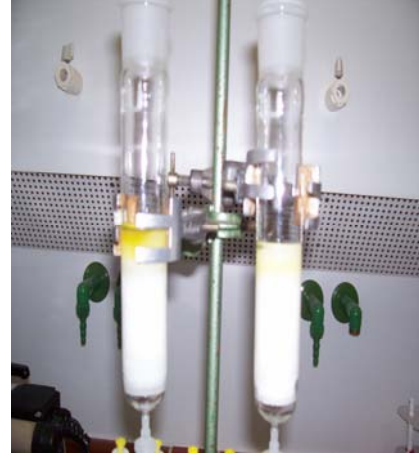


(d)

Resim 8: Süt yağının ekstraksiyonu, (a) ayırma hunisi yardımıyla organik faza yağın alınması, (b) organik fazın filtre kağıdından süzülmesi, (c) süzüntünün çözücüsünün rotary evaporatörde uzaklaştırılması, (d) ekstraksiyon sonucu elde edilen süt yağı



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Resim 9: Süt yağının temizlenmesi (clean-up), (a) Sandviç kolonunun çözücü ile yıkanması, (b) ve (c) Süt yağının sandviç kolondan geçirilmesi, (d) Karbon kolonun çözücü ile yıkanması, (e) Beherde toplanan süzüntünün alümina kolondan geçirilmesi, (f) Süzüntünün C18 kolondan geçirilmesi

Diğer taraftan rotary evaporatörde 1ml hacme buharlaştırılmış olan PCB fraksiyonu özel balonlara alınarak 3 defa 1-2 ml diklorometan çözeltisi ile yıkandıktan sonra azot düzeneğinde yarım damlalık hacme gelene kadar konsantre edilir. Üzerlerine 0.2 ml asetonyitril eklendikten sonra, C18-modifiye silika kolonu hazırlanır. (Kolonun altına teflon bir plaka yerleştirilir üzerine 1 g Isolute C18 silica eklenir en üste de yine teflon plaka kapatılarak sıkıştırılır). Bu kolon önce 4 ml asetonyitril ile yıkanır. Hemen akabinde numune bir damlalık yardımıyla kolona transfer edilir ve üzerinden 2 kez 0.4 ml asetonyitril geçirilerek altta toplanan çözelti GC/MS'de analiz edilmek üzere azot düzeneğinde 20 µL hacme getirilerek viallere alınır.

3.2.3. İzotop Dilüsyon Metodu:

Dioksinlerin konjenerlerinin spesifik olarak analizini yapmak amacıyla Yüksek çözünürlüklü Gaz Kromatografisi ve Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HRGC-HRMS) cihazı kullanılmaktadır. Ekstraksiyon ve temizleme (clean up) prosedürleri tamamlandıktan sonra 1-2 µl numune HRGC-HRMS cihazına uygulanır. Konjenerlerin spesifik analizini yapmak için cihaz seçilmiş iyon modunda (SIM) çalıştırılır. Gaz kromatografisine bir arayüzle bağlanan Kütle spektroskopisi elektron impact modunda manyetik sektörlü ayırıcı (Çözünürlük >10000) ile çalıştırılır.

Analizin kalitesini artırmak ve güvenilir sonuçlar elde etmek için ^{13}C izotopu ile işaretlenmiş iç standart kullanılır. İç standart olarak dioksin ve furanın Dünya Sağlık Örgütü tarafından TEF değeri tanımlanmış 17 ve 12 PCB konjenerinin ^{13}C izotopu ile işaretlenmiş formlarının çözeltisi kullanılır. ^{13}C izotopu ile işaretlenmiş standart ekstaksiyon ve clean up işlemleri sırasında numunede zaten var olan doğal dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'ler gibi davranır ve ancak Kütle Spektroskopisinde

ayrılabilirler. Miktar tayini işaretlenmiş izotopların iç standart olarak kullanılması esasına dayanan ve adına izotop dilüsyon metodu denen metotla yapılır. 2,3,7,8 pozisyonlarında klor içeren ^{13}C -işaretlenmiş PCDD/F internal standartları dioksin benzeri PCB internal standartları analitik metodun en başında, yani analitik prosedür validasyonu için ekstraksiyon öncesi eklenir. 4'den 8'e kadar klor ihtiva eden her bir PCDD/F grubu ve her bir dioksin benzeri PCB grubu için en az bir işaretli bileşik eklenir. Doğrulama yapmak için kesinlikle 17 tane 2,3,7,8 pozisyonlarında klor içeren ^{13}C -işaretlenmiş PCDD/F internal standartlarının tümünün ve 12 tane ^{13}C -işaretlenmiş dioksin benzeri PCB internal standartlarının tümünün kullanılması gereklidir. Rölatif cevap faktörleri (Relative Response Factors:RRFs) ^{13}C - işaretlenmiş internal standart çözeltisinin kalbirsayon eğrilerinin yardımıyla hesaplanır ve numune içindeki miktarların hesaplanmasında da bu RRF'ler kullanılır. Hesaplanan sonuçlar, ekstraksiyon ve clean up sırasında meydana gelen kayıplarda dikkate alınarak nihai hale getirilir.

Metodun doğruluğu için geri kazanım kontrolü gereklidir. Doğrulama metotları için, her bir internal standardın geri kazanımı % 60-120 aralığında olması sağlanır. Aranan konjenerlerden herhangi bir tanesinin, özellikle bazı 7 ve 8 klorlu dibenzodioksinler ve dibenzofuranların, toplam TEQ değerine katkısı, toplam TEQ değerinin (PCDD/F ve dioksin benzeri PCB'lerin toplamı) % 10'unu geçmemesi durumunda, daha düşük veya daha yüksek geri kazanımlar kabul edilebilir. Tarama metotları için geri kazanımın % 30-140 aralığında olmasına ve konjenerlerin gaz kromatografisi ile ayırımının yeterli olmasına dikkat edilmelidir. (1,2,3,4,7,8-HxCDF ve 1,2,3,6,7,8-HxCDF arasındaki pikten pike ayırım % 25'den küçük olmalıdır).

3.2.4. Adipoz dokunun HRGC/HRMS ile analizi:

Adipoz dokuda PCDD, PCDF'ler ve dioksin benzeri PCB'lerin tayinini yapmak için EPA'nın geliştirdiği Metot 1613 uygulanmış, kullanılan HRGC/HRMS çalışma koşulları aşağıda belirtildiği şekilde düzenlenmiştir:

GC Model: Agilent 6890;

MS: Model: MAT 95S

Kolon: Restek Rtx-2330 (60 m, ID 0.25 mm, 0.1 µm film kalınlığı) (Restek GmbH, Sulzbach, Germany)

Enjeksiyon: Soğuk enjeksiyon metodu

Taşıyıcı Gaz: Helyum, yüksek saflıkta

Akış hızı: 1.5 ml/dk;

Sıcaklık Programı:

PCDD/F için: 90°C, 1,5 dk bekleme 30-200°C, 2°C/dk 248°C, 20°C/dk 260°C ve 260°C' da 15 dk

PCB'ler için: 90°C 1.5dk, dakikada 20°C artışla 170°C, 7 dk. ve dakikada 3°C artarak 260°C ve 260°C da 10 dk.

Dedeksiyon limiti (LOD) 0.1 pg

3.2.5. Anne sütünün HRGC/HRMS ile analizi:

Süt Numunelerinde PCDD/F'lar ve dioksin benzeri PCB'lerin tayinini yapmak için EPA'nın geliştirdiği Metot 1613: İzotop dilüsyon tekniği ile yüksek çözünürlüklü Gaz Kromatografisi, Kütle Spektroskopisi Yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle göre sağlanması gereken deneysel koşullar Tablo 18'de belirtildiği şekildedir:

Tablo 18: PCDD/F ve PCB analizlerinde kullanılan HRGC/HRMS koşulları

	PCDD/F	PCB
GC:	Marka: Agilent 6890; Kolon: Rtx-Dioxin2, 60 m, 0.25 mm ID, 0.25 µm film kalınlığı (Restek); Sıcaklık programı: 130°C, 1.5 dk, 45°C dk⁻¹, 205°C, 5 dk, 9°C dk⁻¹, 305°C, 20°C dk⁻¹, 310°C, 15 dk; Taşıyıcı gaz: helyum, akış hızı: 1.5 ml/min; Enjeksiyon: Soğuk enjeksiyon metodu CIS 4 (Gerstel); Enjeksiyon sıcaklık programı: 120°C, 12°C s⁻¹, 280°C, 5 dakika; Enjeksiyon giriş sıcaklığı: 300°C; Otosampler: A200S (CTC); Enjeksiyon hacmi: 1 µl pulsed splitless	Marka: Agilent 5890 Series II; Kolon: Rtx-CLPesticides2, 30 m, 0.25 mm ID, 0.2 µm film kalınlığı (Restek); Sıcaklık programı: 100°C, 1.5 dk, 3°C dk⁻¹, 270°C, 15°C dk⁻¹, 300°C, 10 dk; Taşıyıcı gaz: helyum, basınç: 16 psi; Enjeksiyon: Soğuk enjeksiyon metodu CIS 3 (Gerstel); Enjeksiyon sıcaklık programı: 120°C, 12°C s⁻¹, 280°C, 5 dakika; Enjeksiyon giriş sıcaklığı: 300°C; Otosampler: MPS2 (Gerstel); Enjeksiyon hacmi: 1 µl splitless
MS:	Model: MAT 95S (Thermo) İyonizasyon modu: EI, 50 eV, 260°C Resolution: > 9000 Dedeksiyon: SIM mode LOD :0.1pg	Model: MAT 95 (Thermo) İyonizasyon modu: EI, 47 eV, 260°C Resolution: > 8000 Dedeksiyon: SIM mode LOD :0.1pg

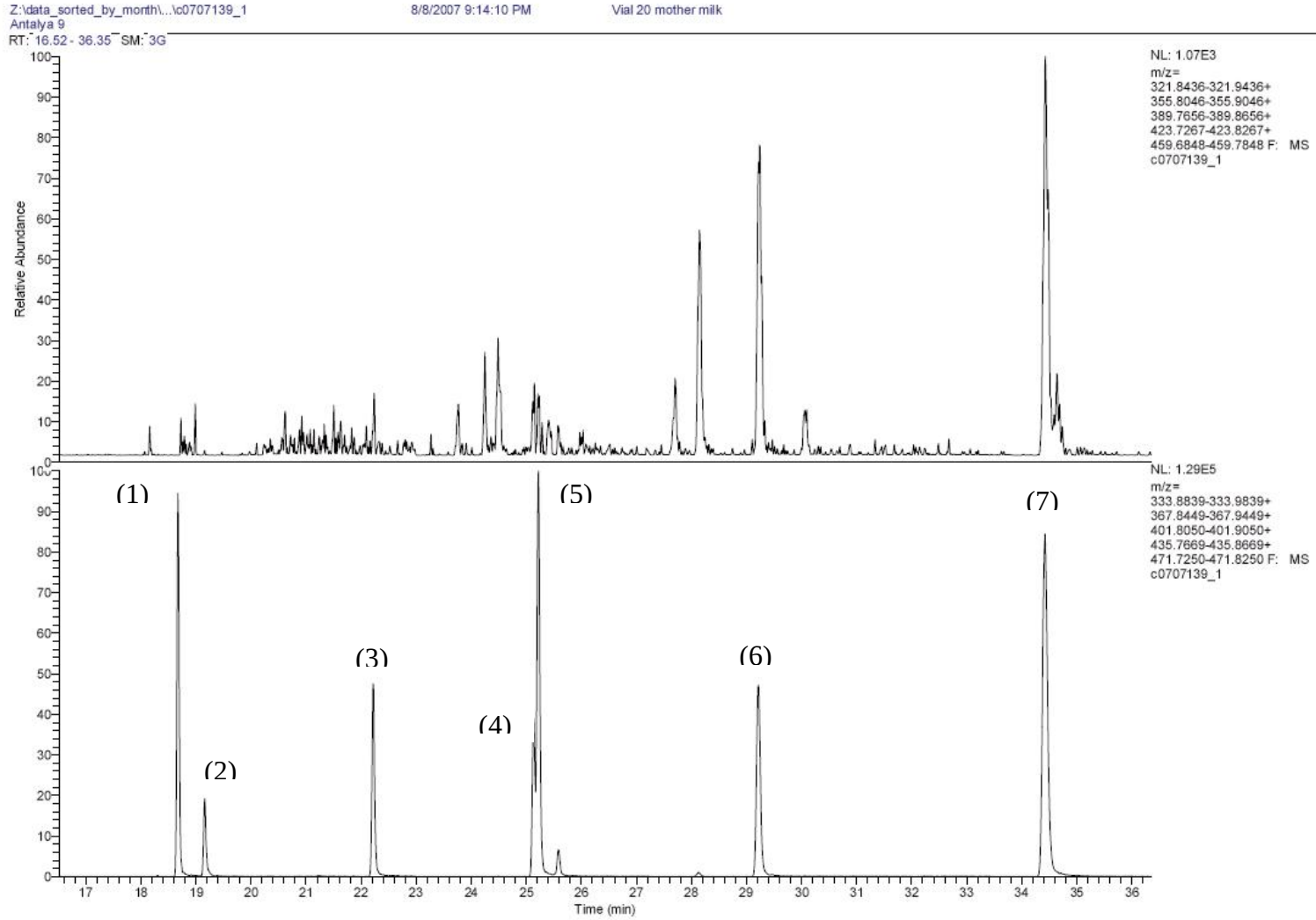
Yukarıda verilen analiz koşulları doğrultusunda geri kazanım çalışmalarından elde edilen kromatogramlar ve konjenerlerin dağılımları Şekil 13-16 arasında, konjenerlerin tarandığı SIM iyonları Tablo 19’da gösterilmektedir. Şekil 13’de Antalya iline ait anne sütü örneğinde dioksin konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram bulunmaktadır. Analizin 18 ile 35inci dakikaları arasında yedi dioksin konjeneri şekil üzerinde numaralandırılarak gösterilmiştir. Bunlar alıkonma zamanlarına göre sırasıyla 1,2,3,4-TCDD, 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,7,8-

HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD ve OCDD'dir.

Şekil 14'de Antalya iline ait anne sütü örneğinde furan konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram bulunmaktadır. Alıkonma zamanlarına göre sırasıyla 2,3,7,8-TCDF, 1,2,3,7,8-PeCDF, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF ve OCDF konjenerleri 18 ile 35inci dakikalar arasında numaralandırılarak kromatogram üzerinde gösterilmektedir.

Şekil 15'de de aynı örneğe ait non-orto PCB konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram bulunmakta, tanımlanan konjenerler sırasıyla PCB #81, PCB #77, PCB #126 ve PCB #169 olarak numaralandırılmaktadır.

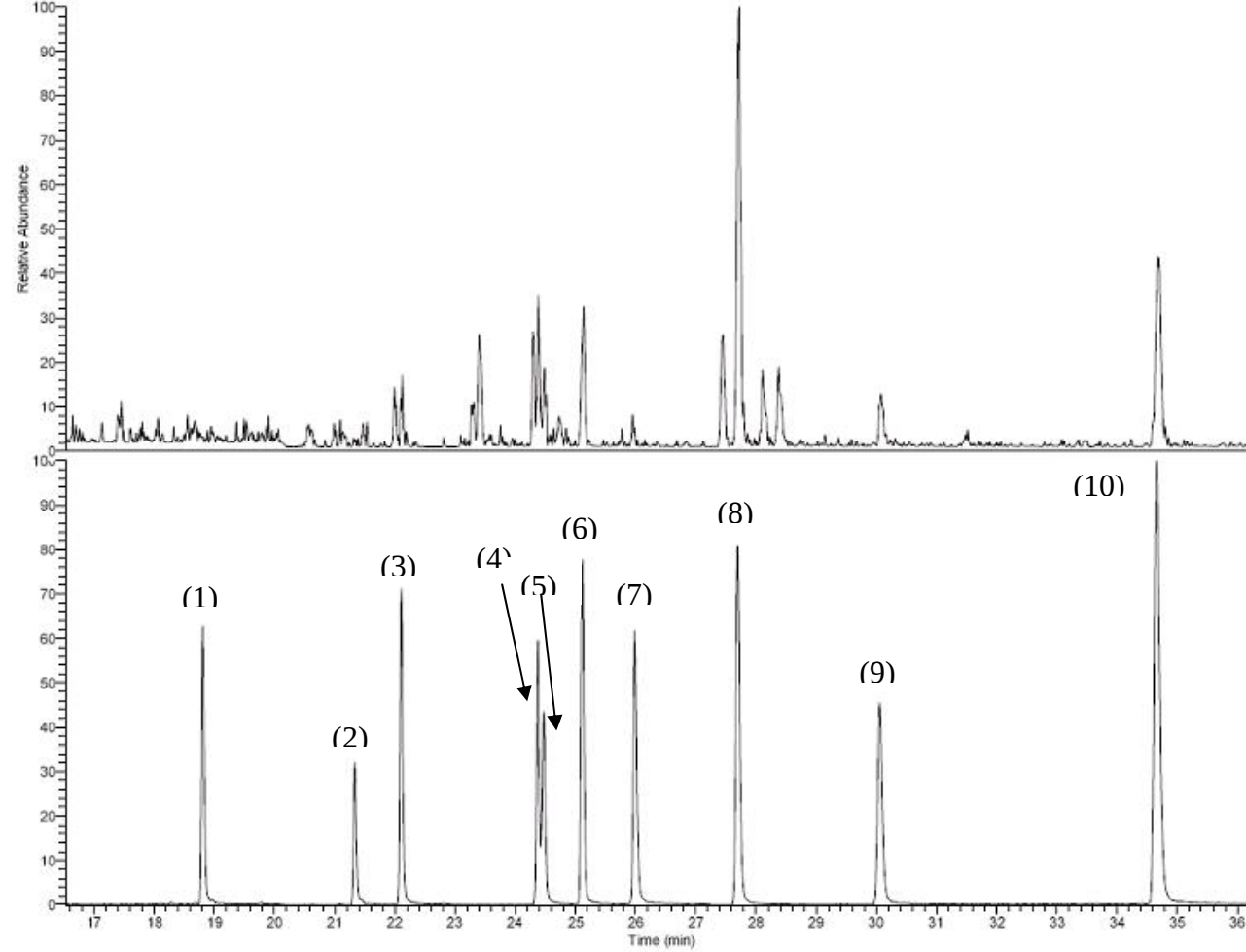
Şekil 16'da da aynı örnekte bulunan indikatör PCB konjenerlerinin dağılımlarını (sırasıyla PCB #28, PCB #52, PCB #101, PCB #123, PCB #118, PCB #114, PCB #153, PCB #105, PCB #138, PCB #167, PCB #156, PCB #157, PCB #180, PCB #189) gösteren kromatogram yer almaktadır.



Şekil 12: Antalya iline ait anne sütü örneğinde dioksin konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromotogram, (1) 1,2,3,4-TCDD, (2) 2,3,7,8-TCDD, (3) 1,2,3,7,8-PeCDD, (4) 1,2,3,4,7,8-HxCDD, (5) 1,2,3,6,7,8-HxCDD, (6) 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, (7) OCDD

Antalya 9irted_by_month\...c0707139_1

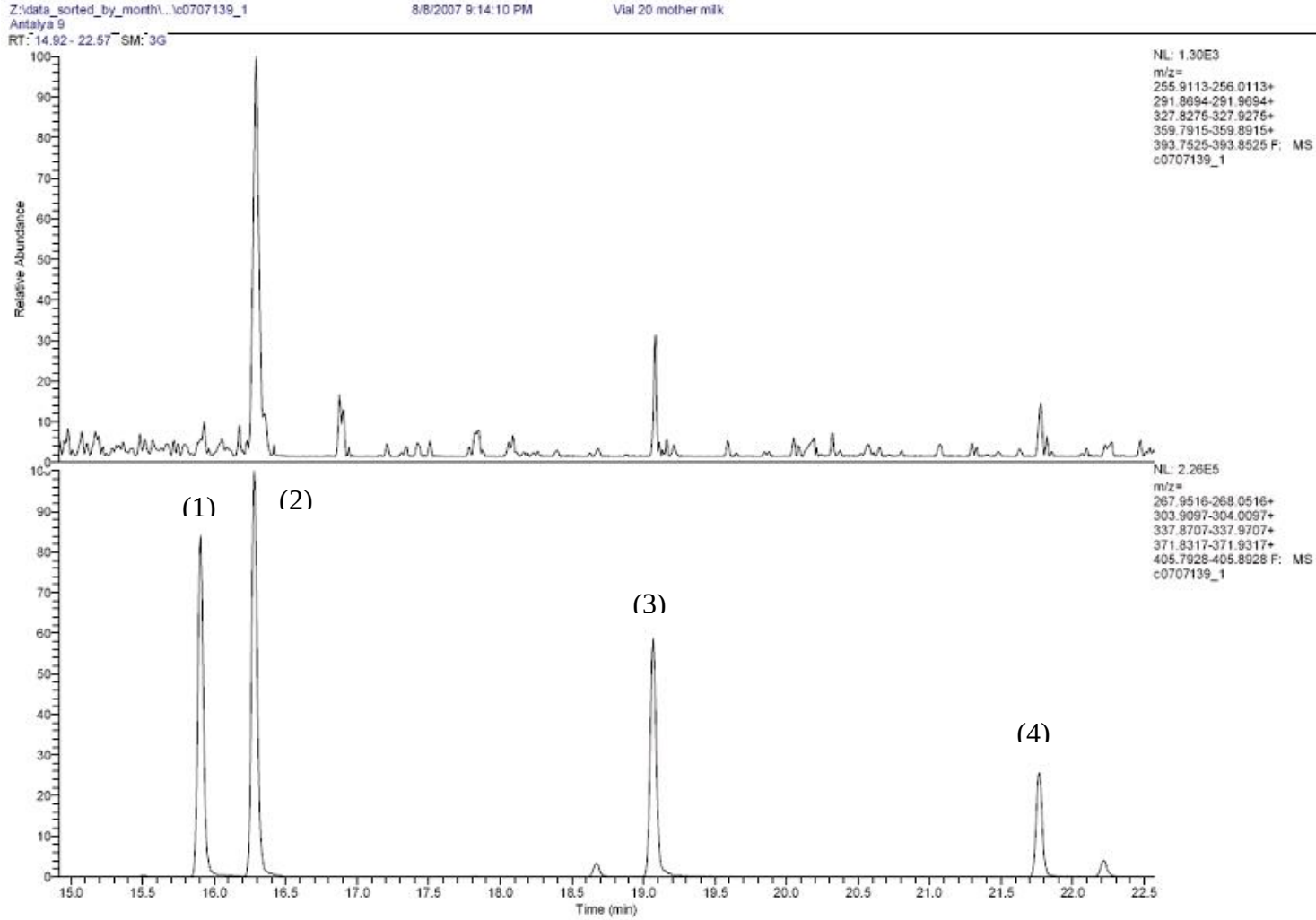
RT: 16.52 - 36.35 SM: 3G



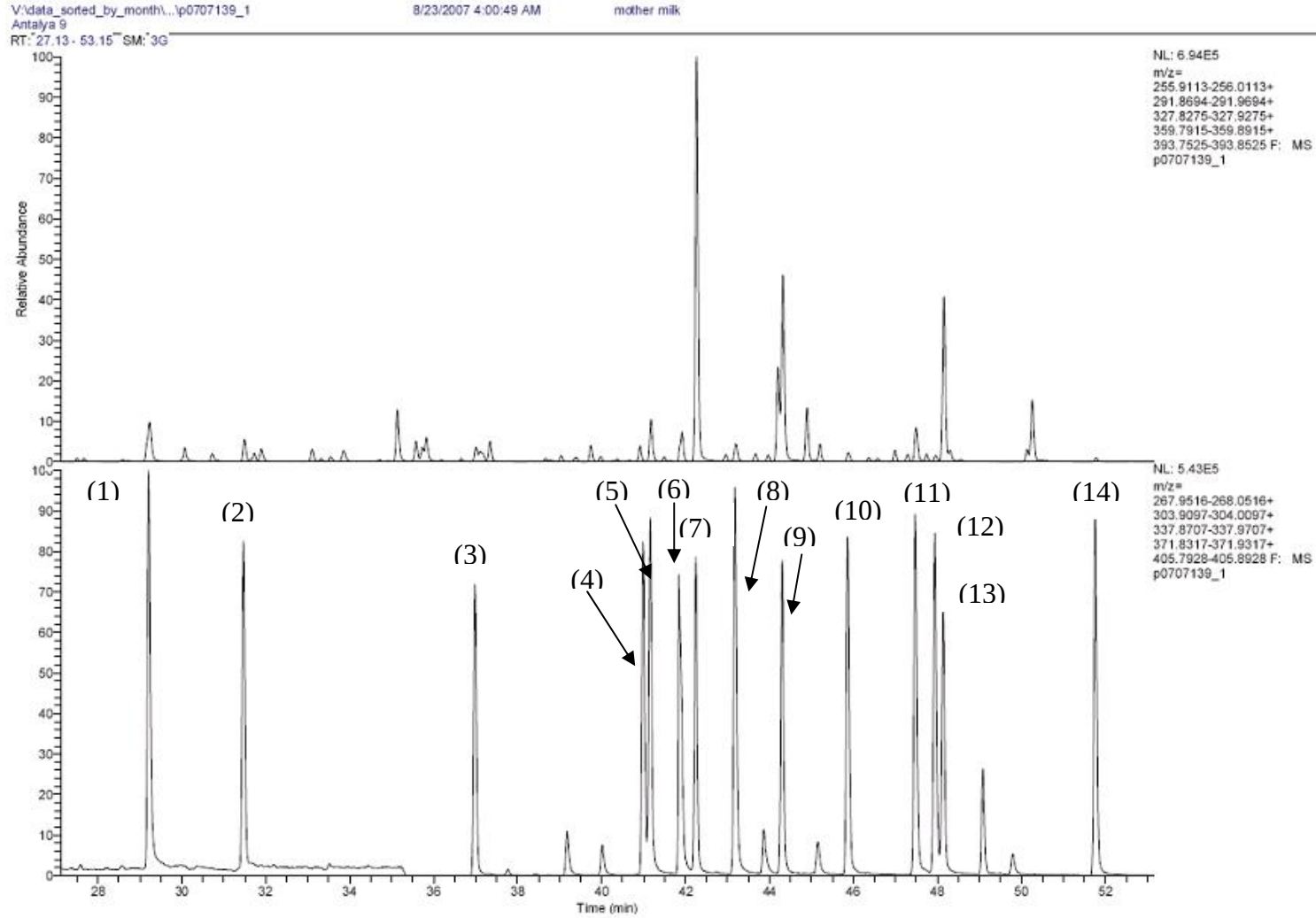
NL: 1.89E3
m/z=
305.8490-305.9490+
339.8097-339.9097+
373.7707-373.8707+
407.7318-407.8318+
443.6898-443.7898 F: MS
c0707139_1

NL: 1.34E5
m/z=
317.8890-317.9890+
351.8500-351.9500+
385.8110-385.9110+
419.7720-419.8720+
455.7301-455.8301 F: MS
c0707139_1

Şekil 13: Antalya iline Ait Anne Sütü Numunesinde furan konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromotogram, (1) 2,3,7,8-TCDF, (2) 1,2,3,7,8-PeCDF, (3) 2,3,4,7,8-PeCDF, (4) 1,2,3,4,7,8-HxCDF, (5) 1,2,3,6,7,8-HxCDF, (6) 2,3,4,6,7,8-HxCDF, (7) 1,2,3,7,8,9-HxCDF, (8) 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, (9) 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, (10) OCDF



Şekil 14: Antalya iline Ait Anne Sütü Numunesinde non-orto PCB konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram, (1) PCB #81, (2) PCB #77, (3) PCB #126, (4) PCB #169



Şekil 15: Antalya iline Ait Anne Sütü Numunesinde indikatör PCB konjenerlerinin dağılımlarını gösteren kromatogram, (1) PCB #28, (2) PCB #52, (3) PCB #101, (4) PCB #123, (5) PCB #118, (6) PCB #114, (7) PCB #153, (8) PCB #105, (9) PCB #138, (10) PCB #167, (11) PCB #156, (12) PCB #157, (13) PCB #180, (14) PCB #189

Tablo 19: Anne sütünde konjenerlerin taranmasında kullanılan SIM iyonları

	İyon aralığı (m/z)	İyon aralığı (m/z)
Dioksin	321.8436-321.9436 355.8046-355.9046 389.7656-389.8656 423.7267-423.8267 459.6848-459.7848	333.8839-333.9939 367.8449-367.9449 401.8050-401.9050 435.7669-435.8669 471.7250-471.8250
Furan	305.8490-305.9490 339.8097-339.9097 373.7707-373.8707 407.7318-407.8318 443.6898-443.7898	317.8890-317.9890 351.8500-351.9500 385.8110-385.9110 419.7720-419.8720 455.7301-455.8301
Non-orto PCB ve PCB	255.9113-256.0113 291.8694-291.9694 327.8275-327.9275 359.7915-359.8915 393.7525-393.8525	267.9516-268.0516 303.9097-304.0097 337.8707-337.9707 371.8317-371.9317 405.7928-405.8928
PCB	255.9113-256.0113 291.8694-291.9694 327.8275-327.9275 359.7915-359.8915 393.7525-393.8525	267.9516-268.0516 303.9097-304.0097 337.8707-337.9707 371.8317-371.9317 405.7928-405.8928

3.2.6. Kanda FSH, LH ve Testosteron Hormanlarının Düzeylerinin Ölçülmesi:

Yağ dokusu örnekleri alınan fertil ve infertil bireylerden toplanan kan numunelerinde üreme ve fertilite ile yakından alakalı olan Folikül stimüle edici Hormon (FSH), Luteinleştirici hormon (LH) ve serbest

testosteron düzeyleri Floresan Polarizasyon Immüno Assay (FPIA) ve Mikropartikül Immüno Assay (AXSYM SYSTEM PLUS, Abbot) ile tespit edilmiştir. Kan numuneleri deneklerden yağ dokusu alınması esnasında klinikte rutin olarak alınan kanlar olup söz konusu FSH, LH ve serbest testosteron düzeyleri anılan tekniklerle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarı ve Özel Tunalı Laboratuvarlarında ölçülmüştür. Kanlarda bulunması gereken normal değerler ve yapılan bu çalışma sonucunda elde edilen değerler Bulgular bölümünde Tablo 25’de gösterilmiştir.

3.2.7. İstatistik Yöntemler

İnfertil olan ve olmayan erkelerle, süt numunesi toplanan kadınların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kütle vücut indeksi-BMI, sigara içme alışkanlıkları için unpaired t testi kullanılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin yağ dokularında ve süt örneklerinde araştırılan poliklorlanmış dibenzodioksinler ve dibenzofuranlar ve poliklorlanmış bifenillerin konsantrasyonu $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. Örneklerin oldukça az miktarlarda olması nedeniyle, farklı alanlar arasındaki farklı bileşen konsantrasyonlarının karşılaştırılmasında non-parametrik (parametrik olmayan) metotlar kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Ortalamaların gruplar arasındaki farklılıklarının analizi için non-parametrik Wilcoxon rank-sum testi kullanılmıştır. Wilcoxon rank-sum test prosedüründeki sınırlılıklardan dolayı, test sonuçları tam Wilcoxon rank-sum testi yerine rank-sum normal istatistik ile düzeltilerek verilmiştir. Anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada daha önce ülkemizde analiz edilememiş olan PCDD'ler, PCDF'ler ve dioksin benzeri PCB'lerin (non-orto PCB'ler: -PCB #77, 81, 126, 169 ve mono-orto PCB'ler: PCB #105, 114, 118, 123, 156, 157, 167, 189) normal ve infertil erkek adipoz dokularında ve anne sütündeki miktarları araştırılmıştır. PCDDlerin, poliklorlanmış dibenzo furanların ve dioksin benzeri PCB'lerin konsantrasyonları Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 TEF değerleri kullanılarak hesaplanmıştır¹⁴⁹.

4.1. Adipoz Doku Örneklerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilen ekstraksiyon işlemleri ve HRGC-HRMS ile yapılan analizler sonucu poliklorlanmış dioksin, furanların ve dioksin benzeri PCB'lerin infertil kişilerin (22 adet numune) yağ dokusundan elde edilen bireysel değerleri Tablo 20'de ve kontrol grubunu oluşturan normal (fertil, 23 adet numune) bireylerden elde edilen konjenerlere ait konsantrasyonlar ise Tablo 21'de bildirilmiştir. Hem fertil hem de infertil bireylere WHO_{PCDD/F} – TEQ (WHO 1998) ve WHO_{toplam} – TEQ (WHO 1998) değerleri pg/g yağ cinsinden Tablo 22'de sunulmuştur. Kontrol grubu ve infertil bireylere ait elde edilen değerlerin ortalamaları, maksimum ve minimum değerleri, numunelerde bulunma sıklıkları ve analizi yapılan konjenerlerin fertil ve infertil bireylerdeki düzeylerinin karşılaştırılmasına ait istatistiksel sonuçlar Tablo 23'de sunulmuştur.

Fertil ve infertil gruplarda, WHO_{PCDD/F}-TEQ konsantrasyon aralığı 3.0-15.8 pg/g yağ ve 2.8-17.2 pg/g yağ olarak hesaplanırken, dioksin benzeri PCB'ler için de normal grup 4.8 ila 17.0, infertil grupta ise 4.7 ila 22.3 WHO-TEQs/g yağ olarak bulunmuştur.

WHO_{PCDD/F}-TEQ ve WHO_{PCB}-TEQ ortalama konsantrasyonları fertil grup için 7.2 ila 12.5 pg/g yağ olarak hesaplanırken infertil grup için 7.0 ila 9.4 pg/g yağ olarak hesaplanmıştır. Ortalama PCDD konsantrasyonu fertil grup için 6.7 ± 11.8 pg/g yağ, infertil grup içinse 8.18 ± 14.9 pg/g yağ olarak hesaplanmıştır. ($p > 0.05$). Ortalama PCDF konsantrasyonu ise fertil grup için 2.62 ± 2.53 pg/g yağ ve infertil grup için 4.47 ± 7.13 pg/g yağ olarak hesaplanmıştır ($p > 0.05$). Her bir dioksin ve furan konjenerinin konsantrasyonunun fertil ve infertil gruplarda kıyaslanması sonucunda, istatistiksel açıdan bir anlamlılık gözlenememiş olup Tablo 21’de bu kıyaslamaya ilişkin veriler sunulmaktadır ($p > 0.05$).

Dioksin benzeri PCB konsantrasyonlarının infertil grupta daha yüksek olması beklenirken, yapılan bu çalışmada fertil ve infertil gruplar arasında bulunan istatistiksel ilişki, önemli bir anlamlılık olarak değerlendirilmemiştir. 1,2,3,4,7,8,9-heptakloro dibenzofuran (1,2,3,4,7,8,9-HCDF) en az bulunan furan konjeneri olmakla birlikte bu çalışmada hiçbir numune de 1,2,3,7,8,9-Hekzakloro dibenzofuran(1,2,3,7,8,9-HCDF) infertil grupta hiç rastlanmayan konjener olarak karşımıza çıkmıştır.

Tablo 20: Infertil bireylerin yağ dokularındaki PCDD/F ve dioksin benzeri PCB bileşiklerine ait bireysel konsantrasyonlar (pg/g yağ)

İnfertil No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Dioksin Konjenleri																						
2,3,7,8-TCDD	5.2	0.6	4.2	1.1	2.0	1.1	1.5	n.d	1.9	n.d	1.4	n.d	3.1	0.8	0.8	1.3	0.7	0.8	0.9	0.8	1.4	0.4
1,2,3,7,8-PeCDD	n.d	3.2	n.d	3.1	3.8	2.1	2.0	n.d	3.8	4.1	3.2	2.5	5.2	1.8	1.3	1.5	1.2	1.5	2.1	0.9	1.4	1.4
1,2,3,4,7,8-HxCDD	n.d	n.d	5.6	2.8	n.d	n.d	1.5	n.d	2.4	2.1	3.9	2.0	n.d	n.d	n.d	1.7	0.54	1.1	1.5	n.d	n.d	n.d
1,2,3,6,7,8-HxCDD	8.7	3.4	4.9	3.8	5.2	3.6	4.1	n.d	3.6	3.6	7.1	2.9	6.8	5.0	3.4	3.6	1.5	3.9	2.1	1.5	1.7	2.3
1,2,3,7,8,9-HxCDD	n.d	n.d	n.d	0.75	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	8.5	n.d	2.4	n.d	2.4	n.d	n.d	n.d	n.d
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	10.6	6.7	8.9	6.1	3.9	5.7	4.1	8.5	5.6	6.9	23.9	2.9	10.2	5.4	6.3	5.4	3.8	3.6	4.0	3.5	3.8	3.6
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD	35.2	49.6	41.2	32.6	51.3	37.5	21.2	30.7	35.7	47.8	131	16.5	68.0	36.1	37.8	38.9	40.3	32.2	32.5	11.2	39.3	52.4
Furan Konjenleri																						
2,3,7,8-TCDF	3.0	1.0	3.1	0.7	0.9	1.2	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	1.3	1.4	1.3	1.4	2.4	2.8	3.1	2.4	3.0	2.5
1,2,3,7,8-PeCDF	n.d	0.6	1.5	0.9	0.8	0.6	n.d	n.d	n.d	0.7	n.d	0.9	n.d	0.71	0.7	0.5	0.25	0.66	0.6	n.d	n.d	n.d
2,3,4,7,8-PeCDF	6.0	7.3	8.0	4.9	8.8	3.3	6.0	4.9	4.9	9.8	4.3	5.2	19.2	12.4	8.4	4.3	3.5	4.1	2.6	2.4	2.5	3.4
1,2,3,4,7,8-HxCDF	n.d	3.4	4.0	2.1	3.3	1.3	2.1	1.6	2.6	3.5	3.7	1.7	7.5	2.0	3.1	2.6	1.3	2.0	1.3	1.5	1.1	1.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	n.d	3.3	2.3	3.1	2.3	1.0	1.9	3.2	2.8	3.3	3.0	1.5	5.5	1.4	1.5	1.6	1.2	1.3	1.7	0.96	0.8	1.6
1,2,3,7,8,9-HxCDF	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
2,3,4,6,7,8-HxCDF	4.0	2.8	8.1	3.5	4.2	3.0	2.6	6.4	3.5	6.1	2.6	3.4	8.2	4.1	3.1	1.6	1.4	1.6	1.0	1.5	1.3	1.5
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	3.0	3.6	7.6	2.8	13.2	2.5	1.8	4.6	1.7	4.1	6.5	4.8	12.0	9.7	7.7	4.0	2.5	2.9	2.7	1.6	2.4	5.9
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.3	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF	10.4	9.1	13.3	2.8	8.2	7.4	2.9	369	71.2	5.3	1.7	5.0	4.7	2.2	3.4	1.1	1.8	0.91	1.2	1.2	1.7	1.1
Non-orto PCB:																						
(PCB #77)		7.0	37.6	12.8	9.7	10.2	9.2	43.6	16.0	19.7	14.8	24.2	20.0	7.2	4.8	4.5	5.6	4.5	6.7	5.0	6.6	5.2
(PCB #81)		1.2	7.5	3.8	3.3	1.6	4.3	n.d	2.6	3.4	3.6	9.8	6.9	1.2	1.4	1.7	0.94	1.1	1.4	0.93	1.2	0.9
PCB #126)		11.6	22.4	30.3	32.4	11.0	20.6	10.8	11.4	25.6	19.0	18.8	35.5	22.6	17.3	16.5	7.7	18.1	10.4	7.0	7.5	7.0
(PCB #169)		19.8	23.5	24.7	31.7	11.1	24.3	23.4	31.1	25.6	16.3	15.2	40.2	17.8	12.6	14.4	7.9	12.3	9.7	8.3	9.1	10.5
Mono-orto PCB:																						
(PCB #105)		382	641	1290	1853	335	1084	433	444	1220	749	665	1488	613	612	607	392	593	596	294	358	386
(PCB #114)		132	111	271	229	63.5	226	34.3	134	163	142	183	392	69.1	66.1	65.2	79.7	68.0	134	61.8	71.7	79.9
(PCB #118)		1457	2070	4575	4987	1030	3740	1279	1513	3763	2642	2145	4787	1907	1890	1917	1294	1839	2117	802	1150	1283
(PCB #123)		21.7	38.6	73.4	80.5	19.6	46.4	33.2	26.1	57.1	47.2	40.3	73.6	26.2	24.0	25.7	18.3	26.4	27.6	13.9	17.6	17.2
(PCB #156)		1028	661	2083	1906	493	2120	321	2173	1548	1870	1040	2159	656	648	646	616	634	1159	546	528	735
(PCB #157)		190	146	413	424	102	439	81.0	365	346	277	215	453	135	142	144	117	119	220	106	101	136
(PCB #167)		240	256	633	533	147	484	175	232	430	486	249	592	215	216	222	145	197	269	99	138	151
(PCB #189)		141	91.7	270	252	81.5	250	55.6	314	193	254	116	262	88.1	81.1	81.6	57.6	71.1	132	72	49.2	78.3

Tablo 21: Fertil bireylerin yağ dokularındaki PCDD/F ve dioksin benzeri PCB bileşiklerine ait bireysel konsantrasyonlar (pg/g yağ)

Fertil No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dioksin Konjenleri																							
2,3,7,8-TCDD	1.0	0.6	1.4	0.5	0.6	0.7	0.4	1.0	n.d.	n.d.	n.d.	3.0	1.9	1.0	1.7	2.5	0.8	0.6	0.8	0.3	1.9	2.0	1.0
1,2,3,7,8-PeCDD	2.5	1.2	1.2	1.9	2.5	3.4	1.6	2.3	1.7	1.9	1.5	2.7	5.6	2.7	3.0	6.1	3.4	2.1	3.7	1.5	4.8	4.6	0.9
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.1	1.5	0.7	2.2	1.6	1.1	1.1	0.7	0.7	1.4	0.5	2.2	1.5	1.7	n.d.	0.9	1.3	1.2	0.8	n.d.	n.d.	5.3	1.7
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2.3	1.5	4.4	2.2	4.5	3.9	1.9	3.2	2.9	2.6	2.3	1.9	3.7	2.7	2.4	4.4	5.1	3.6	4.4	2.5	3.9	5.7	1.6
1,2,3,7,8,9-HxCDD	n.d.	n.d.	0.3	0.3	0.1	0.4	n.d.	0.3	0.2	0.3	0.3	n.d.	0.6	0.3	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.9	0.6	0.2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	9.9	2.6	4.6	2.7	2.8	6.8	2.4	4.6	3.3	3.4	3.0	3.0	5.2	5.9	3.7	3.8	5.0	4.2	3.8	2.7	6.4	7.6	3.0
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD	64.8	35.2	48.8	32.2	40.8	34.3	19.9	43.7	30.8	20.9	29.7	18.6	36.8	36.8	21.1	11.7	35.3	35.2	23.0	20.6	44.6	37.1	37.4
Furan Konjenleri																							
2,3,7,8-TCDF	0.8	0.4	0.8	0.4	0.3	0.6	0.2	0.3	n.d.	n.d.	0.2	n.d.	1.2	n.d.	0.9	2.4	0.5	0.5	0.3	n.d.	0.5	1.3	0.2
1,2,3,7,8-PeCDF	0.9	0.6	0.7	0.4	0.2	0.6	0.2	0.5	0.2	n.d.	0.3	0.7	0.6	0.3	0.5	0.6	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	n.d.	0.2
2,3,4,7,8-PeCDF	8.3	2.4	5.7	3.5	9.9	11.7	1.4	6.0	2.4	5.7	4.0	9.0	19.0	10.0	11.5	15.6	10.8	4.7	10.4	2.4	15.0	15.7	3.8
1,2,3,4,7,8-HxCDF	4.8	1.2	2.2	1.8	1.8	3.8	0.7	1.4	1.4	1.5	1.6	1.4	7.3	2.1	2.5	3.2	2.7	1.8	4.2	1.3	4.4	6.5	1.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5.2	1.3	2.9	1.3	2.8	6.0	0.3	1.2	1.3	1.9	1.1	1.7	6.8	2.2	3.1	3.2	3.5	2.3	4.5	0.9	4.0	5.3	1.5
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	0.2	n.d.	0.3	0.2	0.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.2	0.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,3,4,6,7,8-HxCDF	8.6	3.2	4.4	2.4	2.1	4.1	1.3	1.5	2.1	2.2	1.2	2.7	4.0	3.1	4.2	2.8	3.4	1.8	2.7	1.3	3.1	5.0	1.9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	8.7	1.9	47.9	2.3	3.4	3.0	1.3	1.2	2.7	1.6	4.0	2.0	3.1	5.5	6.0	2.5	2.3	1.3	2.7	2.4	22.4	4.2	1.5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.9	n.d.	0.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF	3.7	2.7	4.0	1.3	2.0	0.7	0.5	0.6	1.1	0.8	2.9	2.1	2.3	2.8	2.3	1.2	1.9	1.5	1.1	1.0	4.6	6.0	2.2
Non-orto PCB:																							
(PCB #77)	15.5	47.5	27.1	34.2	62.3	39.9	58.3	36.7	49.2	11.0	18.6	72.5	42.8	44.4	62.5	19.7	35.1	13.4	14.0	9.5	17.6	20.5	10.5
(PCB #81)	n.d.	8.5	10.3	7.6	24.7	6.3	3.5	8.5	3.7	4.1	5.0	39.4	3.6	10.4	25.9	8.0	3.3	n.d.	2.3	1.7	1.5	1.7	1.1
(PCB #126)	16.0	15.4	17.9	15.0	22.8	42.6	12.9	48.2	13.0	33.4	21.3	50.0	42.7	15.2	55.8	118.7	61.2	20.7	20.9	8.6	34.0	41.4	15.6
(PCB #169)	16.8	14.6	16.9	19.4	53.5	37.3	11.8	29.9	11.7	46.9	32.0	58.1	54.2	27.0	49.4	91.8	70.6	32.7	34.3	9.2	40.4	55.0	13.6
Mono-orto PCB:																							
(PCB #105)	759	925	1251	830	1645	1362	470	2039	501	827	1097	3708	1850	605	3128	7270	2405	853	788	334	1599	1677	983
(PCB #114)	148	136	220	181	518	404	109	485	107	439	369	821	422	150	643	1360	645	213	229	76	377	403	108
(PCB #118)	3381	3775	6258	3611	6903	4109	1698	6893	1867	3976	4317	11354	7963	3424	14609	28182	8965	3302	3142	1223	6585	7618	3102
(PCB #123)	45	53	63	52	77	45	n.d.	89	n.d.	41	40	102	109	17	112	381	44	16	14	8	83	105	39
(PCB #156)	1186	932	1541	1621	4761	3761	819	3670	781	4504	4583	5575	4690	896	4974	12095	7355	2019	2364	691	4085	4716	1107
(PCB #157)	250	171	294	272	987	587	138	631	142	684	662	1213	891	182	1011	2446	1234	332	405	123	687	804	184
(PCB #167)	338	316	635	473	856	688	196	1059	235	923	598	1496	1467	289	2111	4303	1310	502	440	160	1183	1372	295
(PCB #189)	120	130	163	259	528	535	106	457	97	689	810	656	634	99	677	1618	1359	311	418	106	480	578	145

Tablo 22: Normal (Fertil) ve infertil erkeklerin adipoz dokusunda pg/g yağ cinsinden WHO_{toplam} – TEQ ve WHO_{PCDD/F} – TEQ konsantrasyonları

Fertil				İnfertil			
	Yaş	WHO _{PCDD/F} – TEQ (WHO 1998)	WHO _{toplam} – TEQ (WHO 1998)		Yaş	WHO _{PCDD/F} – TEQ (WHO 1998)	WHO _{toplam} – TEQ (WHO 1998)
1	32	8.6	10.9	1	33	8.7	10.6
2	29	3.5	5.7	2	35	8.4	10.3
3	22	6.5	9.1	3	25	9.6	12.7
4	42	4.6	8.4	4	40	7.3	11.4
5	31	7.5	11.9	5	33	10.2	14.7
6	40	9.4	15.1	6	42	5.3	6.8
7	34	3.0	4.8	7	31	6.6	9.6
8	40	6.0	12.2	8	28	2.8	4.7
9	34	3.4	5.2	9	50	8.8	11.1
10	45	4.7	9.8	10	38	9.1	12.7
11	21	3.5	7.0	11	43	8.3	10.9
12	32	9.5	17.0	12	27	5.3	7.8
13	39	15.8	22.5	13	36	17.2	22.3
14	32	8.0	10.5	14	38	8.7	11.6
15	39	9.6	17.5	15	33	6.0	8.2
16	40	15.1	31.5	16	27	5.7	7.9
17	35	9.2	18.2	17	34	4.1	5.2
18	25	5.3	8.6	18	25	5.5	7.8
19	36	9.4	12.8	19	40	4.9	6.4
20	38	3.2	4.4	20	26	3.2	4.2
21	44	13.2	18.3	21	27	4.4	5.5
22	39	14.4	20.7	22	32	3.9	5.0
23	39	4.0	6.2				
	35.1±6.5	7.2±3.9	12.5±6.6		33.8±6.5	7.0±3.1	9.4±4.0

Tablo 23: PCDD/F ve dioksin-benzeri PCB'lerin fertil ve infertil erkeklerin adipoz dokularındaki konsantrasyonları (pg/g yağ)

		FERTIL					INFERTIL					p-**
İzomerler	TEFs	n	Kons.(pg/g) Lipid ortalama±SD	Min	Max	%>DL*	n	Kons.(pg/g) Lipid ortalama±SD	Min	Max	%>DL*	
Dioksin Konjenerleri												
2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin	1	23	1.2±0.7	n.d	3.0	82.6	22	1.4±1.3	n.d	5.2	100	0.52
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzo-p-dioksin	1	23	2.73±1.43	0.9	6.1	100	22	2.1±1.4	n.d	5.2	86.4	0.14
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	0.1	23	1.4±1.0	n.d	5.3	87	22	1.1±1.5	n.d	5.6	50	0.43
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	0.1	23	3.2±1.1	1.5	5.7	100	22	3.8±2.0	n.d	8.7	95.5	0.22
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	0.1	23	0.4±0.21	n.d	0.9	78.3	22	0.6±1.9	n.d	8.5	18.2	0.62
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzo-p-dioksin	0.01	23	4.6±2.0	2.6	9.9	100	22	6.5±4.4	2.9	23.9	100	0.067
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzo-p-dioksin	0.0001	23	33.4±11.4	11.7	64.8	100	22	41.77±22.86	21.2	131.0	100	0.125
Furan Konjenerleri												
2,3,7,8-Tetraklorodibenzofuran	0.1	23	0.6±0.5	n.d	2.4	78.3	22	1.4±1.1	n.d	3.0	72.7	0.0029
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzofuran	0.05	23	0.5±0.24	n.d	0.9	91.3	22	0.42±0.4	n.d	1.5	59	0.418
2,3,4,7,8-Pentaklorodibenzofuran	0.5	23	8.0±4.9	2.4	19.0	100	22	6.2±3.8	2.4	19.2	95.5	0.177
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	0.1	23	2.7±1.7	0.7	7.3	100	22	2.4±1.5	n.d	7.5	95.5	0.53
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	0.1	23	2.7±1.7	0.3	6.8	100	22	2.1±1.2	n.d	5.5	95.5	0.18
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzofuran	0.1	23	0.1±0.18	n.d	0.7	34.8	22	0.0±0.0	n.d	n.d	0.0	
2,3,4,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	0.1	23	3.1±1.6	1.2	8.6	100	22	3.4±2.1	1.0	8.2	100	0.59
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzofuran	0.01	23	5.7±9.8	1.2	47.9	100	22	4.9±3.2	1.6	13.3	100	0.717
1,2,3,4,7,8,9-Heptaklorodibenzofuran	0.01	23	0.7±0.2	n.d	0.9	13.0	22	0.0±0.1	n.d	0.27	4.5	0.0001
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzofuran	0.0001	23	2.1±1.3	0.5	6.0	100	22	23.9±76.7	0.91	369	100	0.18
Non-ortho PCBs:												
3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (PCB #77)	0.0001	23	33.2±19.2	10.5	72.5	100	22	13,03±10.3	4.5	43.6	100	0.0001
3,4,4',5'-Tetraklorobifenil (PCB #81)	0.0001	23	7.9±9.6	n.d	39.4	91.3	22	2.61±2.4	n.d	9.8	100	0.016
3,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #126)	0.1	23	32.3±24.4	8.6	39.4	100	22	17.1±8.2	7.0	35.5	100	0.008
3,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #169)	0.01	23	36.0±21.5	9.2	91.8	100	22	18.50±8.5	7.9	40.2	100	0.0009

Tablo 23'nin devamı

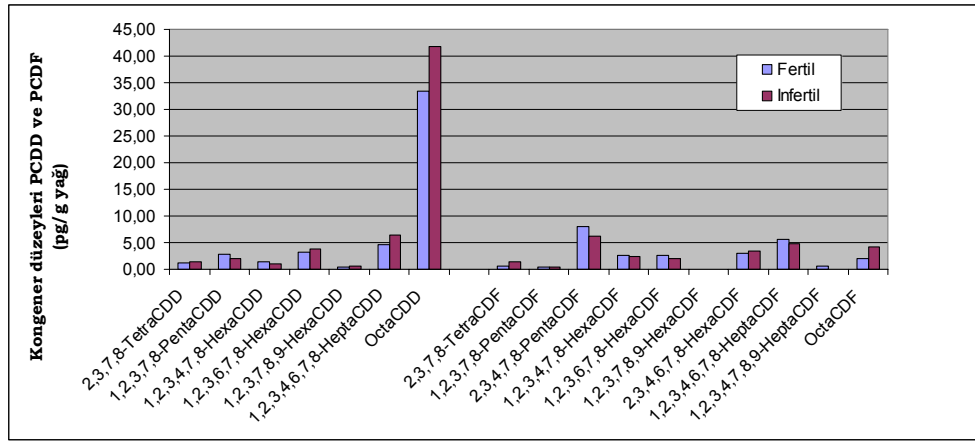
İzomerler	TEFs	FERTIL					INFERTIL					p- ^{**}
		n	Kons.(pg/g) Lipid ortalama±SD	Min	Max	%>DL*	n	Kons.(pg/g) Lipid ortalama±SD	Min	Max	%>DL*	
Mono-ortho PCBs:												
2,3,3',4,4'-Pentaklorobifenil (PCB #105)	0.0001	23	1605±1497	334	7270	100	22	715.82±405.6	294	1853	100	0.01
2,3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #114)	0.0005	23	372±296	76	1360	100	22	133.0±83.8	61,8	392	100	0.0007
2,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #118)	0.0001	23	6359±5745	1223	28182	100	22	2303.86±1232.6	802	4987	100	0.0023
2',3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #123)	0.0001	23	66.7±77	n.d	381	91.3	22	35.84±19.07	13.9	80.5	100	0.075
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil (PCB #156)	0.0005	23	3423±2697	691	12095	100	22	1119.27±629.7	321	2173	100	0.0003
2,3,3',4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #157)	0.0005	23	623±534	123	2446	100	22	222.77±123.7	81	453	100	0.0014
2,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #167)	0.00001	23	924±901	160	4303	100	22	292.27±155.44	99	633	100	0.0023
2,3,3',4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #189)	0.0001		477±396	97	1618	100	22	142.63±83.6	49.2	314	100	0.0004
WHO_{PCDD/F}-TEQ			7.2±3.9					7.0±3.1				0.85
ΣTEQ (WHO 1998, İnsan)			12.5±6.6					9.4±4.0				0.065

* DL: Dedeksiyon limiti, saptama limiti

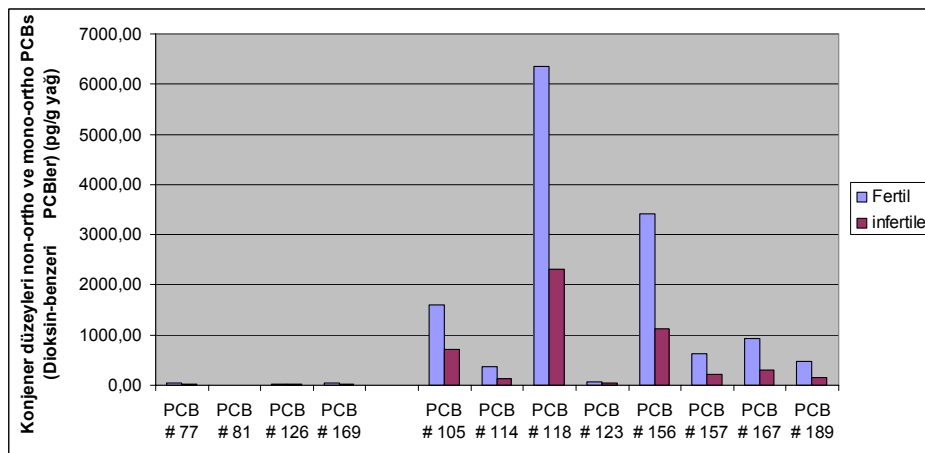
** Kruskal-Wallis rank sum test uygulanmıştır.

12 adet dioksin benzeri PCB konjeneri arasında, WHO-TEF değeri açısından en yüksek sayısal değere sahip olan 0.1 ile PCB 126'dır, yapılan bu çalışmada fertil grup için PCB 126 konsantrasyonu 32.3 ± 24.4 pg/g hesaplanmışken infertil grup için 17.1 ± 8.2 pg/g olarak hesaplanmıştır.

Fertil ve infertil bireylerden elde edilmiş olan PCDD, PCDF ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin düzeylerinin konjener grup profilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 17 ve Şekil 18'de sunulmuştur.



Şekil 16: Fertil ve infertil bireylerden elde edilmiş olan PCDD/F bileşiklerinin düzeylerinin karşılaştırmalı konjener grup profilleri



Şekil 17: Fertil ve infertil bireylerden elde edilmiş olan PCB bileşiklerinin düzeylerinin karşılaştırmalı konjener grup profilleri

PCDD,PCDF ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin düzeylerinin konjener grup profillerinin karşılaştırmalarının yanısıra fertil ve infertil erkeklerde, PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB düzeylerinin elde edilen ortalama değerleri birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olup, sonuçlara ilişkin değerler Tablo 24'de sunulmaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 24: Normal (Fertil) ve infertil erkeklerin konjener grup seviyelerinin karşılaştırılması

Grup	Fertil konsantrasyonu (pg/g) lipid	İnfertil konsantrasyonu (pg/g) lipid	p^*
Σ PCDD'ler	46.9 $\pm$ 24.3	57.3 $\pm$ 21.8	0.1386
Σ PCDF'ler	26.2 $\pm$ 14.4	25.1 $\pm$ 12.8	0.7882
Σ Dioksin benzeri PCB'ler	13960 $\pm$ 6206.5	5017 $\pm$ 2844.6	0.0001**
Non-orto PCB'ler	109.4 $\pm$ 58.4	51.2 $\pm$ 21.9	0.0001**
Mono-orto PCB'ler	13849.7 $\pm$ 6156.5	4965.5 $\pm$ 2812.2	0.0001**

* unpair t testi

** iki grup arasındaki fark beklenenin tam tersi olarak bulunmuştur.

4.2. Adipoz Doku Alınan Bireylerin Kanlarında Tespit Edilen FSH, LH ve Serbest Testosteron Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler

Yapılan bu çalışma ile özellikle infertil grupta, konjener seviyeleri ile hormon seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı da araştırılmıştır. Adipoz doku örneği toplanan fertil ve infertil grubun kanlarında Floresan Polarizasyon Immüno Assay (FPIA) ve Mikropartikül Immüno Assay (AXSYM SYSTEM PLUS, Abbot) teknikleri kullanılarak ölçülen FSH, LH ve serbest testosteron miktarları Tablo 25'te verilmektedir. Normal sağlıklı erkek bireylerde FSH'nin 1.37-13.58 mIU/ml,

LH'in 1.14-8.75 mIU/ml ve serbest testosteronun (12 yaş üstü) 9.0-47.0 pg/ml aralığında bulunması gerekmektedir.

Tablo 25: Adipoz Doku Örneği Toplanan Fertil ve İnfertil Grubun Kanlarında Ölçülen FSH, LH ve Serbest Testosteron Düzeyleri

	Fertil Grup			İnfertil Grup		
Denek No	FSH mIU/ml	LH mIU/ml	Testosteron pg/ml	FSH mIU/ml	LH mIU/ml	Testosteron pg/ml
1	4.5	7.8	42.5	14.4	9.58	7.1
2	6.4	21	19.7	54.8	17.5	4.1
3	8.5	9.5	26.2	5.76	4.6	4.05
4	3.8	12.5	9.8	0.38	0.08	16.95
5	7.2	14	21	12.1	8.3	6.5
6	12.3	10	18.7	18.2	6	5.8
7	7.7	9	18.8	13.5	8.2	22
8	6.8	12	43	1.52	0.44	26.6
9	5	7	25	8.7	6.1	11
10	8.1	9.6	14	6.9	7.1	12.1
11	3.6	10.4	4.5	12.4	9.58	27
12	5.3	7.5	36	6.19	4.56	12.4
13	8.4	8.6	38.5	4.8	2.2	20.1
14	4.7	8.3	34	6.7	4.5	6.1
15	7.3	25.79	29.8	9.3	7.1	14.2
16	5.5	10.2	32.1	4.9	4.3	14.7
17	6	6	30	11.8	9.9	7.9
18	12.1	8	31	10.4	6.2	13.4
19	3.1	2.3	14	6.1	2.7	4.1
20	18.8	8	25.3	9.1	11	16.3
21	4.2	10.3	23.3	4.2	3.7	11.2
22	6.5	10.2	23.8	7.5	4.8	13.21
23	11.9	10	29	-	-	-

1,2,3,6,7,8-hekzakloro dibenzofuran ve FSH ($F=5.028$; $p=0.038$); serbest testosteron ($F=5.807$; $p=0.027$) ile 1,2,3,7,8-pentakloro dibenzofuran arasında; serbest testosteron ($F=7.572$; $p=0.013$), ile 2,3,7,8-tetrakloro dibenzofuran ve serbest testosteronla ($F=8.241$; $p=0.010$), 1,2,3,4,6,7,8-heptaklorodibenzo-p-dioksin ve serbest testosteron ($F=5.813$; $p=0.027$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık ifade

eden bir ilişki olduğu saptanmıştır. PCDD ve PCDF'lerle dioksin benzeri PCB konsantrasyonları ile yaş, sigara içme ve alkol kullanma alışkanlığı arasında ise herhangi bir ilişki gözlemlenememiştir (Tablo 26).

Tablo 26: İnfertil ve fertil bireylerden elde edilen değerlerin lineer regresyon analizi ile karşılaştırılması

Bileşik*	F	R ²	p-Değeri	Yaş		BMI		FSH ⁴²		LH		FT		Sigara Alışkanlığı		Alkol tüketimi	
				Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p
2,3,7,8-Tetraklorobenzo-p-dioksin	38	0.19	0.05							-0.02	0.1			0.18	0.08	-0.14	0.1
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-p-dioxin	38	0.38	0.0003	0.02	0.0001			-0.14	0.1					0.16	0.009		
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	28	0.22	0.03			0.04	0.01			-0.02	0.1						
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	42	0.06	0.1							-0.01	0.1						
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	21	0.17	0.05									-0.02	0.05				
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzo-p-dioksin	42	0.15	0.03			0.02	0.03			-0.01	0.06						
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzo-p-dioksin	43	0.08	0.06			0.02	0.06										
2,3,7,8-Tetraklorodibenzofuran	30	0.27	0.02					0.33	0.1	-0.03	0.03					-0.20	0.05
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzofuran																	
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzofuran																	
2,3,4,7,8-Pentaklorodibenzofuran	41	0.18	0.04	0.01	0.08							0.01	0.1	0.14	0.1		
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzofuran																	
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	41	0.15	0.04	0.01	0.1							0.01	0.05				
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzofuran																	
2,3,4,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	42	0.13	0.05			0.02	0.08			-0.02	0.05						
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzofuran	43	0.14	0.01													0.23	0.01
1,2,3,4,7,8,9-Heptaklorodibenzofuran																	
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzofuran																	

⁴² ** FSH dışındaki , hormon verileri diğer faktörler değiştirmeden alınmıştır çünkü ham veriler normal dağılıma çok yakın değerler göstermiş olup LH'de olduğu gibi logaritma şeklinde ifade edilemezler.

Tablo 26'nın devamı

Bileşik*	F	R ²	p-Değeri	Yaş		BMI		FSH		LH		FT		Sigara Alışkanlığı		Alkol tüketimi	
				Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p	Değer	p
WHO _{PCDD/F} -TEQ	42	0.14	0.04	0.01	0.03									0.11	0.09		
3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (PCB #77)	41	0.39	0.0001					-0.43	0.01	0.03	0.007	0.01	0.007				
3,4,4',5-Tetraklorobifenil (PCB #81)	36	0.42	0.0005	-0.01	0.1			-0.46	0.02	0.03	0.006	0.01	0.02				
3,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #126)	39	0.43	0.0004	0.01	0.02			-0.25	0.05	0.01	0.07	0.01	0.03	0.22	0.003		
3,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #169)	39	0.37	0.002	0.01	0.03			-0.25	0.06	0.01	0.10	0.01	0.08	0.20	0.01		
2,3,3',4,4'-Pentaklorobifenil (PCB #105)	39	0.44	0.0003	0.01	0.1			-0.32	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.19	0.02		
2,3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #114)	39	0.41	0.0008	0.02	0.03			-0.32	0.06	0.03	0.01	0.01	0.05	0.21	0.03		
2,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #118)	39	0.53	0.00001	0.01	0.08			-0.39	0.006	0.03	0.001	0.01	0.005	0.21	0.01		
2',3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #123)	37	0.46	0.0002	0.01	0.04			-0.43	0.004	0.03	0.004	0.01	0.1	0.24	0.006		
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil (PCB #156)	39	0.39	0.001	0.02	0.008			-0.28	0.1	0.03	0.02	0.01	0.06	0.19	0.07		
2,3,3',4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #157)	39	0.40	0.001	0.02	0.01			-0.30	0.08	0.03	0.03	0.01	0.06	0.21	0.04		
2,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #167)	39	0.54	<0.00001	0.02	0.006			-0.38	0.01	0.03	0.003	0.01	0.01	0.26	0.004		
2,3,3',4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #189)	39	0.38	0.002	0.02	0.005			-0.31	0.1	0.03	0.02	0.01	0.1	0.21	0.06		
WHO _{PCB} TEQ	39	0.44	0.0003	0.01	0.01			-0.28	0.04	0.02	0.03	0.01	0.03	0.21	0.008		
ΣTEQ (WHO1998, Human)	41	0.3	0.002	0.01	0.008							0.01	0.06	0.14	0.02		

Tablo 27’de görüldüğü üzere fertil ve infertil grupta, hormonlarla Vücut-Kütle İndeksi (body mass index-BMI) arasındaki ilişki de bu çalışmada değerlendirilmiştir. Fertil ve infertil grupta serbest testesteron, LH ve FSH düzeyleri kıyaslandığında, infertiliteyle yakından ilişkili olan LH ($p=0.0033$) ve serbest testesteron ($p=0.0001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlemlenmiştir. Aynı şekilde bu iki grupta Vücut-Kütle İndeksi-BMI ve FSH ile ilgili bir anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 27: Fertil ve İnfertil gruplar arasında hormon düzeyleri ve Vücut-Kütle İndeksi arasındaki karşılaştırma

Parametre		Ort.± S.S.	p *	p-değeri
Vücut-Kütle İndeksi (BMI)	İnfertil	24.87± 3.93	0.6189	0.4
	Fertil	25.35± 2.33		
Folikül stimule edici hormon(FSH) (mIU/ml)	İnfertil	8.79± 6.20	0.5352	0.2
	Fertil	10.44±10.79		
Luteinizan hormon (LH) (mIU/ml)	İnfertil	6.29±3.88	0.0033**	0.0008
	Fertil	10.35±4.79		
Serbest Testesteron (FT) (pg/mL)	İnfertil	12.56±6.87	0.0001**	<0.0001
	Fertile	25.65±9.95		

*Unpaired t Test

** $p<0.05$ Kruskal-Wallis rank sum test uygulanmıştır

4.3. Anne Sütü Örneklerinden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi

Her ne kadar sunulan çalışmadaki amaçlardan biri daha

önce yurdumuzda anne sütlerindeki PCDD, PCDF ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerin düzeylerinin belirlenmesi ise de çalışılan anne sütlerinde PCB maruziyetinin göstergesi olmak üzere fazladan indikatör PCB düzeyleri de belirlenmiştir. Sütlerdeki PCDD, PCDF indikatör PCB'ler ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerin belirlenebilmesi amacıyla Ankara, İstanbul, Antalya, Afyon ve Kahramanmaraş ilinden toplam 51 adet süt numunesinden yararlanılmıştır. Adı geçen illerden toplanan anne sütlerinden elde edilen PCDD ve PCDF bileşiklerinin miktarları pg/g lipid cinsinden Tablo 28'de; indikatör PCB bileşikleri ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin miktarları ise Tablo 29'da bildirilmiştir. PCDD'lerin, PCDF'lerin ve dioksin benzeri PCB'lerin konsantrasyonları Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 TEF değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Türkiye'nin 5 farklı şehriden toplanan anne sütü örneklerinde PCDD ve PCDF Konjenerlerinin şehir bazındaki düzeyleri (pg/g lipid) Tablo 30'da sunulmuştur. Aynı şekilde analizi yapılan indikatör PCB ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin konsantrasyonlarının şehirler bazında dağılımı Tablo 31'de bildirilmektedir. Gerek PCDD ve PCDF konjenerlerinin gerekse indikatör PCB ve dioksin-benzeri PCB bileşiklerinin süt numunelerinin toplandığı 5 il göz önünde bulundurularak elde edilen değerlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, WHO-TEQ_(PCDD/F), WHO-TEQ_(PCB) ve WHO-TEQ_(PCDD/F+PCB) değerleri Tablo 32 ve Tablo 33'de ayrı ayrı sunulmaktadır.

Tablo 28: Kahramanmaraş, Afyon, İstanbul, Antalya ve Ankara illerinden toplanan anne sütlerinden elde edilen PCDD ve PCDF düzeyleri (pg/g yağ)

Kişi	2,3,7,8-TCDD	1,2,3,7,8-PCDD	1,2,3,4,7,8-HCDD	1,2,3,6,7,8-HCDD	1,2,3,7,8,9-HCDD	1,2,3,4,6,7,8-HCDD	1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD	2,3,7,8-TCDF	1,2,3,7,8-PCDF	2,3,4,7,8-PCDF	1,2,3,4,7,8-HCDF	1,2,3,6,7,8-HCDF	1,2,3,7,8,9-HCDF	2,3,4,6,7,8-HCDF	1,2,3,4,6,7,8-HCDF	1,2,3,7,8,9-HCDF	1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF
Maraş01	n.n	n.n	7	7.3	n.n	32.6	79.7	n.n	2.2	6.6	11.7	7.5	n.n	9.3	44.3	18.4	35.2
Maraş02	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	121	159	n.n	n.n	5.8	6.1	4	n.n	5.2	25.8	6.5	23.8
Maraş03	n.n	3.4	n.n	n.n	n.n	n.n	9.9	n.n	n.n	2.8	2.1	2.1	n.n	n.n	3	n.n	2.2
Maraş04	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	6.8	n.n	n.n	3.4	1.6	1.2	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n
Maraş05	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	101	150	n.n	n.n	3.7	6.8	5.6	n.n	6.6	36.1	4.5	26.8
Maraş06	2.3	3	5.7	4	2.3	17.6	60.1	n.n	1.3	6.8	7.7	6.1	n.n	7.5	30.5	4.7	20.3
Maraş07	n.n	n.n	n.n	2.2	n.n	1.3	9.4	2.8	0.73	2.8	0.99	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n
Maraş08	n.n	n.n	1.3	n.n	n.n	n.n	2.5	0.57	n.n	1	n.n	0.77	n.n	n.n	0.66	n.n	1.3
Maraş09	n.n	n.n	4	3.2	n.n	18.6	49.6	n.n	1.8	6.2	7.2	5.7	n.n	6.8	29.5	6.8	25.6
Maraş01	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	786	1274	n.n	n.n	19.7	16.3	10.8	n.n	17.4	80.3	21.6	67
Afyon01	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	8.4	n.n	n.n	5.2	1.9	2.1	n.n	n.n	3.6	n.n	n.n
Afyon02	n.n	1.5	4.2	5	3.5	30.9	63.4	n.n	0.99	4.9	7.2	6.3	n.n	9.6	46.3	8.8	37.8
Afyon03	0.87	n.n	0.95	1.6	n.n	1.6	8.8	1.3	n.n	3	1.8	1.8	n.n	0.93	n.n	n.n	0.74
Afyon04	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	9.6	2.6	3.5	n.n	0.99	2.5	n.n	1
Afyon05	2.6	2.2	n.n	4.4	n.n	2.4	15.5	0.68	0.51	5.1	2.6	1.7	n.n	1.4	1.7	n.n	n.n
Afyon06	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	3.6	0.97	1.6	n.n	0.29	0.84	n.n	n.n
Afyon07	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	26.2	50.5	n.n	n.n	6.2	6	5.8	n.n	7.2	42.9	2.8	33
Afyon08	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	5	17.7	2.8	n.n	9.8	3.3	3.9	n.n	n.n	6.3	n.n	1.5
Afyon09	n.n	n.n	1.2	1.1	n.n	1.1	8	n.n	n.n	1.3	0.75	0.97	n.n	n.n	2.1	n.n	n.n
Afyon10	n.n	1.8	2.7	2	1.4	3.3	10.4	n.n	n.n	4.2	1.8	1.9	n.n	0.93	2.6	n.n	0.61
Afyon11	n.n	1.6	4.3	3.6	3.2	31.4	86.2	n.n	n.n	3.9	5.6	5.7	n.n	6.7	43.4	10.8	36.6
Afyon12	1.7	1.7	n.n	1.8	n.n	4.4	8.8	1.6	n.n	5.8	3.2	2.6	n.n	3	2.5	n.n	n.n
Afyon13	0.91	1.6	3.2	1.7	n.n	2.4	10.9	n.n	0.71	3.8	1.6	0.8	n.n	1.2	1.9	n.n	n.n
Afyon14	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	2.8	12.3	n.n	0.89	4.3	2	2.4	n.n	1.3	2.9	n.n	n.n
Afyon15	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	5.9	27.9	n.n	0.65	3.3	1.7	2.5	n.n	1.2	4.3	n.n	0.87
İstanbul01	n.n	n.n	8.2	9.9	n.n	29.1	78.5	n.n	2.3	7.3	8.8	6.8	n.n	13.3	49.7	13.2	45

Tablo 28'in devamı

Kişi	2,3,7,8- TCDD	1,2,3,7,8- PCDD	1,2,3,4,7,8- HCDD	1,2,3,6,7,8- HCDD	1,2,3,7,8,9- HCDD	1,2,3,4,6,7,8- HCDD	1,2,3,4,6,7,8,9- OCDD	2,3,7,8- TCDF	1,2,3,7,8- PCDF	2,3,4,7,8- PCDF	1,2,3,4,7,8- HCDF	1,2,3,6,7,8- HCDF	1,2,3,7,8,9- HCDF	2,3,4,6,7,8- HCDF	1,2,3,4,6,7,8- HCDF	1,2,3,4,7,8,9- HCDF	1,2,3,4,6,7,8,9- OCDF
İstanbul02	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	115	255	n.n	n.n	10	29	15.4	n.n	24	155	19.1	126
İstanbul03	0.41	1.1	1.2	0.94	0.74	1.4	11.3	0.25	0.21	1.6	0.84	0.91	n.n	0.16	0.44	n.n	n.n
İstanbul04	0.9	3.1	2.2	4.1	2.6	28.5	61	n.n	n.n	5.3	7.7	5.3	n.n	6.7	42	9.4	32
İstanbul05	n.n	1.3	1.7	3.2	1.8	18.2	51.7	0.57	0.51	3.5	4.4	4.1	n.n	4	25.5	4.8	20.7
İstanbul06	1.1	n.n	2.8	4.2	n.n	3.9	17.9	n.n	n.n	2.6	0.81	0.59	n.n	n.n	1.7	n.n	1.8
İstanbul07	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	2.7	14.8	0.88	n.n	3.2	1.8	1.7	n.n	1.4	0.5	n.n	n.n
İstanbul08	n.n	n.n	4.9	3.3	2.7	13.6	53.1	n.n	n.n	4.3	3.7	3.1	n.n	3.1	18.2	5.6	17.6
İstanbul09	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	3.4	13.5	n.n	0.74	4.9	2.1	1.4	n.n	1.5	2.2	n.n	n.n
İstanbul10	1.4	n.n	n.n	6.3	n.n	19	67.3	n.n	n.n	3.6	2.9	2.1	n.n	2.2	13.7	3	10.6
İstanbul11	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	2.1	7.8	n.n	n.n	2.4	0.97	1.5	n.n	0.6	8.3	n.n	1.3
İstanbul12	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	17.6	n.n	n.n	3.8	1.5	1.5	n.n	1.4	1.4	n.n	n.n
İstanbul13	n.n	6.8	7.8	9.5	6.2	59.2	146	2.4	n.n	11.2	14.4	17.2	n.n	20.1	91.8	11.2	81.6
Antalya03	n.n	n.n	6.8	6.4	n.n	35.3	77.8	n.n	1.4	5.9	6.8	7.1	n.n	11	51	8.8	39.4
Antalya04	1.5	2	9.5	11.7	6.1	101	201	n.n	1.3	9.1	21.8	14.6	n.n	29.9	141	20.1	118
Antalya06	2.3	2.6	1.4	1.6	n.n	2.1	9.5	1	n.n	10.1	4	4.2	n.n	1.8	4	n.n	0.96
Antalya07	5.8	n.n	n.n	n.n	n.n	65.8	161	n.n	n.n	7.1	17.5	11.6	n.n	14.8	91.2	21.4	87.8
Antalya09	n.n	n.n	24.1	18.7	n.n	132	295	n.n	n.n	18.8	49	25.7	n.n	42.6	218	37.1	183
Antalya10	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	29.6	n.n	1.9	4.8	2.1	1.3	n.n	1.3	0.76	n.n	n.n
Antalya13	n.n	2.2	2.1	3.6	1.3	8.4	31.1	0.94	0.77	5.9	2	2.1	n.n	1.4	3	0.82	0.57
Antalya14	n.n	1.6	n.n	2	n.n	1.7	7.4	n.n	n.n	4.9	2.7	2	n.n	2.1	2.5	n.n	0.63
Antalya15	n.n	n.n	8.4	5.2	n.n	3	22.6	1.8	1.1	7.4	3.1	5.6	n.n	1.8	2.7	n.n	n.n
Ankara02	n.n	n.n	12.1	9.5	n.n	34	126	n.n	n.n	9	7.6	8.6	n.n	14.1	50	9.8	47.2
Ankara03	0.75	2.1	3.2	2.8	2.2	10.3	20.9	0.54	1.2	4.4	3.9	3	n.n	3.7	14.3	3.2	10.7
Ankara08	n.n	n.n	n.n	1.5	n.n	1.3	12.6	n.n	0.36	3.3	1.6	1.2	n.n	n.n	1.7	n.n	1.3
Ankara09	1.1	1.4	1.6	2.8	1.2	3	21.8	0.67	0.65	7.2	2.4	3.1	n.n	0.66	2.8	n.n	n.n

Tablo 29: Kahramanmaraş, Afyon, İstanbul, Antalya ve Ankara illerinden toplanan anne sütlerinden elde edilen Dioksin- benzeri PCB düzeyleri (pg/g yağ)

Kişi	PCB #28	PCB #52	PCB #101	PCB #138	PCB #153	PCB #180	PCB #77	PCB #81	PCB #126	PCB #169	PCB #105	PCB #114	PCB #118	PCB #123	PCB #156	PCB #157	PCB #167	PCB #189
Maraş01	2061	347	396	1701	2817	1725	26,9	5,8	32,2	22,3	466	58,8	956	n.n.	262	109	111	83,8
Maraş02	4244	373	522	5336	8831	4258	54,2	n.n.	24,5	9,1	875	123	2937	60,9	801	152	284	76
Maraş03	2635	141	137	1470	2604	1088	4,4	5,5	15,8	4,6	431	85,5	1089	26,7	265	67,7	98,2	30,5
Maraş04	2246	180	221	1545	2981	1421	11,2	7,9	26,3	8,9	398	83	907	25	351	86,8	106	29,6
Maraş05	3446	207	213	1528	2418	1104	27,5	n.n.	12,5	5,8	342	60,4	984	23,5	289	63,1	87,5	24,4
Maraş06	2795	409	416	2035	3882	1678	23,1	7,9	50,5	15,5	476	94,8	1270	35,8	371	113	137	47,3
Maraş07	1651	369	353	684	1422	811	7,9	n.n.	20,7	14,2	283	52	604	n.n.	154	39,9	61	32,2
Maraş08	1471	71,2	67,2	309	623	277	2,7	n.n.	8,4	n.n.	132	15,9	280	8,6	57,5	12,2	23,1	7,9
Maraş09	1807	216	185	1528	2831	1360	8,1	4,4	28,9	10,2	389	96,1	1271	50,9	386	97	116	34,3
Maraş01	7899	693	847	3109	5999	2983	138	23,9	52,2	33,2	643	178	1897	54,5	617	181	204	69,6
Afyon01	1305	283	344	2652	4575	1751	33,1	n.n.	n.n.	n.n.	513	82	1533	31,7	360	87,8	134	31,6
Afyon02	1710	371	466	2930	5796	2354	26,1	2,7	16,2	9	823	179	2011	45,2	535	120	124	48,3
Afyon03	774	179	221	1553	2567	995	9,2	n.n.	8,6	5,3	286	51,2	833	18,2	193	43,7	68,8	17,1
Afyon04	1692	111	210	3227	5530	2607	33,2	n.n.	17,4	8,2	593	108	1798	42,1	505	105	174	48,8
Afyon05	971	160	200	2554	4168	1682	12,6	2,3	12,5	5,7	387	78,5	1160	78,9	339	78,2	121	37,3
Afyon06	2978	113	171	2997	4958	1889	23,3	n.n.	17,9	6,4	593	92	1656	125	392	92,5	160	30,2
Afyon07	891	140	195	3481	5480	1880	16,3	3	15,2	7	740	138	2197	43	520	132	169	35,7
Afyon08	935	347	388	2087	4097	1877	19,6	n.n.	n.n.	n.n.	353	108	982	21,1	381	88,3	108	41,5
Afyon09	1910	133	270	4613	8217	3938	25,7	2,2	6,1	4	714	163	2157	49	747	161	233	68,6
Afyon10	910	228	355	2184	4106	1765	35,2	3	9	5,3	419	78,7	1132	22,8	342	75,6	109	30,8
Afyon11	1415	246	439	5892	10570	4535	19,6	1,5	16	11,3	987	180	3179	66,5	901	196	333	84,9
Afyon12	1480	240	462	6478	11052	4326	38,2	4,2	32,2	10,7	1261	223	3561	87,8	1020	214	368	75,8
Afyon13	1044	90,2	121	2673	4607	2009	4,6	2,2	13,4	5,7	451	83,5	1404	25,8	430	85,6	150	37
Afyon14	489	113	165	2453	4690	1868	11,2	1,6	9,3	4,9	445	99,8	1400	24,9	446	95,6	120	35,4
Afyon15	1077	117	154	2112	4042	1806	11	1,2	7,5	3,8	374	85,9	1128	20	374	83,9	98,2	33,4

Tablo 29'un devamı

Kişi	PCB #28	PCB #52	PCB #101	PCB #138	PCB #153	PCB #180	PCB #77	PCB #81	PCB #126	PCB #169	PCB #105	PCB #114	PCB #118	PCB #123	PCB #156	PCB #157	PCB #167	PCB #189
Istanbul01	917	209	315	3240	6522	3547	31,8	7	14,3	12,4	449	110	1415	27,4	615	136	172	74,9
Istanbul02	4631	1004	1262	7932	15694	6373	64,3	n.n.	13,3	17	2228	485	5444	122	1450	325	337	131
Istanbul03	797	89,7	169	3441	6632	3404	8,2	1,7	11,8	9	421	118	1386	25,1	602	138	156	55,4
Istanbul04	1307	242	393	4765	11023	6526	21,7	3,4	19,4	17	869	239	2911	67,8	1394	293	381	134
Istanbul05	571	166	240	2037	4014	2020	12,8	1,3	8,8	3,8	311	71,2	941	20,6	382	85,9	110	34,3
Istanbul06	1117	136	156	3074	5897	2666	44,9	n.n.	17,5	11,9	504	85,5	1568	21,6	514	105	175	49
Istanbul07	990	173	383	3549	6613	4107	19,6	3,9	19,8	8,6	514	100	1489	37,7	638	128	189	78,4
Istanbul08	850	344	343	2083	4009	2445	14,3	2,2	14,8	6	454	92	1404	49,7	394	83,3	153	47,4
Istanbul09	2843	478	661	4017	6797	2674	61,7	5,8	17,6	11,1	815	128	2176	46,4	557	133	203	52,4
Istanbul10	1288	211	310	4801	10779	7257	9,3	5,3	22,7	12,4	590	206	2403	44,7	1077	225	365	117
Istanbul11	858	100	207	1325	2371	846	20,3	2,6	9,6	3,6	308	51,7	783	24,4	197	35,4	77,1	15,1
Istanbul12	643	154	266	1589	2889	1174	17,2	n.n.	10,1	5,7	330	61,6	965	19,4	259	61,1	95,1	20,2
Istanbul13	1675	519	860	14764	28070	14178	76,1	15,9	85	29,2	1914	453	6554	134	2462	558	880	272
Antalya 3	2157	2061	1562	2755	5136	2483	68,4	6,9	17,2	5,7	616	84,8	1854	61,6	427	102	171	50,4
Antalya04	2288	559	1172	12789	22115	8603	88,2	6,7	31	20,3	2630	674	8367	137	3892	814	764	236
Antalya06	738	173	309	2482	5097	2438	22,7	1,9	14,9	8,5	431	88,6	1192	26	394	98,7	149	43,1
Antalya07	1434	803	1183	7624	12775	5378	51,7	n.n.	27,9	21,1	1230	242	3764	70,8	1267	285	352	94,2
Antalya09	2235	1359	1560	12264	30694	19444	80,9	12,3	40,8	46,9	1182	401	4313	80,4	2588	485	670	308
Antalya10	1358	161	360	4403	8175	3513	28,8	4,1	22,3	8,8	973	146	2770	54,4	666	155	241	59,1
Antalya13	784	131	234	2614	4914	2423	21,9	3,2	22,2	9,7	543	98,5	1516	40,2	482	108	174	51,6
Antalya14	1048	110	204	3859	6352	2317	4	2,4	13,5	5,5	694	171	1942	44,9	605	144	173	44,6
Antalya15	1488	274	492	2361	4093	2014	23,4	4,7	35,5	12,4	475	85	1288	35	347	69,2	124	41,4
Ankara02	1428	383	664	5056	8738	3733	20	6,8	30	9,8	921	150	2813	56,2	694	180	251	65,2
Ankara03	1610	126	333	5269	10225	5080	14,2	4,3	31,1	14,1	1163	189	3377	76,9	917	202	349	90,3
Ankara08	618	79,8	198	4255	7843	4081	10,5	1,4	15,1	11,1	712	138	2004	50,2	761	164	265	67,4
Ankara09	1899	287	254	3722	6366	2390	13,8	2,3	20,3	10,4	736	140	2205	39,4	529	144	212	51,1

Tablo 30: Türkiye'nin 5 Farklı Şehrinden Toplanan Anne Sütü Örneklerinde PCDD ve PCDF Konjenerlerinin Düzeyleri (pg/g yağ)

	İSTANBUL (n=13)		AFYON (n=15)		K.MARAŞ (n=10)		ANTALYA (n=9)		ANKARA (n=4)	
Konjenerler	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max
PCDD Konjenerleri										
2,3,7,8-Tetraklorobenzo-p-dioksin	0.29±0.50	0.0-0.9	0.41±0.79	0.0-2.6	0.23±0.73	0.0-2.3	1.1±1.85	0.0-5.8	0.46±0.48	0.0-1.1
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzo-p-dioksin	0.95±1.98	0.0-6.8	0.69±0.89	0.0-2.2	0.64±1.35	0.0-3.4	0.93±1.07	0.0-2.6	0.88±0.91	0.0-2.1
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	2.21±2.96	0.0-8.2	1.10±1.64	0.0-4.3	1.80±2.72	0.0-7.0	5.8±7.4	0.0-24.1	4.2±4.7	0.0-12.1
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	3.2±3.56	0.0-9.9	1.41±1.72	0.0-5.0	1.67±2.5	0.0-7.3	5.5±5.8	0.0-18.7	4.2±3.1	0.0-9.5
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	1.08±1.85	0.0-6.2	0.54±1.20	0.0-3.5	0.23±0.73	0.0-2.3	0.82±1.91	0.0-6.1	0.85±0.92	0.0-2.2
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzo-p-dioksin	22.8±32.4	0.0-115	7.8±11.4	0.0-31.4	107.8±242.2	0.0-786	38.81±49.7	0.00-132	12.15±15.1	1.3-34
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzo-p-dioksin	61.2±70.0	7.8-255	21.9±25.1	0.0-86.2	180.1±388.6	2.5-1274	92.8±102.7	7.4-295	45.3±53.9	12.6-126
WHO-TEQ (PCDD)	2.11±0.71		1.49±0.66		2.34±0.99		3.64±1.37		2.34±0.68	
PCDF Konjenerleri										
2,3,7,8-Tetraklorodibenzofuran	0.32±0.68	0.0-2.4	0.43±0.84	0.0-2.8	0.34±0.88	0.0-2.8	0.42±0.63	0.0-1.8	0.30±0.31	0.0-0.7
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzofuran	0.29±0.65	0.0-2.3	0.25±0.38	0.0-1.0	0.60±0.86	0.0-2.2	0.72±0.70	0.0-1.9	0.55±0.44	0.0-1.2
2,3,4,7,8-Pentaklorodibenzofuran	4.9±2.9	1.6-11.2	4.9±2.3	1.3-9.8	5.9±5.2	1.0-19.7	8.2±4.4	4.8-18.8	6.0±2.6	3.3-9.0
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	6.1±8.0	0.8-29	2.9±1.9	0.75-7.2	6.1±5.2	0.0-16.3	12.1±15.6	2.0-49	3.9±2.7	1.6-7.6
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	4.7±5.5	0.6-17.2	2.9±1.8	0.8-6.3	4.4±3.4	0.0-10.8	8.2±8.0	1.3-25.7	4.0±3.2	1.2-8.6
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzofuran	0.0±0.0	0.0-0.0	0.0±0.0	0.0-0.0	0.0±0.0	0.0-0.0	0.0±0.0	0.0-0.0	0.0±0.0	0.0-0.0
2,3,4,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	6.1±8.0	0.0-24.0	2.3±3.0	0.0-9.6	5.3±5.6	0.0-17.4	11.9±15.0	1.3-42.6	4.6±6.5	0.0-14.1
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzofuran	31.6±45.6	0.4-155	10.9±17.3	0.0-46.3	25.0±25.7	0.0-80.3	57.1±78.3	0.8-218	17.2±22.6	1.7-50.0
1,2,3,4,7,8,9-Heptaklorodibenzofuran	5.10±6.31	0.0-19.1	1.49±3.47	0.0-10.8	6.3±7.8	0.0-21.6	9.80±12.7	0.0-37.1	3.3±4.0	0.0-9.8
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzofuran	25.9±38.4	0.0-126	7.5±14.7	0.0-37.8	20.2±21.1	0.0-67.0	47.8±63.3	0.0-183	14.8±19.2	0.0-42.7
WHO-TEQ (PCDF)	4.56±1.71		3.44±0.71		4.91±1.85		8.07±1.19		4.51±0.97	
WHO-TEQ (PCDD/F)	6.67±5.96		4.93±2.42		7.24±6.64		11.72±8.56		6.85±3.52	
WHO-TEQ (PCDD/F+PCB)	9.72 ±1.81		6.81±1.52		10.53±1.98		15.63±3.91		10.25±1.73	

Tablo 31: Türkiye'nin 5 Farklı Şehrinden Toplanan Anne Sütü Örneklerinde İndikatör PCB ve Dioksin benzeri PCB Düzeyleri (pg/g yağ)

	İSTANBUL (n=13)		AFYON (n=15)		K.MARAŞ (n=10)		ANTALYA (n=9)		ANKARA (n=4)	
Konjenerler	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min- Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max
İndikatör PCB'ler:										
2,4,4'/2,5,4'-Triklorobifenil (PCB #28)	1422±1130	571- 4631	1305±607	489- 2978	3025±1913	147- 7899	1503±603	738- 2288	1389±549	618- 1899
2,2',5,5'-Tetraklorobifenil (PCB #52)	294±1004	89.7- 1004	191±90	90.2-371	301±178	71.2- 693	626±679	110- 2061	219±141	79.8-383
2,2',4,5,5'-Pentaklorobifenil (PCB #101)	428±319	156- 1262	277±120	121-466	336±228	67.2- 847	786±575	204- 1562	362±209	198-664
2,2',3,4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #138)	4355±3575	1325- 14764	3192±1412	1553- 6478	1924±1411	309- 5336	5683±4210	2361- 12789	4575±717	3722- 5269
2,2',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #153)	8562±6930	2371- 28070	5630±2431	2567- 11052	3441±2369	623- 8831	11039±9341	4093- 30694	8293±1617	6366- 10225
2,2',3,4,4',5,5'- Heptaklorobifenil (PCB #180)	4401±3565	846- 14178	2352±1054	995- 4535	1671±1151	277- 4258	5401±5681	2014- 19444	3821±1112	2390- 5080
Toplam İndicator PCB'ler	19462±2910		12947±1884		10698±1198		25038±3699		18659±2840	
Non-orto PCB'ler:										
3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (PCB #77)	30.9±23.1	8.2-76.1	21.3±10.5	4.6-38.2	30.4±40.9	2.7- 138	43.3±29.9	4.0-88.2	14.6±0.5	10.5- 20.0
3,4,4',5-Tetraklorobifenil (PCB #81)	3.78±4.3	0.0-15.9	1.6±1.4	0.0-4.2	5.5±7.2	0.0- 23.9	4.7±3.6	0.0-12.3	3.7±0.24	1.4-6.8
3,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #126)	20.4±19.9	8.8-85	12.1±8.0	0.0-32.2	27.2±14.7	8.4- 52.2	25.0±9.5	13.5- 40.8	24.1±4.9	15.1- 31.1
3,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #169)	11.4±6.93	3.6-29.2	5.8±3.3	0.0-11.3	12.4±9.6	0.0- 33.2	15.4±13.1	5.5-46.9	11.4±1.7	9.8-14.1
WHO-TEQ (non-orto PCB)	2.16±0.87		1.27±0.52		2.85±1.16		2.66±1.06		2.53±1.03	

Tablo 31'in devamı

	İSTANBUL (n=13)		AFYON (n=15)		K.MARAŞ (n=10)		ANTALYA (n=9)		ANKARA (n=4)	
Konjenerler	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min- Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min- Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min- Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max
Mono-orto PCB'ler:										
2,3,3',4,4'-Pentaklorobifenil (PCB #105)	746.7±615.8	308- 2228	595.9±268.8	286- 1261	443.5±201.6	132- 875	974.9±688.1	431- 2630	883±0.18	712- 1163
2,3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #114)	169.3±143.5	51.7- 485	116.7±48.8	51.2- 223	84.6±44.1	15.9- 178	221.2±198.7	84.8- 674	154.3±1.6	138-189
2,3',4,4',5-Pentaklorobipfenil (PCB #118)	2264±1777	783- 6554	1742±783	833- 3561	1220±739	280- 2937	3000±2291	1192- 8367	2600±9.8	2004- 3377
2',3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #123)	49.3±37.8	19.4- 134	46.8±30.7	18.2- 125	28.6±21.9	0.0- 60.9	61.1±33.3	26-137	55.7±0.2	39.4- 76.9
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil (PCB #156)	810±635	197- 2462	499±225	193- 1020	355±216	57.5- 801	1185±1240	347- 3892	725±1.3	529-917
2,3,3',4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #157)	177.4±143.2	35.4- 558	110.6±46.9	43.7- 214	92.2±50.3	12.2- 181	251.2±248.1	69.2- 814	172.5±9.8	144-202
2,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #167)	253.3±212.9	77.1- 880	164.7±85	68.8- 368	122.8±73.7	23.1- 284	313.1±239.6	124-764	269.3±0.2	212-349
2,3,3',4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #189)	83.2±68.8	15.1- 272	43.8±18.8	17.1- 84.9	43.6±24.9	7.9- 83.8	103.2±98.7	41.4- 308	68.5±1.3	51.1- 90.3
WHO-TEQ (mono-orto PCB)	0.89±0.13		0.61±0.10		0.44±0.06		1.25±0.19		0.89±0.12	
WHO –TEQ (PCB)	3.05±2.63		1.88±1.03		3.29±1.69		3.91±2.63		3.4±0.95	

Tablo 32: Analiz edilen anne sütlerindeki PCDD ve PCDF düzeyleri (5 ilin toplamı)

	5 il (n=51)	
Konjenerler	Kons. (pg/g) Lipit Ort±SS	Min-Max
PCDD Konjenerleri		
2,3,7,8-Tetraklorobenzo-p-dioksin	0.5±0.35	0.0-5.8
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzo-p-dioksin	0.82±0.14	0.0-6.8
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	3.02±1.9	0.0-24.1
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	3.2±1.72	0.0-18.7
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzo-p-dioksin	0.74±0.33	0.0-6.2
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzo-p-dioksin	37.87±40.9	0.0-786
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzo-p-dioksin	80.26±61.48	0.0-1274
WHO-TEQ (PCDD)	2.40±0.25	
PCDF Konjenerleri		
2,3,7,8-Tetraklorodibenzofuran	0.36±0.06	0.0-2.8
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzofuran	0.48±0.2	0.0-2.3
2,3,4,7,8-Pentaklorodibenzofuran	5.98±1.35	1.0-9.7
1,2,3,4,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	6.22±3.6	0.0-49
1,2,3,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	4.84±2.0	0.0-25.7
1,2,3,7,8,9-Hekzaklorodibenzofuran	0.0±0.0	0.0-0.0
2,3,4,6,7,8-Hekzaklorodibenzofuran	6.04±3.6	0.0-42.6
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzofuran	28.4±17.9	0.0-155
1,2,3,4,7,8,9-Heptaklorodibenzofuran	5.2±3.15	0.0-37.1
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklorodibenzofuran	23.24±15.3	0.0-183
WHO-TEQ (PCDF)	5.1±0.86	
WHO-TEQ (PCDD/F)	7.5±1.35	

Tablo 33: Analiz edilen anne sütlerindeki indikatör PCB ve Dioksin-benzeri PCB düzeyleri (5 ilin toplamı)

Konjenerler	5 il (n=51)	
	Konsantr. (pg/g) Yağ Ort±SD	Min-Max
Indikatör PCB'ler:		
2,4,4'/2,5,4'-Triklorobifenil (PCB #28)	1729±728	147-7899
2,2',5,5'-Tetraklorobifenil (PCB #52)	326±174	71.2-2061
2,2',4,5,5'-Pentaklorobifenil (PCB #101)	438±202	67.2-1562
2,2',3,4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #138)	3946±1435	309-14764
2,2',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #153)	7393±2924	623-28070
2,2',3,4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #180)	3529±1516	277-1944
Non-ortho PCBs:		
3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (PCB #77)	28.1±10.1	2.7-138
3,4,4',5-Tetraklorobifenil (PCB #81)	3.86±1.46	0.0-23.9
3,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #126)	21.8±5.93	0.0-85
3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB #169)	11.3±3.47	0.0-46.9
Mono-ortho PCBs:		
2,3,3',4,4'-Pentaklorobifenil (PCB #105)	728.8±214	132-2630
2,3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #114)	149±52	15.9-674
2,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #118)	2165±701	280-8367
2',3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #123)	48.3±12.3	0.0-137
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil (PCB #156)	715±319	57.5-3892
2,3,3',4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #157)	161±63	12.2-814
2,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #167)	245±72	77.1-880
2,3,3',4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #189)	68.5±25.7	7.9-308
WHO_{PCB}-TEQ	3.05±2.87	
WHO-TEQ (PCDD/F+PCB)	10.55±2.25	

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; bu beş ilden en düşük

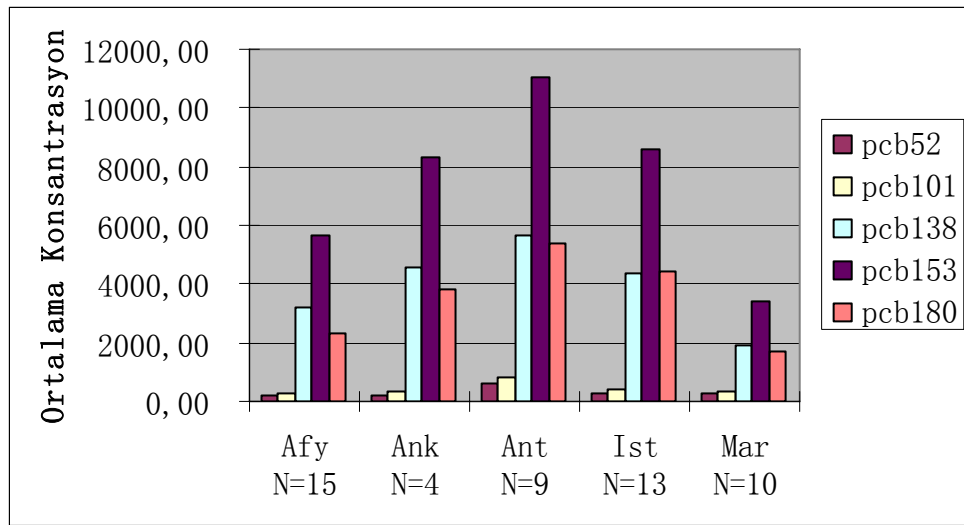
toplam TEQ (PCDD/F+PCB) değeri Afyon iline (6.81 pg WHO-TEQ/g yağ); en yükseği ise Antalya (15.63 pg WHO-TEQ/g yağ) iline ait değer olduğu görülmektedir. Kahramanmaraş için WHO_{PCDD/F}-TEQ konsantrasyonu 0.78 - 23.3 pg/g yağ (1.7 – 29.9 pg WHO-TEQ/g yağ) Afyon için 1.1 - 8.5 pg/g yağ (2.6-12.2 pg WHO-TEQ/g yağ), İstanbul için 1.6-21.8 pg/yag (2.9 -33.2 pg WHO-TEQ/g yağ), Ankara için 2.1-10.6 pg/g yağ (4.5 - 14.6 pg WHO-TEQ/g yağ) ve Antalya ili için 3 -29.3 pg/g yağ (6.2 – 36.2 pg WHO-TEQ/g yağ) olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada elde edilen beş il için ortalama WHO_{PCDD/F}-TEQ ve WHO_{PCB}-TEQ konsantrasyonları 7.5 ve 3.1 pg/g yağ olarak bulunmuştur. Bazı farklılıklara rağmen illere göre WHO_{PCDD/F}-TEQ değerleri karşılaştırılırken iller arasında önemli istatistiksel farklar tespit edilmemiştir ($p>0.05$). WHO_{PCB}-TEQ değerleri açısından bakıldığında da iller arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Dioksin konjenerleri açısından bakıldığında ise tüm süt örneklerinin %96'sında 1,2,3,4,6,7,8,9-oktaklorodibenzo-p-dioksinin var olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan en toksik konjener olan 2,3,7,8-TCDD analiz edilen süt numunelerinin sadece %27'sinde bulunurken benzer bir durum 2,3,4,7,8-pentaklorodibenzofuran, 1,2,3,4,7,8-hekzakloro dibenzofuran ve 1,2,3,6,7,8-hekzaklorodibenzofuran konjenerleri için de geçerlidir. Bu konjenerler neredeyse tüm örneklerde mevcut olan konjenerlerdir. 1,2,3,7,8,9-hekza klorodibenzonfuran ise süt numunelerinde tespit edilememiş bir konjener olarak karşımıza çıkmaktadır.

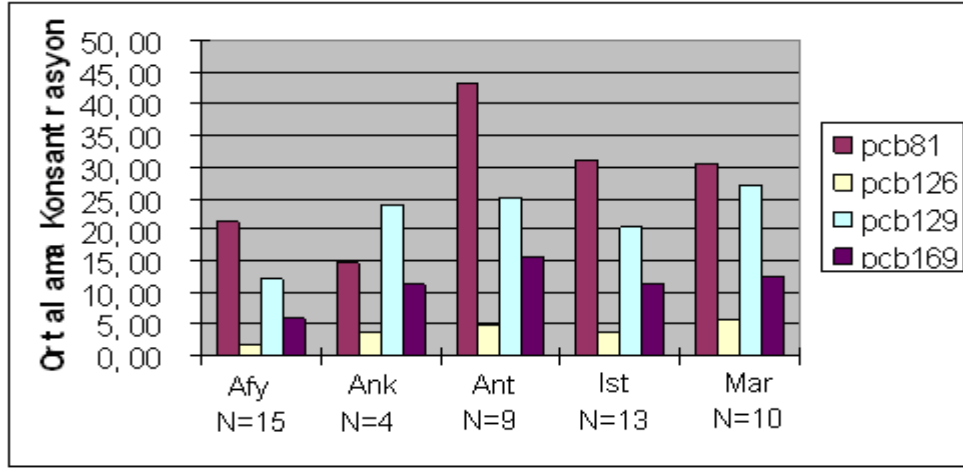
Toplam ortalama indikatör PCB'ler Antalya için 25038 pg/g lipit, İstanbul için 19462 pg/g lipit, Ankara için 18659 pg/g lipit, Afyon için 12947 pg/g lipit ve Kahramanmaraş içinse 10698 pg/g lipid olarak hesaplanmıştır. Diğer taraftan non-orto PCB konjenerlerinin Σ WHO_{PCB}-TEQ değerine katkısı Antalya için %68.0, İstanbul için %70.8, Ankara için

%74.4, Afyon için %67.6 ve Kahramanmaraş için %86.6 olarak hesaplanmıştır. Bu beş il için dioksin benzeri PCB'lerin %98'lik kısmını mono-orto PCB konjenerleri oluşturmaktadır. Non-orto PCB konjenerleri açısından ise tüm numunelerde çoğunlukla bulunan PCB 77 ve 126 konjenerleridir. En yüksek konsantrasyonda bulunan dioksin benzeri PCB konjeneri ise PCB 118 olmakla birlikte diğer illerde PCB 105 ve 156 konjenerleri bunu takip eden konjenerler olarak karşımıza çıkmaktadır.

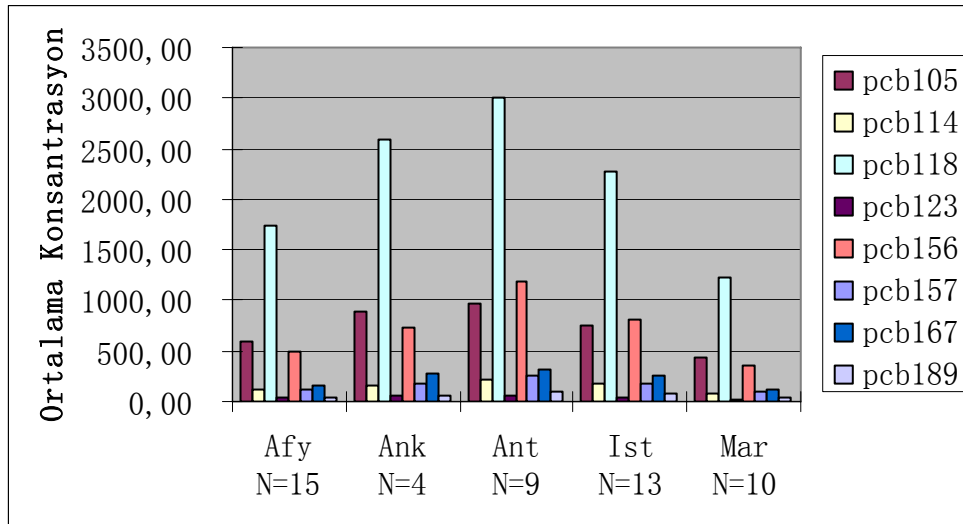
Her 5 ilden elde edilen indikatör PCB, non-ortho ve mono-ortho PCB düzeyleri karşılaştırmalı olarak Şekil 19-21 arasında sunulmuştur.



Şekil 18: İndikatör PCB bileşiklerinin ortalama konsantrasyonlarının iller arası dağılımı



Şekil 19: Non-orto PCB bileşiklerinin ortalama konsantrasyonlarının iller arası dağılımı



Şekil 20: Mono-orto PCB bileşiklerinin ortalama konsantrasyonlarının iller arası dağılımı

İller ve analiz edilen bileşikler arasındaki ilişki Tablo 34’de gösterilmektedir. Belirtilen tablo incelendiğinde, farklı illerde PCB 52,

1,2,3,4,6,7,8-heptakloro dibenzo-p-dioksin, 1,2,3,6,7,8-heksakloro dibenzofuran ve 1,2,3,4,6,7,8-hepta klorodibenzofuran konsantrasyonları arasında önemli bir farklılık belirlenmediği anlaşılmaktadır. Benzer şekilde Ankara ve İstanbul illeri arasında önemli bir konsantrasyon farkına rastlanmamış olup; sadece PCB 77'nin Ankara ve Antalya illerinden toplanan süt numunelerinde farklı olduğu gözlemlenmiştir. Antalya ve İstanbul illerinden sağlanan anne sütü numunelerinde (WRS = 0.03 ve KS = 0.01). PCB 126 (WRS = 0.04 ve KS = 0.08) ve 2,3,4,7,8-pentakloro dibenzofuranın (WRS=0.02 ve KS=0.02) önemli oranda farklı olduğu dikkat çekmektedir.

Sonuçların yaş ve vücut kitle indeksi açısından karşılaştırılması Tablo 35'de verilmektedir. Bu çalışmada beş farklı bölge ve ilden toplanan numunelerde analizler sonucu tespit edilen PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB konsantrasyonları ile yaş, doğum sayısı ve vücut- kitle indeksi arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Kahramanmaraş iline ait sonuçlarda, doğum sayısı ile konsantrasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı olan bazı veriler bulunmuştur. (PCB-126 $a^2 = -23.19$ ve p-Değeri 0.03; ve WHO_{PCB}-TEQ $a^2 = -2.55$ ve p-Değeri 0.04 arasında korelasyon 0.04.) Annenin yaşı ile PCB-126 ve WHO_{PCB}-TEQ arasındaki korelasyon istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. Ankara iline ait numune sayısı oldukça düşüktür. Bunun nedeni materyal ve metot bölümünde de belirtildiği gibi, ülkemizde dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'lerin analiz edilme kapasitesinin oldukça kısıtlı olmasından dolayı numunelerin ekstraksiyon ve analiz çalışmalarının Almanya'da yapılması ve numunelerin Almanya'ya götürülmesi sırasındaki bozulmalar ve kayıplardır.

Anne sütündeki konsantrasyonlara dayanarak, doğum sonrası günlük 800 g süt ile beslenen ve vücut ağırlığı 5 kg olan bir bebeğin ortalama maruziyetleri Kahramanmaraş ili (%2.6 lipit) için, 43.8 pg

WHO-TEQ (PCDD/F+PCB) /(kg vücut ağırlığı), İstanbul (%3.0 lipit) için, 46.7 pg WHO-TEQ/(kg vücut ağırlığı), Ankara (%3.6 lipit) için 59.4 pg WHO-TEQ / (kg vücut ağırlığı), Afyon ili (%3.4 lipit) için 37.05 pg WHO-TEQ/(kg vücut ağırlığı) ve Antalya (%2.8 lipit) için 70.02 pg WHO-TEQ/(kg vücut ağırlığı) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 34: p-Değerleri ile İki farklı Şehrin Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Afyon - Ankara		Afyon - Antalya		Afyon - İstanbul		Afyon - K.Maras		Ankara - K.Maras		Antalya - K.Maras		İstanbul - K.Maras	
	WRS	KS	WRS	KS	WRS	KS	WRS	KS	WRS	KS	WRS	KS	WRS	KS
2,4,4'/2,5,4'-Triklorobifenil (PCB #28)							0.0004	0.006	0.02	0.08	0.01	0.07	0.003	0.0008
2,2',4,5,5'-Pentaklorobifenil (PCB #101)			0.01	0.04										
2,2',3,4,4',5'-Hekzaklorobifenil (PCB #138)	0.05	0.02					0.006	0.002	0.03	0.01	0.005	0.001	0.01	0.01
2,2',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #153)	0.05	0.02			0.3	0.05	0.01	0.002	0.01	0.01	0.003	0.001	0.01	0.01
2,2',3,4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #180)	0.04	0.04	0.01	0.007	0.04	0.03	0.01	0.006	0.02	0.03	0.004	0.001	0.01	0.01
3,4,4',5-Tetraklorobifenil (PCB #81)			0.01	0.02			0.2	0.02						
3,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #126)	0.04	0.06	0.004	0.02			0.01	0.01					0.08	0.04
3,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #169)	0.01	0.01	0.009	0.03	0.02	0.05	0.04	0.08						
2,3,3',4,4'-Pentaklorobifenil (PCB #105)									0.008	0.01	0.009	0.04		
2,3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #114)									0.01	0.01	0.03	0.1		
2,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #118)	0.05	0.09					0.05	0.1	0.01	0.01	0.006	0.01	0.06	0.03
2',3,4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB #123)											0.02	0.1		
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil (PCB #156)	0.05	0.04							0.02	0.03	0.01	0.01	0.03	0.03
2,3,3',4,4',5-Hekzaklorobifenil (PCB #157)	0.03	0.02							0.02	0.03	0.05	0.1		
2,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #167)	0.03	0.02	0.03	0.07					0.01	0.01	0.006	0.007	0.04	0.03
2,3,3',4,4',5,5'-Heptaklorobifenil (PCB #189)	0.04	0.02	0.01	0.02	0.06	0.05					0.05	0.03		
PCB TEQ (WHO 1998,İnsan)	0.02	0.09	0.005	0.02			0.02	0.05						
1,2,3,4,6,7,8,9-Oktaklordibenzo-p-dioksin			0.04	0.07	0.03	0.08								
2,3,4,7,8-Pentaklordibenzofuran			0.01	0.03										
1,2,3,4,7,8-Hekzaklordibenzofuran			0.02	0.1			0.2	0.05						
2,3,4,6,7,8-Hekzaklordibenzofuran			0.007	0.02										
Dioksin/Furan TEQ (WHO 1998,İnsan)			0.02	0.07										

İstanbul (n=13), Afyon (n=15), K.Maras (n=10), Antalya (n=9), Ankara (n=4);
WRS = Wilcoxon rank-sum testi ve KS = Kolmogorov-Smirnov test
Anlamlılık bulunan değerle koyu siyah (bold) yazılmıştır.

Tablo 35:Tespit edilen konsantrasyonlarla annenin yaşı, doğum sayısı ve vücut-kütle indeksi arasındaki korelasyonlar
(Sadece anlamlılık ifade eden veriler tabloda yer almaktadır)

	Bileşik	Sayı	Tüm Model	Yaş		Doğum Sayısı		Vücut-kütle indeksi	
				β_1	p-Değeri	β_2	p-Değeri	β_3	p-Değeri
KMaras	2,2',5,5'-Tetraklorobifenil (PCB #52)	10	0.03	-23.0	0.03				
KMaras	2,2',4,5,5'-Pentaklorobifenil (PCB #101)	10	0.03	-29.4	0.03				
KMaras	3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (PCB #77)	10	0.05	-4.78	0.05				
KMaras	3,3',4,4',5-Pentaklorobifenyi (PCB #126)	10	0.02	-1.92	0.02			3.14	0.02
KMaras	3,3',4,4',5,5'-Hekzaklorobifenil (PCB #169)	9	0.01			-11.6	0.01		
KMaras	TEQ PCBs	10	0.03	-0.22	0.03			0.34	0.03
KMaras	1,2,3,4,7,8-Hekzaklordibenzofuran	9	0.07	-0.69	0.03			0.78	0.11
KMaras	1,2,3,6,7,8-Hekzaklordibenzofuran	9	0.06	-0.43	0.04			0.61	0.06
KMaras	2,3,4,6,7,8-Hekzaklordibenzofuran	6	0.04	-0.78	0.02			0.92	0.07
KMaras	1,2,3,4,6,7,8-Heptaklordibenzofuran	8	0.07	-3.51	0.03			3.67	0.13
KMaras	TEQ PCDD/F	10	0.07	-0.90	0.03			0.98	0.12
Afyon	3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (PCB #77)	15	0.04	1.19	0.03			-1.81	0.03

Lineer regresyon model:

Üst Formül= Kons. $\sim \beta_1 \cdot \text{Yaş} + \beta_2 \cdot \text{Doğum Sayısı} + \beta_3 \cdot \text{vücut-kütle indeksi}$

Alt Formül= Kons. ~ 1

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Yağ Dokusu Çalışması

Gerek anne sütü sonuçları gerekse adipoz doku örneklerinden elde edilen PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB düzeyleri Türk insanın bu bileşiklere çeşitli yollarla maruz kaldığını göstermektedir. Genel bilgiler bölümünde sözü edildiği üzere 75 adet PCDD ve 135 adet PCDF konjeneri bulunmaktadır. Bu konjenerlerden sadece organizma tarafından alınanlar biyolojik etklilerini gösterebilirler. İnsanların vücudunda 7 tane PCDD ve 10 tane de PCDF konjenerinin var olduğu gösterilmiştir^{241,242}. 209 tane konjeneri olan PCB'lerden de bazıları yapısal olarak PCDD ve PCDF'lere benzemekte ve birbirine oldukça yakın mekanizmalarla toksik etkilerini göstermektedir. Bu PCB bileşiklerine dioksin benzeri PCB'ler denilmektedir^{149,243}. 1998 yılında WHO, 12 adet PCB konjenerinin dioksin benzeri (non-orto: 77, 81, 126, 169 ve mono-orto: 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167 ve 189)¹⁴⁹ olarak kabul edildiğini bildirmiştir. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda bu bileşiklerin süt ve yağ dokusunda analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada alınma güçlüğünden dolayı sadece Ankara'da yaşayan erkek bireylerden sağlanan adipoz doku örneklerinden yararlanılmıştır.

PCDD ve PCDF'lerin, kalıcı organik kirletici olarak adlandırılan diğer bileşiklerden DDT, Mireks gibi bir amaca yönelik olmak üzere üretilmedikleri, ticari ve kasıtlı üretimlerinin olmadığı ve bir dizi kimyasal işlem neticesinde veya yakma işlemleri sırasında istenmeden üretilen yan ürünler oldukları genel bilgiler bölümünde bahsedilmiştir¹⁸⁹. Dioksin benzeri PCB'lerin oluşumlarının ana kaynağı ise ticari PCB üretimi, yakma sırasında açığa çıkan emisyonlar ve yüksek klorlu PCB'lerin güneş enerjisiyle parçalanmasıdır. Bazı araştırmacılara göre önemli bir dioksin benzeri PCB kaynağı da evsel katı atıkların

yakılmasıdır. Bu işlem PCB üretiminden çok daha fazla miktarlarda dioksin benzeri PCB oluşumuna neden olmaktadır. Avrupa birliği ülkelerinde PCDD ve PCDF salınımlarının yaklaşık %80'ini evsel katı atık yakılması ve ikincil metal üretiminin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Dioksinler evsel odun yakma, atık yakma, yağ yakma ve dizel araçlar gibi endüstriyel olmayan kaynaklardan da açığa çıkabilmektedirler. Japonya'da tahmin edilen toplam yıllık PCDD salınımı yaklaşık 5.0 kg TEQ dır⁴⁷. US EPA'ya göre Amerika Birleşik Devletlerindeki yıllık dioksin salınımının 9.3 kg TEQ/yıl olduğu tahmin edilmektedir⁴⁸. İngiltere, Belçika ve Batı Almanya içinse yıllık toplam salınımın yaklaşık 1.0 kg TEQ/yıl ⁴⁹ olduğu tahmin edilmektedir. İnsanların PCDD ve PCDF'lere ve dioksin benzeri PCB'lere maruz kalmasının en önemli yolu kontamine olmuş besinleri tüketmeleridir. Toplam maruziyetin %90'dan fazlası balık ve et, süt, yumurta gibi hayvansal kaynaklı besinleri tüketmekle oluşur, özellikle balık ve et tüketimi tüm maruziyetin %80'ini oluşturmaktadır. Gerçekleştirilen bu çalışmada ülkemizin önemli endüstrileşmiş şehirlerinden biri olan Ankara'da yaşayan erkek bireylerden toplanan yağ dokuları analiz edilmiştir. Bu kişilerin deniz kıyısı, göl ve nehirlerden uzak yaşamalarına rağmen et ve balık ürünleri içeren karışık bir beslenme alışkanlığına sahip oldukları tespit edilmiştir. Ankara ilinde poliklorlanmış dioksin, furanlar ve dioksin benzeri PCB'lerin kaynakları olarak, kontrolsüz yakma ve dikkatsiz yapılan atık bertaraf işlemleri, bu işlemler sırasında meydana gelen dökülme ve yayılmaların olabileceği tahmin edilmektedir.

Ülkemizde insan, hayvan ve gıdalarda PCB düzeylerini saptayan çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte Çok ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insanlarda ilk kez indikatör PCB'lerin hem yağ dokusunda hem de anne sütündeki varlıkları ortaya konulmuştur^{244,245}. 2002 yılında Telli Karakoç ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise ilk kez çevresel bir ortamda; sanayi açısından oldukça yoğun bir bölge olan İzmit Körfezinden alınan deniz suyu ve midyelerde

non orto PCB bileşiklerinin var olduğu ispatlanmıştır²³⁴

PCDD ve PCDF'ler konusunda da ülkemizde oldukça az sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, bazı çevresel kompartımanlara ait değerlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu veriler ülkemizin endüstrileşme oranı oldukça yüksek olan Kocaeli bölgesinden elde edilen değerlerdir. Bakoğlu ve arkadaşları tarafından ülkemizin tek atık yakma ve bertaraf tesisi olan ve bu bölgede yer alan İZAYDAŞ'dan kaynaklanan PCDD ve PCDF emisyonlarıyla yakma sıcaklığı arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır¹⁶⁵. İZAYDAŞ'ın yıllık kapasitesi 35000 tondur. Tesisin maksimum emisyonu dikkate alındığında yıllık değerin 0.02g I-TEQ olduğu hesaplanmıştır. İZAYDAŞ'la ilgili olarak bu bölgede Bakoğlu ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada ise tesiste çalışan işçilerden alınan solunmuş hava örnekleri analiz edilmiştir. Günlük alınan miktarın 0.007 ila 0.01 pg TEQ kg/vücut ağırlığı/gün olduğu dikkate alınarak dioksin konsantrasyonunun 0.05 pg ve 0.075 pg TEQ/m³ olduğu hesaplanmıştır¹⁶⁶. Bakoğlu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında Türkiye'nin en yüksek sanayileşme oranına sahip illerinden biri olan Kocaeli'nde yapılan toprak ve ortam havası çalışmasında elde edilen dioksin furan konsantrasyonlarına ilişkin sonuçların dünyanın çeşitli bölgelerinde yer alan şehirleşmiş alanlardan saptanan değerlerle kıyaslanabilecek düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Toprakta yapılan analizler sonucunda dioksin ve furan konsantrasyonunun 0.4 ve 4.27 pg I-TEQ / kg arasında olduğu ve aritmetik ortalaması 0.76 pg I-TEQ / kg olarak hesaplanmıştır. Ortam havası numunelerindeki dioksin ve furan konsantrasyonu ise 23 ila 563 fg/m³ arasında olup geometrik ortalama değeri 82 fg/m³'dür. Ortam havasındaki dioksin ve furan konsantrasyonunun şehir merkezinde şehir dışına göre 10 kat daha yüksek oranda olduğu ortaya konmuştur¹⁶⁵.

PCB konjenerlerinin bazılarının dioksine benzer toksik etki

mekanizması gösterdiği yukarıdaki paragraflarda ve genel bilgiler bölümünde belirtilmiştir. Bu konjenerler normal aktivitelerinin yanı sıra dioksin benzeri aktiviteler de göstermektedirler^{246,247,248}. Mono ve non-orto PCB konjenerlerinin risk değerlendirilmesi yapılırken 2, 3, 7, 8-TCDD konjenerinin toksik eşdeğerlik faktörü kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır^{149,243,249}. PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin TEQ'ler hesaplanırken WHO'nun belirlediği toksik eşdeğerlik faktörleri kullanılır¹⁴⁹.

Anne sütü ve yağ dokusu çalışmaları gelişmiş ülkelerde dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'lerin düzeylerinin azaldığını ortaya koymaktadır. Geçtiğimiz on yılda bu konuyla ilgili çeşitli bölge ve zaman aralıklarında yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında anne sütü ve yağ dokusunda bulunan dioksin ve furan düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu açıkça gözlemlenebilmektedir. Yağ dokusu dioksin furan (pg /g/ lipid) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde İspanya'nın Tarragona şehrinde yaşayan bireylerde 1999 yılında Schuhmacher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada WHO PCDD/F-TEQ 36.25 olarak belirlenen düzeyin 2004 yılında yine Schuhmacher ve arkadaşlarının yaptığı ikinci bir çalışmada 11.03 değerine azaldığı saptanmıştır²³⁵. Benzer durum Japonya'da da ortaya konmuş olup 1970-71 yıllarında yağ dokusunda belirlenen 31.6 pg-TEQ/ g yağ düzeyinin 2000 yılında 11.9 pg-TEQ/ g yağ olarak önemli bir azalma gösterdiği Choi ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur³¹. Finlandiya'da ise 1995'de Koistinen ve arkadaşları tarafından WHO PCDD/F-TEQ değeri 77 pg/ yağ iken²⁵⁰, 2005 de Kiviranta ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla 29 pg/yağ²⁵¹ değerine gerilediği saptanmıştır. Buna benzeri bir durum da Almanya'da belirlenmiştir^{32,252}. Konuya ilişkin çalışmaların pek çoğu gelişmiş ülkelerde yapılmış olup gelişmekte olan ülkelere ait verilerin de ivedilikle ortaya konması önem arz etmektedir (Tablo 36).

Geçtiğimiz son yirmi yılda dünyanın hem gelişmiş hem de

gelişmekte olan ülkelerinde infertilite oranlarının fark edilir derecede arttığı gözlemlenmiştir²⁵³. Araştırmacılara göre bu artışa neden olan maddeler arasında endokrin bozucu olarak adlandırılan bazı çevresel kontaminantlar, organik klorlu pestisitler (OKP), poliklorlanmış bifeniller, poliklorlanmış dibenzo-p-dioksinler ve poliklorlanmış dibenzofuranlar, ftalatlar sayılabilir.

Tablo 36: Çeşitli çalışmalardan elde edilen TEQ_{PCDD/F} ve TEQ_{PCB} değerlerinin karşılaştırılması

Ülke	n	Numune Yılı	Yaş Ort.	TEQ _{PCDD/F} (Ort,pg/g yağ)	TEQ _{PCB} (Ort.pg/g yağ)	Referanslar ve Kaynakça Numaraları
Fransa	16	1999	53	35.63	-	Arfi ve ark.34
İspanya	15	2002	58	11.03	10,8	Schuhmacher ve ark 236
Finlandiya	420	1997-98	44	29	20.7	Kiviranta ve ark 251
İsveç	28	-	68	32.8	-	Wingfors ve ark 254
Kore	32	1994-95	53	18	-	Kang ve ark 255
Almanya	139	1996	57	16.1	-	Paepke ve ark 32
Japonya	10	2000	-	11.9	15.3	Choi ve ark 31
ABD	28	1984-86	-	9.5	14.19	Patterson ve ark 237
Hindistan	21	2000	20-69	14-56	14.4	Kumar ve ark 239
İtalya	9	-	-	2.81-13.2	-	Baldassari ve ark256
Türkiye	23	2008	36	9.2	6.6	257

- :Beliretilmemiş

Organik klorlu pestisitler, poliklorlu bifeniller ve PCDD, PCDF'ler gibi klorlanmış hidrokarbonların erkek fertilitesi üzerindeki etkileri konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Deney hayvanları üzerinde yapılmış bazı çalışmalar bu bileşiklerin üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiye yol açtıklarını göstermiştir. Örneğin in vivo olarak PCB'lere maruz bırakılan erkek sıçanların fertilitelerinde azalma, sperm üretiminde

ve morfolojisinde değişiklikler, testiküler spermatozoa konsantrasyonunda azalma ve ventral prostat ağırlığında azalma saptanırken, farelerde ve sıçanlarda sperm konsantrasyonunda azalma tespit edilmiştir²⁵⁸. Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Ksenoöstrojenlerin endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkileri üreme sağlığını da olumsuz olarak etkilemektedir. Bu bileşikler doğrudan östrojen reseptörlerine bağlanabilirler veya östrojen metabolizmasını bozabilirler. Bu da hücre içinde butür bileşiklerin bağlanmasıyla oluşan ligant konsantrasyonlarının artmasına neden olabilmektedir. Farklı östrojenik ve antiöstrojenik ligantlar farklı kompleksler oluşumuna neden olarak östrojen reseptörlerini etkilerler ve bu da hücre tipine bağlı olarak transkripsiyonu etkileyebilir. Bununla birlikte aynı kimyasalın bir sistem üzerinde belli bir konsantrasyonda, östrojenik etkisi varken diğer başka bir sistem üzerinde antiöstrojenik etkisi olabilir. Pek çok bileşiğin antiandrojen hormonlar gibi diğer hormon sistemlerini de östrojenleri taklit ederek etkilediği bilinmektedir. TCDD anti östrojenik aktiviteye sahiptir²⁵⁹⁻²⁶¹. Dioksin benzeri PCB'ler gibi diğer AhR agonistlerinin de antiöstrojenik aktivitesi olduğu gösterilmiştir²⁶²⁻²⁶⁴. PCB'lerin östrojenik ve antiöstrojenik aktiviteleri in vivo ve invitro çalışmalarla ispatlanmıştır. Düşük molekül ağırlıklı PCB'lerden farklı olarak dioksin benzeri PCB'ler ve daha yüksek molekül ağırlığına sahip olanlar antiöstrojenik aktivite gösterirler²⁶⁵.

İnsanların PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lere maruziyetleri ile infertilite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik olarak yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde de bu çalışma bu konuda yapılan ilk çalışma olup elde edilen adipoz doku sonuçlarının kıyaslanacağı başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Sharpe ve Skakkebaek rahim içi dönemde dioksin gibi

endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmasının sperm sayısında azalmaya neden olabileceğini açıklamışlar¹³². Ancak dioksinin özellikle deney hayvanlarının üreme sistemi fonksiyonlarını olumsuz etkilere yol açtığına dair birçok kanıt bulunmasına rağmen aynı etkilerin insanlarda görüldüğüne dair veri bulunmamaktadır. Epidemiyolojik kanıtların varlığı ise bu hipotezi destekleyecek kadar güçlü değildir.

PCB'ler ve PCDD'ler insanların sperm sıvısı, servikal mukus ve foliküler sıvı gibi üreme sistemi sıvılarında tespit edilmişlerdir^{266,267-269}. Sperm sıvısında 74 adet PCB konjenerinin analiz edildiği bir çalışmada; sperm hareketliliğinin azaldığı ve oligozoospermi ile ilişkili olan 3 PCB konjenerinin (PCBs 118, 137, and 153) sperm sıvısındaki konsantrasyonlarının arttığını tespit edilmiştir¹²⁹. Diğer bir çalışma ise tetraklorlubifeniller ve penta-klorlu bifenillerin kandaki konsantrasyonlarının arttığını, heksaklorlubifeniller ve toplam PCB'lerin konsantrasyonlarının değişmediğini ancak, infertil erkeklerde normal erkeklere göre önemli derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur²⁷⁰.

1978–1979 yılında Tayvan'da PCB ve poliklorlanmış dioksinlerle kontamine olmuş yağların insanlar tarafından tüketilmesiyle meydana gelen geniş çaplı bir zehirlenme vakası olmuştur. Anne karnında bu kimyasallara maruz kalmanın erkek üremesi üzerinde yaptığı değişiklikleri anlamak için, o dönemde anne karnında maruz kalan erkek çocuklar ile maruziyetin olmadığı kontrol grubu, 20 yıl sonra tıbbi kontrolleri yapılarak elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Neticede, maruz kalan grubun, aynı yaştaki maruz kalmayan gruba göre sperm örneklerinde anormal morfolojiye sahip spermelerin arttığı ve sperm hareketliliğinin azaldığı gözlemlenmiştir²⁷¹.

Dallinga ve arkadaşları normal sperm sıvısına sahip erkeklerde, sperm sayısındaki azalma ile PCB metabolit düzeyi arasında bir

ilişki olduğunu ve sperm sayısı azaldıkça, PCB metabolit düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir²⁷².

Toft ve arkadaşlarının İsveç, Ukrayna, Polonya ve Grönland gibi dört farklı coğrafik bölgede 763 erkek üzerinde sperm örnekleri alarak yaptıkları eş zamanlı (cross sectional) çalışmada, Avrupa ve Kuzey Baltık ülkelerindeki popülasyon arasındaki maruziyet farklılıkları ve özellikleri ortaya koymuşlardır. Bu çalışma ile serum PCB-153 konsantrasyonunun artışı ile sperm konsantrasyonu arasında bir ilişki belirlenememiştir, buna karşın Grönland, İsveçli balıkçılarda sperm hareketliliğinin PCB-153 düzeyi arttıkça, azaldığı ve sperm hareketliliğindeki bozuklukların yüksek konsantrasyonda daha da artabileceği saptanmıştır²⁷³. Almanya ve Tanzanya'da infertil çiftler üzerinde yapılan başka bir çalışmada seminal plazmada, serumda ve foliküler sıvıda PCB ve organik klorlu pestisit düzeyleri tayin edilmiştir. İnfertil erkeklerin sperm sıvıları parametrelerinde, sperm hızlarında veya morfolojisinde PCB serum düzeyi ile herhangi bir ilişki saptanamamıştır²⁷⁴. Magnusdottir ve arkadaşları düşük sperm kalitesine sahip erkekler ile normal sperm kalitesine sahip erkeklerde kalıcı organik klorlu bileşiklerin plazmadaki seviyeleri ile sperm kalitesini kıyasladıklarında, anlamlı bir ilişki bulamamışlardır²⁷⁵.

Rozati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada infertil ve normal erkek bireylerden sağlanan sperm örneklerinde çeşitli PCB bileşiklerinin düzeyleri belirlenmiştir. Bu çalışmada PCB bileşikleri fertil erkeklerin seminal plazmasında ölçülemezken infertil erkeklerin seminal plazmalarında ölçülebilmıştır ve infertil erkeklerin ejakülasyon hacminde, sperm hızında azalma ile PCB bileşikleri arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır²¹⁴. Bir başka çalışmada ise Hauser ve arkadaşları tarafından PCB-138 konjeneri ile sperm sıvısı ilişkisine bakıldığında sperm konsantrasyonunda ve sperm hareketliliğinde azalma, sperm morfolojisinde bozukluklar gözlemlendiği tespit edilmiştir²¹⁴.

Sunulan çalışmada infertil bireylerde konjener seviyeleri ile hormon seviyeleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Luteinizan hormon (LH), folikül stimule edici hormon (FSH) ve testosteron spermatogenezde görev yapan üç önemli hormondur. FSH ve LH hipofiz bezi tarafından salgılanan hormonlardır. Bu hormonların hedefi sertoli ve leydig hücreleridir. Sharpe ve Skakkebaek ksenoöstrojen maruziyetinden sonra FSH salgılanmasında önemli oranda bir azalma olduğunu göstermişlerdir¹³². Yapılan bir çalışmada, emekli çiftçiler ve kontrol grubunda 2,3,7,8-TCDD serum düzeyi ile testosteron, FSH, LH, testislerde anormallikler ya da sperm hacminde ve sayısında azalma durumları arasında bir ilişki bulunamamıştır²⁷⁵. Benzer şekilde Amerikan ordusundan emekli ancak Vietnam'da savaşmamış askerlerde testosteron, FSH, LH seviyelerinde de herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır. Klinik çalışmalar dioksinle maruziyetle serum testosteronunun azaldığını, FSH ve LH seviyelerinin arttığını göstermiştir²⁷⁶.

Bulgular bölümünde çalışmamıza ait fertil ve infertil gruplar arasında hormon düzeyleri ve Vücut-Kütle İndeksi arasındaki karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 24' de verilmiştir. Serbest testosteron, LH ve FSH düzeyleri kıyaslandığında LH ($p=0.0033$) ile infertiliteyi yakından ilgilendiren faktörlerden biri olan serbest testosteron ($p=0.0001$) arasında, istatistiksel olarak anlamlılık ifade eden bir ilişki saptanmıştır. İki grup arasında Vücut-Kütle İndeksi ile FSH ile anlamlılık ifade eden bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlılık ifade eden korelasyonlar 1,2,3,6,7,8-hekzaklorodibenzofuran ve FSH ($F=5.028$; $p=0.038$) ile serbest testosteron ($F=5.807$; $p=0.027$), arasında; 1,2,3,7,8-pentaklorodibenzofuran ve serbest testosteron ($F=7.572$; $p=0.013$) arasında; 2,3,7,8-tetraklorodibenzofuran ile serbest testosteron ($F=8.241$; $p=0.010$), ve 1,2,3,4,6,7,8-heptaklorodibenzo-p-dioksin ile serbest testosteron ($F=5.813$; $p=0.027$) arasında bulunmuştur. Yaş, sigara içme ve

alkol tüketimi ile PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin konsantrasyonları arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir.

5.2. Anne Sütü Çalışmaları

PCDD, PCDF ve PCB'ler yağda çözünebilen bileşikler olup insan vücudunda 7 ila 10 yıl arasında değişen yarılanma sürelerine sahiptirler²⁷⁷. Genel bilgiler bölümünde bu bileşiklerin gıda zinciri boyunca biyoakümüülasyona uğradıkları ve insanların maruziyetinin en önemli yolunun özellikle hayvansal kaynaklı besinlerin tüketilmesi ile olduğu bahsedilmiştir²². Geçtiğimiz son 25 yılda PCB'ler gibi organik klorürlü hidrokarbonların gelişmiş olan pek çok ülkede yasaklanmasına rağmen, çevrede çok kalıcı oldukları ispatlanmış bir gerçektir. Bugün bu bileşikler insan ve hayvanların çeşitli dokularında bulunmakta, hiç kullanılmadıkları Antarktika bölgesinde ve Afrika faunasında bu bileşiklere rastlanmaktadır²⁷⁸.

Bu bileşiklerin insan sağlığı, bebek ve çocuklar üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı çeşitli ortamlarda izlenmesi önemlilik arz etmektedir. Özellikle yeni doğanlar, hayatlarının ilk dönemlerinde çevresel kimyasallara anne sütü ile beslenerek maruz kalmaktadırlar. Çünkü dioksin furan ve PCB'ler anne sütünde yağdaki çözünürlüklerinin yüksek olmasından dolayı yüksek miktarlarda bulunabilmekte ve bu sütlerle beslenen bebekler için bu ciddi bir maruziyet kaynağı teşkil etmektedir. Anne sütü bu kimyasalların vücut sıvılarındaki toplam miktarını yansıtan önemli bir araçtır²⁷⁹. Bu yüzden de biyoizleme çalışmalarında kullanılmaktadır.

Bir önceki paragrafta da belirtildiği gibi anne sütü son yıllarda kullanımı gittikçe artan önemli bir biyoizleme matrisi olarak belli bir bölgede belli bir popülasyonda belli maddelere maruziyetin izlenmesinde

kullanılan önemli bir araç haline gelmiştir ²⁸⁰⁻²⁸⁶. Hızla gelişen sanayileşmenin bir sonucu olarak, anne sütünün yağda çözünebilen pekçok kimyasal bileşiği içerdiği ortaya konmuştur^{287,288}. Buradan yola çıkarak anne sütünde bulunan PCDD, PCDF ve PCB'lerin serum lipit ve adipoz dokuda da bu bileşiklerin miktarları hakkında bilgi verebileceği düşünülebilir. Anne sütündeki bu kontaminantların vücudun diğer dokularında ve sıvılarındaki miktarlarını yansıtmada belirleyici bir rolü olduğu ve genel popülasyonun maruziyetlerini belirlemede kullanılabileceği açıktır. Bu amaçla DSÖ çeşitli periyotlarda anne sütü biyoizleme çalışması yapmaktadır²⁸⁹.

Gerek adipoz doku örnekleri gerekse anne sütünden elde edilen PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB bileşiklerinin düzeylerinin belirlendiği çalışmaların, yurdumuzda şu ana kadar gerçekleştirilmemiş olması bu çalışmanın önemini arttırmaktadır. Erdozrul ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışma ile Kahramanmaraş ilinde yaşayan annelerin süt örneklerinde PCB maruziyetine ilişkin veriler gösterilmiştir²⁹⁰. Bu çalışma, dioksin benzeri PCB'lere odaklanmış olmamasına rağmen, analiz edilen süt örneklerinden 37 tanesinden 8 tanesinin < 0.15 ve 1.92 ng/g a/a oranlarında dioksin benzeri PCB içerdiğini saptamıştır. Yapılan bu çalışma bölgedeki PCB maruziyetinin artış yönünde bir eğilim gösterdiğini ortaya çıkartmıştır. Kahramanmaraş'ta bu çalışma ile bulunan indikatör PCB değerlerinin diğer illere göre düşük olmasının nedeni şehirdeki balık tüketim alışkanlığının düşük düzeyde olmasıyla izah edilebilir. İnsanların dioksin furan ve PCB'lere maruz kalmalarının ana yolağı olan gıdalarla alım, toplam maruziyet türlerinin %90'ını teşkil etmekte; balık ve diğer hayvansal kaynaklı ürünlerin tüketimi tüm maruz kalma yollarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır²⁶⁴. Bu tespit bizim çalışmamızda Antalya için de geçerli olan bir tespittir. Süt örnekleri toplanırken uygulanan anket formları değerlendirildiğinde Antalya ilinde yaşayan insanların diğer şehirlere göre yüksek oranda balık ve deniz

ürünü tükettiği belirlenmiştir. Sonuçlara bakıldığında ise WHO_{PCDD/F}-TEQ ve WHO_{PCB}-TEQ değerlerinin Antalya ilinde en yüksek olduğu görülmektedir. Dioksin, furan ve PCB'lerin çevresel örneklerde tanımlayıcı veriler oluşmasını sağlayacak şekilde araştırılmaları gerekmektedir. Ülkemizde bu alanda yapılan sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen PCB bileşiklerinin insanlarda, çevrede ve gıdalarda tespit edildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Ankara'da yaşayan annelerden toplanan süt örneklerinde bulunan PCB miktarları da ilk kez 2003 yılında yine Çok ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur²³³. Diğer taraftan bu çalışmanın bir diğer önemli özelliği de ülkemizin en büyük ve endüstrileşme oranı en yüksek olan şehri İstanbul için ilk defa bu çalışma ile vücut dokularına ait veriler ortaya konmuştur.

İnsan sütündeki dioksin, furan düzeyleri; annenin yaşı, emzirdiği çocuk sayısı ve emzirme döneminin süresi gibi kişisel farklılıklardan etkilenebildiği gibi beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak da değişiklikler gösterebilmektedir. İnsan kanında ve sütünde bulunan dioksin ve furan düzeyleri PCB'ler için de geçerli olduğu üzere bireyin yaşıyla da yakından alakalıdır²⁹¹. Yaş, vücut kütle indeksi ve daha önce yapılan doğum sayılarına ilişkin veriler bulgular bölümünde Tablo 35'de gösterilmektedir.

Bu çalışmada, beş farklı ilden toplanmış numuneler birlikte analiz edildiğinde; bu numunelerdeki kirleticilerin konsantrasyonları ve kişilerin yaşları, doğum sayısı ve vücut kütle indeksleriyle herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Aynı sonuçlar Afyon, İstanbul ve Antalya illeri ayrı ayrı analiz edildiğinde de elde edilmiştir. Kahramanmaraş'a ait sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlılık içeren bazı veriler dikkati çekmektedir:

Doğum sayısı ile PCB-126 konjeneri arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır.(PCB-126 $a^2 = -23.19$ ve p-değeri 0.03; WHO_{PCB-TEQ} $a^2 = -2.55$ ve p-Değeri 0.04). Annenin yaşı ile PCB-126 ve WHO_{PCB-TEQ} arasındaki korelasyon önemli bir anlam ifade etmemektedir. Ankara ilinden elde edilen verilerde oldukça küçük değerlerde olduğu için test edilememiştir.

Dünya genelinde konuyla ilgili olarak yapılan çeşitli çalışmalar; dioksin, furan ve PCB'lerle kontamine olmuş anne sütü ile beslenme sonucunda bebeklerin laktasyon dönemlerinde bu kimyasala maruz kaldıklarını göstermiştir.

Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Sağlık ve Çevre Merkezi, dünyanın çeşitli ülkelerindeki dioksin, furan ve dioksin benzeri PCB'lerin düzeylerini araştırmak ve dünyada bu konudaki eğilimleri belirlemek için çeşitli çalışmalar yapmaktadır^{289,292,293}. PCDD/F-TEQ ve PCB-TEQ düzeylerini belirlemek amacıyla 26 farklı ülkeden toplanmış 100 adet süt numunesinde yapılan analizler sonucunda; Brezilya için 2.7 pg WHO-TEQ/g yağ, Mısır için 51.5 pg WHO-TEQ/g yağ, Fiji için 1.7 pg WHO-TEQ/g yağ ve Çek Cumhuriyeti için 28.5 pg WHO-TEQ/g yağ değerleri hesaplanmıştır. Verilere bakıldığında anne sütü dioksin düzeylerinin özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek olduğu ama alınan önlemlerle konsantrasyonların azalmakta olduğu ancak buna rağmen Amerika Birleşik Devletleri gibi bazı ülkelerde çok çeşitli ve belirsizliklere yol açan veriler olması sebebiyle kesin sonuçlara ulaşamadığı rapor edilmiştir²⁹⁴. Çeşitli ülkelere ait 2000 yılından sonra toplanan anne sütü numunelerine ait WHO_{PCDD/F-TEQ} ve WHO- Σ TEQ değerleri Tablo 37'de verilmektedir. Bu çalışma Türkiye için anne sütü dioksin furan konsantrasyonlarının ortaya konduğu ilk çalışma olduğu için önceki değerlerle kıyaslama yapmak mümkün değildir. Buna rağmen, diğer bazı endüstrileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında WHO_{PCDD/F-TEQ} değerlerinin düşük

olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 37). Wittsiepe ve arkadaşlarının 2007’de yayımladığı ve 18 numunenin Almanya’da yaşıyan Türkiye’li deneklerden alındığı 261 adet anne sütü örneğinde yaptıkları çalışmada da dioksin furan ve PCB düzeyleri araştırılmıştır²⁹⁵. Türkiye’li olan 18 denek Almanya’da yaşıyan Türk annelerden seçilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da Türk annelerin sütlerindeki dioksin, furan ve PCB düzeylerinin Doğu Avrupalı ve Alman annelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir.

Organik klorlu kirleticilerin insanlarda fertilitte ve üreme sistemi üzerindeki etkilerini ortaya koyan oldukça sınırlı sayıda veri olması nedeniyle bu çalışma gelecekte yapılacak çalışmalar için bir temel teşkil etmekte ve üreme sağlığı ile çevresel kontaminantlar arasındaki ilişkiyi anlamaya yardımcı olmaktadır. Diğer yandan bu çalışma ile normal popölasyonun günlük yaşamlarında maruz kaldıkları PCDD, PCDF ve PCB konsantrasyonları ortaya konmuştur. Gelecekte yapılacak çalışmalarda insanların yüksek oranda maruz kaldığı bu bileşikler ile infertilite arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına odaklanmasının oldukça faydalı ve önemli olacağı açıkça görölmektedir.

Tablo 37: Çeşitli Ülkelerde Anne Sütünde PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin ortalama konsantrasyonları

Ülke	WHO-TEQ _{PCDD/F} (Ort.,pg/g yağ)	WHO-TEQ _{PCB} (Ort.,pg/g yağ)	TEQ (Ort.,pg/g yağ)
Mısır	22.33	5.48	27.81
Hollanda	18.27	11.57	29.84
Belçika	16.92	12.60	29.52
Lüksemburg	14.97	13.67	28.64
İtalya	12.66	19.29	31.95
Almanya	12.53	13.67	26.20
İspanya	11.56	9.42	20.98
Ukrayna	10.04	19.95	29.99
İsveç	9.58	9.71	19.29
Finlandiya	9.44	5.85	15.29
Rusya	9.36	13.45	22.81
Slovakya	9.07	12.60	21.67
Romanya	8.86	8.06	16.92
HongKong	8.69	4.73	13.42
Çek Cumhuriyeti	7.78	15.24	23.02
İrlanda	7.72	4.57	12.29
Yunanistan	7.83	5.57	13.40
Norveç	7.30	8.08	15.38
ABD	7.18	4.61	11.79
Yeni Zelanda	6.86	3.92	10.78
Macaristan	6.79	2.87	9.66
Bulgaristan	6.14	4.21	10.35
Avustralya	5.57	2.89	8.46
Filipinler	4.94	2.38	7.32
Brezilya	3.92	1.77	5.69
Fiji	3.34	1.75	5.09
Türkiye²⁹⁶	7.5	3.1	10.6

6. ÖZET

POLİKLORLANMIŞ DİOKSİN/FURAN VE DİOKSİN BENZERİ PCB'LERİN İNSAN ADİPOZ DOKU VE ANNE SÜTÜNDEKİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENİP ERKEK İNFERTİLİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Kalıcı Organik kirletici kimyasallar çevrede uzun süre kalabilen, coğrafik olarak dağılım gösteren ve canlı organizmaların yağ dokularında birikim yapan, doğal hayat ve insanlar için toksik olan kimyasallardır. Poliklorlanmış dibenzo-p-dioksinler (PCDD'ler), poliklorlanmış dibenzofuranlar (PCDF'ler) ve poliklorlanmış bifeniller (PCB'ler) Birleşmiş Milletler Çevre Programı UNEP'in kalıcı organik kirletici olarak ilan ettiği on iki kimyasaldan olduğu gibi en önemli ve toksik olan üç tanesidir. Bu lipofilik kimyasallar, çeşitli endüstriyel ve termal proseslerde istenmeden üretilen yan ürünler olup hava, toprak, su ve biyota gibi çok çeşitli çevresel ortamlarda kontaminat olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde bu kimyasallar endüstrileşmiş ülkelerde yaşayan insanlarda yüksek oranda olmak üzere tüm insanlarda bulunmakta ve bu kimyasallara maruziyet pek çok istenmeyen etkilere neden olabilmektedir.

Türkiye'de insan dokularında ve anne sütünde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Toksik eşdeğerliği (TEQ) olarak ifade edilen PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lere ait daha önceden elde edilmiş veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı mevcut PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin düzeylerini infertil erkeklerde belirleyerek normal Türk halkı ile kıyaslamaktır. Bu nedenden dolayı Ankara'da yaşayan ve 23 tanesi normal ve 22 tanesi infertil olan erkekte alınan adipoz doku örneklerinde PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB konsantrasyonları ölçülmüştür. Adipoz doku örneklerinde PCDD, PCDF ve on iki adet dioksin benzeri PCB konsantrasyonu yüksek çözünürlüklü gaz kromatografisi ve kütle spektroskopisi kullanılarak ölçülmüştür. İnfertilve fertil grup için

(WHO)PCDD/F-TEQ konsantrasyonu 3 ile 15.8 pg/g yağ ve 2.8 ile 17.2 pg/g yağ olarak hesaplanmıştır. (4.4–31.5 ve 4.7–22.3 WHO-TEQ/g yağ, dioksin-benzeri PCB'ler de dâhil) (p 0.05).Fertil grup için ortalama WHOPCDD/F-TEQ ve WHOPCBTEQ konsantrasyonları da 7.2 ve 12.5 pg/g yağ olarak hesaplanırken infertil grup için 7.0 ve 9.4 pg/g yağ olarak hesaplanmıştır.

Diğer taraftan bu kimyasalların Ankara, İstanbul, Antalya, Kahramanmaraş ve Afyon ilende yaşayan 51 kadından alınan anne sütlerindeki düzeyleri de konsantrasyonu yüksek çözünürlüklü gaz kromatografisi ve kütle spektroskopisi (HRGC/HRMS) kullanılarak ölçülmüştür. Tüm bu beş ilden alınan süt örneklerinde ortalama WHO_{PCDD/F}-TEQ ve WHO_{PCB}-TEQ değeri 7.5 ve 3.1 pg/g yağdır. PCDD/F konsantrasyonları 0.78 ile 29.3 pg WHO-TEQ/g yağ olarak hesaplanmıştır.(1.7 ve 36.2 pg WHO-TEQ/g yağ, PCB'lerde dahil).Bu beş bölgeden Afyon ili en küçük toplam TEQ (6.8) değerine sahipken en yüksekTEQ değerine (15.6) sahip olan il Antalya'dır. Anne sütünde elde edilen bu veriler diğer ülkelerle karşılaştırılabilir düzeydedir.

Bu çalışma Türkiye'de ilk kez insan adipoz doku ve anne sütü PCDD, PCDF ve dioksin benzeri PCB'lerin kontaminasyonlarını ortaya koymasından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, Adipoz doku, dioksin, furan, dioksin benzeri PCB'ler

7. SUMMARY

DETERMINATION OF POLYCHLORINATED DIBENZO DIOXINS/FURANS (PCDD/FS) AND DIOXIN LIKE POLYCHLORINATED BIPHENEYLS(PCBs) CONCENTRATIONS IN HUMAN ADIPOSE TISSUE AND BREAST MILK TO INVESTIGATE RELATION WITH INFERTILITY

Persistent organic pollutants are chemicals that remain intact in the environment for long periods, become widely distributed geographically, accumulate in the fatty tissue of living organisms and are toxic to humans and wildlife. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyles (PCBs) are 3 of the 12 UNEP internationally recognized persistent organic pollutants and also they are most important toxic members of persistent organic pollutants. They are lipophilic unwanted by-products in a variety of industrial and thermal processes and contaminants found in a variety of environmental media, including air, soil, sediment and biota. Today they are found in all humans, with higher levels commonly found in people living in more industrialized countries and exposure to these chemicals can be associated with a wide range of adverse health effects.

In Turkey, there is no previous data on chemically determined PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in human tissues and also breast milk expressed as World Health Organization (WHO) toxic equivalents (TEQs). The objective of this study was to determine the occurrence of PCDDs/Fs, and dioxin-like PCBs in the infertile men and compare with general Turkish population. For this reason we measured adipose tissue concentrations of PCDDs/Fs and dioxin-like PCBs in adipose tissue concentrations of PCDDs/Fs and dioxin-like PCBs in 23 fertile and 22 infertile men living in Ankara, Turkey. Adipose tissue samples were analyzed for PCDD/F and 12 dioxin-like PCB congeners using high resolution gas chromatography /high-resolution mass

spectrometry. For the fertile and infertile groups, the World Health Organization (WHO)PCDD/F-TEQ concentrations ranged from 3.0 to 15.8 pg/g fat and from 2.8 to 17.2 pg/g fat, respectively (4.4–31.5 and 4.7–22.3 WHO-TEQs/g fat, respectively, including dioxin-like PCBs) ($p \leq 0.05$). The mean concentrations of WHO_{PCDD/F}-TEQ and WHO_{PCB}-TEQ have been calculated as 7.2 and 12.5 pg/g (on a lipid basis) for the fertile group and 7.0 and 9.4 pg/g for the infertile group, respectively. Concentrations of each of the PCDD/F and dioxin-like PCB congeners were compared in fertile and infertile groups among themselves, and no statistical significance was obtained ($p \leq 0.05$), except 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran ($p = 0.0029$) and 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzofuran ($p = 0.01$).

On the other hand, we also measured the levels of these contaminants in Turkish human milk, samples from 51 Turkish women living in Ankara, İstanbul, Antalya, Kahramanmaraş, and Afyon provinces by high resolution gas chromatography/high resolution mass spectrometry (HRGC/HRMS). The mean concentrations of WHO_{PCDD/F}-TEQ and WHO_{PCB}-TEQ of all samples from the five regions were 7.5 and 3.1 pg/g on a lipid basis, respectively. PCDD/F concentrations ranged between 0.78 and 29.3 pg WHO-TEQ/g fat (1.7 and 36.2 pg WHO-TEQ/g fat, respectively, including PCB). Of the five studied locations, the lowest levels of Σ TEQs were found in the Afyon (6.8) and the highest in the Antalya (15.6) province. The results are discussed in terms of regional, PCDD/F and PCB levels. The contamination in Turkish human milk is comparable to that found in other countries.

This study is very important since it is the first report on PCDDs/Fs and dioxin-like PCB contamination in human adipose tissue and milk from Turkey.

Key words: Breast milk, adipose tissue, dioxin, furan, dioxin-like PCBs

8. KAYNAKLAR

1. United Nations Environment Programme (UNEP). Dioxin And Furan Inventories: National and Regional Emissions of PCDD/PCDF; UNEP Chemicals: Geneva Switzerland, 1999.
2. Tukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Turner W, Patterson Jr DG, Needham L, Tsugane S, et al. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese Woman. Sci Total Env 2006; 359: 90-100.
3. Safe SH. Endocrin disrupters and human health-is there a problem? An update Environ Health Perspect 2000; 108: 487-93.
4. Liem AK, Fürst P, Rappe C, et al. Exposure of populations to dioxins and related compounds. Food Addit Contam 2000; 17: 241–59.
5. Schecter A, Gasiewicz TA, et al. Dioxins and Health, second ed. Hoboken, NJ. John Wiley and Sons, 2003. 952 pages.
6. Communication from the Commission to the Council, The European Parliament and the Economic and Social Committee of 24 October 2001. Community Strategy for Dioxins, Furans and Polychlorinated Biphenyls, Official Journal C 322, 17.11.2001
7. Bavel BV, Abad E, et al. Long term worldwide QA/QC of Dioxins and Dioxin-like PCBs in environmental samples. American Chemical Society Analytical Chemistry 2008; 80: 3957-64.
8. UNEP Standardized Toolkit for Identification and Quantification of Dioxin and Furan Releases. Air, Water, Land, Products, Residues, Edition 2.1. UNEP Chemicals: Geneva December 2005
9. WHO, International Agency For Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans Volume 69 Polychlorinated Dibenzo-para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans, Summary of Data Reported and Evaluation, 08/12/1997.
10. IPCS Environmental Health Criteria 140, Polychlorinated Biphenyls

and Terphenyls, 2nd Edition WHO, Geneva 1993.

11. WHO, International Agency For Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans, overall Evaluations of Carcinogenicity :An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Supplement 7 1987; 322.

12. GPA: Global Programme of Action for the Protection of the Marine Environment from Land Based Activities, [online] 2000 [cited 07/06/2001]. Available from URL:

http://www.chem.unep.ch/gpa_trial/1_10dio.htm

13. Hauser R, Altshul L, Chen Z, Ryan L, Overstreet J, Schiff I, et al. Environmental organochlorines and semen quality: Results of a pilot study. Environ Health Perspect 2002; 110: 229-33.

14. Carlsen E, Giwercuman A, Keiding N, Skakkebaek NE, et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Br Med J 1992; 305: 609-613.

15. Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM, et al. Developmental effects of Endocrine Disrupting Chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993; 101: 378-84.

16. Colborn T, Clement, C, et al. Chemically Induced Alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection. Volume XXI, Advances in Modern Environmental Toxicology, Princeton Scientific Publ., NJ, 1992.

17. Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan I, Altshul L, et al. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. Env Health Perspec 2003; 111: 1505-12.

18. Liehr JG, Somasunderam A, Roy D, et al. Metabolism and fate of xeno-oestrogens in man. Pure Appl Chem 1998; 70 (9): 1747-58.

19. U.S Department Health And Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile: Chlorinated Dibenzo-p-dioxins (CDDs) Health Effects, [online] 2008 [cited

2009 July 7]. Available from URL :

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp104-c2.pdf>

20. United Nations Environment Programme. Stockholm Convention on POPs, [online] 2008. Available from URL : www.pops.int

21. International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria, No.88, Polychlorinated Dibenzo-para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans 1989, [online] 1996 Available from URL :

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc88.htm>

22. Aydward LL, Hays SM, et al. Temporal Trends in human TCDD body burden: Decreases over three decades and implications for exposure levels. J Exposure Analysis Env Epidemiol 2002; 12: 319-28.

23. Schechter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD, et al. Dioxins: An Overview. Env Research 2008; 101: 419-28.

24. Gray AP, Steven PC, Cantrell JS, et al. Intervention of the Smiles rearrangement in synthesis of dibenzo-p-dioxins: 1,2,3,6,7,8-and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-dioxin. Tetrahedron Lett 1975; 33: 2873-6.

25. Gray AP, Steven PC, Solomon IJ, Aniline O, et al. Synthesis of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins. J Org Chem 1976; 41: 2435-7.

26. Pohland AE, Yang GC, et al. Preparation and characterization of chlorinated dibenzo-p-dioxins. J Agric Food Chem 1972; 20 (6): 1093-9.

27. US EPA. Estimating Exposure to Dioxin-Like Compounds, Volume I-II-III. Review Draft, EPA/600/6-88/005Ca,b,c. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington D.C. 1994.

28. Schechter A, Startin J, Wright C, Kelly M, Paepke O, Lis A, Ball M, Olsgn J, et al. Dioxins in U.S food and estimated daily intake. Chemosphere 1994; 29: 2261-5.

29. Tsutsumi T, Yanagi T, Nakamura M, Kono Y, Uchibe H, Lida T, Hori T, Nakagawa R, Tobiishi K, Matsuda K, Sasaki K, Toyoda M, et al. Uptake of Daily intake of PCDDs, PCDFs and dioxin like PCBs from food in Japan. Chemosphere 2001; 45: 1129-37.

30. Suzuki G, Nakano M, Nakano S, et al. Distribution of PCDDs/PCDFs and Co-PCBs in human Maternal Blood, Cord Blood, Placenta, Milk and Adipose Tissue: Dioxin Showing High Toxic Equivalency Factor Accumulate in Placenta. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 1836-47.
31. Choi JW, Miyabara Y, Hashimoto S, Morita M, et al. Comparison of PCDD/F and coplanar PCB Concentrations in Japanese human adipose tissue collected in 1970-1971, 1994-1996 and 2000. *Chemosphere* 2002; 47: 591-7.
32. Paepke O. PCDD/PCDF: Human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 723-31.
33. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Public Health Statement for Chlorodibenzofurans (CDFs) 1994, [online] 2008 [cited 1994 May]. Available from URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/phs32.html>
34. Arfi C, Seta N, Fraisse D, Revel A, Escande JP, Momas I, et al. Dioxins in adipose tissue of non-occupationally exposed persons in France: correlation with individual food exposure. *Chemosphere* 2001; 44: 1327-52.
35. Rappe C, Nygren M, Marklund S, Kjeller LO, Bergqvist PA, Hanson M, et al. Assessment of human exposure to polychlorinated dibenzofurans and dioxins. *Environ Health Perspect* 1985; 60: 303-4.
36. Matsumura F, Quensen J, Tsushimoto G, et al. Microbial Degradation of TCC in model ecosystem. In: Tucker RE, Young AL, Gray AP, Eds. *Human and environmental risks of chlorinated dioxins and related compounds*, Newyork, London, Plenum Pres, 1983; pp.191-220.
37. Nestruck TJ, Lamparski LL, Frawley NN, Hummel RA, Kocher CW, Mahle NH, McCoy JW, Miller DL, Peters TL, Pillepich JL, Smith WE, Tobey SW, et al. Perspectives of a large scale environmental survey for chlorinated dioxins: Overview and soil data. *Chemosphere* 1986; 15: 1453-60.
38. Rappe C, Kjeller LO, Marklund S et al. PCDF isomers and isomer

levels found in PCBs. In: Komai RY and Addis G ed. Proceedings of a Workshop on PCB By-Product Formation, Palo Alto, California, 4-6 December, 1984, Palo Alto, California, Electric Power Research Institute, 1985d; pp. 20-3.

39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins (CDDs). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service., Division of Toxicology 1998; [online] 2008 [cited 1998 December]. Available from URL:

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/phs104.html>

40. Hagenmaier H, Brunner H, et al. Isomer specific analysis of PCDD and PCDF in pentachlorophenol and sodium pentachloro- phenate samples in the sub-PPB range. Chemosphere 1987; 16: 1759-64.

41. Yamagishi T, Miyazaki T, Akiyama K, Morita M, Nakagawa J, Horii S, Kaneko S, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in commercial diphenyl ether herbicides, and in fresh water fish collected from the application area. Chemosphere 1981; 10: 1137-44.

42. Buser HR. Brominated and brominated/chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans: Potential environmental contaminants. Chemosphere 1987; 16: 713-32.

43. Tiernan TO, Taylor ML, Garrett JH, et al. Sources and fate of polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans and related compounds in human environments. Environ Health Perspect 1985; 59: 145-58.

44. Thompson TS, Clement RE, Thornton N, et al. Formation and emission of PCDDs/PCDFs in the petroleum refining industry. Chemosphere 1990; 20 (10-12): 1525-32.

45. Thoma H. PCDD/F-concentrations in chimney soot from house heating systems. Chemosphere 1988; 17: 1369-79.

46. Nessel CS, Butler JP, Post GB, et al. Evaluation of the relative contribution of exposure routes in a health risk assessment of dioxin emissions from a municipal waste incinerator. J Exposure Anal Environ

Epidemiol 1991; 1 (3): 283-307.

47. Watanabe S, Kitamura K, Nagahashi, M, et al. Effects of dioxins on human health. *Journal of Epidemiology* 1999; 9: 1–13.

48. US EPA. Health assessment document for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds. Vol. III 1994.

49. Eduljee GH, Gair AJ, et al. Validation of a methodology for modelling PCDD and PCDF intake via the food chain. *Science of the Total Environment* 1996; 183: 211–29.

50. Kearney PC, Woolson EA, Ellington CP, et al. Persistence and metabolism of chlorodioxins in soils. *Environ Sci Technol* 1972; 6: 1017-9.

51. Nyugen VT; Vietnam Agent Orange Campaign - Agent orange and the war in Vietnam, Garvan Institute of Medical Research and University of New South Wales, Australia. Published by Giao Diem 2005.

52. Van DD. Herbicides as a possible cause of liver cancer. In: Westing AH ed. *Herbicides in war, the long-term ecological and human consequences*, London, Taylor and Francis; 1984; pp. 119-21.

53. Kahn PC, Gochfeld M, et al. Dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue of Agent Orange-exposed Vietnam veterans and matched controls. *J Am Med Assoc* 1988; 259: 1661–7.

54. Schechter A, Ryan JJ, et al. Partitioning of 2,3,7,8-chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans between adipose tissue and plasma lipid of 20 Massachusetts Vietnam veterans. *Chemosphere* 1990; 20: 951–8.

55. Schechter A, McGee H, et al. Dioxin, dibenzofuran, and PCB levels in the blood of Vietnam veterans in the Michigan Agent Orange Study. *Chemosphere* 1992; 25: 205–8.

56. Michalek JE, Wolfe WH, et al. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam II. Mortality. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 1832-6.

57. Olie K, Schechter A, et al. Chlorinated dioxin and dibenzofuran levels in food and wildlife samples in the North and South of Vietnam.

Chemosphere 1989; 19: 493-6.

58. Schechter A, Pavuk M, et al. A follow-up: high level of dioxin contamination in Vietnamese from agent orange, three decades after the end of spraying. *J Occup Environ Med* 2002; 44 : 218–20.

59. Schechter A, Quynh HT, et al. Food as a source of dioxin exposure in the residents of Bien Hoa City, Vietnam. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 781–788.

60. Dwernychuk LW, Cau HD, et al. Dioxin reservoirs in southern Viet Nam—a legacy of Agent Orange. *Chemosphere* 2002; 47: 117–37.

61. Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K, Nagayama J, et al. PCB and PCDF congeners in the blood and tissues of Yusho and Yu-Cheng patients. *Environ Health Perspect* 1985; 59: 53-8.

62. Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K, Nagayama J, et al. PCDFs and related compounds in humans from Yusho and Yu-Cheng incidents. *Chemosphere* 1986; 15: 1621-8.

63. Chen PH, Gaw JM, Wong CK, Chen CJ, et al. Levels and gas chromatographic patterns of polychlorinated biphenyls in the blood of patients after PCB poisoning in Taiwan. *Bull Environ Contam Toxicol* 1980; 25: 325-9.

64. Chen PH, Chang KT, Lu YD, et al. Polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the toxic rice-bran oil that caused PCB poisoning in Taichung. *Bull Environ Contam Toxicol* 1981; 26: 489-95.

65. Buser HR, Rappe C, Gara A, et al. Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) found in Yusho oil and in used Japanese PCB. *Chemosphere* 1978; 5: 439-49.

66. Chen PH, Hites RA, et al. Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans retained in the tissues of a deceased patient with Yu-Cheng in Taiwan. *Chemosphere* 1983; 12: 1507-16.

67. Chen PH, Wong CK, Rappe C, Nygren M, et al. Polychlorinated biphenyls, dibenzofurans and quater phenyls in toxic rice-bran oil and in the blood and tissues of patients with PCB poisoning (Yu-Cheng) in

Taiwan. *Environ Health Perspect* 1985; 59: 59-65.

68. Hayabuchi H, Yoshimura T, Kuratsune M, et al. Consumption of toxic rice oil by Yusho patients and its relation to the clinical response and latent period. *Food Cosmet Toxicol* 1979; 17: 455-61.

69. Yu ML, Guo YLL, Rogan WJ, Hsu CC, et al. The 13-Year Mortality Experience of the Yucheng Cohort and Their Controls. *Organohalogen Compound* 21; 1994; 489-93.

70. Lambert GH, P Mocarelli CC, Hsu LL, Needham JJ, Ryan L, Guo P, Brambilla S, Signori DG, Patterson TJ, Lai F, Garcia E. Ferrari and DA Schoeller, et al. Cytochrome P4501A2 Activity in Dioxin Exposed Seveso Subjects as Compared to Polychlorinated Biphenyl and Polychlorinated Dibenzofuran Exposed Yucheng Subjects. *Organohalogen Compd* 1993; 14: 253-25.

71. Guo YL, Ryan JJ, Lau BPY, Yu ML, Hsu CC, et al. Blood Serum Levels of PCDFs and PCBs in Yucheng Women 14 Years after Exposure to a Toxic Rice Oil. *Organohalogen Compound* 21; *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1997; 33 (1) 104-108.

72. Rappe C, Buser HR, Kuroki H, Masuda Y, et al. Identification of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 1979; 4: 259-66.

73. Serres FJ, Pero RW, editors. Individual susceptibility to genotoxic agents in the human population; Rappe C, Nygren M, et al. Chemical analysis of human samples. Identification and quantification of polychlorinated dioxins and dibenzofurans. NewYork, London, Plenum Press 1984.

74. Cerlisi S, Di Domenico A, Ratti S. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) persistence in the Seveso (Milan, Italy) soil. *Toxicol Environ Safe* 1989; 18: 149-64.

75. Mocarelli P, Needham LL, Marocchi A, et al. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1991; 32: 357-66.

76. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Preliminary report: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo -p-dioxin exposure to humans - Seveso, Italy 1988; 37 (48): 733-6.
77. Roegner RH, Grubbs WD, Lustik MB, Brockman AS, Henderson SC, Williams DE, et al. Air Force Health Study: An Epidemiologic Investigation of Health Effects in Air Force Personnel Following Exposure to Herbicides. Serum Dioxin Analysis of 1987 Examination Results. Washington, DC: National Technical Information Service. 1991.
78. Mocarelli P, Needham LL, Marocchi A, et al. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1991; 32: 357-66.
79. Bernard A, Fierens S, et al. The Belgian PCB/dioxin incident: a critical review of health risks evaluations. *Int J Toxicol* 2002; 21 (5): 333-40.
80. Bernard A, Broeckaert F, De Poorter G, De Cock A, Hermans C, Saegerman C, Houins G, et al. The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environ Res* 2002; 88 (1): 1-18.
81. Covaci A, Voorspoels S, Schepens P, Jorens P, Blust R, Neels H, et al. The Belgian PCB/dioxin crisis-8 years later. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2008; 25 (2): 164-70.
82. Rodricks JV, Collins JJ, Farland WH, Tollerud DJ, et al. Contrasting Roles of Epidemiology in Dioxin-related Policy: Lessons Learned- From Epidemiology to Policy: Proceedings of A Symposium On the Translation of Epidemiologic Evidence into Public Health Policy; July 27–29, 1998, Renaissance Hotel, Washington, DC, *American Journal of Epidemiology* 1998; Vol.154, 12:pp 43- 9.
83. Sweeney MH, Mocarelli P, et al. Human Health Affects After Exposure 2,3,7,8-TCDD. *Food Add Contam* 2000; 17 (4): 303–16.
84. Schechter A, Gasiewicz TA, editors. *Dioxins and Health*; Martinez JM, DeVito MJ, et al. *Toxicology of dioxins and dioxin-like compound*. Wiley, Hoboken, NJ 2003; pp. 855–92.

85. Vanden Heuvel JP, Lucier G, et al. Environmental Toxicology of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. *Environ Health Perspec* 1993; 100: 189-200.
86. Olson JR, Holscher MA, Neal RA, et al. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the golden Syrian hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 55: 67–78.
87. Poland A, Knutson JC, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: Examination of the mechanisms of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 517-54.
88. Mocarelli, P, Needham LL, et al. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J. Toxicol. Environ. Health* 1991; 32: 357–66.
89. Needham, L.L., Gerthoux, P.M., et al. Serum dioxin levels in Seveso, Italy, population in 1976. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1997; 17, 225–40.
90. Roegner RH, Grubbs WD, Lustik MB, Brockman AS, Henderson SC, Williams DE, Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, et al. Air Force Health Study: an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results. National Technical Information Service AD A-236-516 and AD A-237-524, 1991.
91. Assenato G, Cervino D, Emet E, Longo G, Merlo F, et al. Follow up on subjects who developed chloracne following TCDD exposure of Seveso. *American J of Ind Medicine* 1989; 16: 119-25.
92. Coenraads PJ, Olie K, et al. Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causing chloracne. *Br J Dermatol* 1999; 141: 694–7.
93. Fingerhut MA, Halperin WE, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N. Engl J Med* 1991; 324: 212-8.
94. Steenland K, Piacitelli L et al. Cancer, Heart disease and Diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl. Cancer Ins.* 1999; 91:779-86.
95. Weisglas-Kuperus N, Patandin S, et al. Immunologic Effects of

background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1203-7.

96. Schechter A, Gasiewicz TA, editors. *Dioxins and Health*, Guo YL, Yu ML, et al. The Yucheng rice oil poisoning incident. Wiley, Hoboken, NJ, 2003; p 893-920.

97. Longnecker MP, Michalek JE, et al. Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure. *Epidemiology* 2000; 11: 44–8.

98. Pavuk M, Schechter AJ, et al. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) levels and thyroid function in Air Force veterans of the Vietnam War. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 335–43.

99. Shigematsu N, Ishimaru S, et al. Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ Res* 1978; 16: 92–100.

100. Egeland GM, Sweeney MH, et al. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 272–81.

101. Schechter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD, et al. Dioxins: An overview, *Environmental Research* 2006; 101, 419-428.

102. Barceló, Damià, Kostianoy, Andrey G, editors. *Handbook of Environmental Chemistry*; Fiedlore H: Dioxin and Furans Persistent Organic Pollutants Volume 6 [online] 2008. Available from URL:

<http://www.lib.uwaterloo.ca/discipline/chem/HandbookofEnvironmentalChemistry.html>

103. Canady R, Crump K, Feeley M, Freijer J, Kogevinas M, Malisch R, Verger P, Wilson J, Zeilmaker M, et al. Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and coplanar polychlorinated biphenyls WHO Food Additive Series: 48 Safety evaluation of certain food additives and contaminants; [cited 2001] Available from URL:

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je20.htm#2.2.1>

104. Murray FJ, Smith FA, Nitsche GG, et al. Three generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-TCDD in the diet. *Toxicol Appl*

Pharmacol 1979; 50:241-252.

105. Schantz SL, Bowman RE, et al. Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-TCDD. *Neurotox Teratol* 1989; 11:13-19.

106. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL, et al. Change in sex ratio with exposure to dioxin, *Lancet* 1996; Aug 10; 348(9024):409.

107. Gray LE Jr, Ostby JS, et al. In utero 2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-p-dioksin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring *Toxicol Pharmacol* 1995; 13; 285-294.

108. Mably TA, Moore RW, Goy RW, Peterson RW, et al. In utero and lactation exposure of male rats to 2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-p-dioksin.3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability, *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 118-129.

109. Lamb JC, Moore JA, et al. Development and viability of offspring of male mice treated with chlorinated phenoxy acids and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Toxicol Environ Health* 1981; 8:835–844.

110. Ahlborg UG, Hanberg A, Kenne K, et al. Risk assessment of polychlorinated biphenyls (PCBs). Nordic Council of Ministers, Copenhagen, Denmark, NORD 1992:26.

111. Gray LE, Ostby JS, Kelce WR, et al. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 146:11–20.

112. Raychoudhury SS, Flowers AF, Millette CF, Finlay MF, et al. Toxic effects of polychlorinated biphenyls on cultured rat Sertoli cells. *J Androl* 2000; 21:964–973.

113. Faqi AS, Dalsenter PR, Mathar W, Heinrich-Hirsch B, Chahoud I, et al. Reproductive toxicity and tissue concentrations of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (PCB 77) in male adult rats. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17:151–156.

114. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM,

- Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, et al. Needham Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *LL.Lancet*. 2000 May 27;355 (9218):1858-63.
115. Fara GM, Del Corno G., et al. Pregnancy outcome in the Seveso area after TCDD contamination *Prog Clin Biol Res* 1985;163B:279-85.
116. Needham LL, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Brambilla P, Turner WE, Beretta C, Pirkle JL, Colombo L, Sampson EJ, Tramacere PL, Signorini S, Meazza L, Carreri V, Jackson RJ, Mocarelli P, et al. Serum dioxin levels in Seveso, Italy, Population in 1976. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997-1998; 17(4-5): 225-40.
117. Erickson JD, Mulinare J, McClain PW, et al. Vietnam veterans' risk for fathering babies with birth defects; *JAMA* 1984; 252: 903-912.
118. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM, et al. Is human fecundity declining? *International Journal of Andrology* 2006; 29:2–11.
119. Lutz W, O'Neill BC, Scherbov S, et al. Demographics. Europe's population at a turning point. *Science* 2003; 299:1991–1992.
120. Andersen AN, Erb K, et al. Register data on assisted reproductive technology (ART) in Europe. Including a detailed description of ART in Denmark. *International Journal of Andrology* 2006; 29:12–6.
121. Hauser R, Altshul L, Chen Z, Ryan L, Overstreet J, Schiff I, et al. Environmental organochlorines and semen quality: Results of a Pilot study; *Environ Health Perspec* 2002; 110, 229-233.
122. Carlsen E, Giwercuman A, Keiding N, Skakkebaek NE, et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit Med J* 1992; 305: 609-613.
123. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P, et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years *New England. J Med* 1995, 332: 281-5.
124. Lamp DJ. Hormonal disruptions and male infertility: Are men at serious risk? *Reg Toxicol Pharmacol* 1997; 26:30-3.

125. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NE, et al. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Human Reproduction* 2000; 15:366–372.
126. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE, et al. Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: Is there a common cause? *Environ Health Perspect* 1995; 103 (7):137-9.
127. Skakkebaek NE, Keiding N, et al. Changes in semen and the testis *Brit Med J* 1994; 309: 1316-7.
128. Wagner U, Schlebusch H, Van Der Ven H, Van Der Ven K, Diedrich K, Krebs D, et al. Accumulation of pollutants in the genital tract of sterility patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28 (10): 683-8.
129. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercuman A, et al. Male Reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 741-803.
130. Jørgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE, et al. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl* 2006; 29: 54–61.
131. Bush B, Bennett AH., Snow JT, et al. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986; 15: 333–341.
132. Sharpe RM, Skakkebaek NE, et al. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392–5.
133. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis'- where do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26: 2-15.
134. Luster MI, Boorman GA, Dean JH, et al. Examination of bone marrow, immunological parameters, and host susceptibility following 2,3,7,8- TCDD Nt. *J Immunopharmacol* 1980; 2:301-310.
135. Rachel's Environment And Health Weekly: Dioxin And Health,

Environmental Research Fondation, online 1995 [cited 1995 October 12]. Available from URL: <http://www.ejnet.org/rachel/rehw463.htm>

136. Vanden Heuvel JP, Lucier G, et al. Environmental Toxicology of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans Environ Health Perspec 1993; 100:189-200.

137. Holsapple MP, Morris DL, Wood SC, Snyder NK, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: possible mechanism. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1991; 31:73-100.

138. Jennings AM, Wild G, Ward JD, Milford Ward A, et al. Immunological Abnormalities 17 years after accidental exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin. British J of Ind Medicine 1988; 45: 701-4.

139. Gatmaitan Z, Lewis S, Turchin H, and Arias IM. Premature development of ligandin (GSH transferase B) in mice with an inherited defect in endoplasmic reticulum-golgi structure and function. Biochem Biophys Res Comm 1977;75: 337-337

140. Hebert CD, Harris MW, Elwell MR, and Birnbaum LS. Relative toxicity and tumor-promoting ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF), and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo furan (HCDF) in hairless mice. Toxicol Appl Pharmacol 1990; 102: 362-377

141. Butler MA, Lang NP, Young JF, Caporaso NE, Vineis P, Hayes RB, Teitel CH, Massengill JP, Lawsen MF, and Kadlubar FF. Determination of CYP1A2 and acetyltransferase phenotype in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. Pharmacogenetics 1992;2: 116-127

142. Hatae T, Hara S, Yokoyama C, Yabuki T, Inoue H, Ullrich V, and Tanabe T. Site-directed mutagenesis of human prostacyclin synthase: Alteration of Cys441 of the Cys-pocket, and Glu347 and Arg350 of the EXXR motif. FEBS Lett 1996; 389: 268-272

143. Poland A, Glover E, and Kende AS. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol.

Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J Biol Chem* 1976; 251: 4936-4946

144. Beech JA. Polycyclic aromatic hydrocarbons initiate carcinogenesis by forming permanent membrane lesions of increased permeability, other non-viral carcinogens may also form similar lesions. *Med Hypotheses* September 1991;36(1):1-3

145. Yu Z, Loehr CV, Ficher KA, Louderback MA, Krueger SK, Dashwood RH, Kerkvliet NI, Pereira CB, Jenings-Gee JE, D'Amico ST, Miller MS, Bailey GS, Williams DE, et al. In utero exposure of mice to benzo [a,1] pyrene produces lymphoma in the offspring: role of the aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Res* 2006; 15;66(2):755-62.

146. <http://www.cqs.com/dioxh96.htm>

147. Carlson DB, Perdew GH, et al. A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling. *J Biochem Molecular Toxicol* 2002; 16 (6):317-323.

148. <http://www.ahponline.org/members/1993/101-1/lucifer-full.htm>

149. Denison MS, Vella LM, Okey AB: Structure and function of the Ah receptor for 2,3,7,8-p-dibenzodioxin. *The J Bio Chem*, 1986; 261(9) 3987-3995.

150. Bock KW, Köhle C: Ah receptor and TCDD-mediated liver tumor promotion: clonal selection and expansion of cells evading growth arrest and apoptosis, *Biochem Pharmacol*, Germany 2005; 15;69(10):1403-8.

151. Mandal PK, Dioxin: A review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology, *J Comp Physiol [B]* USA 2005; 175(4):221-30.

152. Okey AB, Vella LM, and Harper PA. Detection and characterization of a low affinity form of cytosolic Ah receptor in livers of mice nonresponsive to induction of cytochrome P1-450 by 3-methylcholanthrene. *Mol Pharmacol* 1989; 35: 823-830

153. Sogawa K, Nakano R, Kobayashi A, Kikuchi Y, Ohe N, Matsushita N, Fujii-Kuriyama Y: Possible Function of Ah Receptor nuclear translocator (arnt) homodimer in transcriptional regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*

1995; 92:1936-1940.

154. Sahlberg C, Pohjanvirta R, Gao Y, Alaluusua S, Tuomisto J, Lukinmaa PJ: Expression of the mediators of dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor (AHR) and the AHR nuclear translocator (ARNT) is developmentally regulated in Mouse teeth. *Int J Dev Biol* 2002; 46:295-300.

155. Glossary, online 2009, Available from URL:

<http://www.greenfacts.org/glossary/abc/ah-receptor.htm>

156. Vanden Hauvel JP, Perdew GH, Mattes WB and Greenlee WF, editors. *Comprehensive Toxicology*, Vol 14. 1st Edition Elsevier Science Amsterdam, Walliser JA, and Bradfield CA, et al. The PAS Protein Superfamily, USA 2002; 107-118.

157. Hestermann EV, Stegeman JJ, and Hahn ME. Relative contributions of affinity and intrinsic efficacy to aryl hydrocarbon receptor ligand potency. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 168: 160-172.

158. Korkalainen M, Tuomisto J, and Pohjanvirta R. Primary structure and inducibility by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) of aryl hydrocarbon receptor repressor in a TCDD-sensitive and a TCDD-resistant rat strain. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 123-131.

159. Vanden Hauvel JP, Perdew GH, Mattes WB and Greenlee WF, editors. *Comprehensive Toxicology*, Vol 14. 1st Edition Elsevier Science Amsterdam, Elferink CJ. Environmental Influences on Cell Cycle Regulation, USA 2002; 434-6.

160. 9th report on carcinogens, 2,3,7,8- Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), dioxin. US Department of Health and Human Services Public Health Service, online 2001 [cited 2001 Jan] Available from URL:

<http://www.mindfully.org/Pesticide/Dioxin-TCDD-9th-ROC.htm>

161. Vanden Hauvel JP, Perdew GH, Mattes WB, Greenlee WF, editors. *Comprehensive Toxicology*, Vol 14. 1st Edition Elsevier Science Amsterdam, Walliser JA, and Bradfield CA 14.2.3. The Aryl Hydrocarbon receptor: A model of gene -environment Interactions, USA 2002; 119-128.

162. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tysklind M, Walker N, Peterson RE, et al. Review: The 2005 World health Organisation of Human and Mammalian Toxic Equivalency Factors for Dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicolog Sci* 2006; 93(2) 223-241.
163. Van den Berg M, Birnbaum LS, Bosveld ATC, Brunstrom B, Cook PH, Feeley M, Giesy JP, Hanberg A, Hasegawa R, Kennedy SW, Kubiak T, Larsen JC, Van Leeuwen FXR, Liem AKD, Nolt C, Peterson RE, Poellinger L, Safe S, Schrenk D, Tillitt D, Tysklind M, Younes M, Wærn F, Zacharewski T, et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 775–92.
164. NATO/CCMS (North Atlantic Treaty Organization, Committee on the Challenges of Modern Society). International toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. Report No. 176. 1988a.
165. NATO/CCMS (North Atlantic Treaty Organization, Committee on the Challenges of Modern Society). Scientific basis for the development of international toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. Report No. 178. (1988).
166. Haws CL, Su SH, Haris M, DeVito JM, Walker NJ, Farland WH, Finley B, Birnbaum L, et al. Review: Development of a Refined Database of mammalian relative potency estimates for Dioxin-like compounds. *Toxicolog Sci* 2006; 89(1): 4-30.
167. Eadon G, Kaminsky LS, 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.
168. Johnke B, Menke D, Böske J, et al. WHO Collaborating Centre For Air Quality Management and Air Pollution Control, Newsletter, Germany

2003.

169. Karademir A. Tehlikeli Atık Yakma Tesisi Dioksin Emisyonlarının Doğadaki Dağılımlarının Modellenmesi ve Risk Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2002.

170. Wittisiepe J, Fürst P, Wilhelm M, et al. The 2005 World Health organisation re-evaluation of TEFs for dioxins and dioxin-like compounds- What are the consequences for German human background levels? Int J Hyg Environ-Health 2007; 210:335-9.

171. Healthy Milk, Healthy Baby, Chemical Pollution and Mother's Milk. National Resources Defence Council, online 2005 [cited 2001 May 22] Available from URL: <http://www.nrdc.org/breastmilk/chem9.asp>

172. Hays SM, Alyward LL, et al. Dioxins risks in perspective: Past, present and future. Reg Toxicol and Pharmacol 2003; 37:202-17.

173. Gies A, Neumeier G, Rappolder M, Konietzka R, et al. Risk assessmnet of dioxin and dioxin like PCBs in food- Comments by the German federal Environmental Agency. Chemosphere 2007, 67: 344-9.

174. SFC, Scientific Committee on Food. Opinion of SFC on the risk assessment of dioxins and dioxin like PCBs in food. European Commission, 2000; Brussels, [cited 2000 November] Available from URL: http://europa.eu.int/comn/food/fs/sc/scf/out78_en.pdf

175. SFC, Scientific Committee on Food 2001. Opinion of SFC on the risk assessment of dioxins and dioxin like PCBs in food. European Commission, Brussels, Update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22 November 2000 Adopted on 30 May 2001, [cited 2001 May 30] Available from URL: http://europa.eu.int/comn/food/fs/sc/scf/out90_en.pdf

176. JECFA, Summary of the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 24-40, [cited 2001 June] Available from URL: <http://www.fao.org/es/ESN/Jecfa/57corr.pdf>

177. 2008/26 Türk Gıda Kdeksi, Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ, 17.05.2008 tarih ve 26879 numaralı

Resmi Gazete, Available from URL:
<http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Tebliğ/2008-26.html>

178. Bakoglu M, Karademir A, Ayberk S, et al. The Evaluation of PCDD/F Emissions of IZAYDAS Incinerator, Proceedings of ISWA Vol. 5, Istanbul, Turkey, 2002, pp. 2535–2542.

179. Bakoglu M, Karademir A, Ayberk S, et al. An evaluation of the occupational health risks to workers in a hazardous waste incinerator. *J of Occupational Health* 2004; 46: 156–164.

180. Bakoglu M, Karademir A, Durmusoglu E, et al. Evaluation of PCDD/F levels in ambient air and soils and estimation of deposition rates in Kocaeli, Turkey, *Chemosphere* 2005; 59: 1373–85.

181. Van Leeuwen FXR, Feeley M, Schrenk D, Larsen JC, Farlanf W, Younes M, et al. Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere* 2000; 40: 1095-1102.

182. Environmental Health Series No:34 Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk, WHO Regional Office for Europa, Copenhagen , Denmark 1989.

183. Environmental Health Series No:3 Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human milk: Second round of WHO-coordinated study, WHO Regional Office for Europa, Copenhagen, Denmark 1996.

184. Van Leeuwen FXR, Malish R, et al. Results of the third round of Who-coordinated exposure study on the levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk .*Organohologen Compunds* 2002; 56:311-6.

185. UNEP Proceedings of a UNEP workshop to develop of global POPs monitoring programme to support the effectiveness evaluation of Stockholm Convention, Geneva 23-27. March .2003

186. Fourth WHO-Coordinated Survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants: Guidelines for Developing a National Protocol, online 2009 [revised 2007 Oct 1] Available from URL:

<http://www.who.int/foodsafety/chem/POPprotocol.pdf>

187. Malish R, Moy G, et al. Fourth Round Of WHO-Coordinated Exposure Studies On Levels Of Persistent Organic Pollutants in Human Milk Organohalogen compounds. 2006; Vol 68 - in press)

188. Concise International Chemical Assessment Document 55, Polychlorinated biphenyls: Human Health Aspects online 2003, Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad55.htm>

189. Hutzinger O, Safe S, Zitko V, et al. The Chemistry of PCBs. CRC Press, Boca Raton FL, 1974, 269.

190. UNEP Chemicals (1999) Guidelines for the Identification of PCBs and Materials Containing PCBs, [cited 2007 Nov 07] Available from URL: <http://www.chem.unep.ch/pops/pdf/PCBident/pcbident1.pdf>

191. IPCS Health and Safety Guide No. 68, Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated terphenyls (PCTs) Health and Safety Guide, online 1992 Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg68.htm>

192. WHO; Polychlorinated biphenyls and terphenyls (Second edition) Environmental Health Criteria, Geneva Switzerland 1993; p140.

193. Barbalace RC. The Chemistry of Polychlorinated Biphenyls. Environmental Chemistry.com. online 2009 [cited 2003 Sep] Available from URL: <http://EnvironmentalChemistry.com/yogi/chemistry/pcb.html>

194. http://epa.gov/bns/dioxin/pres/winters_dec2003.pdf

195. Breivik K, Sweetman A, Pacyna JM, Jones KC, et al. Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners- a mass balance approach. The Science of the Total Environment 2002; 290: 181-198.

196. Fürst P. Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Mol Nutr Food Res 2006; 50:922-933.

197 Appel KE. Approaches to the health risk assessment of PCDD/PCDF. Chemosphere 1996;15:1826

198. Çok I, Donmez MK, Şatıroğlu MH, Aydınuraz B, Henkelmann B,

- Kotalik J, Schramm KW, et al. Levels of Dioxin-like PCB Congeners in Adipose Tissue of Turkish Men, *FABAD J Pharm Sci* 2006; 31: 7-14.
199. De Wit CA, Järnberg UG, Asplund LT, Jansson B, Olsson M, Odsjö T, Lindstedt IL, Andersson Ö, Bergek S, Hjelt M, Rappe C, Jansson A, & Nygren M The Swedish Dioxin Survey: Summary of Results From PCDD/F and Coplanar PCB Analyses in Biota. *Organohalogen Compounds*, 1994; 20:47-50.
200. Ishida M, Shiji R, Nie P, Nakamura N, Sakai S. Full-scale plant study on low temperature thermal dechlorination of PCDDs/PCDFs in fly ash. *Chemosphere* 1998; 37 (9-12) : 2299-308.
201. Sakai S, Hiraoka M Takeda, N Shiozaki K.: Behavior of coplanar PCBs and PCNs in oxidative conditions of municipal waste incineration. *Chemosphere* 1996; 32, 79–88.
202. Coglianò VJ, Johnson MC, editors. U.S. Environmental Protection Agency, BL, Hicks HE, Cibulas W, Faroon O, Ashizewa AE, De Rosa CT, et al. Public Health Implication of Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs), Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Public Health Service U.S. Department of Health and Human Services, updated 2009, Available from : URL : <http://www.atsdr.cdc.gov/DT/pcb007.html>
203. Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984; 105: 315-20.
204. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of in utero exposure to polychlorinated-biphenyls and related contaminants on cognitive-functioning in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 38-45.
205. Svensson BG, Hallberg T, Nilsson A, et al. Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65:351-8.
206. Hsu ST, Ma CI, Hsu SK, et al. Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four year follow-up. *Environ Health Perspect* 1985;

59:5-10.

207. Tryphonas H. Immunotoxicity of PCBs (aroclor) in relation to Great Lakes. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 9):35-46.

208. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC. Growth abnormalities in the population exposed in utero and early postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Health Perspect* 1995;103 (Suppl 6):117-22.

209. Hauser P. Resistance to thyroid hormone: implications for neurodevelopmental research. *Toxicol Ind Health* 1998; 14:85-101.

210. Emmett EA, Maroni M, Schmith JM, et al. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. Study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results. *Am J Ind Med* 1988; 13:415-27.

211. Smith AB, Schloemer J, Lowry LK, et al. Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Br J Ind Med* 1982; 39:361-9.

212. Bertazzi PA, Riboldi L, Persatori A, Radice L, Zocchetti C. Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1987; 11:165-76.

213. Ross G. The Public health implication of PCBs in the environment. *Ecotoxicolgy and Environ Safety* 2004; 59:275-291.

214. Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R, et al. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril* 2002; 78:1187-94.

215. Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, et al. Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicol Sci* 1998; 41:62-76.

216. Norback DH, Weltman RH, et al. Polychlorinated biphenyl induction of hepatocellular carcinoma in the Sprague-Dawley rat. *Environ Health Perspect* 1985; 60:97-105.

217. Moore JA, Hardisty JF, Banas DA, Smith MA, et al. A comparison of liver tumor diagnoses from seven PCB studies in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994; 10:362-70.
218. Ward JM. Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Aroclor 1254. *Environ Health Perspect* 1985; 60:89-95.
219. Brown BR. Studies on inhalation anesthetic hepatotoxicity. *Crisp Data Base National Institutes of Health*. 1987.
220. Sinks T, Steele G, Smith AB, et al. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 1992; 136:389-98.
221. Gustavsson P, Hoisted C, Rapae C. Short-term mortality and cancer incidence in capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Am J Ind Med* 1986; 10:341-4.
222. Nicholson WJ, Landrigan PJ, et al. Human health effects of polychlorinated biphenyls. In: Schecter A. editor. *Dioxins and Health*. New York: Plenum 1994; 487-524.
223. Hardell L, van Bavel Bahn AK, Rosenwaike I, Herrmann N, Grover PK, Stellman J, O'Leary K, et al. Melanoma after exposure to PCBs (letter). *N Engl J Med* 1976; 295:450.
224. Loomis D, Browning SR, Schenck AP, Gregory E, Savitz DA, et al. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med* 1997; 54:720-8.
225. Hardell L, Van Bavel B, Lindström G, Fredrikson M, Hagberg H, Liljegren G, Nordstroem M, Johansson B, et al. Higher concentrations of specific polychlorinated biphenyl congeners in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without a malignant disease. *Int J Oncol* 1996; 9:603-8.
226. Rothman N, Cantor KP, Blair A, et al. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997; 350:240-4.
227. Wolff MS, Toniolo PG, Lee Ew, et al. Blood levels of organochlorine

- residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:648-52.
228. Scheele J, Teufel M, Niessen KH, et al. Chlorinated hydrocarbons in the bone marrow of children: studies on their association with leukaemia. *Eur J Pediatr* 1992; 151:802-5.
229. Masuda Y, Yoshimura H, et al. Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance: review. *Am J Ind Med* 1984; 5:31-44.
230. Morita M, Nakagawa J, Rappe C, et al. Polychlorinated dibenzofuran (PCDF) formation from PCB mixture by heat and oxygen. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; 19:665-70.
231. Yu ML, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ, et al. Increased mortality from chronic liver disease and cirrhosis 13 years after the Taiwan "yucheng" ("oil disease") incident. *Am J Ind Med* 1997; 31: 172-5.
232. UNEP, Global Programme of Action for the Protection of the Marine Environment from Land-based Activities, PCBs, online 2000, [cited 2001 July 06] Available from : URL : http://www.chem.unep.ch/gpa_trial/19pcbs.htm
233. Cok I, Gorucu E, Satioglu MH, Demircigil GC, et al. Polychlorinated biphenyl (PCB) levels in human milk samples from Turkish mothers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2003; 70, 41–5.
234. Karakoc FT, Tolun L, Henkelmann B, Klimm C, Okay O, Schramm KW, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) distributions in the Bay of Marmara sea: Izmit Bay. *Environmental Pollution* 2002; 119, 383–97.
235. Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet JM, Lindstrom G, Wingfors H, 1999. Dioxin and dibenzofuran concentrations in adipose tissue of a general population from Tarragona, Spain. *Chemosphere* 38, 2475–2487.
236. Schuhmacher M, Domingo JL, Hagberg J, Lindstrom G, et al. PCDD/F and non-ortho PCB concentrations in adipose tissue of individuals living in the vicinity of a hazardous waste incinerator. *Chemosphere* 2004; 57, 357–64.

237. Patterson DG, Todd DD, Turner WE, Maggio V, Alexander LR, Needham LL. Levels of non-ortho-substituted (coplanar), mono- and di-ortho- substituted polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins, and dibenzofurans in human serum and adipose tissue. *Environmental Health Perspectives* 1994; 12 (Suppl 1), 195–204.
238. Schechter A, Kassis I, Pöpke O. Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBS in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women. *Chemosphere*. Oct-Nov 1998;37(9-12):1817-23.
239. Kumar SM, Kanan K, Paramasiva, O, Sundaram VPS, Nakanishi J, Masunaga S. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in human tissues, meat, fish, and wildlife samples from India. *Environmental Science and Technology* 2001; 35, 3448–3455.
240. U.S. Environmental Protection Agency Office of Water, Engineering and Analysis Division, Method 1613: Tetra-through octa-chlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMS; 1994.
241. Fries GH. A review of the significance of animal food products as potential pathways of human exposure to dioxins. *J Animal Science* 1995; 73, 1639–50.
242. Mukerjee D. Health Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins: A critical review. *J Air Waste Management Association* 1998; 48, 157–65.
243. Van den Berg M, Peterson RE, Schrenk D, et al. Human risk assessment and TEFs. *Food Additives and Contaminants* 2000; 17, 347–58.
244. Çok I, Şatiroğlu MH, et al. Polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of primiparous women in Turkey. *Environment International* 2004; 30, 7–10.
245. Çok I, Durmaz TC, Durmaz E, Şatiroğlu MH, Kabukcu C. Determination of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. (*Environ Monit Assess*. 2009 Feb

28.)

246. Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, Brouwer A, Derks HJGM, Feeley M, Golor G, Hanberg A, Larsen JC, Liem AKD, Safe SH, Schlatter C, Waern F, Younes M, Yrjanheikki E, et al. Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs: report on a WHO-ECEH and IPCS consultation December 1993. *Chemosphere* 1994; 28, 1049–67.

247. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Critical Reviews of Toxicology* 1994; 24, 87–149.

248. Wittsiepe J, Fürst P, Schrey P, Lemm F, Kraft M, Eberwein G, Winneke G, Wilhelm M, PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemosphere*, 2007; 67(9), 286-294.

249. Dyke PH, Stratford J, et al. Changes to the TEF schemes can have significant impacts on regulation and management of PCDD/F and PCB. *Chemosphere* 2002; 47, 103–16.

250. Koistinen J, Mussalo-Rauhamaa H, Paasivirta J, et al. Polychlorinated diphenyl ethers, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in Finnish human tissues compared to environmental samples. *Chemosphere* 1995; 31,4259–71.

251. Kiviranta H, Tuomisto JT, Tuomisto J, Tukiainen E, Vartiainen T, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in the general population in Finland. *Chemosphere* 2005; 60, 854–69.

252. Link B, Gabrio T, Zoellner I, Piechotowski I, Paepke O, Herrmann T, Felder-Kennel A, Maisner V, Schick KH, Schrimpf M, Schwenk M, Wuthe J, et al. Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003. *Chemosphere* 2005; 58, 1185–201.

253. Skakkebaek NE, Jorgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM, Juul A, Carlsen E, Mortensen GK, Jensen TK, Toppari J, et al. Is human fecundity declining? *Int J Androl* 2006; 29: 2-11.

254. Wingfors H, Lindstrom G, Van Bavel B, Schuhmacher M, Hardell L, Multivariate data evaluation of PCB and dioxin profiles in the general population in Sweden and Spain. *Chemosphere* 2000; 40, 1083–1088.
255. Kang YS, Matsuda M, Kawano M, Wakimoto T, Min BY. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue from western Kyungnam, Korea. *Chemosphere* 1997; 35, 2107–2117.
256. Baldassarri LT, La Rocca C, Alivernini S, Lacovella N, Badiali M, Spera , Cornoldi A, Silvestroni L, Levels and profiles of organohalogen compounds (PCDDs, PCDFs, PCBs, DDE, DDT,DDD, HCB) in adipose tissues of Italian obese patients. *Organohalogen Compounds* 2002; 58, 253–256.
- 257.Çok İ,Keski Dönmez M, Şatıroğlu H.M, Aydınuraz B, Henkelmann B, Kotalik J, Scramm K W. Concentration of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin like PCBs in human adipose tissue from Turkish men. *Chemosphere*, 2007 66 : 1955-1961
- 258.Faroon OM, Keith S, Jonnes D, DeRosa C, et al. Carcinogenic effects of polychlorinated biphenyls *Toxicol Ind Health* 2001; 17: 41-62.
259. Buchanan DL, Sato T, Peterson RE, Cooke PS, et al. Antiestrogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mouse uterus: critical role of the aryl hydrocarbon receptor in stromal tissue. *Toxicol Sci* 2000; 57:302–11.
260. Safe SH, Wörmke M, et al. Inhibitory aryl hydrocarbon receptor estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 807–16.
261. Plísková M, Vondráček J, Canton RC, Nera J, Kocan A, Petrík J, Trnovec T, Sanderson T, van den Berg M, Machala M, et al. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1277–84.
262. Oenga GN, Spink DC, Carpenter DO, et al. TCDD and PCBs inhibit breast cancer cell proliferation. *Toxicol in Vitro* 2004; 18:811–9.

263. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB, et al. The male reproduction system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. *Andrologia* 2004; 36:337–45.
264. Schlebusch H, Wagner U, van der Ven H, Al-Hasani S, Dietrich K, Krebs D, et al. Polychlorinated biphenyls: the occurrence of the main congeners in follicular and sperm fluids. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27:663–7.
265. Sharpe RM. The “oestrogens hypothesis”- where do we stand now? *Int J Androl* 2003;26:2-15.
266. Wagner U, Schlebusch H, van der Ven H, Dietrich K, Krebs D, et al. Accumulation of pollutants in the genital tract of sterility patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:683–8.
267. Hanf V, Behnisch P, Korner W, Sonntag CP, Tinneberg HR, Hagenmaier H, et al. Concentrations and congener profiles of PCB in human preovulatory cervical mucus and effects on sperm motility in vitro. *Organohal Comp* 1995; 26:155–9.
268. Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian J Androl*. 2008 Jan;10(1):134-45.
269. Queiroz EK, Waissmann W Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica*. 2006 Mar;22(3):485-93.
270. Pines A, Cucos S, Ever-Handani P, Ron M, et al. Some organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl blood residues in infertile males in the General Israeli population of the middle 1980's. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1987;16(5):587–97.
271. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH, et al. Semen quality after exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet* 2000; 356:1240–1.
272. Dallinga JW, Moonen EJC, Dumoulin JCM, Evers JLH, Geraedts JPM, Keijnans JCS, et al. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod* 2002; 17:1973–9.

273. Toft G, Hydbom AR, Tyrkiel E, Shvets M, Giwercman A, Lindh CH, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Hagmar L, Spano M, Manicardi GC, Bonefeld-Jorgensen EC, Thulstrup AM, Bonde JP (2006) Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology* 17: 450-458.
274. Weiss JM, Bauer O, Bluthgen A, Ludwig AK, Vollersen E, Kaisi M, Al-Hasani S, Diedrich K, Ludwig M, et al. Distribution of persistent organochlorine contaminants in infertile patients from Tanzania and Germany. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23:393–9.
275. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir M, et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 208–15.
276. Henriksen GL, Michalek JE, Swaby JA, Rahe AJ, et al. Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*. 1996; 7(4):352-7.
277. Centres for Disease Control Vietnam Experience Study 1988.
278. Sinkkonen SP, Paasivirta J, et al. Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Chemosphere* 2000; 40, 943–9.
279. Needham LL, Wang RY, et al. Analytic considerations for measuring environmental chemicals in breast milk. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 317-24.
280. Vallack HW, Bakker DJ, Brandt I, Brostrom-Lunden E, Brouwer A, Bull KR, Gough C, Guardans R, Holoubek I, Jansson B, Koch R, Kuylenstierna J, Lecloux A, Mackay D, McCurtcheon P, Mocarelli P, Taalman RDF, et al. Controlling persistent organic pollutants- what's next? *Environ Toxicol Pharmacol* 1998; 6,143-75.
281. Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M, et al. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and

breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 2008 ; 72, 1152-8.

282. Papke O. PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect.* 1998; 106 Suppl 2, 723-31.

283. Paumgartten FJ, Cruz CM, Chahoud I, Palavinskas R, Mathar W, et al. PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk from Rio de Janeiro, Brazil *Environ Res* 2000; 83, 293-7.

284. Pluim HJ, Kramer I, Van der Slikke JW, Koppe JG, Olie K, et al. Levels of PCDDs and PCDFs in human milk: Dependence on several parameters and dietary habits. *Chemosphere* 1993; 26, 1889–95.

285. Focant JF, Pirard C, Thielen C, De Pauw E, et al. Levels and profiles of PCDDs, PCDFs and cPCBs in Belgian breast milk. Estimation of infant intake. *Chemosphere* 2002; 48,763-70.

286. Fürst P, Fürst C, Wilmers K, et al. PCDDs and PCDFs in human milk – statistical evaluation of a 6-year survey. *Chemosphere* 1992; 25, 1029–38.

287. Malisch R, Van Leeuwen R, et al. Results of the WHO-coordinated exposure study on the levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in human milk. *Organohal Comp* 2003; 64, 140–3.

288. Jensen AA. Levels and trends of environmental chemicals in human milk. In Jensen AA, Sorach SA, eds. *Chemical contaminants in human milk*. Boca Raton (FL): CRC Press 1991; 24 –198.

289. Solomon GM, Weiss PM, et al. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ Health Perspect* 2002; 110, 339-47.

290. Erdozrul O, Covaci A, Kurtul N, Schepens P : Levels of organohalogenated persistent pollutants in human milk from Kahramanmaraş region, Turkey. *Environ Inter.* 2004; 30:659-666,

291. Lakind JS, Berlin CM, Naiman DQ, Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: What we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environ Health Perspect* 2001; 109:75– 88.

292. WHO, Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in Human Milk: Second Round of WHO Coordinated Exposure Study. Environmental Health in Europe No 3. Bilthoven, Netherlands: World Health Organization European Centre for Environment and Health 1996.
293. WHO, Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). WHO Consultation, May 25–29, 1998 Geneva Switzerland.
294. Wittsiepe J, Schrey P, Lemm F, Eberwein G, Wilhelm M, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzofurans (PCDD/Fs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and organochlorine pesticides in human blood of pregnant women from Germany. J Toxicol Environ Health A 2008; 71(11-12):703-9.
295. Wittsiepe J, Schrey P, Lemm F, Eberwein G, Wilhelm M, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzofurans (PCDD/Fs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and organochlorine pesticides in human blood of pregnant women from Germany. J Toxicol Environ Health 2008; 71(11-12):703-9.
296. Cok I, Donmez MK, Uner M, Demirkaya E, Henkelmann B, Shen H, Kotalik J, Schramm KW. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls levels in human breast milk from different regions of Turkey. Chemosphere. 2009, 76 (11):1563-71.

9. TEŞEKKÜR

Doktora çalışmamın başlangıcından bitimine kadar bilimsel ve manevi açıdan değerli öneri ve katkılarıyla beni hiç yalnız bırakmayan ve her zaman destek olan Sayın Hocam Prof. Dr. İsmet ÇOK'a ve öğrenimim süresince bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Sema BURGAZ, Prof.Dr.Semra ŞARDAŞ ve Prof Dr. Bensus KARAHALİL ve Tez İzleme Komitesi Hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA ve Sayın Prof.Dr.Nurhayat BARLAS'a,

Laboratuvar çalışmalarında bana her türlü yardımı yapan, ilgi ve desteklerini esirgemeyen Helmholtz Zentrum (München) German Research Center for Environmental Health, Institute of Ecological Chemistry laboratuvarının şefi Jarmila KOTALİK ve teknik personeli Dr.Bernhard HENKELMANN, Dr. Marchela PANDEVOLA ve Silke BERNHAFT, Norbert FISCHERMAN ve Prof Dr. Karl Werner SCHRAMM'a

Toksikoloji Bölümünde görevli arkadaşlarım Yard.Doç.Dr. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL, Dr.Ela KADIOĞLU, Dr. Ayşe Başak ENGİN, Uzm. Ecz. Emre DURMAZ, Uzm. Ecz. Erdem COŞKUN, Uzm.Ecz Esra EMERCE ve Uzm. Ecz. Onur Kenan ULUTAŞ'a

Tezimin her aşamasında, destek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Pelin AKSU, kızkardeşim Uzm. Hemşire Çiğdem KESKİ'ye,

Son olarak tez çalışmam boyunca bana göstermiş oldukları manevi destek, ilgi ve anlayış için sevgili annem ve babama içtenlikle teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Menekşe

Soyadı: KESKİ DÖNMEZ

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA 1973

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

2003-2009 Gazi Ün. Sağlık Bilimleri Ens. Farmasötik Toksikoloji Bilim Dalı
(Doktora)

2000 -2003 Gazi Ün. Sağlık Bilimleri Ens. Farmasötik Toksikoloji Bilim Dalı
(Yüksek Lisans)

1991 - 1995 Ondokuz Mayıs Ün. Fen Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
(Lisans)

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri):

Burs:25 Mayıs 2009-31 Temmuz 2009 Japan International Cooperation Agency (JICA) – Training on Working Environment Control for Occupational Disease Prevention 2009 , Osaka, Japonya