

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fırat Nehir Sisteminde Yaşayan Dikenli Yılan Balığı (*Mastacembelus Mastacembelus*, Banks
And Solander, 1794)'nın Kas Dokusunda Dioksin Miktarının Araştırılması

Bedriye ÇİFTÇİ

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Metin ÇALTA

Yüksek Lisans Tezi
Su Ürünleri Temel Bilimleri Anabilim Dalı

Elazığ-2008

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FIRAT NEHİR SİSTEMİNDE YAŞAYAN DİKENLİ YILAN BALIĞI
(*MASTACEMBELUS MASTACEMBELUS*, BANKS AND SOLANDER, 1794)'NİN KAS
DOKUSUNDA DİOKSİN MİKTARININ ARAŞTIRILMASI**

Bedriye ÇİFTÇİ

Yüksek Lisans Tezi
Su Ürünleri Temel Bilimleri Anabilim Dalı

Bu tez,/...../..... tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oybirliği / oy çokluğu ile başarılı / başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Metin ÇALTA

Üye : Prof. Dr. Dursun ŞEN

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Nuri ÇAKMAK

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	I
ŞEKİLLER LİSTESİ	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	IV
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR BİLGİSİ	8
3. MATERYAL VE METOT	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	26
KAYNAKLAR:	27
ÖZGEÇMİŞ	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Bazı besin maddelerinde belirlenen dioksin düzeyleri.....	20
Şekil 4.1. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık ağırlığı ilişkisi.....	23
Şekil 4.2. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık uzunluğu ilişkisi.....	24
Şekil 4.3. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık yaşı ilişkisi.....	25
Şekil 4.4. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarının tüm bireyler, erkek bireyler ve dişi bireylere göre dağılımı.....	25

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Baltık Denizi ve civarında yakalanan bazı balık türlerinin kas dokusunda belirlenen dioksin düzeyleri (URL 1).....	19
Tablo 4.1. İncelenen dikenli yılan balığı örneklerinin ağırlık, total uzunluk, yaş ve eşey dağılımlarıyla dioksin düzeyleri. Ort., ortalama; SS, standart sapma; SH, standart hata.....	22
Tablo 4.2. İncelenen dikenli yılan balığı örneklerinde belirlenen dioksinli bileşiklerle, 1 g balık yağındaki ve 100 g kastaki toksik equivalent (TEQ) değerleri.....	23

ÖZET

FIRAT NEHİR SİSTEMİNDE YAŞAYAN DİKENLİ YILAN BALIĞI (*MASTACEMBELUS MASTACEMBELUS*, BANKS AND SOLANDER, 1794)'NİN KAS DOKUSUNDA DİOKSİN MİKTARININ ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Bedriye ÇİFTÇİ

Fırat Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Su Ürünleri Temel Bilimleri Anabilim Dalı

2008, Sayfa: 34

Bu çalışmada, Fırat nehir sisteminde yaşayan dikenli yılan balığı (*Mastacembelus mastacembelus*, Banks and Solander, 1794)'nın kas dokusunda dioksin miktarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla yakalanan balıkların total boy, ağırlık, eşey ve yaş gruplarıyla kas dokuda biriken dioksin miktarı belirlenerek, dioksin miktarının total boy, ağırlık, eşey ve yaşa bağlı değişimi araştırılmıştır. İncelenen 10 adet dikenli yılan balığından 6'sı erkek 4'ü ise dişi olarak tespit edilmiştir. İncelenen balıkların ortalama olarak ağırlıkları 210,15 g, total uzunlukları 427,4 mm, yaşları 3 olarak bulunmuştur. Dioksinli bileşiklerin toksik ekuvalenti (TEQ) 18,41 pg/g yağ ve 92,06 pg/100g kas olarak belirlenmiştir. Dioksin miktarının total boy, ağırlık ve balık yaşı artışına bağlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Dişi bireylerin kas dokusunda erkek bireylerinkine göre dioksin düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Bulgular Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından dioksinler için belirlenen değerlerle karşılaştırılarak, dikenli yılan balığının gıda olarak tüketiminin sağlık riski oluşturup oluşturmayacağı açısından tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dikenli yılan balığı, *Mastacembelus mastacembelus*, Fırat Nehri, dioksin.

ABSTRACT

The Investigation of Dioxin Amounts in The Muscle Tissue Of Spiny Eel (*Mastacembelus Mastacembelus*, Banks And Solander, 1794) Living in Firat River System

Master Thesis

Bedriye ÇİFTÇİ

Firat University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Aquatic Basic Sciences

2008, Pages: 34

In this study, it was aimed to determine the amounts of dioxins in the muscle tissue of spiny eel (*Mastacembelus mastacembelus*, Banks and Solander, 1794) from Firat river system. For this purpose, total length, weight, sex, age groups and dioxin amounts in muscle tissue of fish samples were found and then the changes of dioxin amounts with total length, weight, sex and age groups were examined. Ten fish samples were determined as six males and four females. Mean values of weight, total length and age of fish were 210.15 g, 427.7 mm and 3 years respectively. Toxic equivalent (TEQ) of dioxins was found as 18.41 pg/g lipid and 92.06 pg/100g muscle. It was determined that the amounts of dioxins decreased with the increase of total length, weight and age of fish. Dioxins level in the muscle tissue of females was found higher than that in the muscle tissue of males.

The results were compared with the standards for dioxins determined by World Healthy Organization (WHO) and discussed whether this fish has a healthy risk or not when they were consumed as food.

Key Words: Spiny eel, *Mastacembelus mastacembelus*, Firat River, dioxin.

1. GİRİŞ

Poliklorludibenzo-*para*-dioksinler (PCDD), poliklorludibenzo furanlar (PCDF) ve poliklorlu bifeniller (PCB) suda çok az çözündüklerinden metabolik ve çevresel yıkımlanmalara dayanıklı ve doğada kararlı durumda bulunan yüksek derecede zehirli, geniş yayılım alanına sahip çevresel kirleticilerdir (McKay, 2002; Pande ve diğ., 2005). Bu bileşikler toprak, su ve havanın yanı sıra özellikle canlıların yağ dokularında birikim gösterirler. Dioksin ve benzeri bileşiklerin en zehirlisi olan 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin bu konu ile ilgili çalışmalarda model olarak kullanılmaktadır (Pohjanvirta ve Tuomisto, 1994).

Endüstrinin gelişmesiyle beraber çevreye yayılan dioksin miktarlarının insan ve hayvan sağlığı üzerinde kanser oluşumu, immün sistem bozuklukları, kloroakne oluşumu, hormon ve üreme sistemi fonksiyon bozuklukları oluşturmak gibi birçok olumsuz etkileri mevcuttur. Bu nedenle özellikle suda kararlı durumda kalabilen ve su canlılarında birikim yapma özelliği gösteren dioksin ve benzeri bileşiklerin kaynakları, toksikokinetiği, etki şekli, kabul edilebilir günlük alım miktarları ve oluşturduğu sağlık risklerinin belirlenmesi oldukça önemlidir (WHO, 1998). Dioksinlerin kaynakları ve oluşumları çeşitlidir. Bunlar;

Çeşitli Yanma İşlemleri Sırasında Dioksin Oluşumu: Dioksin ve benzeri bileşiklerin çevredeki birincil kaynakları; yakma işlemleridir (EAJ, 1999). Bu bileşikler, klor verici bileşiklerin mevcut olduğu pek çok yanma sürecinin sonucunda çevreye yayılmaktadır. Yanma süreçleri; evsel katı atıklar (Emond ve diğ., 2004), belediyelere ait atıklar, lağım tortuları, çamurlar, tıbbi ve tehlikeli atıklar yakılması; yüksek sıcaklıklı çelik üretimi, ergitme işlemleri ve hurda metal geri kazanım fırınları gibi metalürji işlemleri; az veya kontrol edilemez orman yangınları, volkanik patlamalar ve bina yangınları ile enerji üretimi için kömür, odun, petrol ürünleri ya da kullanılmış lastik yakılması gibi işlemleri kapsamaktadır (Emond ve diğ., 2004).

Metal ergitme ve arıtma gibi metalürji işlemleri atmosfere karışan PCDD/F'lerin en önemli kaynağını oluşturur. Rappe (1992) ile Lexen ve diğ. (1993) tarafından, demir ve demir dışındaki diğer metallerin ergitme ve saflaştırma işlemlerinin, İsveç'teki mevcut dioksin kaynaklarının en önemlisi olduğu ileri sürülmüştür. Dioksin ve benzeri bileşikler demir üretimi sırasında yüksek miktarlarda oluşurken (Okey ve diğ., 2005, Emond ve diğ., 2004); alüminyum, bakır, kurşun, çinko gibi metallerin ergitilmesi ve arıtılması işlemleri sırasında daha az miktarlarda açığa çıkmaktadır (Emond ve diğ., 2004).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada (Waring ve diğ., 2001), havadaki PCDD/F'lerin önemli bir kaynağını, mevsimsel olarak yaygın bir şekilde ev ısıtma işlemleri için yakılan odun, kömür ve gazların oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca, odun/kömür yakılan fırın ve ocaklardaki baca

kurumu, dip külü ve duman emisyonlarında da bu bileşiklerin varlığı tespit edilmiştir (EAJ, 1999).

Yapılan bazı çalışmalarda (EAJ, 1999; Emond ve diğ., 2004) kurşunlu benzin ile çalışan otomobillerin kurşunsuzlara göre daha fazla miktarlarda PCDD/F ürettiği tespit edilmiş ve tam olarak bilinmemesine rağmen diğer kaynaklarla kıyaslandığında motorlu taşıtlardan oluşan dioksin ve benzeri bileşiklerin, toplam dioksin emisyonlarının % 1-2 gibi küçük miktarlarını oluşturduğu bildirilmiştir.

Kimyasal Madde Üretimi ve Kullanımı Sırasında Dioksin Oluşumu: Dioksin ve benzeri bileşikler, klor ve klorlu fenoller, PCB'ler, fenoksi herbisitler, klorlu benzenler, klorlu alifatik bileşikler, klorlu katalizörler ve halojenli difenil eterler gibi klorlu bileşiklerin üretimi sırasında yan ürün olarak oluşabilmektedirler (Emond ve diğ., 2004).

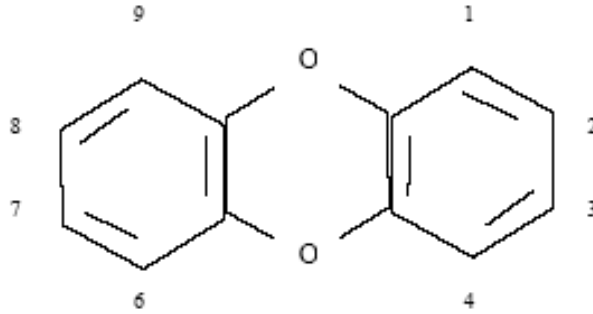
Endüstriyel İşlemler Sırasında Dioksin Oluşumu: Dioksin ve benzeri bileşikler, kâğıt endüstrisinde odun hamurunda doğal olarak bulunan fenolik bileşiklerin klorlanması sonucu oluşabilmektedirler. Bu endüstri, son yıllarda PCDD/F oluşumunu en aza indirmek için gerekli süreç değişikliklerini yapmış ise de, geçmişte, kâğıdın ağartılması işlemlerinde klor kullanılmasından kaynaklanan dioksin oluşumları, üretilen kâğıtta olduğu kadar endüstrinin sıvı ve katı atıklarında da PCDD/F varlığına yol açmıştır.

Ayrıca halojenli organik kimyasal maddelerin ve PVC'lerin üretimi sırasında PCDD/F'lerin potansiyel olarak ortaya çıktığı da tespit edilmiştir (EAJ, 1999).

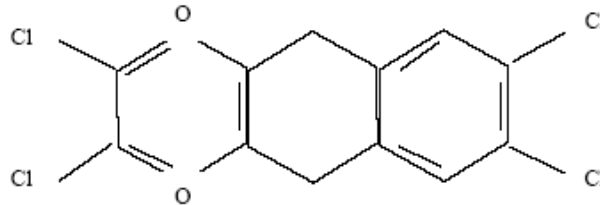
Rezervuar Kaynaklar: Bu bileşiklerin kalıcı ve hidrofobik yapıda olmaları, toprakta, sedimentlerde ve organik maddelerde birikim yapmalarına ve atıkların toplandığı alanlarında yıllarca bozulmadan kalmalarına neden olur. "Rezervuar" adı verilen bu ortamlardaki dioksin bileşikleri, tozlar veya sedimentlerin yeniden süspanse olarak taşınmasıyla doğaya yeniden dağılıbilirler. Bu bileşikler, küresel düzeyde önemli bir kaynak olmamakla birlikte, yerel olarak oldukça önemli bir duruma gelebilirler. Örneğin, sedimentlerden havaya karışarak, doğal yollardan, ya da bir takım sondaj işlemleri sonucunda dioksin bileşikleri ortaya çıkabilir. Birikim yoluyla havadan yapraklar üzerine gelen dioksinler, orman yangınlarında ya da yaprak kompostolama işlemlerinde yeniden hareketlilik kazanabilirler (EAJ, 1999).

Dioksinleri çevredeki dağılımları ve uğradıkları dönüşümlere ilişkin olarak laboratuvar, çevresel ortamlar ve izleme araştırmalarının sürekli artmasına karşılık, çevresel açıdan tehlikeli bu bileşiklerin dağılımları ve taşınma yolları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. PCDD/F bileşiklerinin, yağdaki çözünürlüklerinin, sudaki çözünürlüklerine göre daha yüksek olması nedeniyle bu bileşikler toprak, sediment ve su ortamlarında temel olarak partiküller halinde ve organik maddelere bağlı olarak bulunurlar. Bunun yanı sıra bunlar kadar yoğun olmasa da önemli ölçüde gaz fazında buldukları da bildirilmiştir (Hebert ve Birnbaum, 1987).

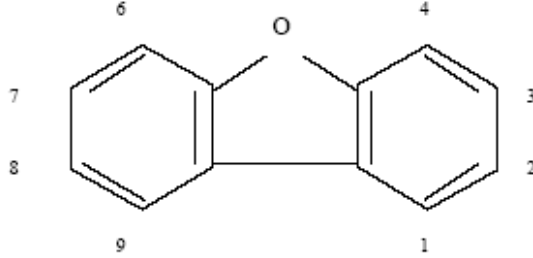
Dioksin ve benzeri bileşikler terimi; 75 PCDD, 135 PCDF ve 12 PCB' li bileşik olmak üzere toplam 222 farklı kimyasal yapıyı içermektedir (Safe, 1994; IARC, 1997). Dioksin bileşikleri, yapılarında karbon, oksijen, hidrojen atomları bulunduran ve yapılarındaki karbon atomlarının klorlanmasıyla şekillenen, sıvı haldeyken renksiz ve kristalize görünümlü kimyasallardır (IEE, 2003). Bu bileşiklerin toksik güçleri, klor gruplarının molekülde bağlandıkları karbon atomlarına göre değişiklik gösterir. Örneğin 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD bileşiğinin TEF değeri 0,01 iken 1,2,3,4,7,8-HxCDD'nin TEF değeri 0,1 olup bu bileşik 1,2,3,4,5,7,8-HpCDD bileşiğinden 100 kat daha zehirlidir (McKay, 2002; WHO, 1998). Bu bileşikler içinde en zehirli olanı 2,3,7,8-TCDD olup renksiz, kokusuz ve sıvı haldeyken kristalize görünümlü bir bileşiktir (Pohjanvirta ve Tuomisto, 1994; IARC, 1997; Yoshida ve Ogawa, 2000). Diğer dioksin bileşiklerinin koku verici olup olmadıkları henüz bilinmemektedir (IEE, 2003). Yapılarındaki klorin grupları nedeniyle yağda iyi çözünen bu bileşikler su ve havada (gaz halinde) çözünmemiş olarak bulunurlar. Ancak akarsu, deniz, okyanus ve göllerde bulunan organik maddeler ile planktonlara bağlanarak çözünmüş hale geçerler ve balıklar ile diğer deniz canlılarının bu plankton ve organik maddeleri alması sonucunda yağ dokuda birikirler.



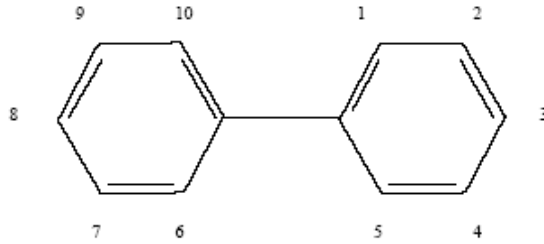
Molekül yapısı yukarıdaki gibi olan dibenzo-p-dioksinler, 1 den 9 a kadar olan karbon atomlarına klor iyonlarının bağlanmasıyla oluşur ve klor iyonlarının bağlandığı karbon atomu ile bağlanan klor iyonu sayısına göre isimlendirilirler. Örneğin molekülün 2.,3.,7. ve 8. karbon atomlarına 4 adet klor iyonu bağlanmışsa bileşik 2,3,7,8- tetraklorodibenzo-p-dioksin olarak isimlendirilir ve molekül yapısı aşağıdaki gibi olur (IEE, 2003).



Aynı şekilde moleküle bağlanan klor sayısı bir ise mono, iki ise Di (DCDD), üç ise Tri (TrCDD), dört ise Tetra (TCDD), beş ise Penta (PeCDD), altı ise Hekza (HxCDD), yedi ise Hepta (HeCDD), sekiz ise Okta (OCDD) olarak isimlendirilir.



Molekül yapısı yukarıda belirtilen furanların isimlendirilmesinde dibenzo-p-dioksinlerde olduğu gibidir. Toplam 135 türevi bulunan furanların tamamının zehirlilik derecesi aynı değildir. Klor iyonlarının 2., 3., 7. ve 9. karbon atomlarına bağlanmasıyla oluşan türevler diğerlerine göre daha zehirlidir (IEE, 2003). Örneğin; 2,3,7,8-TCDF bileşiğinin TEF değeri 0,1 iken OCDF'nin 0,0001 olup 2,3,7,8-TCDF OCDF den 10000 kat daha zehirlidir (WHO, 1998).



Yukarıda verilen bifenil molekülünün klorlanmasıyla oluşan dioksin benzeri bileşiklerdir. Toksik olarak bilinen 12 alt türevi vardır. Bu bileşikler toksikolojik açıdan PCDD ve PCDF bileşiklerine çok benzediklerinden dioksin benzeri bileşikler olarak adlandırılırlar (IEE, 2003).

Farklı kimyasal yapıdaki dioksinlerin canlılar üzerindeki etki mekanizmaları da araştırılmış olup, dioxin ve benzeri bileşiklerin aril hidrokarbon (ArH) reseptörleri aracılığında etki gösterdikleri pek çok deneysel çalışma (Fernandez-Salguero ve diğ., 1996; Mimura ve Fuji-Kuriyama, 1999; Pohjanvirta ve Tuomisto, 1994) ile belirlenmiştir. ArH reseptörleri aracılığında oluşan moleküler olaylar zincirinin henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte dioxinlerin neden olduğu akut toksisitenin ArH reseptörlerinin bulunmadığı durumlarda azaldığı belirlenmiştir. (Mimura ve diğ., 1997).

ArH reseptörleri, bHLH-PAS süperfamilyasından DNA transkripsiyon faktörlerinden olup, steroid reseptörler gibi hücre sitoplazmasında bulunan (Gu ve diğ., 2000; Hahn, 2002) ve vücutta 100 den fazla genin sentezlenmesine aracılık eden nükleer reseptörlerdir (Waring ve diğ., 2001). Aril hidrokarbon reseptörleri normal şartlarda aktive edildiklerinde hücrede iki

önemli olaya aracılık ederler. Aktive edilmiş reseptörler sitoplazmadan çekirdeğe geçerek DNA'nın ilgili kısmına bağlanır ve gen transkripsiyonunu sağlarlar ayrıca bu reseptörler aracılığında tirozin kinazın erken aktivasyonu oluşur (WHO, 1998).

Dioxin ve benzeri bileşikler ArH reseptörlerine, sitoplazmadaki HSP 90 geni aracılığında bağlanarak reseptör aktivasyonuna neden olurlar (Okey ve diğ., 2005). Bu şekilde oluşan dioxin-reseptör dimer yapısı çekirdeğe geçer ve hücre çekirdeğinde aril nükleer translokaz (ARNT) ile bağlanarak heterodimer bir yapı oluşturur (Hankinson, 1995). Bu heterodimer yapı DNA üzerinde DNA cevap elementi [(dioxin cevap elementi (DRE)), (AHRE)] ile DNA'nın 5' ucundan bağlanır ve bağlanma aktivasyonu ile DNA'daki gen sentezini değiştirir (Cialino ve diğ., 1998; Jonosek ve diğ., 2005). Dioksin ve benzeri bileşiklerin ArH reseptörlerini aktive etmesi ile pek çok gen sentezinde artış olurken bazı genlerin sentezinde ise baskılanma olabilir (Hahn, 2002; Riddick ve diğ., 2004).

Dioxin ve benzeri bileşiklerin toksik etkileri, karaciğerde CYP (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1) genlerinin sentezlenmesindeki artışa bağlı olarak oluşan gelişme bozuklukları, timus atrofisi, epitelyal bozukluklar, karaciğer hasarı, immun yetersizlik ve kanser şeklinde ortaya çıkabilir (Birnbaum, 1995). CYP genleri, ilaçların biyotransformasyonlarında görevli olan faz 1 (sitokrom P450 enzimleri) ve faz 2 (Glutasyon-s-transferaz ve UDP glukronil transferaz) enzimlerinin sentezlenmesinde görevlidir. Biyotransformasyonda görevli olan bu enzimler; ilaçlar ile bazı kimyasalların (ksenobiotikler) detoksifikasyonunda rol oynamalarının yanı sıra poliaromatik hidrokarbonların metabolik aktivasyonunada neden olurlar (Jonosek ve diğ., 2005; Parzefall, 2002).

Yapılan bazı araştırmalarda, dioksinlerin kanser yapıcı etkilerinin doğrudan DNA'da mutasyon yapmalarından çok lipid peroksidasyona neden olmaları ile oluştuğu ve bu nedenle anılan bileşiklerin kanserin başlangıç periyodunda fazla etkili olmadığı, fakat gelişme periyodunda önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Yoshida ve Ogawa, 2000; Huff ve diğ., 1994; Whysner ve Williams, 1996). Dioksin bileşiklerinin, P450 enzimlerinin sentezini arttırmalarının bir sonucu olarak, moleküler oksijen taşınması artar ve bu da reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve lipid peroksidasyona yol açar (Kern ve diğ., 2002). Rodentlere TCDD uygulanması ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda, oksidatif stres artışına bağlı olarak süper oksit oluşumu (Bagchi ve Stohs, 1993) ile lipid peroksidasyonun (Stohs, 1990) arttığı ve DNA tek sarmalında kırılmaların (Wahba ve diğ., 1988) olduğu belirlenmiştir.

Dioksin ve benzeri bileşiklerin hepatokarsinogenesisi arttırması sonucu karaciğerde hücre proliferasyonu artar ve fokal hücre kümelerinde apoptozis azalır. Bunun sonucu olarak karaciğerde değişikliğe uğramış hepatik odakların oranının artmasıyla epidermal büyüme faktörü baskılanır, gap-junctionlar arası ileti bozulur ve ön karsinojen bir madde olan ras P21

proteininde artışa neden olarak dermal bozukluklar şekillenir (Viluksela ve diğ., 2000). Dioksin ve benzeri bileşiklerin neden olduğu bağışıklık sistemini baskılayıcı etkilerin yalnızca ArH reseptörleri aracılığında oluşmadığı, bunun yanı sıra bağışıklık sistemini baskılayıcı ve diğer bazı etkilerin protein kinaz, fosfolipaz ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri aracılığında da oluştuğu bildirilmektedir (Ishida ve diğ., 2005).

Overioktomi sonucunda dioxinlerin kanser yapıcı etkilerinin azaldığı, bunun nedeninin ise CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin östrojeni kateşol östrojenlere yıkımlayamaması sonucunda serbest radikal üretiminin azalması olduğu belirtilmiştir (Viluksela ve diğ., 2000).

Dioksinler; sindirim, deri ve solunum yolu ile vücuda alınan ve emilim oranı, bileşiğin türüne, emilim yoluna ve ortama bağlı olarak değişen bileşiklerdir. Bu bileşiklerdeki klor iyonu sayısı ve bağlanma şekli, zehirliliklerinde olduğu gibi emilimlerinde de oldukça etkilidir. Klor iyonları bileşiğe lateral olarak bağlanırsa, örneğin 2,3,7 ve 8. karbon atomlarına bağlı olduklarında, bileşiğin yağda çözünürlüğü ve dolayısı ile emilim oranı artar (Hakk ve diğ., 2001). Dioksin zehirlenmelerinde bulaşma % 90 oranında ağız yoluyla olmakla birlikte fabrika patlamaları, orman yangınları gibi durumlarda her üç yoldan bulaşma olabilir. Dioksin bileşikleri yağda iyi çözündüklerinden ortamdaki yağ oranı ile emilim arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. TCDD ağız yolu ile bitkisel yağda çözdürülerek verildiğinde % 90 oranında emilirken diyetle karıştırıldığında bu oran % 50-60'a kadar azalmaktadır. Hayvan türleri arasında sindirim kanalındaki emilim oranları açısından çok büyük farklılıklar yoktur(EPA, 1985; Hebert ve Birnbaum, 1987).

Dioksinler vücuda alındıktan sonra temel olarak kan, kaslar, karaciğer ve yağ dokuda dağılırlar; ancak bu bileşikler özellikle karaciğer ve yağ dokuda birikme özelliği gösterirler. Yapılan bir çalışmada (Weber ve ark., 1993) deneysel olarak ratlara, damar içi yolla verilen 2,3,7,8-TCDD'nin 24 saat içinde doku dağılımının tamamlandığı ve bu süre sonunda yağ dokuda birikimin en fazla olduğu tespit edilmiştir. Dioksin ve benzeri bileşikler, karaciğerde ArH reseptörleri aracılığında aktive ettikleri hepatik bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur ve doğrusal olmayan doza bağımlı doku dağılımına sebep olurlar (WHO, 1998; Emond ve diğ., 2004). Karaciğer ve yağ dokuda bulunan depo edilmiş bu bileşiklerin yeniden dağılıma uğrayarak akciğer, dalak, timus ve vücudun diğer organlarına gittiği bildirilmektedir (Weber, 1993). Dioksin ve benzeri bileşiklerin vücutta dağılımları bileşiğe maruz kalma miktarı ve hayvan türüne göre farklılık gösterir. 2,3,7,8-TCDD'nin yağ doku ve karaciğerde türlere göre farklı oranda dağıldığı belirtilmesine (Maruyama ve diğ., 2002) rağmen diğer bileşikler için bu durum bildirilmemiştir (EAJ, 1999). Dağılım sırasında serumdaki dioksin konsantrasyonu ile yağ doku ve diğer vücut kısımlarındaki konsantrasyon arasında ters bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (Patterson ve diğ., 1988).

Dioksin ve benzeri bileşikler karaciğer mikrozomlarında bulunan ve ilaçların metabolizmasında görevli sitokrom P450 enzimleri tarafından polar maddelerde oldukça yavaş metabolize edilirler (Vinopal ve Cassida, 1973; Poiger ve diğ., 1982). Bu bileşiklerin metabolizmaları da emilim ve dağılımlarında olduğu gibi bileşiğin türüne ve canlının türüne göre oldukça önemli farklılıklar gösterir. Metabolizma sırasında hidroksil metabolitler ile sülfür taşıyan metabolitler tespit edilmiş (Van den Berg ve diğ., 1994) ve açığa çıkan metabolitlerin konjuge edilerek idrar veya safrayla atıldığı bildirilmiştir (Olson, 1983). Yapılan bir çalışmada (Poland ve Glover, 1979), 2,3,7,8-TCDD veya metabolitleri ile proteinler veya nükleik asitler arasında kırılması oldukça güç olan ve yüksek enerji gerektiren kovalent bağla bağlanmanın hemen hemen hiç olmadığı tespit edilmiştir. Dioksinlerin temel atılımı dışkı yoluyla olup idrarla atılan oran dışkıdakine göre oldukça düşüktür (Piper ve diğ., 1973; Kumar ve diğ., 2002). Klorlanmanın artması ile dışkı ile atılım artarken süt ve yağ dokuda depolanma azalır. Örneğin 4 ve 6. karbon atomlarında klor taşımayan PCDF'lerin metabolizmaları oldukça fazla iken yağ dokuda depolanması oldukça azdır (Fries ve diğ., 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin yarı ömürleri bileşik çeşidine ve canlı türüne göre farklılık gösterir. Örneğin TCDD' nin yetişkin insanlardaki yarı ömrü, ortalama 2840 gün iken ratlarda 19 gün civarındadır; yani insanlardaki yarılanma ömrü ratlardakinden 150 kat daha fazladır. Ayrıca, tip 2 diyabet gibi çeşitli hastalıkların, dioksinin yarılanma ömrünü arttırdığı bildirilmektedir. Genel olarak bu bileşiklerin ratlardaki yarı ömrü 12-24, eşeklerde 73, domuzlarda 94, maymunlarda 365 gün ve insanlarda 5,8-9,8 yıl bulunmuştur (Geyer ve diğ., 2002). İnsanlarda bazı dioksin türevlerinin yarılanma ömürleri 1,2,3,7,8-PeCDD için 12,6 yıl, 1,2,3,4,7,8-HxCDD için 26-45 yıl, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD için 80-102 yıl ve OCDD için 112-132 yıldır (Geyer ve diğ., 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin neden olduğu zehirlenme belirtileri günlük alımdan ziyade bu bileşiklerin kandaki konsantrasyonları ve vücutta birikimleri ile ilgilidir. Bu yüzden bu tür kalıcı kimyasalların yağ dokuda depolanma oranları ve yarı ömürlerinin zehirliliği belirleyici faktörler olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada Fırat Nehir sisteminde yaşayan dikenli yılan balığı, *Mastecembalus mastecembalus* (Banks and Solander, 1794)'un kas dokusundaki dioksin düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Her ne kadar bu türün bölgede fazla bir ekonomik değeri bulunmuyor ve özel olarak avcılığı yapılmıyorsa da, diğer balık türlerini avlarken av aletlerine yakalanmakta ve yöre halkı tarafından tüketilmektedir. Yağ oranı yüksek olan bu tür balıklarda dioksinli bileşiklerin depolanma riski daha yüksek olduğundan özellikle çalışma için dikenli yılan balığı seçilmiştir.

2. LİTERATÜR BİLGİSİ

İnsan ve hayvanlar, kimyasal ve termal süreçler sonucunda açığa çıkan ve çoğunlukla hava yolu ile taşınarak su, toprak, bitkiler ve hayvansal dokularda biriken bu bileşiklere soludukları hava, kontamine maddelerle deri teması ve tükettikleri gıda ve içecekler sonucu maruz kalmaktadırlar. İnsanlardaki dioksin zehirlenmelerinin % 90 oranında besin zinciri yoluyla olduğu bildirilmektedir (Cialino ve diğ., 1998; Olson, 1983).

İnsan vücuduna giren dioksinin küçük bir miktarı metabolize edilmesine karşın büyük bir kısmı da vücut yağlarında birirmektedir. Dioksin ve benzeri bileşikler, öncelikli olarak vücuttan dışkı ile atılmakta olup insanlardaki yarı ömürlerinin yaklaşık 6-10 yıl arasında olduğu bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Canlılarda dioksin ve benzeri bileşiklerin oluşturdukları etkiler maruz kalınan bileşiğin türüne, dozuna, maruz kalış süresine, cinsiyet farklılıklarına ve tür özelliklerine bağlı olarak değişmektedir.

Toksikolojik açıdan dioksin ve benzeri bileşiklerin hayvanlar ve insanlar tarafından yeterli dozda alınması durumunda yaygın bir şekilde etki oluşturma kabiliyetleri olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik veriler; genel nüfus için birden çok spesifik bireysel dioksin etkisinin ölçülememesi; daha yüksek derecede maruz kalmış gruplar hakkındaki çalışmaların azlığı; sonuçların seyrek, maruz kalmanın düşük ve çalışılan grubun küçük olduğu durumlarda dioksine maruz kalmış ve göreceli olarak maruz kalmamış gruplar arasındaki farklılıkların yeterince belirlenememesi ve tüm potansiyel olarak maruz kalma etkilerinin miktarlarını belirlemedeki zorluklar nedeniyle oldukça sınırlıdır (Maruyama ve diğ., 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklere akut olarak yüksek miktarlarda maruz kalan insanlar üzerine yapılan çalışmaların hiçbirinde akut ölüm örnekleri rapor edilmemiştir. 1953 yılında Almanya'daki bir kimyasal madde üretim tesisinde meydana gelen kaza (BASF AG kazası) sonucunda dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada (Piper ve diğ., 1973) ve Vietnam gazileri (Van den Berg ve diğ., 1994) ile Seveso kazasından sonra 10 yıllık bir periyotta yapılan bir çalışmada (Maruyama ve diğ., 2002) ölüm oranlarındaki artışın önemli olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların birçoğunda mortalite oranlarında bir artış saptanmamasına rağmen, dioksinli bileşiklerin istatistiksel olarak önemli derecede özel sebeplere bağlı ölüm oranlarının artmasına sebep oldukları belirlenmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Konu ile ilgili olarak, Flesch-Janys ve diğ. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada, BASF AG kazası süresince, dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmış işçilerde kardiyovasküler hastalık ve işkemik kalp hastalığı sonucu ölüm oranlarının önemli derecede

arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, Fingerhut ve diğ. (1991) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise fenoksi herbisit ve klorofenol üreten tesislerde çalışan işçilerde kanserden ölüm oranlarını önemli derecede arttığı öne sürülmüştür.

Hayvanlarda dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmayı takiben meydana gelen ölümlerle ilgili olarak gerçekleştirilen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Öldürücü doz 50 (LD₅₀) değerleri sadece dioksinin kendi üyeleri arasında ve hayvan türlerine göre değişmektedir. Türler arasında hamsterlerin, dioksin ve benzeri bileşiklere karşı en dirençli hayvan olduğu ve buna karşılık kobayların ise en duyarlı türler olduğu tespit edilmiştir (öldürücü dozu 1µg/kg) (Maruyama ve diğ., 2002). Yapılan çalışmalarda (McKay, 2002; Maruyama ve diğ., 2002; Vinopal ve Cassida, 1973) ortalama 9-45 gün arasında değişen bir periyotta hayvanların öldüğü ve en yaygın ölüm sebebinin kilo kaybı, yağ doku azalması ve sonunda ölüm ile karakterize olan *wasting sendromu* ile hemoraji ve anemiden kaynaklandığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, hayvanlar üzerinde yapılan akut maruz kalma çalışmaları dioksinlerin, benzer bileşikler içerisinde grubun en zehirli üyesi olduğunu ve birkaç µg/kg dozlarında bile bütün türler için ölüme sebep olduğunu göstermektedir (McKay, 2002; Maruyama ve diğ., 2002; Vinopal ve Cassida, 1973).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin solunum sistemi üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Almanya'daki endüstriyel bir kaza sonrasında dioksine akut ve yoğun bir şekilde maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, maruz kalmadan sonra birkaç gün içinde bronşit, laringitis ve maruz kalmadan sonra 11 ay içinde plöritisi içeren etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (Beukens ve diğ., 1999). Yapılan başka bir çalışmada (Hakk ve diğ., 2001) dioksin ve benzeri bileşiklere uzun süre maruz kalanların bazı akciğer fonksiyonlarında azalmalar görüldüğü ileri sürülmüştür. Seveso kazasından sonra bu bileşiklere maruz kalan işçiler arasında yapılan bir diğer çalışmada (Maruyama ve diğ., 2002) ise erkek ve kadınlarda kronik obstruktif akciğer hastalığından ortaya çıkan ölüm oranlarının önemli derecede arttığı rapor edilmiştir.

Bu bileşiklerin hayvanlarda solunum sistemi üzerine olan etkileri hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Maymunlar üzerine yapılan bazı çalışmalarda (McKay, 2002; Maruyama ve diğ., 2002) dioksinlerin burun kanaması, bronş epitellerinde hiperplazi, metaplazi ve kanamalara sebep olduğu bildirilmiştir. Sprague-Dawley ratlarında yapılan bir diğer çalışmada (Gu ve diğ., 2000) ise fokal alveolar hiperplazi, skuamoz metaplazi ve karsinomaların şekillendiği rapor edilmiştir.

Seveso endüstriyel kazasından sonra 10 yıllık bir periyotta ve ayrıca dioksinlerle kontamine Missouri bölgesinde yaşayan 17 kişi üzerinde yapılan araştırmaların (Maruyama ve diğ., 2002) her ikisinde de dioksin ve benzeri bileşiklerin kalp damar sistemi üzerinde herhangi

bir etkisi bulunamazken, bu bileşiklerin erkeklerin kronik işkemik kalp hastalığından ölümlerinde önemli derecede bir artış olduğu ve kadınlarda ise kronik romatizmal kalp hastalığından ölüm riskinin arttığı da bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Vietnam savaşı sırasında ve birkaç yıl sonrasında dioksinler ve benzeri bileşiklere maruz kalanlar üzerinde yapılan bir araştırmada (Van den Berg ve diğ., 1994) herhangi bir kardiyovasküler hastalığa rastlanılmadığı bildirilmiştir.

Flesch-Janys ve diğ. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada BASF AG'deki kaza sırasında dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalan çalışanlarda kalp ve dolaşım hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin önemli derecede arttığı ileri sürülmüştür. Aynı şekilde fenoksi herbisitler ve klorofenollere maruz kalan kişilerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak meydana gelen ölüm olaylarının arttığı tespit edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Ayrıca, Calvert ve diğ. (1998) tarafından dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalanlarda aritmi, hipertansiyon ve anormal periferik arteriyel kan akışı riskinin yüksek olduğu öne sürülmüştür.

Hayvanların dioksinlere akut, orta süreli ve kronik maruz kalmalarını takiben kalp ağırlığı, fonksiyonları ve kalp atım oranında azalmalar, ayrıca kan basıncının düşmesi ve miyokardiyal peroksidaz aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Dioksinlere maruz kaldıktan sonra ölen maymunlar üzerine yapılan bir çalışmada ise epikardiyum, endokardiyum ve miyokardiyumda kanamalar bulunduğu belirlenmiştir (McKay, 2002). Yapılan çalışmalarda (Hakk ve diğ., 2001; Maruyama ve diğ., 2002) dioksin ve benzeri bileşiklerle kontamine maddeler aracılığıyla maruz kalanlarda ülser oluşumunun önemli derecede arttığı belirlenmesine karşın, Vietnam gazileri üzerinde yapılan bir çalışmada böyle bir etki tespit edilememiştir. Bunun yanında Calvert ve diğ. (1992) tarafından dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalan insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise hem gastrointestinal ülserin hem de gastritisin dioksinle önemli derecede bir ilişkisinin olmadığını ileri sürülmüştür.

Çeşitli hayvan türlerinin üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda (Parzefall, 2002; Wahba ve diğ., 1988) dioksin ve benzeri bileşiklerin mide bağırsak sistemi üzerindeki en önemli etkilerinin *wasting sendromu* ve hipofaji olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Theobald ve diğ. (1991) tarafından ratlar üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada, hem gastrin hem de somatostatin hormonlarının miktarlarında önemli derecede azalma olduğu ve bu etkiye bağlı olarak hayvanlarda hipergastrenemi geliştiğini rapor edilmiştir. Yine hamsterler üzerine yapılan bir diğer çalışmada (Parzefall, 2002) ise kanama, nekroz ve mukozal epitelin hiperplazisi ile karakterize hafif ve şiddetli ileitis oluştuğu belirtilmiştir.

Dioksinlere ve benzeri bileşiklere maruz kalan insanlarda orta ve uzun süreli maruz kalmadan sonra herhangi belirgin bir hematolojik değişiklik bulunmadığı bildirilmesine karşın (Maruyama ve diğ., 2002); Hoffman ve diğ. (1986) tarafından Missouri bölgesinde dioksine

maruz kalan insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (IEE, 2003) toplam beyaz kan hücrelerinde bir artış bulunduğu belirtilmiştir. Weissberg ve Zinkl (1973) tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada eritrosit, hemogloblin ve hematokrit değerlerinde bir artış olduğu buna karşın, trombosit miktarlarında ise azalmaların bulunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, megakaryositler ve kanama süresinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca, hayvanlar üzerine yapılan diğer bazı çalışmalarda (McKay, 2002; Maruyama ve diğ., 2002) ise Rhesus maymunlarında anemi ve kemik iliği hipoplazisi ile ratlarda protrombin miktarında artış ve dalak atrofisi gibi bulgular rapor edilmiştir. Dioksinlerin hayvanlarda sebep olduğu kırmızı ve beyaz kan hücreleri miktarlarındaki bu hematolojik değişiklikler spesifik olmamakla birlikte bu etkilerin hematolojik sistem üzerindeki direkt etkisinden ziyade, onun yaygın sistemik zehirliliğinden ileri geldiği düşünülmektedir (Maruyama ve diğ., 2002; Poiger ve diğ., 1982).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin iskelet ve kas sistemi üzerine olan etkileri hakkında az sayıda bilgi bulunmaktadır. Dioksine maruz kalmış iki kişide yapılan bir çalışmada artralji (eklem ağrısı) ve alt ekstremiteler ile sırt kaslarında ağrı şikayeti olduğu bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Ancak bu vakalarda dioksinlerin herhangi bir rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Dioksinlerin hayvanlarda iskelet kas sistemi üzerine spesifik bir etkisi olduğu bildirilmemiştir. Kociba ve diğ. (1978) tarafından ratlar üzerine yapılan bir çalışmada, iskelet ve kas sistemi üzerinde herhangi bir etki tespit edilmediği bildirilirken, yapılan bir çalışmada (McKay, 2002) orta süreli dioksine maruz kalmış maymunların iskelet kas sisteminde kanamalar olduğu rapor edilmiştir.

Dioksine uzun süre maruz kalan insanlarda karaciğerin doğrudan etkilenmesinden ziyade, kan kolesterol seviyelerinin yükselmesi gibi biyokimyasal değişiklikler ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, hiperlipidemi, hiperfosfolipidemi, diabetes mellitus, düşük glukoz tolerans seviyesi, alfa ve gama globulinlerde artış gibi değişikliklere sebep olduğu da bildirilmiştir. Karaciğere yapılan biyopsilerde, orta derecede steatoz, periportal fibrozis ve aktive olmuş Kupffer hücrelerine rastlanıldığı rapor edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Seveso kazasından sonra yapılan bir çalışmada (Maruyama ve diğ., 2002), yüksek derecede dioksinlere maruz kalan bir grupta GGT ve ALT seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar sonucunda dioksin ve benzeri bileşiklerin karaciğer üzerine birincil derecede etkileri mevcut olduğu görülmektedir. Yapılan histopatolojik incelemelerde karaciğerde; sentrilobular bölgelerdeki hepatositlerde genişleme, hücre dejenerasyonları, nekroz, hafif hidrobik dejenerasyon, hipertrofi, steatoz, spesifik olmayan lezyonlar gözlemlendiği bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Dioksinlere maruz kalmış

hayvanlarda, biyokimyasal olarak hipoglisemi, serum gliserit ve kolesterol seviyeleri, serum ALT, AST düzeyleri ile sitokrom P-450 enzimlerinde artış olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, karaciğer ağırlığında artma, renginde solgunluk ve kıvamında gevreklik olduğu da bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Yapılan çalışmalar böbreklerin insanlar ve hayvanlarda dioksin zehirliliği için hedef organ olmadığını göstermesine karşın hayvanlarda yapılan bazı deneysel çalışmalarda Bowman kapsülünde ve tubullerde genişleme, epiteliyel hiperplazi ve böbrek ağırlığında nisbi bir artış olduğu rapor edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalan insanlarda tiroid fonksiyonları ve glikoz metabolizmasında azalmaların meydana geldiği bildirilmiştir (Schatwitz ve diğ., 1994). Ayrıca, Henriksen ve diğ. (1997) tarafından yapılan bir araştırmada, dioksine maruz kalan insanlarda diabetes mellitus insidensinde artış ve insülin seviyelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir.

Dioksinlere maruz kalan insanlarda en yaygın gözlenen etki kloroaknedir (Birnbaum, 1995; Maruyama ve diğ., 2002). Kloroakne, kistli ve kabarcıklı veya bunlar olmadan deride meydana gelen foliküler hiperkeratoz ile karakterize ve yüksek seviyede dioksine maruz kalmayı takip eden aylar içerisinde gelişen, acı veren akne benzeri bir belirtidir. Birçok birey için, maruz kalmanın devam etmemesi halinde bu belirti kaybolurken, maruz kalmanın devamı durumunda yıllarca sürebilir. Kloroakne, genellikle yüz ve boyunda meydana gelir fakat kolların üstü, sırt, göğüs, karın, bacakların dış kısmı ve genital bölgeye de yayılabilir (Pohjanvirta ve Tuomisto, 1994).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin kloroakne dışında deride hiperpigmentasyon ve hipersirozis olarak bilinen bozukluklara da neden olduğu bildirilmiştir (Birnbaum, 1995; Maruyama ve diğ., 2002). Ayrıca, Suskind ve Hetzberg (1984) tarafından yapılan bir çalışmada, dioksinlere maruz kalanlarda aktinik ve solar elastozis olguları geliştiği rapor edilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda dioksinlerin deri üzerine birçok etkileri olduğu gözlenmektedir. Maymun ve kemiricilerde yapılan çalışmalarda (Maruyama ve diğ., 2002, Vinopal ve Cassida, 1973) insanlardaki kloroakneye benzer deri lezyonları bulunmuş ayrıca bunlardan farklı olarak deri üzerinde şişlikler, göz kapaklarının yangısı, tırnak kaybı ve yüz kıllarında dökülmelere sebep olduğu bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada (WHO, 1998) ise deride kalınlaşma ve dermatitis olduğu rapor edilmiştir.

İnsanların dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalması durumunda vücut ağırlığı ile ilgili nasıl değişimler olduğu konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. Oliver (1975) tarafından insanlar üzerinde yapılan bir araştırmada dioksinlere akut maruz kalmadan sonra geçici bir vücut ağırlığı kaybı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, herbisit üreten bir tesiste çalışan işçiler

arasında yapılan bir araştırmada, şiddetli kloroakne durumu ile birlikte kilo kaybının da olduğu öne sürölmüştür (Maruyama ve diğ., 2002).

Hayvanlarda dioksinlere maruz kalmanın karakteristik bir etkisi *wasting sendromu*'dur ve bu sendrom ölümlerin birincil sebebi olarak gösterilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda (Jonosek ve diğ., 2005; Wahba ve diğ., 1988; Maruyama ve diğ., 2002) Sprague-Dawley ratları, kobaylar, fareler ve hamile tavşanlarda dioksinlere maruz kalmayı müteakip kilo alımında azalma veya kilo kaybı şekillendiği bildirilmiştir.

İnsanlarda dioksinlerin bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu lenfosit popölyasyonları (T hücreleri, B hücreleri gibi), hücre yüzeyi belirleyicileri ve lenfoproliferatif cevaplar üzerindeki potansiyel değişimleri içermektedir. Bu çalışmaların yorumu, bağışıklık fonksiyonlarının ölçümleri ve hastalıklara karşı direnç değişiklikleri ile ilgili bilgilerin eksikliğinden dolayı sınırlı kalmaktadır (Maruyama ve diğ., 2002). Zober ve diğ. (1994) tarafından yapılan bir araştırmada dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmış işçilerin paraziter ve infeksiyöz hastalıklara yakalanma sıklığında önemli bir artış olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kloroakne görölen insanlarda bağışsak infeksiyonlarına ve üst solunum yolu infeksiyonlarına yakalanma riskinin daha fazla olduğu da rapor edilmiştir. Bununla birlikte Almanya'da bir pestisit fabrikasında çalışan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada ise kan dioksin seviyeleri ile infeksiyöz hastalıkların oluşma sıklığı arasında bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Hayvanlarda dioksin ve benzeri bileşiklere akut, orta süreli ve kronik maruz kalmaların hepsinde timus atrofi şekillendiği bildirilmiştir. Oluşan timus atrofi sonucunda T lenfosit seviyeleri azalmakta ve hücresel bağışıklık baskılanmaktadır. Dioksinler aynı zamanda B lenfositlerini de etkileyerek humoral bağışıklığın baskılanmasına neden olmaktadır (Maruyama ve diğ., 2002).

Kronik olarak dioksinlere maruz bırakılmış Rhesus maymunlarında kemik iliği ve lenfoid dokularda dejenerasyon şekillendiği bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Sonuç olarak bağışıklık sistemi dioksin ve benzeri bileşiklerin zehirli etkileri için hedef olan bir sistemdir ve 0.01 µg/kg gibi çok düşük dozlarda bile bütün türlerde bağışıklık sistemi etkilenmektedir. Yeni doğanlar ve genç hayvanların erişkinlere göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu infeksiyöz hastalıklara yakalanma ve ölüm oranlarında da artışlar olduğu rapor edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Dioksinlere maruz kalmış ve şiddetli kloroakne şekillenmiş insanlarda bitkinlik, alt ekstremitelerde zayıflık, kas ağrıları, uykusuzluk, aşırı terleme, iştah kaybı, baş ağrıları, ruhsal ve seksüel bozukluklar olduğu rapor edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Dioksin zehirlenmesi sonucu ölen işçilerden birinde yapılan otopside, periferal nörolardaki Schwann

hücrelerinde hasar oluştuğu bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002). Hayatta kalan işçilerin bir kısmında ise polinöropati ve serebral arterlerin arterosklerozundan dolayı organik bir psikosendromun eşlik ettiği ensefalopati tespit edilmiştir. Yüksek oranda dioksine maruz kalan hastalarda epilepsi, ekstenal ve internal hidrosefalus geliştiği bildirilmiştir. Goldman (1973) Almanya'da endüstriyel bir kaza sonucu dioksinlere maruz kalan işçilerde benzer şekilde periferel nöropati, duyu bozuklukları, ortostatik kollapsa eğilim ve okuma güçlükleri gibi bozukluklar olduğunu rapor etmiştir.

Missouri bölgesinde yaşayan dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmış insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada alt ekstremitelerde anormal ağrı hisleri ve anormal reflekslerin oluştuğu bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Singer ve diğ. (1982) tarafından yapılan bir çalışmada motor sinirlerde iletimin önemli derecede azaldığını rapor edilmiştir. Vietnam gazileri üzerinde yapılan bir diğer çalışmada (Van den Berg ve diğ., 1994) depresyon, hipokondirika, histeri ve şizofren olgularının varlığı tespit edilmiştir.

İnsanlar üzerine yapılan çalışmalar sonucunda dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalan bireylerde hem merkezi hem de periferel sinir sistemi etkilendiği gözlenmiştir. Ancak bazı vakalarda maruz kalmadan kısa bir süre sonra bu etkiler oluşurken bazı vakalarda birkaç yıl sonra gecikmiş olarak çıkmaktadır.

Hayvanlarda dioksin ve benzeri bileşiklerin nörolojik etkileri üzerine sınırlı bilgi elde edilmiştir. Seefeld ve diğ. (1984) tarafından Spargue-Dawley ratları üzerinde yapılan bir çalışmada, dioksin uygulamasından sonra motor aktivitelerde azalmalar olduğunu rapor edilmiştir. Ayrıca, dioksinlere maruz kalmayı müteakip ratların ve farelerin beyin, spinal kord ve siyatik sinirlerinde herhangi bir histolojik değişiklik olmadığı da bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin insanlarda üreme sistemi üzerine zehirli etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Vietnam gazilerinde yapılan bir çalışmada (Maruyama ve diğ., 2002), testis ebatların küçüldüğü öne sürülmesine karşın, yapılan bir diğer çalışmada testis ebatlarında önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Schatwitz ve diğ., 1994). Wolfe ve diğ. (1985) tarafından yapılan bir çalışmada, sperm miktarları ile anormal sperm yüzdeleri, testosteron seviyeleri, folikül stimulan hormon seviyeleri (FSH), lüteinizan hormon seviyeleri (LH), testis anomalileri ve sperm miktarlarında kalıcı bir değişikliğin olmadığı rapor edilmesine karşın dioksin benzeri bileşik üreten bir tesiste çalışan işçiler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada FSH ve LH seviyeleri ile serum dioksin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki; total testosteron seviyeleri arasında ise zıt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Yapılan bir araştırmada (Svenson ve diğ., 1980) İsvet'te bir herbisit fabrikasının yakınında yaşayan kadınlarda spontan abortusların görülme sıklığında artışlar olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca İtalya'da Seveso kazasından sonra erkek doğurma oranların kadın doğurma oranlarında daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Hayvanlarda dioksin ve benzeri bileşiklerin; fertilitte azalması, pre- ve post-implantasyon kayıpları, gonad ağırlıklarında ve androjen seviyelerinde azalma, östrus siklusunun engellenmesi, ovülasyon ve spermatogeneziste azalma, endometriyozis (Fernandez-Salguero ve diğ., 1996) gibi birçok üreme sistemi bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (Riddick ve diğ., 2004; Maruyama ve diğ., 2002). McNulty (1984) tarafından maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, dioksinlerin yavru atma oranlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Moore ve diğ. (1985) tarafından erkek Sprague-Dawley ratları üzerinde yapılan bir çalışmada seminal bez ağırlığı ile androjen seviyelerinde önemli derecede azalma olduğu rapor edilmiştir. Erkek ratlarda sperm granuloma oluşumlu epididimis yangısı; serum testosteron, dihidrotestosteron seviyeleri ve erkek üreme organları ağırlıklarında azalma olduğu da bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

İnsanlarda dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmadan sonra gelişimle ilgili etkileri üzerine birçok bölgede araştırmalar yapılmış ise de bu konudaki bilgiler, örneklerin azlığı ve doğum kusurları ile ilgili güvenilir bilgilerin yetersizliği nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır.

İtalya'daki Seveso'da meydana gelen endüstriyel kazadan sonra dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmış insanlarda yapılan bir çalışmada, kazadan önceki seviyelerle mukayeseli olarak doğum kusurlarının arttığı bildirilmesine karşın (Mofenson ve diğ., 1985); bir klorofenol üretim tesisinde çalışan işçilerin çocuklarında doğum ölümleri, doğum kusurları ve konjenital malformasyonların oranında önemli bir artış olmadığı bildirilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Vietnam gazileri üzerinde yapılan çalışmada spina bifida, yarık dudak ve dermoid kistler, merkezi sinir sistemi tümörleri, hepatoblastomaları içine alan konjenital tümörler gibi çeşitli doğum kusurlarının daha yüksek oranda oluşabileceği ne srlmştr (Maruyama ve diğ., 2002). Wolfe ve diğ. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada sinir sistemi kusurlarında bir artış olduğu; ayrıca doğum lekeleri ve doğmasal sarılık gibi bazı hafif kusurların ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Hayvanlarda akut olarak dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmayı takiben çok sayıda gelişimle ilgili etkiler gözlenmiştir. Hayvanların yavrularında grlen bu etkiler; yarık damak ve böbrek anomalileri gibi çeşitli yapısal kusurlar ile bağışıklık sistemi hasarı, üreme sistemi gelişme bozuklukları, büyüme geriliği ve ölüm oranlarının artması gibi fonksiyonel

değişiklikleri kapsamaktadır. Hayvanlar üzerine yapılan deneysel çalışmalarda gözlenen başlıca böbrek anomalisi hidronefroz; immun sistemle ilgili başlıca etki ise timus atrofi ve bağışıklık sistemi baskılanmasıdır (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; IARC, 1997).

Dioksinlerin üreme sistemi üzerine başlıca etkileri; dış genital organ kusurları (yarılma, hipospadias, vaginal dış), vaginal açılmanın gecikmesi, ovaryum foliküllerinin sayısında azalma ve fertilité azalması olarak bildirilmiştir (Ellenhorn ve Barceloux, 1988). Erkek hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda (Papadopoulos ve diğ., 2003; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Maruyama ve diğ., 2002) gözlenen en önemli değişiklikler testislerin inmemesi, preputial ayrılmanın gecikmesi, ventral prostat ağırlığında azalma olarak bildirilmiştir. Ayrıca günlük sperm üretiminde, cauda epidimisteki olgun sperm stoğunda ve ejakulasyon sperm miktarlarında önemli derecede azalmalara sebep olduğu da rapor edilmiştir.

Dioksin ve benzeri bileşiklere maruz bırakılan Wistar rat yavrularında yapılan bir çalışmada (IARC, 1997) bağırsak kanamaları, derialtı ödemler ve beyin kanamaları geliştiği bildirilmiştir. Holtzman ratları üzerinde yapılan bir diğer çalışmada da doğum ağırlığında azalmalar ve ölü doğum oranlarında artış olduğu bildirilmiştir (Papadopoulos ve diğ., 2003).

Dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalan insanlarda oluşan genotoksik etkiler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Seveso kazasından sonra dioksinlere maruz kalmış kadınlarda düşük yapma sonucunda elde edilen fetusa ait dokularda kromozal sapmalı hücreler ve bunların insidensinde önemli bir artış gözleendiği bildirilmiştir (Mimura ve diğ., 1997). Hayvanlarda dioksin ve benzeri bileşiklerin herhangi bir genotoksik etkisi bildirilmemiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Uluslararası Çevre Koruma Ajansı (EPA)'nın 1988'deki dioksin ve benzeri bileşiklerin kanserojenliğine bağlı insan veri tabanını oluşturmasından bu yana birçok yeni ölüm oranı çalışmaları tamamlanmıştır (Fingerhut ve diğ., 1991; Manz ve diğ., 1991; Zober ve diğ., 1990; Saracci ve diğ., 1991). Ayrıca bu çalışmaların yanı sıra sayısız mortalite, mesleki maruz kalma ve vaka kontrol çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Özellikle vaka kontrol çalışmaları bölgesel özel kanser yerlerinin tayin edilmesinde belirleyici olmaktadır. Yapılan birçok vaka kontrol çalışması sonucunda, dioksin ve benzeri bileşiklerin yumuşak doku sarkoması, malignant lenfoma, non-Hodgkin's lenfoma, akciğer, solunum yolu, sindirim sistemi daha yüksek oranlarda sebep olduğu bildirilmiştir (Tyskling ve diğ., 1993; Oberg ve diğ., 1992; Hahn, 2002; Pollenz, 2002; Piper ve diğ., 1973).

Bütün potansiyel yıpratıcı etkiler ortadan kaldırıldığında ve diğer kanserojenlerle de tesadüfen maruz kalma mümkün olduğundan dolayı bu çalışmaları yorumlamada bir belirsizlik olduğu halde bütün çalışmalar dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalma ile kanser ölümlerindeki artış arasında önemli bir bağ olduğunu göstermektedir (Maruyama ve diğ., 2002).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veri tabanları tartışmalar yaratsa da, bu kanıtlar, laboratuvar verilerini destekleyerek dioksinlerin kanser ölümlerini çeşitli şekillerde artırdığını göstermektedir. Hiçbir çalışmada bütün engeller bertaraf edilemediği halde mesleki maruz kalmaların bilinen kaynağa uzaklığı ve yakınlığı bazı bilgiler ile birleştirilerek dioksine maruz kalma ile insan vücudunun kabul edebileceği değer ve kanser arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir. Bu veriler, tek başına dioksine maruz kalmanın kanserojen etkiye katkıda bulunan bir rol oynadığını göstermekle birlikte, dioksine maruz kalma ile kanser artışları arasında kesin bir ilişkinin varlığında onaylamaktadır. Bu nedenle insanda kanser tehlikesinin değerlendirilmesi, bütün var olan hayvanların değerlendirilmesi ve maruz kalmış insan topluluklarından elde edilen verileri kapsamak zorundadır.

Epidemiyoloji verilerinin analizi, dioksine daha yüksek derecede maruz kalmış olan yetişkin erkekler üzerinde yapılan çalışmaların dioksin benzeri bileşiklerin potansiyel multisid kanserojenler olarak kabul edilmesi yönünde bir görüşü ortaya çıkarmıştır. Dioksin benzeri bileşiklere maruz kalmış kadınlar ve çocuklarla ilgili daha az sayıda veri vardır. Bu konuda bir belirsizlik olsa da kanser bulguları ile laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar genellikle tutarlıdır. Dioksin ve benzeri bileşiklerin kanser yapıcı etkileri üzerine yapılan bir çalışmada Kogevinas ve diğ. (1997) dioksinlerin erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da kanser oluşma riskini önemli derecede artırdığını rapor etmişlerdir.

Dioksin ve benzeri bileşiklerin hayvanlarda kanser yapıcı etkileri üzerine de birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin; erkek Osborne-mendel ratlarının 0.0071 µg/kg/gün 2,3,7,8-TCDD'ye kronik maruz kalması sonucu tiroid foliküler hücre adenoması insidensinde; dişi ratlarda ise 0.071 µg/kg/gün dozlarında karaciğerde neoplastik nodüllerin ve hepatoselüler karsinomanın insidensinde önemli derecede bir artışa sebep olduğu rapor edilmiştir (Maruyama ve diğ., 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin kanserojenliği hakkında hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kapsamlı veri tabanları da 2,3,7,8 TCDD'nin kanserojen olduğuna dair yeterince kanıt sunmaktadır. Bütün bu deliller, TCDD'nin uygulandığı alanlardan daha uzak alanlarda tümör etkisini arttırarak ve izin verilen maksimum dozun çok altında çok aşamalı kanserojen olduğu sonucuna işaret etmektedir. TCDD aynı zamanda dioksinlerin öldürücü etkilerine karşı nispeten dayanıklı olan hamsterler üzerinde de kanserojen etki göstermiştir. Diğer dioksin benzeri bileşiklerin kanserojenliğini kanıtlamak için yapılan araştırmalar da bu bileşiklerin birikim ve toksisite niteliklerinin dioksinler ile benzer olduğunu ve dolayısıyla aynı şekilde kanserojen oldukları belirtilmektedir (Maruyama ve diğ., 2002).

Dioksinlerin uzun süreli kanser biyo-çözümlemelerinde tam bir kanserojen olduğunun ispatına ek olarak, birçok dioksin benzeri PCDD'lerin ve PCDF'lerin de, birçok PCB'ler gibi,

kemirgenlerin karaciğer ve derilerinde iki aşamalı (başlangıç-ilerleme) tümör ilerletici olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan bir çalışmada (Yoshida ve Ogawa, 2000), dioksinlerin düşük konsantrasyonlarında, canlı insan hücresi kültüründe neoplastik taşınım özelliğine sahip olduğu kanıtlanmıştır. Dioksin ve benzer bileşiklerin genotoksik olarak kabul edilmediği dönemlerde, yapılan deneysel veriler ve modellemeler, bu bileşiklere dolaylı olarak maruz kalmış hücrelerde geri dönüşümü olmayan genetik değişiklikler üretme konusunda faal olabileceği sonucunu ileri sürmektedir. Bütün bu veriler dioksin ve benzeri bileşiklerin en az birkaç durum altında insan üzerinde muhtemelen kanserojen olduğuna dair var olan kanıtları doğrulamaktadır (Maruyama ve diğ., 2002).

Özetle, dioksin ve benzeri bileşiklere maruz kalmış insan toplulukları üzerinde yapılan çalışmalarda oluşan veriler, hayvanlarda yapılan ve epidemiyolojik çalışmalarla birlikte, bu bileşiklerin insan üzerinde kanserojen etkilerinin olduğu yönündeki kanıtı güçlendirmiştir (Maruyama ve diğ., 2002) ve bu verilere dayanarak Dioksin ve benzeri bileşikler Uluslararası Kanser Araştırması Ajansı tarafından insanlarda kansere neden olduğu ispatlanmış maddeler listesinin en tehlikelilerinin oluşturduğu 1. grubuna dahil edilmiştir (Safe, 1994).

Balıklarda dioksin miktarı araştırmaları oldukça yeni olup, sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar genellikle salmonlar, ringa ve yılan balığı üzerinde yoğunlaşmıştır (URL 1).

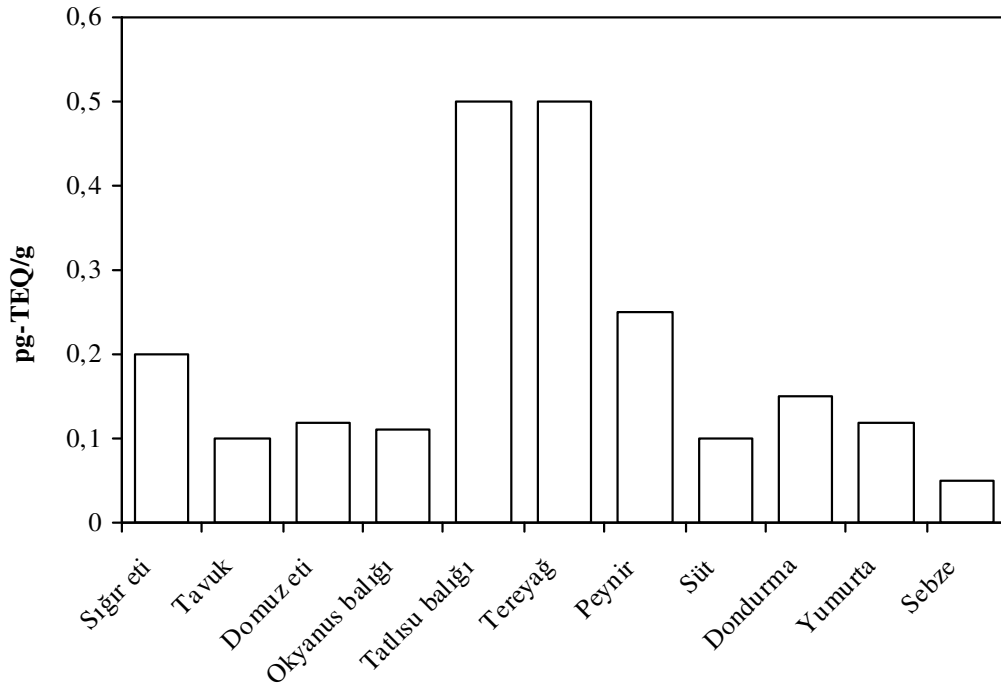
Balıklarda belirlenen dioksin miktarlarının balığın yakalandığı bölgeye göre oldukça farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca aynı bölgeden elde edilen balıklarda balığın yaşına ve mevsime göre de dioksin miktarının değişken olduğu bulunmuştur. Özellikle yağ oranı yüksek ve daha yaşlı olan balıklarda dioksin miktarı da yüksek bulunmuştur (Bignert ve diğ., 1994).

Baltık Denizi ve civarında yakalanan bazı balık türlerinin kas dokusunda belirlenen dioksin düzeyleri Tablo 2. 1'de verilmiştir. Özellikle yağlı balıklarda belirlenen dioksin miktarı Avrupa Birliği Standardı olarak kabul edilen (4 pg-TEQ/g) değerinde oldukça üzerinde bulunmuştur (Tablo 2. 1).

Tablo 2.1. Baltık Denizi ve civarında yakalanan bazı balık türlerinin kas dokusunda belirlenen dioksin düzeyleri (URL 1).

Balık	Cinsiyet	Yaş	Ortalama ağırlık (g)	Yağ oranı (%)	Dioksin miktarı (pg-TEQ/g)
Salmon	Erkek	1	3855	8.7	3.2
Salmon	Dişi	1	4367	8.7	2.6
Salmon	Dişi	1	3950	9.9	3.1
Salmon	-	-	5572	11.5	0.64
Ringa	Erkek	4-6	39.6	9.4	6.8
Ringa	Dişi	4-6	39.7	7.9	4.6
Ringa	Erkek	7-9	114.4	11.3	6.7
Ringa	Dişi	7-9	85.9	10.5	5.3
Ringa	Erkek	4-6	32.4	9.4	4.7
Ringa	Dişi	4-6	33.3	8.5	4.5
Ringa	Erkek	7-9	111.3	13.7	9.9
Ringa	Dişi	7-9	118.8	15.8	10
Ringa	Erkek	12-13	234.2	11.4	11
Ringa	Dişi	12-13	174.7	11.0	7.2
Ringa	Erkek	4-6	41.3	4.2	1.7
Ringa	Dişi	4-6	40.7	5.6	1.9
Ringa	Erkek	7-9	89.15	6.8	2.9
Ringa	Dişi	7-9	97.7	6.1	2.6
Ringa	Erkek	3-4	52.6	7.0	0.95
Ringa	Dişi	3-4	62.5	8.2	0.99
Yılan balığı	Dişi	-	391	19.2	0.64
Yılan balığı	Dişi	-	369	17.3	0.74
Yılan balığı	Dişi	-	339	13.9	0.67
Yılan balığı	Dişi	-	360	14.6	0.70

Bazı gıda maddelerinde belirlenen dioksin düzeyi Şekil 2.1’de verilmiştir. Buna göre tatlısu balıklarında, deniz balıklarına göre dioksin birikim düzeyinin daha yüksek olduğu görülmektedir (URL 3).



Şekil 2.1. Bazı besin maddelerinde belirlenen dioksin düzeyleri (URL 3).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada toplam 10 adet dikenli yılan balığı, *Mastecembalus mastecembalus* (Banks and Solander, 1794) incelenmiştir. Balık örnekleri 2007-2008 yılları arasında farklı zamanlarda ve Fırat nehir sisteminin farklı bölgelerinden elde edilmiştir. Balıkların boy ve ağırlıkları belirlendikten sonra yaş belirlenmesi için omur, dioksin miktarının belirlenmesi için ise 5g kas örneği alındı. Analize kadar kas numuneleri -20 °C de derin dondurucuda muhafaza edildi. Yaş tespiti omurlardan Eroğlu (2004)'na göre yapıldı.

Analiz için alınan kas örnekleri derin dondurucudan çıkartıldı. Çözünmesi için oda sıcaklığında bekletildi. Örnekler homojenize edildikten sonra, üzerlerine geri kazanım çalışmaları için kullanılan standarttan (4ng/ml'lik solusyondan 100µl) katılarak karıştırıldı. Bu son numune soksalet cihazına yerleştirilerek metilen klorür ve hexan kullanılarak (metilen klorür:hexan) ekstrakte edildi (US EPA 1613 ve Method 8290). Ekstrakt evapore edildikten sonra elde edilen lipid numunesi tartıldı. Bunun 1 gramı tartılıp alınarak, dioksin temizleme kolonlarına (30x1.5cm ölçülerindeki cam kolon içerisine bir miktar cam yünü, üzerine 1gr silika jel+ 2gr NaOH ile doyurulmuş silika jel+ 4gr sülfürik asit ile doyurulmuş silika jel+2gr silika jel konulduktan sonra hazırlanan kolonun 20ml toluen ile yıkanmasıyla hazırlandı) döküldü ve üzerlerine 3 ml toluen eklenerek bir süre beklenildikten sonra elde edilen süzüntü evapore edilerek 1 mililitresi GC-MS analizi için kullanıldı. 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD), 1,2,3,7,8- Pentaklorodibenzo-p-dioksin (PeCDD), 3,3',4,4'-Tetraklorobifenil (TCB), 2,3,7,8- Tetraklorodibenzofuran (TCDF), 1,2,3,7,8- Pentaklorodibenzofuran (PCDF), 2,3,3',4,4',5,5'- Heptaklorobifenil (HpCB), 1,2,3,4,7,8- Hekzaklorodibenzo-p-dioksin (HxCDD) ve Oktaklorodibenzo-p-dioksin (OCDD) bileşikleri; Shimadzu QP-20 marka Gaz kromatografiye bağlı Mass spektrometre cihazında (70 eV ve R=2M FWHM resolution), sim modunda ve DB5 MS kapiller kolonu (60m x 0.32mm ID, 0.25 um film thickness) yardımıyla US EPA 1613 ve 8290 metoduna göre ölçüldü.

Verilerin değerlendirilmesinde ve grafiklerin çiziminde Microsoft Excel 2003, istatistiksel değerlendirmelerde ise SPSS 12.0 paket programları kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada incelenen 10 adet dikenli yılan balığına ait bazı biyolojik karakterlerle kas dokudaki dioksin düzeyleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Balık örneklerinin ağırlıkları 83-308,5 g, uzunlukları 317-495 mm, yaşları ise 2-4 arasında bulunmuştur. Örneklerin 6 adedi erkek, 4 adedi ise dişi olarak tesbit edilmiştir.

Tablo 4.1. İncelenen dikenli yılan balığı örneklerinin ağırlık, total uzunluk, yaş ve eşey dağılımlarıyla dioksin düzeyleri. Ort., ortalama; SS, standart sapma; SH, standart hata.

Balık No	Balık Ağırlığı, g	Total Uzunluk, mm	Yaş	Eşey	Dioksin, pg-TEQ/g yağ	Dioksin, pg-TEQ/100g kas
1	88	323	2	D	39,35	196,76
2	247	454	3	E	14,24	71,19
3	310	492	4	E	13,69	68,46
4	192,4	438	3	E	8,04	40,18
5	300,6	494	4	E	10,07	50,37
6	83	317	2	D	41,63	208,17
7	260	470	3	D	8,29	41,47
8	198,3	434	3	E	8,41	42,04
9	308,5	495	4	E	12,85	64,24
10	113,7	357	2	D	27,53	137,67
Ort.	210,15	427,4	3		18,41	92,06
SS	89,76	69,84	0,82		12,96	64,79
SH	28,38	22,09	0,26		4,10	20,49

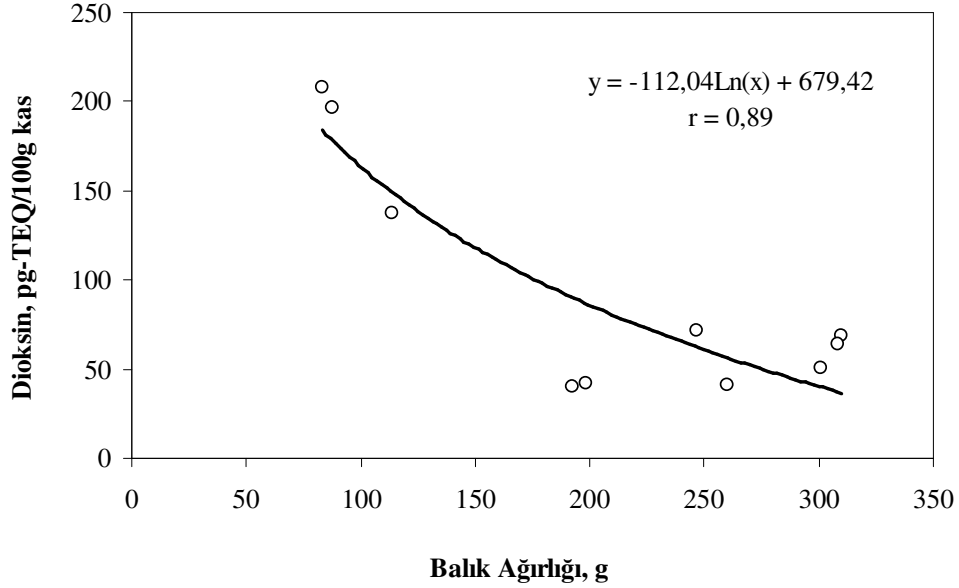
İncelenen dikenli yılan balığı örneklerinde belirlenen dioksinli bileşiklerle, 1 g balık yağındaki ve 100 g kastaki toksik equivalent (TEQ) değerleri Tablo 4.2’te verilmiştir. Tablo 4.2’ye göre 1, 6 ve 10 nolu balıkların TEQ değerleri diğerlerine göre daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (*P<0,05; ANOVA).

Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık ağırlığı ilişkisi Şekil 4.1’de verilmiştir. Bu negatif yönde logaritmik ve oldukça kuvvetli (r=0,89) bir ilişkidir. Diğer bir ifadeyle ağırlığı düşük olan genç bireylerin kas

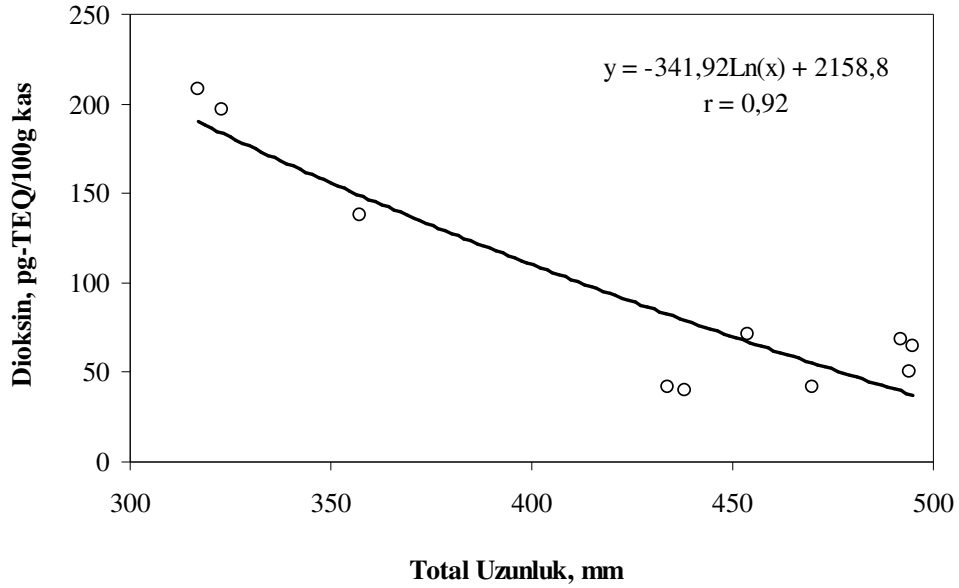
dokusunda dioksinli bileşiklerin birikiminin ağırlığı fazla olan yaşlı bireylere göre daha yüksek olduğu söylenebilir.

Tablo 4.2. İncelenen dikenli yılan balığı örneklerinde belirlenen dioksinli bileşiklerle, 1 g balık yağındaki ve 100 g kastaki toksik equivalent (TEQ) değerleri. -, ölçülemedi.

Balık No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dioksinli Bileşikler										
TCDD	31,00	9,20	1,10	2,00	5,30	32,00	2,50	1,60	8,00	23,00
PeCDD	2,00	0,70	8,30	0,90	1,30	6,30	2,00	2,80	0,80	0,92
HxCDD	0,74	0,34		0,78	0,48	-	-	0,26	0,53	-
TCDF	0,33	0,24	0,05	0,09	0,01	0,10	0,05	0,08	0,08	0,19
PeCDF	3,30	1,90	1,75	1,95	2,00	-	1,60	1,75	1,45	2,55
OCDD	0,48	0,39	0,57	0,46	0,62	0,77	0,47	0,51	0,45	0,57
OCDF	1,20	1,22	1,74	1,67	-	2,16	1,43	1,19	1,33	-
TCB	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,04	0,00
HpCB	0,30	0,25	0,18	0,19	0,36	0,30	0,25	0,22	0,18	0,30
pg-TEQ/g yağ	39,35*	14,24	13,69	8,04	10,07	41,63*	8,30	8,41	12,85	27,53*
pg-TEQ/100g kas	196,76*	71,19	68,46	40,18	50,37	208,17*	41,48	42,04	64,25	137,67*



Şekil 4.1. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarı balık ağırlığı ilişkisi.

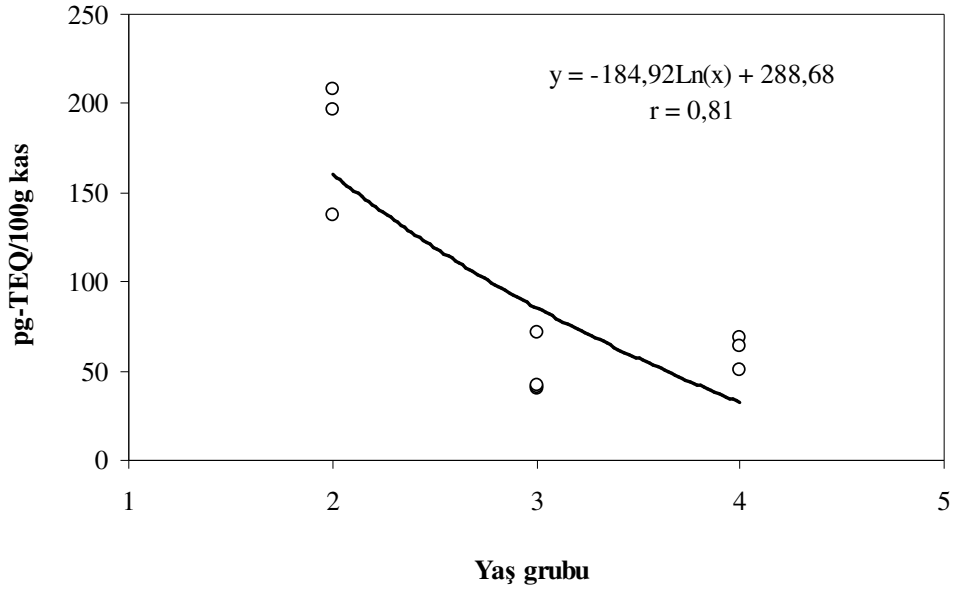


Şekil 4.2. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık uzunluğu ilişkisi.

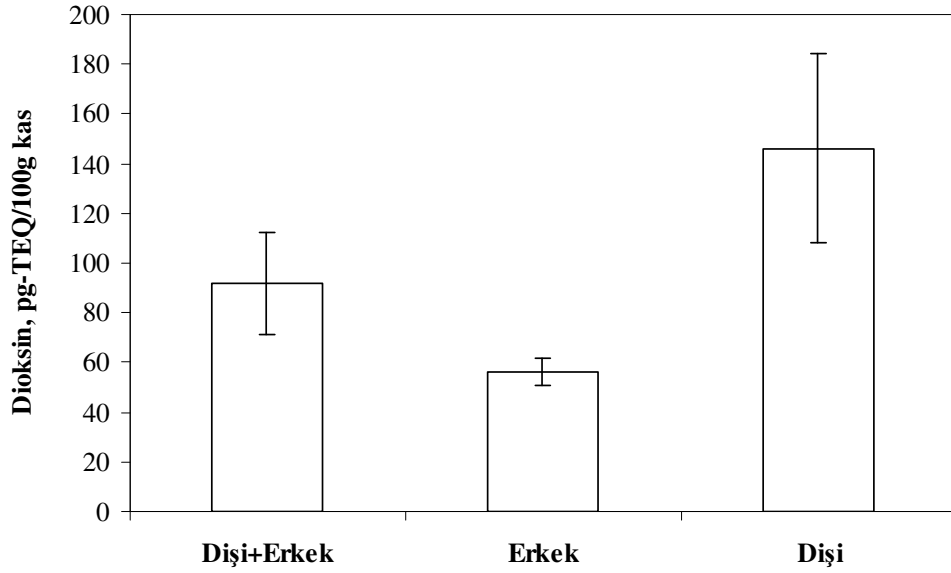
Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık uzunluğu ilişkisi Şekil 4.2’de verilmiştir. Bu ilişki, negatif yönde logaritmik ve oldukça kuvvetli ($r=0,92$) bulunmuştur. Balığın total uzunluğu artışına bağlı olarak dioksinli bileşiklerin kas dokudaki miktarının azaldığı görülmektedir.

Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarıyla balık yaşı ilişkisi Şekil 4.3’de verilmiştir. İlişki negatif yönde logaritmik ve oldukça kuvvetli ($r=0,81$) bulunmuştur. Bu durum genç balıklarda dioksin düzeyinin yaşlılara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir..

Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarının tüm bireyler, erkek bireyler ve dişi bireylere göre dağılımı Şekil 4.4’te verilmiştir. Kas dokudaki dioksin düzeyinin dişi bireylerde erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca eşeye bağlı belirlenen bu farklılığın istatistiksel olarak da önemli olduğu ortaya konmuştur ($P<0,05$).



Şekil 4.3. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarı balık yaşı ilişkisi.



Şekil 4.4. Dikenli yılan balığının kas dokusunda belirlenen dioksin miktarının tüm bireyler (n=10), erkek bireyler (n=6) ve dişi bireylere (n=4) göre dağılımı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1990 da yaptığı bir toplantıda 2,3,7,8-TCDD için tolere edilebilir günlük alım miktarı (TDI) 10 pg/kg olarak belirlenmiştir. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada; bu bileşiklerin uzun süreli alınmalarına bağlı olarak vücutta biriktiği ve belli bir süre sonra zehirli belirtilere yol açtığı belirlenmiştir. Bunun üzerine WHO, Mayıs 1998 de İsviçre'nin Cenova kentinde yaptığı bir toplantıda dioksin ve benzeri bileşiklerinin tolere edilebilir günlük alım miktarını (TDI) 1-4 pg-TEQ/kg olarak yeniden belirlemiştir. Aynı raporda bu miktar gelişmiş ülkelerde 2-6 pg-TEQ/kg olarak kabul edilmesine rağmen gelecekte sebep olunacak sağlık riskleri göz önünde bulundurularak bu oranının 1 pg-TEQ/kg'nın altına çekilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu standartlara göre 60 kg ağırlığındaki bir kişi için dioksin ve benzeri bileşiklerinin tolere edilebilir günlük alım miktarını (TDI) 60-240 pg-TEQ olarak görülmektedir. Bu çalışmada incelenen dikenli yılan balığında dioksinli bileşikler miktarı ortalama 92,06 pg-TEQ/100g kas olarak tespit edilmiştir. Bu değer yaklaşık 90 kg ağırlığındaki bir insan için TDI değerinin alt sınırına eş değerdir. Ayrıca bir kişinin günlük diyetinde çok çeşitli besin maddeleri yer almakta ve hepsinden de belli ölçülerde dioksin kalıntısı alınabilmektedir. Bu nedenle incelenen balık türü dioksikli bileşikler açısından oldukça risklidir.

Yapılan çalışmalarda (URL 1) yılan balığı için dioksinli bileşikler kalıntı düzeyi 0,64-0,99 pg-TEQ/g yağ olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada incelenen dikenli yılan balığı için bu değer 18,41 pg-TEQ/g yağ olarak bulunmuştur. Bu farklılığın nedenleri arasında tür farklılığı ve türün biyolojisi en önemli nedenler olabilir. Tatlısu balıklarının deniz balıklarına göre dioksinli bileşiklere maruz kalma ihtimali çok daha fazladır. Yapılan bir çalışmada dioksinli bileşikler kalıntısı açısından tatlısu balıklarındaki birikimin okyanus balıklarına göre 5 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (URL 3).

Balıklarda dioksin miktarı araştırmaları oldukça yeni olup, sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar genellikle salmonlar, ringa ve yılan balığı üzerinde yoğunlaşmıştır (URL 1). Balıklarda belirlenen dioksin miktarlarının balığın yakalandığı bölgeye göre oldukça farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca aynı bölgeden elde edilen balıklarda balığın yaşına ve mevsime göre de dioksin miktarının değişken olduğu bulunmuştur. Özellikle yağ oranı yüksek olan balıklarda dioksin miktarı da yüksek bulunmuştur (Bignert ve diğ., 1994).

Dioksinlerin hidrofobik ve lipofilik bir madde olmalarından dolayı, sucul ortamlara karıştıkları zaman hemen su canlılarının vücutlarında özellikle de yağ dokuda biriktiği belirtilmektedir (URL 3). Dioksin genellikle balıklarda yağ tabakasında birikim gösterdiğinden, özellikle yağlı balıklar önemli risk oluşturmaktadır. Bu riski en aza indirmek için yağlı

balıkların ızgara yapılarak pişirilmesi ve yağların mümkün olduğunca balıktan uzaklaştırılması önerilmektedir. Ayrıca pişirilecek balığın derisinin ve deri altı yağlarının pişirmeden önce temizlenmesi önerilmektedir (URL 2, EPA, 1999).

Sonuç olarak, insan sağlığı için önemli risk oluşturan dioksinlerin vücudumuza alınımını en az indirmek için, riskli gıda maddelerinden kaçınmalıyız veya yağlı kısımlarını temizledikten sonra tüketmeliyiz. Özellikle yağ oranı yüksek olan balıkları tüketirken uygun bir pişirme yöntemi uygulamalıyız. Bu tip balıkları ızgara yaparak tüketirsek en azından yağda depolanan dioksinleri önemli ölçüde uzaklaştırmış oluruz. Bu çalışmamızda araştırılan dikenli yılan balığı da vücut yağ oranı yüksek bir balık olduğunda, dioksinler açısından önemli risk oluşturmaktadır. Bu nedenle bu balık türünü seven ve tüketen kişilere önerimiz, balığı ızgara yöntemiyle pişirmeleridir.

KAYNAKLAR:

- Bagchi, M. and Stohs, S.J.,1993. In vitro induction of reactive oxygen species by 2,3,7,8-TCDD, endrin and lindane in rat peritoneal macrophages and hepatic mitochondria and microsomes. *Free Radic. Biol. Med.* 14, 11-18.
- Beukens, A., Huang, H. and Stieglitz, L., 1999. Dioxins from the sintering process. 1. particle characterisation and SEM/ wet analysis of samples. *Organohalogen Comp.* 41, 109-112.
- Bignert, A., Olsson, M., de Wit, C., Litzén, K., Rappe, C. and Reutergårdh, L., 1994. Biological variation – An important factor to consider in ecotoxicological studies based on environmental samples. *Fresenius J. Anal. Chem.* 348:76
- Birnbaum, L.S., 1995. Development effects of dioxins. *Environ. Health Perspect.* 103, 89-94.
- Calvert GM, Hornung RW, Sweeney MH. 1992. Hepatic and gastrointestinal effects in an occupational cohort exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Am Med Assoc* 267:2209-2214.
- Calvert GM, Wall DK, Sweeney MH. 1998. Evaluation of cardiovascular outcomes among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect* 106 (Suppl 2):635-643.
- Cialino, H.P., Daschner, P.J., Wang, T.T.Y. and Yeh, G.C.,1998. Effect of curcumin the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 Human breast carcinoma cells. *Biochemical Pharmacology.* 56, 197-206.

- EAJ (Environment Agency Japan). Report on Tolerable daily intake (TDI) of dioxins and related compounds. June 1999
- Ellenhorn, M. J. and Barceloux, D.G., 1988. Chlorophenoxy compounds and dioxin, In: Medical Toxicology., 1093-1095, Newyork, Elsevier Science publishing company, inc.
- Emond. C., Birnbaum, L.S. and De Vito, M.J., 2004. Physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposures to TCDD in rat. Toxicological Sciences. 80, 115-133.
- EPA (Environmental Protection Agency), (1985). Health Assessment Document for Polychlorinated Dibenzo-p-dioxin.(U.S.) EPA, Cincinnati, OH, PB86-122546.
- EPA (Environmental Protection Agency), (1999). Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Related Compounds Update: Impact on Fish Advisories, Washington, DC. EPA-823-F-99-015.
- Eroğlu, M., 2004. Karakaya Baray Gölü'nde yaşayan *Mastacembalus simack* (Walbaum, 1792)'ın üreme biyolojisi. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 47s.
- Fernandez-Salguero, P.M., Hilbert, D.M., Rudikoff, S., Ward, J.M., Gonzales, F.J. (1996). Aryl-hydrocarbon receptor deficient mice are resistant to 2,3,7,8-TCDD- induced toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 140, 173-179.
- Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA. 1991. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. N Engl J Med 324:212-218.
- Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P. 1995. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. Am J Epidemiol 142:1165-1175.
- Flesch-Janys D, Steindorf K, Gurn P. 1998. Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort. Environ Health Perspect 106(Suppl2):655-662.
- Fries G.F., Paustenbach D.J., Luksemburg W.J. (2002). Complete mass balance of dietary polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in dairy cattle and characterization of the apparent synthesis of hepta- and octachlorodioxins. J Agric Food Chem. 50(15):4226-4231.
- Furst, P., Kruger, C., Meemken, H.A., Groebel, W. (1989) PCDD and PCDF levels in human milk dependence on the period of lactation. Chemosphere. 18, 439-444.
- Geyer, H.J., Schramm K.W., Feicht E.A., Behechti A., Steinberg C., Bruggemann R., Poiger H., Henkelmann B., Kettrup A. (2002). Half-lives of tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and

- octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans--a critical review. *Chemosphere*.;48(6):631-644.
- Goldman PJ. 1973. [Severest acute chloracne. A mass poisoning by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.] *Hautarzt* 24:149-152. (German)
- Gu, Y.Z., Hogenesch, J.B., Bradfield, C.A. (2000). The PAS superfamily: sensors of enviromental and developmental signals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 519-561.
- Hahn, M.E. (2002). Aryl Hidrocarbon receptors: diversty and evaluation. *Chem. Biol. Interact.* 141, 131-160.
- Hakk, H., Larsen, G., Feil V. (2001). Tissue distribution, excretion, and metabolism of 1,2,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Chemosphere.* 42(8), 975-983.
- Hankinson, O. (1995). The aryll hydrocarbon receptor complex. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 35, 307-340.
- Hebert, C.D., Birnbaum, L.S. (1987) The influence of aging on intestinal absorption of TCDD in rats. *Toxicol. lett.* 37, 47-55
- Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE. 1997. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of operation ranch hand. *Epidemiology* 8:252-258.
- Hoffman R, Stehr-Green PA, Webb KB. 1986. Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *JAMA* 255 (15):2031-2038.
- Huff, J., Lucier, G., Tristcher, A. (1994). Carcinogenicity of TCDD: experimental, mechanistic and epidemiologic evidence. *Ann. Rev. of Phamacol. Toxicol.* 34, 343-372.
- IARC. (1997). IARC Working Group on the evaluation carcinogenic risks to humans: Polychlorinated dibenzo-para- dioxins an dibenzofurans. Lyon, France, 4-11 February 1997 vol. 69. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.
- IEE (2003). Dioxins FactSheet Published by The Institution of Electirical Engineers Savoy Place (IEE). London WC2R 0BL November 2001, Second edition January 2003.
- Ishida, T., Hori, M., Ishii, Y., Oguri, K., Yamada, H., (2005). Effects of dioxins on stress-responsive systems their relevance to toxicity. *J. Of Dermato. Sci. Supp.* 1,105-112.
- Jonosek, J. Hilscherova, K., Blaha, L., Holoubek, I. (2005). Environmental xenobiotics and nuclear receptors- Interactions, effects and in vitro assessment. *Toxicology in vitro.*
- Kern, P.A., Fishman, R.B. Song, W., Brown, A. D., Fonseca, V. (2002). The effect of 2,3,7,8-TCDD on oxidative enzymes in adipocytes and liver. *Toxicology.* 171, 117-125.
- Kociba, R.J., Keyes, D.G., Beyer, J.E., Correon, R.M., Wade, C.E., Dittenber, D.A, Kalnins, R.P., Frauson, L.E., Park, C.N., Barnard, S.D., Hummel, R.A., Humiston, C.G. (1978). Result of two year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8- TCDD in rats. *Toxicol. apply. Pharmacol.* 46, 279-303.

- Kogevinas M, Becher H, Benn T. 1997. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 145:1061-1075.
- Kumar K.S., Kannan K., Giesy J.P., Masunaga S. (2002) Distribution and elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, biphenyls, and p,p'-DDE in tissues of bald eagles from the Upper Peninsula of Michigan. *Environ Sci Technol.* 36(13):2789-96.
- Lexen, K.; De Wit, C; Jansson, B.; Kjeller, L.O.; Kulp, S.E.; Ljung, K.; Söderstrom, G.; Rappe, C. (1993). Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran levels and patterns in samples from different Swedish industries analyzed within the Swedish dioxin survey. *Chemosphere* 27(1- 3):163-170.
- Manz A., Berger J., Dwyer J.H., Flesch-Janys D., Nagel S., Waltsgott H. (1991). Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet.* 19;338:959-64.
- Maruyama,W., Yoshida, K., Tanaka, T., Nakanishi, J. (2002). Possible range of dioxin concentration in human tissues: simulation with physiologically based model. *J. Toxicol. Environ. Health.* 65, 2053-2073.
- McKay, G., 2002. Dioxin characterization, formation and minimization during municipal solid waste (MSW) incineration: *Rev. Chemical Engineering Jour.* 86, 343-368.
- McNulty W. 1984. Fetotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) for Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Am J Primatol* 6:41-47.
- Mimura, J., Fuji-Kuriyama, Y. (1999). Ah receptor (in Japanese). *Experimental Medicine*, 17, 252-257.
- Mimura, J., Yamashita, K., Nakamura, K., Morita, M., Takagi, T.N., Nakao, K., Ema, M., Sogawa, K., Yasuda, M., Katsuki, M., Fuji-Kuriyama, Y. (1997). Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-TCDD in mice lacking the Ah receptor. *Genes to Cells.* 2, 645-654.
- Mofenson, H., Becker, C., Kimbrough, R. (1985). Commentary on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin (TCDD). *Vet. Hum. Toxicol*, 27, 434-438.
- Moore RW, Potter CL, Theobald HM. 1985. Androgenic deficiency in male rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 79:99-111.
- Oberg, L.G., Anderson, R., Rappe, C. (1992). De novo formation of hepta- and octachlorodibenzo-p-dioxins from penta chlorophenol in municipal waste sludge. *Organohalogen Comp.* 9, 351-354.
- Okey, A. B., Franc, M. A., Moffat, I. D., Tijet, N., Boutros, P. C., Korkalainen, M., Tuomisto, J., Pohjanvirta, R. (2005). Toxicological implications of polymorphisms in receptors for

- xenobiotic chemicals: The case aryl hydrocarbon receptor. *Toxicol. and App. Pharmacol.* 207, 43-51.
- Oliver RM. 1975. Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin in laboratory workers. *Br J Ind Med* 32:49-53.
- Olson, J.R. (1983). Metabolism and disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxins in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 263-273.
- Pande K., Moran S.M., Bradfield C.A. (2005) Aspects of dioxin toxicity are mediated by interleukin 1-like cytokines. *Mol. Pharmacol.*, 18.8.
- Papadopoulou, A., Vassiliadou, I., Costopoulos, D., Papanicolaou, C., Leondiadis, L. (2003). Levels of dioxins and dioxin like PCBs in food samples on the greek market. *Chemosphere*, 57, 5, 413-419.
- Parzefall, W. (2002). Risk assessment of dioxins contamination in human food. *Food and Chemical Tech.* 40, 1185-1189.
- Patterson, D.G., Needham, L.L., Pirkle, J.L., Roberts, D.W., Bagby, J., Garrett, W.A., Andrews, J.S., Falk, H., Bernert, J.T., Sampson, E.J. (1988). Correlation between serum and adipose tissue levels of 2,3,7,8-TCDD in 50 persons from missouri. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 17, 139-143.
- Piper, W.N., Rose, J.Q., Gehring, P.J. (1973). Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-TCDD in rat. *Environ. Health Perspect.* 5, 241-244.
- Pohjanvirta, R., Tuomisto, J. (1994) Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms and animal models. *Pharmacol. Rev.*, 46: 483-549, 1994
- Poiger, H., Buser, H.R., Weber, H., Zweifel, U., Schlatter, C. (1982). Structure elucidation of mammalian TCDD metabolites. *Experientia.* 38, 484-486.
- Poland, A., Glover, E. (1979). An estimate of the maximum in vivo covalent binding of 2,3,7,8-TCDD to liver protein, ribosomal RNA and DNA. *Cancer Res.* 39, 3341-3344.
- Pollenz, R.S. (2002). The mechanisms of Ah receptor protein down-regulation (degradation) and its impact on Ah receptor mediated gene regulation. *Chemico-Biological interactions.* 141, 41-61.
- Rappe C. (1992). Sources of exposure, environmental levels and exposure assessment of PCDDs and PCDFs. *Organohalogen Compounds* 9:5-8.
- Riddick, D. S., Lee, C., Bhatena, A., Timsit, Y. E., Cheng, P.Y., Morgan, E.T., Prough, R.A., Ripp, S.L., Miller, K.K., Jahan, A., Chiang, J.Y. (2004). Transcriptional suppression of cytochrome P450 genes by endogenous and exogenous chemicals. *Drug Metab. Dispos.* 32, 367-375.

- Safe, S.H. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.* 24, 87-149.
- Saracci R., Kogevinas M., Bertazzi P.A., Bueno de Mesquita B.H., Coggon D., Green L.M., Kauppinen T., L'Abbé K.A., Littorin M., Lynge E. (1991). Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *338:1027-32.*
- Schatwitz, B., Brant, G., Gafner, F., Schlump, E., Buhler, R., Hasler, P., Nussbaumer, T. (1994). Dioxin Emission from wood combustion, *Chemosphere.* 29, 2005-2013.
- Schechter, P., Startin, J., Wright, C., Papke, O., Ball, M., Lis, A. (1996). Concentrations of PCDD and PCDF in human placental and fetal tissues from the U.S. and placentas from Yu-cheng exposed mothers. *Chemosphere,* 32, 551-557.
- Seefeld M.S., Corbett S.W., Keesey R.E. (1984). Characterization of the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 73:311-322.
- Singer R, Moses M, Valciukas J. 1982. Nerve conduction velocity studies of workers employed in the manufacture of phenoxy herbicides. *Environ Res* 29:297-311.
- Stohs, S.J. (1990). Oxidative stress induced by 2,3,7,8-TCDD. *Free Radic. Biol. Med.* 9, 79-90.
- Suskind RR, Hertzberg VS. 1984. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *J Am Med Assoc* 251:2372-2380.
- Svenson, A., Kjeller, L. O., Rappe, C. (1980). Enzyme mediated formation of 2,3,7,8-tetrachlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans. *Environ. Sci. Technol.* 23, 900-902
- Theobald HM, Ingall GB, Mably TA. 1991. Response of the antral mucosa of the rat stomach to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 108:167-179.
- Tysklind, M., Fangmark, I., Marklund, S., Lindskog, A., Thaning, L., Rappe, C. (1993). Atmospheric transport and transformation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Environ. Sci. Technol.* 29, 346-355.
- U.S. Environmental Protection Agency (1994). Combustion emissions technical resource document (CETRED). Washington, DC: Office of Solid Waste and Emergency Response. Draft Report. EPA/530-R-94-014.
- URL 1. http://www.slv.se/templates/SLV_Page____3498.aspx#table#table
- URL 2. <http://www.oceansalive.org/eat.cfm?subnav=dioxins>
- URL 3. <http://www.ejnet.org/dioxin/>
- Van den Berg, M., De Jongh, J., Poiger, H., Olsin, J.R. (1994). The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and their relevance for toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 24, 1-74.

- Viluksela, M., Bager, Y., Tuomisto, J.T., Scheu, G., Unkila, M., Pohjanvirta, S.F., Kosma, V.M., Paakkanen, J.M., Vartiainen, T., Klimm, C., Schramm, K.W., Warngard, L., Tuomisto, J. (2000). Liver tumor promoting activity of 2,3,7,8-TCDD in TCDD-sensitive and TCDD-resistant rat strains. *Cancer Research*. 60, 6911-6920.
- Vinopal, J.H., Cassida, J.E. (1973) Metabolic stability of 2,3,7,8-TCDD in mammalian liver microsomal systems and living mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1, 122-132.
- Wahba, Z.Z., Lawson, T.A., Stohs, S.J. (1988). Induction of hepatic DNA Single strands breaks in rats by 2,3,7,8-TCDD. *Cancer Lett.* 29, 281-286.
- Waring, J.F., Ciurlionis, R., Jolly, R. A., Heindel, M., Ulrich, R. G. (2001). Microarray analysis of hepatotoxins in vitro reveals a correlation between gene expression profiles and mechanisms of toxicity. *Toxicol. Lett.* 120, 359-368
- Weber L.W., Ernst S.W., Stahl B.U., Rozman K. (1993). Tissue distribution and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats after intravenous injection. *Fundam Appl Toxicol.* Nov;21(4):523-534.
- Weissberg JB, Zinkl JG. 1973. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin upon hemostasis and hematologic function in the rat. *Environ Perspect* 5:119-124.
- WHO (1998) Executive Summary Report of ‘ Assessment of health risks of dioxins; re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI)
- Whysner, J., Williams, G.M. (1996). 2,3,7,8- TCDD mechanistic data and risk assessment; gene regulation, cytotoxicity, enhanced cell proliferation and tumor promotion. *Pharmacol. And Therapeutics.* 71, 193-223.
- Wolfe WH, Lathrop GD, Albanese RA. 1985. An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides and associated dioxins. *Chemosphere* 14:707-716.
- Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC. 1995. Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiol* 6:17-22.
- Yoshida, R. And Ogawa, Y. (2000). Oxidative stres induced by 2,3,7,8-TCDD: An application of oxidative stres markers to cancer risk assesstment of dioxins. *Rev. Industrial health.* 38, 5-14.
- Zober A., Messerer P., Huber P. (1990). Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health.*;62:139-57.
- Zober A, Ott MG, Messerer P. 1994. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 51:479-486.

ÖZGEÇMİŞ

01.05.1978 tarihinde Şanlıurfa ili Birecik ilçesinde doğdum, İlk ve Orta öğrenimimi aynı yerde tamamladıktan sonra, 2001 yılında Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesine girmeye hak kazandım. Su Ürünleri fakültesinden 2005 yılında mezun olduktan sonra, aynı yıl F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Temel Bilimleri Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandım. Halen aynı anabilim dalında yüksek lisansımaya devam etmekteyim.