

ENDÜSTRİ, ÇEVRE ve GIDALARDA PORFİRİNOJENİK POLİHALOJENLİ HİDROKARBONLARIN BULUNUŞU ve HEPATİK PORFİRİA

Sema BURGAZ

ÖZET:

Porfirinojenik olarak adlandırılan kimyasal bileşikler arasında halojenli hidrokarbonların önemli bir yeri vardır. Bu bileşiklere kronik olarak maruziyette ilk ölçülebilir parametre; idrardaki porfirin modellerinde meydana gelen değişikliklerdir. Bu parametrelerin ölçümü, çevre kirliliğinde insanın biyolojik olarak izlenmesi ve bu bileşiklerin oluşturduğu karaciğer harabiyetinin erken teşhisinin yapılabilmesi açısından önemi vardır. Bu derleme yazısında porfiria ve buna neden olan faktörler incelenmiştir. Ayrıca porfirinojenik polihalojenli bileşiklerin gıda, çevre ve endüstri çalışma yerlerindeki bulunuşuna bağlı olarak insanlarda ortaya çıkan durumlar özetlenmiştir.

OCCURRENCE OF PORPHYRINOGENIC POLYHALOGENATED HYDROCARBONS IN THE INDUSTRIAL ENVIRONMENT, FOOD AND IN THE ENVIRONMENT AND THE HEPATIC PORPHYRIA

SUMMARY:

There is a great importance of halogenated hydrocarbons among the so-called porphyrinogenic chemicals. The first measurable parameter in the chronic exposure to these compounds is alterations of the urinary porphyrin patterns. It is important to measure these parameters in respect to human biological monitoring in the environmental pollution and to early diagnosis of liver damage caused by these compounds. In this review, porphyria and factors causing it had been studied. Also, cases occurring in humans related to the presence of porphyrinogenic polyhalogenated compounds in the environment, food and in the industrial environment were summarized.

GİRİŞ:

İnsanda hepatik porfiria porfirin metabolizması bozukluğudur, bu bozukluk ya doğuştan bir anomali nedeniyle ya da bir çok kimyasal bileşiğe maruziyet sonucunda ortaya çıkabilir(1). Porfirinojenik olarak adlandırılan kimyasal bileşikler arasında halojenli hidrokarbonlar önemli bir yer

tutmaktadır. Halojenli hidrokarbonların (heksaklorobenzen; 1,4-diklorobenzen; 1,2,4-triklorobenzen; oktaklorostiren; poliklorlubifeniller (PCB); heksabromlubifenil izomerleri; tetraklorodibenzodioxin (TCDD); polibromlubifeniller (PBB); γ -heksaklorosikloheksan; metil klorür; vinil klorür ve allil klorür) bazılarını endüstri ve

(* Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Etlik-ANKARA

nda kullandıkları için, bazıları da e kirleticileri olduğu için çok iyi ta-
raktadır(1,2,3). Bu bileşiklere kronik
ık maruziyette, ilk ölçülebilen semp-
lardan bir tanesi idrardaki porfirin
ellerinde meydana gelen değişiklik-
ir. Pretoksik etki olarak değerlendirir-
ou semptomların rutin olarak ölçümü-
büyük ölçeklerdeki çevre kirliliği
rinde insanın biyolojik olarak izleni-
i için yararlı bir parametre olabileceği
erilmektedir(1).

bu derleme yazısında klinik açıdan
İria ve buna neden olan faktörler in-
nmıştır. Bunun yanı sıra gıdalarda, en-
ri çalışma yerlerinde ve çevrede porfi-
jenik polihalojenli bileşiklerin bulu-
na bağlı olarak insanlarda ortaya çı-
durumlar gözden geçirilmiştir.

İFİRİA- ÇEŞİTLERİ ve JENLERİ:

firialar hem sentezi regülasyonun-

daki anormalliklerdir. δ -aminolevülinik
asid (ALA) ve porfobilinojen (PBG) gibi
hem öncüllerinin çok miktarda atılmaları-
dır. Bunlar koyu kırmızı renkli porfirinle-
re dönüşürler(4).

Porfirinler metilen bağları ile bağlanan
4 pirol halkası ve farklı sayıda -COOH
grupları taşıyan bileşiklerdir. Uro-, kopro-
ve protoporfirinler (ki sırasıyla 8,4 ve
2-COOH grubu ihtiva etmektedir) en fazla
bilinenlerdendir. Protoporfirin hem'in di-
rek öncül maddesidir. Diğer porfirinler
karaciğerdeki hem sentezinde yan ürünler-
dir ve başlıca idrarla atılırlar(5). Yabancı
bileşiklerin neden olduğu karaciğer tahri-
batı uro- ve koproporfirinlerin atılımında
bir fazlalığa neden olabilir. Porfirinlerin
atılımının artması karaciğer fonksiyon bo-
zukluklarında erken teşhis aracı olarak
düşünülmektedir(1).

Genetik ve genetik olmayan nedenler-
le meydana gelen porfiriaları Tablo 1'de
gözüldüğü şekilde sınıflandırılmıştır(6).

Tablo 1. Porfirin Metabolizması Bozukluklarının Sınıflandırılması

Eritropoietik Porfirialar:

1. Konjenital eritropoietik porfiriya (otozomal resesif)
3. Eritro (hepato) poietik protoporfiriya (otozomal dominant)

Hepatik Porfirialar:

- A. Akut intermiten porfiriya (otozomal dominant)
3. Herediter koproporfiriya (otozomal dominant)
- C. Variejat Koproporfiriya (otozomal dominant)
- D. a) Porfiriya kuten tarda'nın dahil olduğu kronik hepatik porfirialar (genetik veya genetik olmayan şekilde ortaya çıkanlar)
- b) Paraneoplastik porfiriya kuten tarda (karaciğer veya prostat kanserlerinde)
- c) Semptomatik kronik hepatik porfirialar (heksoklorobenzen ve vinil klorür ile ortaya çıkanlar)

Semptomatik Koproporfirinuriler:

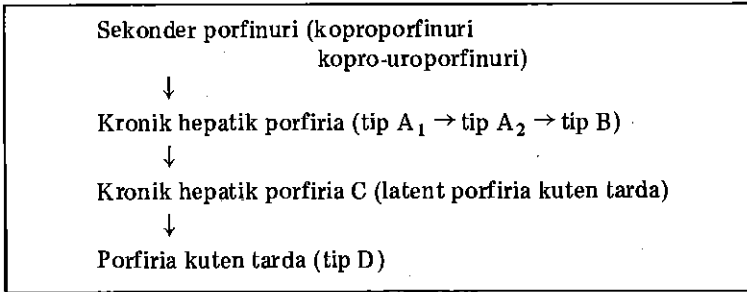
- A. İntoksikasyonlar (örn; alkol, polihalojenli aromatik bileşikler, ağır metaller)
- B. Karaciğer hastalıkları (örn; siroz, hepatit, alkol ile oluşan karaciğer sendromu, hemokromatozis)
- C. Kan hastalıkları (örn; anemiler)
- D. Enfeksiyon hastalıkları
- E. Şeker hastalığı
- F. Demir metabolizması bozuklukları
- G. Doğuştan hiperbilirubinemi (örn; Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu)
- H. Maliyın tümörler
- I. Kalp rahatsızlıkları

J. İlaç yan etkileri (analjezikler, sedatifler, hipnotikler, antibiyotikler, seks hormonları ve narkoz)

K. Perhiz

İnsanda hepatik porfiria genelde total porfirinlerin ve özellikle üriner uroporfirin artışı ile ortaya çıkmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda yapılan araştırmalarda, idrardaki porfirin modellerinde görülen nitel değişikliklerin, nicel değişikliklere göre hem sentezindeki bozuklukları çok daha hassas bir şekilde ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Örneğin; normal sınırlar içinde atılan total porfirinler 8.ve 7 karboksil grubu ihtiva eden porfirin metabolitlerinin oranı 6,5 ve 4 karboksil grubu ihtiva edenlere göre artabilir. İdrardaki porfirin modellerinin nisbi oranı öyle karakteristiktir ki, 24 saatlik idrar hacmi bilinmeden 10 ml miktardaki idrar numunesinin basit olarak incelenmesiyle teşhis yapılabilir (1, 7). Bu iş için seçilen yöntem ince tabaka kromatografisi ile ayırmayı takiben spektrofotometrik ya da fluorometrik ölçümlerdir (8).

Karaciğerdeki porfirin birikiminin tipi-



Şekil 1. Hepatik Porfirin Sentezindeki Kronik Bozukluğun Safhaları.

PORFİRİNOJENİK POLİHALOJENLİ BİLEŞİKLER:

Polihalojenli aromatik bileşiklerin büyük bir kısmı hepatik porfiria'ya neden olan bileşikler olarak tanınmaktadır. Tablo 2'de gösterilen polihalojenli hidrokar-

bon bileşiklerindeki porfirin birikiminde (başlıca uro- ve 7-COOH'li porfirinler) bir artışa neden olurlar veya tavuk embriyosu karaciğer hücrelerinin doku kültüründe veya kuşlarda, kemiricilerde ve insanlarda porfirinlerin mikroskopik doku fluoresansına neden olurlar (1,7,9).

Hepatik porfirin sentezinde kronik bir bozukluğun aşağıdaki Şekil 1'de gösterildiği safhalar halinde geliştiği tahmin edilmektedir (8).

Tablo 2. Porfirinojenik Polihalojenli Hidrokarbonların Sınıflandırılması

PORFİRİNOJENİK POLİHALOJENLİ HİDROKARBONLAR

Halojenli benzenler

Hekzaklorobenzen
Oktoklorostiren
1,4-Diklorostiren
1,2,4-Triklorobenzen
Hekzabromobenzen

Halojenli bifeniller

2,4,5,2,4,5-Hekzaklorobifenil	Fenoklor DP6
2,3,4,2,3,4-Hekzaklorobifenil	Klofen A60
3,4,5,3,4,5-Hekzaklorobifenil	Aroklor 1260
2,3,4,2,4,5-Hekzaklorobifenil	Aroklor 1254
Firemaster BP-6	Aroklor 1242
2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)	Aroklor 1016
γ -Hekzaklorosikloheksan	

Halojenli Alifatikler

Metil klorür(?)	Allil klorür(?)
Vinil klorür(?)	

(?) Hepatik dokuda bu etkisi ispatlanmamıştır.

Porfirinojenik aktiviteleri olan bu bileşimin ortak özelliklerini şu şekilde sıraya koyabiliriz:

Suda çözünmemeleri, lipofilik özellikleri, düzlemsel veya düzlemselliğe yakın molekül yapıları ve farklı derecelerdeki halojenasyon en bilinen fizikokimyasal özellikleridir.

Mikrozomal enzim induksiyonuna neden olurlar ve buna rağmen çok yavaş metabolize olurlar, hayvanlarda ve insanlarda adipoz dokuda birikirler.

Bu bileşikler bozunmalara karşı dayanıklı olup, en son balık yiyen kuşların ve insanların yağ dokusunda konsantre olarak besin zincirinde birikmiş olurlar.

Bu bileşikler ALA sentetazın induksiyonu ve üroporfirinojen dekarboksilaz'ın inhibisyonu ile karaciğerde porfirinlerin artışına ve idrarla aşırı miktarlarda ALA, porfobilinojen ve 7 ve 8-COOH gruplu porfirinlerin atılmasına neden olmaktadır. Geç ortaya çıkan

bu etkiler sonucu karaciğer hücreleri harabiyete uğramaktadır.

İNSANDA KİMYASAL PORFİRİA:

Porfirinojenik Polihalojenli Bileşiklerin Gıdalarda Bulunuşu:

Hekzaklorobenzen: Hekzaklorobenzen'in tarımda fungusit olarak kullanışı, endüstriyel artıklarla atılışı ve besin zincirinde birikimi ve dayanıklılığı bu bileşiğin çevreye geniş ölçüde yayılmasını sağlamaktadır(2).

Hekzaklorobenzen; % 10 oranında fungusit etkisi dolayısıyla buğdaylarda kullanıldıktan sonra bunların tüketimi dolayısıyla Türkiye'de kitle halinde zehirlenmeye neden olan halojenli bileşiklerin ilkidir. 1955'den 1959 yılına kadar Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 3000'in üstünde kişiye porfiria kuten tarda teşhisi konulmuştur. Porfiria kuten tarda gibi nadir görülen bir hastalığın bu sayıda vak'alar halinde ortaya çıkışında muhtemelen etiyolo-

lojik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Daha sonra yapılan araştırmalarda hastaların % 98'inin Ziraat Teşkilatı tarafından dağıtılan ilaçlı tohumluk buğdaydan yaptıkları ekmekleri yiyerek zehirlendiği saptanmıştır. Vak'aların % 80'i 4-14 yaş grubu içinde olup, bu çocukların el ve yüzlerinde yara ve kabarcıklar, saç dökülmesi, deride koyulaşma ve karaciğerde fonksiyon bozuklukları tesbit edilmiştir. 4 yaşın altındaki ve özellikle meme emen bebeklerde özel bir sendrom gözlenmiştir. Zehirlenme belirtileri görülen hastaların vücutlarına alınan HCB miktarının 0.05-0.2 g/gün olduğu tahmin edilmektedir. Bu vak'aların hepsinin idrarları çay renginden koyu kırmızı siyaha kadar olup yüksek miktarlarda porfirin ihtiva ediyordu. Bu olaydan 10 sene sonra bile kurtulanların çoğunda hala anormal karaciğer fonksiyonları görülmekte ve yaz aylarında porfirinin deri semptomları ortaya çıkmaktadır(3,10,11,12).

Polibromlu bifenil bileşikler (PBB'ler): 1973 yılında, plastik endüstrisinde additif olarak kullanılan polibromlu bifenil bileşiklerinin yaklaşık 908 kg'ı Michigan gıda piyasasına girmiştir. Bu kimyasal madde yanlışlıkla çeşitli besin fabrikalarına gönderilmiş ve mandıralarda MgO yerine ilave edilmiştir. Bu bölgedeki çiftçi aileleri 1973-1974 yılları arasında PBB'ler ile kontamine et, süt ve yumurtaların tüketimi esnasında değişik miktarlarda bu bileşiklere maruz kalmışlardır. PBB'ye maruz kalan kişilerin en az % 47'sinde koproporfinuri ve hepatik porfiria A görülmüştür(1, 2,13).

Poliklorlu bifenil bileşikler (PCB'ler): 1972'den önce PCB'ler transformatör ve hidrolik yağlarında, vakum pompası yağlarında, motor yağlarında, plastifiyan olarak, pestisitlerde ve kopya kağıdında kullanılırlardı. 1974 yılından sonra sadece kapalı sistemlerde kullanılmıştır. 1979 yılında ise Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından bu bileşiklerin ticari olarak üretim, işleme ve dağıtımı Amerika'da yasaklanmıştır(2). Bu bileşiklere maruziyet kaynakları deri absorpsiyonu ve oral yoldur. Maruziyet için en önemli giriş yolu diyet-

tir. 1968 yılında Japonya'da 15.000 kişi az veya çok derecede sarılık, klorakne ve derilerinin kararması şeklinde etkilenmiştir. Japonya'da "Yusho" adı verilen ve kloraknenin bir başka çeşidi olarak bilinen bu hastalığa endüstride kullanılan bu PCB bileşiklerinin yağlara (rice-oil) karışmasının neden olduğu gösterilmiştir. Maruz kalan şahısların tüm porfirin modellerinde koproporfininin en fazla miktarda olduğu gözlenmiştir(14,15).

Porfirinojenik Polihalogenli Bileşiklerin Endüstri ve Çevrede Bulunuşu:

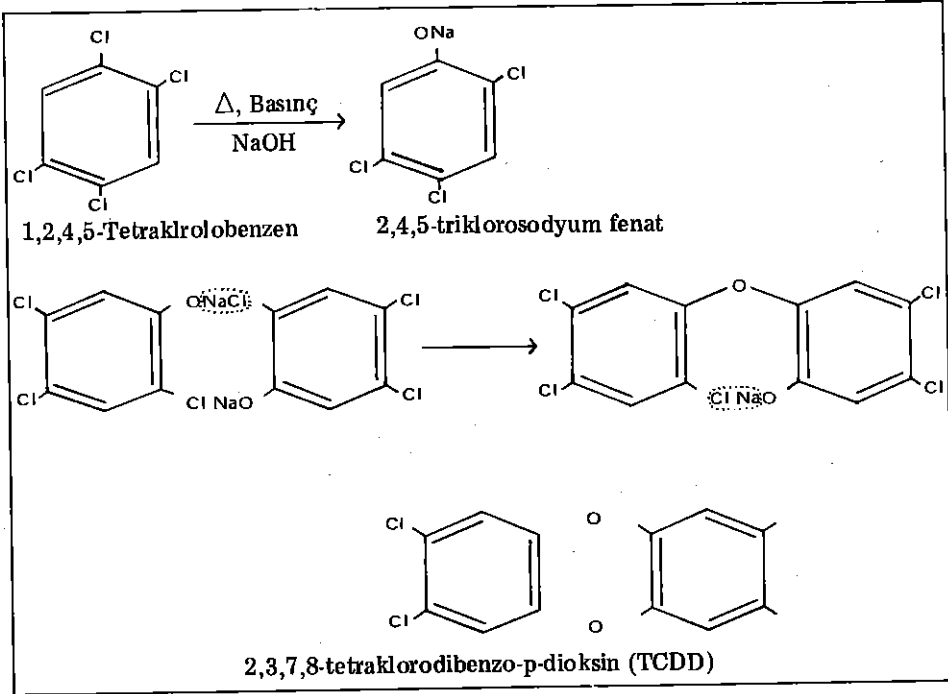
Vinil ve Metil Klorür: Plastik endüstrisinde başlangıç maddesi olarak kullanılan vinil klorür kronik karaciğer bozukluğu, skleroderma tipi deride değişiklikler ve trombositopeni gibi etkilerle ortaya çıkan endüstriyel bir hastalığa neden olur. PVC üretimi ve işlenişinin yapıldığı fabrikalarda çalışanlarda yapılan araştırmalarda; genellikle sekonder koproporfinuri ve kısmen kronik hepatik porfiria görüldüğü gösterilmiştir. Vinil klorüre maruz kalan kişilerin tıbbi kontrollerinde idrardaki porfirinlerin tayininin, toksik hasarı erken dönemde gösteren ve koruyucu ve teşhise imkan veren bir parametre olabileceği düşünülmektedir. Endüstriyel metil klorür zehirlenmelerinde idrarda büyük miktarlarda koproporfinin atılımı olduğu gösterilmektedir(1,16).

Klorlu dibenzodioxinler: Klorlu dibenzodioxinlere mesleki maruziyet klorlu fenollerin üretimi esnasında ortaya çıkmaktadır. Triklorofenol üretimi esnasında reaksiyon ortamının sıcaklığı iyi ayarlanmadığı zaman 2,3,7,8-tetrakloro dibenzodioxin (TCDD) oluşmaktadır (Şekil 2). Üretimi yapılan bu triklorofenol monokloroasetik asitle reaksiyona sokularak kullanımı çok yaygın olan 2,4,5-triklorofenoksi asetik asit (2,4,5-T) sentezlenmektedir. Aynı şekilde sentezi yapılan pek çok ticari klorofenoller safsızlık ve piroliz ürünü olarak dioxinleri içerebilmektedirler(17, 18,19). TCDD'nin neden olduğu klorakne ve porfiria'ya 2,4,5-T üretiminin yapıldığı fabrikalardaki işçilerde rastlanmıştır. TCDD'ye maruziyet nedeniyle ortaya çı-

kan klorakne ve porfria uzun süreden beri bilinmektedir. 1892, 1944, 1953, 1954-1955, 1963, 1964, 1935-1966, 1968, 1970 ve 1976-1977'de klorlufenollerin üretimi esnasında çevreye yayılması sonucu bu bileşiklere maruz kalanlarda klorakne, porfria kuten tarda ve dolayısıyla porfirin metabolizması bozuklukları, psikik bozukluklar, hiperpigmentasyon ve aşırı kullanımlar görülmüştür (20,21,22, 23,24,25). Bunlar arasında büyük ölçeklerde iki maruziyet vakası bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Vietnam Savaşında 1962'den 1969'a kadar 2,4-D ve 2,4,5-T butil esterleri geniş ölçüde kullanılmıştır. Bunun sonucunda yüzbinlerce kişiye porfria

kuten tarda ve ölümler görülmüştür. Bu bölgede 1.650.000 kişi 125 kg dioksine maruz kalmıştır. İkincisi; 1976'da İtalya'nın Seveso kentinde klorlu fenol üretimi yapan bir fabrikadan artıkların yanlışlıkla şehir havasına karışması ile 6000'e yakın kişi yaklaşık 650 g dioksine maruz kalmıştır. Bu bölgede 2 yıl sonra yapılan araştırmalarda kişilerin idrar numunelerinin % 48'inde anormal porfirin modelleri (kronik hepatik porfirin A tipi) görülmüştür.

Bu bölgelerde çevre kirliliğinin izlenmesi amacıyla porfirin modelleri üzerinde araştırmalar zaman zaman tekrarlanmaktadır (26,27,28,29).



Şekil 2. TCDD'nin Meydana Gelişi.

KAYNAKLAR:

Strik, J.J.T.W.A., Debets, F.M.H., Koss G.: Chemical porphyria. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products'da

(Ed. Kimbrough, R.D.), sayfa 191-239, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1980.

2. U.S. National Toxicology Program: Third Annual Report on Carcinogens,

- U.S. Department of Health and Human Service, Springfield, 1983.
3. Menzer, R.E., Nelson, J.O.: Water and soil pollutants. Toxicology'de (Ed. Doull, J., Klaassen, C.D. and Amdur, M.O.), sayfa 632-658, MacMillan, New York, 1980.
 4. Goldstein, A., Aronow, L., Kalman, S. M.: Principles of drug action: The basis of pharmacology, 2nd Ed, sayfa 463-466, Wiley International, New York, 1974.
 5. White, A., Handler, P., Smith, E.L.: Principles of biochemistry, 4 th Ed, sayfa 166-172, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1968.
 6. Doss, M.: Classification of porphyrias and secondary coproporphyrinurias. Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 223, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 7. Strik, J.J.T.W.A.: The occurrence of chronic hepatic porphyria in man caused by halogenated hydrocarbons. Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 3-9, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 8. Doss, M.: Chronic hepatic porphyrias in humans. Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J. H.), sayfa 11-25, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 9. Sinclair, P.R., Granick, S.: Uroporphyrin formation induced by chlorinated hydrocarbons (Lindane, polychlorinated biphenyls, tetrachlorodibenzo-p-dioxin) requirements for endogenous iron, protein synthesis and drug-metabolizing activity. Biochem. Biophys. Res. Commun., 61,124-133, 1974.
 10. Çam, C.: Hexachlorobenzen ile müzmin zehirlenmeye bağlı deri porfirisi vak'aları. Sağlık Dergisi. XXXII (5-6), 215-216, 1958.
 11. Schmid, R.: Cutaneous porphyria in Turkey. New Engl. J. Med. 263, 397-398, 1960.
 12. Çam, C., Nigogosyan, G.: Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene report of 348 cases caused by this fungicide. J.A.M.A. 183, 88-91, 1963.
 13. Strik, J.J.T.W.A., Doss, M., Schraa, G., Robertson, L.W., Von Tiepermann, R., Harmsen, E.G.M.: Coproporphyrinuria and chronic hepatic porphyria type A found in farm families from Michigan exposed to polybrominated biphenyls (PBB). Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 29-53, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 14. Strik, J.J.T.W.A., Kip, H., Yoshimura, T., Masuda, Y., Harmsen, E.G.M.: Porphyrins in urine of Yusho patients. Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 63-68, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 15. Nonaka, S., Shimoyoma, T., Honda, T., Yoshida, H.: Analysis of urinary porphyrins in polychlorinated biphenyl poisoning (Yusho) patients. Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 69-73, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 16. Doss, M., Lange, C.E., Veltman, G.: Toxic porphyria and chronic hepatic porphyria after vinyl chloride exposure in humans. Chemical porphyria in man'de (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 107-111, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
 17. Helling, C.S., Isensee, A.R., Woolson, E.A., P.D.J., Jones, G.E., Plimmer, J. R., Kearney, P.C.: Chlorodioxins in pesticides, soils and plants. J. Environ. Qual. 2, 171-178, 1973.
 18. Melkinov, N.N.: Chemistry of pesticides Springer-Verlag, New York, 1971.

Rappe, C.: Analysis of polychlorinated dioxins and furans. *Environ. Sci. Technol.* 18, 78-89, 1984.

George, M.: Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin. *Brit. J. Ind. Med.* 30, 276-283, 1973.

Jirásek, L., Lakenský, J., Kubec, K., Pazderová, J., Lukáš, E.: Chloracne, porphyria cutanea tarda and andere intoxicationen durch herbizide. *Hautarzt.* 27, 328-333, 1976.

Bleiberg, J., Wallen, M., Brodtkin, R., Applebaum, I.L.: Industrially acquired porphyria. *Arch. Dermatol.* 89, 793-797, 1964.

Vos, J.G.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Effects and mechanism. *Ecol. Bull. (Stockholm).* 27, 165-176, 1978.

Poland, A.P., Smith, D., Metter, G., Possick, P.: A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant: With special attention to chloracne, porphyria cutanea tarda and psychologic parameters. *Arch. Environ. Health.* 22, 316-327, 1971.

Suskind, R.R., Hertzberg, V.S.: Human

health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA.* 251, 2372-2380, 1984.

26. Reggiani, G.: Medical problems raised by the TCDD contamination in Seveso, Italy. *Arch. Toxicol.* 40, 161-188, 1978.

27. Strik, J.J.T.W.A., Janssen, M.M.T., Colombi, A.M.: The incidence of chronic hepatic porphyria in an Italian family. *Int. J. Biochem.* 12, 879-881, 1980.

28. Centen, A.H.J., Strik, J.J.T.W.A., Colombi, A.: Coproporphyrinuria and chronic hepatic porphyria type A found in people from Seveso (Italy) exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Chemical porphyria in man'de* (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J. H.), sayfa 75-81, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.

29. Colombi, A.M.: Subjective symptomatology prevalence as an additional criterion to define risk groups exposed to TCDD in the Seveso area, Italy. *Chemical porphyria in man'de* (Ed. Strik, J.J.T.W.A., Koeman, J.H.), sayfa 83-106, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.