

**Ayşe SEYRAN**
Mine ERİŞİRFırat Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı
Elazığ, TÜRKİYE

Poli Klorlu Bifeniller ve Sağlık Üzerine Etkileri

Poli klorlu bifeniller (PCB) endüstriyel amaçla üretilmiş ve doğada kalıcı oldukları belirlendikten sonra dünyanın birçok ülkesinde üretimleri yasaklanmıştır. Ancak, PCB içeren birçok ürün (kapasitör, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya, pestisit, yanmayı ve enerji kaybını önlemek için elektrik izolasyon sıvılarının yapımı) bugün hala kullanımda olduğu için çevre ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Kimyasal kararlılıkları ve lipofilik özellikleri nedeniyle doğada ve canlı organizmada birikme eğilimi gösterirler. Bugüne kadar PCBlerin toksik, kanserojenik, immun baskılayıcı, teratojenik ve endokrin bozucu olmak üzere birçok olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Poli klorlu bifeniller (PCB), Aroclor, PCBlerin metabolizması, PCBnin sağlık üzerine etkisi.

Polychlorinated Biphenyls and Effects of PCB on Health

Polychlorinated biphenyls (PCBs) were produced for industrial purposes and banned in several countries in the world when they were determined to be persistent pollutants in the environment. Many PCB-containing industrial products and equipments (industrial fluids, flame-retardants, diluents and fluids for capacitors, transformers, hydraulic pump, pesticide, dielectric fluids..) are still in use and thus pose a threat to the environment and human health. They tend to bio-accumulate both in the environment and living organisms due to their lipophilic features and chemical stability. It is known that PCBs have various negative effects such as toxic, carcinogenic, immunosuppression, teratogenic and endocrine disruption.

Key Words: Polychlorinated biphenyls (PCBs), Aroclor, Metabolism of PCBs, Effect of PCB on health.

Giriş

Poli Klorlu Bifeniller

Poli klorlu bifenil (PCB)ler, 1930'lu yıllarda endüstriyel kullanım amacıyla üretilmeye başlanan organik klorlu bileşiklerdir (1). Kimyasal ve fiziksel yapı bakımından oldukça stabil (non-flammable) maddeler olduklarından, başlıca kapasitör, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya, pestisit ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında, yanmayı ve enerji kaybını önlemek amacıyla kullanılır (1). PCBler, bilinen tüm kimyasal maddeler arasında doğada en kalıcı olanlarıdır. Lipofilik özellikleri ve kimyasal kararlılıkları nedeniyle besin zincirinde birikerek çevresel kontaminasyona neden oldukları ve insan sağlığını tehdit etmeye başladıkları anlaşılmıştır (2). Bu nedenle, 1977 yılından itibaren başta ABD olmak üzere birçok ülkede kullanımları yasaklanmış, bazı ülkelerde de sınırlandırılmıştır (1). Ancak, birçok ülkede PCB içeren endüstriyel teçhizat ve sanayi ürünleri hala kullanılmaktadır. Rusya ve Kuzey Kore'de PCB üretimine günümüzde de devam edilmektedir (3). Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede (özellikle ABD, Japonya, Çin, Tayvan ve eski Doğu Bloku ülkeleri) PCB kontaminasyon alanları bulunmaktadır. Ülkemizde PCB bileşiklerinin endüstrideki kullanım boyutu tam olarak bilinmemesine rağmen, İzmir ve İzmit körfezlerinin kirlenmiş olduğuna dair bulgular vardır (4-6). Ayrıca, TEDAŞ sisteminde kullanılan birçok trafoda PCB yağı ile izolasyon yapıldığı bilinmektedir. Şöyle ki, Türkiye genelinde halen 250 ton PCB bileşiğinin çeşitli termik ve hidroelektrik santrallerde, 180 adet trafo ve 2202 adet kapasitörde kullanımda olduğu ve 10 tona yakın kimyasal maddenin de stok halinde saklandığı rapor edilmiştir (7). PCBli bileşikler linol, oleokorlin ve ormalin adı ile 1970'den 1982 yılına kadar tarımsal amaçla kullanılmış ve kirlenmeye neden olmuştur.

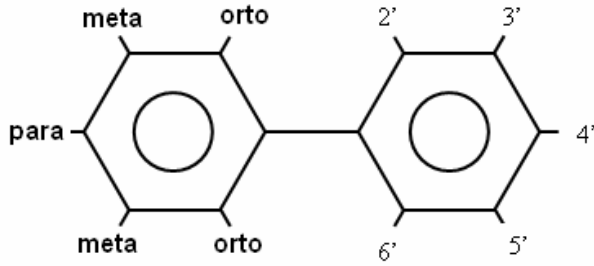
Kimyasal Yapıları

PCBler, bir bifenil yapısı üzerine değişik sayıdaki (1 ile 10 arasında) klor iyonlarının farklı konfigürasyonlarda (orto, meta ve para; Şekil 1) bağlanmasıyla meydana gelen aromatik bileşiklerdir (8). Klor iyonlarının bağlanma yeri ve sayıları nedeniyle, teorik olarak 209 farklı PCB bileşeni üretilebilir (9). Bu bileşenler International Union of Pure

Geliş Tarihi : 06.12.2007
Kabul Tarihi : 21.01.2008**Yazışma Adresi**
Correspondence**Mine ERİŞİR**Fırat Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
23119
Elazığ, TÜRKİYE

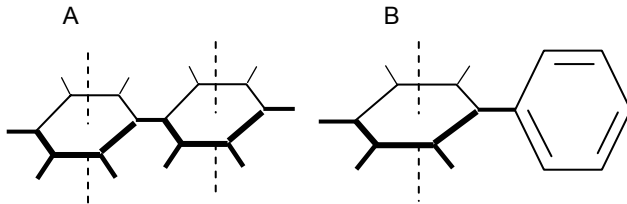
mineerisir@yahoo.com

and Applied Chemistry (IUPAC) tarafından numaralandırılmıştır (örn. PCB 153).



Şekil 1. PCBlerin kimyasal yapısı (8).

PCB bileşenleri, klor atomlarının bağlanma pozisyonuna göre iki farklı grupta sınıflandırılırlar: Orto-pozisyonuna bağlı klor atomu yoksa planar (yere paralel) (Şekil 2A), var ise non-planar (yere dikey) (Şekil 2B) olarak isimlendirilirler (10). Meta ve para pozisyonlarına klor atomlarının bağlanması PCB bileşeninin konfigürasyonunu değiştirmemektedir. Planar veya non-planar özellik, PCBlerin biyolojik etkilerinin derece ve yönünü belirlemede etkili olabildiğinden, önemlidir.



Şekil 2. Planar (A) ve non-planar (B) PCBlerin kimyasal yapıları (92).

PCBler farklı ülkelerde farklı ticari isimler altında ve karışımlar halinde üretilmişlerdir (3). ABD'nde faaliyet gösteren Monsanto Şirketi ve diğer üreticiler farklı klorlama dereceleriyle çeşitli karışımlar elde etmişlerdir (3). Monsanto tarafından üretilen ve Aroclor adı altında piyasaya sürülen karışımlar en yaygın olarak kullanılmıştır (3). Aroclor 1016 (A1016)'nın her molekülünde 3 klor, Aroclor 1221 (A1221)'in yapısında 1 klor, Aroclor 1242 (A1242)'nin 3 klor, Aroclor 1248 (A1248)'in 4 klor, Aroclor 1254 (A1254)'ün yapısında 5 klor ve Aroclor 1260 (A1260)'in yapısında ise yaklaşık olarak ortalama 6 klor bulunmaktadır (11). PCBlerin planar ve non-planar özelliklerinin yanı sıra, bifenil halkası üzerinde bulunan klor iyonu sayısının da bu maddelerin biyolojik etki derecelerini etkiledikleri bilinmektedir (3). Bu nedenle, yukarıda belirtilen Aroclor karışımları birbirinden farklı biyolojik aktivite gösterebilmektedir.

Doğada ve Canlılardaki Metabolizması

PCBler doğada ve canlılarda en kalıcı olarak bilinen kimyasal maddeler arasında yer almaktadırlar (12). Bu bileşenlerin kimyasal yapılarındaki farklılıklar sebebiyle daha az klorlu bileşenlerin sudaki çözünürlükleri daha fazladır ve daha kolay buharlaşabilirler. Bu faktörler hem

bileşenlerin taşınmasını hem de yıkılma şeklini etkiler (3). PCBler yavaş bir şekilde hem aerobik hem de anaerobik yollarla yıkılırlar (13). Yüksek derecede klorlu, aynı zamanda da oldukça hidrofobik ve stabil olan PCB bileşenleri anaerobik olarak (muhtemelen klor çıkarılarak), daha hafif klorlu olanlar ise aerobik yolla yıkılırlar (14). Çoğu tanımlanamamış bakteri türleri PCBlerin klor bileşenlerini çıkararak enerji elde edebilmektedir. Ancak bu bakteri türleri sadece meta- ve para- pozisyonlardan klor sökebilmekte (13, 15) bu da yalnızca bileşenlerin profillerinde değişiklik yapmakta (16-19) ve böylece bileşenler daha düşük klorlu bir şekilde dönüşmektedirler (örneğin, A1254 doğada anaerobik metabolizma sonucu klor iyonları azaltılarak A1221'e dönüşebilmektedir). PCB bileşenlerinin konsantrasyonları bir eşik değere ulaştığı zaman anaerobik yıkım mekanizması sonuna kadar devam etmemekte ve durmaktadır (17).

Türler arasında PCBleri metabolize etme şekilleri bakımından farklılıklar olduğu bildirilmiştir (20). Bu bileşenler karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından katabolize edilirler ki bu, düşük klorlu PCBler için etkili bir yoldur (3, 21). İnsanlarda farklı PCB bileşenlerinin yarılanma ömürleri birbirlerinden çok farklı olabilmekte, düşük klorlu bileşenler için günler ya da saatler söz konusu iken (22), çok daha fazla klorlu bileşenler için bu zaman on yıl ya da daha fazla olabilmektedir (20). Sinkkonen ve Paastavirta (23) herhangi bir ayırım yapmadan insan vücudunda bulunan PCBlerin yarı ömürlerinin 7-10 yıl arasında olabildiğini bildirmiştir. Shain ve ark. (24) düşük klorlanmış PCB bileşiklerinin büyük derecede biriktirilmediğini fakat yüksek klorlanmış PCB bileşiklerinin esas biyolojik birikime uğradığını kanıtlamışlardır. İkisinin arasında bulunan PCBlerin (5 veya 6 klorlu) farklı derecelerde biyolojik birikime uğradığını göstermişlerdir (3). En uzun yarılanma ömürlü PCB bileşikleri vücut yağ dokusunda depolandığı için, fizyolojik işlemlerde önemli değişimlere neden olmayabilirler (3).

Kontaminasyon Yolları

PCBler başta sindirim olmak üzere deri yoluyla da organizmaya girebilmektedirler. PCBlerin %90'ına oral yolla maruz kalınırken, %10'una ise diğer yollarla maruz kalınmaktadır (25). Ayrıca son yıllarda solunum yoluyla da kontaminasyonun gerçekleşebildiği ileri sürülmüştür (25). Sindirim yoluyla maruziyet, kontamine olmuş olan balıkların (26) ve kümes hayvanlarının tüketimiyle olmaktadır (3). Yüksek klorlanmış PCB bileşiklerine mesleki aktiviteler sırasında sürekli maruz kalınması dermal absorpsiyon riskini artırabilmektedir (3). Uzun süre kontamine olmuş suda yüzülmesiyle sudaki PCBlerin absorbe edilebileceği bildirilmiştir (27). PCBlerin plasenta yoluyla fetüse ve süt yoluyla yeni doğana transfer olduğu tespit edilmiştir (2). Anne sütündeki PCB konsantrasyonlarıyla, aynı annelerin 42 aylık çocuklarındaki plazma ve beyin omurilik sıvısı değerlerinin önemli derecede benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (2).

PCBlerin buharlaşabildiği ve bu nedenle çok uzun bir süre içinde kaynaklarından uzaklaşarak farklı yerlerde tortu bırakabileceği öne sürülmektedir (28). Chiarenzelli ve ark. (29-31) kirlenme ve ıslanmadan sonraki tekrarlamada veya kirlenme süresindeki sediment örneklerinde bulunan küçük kontaminasyonlardaki PCBlerin buharlaşma kaybı üzerine çalışmışlardır. Buharlaşmadaki derece klor içeriğiyle ters orantılıdır (3). A1248 ile kontamine olmuş doğal sedimentlerde buharlaşmayla PCBlerin %19'unun, düşük klorlanmış orto- PCB bileşiklerinin ise %55'inin kaybolduğu bulunmuştur (3). Bushart ve ark. (32), 600 ppm PCB içeren St. Lawrence nehrindeki kontamine olmuş sedimentin PCB kaybını incelemiş ve sedimentlerdeki kirlenme döngüsünde 24 saat süreyle havadaki total PCBlerin % 0.7-1.7 arasında kayba uğradığını belirlemişlerdir.

Sağlığa Etkileri

Besin zincirine girerek, insanlar da dahil olmak üzere yeryüzündeki her canlıya taşındığı bildirilen (33) bu çevre kirlenme ajanlarının immün sistemi baskılayıcı, endokrin bozucu (disrupter) (34), nörotoksik (35), kanserojenik (36), teratojenik etkilerinin (37) olduğu ve davranış bozukluğuna sebep olduğu (24) saptanmıştır. PCBlerin bu fonksiyonlar ile ilgili sağlığa zararlı etkileri aşağıda kısaca özetlenecektir.

PCBlerin Kanserojenik Etkileri

PCBlere maruziyetin kansere sebep olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (38). Bütün Arocolor karışımlarının sıçan karaciğerinde kansere yol açtığı (39, 40) ve kondansatör üretiminde çalışan insanlarda da karaciğer, safra kesesi ve safra kanalında kanser insidansını artırdığı bildirilmiştir (41). Yine bu çevre kirlenmeye maruz kalan insanlarda gastrointestinal kanal, *malign melanoma*, akciğer, beyin ve *non-Hodking* lenfomayı da kapsayan spesifik kanser türlerinde bir artışın olduğu rapor edilmiştir (42). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda karaciğer kanseri insidansının, dişi sıçanlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bunun da muhtemelen planar PCB bileşiklerinin anti-östrojenik etkilerinden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür (40).

Genel olarak karsinogeneze planar PCB bileşenlerinin sebep olduğu ve bunu da *aryl hydrocarbon* (AH) reseptörünün aktivasyonu ile gerçekleştirdikleri kabul edilmektedir (3). Son zamanlarda, daha az klorlu PCBlerin de benzer etkiler yapabileceğine işaret edilmektedir (3). Safe (22), Aroclor 1260'ın daha fazla kanserojenik olduğunu belirterek, non-planar fakat yüksek düzeyde klorlu olan fenobarbital tip PCBlerin kanserojenik sürece katkıda bulunabileceklerini öne sürmüştür. Kesin olmamakla birlikte, nispeten yüksek klor içeriğine sahip olan dioksin benzeri planar PCBlerin daha kanserojenik olduğu bildirilmektedir (3).

PCBlerin Sinir Sistemi ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

İnsanlarda epidemiyolojik olarak, hayvanlarda da laboratuvar ortamında yapılan araştırmalar, PCBler ile kognitif fonksiyonların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (43). Japonya ve Tayvan'da meydana gelen iki kitlesel zehirlenme kazasında (44, 45) ve Michigan'da annelerin PCBlerle kontamine olmuş balık yemesiyle (46-48) prenatal olarak PCBlere maruz kalan çocuklarda, görsel hafızada eksiklik, daha zayıf kısa süreli hafıza, davranış anomalileri ve kognitif fonksiyonlarda kayıp gibi sinir sistemiyle ilgili fonksiyonlarda defektler olduğu saptanmıştır. Bu çocuklar 11 yaşına geldiklerinde uygulanan zeka testlerinde, PCBlere en çok maruz kalanlarda 6.2 puanlık bir kayıp olduğu tespit edilmiştir (3). Doğumdan sonra anne sütüyle beslenen çocuklarda da PCBlere maruz kalınması sonucu sinir sistemi ve davranış üzerine benzer olumsuz etkiler gözlenmiştir (3). İnsanlarda görülen bu kognitif defektlerin bir kısmı maymunlarda (49) ve diğer hayvan türlerinde de (50, 51) belirlenmiştir. Bu nörotoksik etkilerin beyinde dopamin (52) ve glutamat (53) serbestlenmesinde, sinaptik plastisitede (54) ve kalsiyum homeostazisinde (2) meydana gelen değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

PCBlerin sinir sistemi ve davranış üzerine olan etkilerinin çoğu non-planar bileşenler tarafından meydana getirilir (55). Ancak planar PCBlerin toksik etkilerine işaret eden çalışmalar da mevcuttur (56-58). Bu sonuçların çoğu *in vivo* çalışmalardan elde edildiği için sinir sistemi üzerine olan etkilerin bazıları endokrin sistemin bozulmasının (tiroit ve cinsiyet hormonları) bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir (59, 60).

PCBlerin İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Bu çevresel kirlenme ajanlarının immün sistemi nasıl etkiledikleri sorusu birçok araştırmaya konu olmuştur. PCBlerin genel olarak immün sistemi baskıladığı, bunun yanı sıra hem insanlarda hem de çeşitli hayvan türlerinde (sıçan, fare ve maymun) humoral ve hücreli immünite üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (3, 61-64). Planar PCBlere maruz kalınmasının, *in vivo* T lenfosit aktivitesi ve antikor üretimini azaltarak immün fonksiyonları zayıflattığı öne sürülmüştür (65, 66). Yine insanlarda ve hayvanlarda, hem PCBlerin hem de dioksinin immün sistemde baskılanma ve timik atrofiye sebep olduğu gösterilmiştir (63, 67-70). Yoo ve ark. (71), PCBlerin dalakta doz ve zaman bağımlı olarak apoptozisi hızlandırdığı ve hücre canlılığında kayba sebep olduğunu bildirmişlerdir. Planar PCBlerin immün baskılayıcı etkilerini, timus hücrelerini apoptozis yoluyla öldürmek suretiyle sergiledikleri sanılmaktadır (72). Aynı zamanda başka bir çalışmada da, iki farklı PCB bileşiğinin (PCB 52 ve 77) fare timus kültürlerinde sitokin salınım profilini Th1

yönünde değiştirdikleri, ancak bu etkinin test edilen PCBlerin planar veya non-planar konfigürasyonu ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (73).

Chang ve ark. (63), PCBlerin insanlarda immuno globulin A (IgA) ve IgM'nin konsantrasyonunu azalttığını, T hücrelerine etki ettiğini fakat IgG'ye etki etmediğini belirtmişlerdir. Benzer değişiklikler A1254'e maruz bırakılan maymunlarda da gözlemlenmiştir (10). PCBlerin immünotoksik etkilerinin AH reseptörleri yolu üzerinden meydana geldiği bildirilmesine rağmen (74) az da olsa bazı immünotoksik bileşikler etkilerini AH reseptör aktivasyonundan bağımsız olarak gösterebilirler (75).

PCBlerin Endokrin Bozucu Etkileri

Ksenohormonlar, vücudun doğal hormonlarının etkilerini taklit ederek veya antagonize ederek endokrin sistem homeostazını bozan maddelerdir (76). Bu etkilerini östrojen ve androjen reseptörlerini uyararak veya bloke ederek gösterdiklerine inanılmaktadır (77). Bazı PCB bileşiklerinin de ksenohormon özelliği taşıdığı gösterilmiştir (78, 79). PCBlerin endokrin bozucu etkileri esas olarak östrojenik, anti-östrojenik ve anti-androjenik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (77, 80). Ayrıca PCBler, insülin (81) ve tiroid hormonlarının (79) salınımını değiştirmek suretiyle de endokrin bozucu etkiler gösterirler.

İnsülin Hormonu Üzerine Etkileri

PCBlerin *in vivo* olarak pankreasın beta hücrelerinde morfolojik değişikliklere sebep olduğu, *in vitro* olarak ise beta hücrelerinden insülin salınımını arttırdığı bildirilmiştir (81, 82).

Tiroit Hormonları Üzerine Etkileri

PCBlerin tiroit bezinin yapısında ve serum tiroit hormonu seviyelerinde bir azalmaya sebep olduğu Collins ve Capen tarafından bildirilmiş (83) ve bu sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (84, 85). Bazı araştırmacılar ise, PCBlere ani bir cevap olarak tiroid hormonlarının yükseldiğini ve daha sonra da bunu bir düşüşün izlediğini bildirmişlerdir (86). PCB bileşenlerinin tamamı tiroit fonksiyonları üzerine etkili değildir. Bu PCB bileşenlerinin yapısal özellikleri (planar, non-planar) ile etki mekanizmaları arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (3). PCBlerin tiroit fonksiyonları üzerine olan etkilerinin, tiroit hormonlarına yapısal olarak benzer olmalarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (87). PCBlerin yapısında klor, tiroksinin yapısında da iyot bulunmasına rağmen birçoğ özellikleri benzerdir (3). PCBlerin etki mekanizmaları için ileri sürülen bir diğer önemli hipotez de, tiroit hormonlarıyla aynı taşıyıcı globulinlere bağlanmak için yarışıkları ve proteine bağlanamayan tiroit hormonlarının yıkıma uğradığıdır (88). Ayrıca bazı PCBler mikrozomal üridindifosfat glukuronozil transferaz (UDP-GT) enzimini indüklemekte ve bu enzimde T₄'ün glukuronik asitle reaksiyona girmesini katalizlemektedir (89). Buna ek olarak, dioksin benzeri PCBler AH reseptörüne bağlanarak hem sitokrom P450 (CYP1A1)'i hem de UDP-GT'in izoenzimi olan ve

ratlarda T₄'ün glukuronik asitle reaksiyona girmesinden sorumlu UGT1A6'ı indüklemektedirler (90).

Östrojenik Etkileri

Östrojen reseptörü (ER) nükleer reseptör süperfamilyasına aittir. Doğal ligandı olan 17-β-östradiol reseptöre bağlanınca, ER'nün Hsp 70, p 60 gibi proteinlerden ayrılması ile sonuçlanan bir seri konformasyonel değişiklikler başlar. DNA'daki spesifik ilerleticiye (estrogen responsive element) bağlanan hormon+reseptör kompleksi, transkripsiyonel aktivasyonu başlatır (77). Bazı PCBler ER ile direkt olarak etkileşime girip endojen ligandı (17-β-östradiol) uzaklaştırma ve sonunda illegal olarak uyarma potansiyeline sahiptirler (3). Ayrıca, son zamanlarda DNA üzerinde bulunan ve ksenoöstrojenlerin etkilediği bir "xenobiotic response elementin" (XRE) varlığı rapor edilmiştir (91).

PCBlerden kimyasal yapı bakımından östradiol-17-β'ya benzeyen bileşiklerin ER'ne bağlanma potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir (3). PCBlerde bifenil halkasının 2. ve 6. pozisyonlarına klor atomlarının bağlanmasıyla uzaysal konfigürasyon değişmekte ve bileşiğin aldığı şekil "non-planar" olarak adlandırılmaktadır (3). Bu non-planar yapıdaki bileşenlerin östradiol-17-β'ya benzediği ve bu nedenle östrojenik aktivite gösterdikleri ileri sürülmüştür (92). Ayrıca, klor atomu sayısının da molekülün özelliğini etkileyebileceği ve düşük klora sahip PCBlerin östrojenik aktivite göstermeye meyilli oldukları bildirilmiştir (93). Kadınlarda çeşitli fertilitte problemlerinin yanı sıra özellikle meme ve endometriyum kanserleri için önemli çevresel faktörlerden birisi de bu östrojenik kirleticilere maruz kalınmasıdır (94, 95).

Anti-Östrojenik Etkileri

Dioksin (TCDD) ve yapısal olarak buna benzeyen PCBler düzeysel (planar) bir yapıya sahiptirler ve etkilerini sitoplazmik AH reseptör (AHR)'üne bağlanarak gösterirler (96, 97). AHR'ün dioksin ve benzeri ajanlar tarafından aktivasyonu ile "AHR nuclear translocator protein" şekillenir ve bu kompleks de DNA'da spesifik XRE'ye bağlanarak transkripsiyon prosesini başlatır (98). AHR agonisti bileşiklerin meme kanseri hücrelerinde sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) ve 1B1 (CYP1B1)'i indükledikleri ve bu yolla östrojen metabolizmasını (yıkımını) artırarak hücre içi hormon seviyesini azalttıkları gösterilmiştir (99). Dioksin ve benzeri PCB bileşiklerinin anti-östrojenik etki mekanizmasının bu şekilde olduğuna inanılmaktadır. Yüksek sayıda klor atomuna sahip PCBlerin de anti-östrojenik etki göstermeye eğilimli oldukları bildirilmiştir (94). AHR antagonistleri ile yapılan *in vitro* deneyler (100) ve AHR *knock-out* (engellenmiş) farelerde yapılan testlerde de benzer bulgular gözlenmiştir (101).

Androjenik ve Anti-Androjenik Etkileri

Gelişme dönemindeki erkeklerde PCBlere maruz kalınması kriptorsizm, testis kanseri, prostat yangısı ve kısırlık gibi patolojik durumlara neden olmaktadır (102).

Sonuç olarak, PCBye maruz kalınması vücutta çeşitli bozukluklara sebep olmaktadır. Japonya'da 30 yıl kadar

önce PCB'ye kazaran maruz kalan insanların serumlarında PCB'nin halen yüksek konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir (103). Bu da PCB'ye maruz

kalanların sağlıklarının uzun süre risk altında olduğunu açık bir göstergesidir.

Kaynaklar

1. Anon. "1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene (DPH)". <http://www.probes.com/servlets/05.12.2004>.
2. Lilienthal H, Fastabend A, Hany J, et al. Reduced levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in rat dams and offspring after exposure to a reconstituted PCB mixture. *Toxicological sciences* 2000; 57: 292 – 301.
3. Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls and human health. *Int J Occup Med Environ Health* 1998; 11: 291-303.
4. Anon. "Lymphatic System" <http://www.manavata.org/30.12.2004>.
5. Anon. "Mouse dissection for Principles of Biology" http://www.ksu.edu/biology/pob/mouse_dissection.pdf/28.12.2004.
6. Anon. "Penn State Hershey Medical Center FRED-Faculty Research Expertise Database" <http://fred.hmc.psu.edu/05.12.2004>.
7. Anon. "Propidium iodide nucleic acid stain" <http://www.probes.com/servlets/04.12.2004>.
8. Anon. "Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi-Dermatoloji Anabilim Dalı" <http://lokman.cu.edu.tr/dermatology/egitim/age20021007.htm/20.12.2004>.
9. Anon. "Fluo calcium indicators" <http://www.probes.com/servlets/04.12.2004>.
10. Smithwick LA, Smith A, John F. Quensen III. et al. Inhibition of LPS-induced splenocyte proliferation by orthosubstituted polychlorinated biphenyl congeners. *Toxicology* 2003; 188 : 319-333.
11. Shiu WY, Mackay D. A Critical review of aqueous solubilities, vapor pressures, Henry's Law constants, and octanol water partition coefficients of polychlorinated biphenyls. *J Phys Chem Ref Data* 1986; 15 : 91-929
12. Smith AG, Gangolli SD. Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. *Food Chem Toxicol* 2002; 40 : 767-779.
13. Abramowicz DA. Aerobic and anaerobic biodegradation of PCBs: A review. *Crit Rev Biotechnology* 1990; 10: 241-251.
14. Abraham WR, Nogales B, Golyshin PN, Pieper DH, Timmis KN. Polychlorinated biphenyl-degrading microbial communities in soils and sediments. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 246-253.
15. Tiedje JM, Quensen JF, Chee-Sanford J, Schimmel JP, Boyd SA. Microbial reductive dechlorination of PCBs. *Biodegradation* 1993; 4: 231-240.
16. Fish KM, Principe JM. Biotransformations of Aroclor 1242 in Hudson River test tube microcosms. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60 : 4289-4296.
17. Kim JS, Sokol RC, Liu X, Bethoney CM, Rhee GY. Population dynamics of dechlorinators and factors affecting the level and products of PCB dechlorination in sediments. *Proc Pacific Basin Conference on Hazardous Waste*. Kuala Lumpur, Malaysia 1996; 196-210.
18. Rhee GY, Bush B, Bethoney CM, et al. Reductive dechlorination of Aroclor 1242 in anaerobic sediments: pattern, rate and concentration dependence. *Environ Toxicol Chem* 1993; 12: 1025-1032.
19. Rhee GY, Sokol RC, Bethoney CM, Bush B. A long-term study of anaerobic dechlorination of PCB congeners by sediment microorganisms: Pathway and mass balance. *Environ Toxicol Chem* 1993; 12: 1829-1834.
20. Brown JF. Determination of PCB metabolic, excretion and accumulation rates for use as indicators of biological response and relative risk. *Environ Sci Technol* 1994; 28 : 2294-2305.
21. Guengerich FP. Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 241-264.
22. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24: 87– 149.
23. Sinkkonen S, Paasivirta J. Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Chemosphere* 2000; 40: 943-949.
24. Shain W, Overmann SR, Wilson LR, Kostos J, Bush B. A congener analysis of polychlorinated biphenyls accumulating in rat pups after perinatal prenatal exposure. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986; 15: 678 – 707.
25. Theelen RMC, Liem AKD, Slob W, van Wijnen JH. Intake of 2,3,7,8, chlorine substituted dioxins, furans and planar PCBs from food in The Netherlands: median and distribution. *Chemosphere* 1993; 27: 1625-35.
26. ATSDR. Draft toxicological profile for polychlorinated biphenyls. *Research Triangle Institute* 1995; 363.
27. Gladen BC, Rogan WJ, Harday P, Thullen J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorobiphenyl dichlorethene transplacentally and through human milk. *J Pediat* 1988; 113: 991 – 995.
28. Lonky E, Reihman J, Darvill T, Mather J, Daly H. Neonatal behavior assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmental contaminated Lake Ontario fish. *J Great Lakes Res* 1996; 22: 198 – 212.
29. Chiaranzelli JR, Scudato RJ, Wunderlich ML, Oenga GN, Lashko OP. PCB volatile loss and the moisture content of sediment during drying. *Chemosphere* 1997b; 34: 2429 – 2436.
30. Chiaranzelli J, Scudato R, Arnold G, Wunderlich M, Rafferty D. Volatilization of polychlorinated biphenyls from sediment during drying at ambient conditions. *Chemosphere* 1996; 33: 899 – 911.
31. Chiaranzelli J, Scudato R, Wunderlich M. Volatile loss of PCB Aroclors from subaqueous sand. *Environ Sci Technol* 1997a; 31: 597 – 602.
32. Bushart SP, Bush B, Barnard EL, Bott A. Volatilization of extensively dechlorinated PCBs from historically-

- contaminated sediments. *Environ. Toxicol. Chem.* 1998; 17: 1927-1933.
33. Carpenter DO, Arcaro KF, Bush B, et al. Human health and chemical mixtures: an overview. *Environ Health Perspect* 1998; vol. 106, pp. 1263-1270.
 34. Apostoli P, Mangili A, Carasi S, Manno M. Relationship between PCBs in blood and D-glucaric acid in urine. *Toxicol Lett* 2003; 144: 17-26.
 35. Rogan WJ, Gladen BC. Neurotoxicology of PCBs and related compounds. *Neurol Toxicol* 1992; 13 : 27-36.
 36. Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW, Gupta RC. Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem Res Toxicol.* 1996; 9 : 1285-1292.
 37. Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, et al. Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere* 1994; 28 : 1049-1067.
 38. EPA. PCBs: Cancer dose-response assessment and application to environmental mixtures. EPA/600/P-96/001F 1996; Washington DC, USA.
 39. Brunner MJ, Sullivan TM, Singer AW. An assessment of the chronic toxicity and oncogenicity of Arocolor 1016, Arocolor 1242, Arocolor 1254 and Arocolor 1260 administered in diet to rats. Battelle Study No: SC92192 Columbus, OH, USA 1996.
 40. 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.
 41. Brown JF, Bedard DL, Brennan MJ, Carnahan JC, Feng H, Wanger RE. Polychlorinated biphenyl dechlorination in aquatic sediment. *Science.* 1987; 236 : 709-711.
 42. Cogliano VJ. Assessing the cancer risk from environmental PCBs. *Environ Health Perspect.* 1998; 106 : 317-323.
 43. Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 11-22.
 44. Guo YL, Chen YC, Yu ML, Hsu CC. Early development of Yu-Cheng children born seven to twelve years after the Taiwan PCB outbreak. *Chemosphere* 1994; 29: 2395-2404.
 45. Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC, Hsu CC. Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere* 1994; 29: 2405-2411.
 46. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 38-45.
 47. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996; 335: 783-789.
 48. Jacobson JL, Jacobson SW. Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology* 1997; 18 : 415-424.
 49. Schantz SL, Seo BW, Wong PW, Pessah IN. Long-term effects of developmental exposure to 2,2',3,5',6'-pentachlorobiphenyl (PCB 95) on locomotor activity, spatial learning and memory and brain ryanodine binding. *Neurotoxicology* 1997; 18: 457-467.
 50. Kodavanti PR, Tilson HA. Structure-activity relationships of potentially neurotoxic PCB congeners in the rat. *Neurotoxicology* 1997; 18 : 425-441.
 51. Tilson HA, Kodavanti PR. Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: an overview and identification of research needs. *Neurotoxicology* 1997; 18 : 727-743.
 52. Seegal RF, Bush B, Shain W. Lightly chlorinated ortho-substituted PCB congeners decrease dopamine in nonhuman primate brain and in tissue culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 106 : 136-144.
 53. Gilbert ME, Liang D. Alterations in synaptic transmission and plasticity in hippocampus by a complex PCB mixture, Aroclor 1254. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20 : 383-389.
 54. Niemi WD, Audi J, Bush B, Carpenter DO. PCBs reduce long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. *Exp Neurol* 1998; 151: 26-34.
 55. Carpenter DO, Stoner CT, Lawrence DA, et al. Multiple mechanisms of PCB neurotoxicity. Proc Pacific Basin Conference on Hazardous Waste. Kuala Lumpur, Malaysia 1996; Sayfa: 404-418.
 56. Bushnell PJ, Rice DC. Behavioral assessments of learning and attention in rats exposed perinatally to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126) *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 381-392.
 57. Eriksson P, Fredriksson A. Neurotoxic effects in adult mice neonatally exposed to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl or 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl. Changes in brain nicotinic receptors and behaviour. *Environ Toxicol Pharmacol* 1998; 5 : 17-28.
 58. Hany J, Lilienthal H, Sarasin A, et al. Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB mixture or aroclor 1254: effects on organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 158: 231-243.
 59. Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 433-438.
 60. Zoeller RT, Dowling AL, Vas AA. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology* 2000; 141: 181-189.
 61. Gajewski TF, Joyce J, Fitch FW. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. III. Differential selection of Th1 and Th2 murine helper lymphocyte clones using recombinant IFN-gamma. *J Immunol* 1989; 143: 15-22.
 62. Smialowicz RJ, Andrews JA, Riddle MM, et al. Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology* 1989; 56 : 197-211.
 63. Chang KJ, Hsieh KH, Lee TP, Tang SY, Tung TC. Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning: determination of lymphocyte subpopulations. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 58-63.
 64. Vos JG, Bolksma N, Osterhaus AD, van Loveren H, Wester PW. Comparative sensitivity of different species to environmental chemical-induced immunotoxicity. In: *Modulators of Immune Responses: The Evolutionary Trail.*

- SOS Publications. Fair Haven, NJ. USA 1996; Sayfa: 341-347, 351-364.
65. Kerkvliet NI, Steppan LB, Smith BB. Et al. Role of the Ah locus in suppression of cytotoxic T lymphocyte activity by halogenated aromatic hydrocarbons (PCBs and TCDD): structure-activity relationships and effects in C57B1/6 mice congenic at the Ah locus. *Fundam. Appl Toxicol* 1990; 14 : 532-541.
 66. Silkworth JB, Antrim L, Kaminsky LS. Correlations between polychlorinated biphenyl immunotoxicity, the aromatic hydrocarbon locus, and liver microsomal enzyme induction in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Toxicol Appl Pharm* 1984; 75 : 156-165.
 67. Frazier DE, Silverstone AE, Gasiewicz TA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced thymic atrophy and lymphocyte stem cell alterations by mechanisms independent of the estrogen receptor. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 2039-2048.
 68. McConkey DJ, Hartzell P, Duddy SK, Hakansson H, Orrenius S. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin kills immature thymocytes by Ca²⁺-mediated endonuclease activation. *Science* 1988; 242 : 256-259.
 69. Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G, et al. Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16 : 773-786.
 70. Zhao F, Mayura K, Harper N, Safe SH, Phillips TD. Inhibition of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-induced fetal cleft palate and immunotoxicity in C57BL/6 mice by 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl. *Chemosphere* 1997; 34 : 1605-1613.
 71. Yoo BS, Jung KH, Hana SB, Kim HM. Apoptosis-mediated immunotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) in murine splenocytes. *Toxicol Lett* 1997; 91: 83-89.
 72. Davis D, Safe S. Immunosuppressive activities of polychlorinated biphenyls in C57BL/6N mice: structure-activity relationships as Ah receptor agonists and partial antagonists. *Toxicology* 1990; 63: 97-111.
 73. Sandal S. Poli klorlu bifenillerin fare timus hücre kültüründe immunobiyolojik etkileri. Doktora tezi. Elazığ. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2004.
 74. Silkworth JB, Grabstein EM. Polychlorinated biphenyl immunotoxicity: Dependence on isomer planarity and the Ah gene complex. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 65: 109 – 115.
 75. Holene E, Nafstad I, Skaare JU, et al. Behavioral effects of pre- and postnatal exposure to individual polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Environ Toxicol Chem* 1995; 14: 967 – 976.
 76. Connor K, Ramamoorthy K, Moore M, et al. Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; vol. 145, pp. 111-123.
 77. Massaad C, Entezami F, Massade L, et al. How can chemical compounds alter human fertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; vol. 100, pp. 127-137.
 78. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect* 1998; 106(Suppl 1): 11-56.
 79. McKinney JD, Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ Health Perspect* 1994; 102 : 290-297.
 80. Yılmaz B. Endokrin bozucu kimyasal kirleticiler. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Kongresi Bildiri Kitabı*. GATA. Ankara, Türkiye: 2003: 28.
 81. Fischer LJ, Zhou HR, Wagner MA. Polychlorinated biphenyls release insulin from RINm5F cells. *Life Sci* 1996; 59: 2041-2049.
 82. Fischer LJ, Wagner MA, Madhukar BV. Potential involvement of calcium, CaM kinase II, and MAP kinases in PCB-stimulated insulin release from RINm5F cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 159 : 194-203.
 83. Collins WT, Capen CC. Fine structural lesions and hormonal alterations in thyroid glands of perinatal rats exposed in utero and by the milk to polychlorinated biphenyls. *Am J Pathol* 1980; 99 : 125-142.
 84. Gray LE, Ostby J, Marshall R, Andrews J. Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 20: 288-294.
 85. Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2) : 125-130.
 86. Hansen LG. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ Health Perspect* 1998; 106(Suppl 1): 171-189.
 87. Pluim HJ, de Vijlder JJ, Olie K, et al. Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 504-508.
 88. Schuur AG, Brouwer A, Bergman A, Coughtrie MW, Visser TJ. Inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. *Chem Biol Interact* 1998; 109 : 293-297.
 89. Hood A, Allen ML, Liu Y, Liu J, Klaassen CD. Induction of T(4) UDP-GT activity, serum thyroid stimulating hormone, and thyroid follicular cell proliferation in mice treated with microsomal enzyme inducers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 188(1): 6-13.
 90. Visser TJ, Kaptein E, van Toor H, et al. Glucuronidation of thyroid hormone in rat liver in effect of in vivo treatment with microsomal enzyme inducers and in vitro assay conditions. *Endocrinology* 1993; 133(5): 2177-2186.
 91. Gozgit JM, Nestor KM, Fasco MJ, Pentecost BT and Arcaro KF. Differential action of polycyclic aromatic hydrocarbons on endogenous estrogen-responsive genes and on a transfected estrogen-responsive reporter in MCF-7 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; vol. 196, pp. 58-67.
 92. Fischer LJ, Seegal RF, Ganey PE, Pessah IN and Kodavanti PR. Symposium overview: toxicity of non-coplanar PCBs. *Toxicol Sci* 1998; vol. 41, pp. 49-61.
 93. Arcaro KF and Gierthy JF. Assessing modulation of estrogenic activity of environmental and pharmaceutical compounds using MCF-7 focus assay. *Methods Mol Biol* 2001; 176 : 341-51.
 94. Safe S. Environmental estrogens: roles in male reproductive tract problems and in breast cancer. *Rev Environ Health* 2002; vol. 17, pp. 253-262.

95. Birnbaum LS., Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 2003; vol. 111, pp. 389-94.
96. Safe S., Wormke M. Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 2003; vol. 16, pp. 807-816.
97. Machala M, Blaha L, Lehmler HJ, et al. Toxicity of hydroxylated and quinoid PCB metabolites: inhibition of gap junctional intercellular communication and activation of aryl hydrocarbon and estrogen receptors in hepatic and mammary cells. *Chem Res Toxicol* 2004; vol. 17, pp. 340-347.
98. Pollenz RS, Sattler CA., Poland A. The aryl hydrocarbon receptor and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein show distinct subcellular localizations in Hepa 1c1c7 cells by immunofluorescence microscopy. *Mol Pharmacol* 1994; vol. 45, pp. 428-438.
99. Spink DC, Lincoln DW, Dickerman HW., Gierthy JF. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes an extensive alteration of 17 β -estradiol metabolism in human breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1990; vol. 87, pp. 6917-6921.
100. Ueng TH, Wang HW, Huang YP., Hung CC. Antiestrogenic effects of motorcycle exhaust particulate in MCF-7 human breast cancer cells and immature female rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004; vol. 46, pp. 454-462.
101. Buchanan DL, Sato T, Peterson RE and Cooke PS. 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; vol. 57, pp. 302-311.
102. Schrader JT, Cooke MG. Effects of Aroclors and individual PCB congeners on activation of the human androgen receptor in vitro. *Reproductive Toxicology* 2003; 17: 15-23.
103. Shimizu K, Ogawa F, Watanabe M, Kondo T, Katayama I. Serum antioxidant levels in Yusho victims over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *Toxicol Ind Health* 2003; 19(2-6): 37-9.