

Pentaklorofenol'ün Tavşanlarda Serum Tiroid Hormon Düzeyleri Üzerine Etkisi

S. Oktay Arslan* , İsmail Meral**, Fahri Bayıroğlu**, Recep Aslan**, Burhanettin Baydaş**

Özet: Bu çalışma, Pentaklorofenol (PCP)'ün akut toksisite oluşturmayan düşük dozlarında serum tiroid hormonları üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmada 1200-1600 gr ağırlığında 4-6 aylık Yeni Zelanda ırkı tavşanlar kullanıldı. PCP tavşanlara oral yolla 3,10 ve 30 mg/kg dozlarında bir kez verildi ve 6 saat sonra grupların kan örneklerinde TT4, FT4, TT3, FT3 göstergelerine bakıldı. Tüm dozlar serum TT4, FT4, TT3 ve FT3 seviyelerinde doza bağımlı olarak azalma oluşturdu ($p<0.05$). Bu sonuçlar ışığı altında, PCP'nin toksik olmayan dozlarda bile serum tiroid hormon düzeylerinde azalmaya yol açtığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Pentaklorofenol, Tiroid hormonları, Tavşan.

Pentaklorofenol (PCP) sanayide fungusid olarak kullanılan ve Hekzaklorobenzen (HCB), pentaklorobenzen (PCB) ve Pentakloronitrobenzen (PCNB) gibi diğer fungusidler ana metaboliti olan bir pestisit (1,2). İnsanların sözü edilen fungusidler ile bunların içerdiği dioksin kirlilikleri ve poliklorlu bifenil bileşiklerine gıdalarla veya çalışma ortamlarında direkt olarak maruz kalmaları sonucu, tiroid bezinde hipertrofi ve serum tiroksin (T4) seviyesinde ise bir azalmanın olduğu ortaya konmuştur (3-10). Laboratuvar hayvanlarının HCB ile kronik beslenmesi sonucu hipotiroidizm'in şekillendiği görülmüştür (5). Ancak hipotiroidizm'in oluşum mekanizması tam olarak ortaya konmamıştır. Bir görüşe göre ksenobiyotikler mikrozomal enzimleri indükleyerek tiroid hormonlarının yıkılmasını artırır (5,11). Son yıllarda ise ksenobiyotiklerin UDP-glukuroniltransferazı indükleyerek tiroid hormonlarının glukuronidasyonunu artırdığı ve vücuttan artan miktarda T4 atılımına sebep olduğu ortaya konmuştur (9). İn vivo çalışmalar PCP'nin tiroid bağlayıcı globulin (TBG) veya albumine tiroid hormonundan daha yüksek bir afiniteyle bağlandığını ortaya koymuştur (12). Bu özellik PCP'nin hipotiroidizm oluşturma sebebi olarak gösterilmiştir (12).

PCP'nin insan ve hayvanlarda akut ve kronik olarak ciddi sağlık bozukluklarına neden olduğu göz önünde tutulursa, bu çalışma PCP'nin akut toksisite oluşturmayan dozlarında

bile kandaki tiroid hormon seviyelerini değiştirip değiştirmediğini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 20 adet, 1200-1660 gr ve yaklaşık 5-6 aylık Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar deney boyunca sıcaklığı 24°C , nem oranı %70 ve 12 saat ışık/karanlık olan bir ortamda tutuldular. Yem ve suları herhangi bir kısıtlama olmaksızın temin edildi. Hayvanlar her grupta 5 hayvan bulunacak şekilde ve her gruptaki hayvanların ağırlık ortalaması bir birine yakın olacak şekilde 4 gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki hayvanlara distile su (kontrol), ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplara sırasıyla pentaklorofenol'ün (MERCK) distile su içerisinde çözülmüş 3, 10 ve 30 mg/kg dozları, özel hazırlanmış sonda ile doğrudan mideye verildi ve 6 saat sonra grupların kan örneklerinde TT4, FT4, TT3, FT3 göstergelerine bakıldı.

Analizler: Serum TT4, TT3, FT4 ve FT3 miktarları DPG- İMMULİTE kitleri kullanılarak, DPG-İMMULİTE System (Solid-Phase, Chemiluminescent Enzyme Immunoassay) ile hormon otoanalizörü (DPG-İMMULİTE Automaated Analyzer) kullanılarak nonradyoaktif olarak ölçüldü (13).

İstatistiksel Analizler: Varyans analizi (ANOVA) yapılarak gruplar arasındaki farklılığın önemi araştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi ve $p<0.05$ istatistiksel farklılığı gösterdi.

Bulgular

PCP'nin serum tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi Tablo I'de sunulmuştur. PCP'nin 3, 10 ve 30 mg/kg dozları TT4 seviyesini doza

*Harran Üni. Tıp Fak. Farmakoloji ABD, Şanlıurfa

**Yüzüncü Yıl Üni. Tıp Fak. Fizyoloji ABD, Van.

*** Afyon Kocatepe Üniv. Vet. Fak. Fizyoloji ABD Afyon

Yazışma adresi: Dr.S.Oktay ARSLAN

Harran Üni. Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD,
ŞANLIURFA

Tablo I: Pentaklorofenol'ün Serum Tiroid Hormon Düzeyleri Üzerine Etkisi

PCP (mg/kg)	TT4 (µg/ml)	TT3 (ng/dl)	FT4 (ng/dl)	FT3 (ng/dl)
Kontrol	5.8 ± 0.32	106 ± 11.4	1.4 ± 0.17	0.34 ± 0.02
3	4.1 ± 0.27*	94 ± 8.6	1.3 ± 0.15	0.31 ± 0.02
10	3.4 ± 0.19*	83 ± 7.8*	0.98 ± 0.12*	0.25 ± 0.02*
30	1.8 ± 0.14*	59 ± 4.3*	0.58 ± 0.08*	0.17 ± 0.01*

* Kontrol ve deney grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğunu ifade etmektedir (p<0.05).

bağlı olarak %29.4, %41.4 ve %69 oranında azalttı (p<0.05). Serum TT3, FT4 ve FT3 miktarlarında ise daha az oranda ve sadece 10 ve 30 mg/kg PCP uygulaması ile azalma tespit edildi (p<0.05). Bu azalmalar 10 mg/kg PCP uygulaması için sırası ile; %21.7, %30 ve %26.5 ve 30 mg/kg PCP uygulaması için ise %44.4, %58.6 ve %50 olarak bulundu.

Tartışma

Bu çalışma PCP'nin toksik olmayan dozlarında tiroid hormon seviyelerine etki edip etmediğini araştırmak amacı ile yapıldı. Elde edilen bulgular PCP'nin tek doz uygulamalarında bile serum tiroid hormon düzeylerinde doza bağımlı olarak düşüşe yol açtığını gösterdi. Hem TT4 ve hemde FT4 seviyesinde kombine olarak düşüşün görülmesi hipotiroidizme işaret etmektedir (9). Van Raaij ve ark. (9), PCP'ye maruz kalan hayvanlarda serum TT4 seviyesinde çok hızlı bir düşüşün olduğunu ve serum FT4 seviyesinde ise eşit oranda düşüşün olduğunu göstermiştir. Bu bulgular daha bir çok çalışmalarla desteklenmiştir (4, 9, 14, 15).

Hulhes ve ark. (4) ise PCP'nin TT3 seviyesinde bir düşüşe sebep olduğunu göstermesine rağmen diğer bazı çalışmalar bu sonuçları doğrulamamıştır (9, 14, 15). PCP'nin doza bağımlı olarak TT4 ve FT4 seviyelerinde azalma oluşturması PCP'nin TBG'ye veya albumine tiroid hormonlarından daha yüksek bir afnitede bağlanmasıyla veya biyotransformasyonda görevli mikrozomal enzimleri indükleyerek (9) tiroid hormonlarının glukuronidasyonunu ve vücuttan atılımını hızlandırmasıyla açıklanabilir.

PCP'nin çok yönlü sağlık sakıncaları kullanımının kontrol altına alınmasına neden olmuştur. Ancak PCP'nin ana metaboliti olduğu HCB, PCB ve PCNB gibi fungusidler halen çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu da PCP kullanımı yasak olmasına rağmen hala geniş halk kitlelerinin düşük miktarlarda da olsa

maruz kalmasına neden olmaktadır. Serum tiroid hormon düzeyindeki azalmalar motor fonksiyonlarda bozulma, gelişme geriliği ve işitme kaybı gibi olumsuzluklara neden olacağı unutulmamalıdır. Bu yüzden PCP'nin halk sağlığına olabilecek muhtemel zararlarını en aza indirgeyebilmek için kullanımının çok daha sıkı bir denetime tabi tutulması gerekmektedir.

Effect of Pentachlorophenol (PCP) on Thyroid Hormone Levels in Rabbits

Abstract: This experiment was designed to investigate the effect of low doses of pentachlorophenol (PCP) that do not produce an acute toxicity on the thyroid hormone levels. New Zealand rabbits weighting 1200-1600 g and 4-6 months old were used. Single dose of PCP was given to rabbits at the doses of 3, 10 and 30 mg/kg and TT4, FT4, TT3 and FT3 levels were measured 6 hours after drugs were given. It was found that all doses of PCP produced a dose-dependent decrease in TT4, FT4, TT3 and FT3 levels (P<0.05). It was concluded that non-toxic doses of PCP might also produce a decrease in the thyroid hormone levels.

Key words: Pentachlorophenol, Thyroid hormone, Rabbits.

Kaynaklar

1. Arslan SO: İşlenmiş derilerde pentaklorofenol analizine özgü gaz kromatografi ile bir yöntem uyarlaması üzerine çalışmalar. YYÜ Sağ Bil Derg 2: 21-24, 1996.
2. Renner D, Mucke W: Transformation of pentachlorophenol. Toxicol Environment Chem 11: 9-29, 1986.
3. Bastomsky CH: Enhanced thyroxine metabolism and high uptake goiters in rats after a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Endocrinol 101: 292-296, 1997.
4. Hughes BJ, Forsel JH, Sleight SD, Kuo C, Shull LR: Assessment of pentachlorophenol toxicity in newborn calves: Clinicopathology and tissue residues. J Animal Sci 61: 1587-1603, 1985.
5. Rozman K, Gorski JL, Rozman P, Parkinson A: Reduced serum thyroid hormone levels in

- hexachlorobenzene induced porphyria. *Toxic Letters* 30: 71-78, 1986.
6. Byrne JJ, Carbone JP, Hanson EA: Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polichlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl. *Endocrinol* 121: 520-527, 1987.
 7. Brouwer A: Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polichlorinated biphenyl. *Arch Toxicol* 13: 440-445, 1989.
 8. Raaij JAGM, Kaptein E, Visser TJ, Berg KJ: Increased glucuronidation of thyroid hormone in hexachlorobenzene treated rats. *Biochem Pharmacol* 45: 627-746, 1993.
 9. Raaij JAGM, Frijters CMG, Berg KJ: Hexachlorobenzene-induced hypothyroidism. *Biochem Pharmacol* 46: 1385-1391, 1993.
 10. Goldey ES, Khen LJ, Lau C, Rehnberg GL, Crofton KM: Developmental exposure to polichlorinated biphenyl (arachlor 1254) reduced circulating thyroid hormone concentrations and caused hearing deficits in rats. *Toxicol Applied Pharmacol* 235: 77-88, 1995.
 11. Kleinman de Pisaarev DL, Sancovich HA, Ferramola de Sancovich AM: Enhanced thyroxine metabolism in hexachlorobenzene intoxicated rats. *J Endocrinol Invest* 12: 767-772, 1989.
 12. Wan den Berg KJ: Interactions of chlorinated phenols with thyroxine binding sites of human transthyretin, albumin and thyroid binding globulin. *Chem Biol Interact* 76: 63-75, 1990.
 13. Babson AL: The IMMULITE Automated Immunoassay System. *J Clin Immunoassay* 14: 83-88, 1991.
 14. Jekat FW, Meisel ML, Eckart R, Winterhoff H: Effects of pentachlorophenol (PCP) on the pituitary and thyroidal hormone regulation in the rat. *Toxicol Letters* 71: 9-25, 1994.
 15. Raaij JAGM, Berg KJ, Bragt PC, Engel R, Notten WRF: Effects of hexachlorobenzene and its metabolites pentachlorophenol and terachlorohydroquinone on serum thyroid hormone levels in rats. *Toxicol* 67: 107-116, 1991.