

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ANTROPOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANTROPOLOJİK ARAŞTIRMALARDA HAYVAN MODELLEME:
SIÇANLARDA FLOR MARUZİYETİ ÖRNEĞİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ramazan TÜRKEKUL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Seda KARAÖZ ARIHAN

VAN-2018

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ANTROPOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANTROPOLOJİK ARAŞTIRMALARDA HAYVAN MODELLEME:
SIÇANLARDA FLOR MARUZİYETİ ÖRNEĞİ**

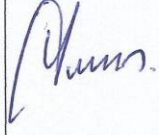


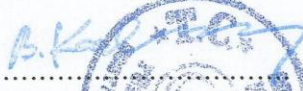

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ramazan TÜRKEKUL

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Seda KARAÖZ ARIHAN

VAN- 2018

**Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından
YYU-BAP SYL-2017-5953 nolu proje olarak desteklenmiştir.**

KABUL VE ONAY

<p>Ramazan TÜRKEKUL tarafından hazırlanan “Antropolojik Araştırmalarda Hayvan Modelleme: Sıçanlarda Flor Maruziyeti Örneği” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Antropoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.</p>	
<p>Başkan: Doç. Dr. Yener BEKTAŞ Arkeoloji, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum</p>	
<p>Üye: Doç. Dr. Gökhan OTO Tıp/Farmakoloji, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum</p>	
<p>Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Seda KARAÖZ ARIHAN Antropoloji/Fiziki Antropoloji, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum</p>	
<p>Tez Savunma Tarihi:</p>	15.11.2018
<p>Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini ve imzaların sahiplerine ait olduğunu onaylıyorum.</p> <p> Doç. Dr. Bekir KOÇLAR Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdürü</p> 	

ETİK BEYAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu

Bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarımı kabullendiğimi beyan ederim.

Ramazan TÜRKEKUL

15.11.2018



ANTROPOLOJİK ARAŞTIRMALARDA HAYVAN MODELLEME: SIÇANLARDA FLOR MARUZİYETİ ÖRNEĞİ

ÖZET

Gerçekleştirilen çalışmada; ölçülebilen önemli bir element olan florun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının ağırlık kaybı, kas ve hareket direnci, kemik ve diş dokularında nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğu deney hayvanı modeliyle incelenmiştir. Araştırmada 150-200 gr ağırlığında Wistar-albino cinsi erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, toplamda 56 adet olacak şekilde 7 farklı gruba ayrılmıştır. Her bir grupta toplamda sekiz sıçan bulunmakta (n=8) ve kontrol grubu dışında kalan diğer altı gruba farklı sürelerde ve farklı dozda florür uygulanmıştır.

Her bir grubun 1, 30, 60 ve 90. günlerde ağırlık ölçümleri yapılmış ve gruplar arasında ağırlık kaybı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca flor maruziyetinin sıçanların hareket direncine etkisinin ölçülebilmesi için rotarod testi uygulanmıştır. Bu uygulama ile florun hareket sistemine negatif yönde etki ettiğini ve uygulanan florun doz ve zamana bağlı olarak lokomotor aktiviteyi azalttığı tespit edilmiştir. Gerçekleştirilen bu modelleme çalışmasında femur kemiğinin baş kısmı (trabeküler doku) kadar boyun kısmının (kortikal doku) da önemli bir flor birikim alanı olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda kaburga kemiğinin de önemli bir flor birikimi alanı olduğu ve bu nedenle ölçümlerde dikkate değer bir doku olduğu gerçekleştirilen çalışma ile ortaya konmuştur. Bununla beraber flor maruziyetinde süre ve miktarın artmasına paralel olarak femur başı, femur boynu ve kaburga kemiklerinde dikkate değer flor artışı olduğu ve bu artışın konsantrasyon bağımlı olduğu gözlenmiştir. Her ne kadar kemiklerde dikkate değer flor artışı gözlenmişse de deney gruplarından elde edilen kemiklerde (femur, humerus, kaburga ve diş) makroanalizle tespit edilen herhangi bir deformasyon gözlenmemiştir. Makroanalizle herhangi bir yapısal değişiklik gözlenmemesine rağmen ışık mikroskobu (Leica DM 1000) ile femur kemik dokusunda gerçekleştirilen mikroanalizlerde epifizeal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde şiddetli düzeyde incelleme tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antropoloji, Paleopatoloji, Dental florozis, İskelet florozisi

Sayfa adedi: 73

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Seda KARAÖZ ARIHAN

ANIMAL MODELING IN ANTHROPOLOGICAL RESEARCH: EXAMPLE OF FLOR EXPOSURE IN RATS

ABSTRACT

In the study; effects of the application of fluorine which is an important element, in different doses and durations on weight loss, muscle and movement resistance, accumulation and deformation in bone and tooth tissues were investigated with an experimental animal model. In the study, adult male Wistar-albino rats weighing 150-200 gr were used. 56 rats were divided into 7 different groups with a total of 56. There were eight rats in each group ($n = 8$) and the other six groups except the control group were treated with different doses of fluoride at different times.

Weight was measured on 1, 30, 60 and 90 days of each group and no significant difference was observed between the groups in terms of weight loss. In addition, rotarod test was applied to measure the effect of fluorine exposure on the movement resistance of rats. With this application, it was found that the fluorine had a negative effect on the movement system and the applied fluorine decreased the locomotor activity depending on the dose and time. In this modeling study, it was observed that the neck (cortical tissue) as well as the head part of the femoral bone (trabecular tissue) was an important fluorine accumulation area. At the same time, the rib bone is revealed as a significant area of fluorine accumulation and therefore is presented as a remarkable tissue in the measurement by the study. However, in parallel with the increase in the duration and amount of fluorine exposure, it was observed that there was a remarkable fluorine increase in the femoral head, femur neck and rib bones and this increase was concentration dependent. Although a significant increase in fluoride was observed in the bones, no deformation was observed in the bones (femur, humerus, ribs and teeth) obtained from experimental groups by macroanalysis. Although no structural changes were observed by macroanalysis, a severe thinning of the epiphyseal growth plate and bone trabeculae was detected in microanalyses performed in the femoral bone tissue by light microscopy (Leica DM 1000).

Keywords: Anthropology, Paleopathology, Dental fluorosis, Skeletal fluorosis

Page number: 73

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Seda KARAÖZ ARIHAN

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez araştırmamın ve yazımının gerçekleşmesinde büyük katkıları bulunan Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Seda Karaöz Arıhan'a, çalışma süresince çalışmaya büyük katkıları sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Okan Arıhan'a, jüri yesi olarak tezle ilgili değerli geri bildirimlerini paylaşan Doç. Dr. Yener Bektaş'a, araştırmaya maddi ve manevi destek sağlayan Doç. Dr. Gökhan Oto, Dr. Öğr. Üyesi Zehra zbulut, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk Kmroğlu, Doç. Dr. Erkan Konyar, Dr. Öğr. Üyesi Serkan Yıldırım, Prof. Dr. Suat Ekin ve bu süreçte her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen Fatih Aydın, biricik ailem ve sevdiklerime teşekkür ederim.

Ramazan TÜRKEKUL

İÇİNDEKİLER

	sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
GİRİŞ	xv
1. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	1
1.1. Flor Elementinin Genel Özellikleri	1
1.2. Flor Bakımından Zengin Bölgeler	2
1.3. Florun Organizmadaki Görevi	5
1.4. İnsan Vücudunda Florun Metabolizması	7
1.4.1. Vücut Sıvılarında Flor	8
1.4.2. Florun Vücut içinde Emilimi, Dağılımı ve Atımı	10
1.4.3. Flor ve Fetüs	12
1.5. Flor Zehirlenmeleri	12
1.5.1. Akut Flor Toksikasyonu	13
1.5.2. Kronik Flor Toksikasyonu	14

1.6. Florun Farklı Dokular Üzerindeki Etkisi	14
1.6.1. Florun Diş Üzerindeki Etkisi	14
1.6.1.1. Dental Florozis İndeksleri	16
1.6.2. Florun Kemik Üzerindeki Etkisi	18
1.6.3. Florun Yumuşak Dokular Üzerindeki Etkisi	18
1.7. Floroziste Teşhis, Tedavi ve Korunma	20
1.8. Antropolojik Perspektifte Florozis	21
1.9. Eski Van Şehri, Kalesi ve Höyüğü	25
2. KONUSU, AMAÇ, ÖNEM, HİPOTEZ VE SINIRLILIKLAR	26
2.1. Çalışmanın Konusu ve Amacı	26
2.2. Çalışmanın Önemi	27
2.3. Çalışmanın Hipotezleri	27
2.4. Çalışmanın Sınırlılıkları	28
3. MATERYAL VE METOT	29
3.1. Materyal	29
3.2. Metot	30
3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	30
3.2.2. Florozisin Oluşturulması	30
3.2.3. Numunelerin Hazırlanması	31
3.2.4. Ağırlık Ölçüm Analizi	31
3.2.5. Kas ve Hareket Direnç Analizi	32
3.2.6. Histopatolojik Analiz	33

3. 2.7. Eser Element Analizi	34
3. 2.8. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRME	36
4.1. Ağırlık Değerleri	36
4.2. Kas ve Hareket Direnç Değerleri	37
4.3. Diş ve Kemiklerin Analiz Değerleri	38
4.4. Histopatolojik Analiz Değerleri	42
4.5. Kampüs Çeşme Suyu, Pelet Yem ve Van Kalesi İskeletlerinin Analiz Değerleri	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	57
KAYNAKÇA	59
EKLER	72
ÖZGEÇMİŞ	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Al : Alüminyum

Bkz :Bakınız

Ca : Kalsiyum

Cl : Klor

Cu : Bakır

Co : Kobalt

cm³ : Santimetre küp

°C : Santigrat derece

dl : Desilitre

dk : Dakika

F : Flor

Fe : Demir

g : Gram

HF : Hidrojen florür

I : İyot

KF : Kalsiyum Florür

kg : Kilogram

L : Litre

mg : Miligram

mm : Milimetre

Mg : Magnezyum

μmol : Mikromol

μm : Mikrometre

μg : Mikrogram

Mn : Mangan (Manganez)

ml : Mililitre

M.Ö. : Milattan Önce

M.S. : Milattan Sonra

Na : Sodyum

n : Her bir gruptaki sabit sayı

P : Fosfor

ppm : Parts per million (milyonda bir birim)

pH : Power of Hydrogen

% : Yüzde

UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu

vd : ve diğerleri

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

yy : Yüzyıl

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Günlük olarak gıda ile alınan 2 mg florun vücuttaki dağılımı	11
Şekil 2: Wistar-albino cinsi sıçanların ağırlık ölçüm değerleri	36
Şekil 3: Wistar-albino cinsi sıçanların hareket direnç değerleri	37
Şekil 4: Wistar-albino cinsi sıçanların femur başında flor birikimi	38
Şekil 5: Wistar-albino cinsi sıçanların femur boynunda flor birikimi	39
Şekil 6: Wistar-albino cinsi sıçanların femur kemiğinin baş ve boyun kısmında biriken flor miktarları	40
Şekil 7: Kontrol, akut flor (5, 15 ve 50 mg/L) ve kronik flor (5, 15 ve 50 mg/L) gruplarının kemik ve diş dokularındaki flor birikimi	41
Şekil 8: Epifizeal büyüme plağı kalınlığının mikrometre (μm) olarak (Zen Blue Edition Measure programında) ölçümü	44

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Bazı Flor Bileşiklerinin Yapısı ve Özellikleri	2
Tablo 2: Çeşitli kuruluşlar tarafından önerilen içme suyu florür prevelansı	7
Tablo 3: Bazı gıda maddelerinde bulunan florid miktarı	8
Tablo 4: Bazı doku ve doku sıvılarında bulunan flor iyonu oranları	10
Tablo 5: Çalışmada kullanılan cihaz ve ekipmanlar	29
Tablo 6: Deney grupları ve günlük verilen florür miktarı	30

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1: İçme suyu kaynaklarında florun yüksek olduğu ülkeler	3
Resim 2: Wistar-Albino cinsi sıçanların ağırlık ölçümü	32
Resim 3: Wistar-Albino cinsi sıçanların kas ve hareket direnç ölçümü	33
Resim 4: Femur kemik dokusunun histolojik görünümü (kontrol grubu), normal görünümde, H&E, Bar:200µm	42
Resim 5: Femur kemik dokusunun histolojik görünümü (kronik flor 50 mg/L grubu), epifizeal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde çok şiddetli düzeyde incelme, H&E, Bar:200µm	43

GİRİŞ

Yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi için organik ve inorganik bazı maddelere ihtiyaç duyulur. Bu maddelerin bir kısmı organizma tarafından karşılanırken bir kısmı da dışarıdan alınmak zorundadır. Kemik ve dişler üzerinde önemli etkiler bırakabilen flor da dışarıdan alınması gereken inorganik elementlerden biridir (Tıraşoğlu, 2013: 1). Ciddi anlamda eksikliğine bağlanacak sorunlara rastlanmasa da diş çürüğünü önlemede florür kullanımı sağlık sektörünün en sık kullandığı müdahale biçimidir (Alvarez vd., 2009: 104). Sağlık sektörünün sık kullandığı diğer bir uygulama floridasyon yöntemidir. Floridasyon, doğal çevrede flor yoğunluğu az olan bölgelerde, özellikle diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla koruyucu olarak az miktarda florun içme sularına eklenmesidir (Aksoy, 2007:197) . Ancak bazı araştırmacılar flor alınmadığı halde de ağız içi hijyen ve beslenme şekline özen gösterildiğinde çürük oluşumunun engellenebildiğini aktarmışlardır (Avcı vd., 2009: 8). Florun insan sağlığı için gerekliliği net olmamakla birlikte, organizma için bazı enzimleri aktive ettiği lipaz gibi bazılarını da inhibe ettiği belirtilmektedir (Aksoy, 2007:197). Bu durum aslında florun insan vücudu için elzem olmadığı ama koruyucu özellikli bir element olabileceği fikrini ön plana çıkarmaktadır.

Florozis konusu, ülkemizde özellikle hayvan sağlığı üzerine yoğunlaşmış olup insan biyolojisi ile ilgili çalışmalarda daha sınırlı kalmıştır. Paleopatolojik perspektiften bakıldığında da florozisin literatürde çok fazla yer almadığı görülmektedir. Bu durumun Florozise maruz kalmış bireylerin yaygın bir patolojik durum oluşturmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Başka bir deyişle tüberküloz, artrit, osteoporoz gibi bazı hastalıklar her dönemde ve her toplumda görülürken, florozis, çevrenin flor açısından zengin olması ile ilişkili olduğundan dolayı sınırlı sayıda bireyde ve bölgede görülmüştür. Bu nedenle florozisin hem günümüz insanların hem de geçmişte yaşamış insanların sağlığında nasıl bir etkiye neden olduğunun elde edilen verilerden yola çıkarak antropolojik bir bakış açısı ile değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

İnsanların da deney hayvanlarının da florun zararlı etkilerine aynı tepkiyi verdiği yapılan deney hayvanı çalışmaları ile ispatlanmıştır (Perumal vd., 2013: 237). Bu durum insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi etik açıdan mümkün olmayan birçok çalışmanın, hayvan deneyleri yerel etik kurulu denetiminde gerçekleştirilebilmesine olanak tanımıştır. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilecek çalışmada, ölçülebilen önemli bir element olan florun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının ağırlık, kas ve hareket direnci, kemik ve diş dokularında nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğunun deney hayvanı modeliyle incelenmesi amaçlanmıştır. İlerleyen zamanlarda, hem günümüzde hem de geçmiş dönemlerde yaşamış insanların kemikleri üzerinde gerçekleştirilen/gerçekleştirilecek biyolojik antropoloji çalışmalarında elde edeceğimiz deney hayvanı verileri fikir verici olacaktır.

1. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

1.1. Flor Elementinin Genel Özellikleri

Organizmanın canlılığını devam ettirebilmesi için organik ve inorganik elementlere ihtiyaç duyulur. Bu elementlerin bir kısmına fazla miktarda ihtiyaç duyulurken bir kısmına da çok az miktarda ihtiyaç duyulmaktadır. Fazla miktarda (> 100 mg/dl) ihtiyaç duyulan Ca, P, Na, Cl ve Mg gibi inorganik elementler, makro elementler olarak ifade edilmektedirler. Çok az miktarda (< 100 mg/dl) ihtiyaç duyulan Fe, I, F, Mn, Cu ve Co gibi inorganik elementler ise mikro elementler veya iz elementler olarak adlandırılmışlardır (Oto, 2002: 1-2).

Halojen ailesinin bir üyesi olan flor (F), açık yeşilimsi-sarı renkte bir gaz olup 120 derecede sıvılaşmakta ve -250 derecede donmaktadır. Atom numarası 9, atom ağırlığı 18,9984032 g/mol, moleküler ağırlığı 38, yoğunluğu 0,001696 g/cm³, ergime noktası -219,6 °C, kaynama noktası -188,12 °C olup valans değeri 1'dir (Atabey, 2015: 199-200; Yılmaz vd., 1987: 127). Oda koşullarında (25 °C) rengi, morun değişik tonları, mavi, yeşil, sarı, beyaz, pembe, kahverengi, mavimsi siyah olabilmektedir. Ayrıca şeffaf-yarı şeffaf bir görünüme sahip olan flor, Mor-ötesi ışık altında mavi, sarı, beyaz ve kırmızımsı renkler de gösterebilmektedir. Sülfürik asitle çözünebilen flor, kalsitten daha serttir. Florun saf olarak elde edilebilmesi için ½ oranında sıcak erimiş KF ve HF bileşiklerinin elektrolizinin gerekli olduğu belirtilmiştir (Atabey, 2015: 202).

Kalsiyum florür bileşiği 1529 yılında Georigius Agricola tarafından tanımlanmış ve ilk defa 1886 yılında Henri Moissan tarafından izole edilmiştir (Bulduk, 2016: 2). Halojenlerin oluşturduğu 7A grubunun ilk ve en hafifi olan bu iz element, en reaktif elementtir (Chuah vd., 2016: 267). Bu nedenle oksijen ve asal gazlar hariç tüm elementlerle kolayca tepkimeye girebilir. Bu özelliği sayesinde doğadaki diğer elementlerle birleşen flor, genellikle tuz formunda bulunur. Florun başka elementlerle yaptığı tuz, "florid" olarak tanımlanmıştır (Shivayogimath vd., 2012:

10410). Doğada bulunan en önemli flor bileşikleri: Florspar (CaF_2), Kriyolit (Na_3AlF_6) ve Florapatit [$\text{Ca}_{10}\text{F}_2(\text{PO}_4)_6$]’dir (Arslan, 2008: 2). Bunların dışında doğada bulunan bazı flor bileşiklerinin yapısı ve özellikleri tablo 1’de verilmiştir.

Sembolü	Bileşiğin Adı	Mol.ağırlığı	% F içeriği	Çözünme Durumu
CaF_2	Kalsiyum florür (florspar)	78,08	48,67	Suda pratik olarak çözünmez
CaPO_3F	Kalsiyum florofosfat	138,06	13,76	Suda az çözünür
NaBF_4	Sodyum floborat	109,82	69,21	Suda az çözünür
AlF_3	Alüminyum florür	83,98	67,87	Suda az çözünür
NaF	Sodyum florür	42	45,24	Suda az çözünür

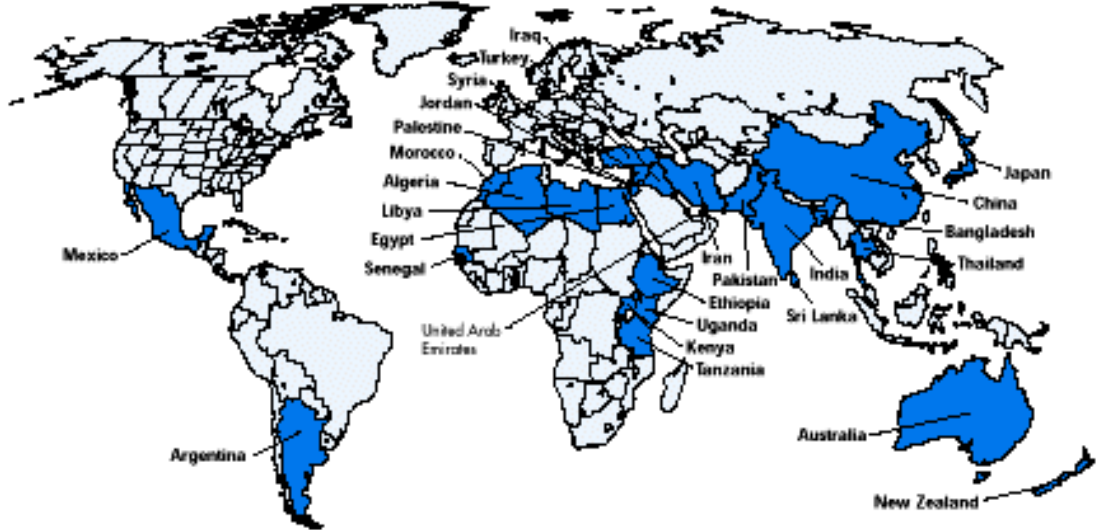
Tablo 1: Bazı Flor Bileşiklerinin Yapısı ve Özellikleri (Çenesiz, 2003: 1).

Florun diğer elementlerle oluşturduğu bileşikler toprakta, bitki ve hayvan dokularında, magmatik ve volkanik kayalarda, jeotermal sularda, kömürde, su ve atmosferde bulunmaktadır (Mandinic vd., 2010: 3507).

1.2. Flor Bakımından Zengin Bölgeler

Flor elementinin, yer kabuğunun yaklaşık % 0.06-0,09’unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2006: 5; Chuah vd., 2016: 267). Topraktaki total florür miktarının 100 ppm olduğu ancak volkanik bölgelerde fosfatlı kayaların parçalanmasıyla oluşan topraklarda bu oranın 2000-4000 ppm arasında değiştiği belirtilmektedir (Yaşar, 2003: 3). Suda ise bu oranın 2800 ppm (Kenya’da Rift Vadisi’ndeki Nakuru Gölü) olarak rapor edildiği aktarılmıştır (Khairnar vd., 2015: 5). Özellikle Hindistan, Eritre, Arjantin, Tayland, Türkiye, Uganda, Çin, İspanya,

Romanya, İzlanda, Cezair, Almanya, Endonezya, Gazze Şeridi, Pakistan, Suudi Arabistan, Senegal, Yeni Zelanda, İsrail, Japonya, Fransa, Sri Lanka, Sudan, Brezilya, ABD, Moldova, Kenya, Nijer, Nijerya, Norveç, Meksika, Kanada, Güney ve Kuzey Afrika, Etiyopya'daki Rift Vadisi, Birleşik Tanzania Cumhuriyeti gibi bölgelerin flor bakımından zengin olduğu bildirilmiştir (Brickley ve Ives, 2008: 245; Rashmi vd., 2013:51; Denbesten ve Li, 2011: 84; Wang vd., 2012: 2). Ancak bu zenginliğin ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği de unutulmamalıdır. Zira bazı bölgelerde daha yüksek miktarlarda florürlü içme suları bulunurken (Bkz. resim 1) bazı bölgelerde de daha az florürlü sular karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bazı ülkeler florozis hastalığıyla daha fazla mücadele etmek zorunda kalmıştır.



Resim 1: İçme suyu kaynaklarında florun yüksek olduğu ülkeler (Diaz Barriga vd., 1997'den aktaran Beyhan, 2003: 8)

Jeolojik hareketler, iklimsel koşullar (erozyon), kimyasal ve fiziksel kayaç özellikleri hem yeraltında hem de yüzeyde bulunan kaynak suların florür oranını değiştirmektedir (Everett, 2011: 552; Shupe vd., 1992: 274). Kenya ve Güney Afrika'nın mevcut içme sularında 25 mg/L'yi aşan bir florür yoğunluğundan bahsedilmektedir. Bu oran Kuzeybatı Hindistan'da 0,4-19 mg/L, Orta Hindistan'da 0,2-10 mg/L, Güney Hindistan'da ise 0,2-20 mg/L olarak tespit edilmiştir. Ayrıca Tayland Chang Mai'de 10-13 mg/L, Çin'in Shenyang bölgesinde 4-11 mg/L, Endonezya'da 5,5-14,2 mg/L, Arjantin'de 0,9-18,2 mg/L'dir. Brezilyanın kuzeydoğu bölgesindeki içme suyu kaynaklarında bu oran 0,1- 2,3 mg/L iken Olho D'Agua'da

(Ceara Eyaleti) 2-3 mg/L olarak kayıtlara geçmiştir. Kanada'da 0,1-3,8 mg/L, Uganda'da 0,5-2,5 mg/L, İsrail Negev çöl bölgesinde 3 mg/L, Nijer'de 4,7-6,6 mg/L, Nijerya'da Langtang kasabasındaki akarsularda 0,5-3,96 mg/L florür tespit edilmiştir. Meksika'nın kentsel bölgelerindeki sularda 1,5-2,8 mg/L florür ölçülürken Sonora Eyaleti'nin Hermosillo kırsalında bu oran 0,9-4,5 mg/L olarak ölçülmüştür. Bazı araştırmacıların Norveç'in yeraltı sularında 0,5-8,0 mg/L, Senegal'de 1,1-7,4 mg/L, İspanya'da 2,5-4,5 mg/L, Almanya'da 8,8 mg/L, Sri Lanka'nın kuzeyinde 10 mg/L'yi aşan florür oranları tespit ettikleri belirlenmiştir. Etiyopya'daki sularda 3,5-12,4 mg/L aralığında florür tespit edilirken Rift Vadisi'ndeki kasabaların kuyu sularında 1,2-36,0 mg/L florür seviyesi gözlenmiştir. Ayrıca bu oranın Suudi Arabistan kuyu sularında 0,5-2,8 mg/L, Mekke'de 2,5 mg/L, Amerika'nın Texas eyaletinde 0,3-4,3 mg/L, Colorado da ise 2,0-13,7 mg/L olduğu aktarılmıştır. Pakistan'ın Naranji ve çevresindeki akarsuların 8,0-13,52 mg/L, Sudan'ın Abu Deleig ve Jebel Gaili bölgelerindeki suların 0,65-3,20 mg/L florür, Birleşik Tanzanya Cumhuriyeti Arusha ve Mashii civarındaki nehir suların ise 18,6 mg/L florür içerdiği birçok çalışmada ortaya konmuştur. Ayrıca florür yoğunluğunun yağış seviyelerine göre değişiklik gösterdiği de gerçekleştirilen çalışmalarda tespit edilmiştir (WHO, 2006: 103-107).

Florür oranı ülkemiz sularında da gerek jeolojik gerekse fiziksel ve kimyasal dinamikler nedeniyle farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından Türkiye'ye özgü bir su flor haritası oluşturulmuştur. Bu flor haritasına göre ülkemiz sularında, Samsun-Havza ve Vezirköprü, Ağrı, Van-Çaldıran kaynak sularında 2-15,2 ppm, Doğu Beyazıt'taki kaynak sularda 5-12,5 ppm, Isparta ili ve çevresindeki kaynak sularda 2-6,2 ppm, Doğu Anadolu-Tendürek Dağları-Gökçe kaynak suyu yerleşim bölgesi ve Eskişehir-Beylikova/Kızılcaören Köyü kaynak sularında 3,8-7,5 ppm, Kırşehir-Çomalak Köyü ile Uşak-Eşme/Güllü Köyü kaynak sularında 0,7-2,2 ppm florür bulunmaktadır. Bu bölgelerin birçoğunun volkanik yapı gösterdiği ve bu alanlarda meydana gelen volkanik patlamalar sonucunda havaya doğal yoldan hidrojen florid ve diğer florid çeşitlerinin salınması ile arazinin flor bakımından zengin hale geldiği araştırmalarla ortaya konmuştur (Bulduk, 2016: 3; Kutlucan, 2007: 15; Oruç, 2008a: 103). Benzer araştırmalara ülkemiz dışında da rastlanmaktadır. Tarihte yaşlı Pliny'in gözlemleri ve aktarımları ile Vezüv yanardağı

patlaması sonrasında ortaya çıkan gazlardan insanların etkilendiği bilgisine ulaşılmaktadır (Weinstein ve Davison, 2004: 1). Ayrıca pH'ı yüksek termal suların ve tektonik arazilerin yoğunlaştığı bölgelerde de yer altı ve yüzey suların flor bakımından zengin bir yapı gösterdikleri tespit edilmiştir (WHO, 2006: 5). Bununla beraber flor oranının yüksek oluşunun sadece jeolojik ya da tektonik nedenlere bağlanamayacağı bildirilmiştir. Zira kömür ocaklarında, alüminyum, seramik, cam, boya sanayi, termik santraller, uranyum zenginleştirici tesisler gibi endüstriyel alanlarda yapılan faaliyetler, çevrenin florla kontaminasyon oluşturmaya neden olup bu alanların flor bakımından zengin hale gelmesine sebep olmuştur. Ayrıca baca gazları ile toz ve duman meydana getiren endüstriyel sanayi kuruluşlarının çevresinde de yüksek oranlarda flor tespit edilmiştir (Traşoğlu, 2013: 3; Fidancı vd., 1998: 538). Yüksek florid içerikli maddelerin yüksek sıcaklıkta yakılması ile havaya karışan çok küçük partiküllü floridlerin, hidroflorik asit şeklinde yağmurlarla tekrar yeryüzüne inmesi bu sonucu doğurmuştur (Kutlucan, 2007: 15-16). Hatta bu baca gazları, bazen meteorolojik olaylarla çok uzak mesafelere taşınabilmekte ve daha geniş alanları kirletebilmektedir (Çenesiz, 2003: 2).

1.3. Florun Organizmadaki Görevi

Yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi için organik ve inorganik bazı maddelere ihtiyaç duyulur. Bu maddelerin bir kısmı organizma tarafından karşılanırken bir kısmı da karşılanamadığı için dışarıdan alınmak zorundadır. Dışarıdan alınması gereken bu maddelerin ihtiyaçtan daha az ya da daha fazla alınması metabolik rahatsızlıklara neden olmaktadır (Tıraşoğlu, 2013: 1). Organizmanın ihtiyaç duyduğu ve dışarıdan alınması gereken önemli inorganik elementlerden biri de kemik ve dişler üzerinde önemli etkiler bırakabilen flordur (Blau vd., 2002: 812). Akut ya da kronik olarak bu iz elemente yüksek oranda maruz kalınması, birçok sisteme ait patolojik durumlar meydana getirmektedir. Bu etkiler kendini en çok iskelet sisteminde, dişlerde, sindirim ve solunum sisteminde, hematolojik, endokrin, nörolojik hastalık, kanser ve kardiyovasküler sistem üzerinde göstermektedir (Nasman, 2016: 7).

Flor, vücutta çok az miktarda olup esansiyel bir element olarak kabul edilir. Sağlık bakımından günlük gereksimi farklı yaş gruplarına göre değişmekle beraber sadece birkaç miligramdır. Organizmadaki florun yaklaşık %96'sının inorganik florapatit şeklinde iskelet ve dişlerde depolandığı söylenmektedir (Mandal vd., 2013: 1335). Vücut sıvılarında ve yumuşak dokularda bulunan flor oranı ise oldukça düşüktür. Florun sert dokularda daha fazla birikmesi bu halojenin kalsiyum ve kalsiyum fosfata aşırı derecede ilgi göstererek florapatit kompleksi oluşturmasıyla açıklanmaktadır (Arslan, 2008: 6).

Flor tek başına hemen hemen hiç kullanılmazken bileşiklerinin önemli kullanım alanları mevcuttur. Örneğin kalsiyum florürün, diş minesi ve kemiklerin oluşumunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Birçok hayvansal ve bitkisel gıda bünyesinde sabit miktarda flor bulundururken içme sularındaki flor miktarı jeolojik, kimyasal ve fiziksel etmenlerin etkisiyle oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik uluslar arası kuruluşların belirlediği içme suyu florür standartlarına da etki etmiştir. Bazı uluslar arası kuruluşlar içme sularında daha düşük florür standardı önerirken bazıları daha yüksek standartlar (Bkz. tablo 2) önermişlerdir. Ancak içme sularında bulunması gereken flor miktarı ile ilgili yapılan güncel çalışmalar 1-1,5 ppm arasında bir prevelans önermişlerdir (Yadav vd., 2016: 784). Zira içme sularında 1 ppm'nin altında florür bulunan bölgelerde diş çürük oranlarının, florür oranı daha yüksek olan bölgelere oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Kidd, 2005: 112). 1,5 ppm'den daha yüksek miktarda florür içeren bölgelerde ise çürük oranının düşük olduğu ancak dişlerde dental florozis belirtisi olan beneklenme oluşumu gözlenmiştir. Dünya sağlık örgütü (World Health Organization) tarafından içme sularında flor bulundurma oranının üst sınırı 1,5 ppm olarak kabul edilmiştir. Bu miktarın üzerinde florüre maruz kalmanın flor zehirlenmesine sebep olacağı bildirilmiştir. Ancak su tüketiminin fazla olduğu bölgelerde daha düşük düzeylerde florüre maruz kalmanın da toksit etki yapabileceği aktarılmaktadır (Subramanian, 2011: 2).

Kuruluşlar	Uygun Görülen Florür Miktarı
WHO	1,5 ppm
US Public Health Standard	0,7-1,2 ppm
BIS (IS 10500)	1,0-1,5 ppm
Indian Council of Medical Research	1,0-2,0 ppm
CPHEEO	1,0-1,5 ppm

Tablo 2: Çeşitli kuruluşlar tarafından önerilen içme suyu florür prevelansı (Khairnar vd., 2015: 6).

Florun kemik dokusunun gelişmesinde olumlu etkiler yaptığı bildirilmektedir (Phipps vd., 2000: 864). Kemikte fluoroapatit olarak biriken florun uyarıcı etkisi sonucu kemik yapan hücreler diye adlandırılan osteoblastlardan henüz kireçleşmemiş olan kemiksi doku yani osteoidin şekillendiği tespit edilmiştir (Mousny vd., 2008: 1070-1071). Ayrıca florun enzimler üzerine etkisi de flor yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. Bu etki iki farklı şekilde görülmektedir. Bunlardan birincisinde, flor direkt enzimler üzerine etki etmektedir. İkincisinde ise flor, enzim metalleriyle kompleks oluşturarak etkilerini göstermektedir (Oto, 2002: 4).

1.4. İnsan Vücudunda Florun Metabolizması

Flor insan vücuduna, bitkiler, deniz canlıları, endüstriyel artıklar ve içme suları yoluyla geçmektedir (Kloos ve Haimanot, 1999: 355). Diyet yoluyla (Bkz. Tablo 3) insan vücuduna alınan florür miktarının %20-45 civarı olduğu söylenmektedir (Martins vd., 2008: 126). Bu yolla insan vücudunda birikim yapan flor miktarının, sudaki flor yoğunluğuna, tüketilen su miktarına ve besinlerin tüketim sıklığına bağlı olduğu da unutulmamalıdır. Ayrıca tüketilen içme suyunun flor miktarı, bölgenin jeolojik ve iklimsel şartlarından da etkilenmektedir (Tosun, 2002: 5). Florun metabolizması, canlının sağlığını bozmayacak düzeylerde dokuda emilim, dağılım, depolanma ve atılım dinamiklerinden oluşur. Oral yolla alınan serbest flor, mide ve bağırsaklardan hızlı bir şekilde emilirken, bileşik halde alınan flor daha yavaş emilmektedir. Florun, %80-90'ı pasif difüzyonla gastrointestinal sistemden

emildikten sonra dolaşım ile taşınarak kalsifiye dokularda floropatit tuzu şeklinde depolanır (Kobayashi vd., 2014: 2; Aydın, 2010: 8).

KAYNAK	FLORİDMİKTARI (ppm/kg)	KAYNAK	FLORİDMİKTARI (ppm/kg)
Çay	32,0	Sardalya Balığı	11,0
Kurutulmuş Yosun	326,0	Karides	4,5
Tavuk Eti	1,5	Yumurta	1,3
Sığır Eti	1,2	Ispanak	1,0
Maydanoz	0,9	Buğday Ekmeği	0,8
Tereyağı	1,5	Kırmızı Şarap	1,05
Beyaz Şarap	2,02	Soya Fasulyesi	1,4
Diyet Pepsi Kola	0,46	Pepsi Kola	0,32
Peynir	1,7	Hazır Elma Suyu	1,04
Kuru Üzüm	2,34	Patates Cipsi	1,06

Tablo 3: Bazı gıda maddelerinde bulunan florid miktarı ((Demirel vd., 2012: 80).

1.4.1. Vücut Sıvılarında Flor

Florun ağız sağlığı üzerindeki etkisi ile ilgili birçok akademik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda, tükürükteki flor oranı ile çürük insidansının ters orantılı bir ilişkide olduğu saptanmıştır. Nitekim tükürük flor miktarı yüksek olan bireylerin çürük oranı, tükürük flor miktarı düşük olan bireylere oranla daha azdır. Tükürük bezlerinden sekresyon ile tükürüğün ağız içerisinde ulaştığı maksimum miktar 1,07 ml olarak belirtilmiştir. Bu oran yutma olayını takiben 0,77 ml'e düşmektedir. Ağız içerisinde bu sirkülasyon sürekli devam etmektedir. Florun sistemik dolaşıma katılan kısmı olan gastrointestinal sistemden emilerek tükürük bezleri yoluyla ağız ortamına geri dönmektedir. Düşük akış hızı olan tükürükteki flor eliminasyonunun yüksek akış hızında olan tükürüğe oranla daha yavaştır. Tükürük

akış hızındaki bu farklılıklara ek olarak bireylerdeki anatomik farklılıklar, ağız içerisindeki diş sayısı ve yutkunma sıklığı gibi faktörlerin tükürükteki flor yoğunluğu üzerinde etkili olduğu söylenmektedir (Tosun, 2002: 6).

Plazma, diyetle alınan florun vücutta dağılımını sağladığı gibi vücuttan atılımında da önemli rol oynayan biyolojik bir sıvıdır (Angmar-Mansson vd., 1976: 77). Bu nedenle plazma, flor metabolizması için “*santral komponent*” olarak tanımlanmıştır. plazmada florun, iyonik (inorganik veya serbest flor olarak adlandırılır) ve non iyonik (bağlı flor) olarak iki formda bulunduğu belirtilmektedir. İyonik florun diş hekimliği, tıp ve halk sağlığı için önemli bir öge olduğu söylenmektedir. Florun bu formunun plazma proteinlerine bağlanmadığı belirtilmektedir. Non iyonik formun ise biyolojik önemi henüz tespit edilmemiştir. Non iyonik ve iyonik yapılar “*total plazma floridi*” olarak adlandırılmaktadırlar. Normal plazma flor seviyesinin 0.013-0.043 ppm aralığında olduğu aktarılmıştır (Tosun, 2002: 7). Ancak tüketilen suya bağlı olarak kemik ve plazmadaki flor düzeyi değişebilmektedir. İçme sularında düşük flor bulunan bölgelerde (< 0,1 ppm) plazma flor düzeyi (0,4 µmol/l - 7,5 µg/l) düşük çıkarken, beklendiği üzere yüksek düzeyde flor içeren içme suları bulunan bölgelerde (0,9-1,0 ppm) plazmada gözlenen flor düzeyi (1 µmol/l - 19 µg/l) yüksek çıkmaktadır (Boivin vd., 1989: 90).

Florun vücutta emilim hızı, kandaki flor düzeyinin artış hızıyla orantılıdır. Florun plazmada maksimum seviyeye ulaşması, yutulumu takiben bir saat içinde gerçekleşmektedir (Dhar ve Bhatnagar, 2009: 350). Birkaç saat sonra ise bu artış azalmaya başlayarak 24 saatte normal seviyeye iner. Plazmadaki florun yarılanma süresi, kişinin biyolojik özellikleri ve alınan miktara göre değişmekle beraber yaklaşık olarak iki ile dokuz saat arasında değişebilmektedir. Yutulduktan sonra florun plazma seviyesindeki artışı, hücreler arası (intersitisiyel) ve hücre içi (intraselüler) sıvılardaki dağılıma, kalsifiye dokulardaki tutuma ve böbrekler aracılığı ile atıma bağlı değişebilmektedir. Bu zaman süresince yumuşak dokudaki flor oranı ile plazma seviyesindeki azalma paralellik gösterir (Tosun, 2002: 7).

1.4.2. Florun Vücut içinde Emilimi, Dağılımı ve Atımı

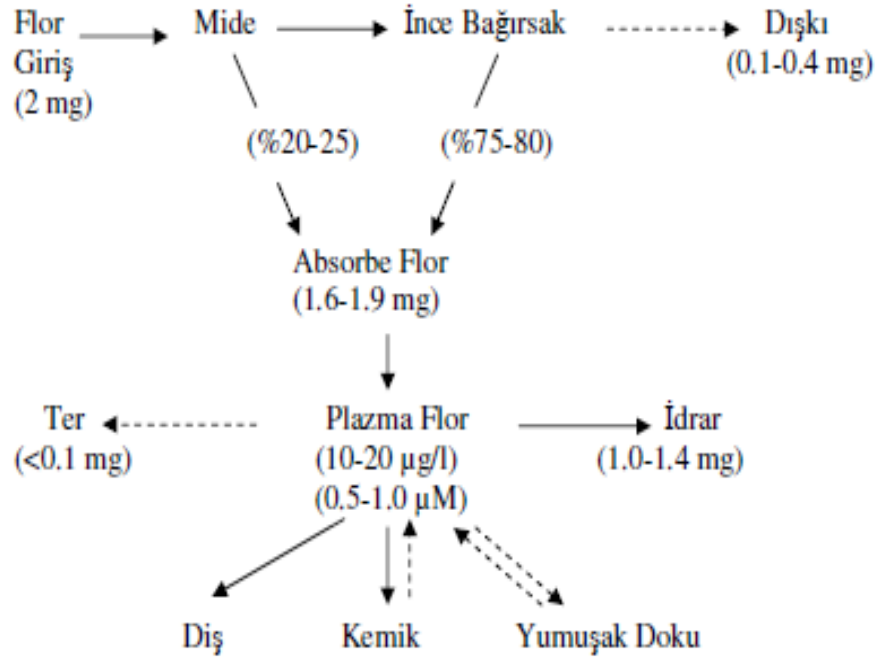
Canlı metabolizması için gerekli olan flor iyonu vücuda girdikten sonra, bir kısmının kemiklerde, bir kısmının dişlerin mine ve dentin dokularında, bir kısmının ise yumuşak dokuda biriktiği belirtilmektedir. Flor iyonunun iskelet tarafından tutulma oranı çocuklarda, yetişkinlere oranla daha fazladır (WHO, 2006: 30). Zira küçük çocuklarda, günlük alınan flor miktarının %30-50 kadarı iskeletsel dokular tarafından tutulurken bu oran yetişkinlerde sadece %2-10 civarındadır. Flor iyonu, çoğunlukla kalsiyum içeriği yüksek olan kemiklerde ve dişlerde bulunmaktadır (Barbier vd., 2010: 321). Sert doku dışında karaciğer, kalp, böbrek gibi yumuşak dokularda da flor iyonu bulunmaktadır. Bu iz element sert dokuda floroapatit halinde bulunmaktadır. Flor, birçok enzimatik olaya katıldığından yaşam için gereklidir. Bazı doku ve doku sıvılarında bulunan flor oranları tablo 4’te verilmiştir (Özay Ertürk, 2006: 5).

DOKU	F ORANI
Kemik	100-9700 mg/kg
Diş	90-16.000 mg/kg
Plazma	0,7-2,4 µmol/l
Tükürük	< 1 µmol/l
Anne sütü	0,4 µmol/l

Tablo 4: Bazı doku ve doku sıvılarında bulunan flor iyonu oranları (Özay Ertürk, 2006: 5).

Besinler, su ve katkı maddeleri ile oral yolla vücuda alınan florun büyük bir bölümü gastrointestinal sistem tarafından emilir. Emilen florun büyük bir kısmının kemik dokuda depo edildiği, bir kısmının ise böbrekler yoluyla dışarı atıldığı belirtilmektedir (Kumar ve Kumar, 2015: 76). Flor, bazı metaller (Cu, Mg, Fe gibi) içeren gıdalarla az çözünen bileşikler oluşturduğundan flor emilimi azalır. Kalsiyum iyonları flor ile CaF_2 oluşturarak florun emilimini engellerken, flor Fe’nin bağırsaklardan emilimini artırmaktadır (Yaşar, 2003: 3). Sodyum florür tableti ile alınan florda emilim neredeyse %100 iken, bir bardak süt ile alınan aynı doz florun emilim oranı %60’a düşmektedir (Özay Ertürk, 2006: 6).

Flor, kemik tarafından iyon değiştirme mekanizması ile alınır, böbrekler aracılığıyla hızla atılır. Florun, büyük bir kısmı genç bireylerde kemikler tarafından tutulurken, yetişkin bireylerde ise tutulma oranı azalarak idrarla dışarı atma oranı artar. Ayrıca vücuda giren çok az miktarda flor da tükürük, anne sütü ve ter yoluyla dışarı atılmaktadır. Vücuda böbrekler aracılığıyla hemen atılamayacak kadar fazla florun alınması durumunda plazmadaki flor düzeyinin normal yoğunlukta kalabilmesi için kemiklerdeki tutulma olayı artmaktadır (zay Ertürk, 2006: 6).



şekil 1: Günlük olarak gıda ile alınan 2 mg florun vücuttaki dağılımı -Kesik oklar önemin az olduğunu göstermektedir- (Cerklewski, 1997'den aktaran Arslan, 2008: 7).

Kemik ve dişlerde floridin birikmesi hızlı büyüme döneminde meydana gelmektedir. Büyüme döneminin yavaşladığı dönemlerde ise daha yavaş florid tutulmaktadır. Ayrıca floridin trabeküler kemiklerde, kompakt kemiklere oranla daha fazla depo edildiği belirtilmektedir (Inoue vd., 2006: 61).

Normal şartlarda vücuttan atılan floridin %90'ı idrar yoluyla olmaktadır. Terleme yoluyla vücudun dışarı attığı flor miktarının ise çok az olduğu bildirilmektedir. Çocukların diş ve kemiklerinde daha fazla flor tutulduğu için idrarla atılan flor oranı

yetişkinlere oranla daha azdır. Kemik gelişiminin durduğu dönemlerde ise floridin idrarla atımı artmaktadır (Arslan, 2008: 9).

1.4.3. Flor ve Fetüs

Yapılan araştırmalarda flor geçirgenliği ile ilgili araştırmacılar arasında bir fikir birliğinin mevcut olmadığı gözlenmiştir. Zira bazı araştırmacılar, plasentanın flora karşı bariyer oluşturduğunu ileri sürerken bazı araştırmacılar ise florun küçük miktarlarda plasentaya geçtiğini dile getirmişlerdir. Plasental bariyerin aşılabilmesi için gerekli miktarın >10 ppm olduğu da aktarılmıştır (Dhar ve Bhatnagar, 2009: 354-355). Ayrıca florun süt dişlerinde daimi dişlere oranla daha hafif şiddette etkilenmesinin, plasentanın bariyer oluşturmasına ya da mine formasyon döneminin daha kısa sürmesine bağlanmıştır. Bununla birlikte annenin ve fetusun serum flor yoğunluğu arasında direkt bir ilişki olduğu ve göbek kordonunun serum yoğunluğunun, anneninkinin %75'i olduğu ileri sürülmektedir (Tosun, 2002: 12-13). Sel (1991: 15)'de annenin gebelik sırasında fazla miktarda flora maruz kalması durumunda belli bir derecede de olsa fetüsün da flora maruz kaldığını bildirmiştir.

1.5. Flor Zehirlenmeleri

Bir canlı için toksit etkiye neden olan miktarda florun alınması, "Florozis" olarak adlandırılmaktadır (Yur vd., 2013: 25). Florozis maruziyeti, alınan florun miktarına, sindirim süresine, yaşa, cinsiyete, genel sağlık durumuna, strese, florla beraber alınan benzer etkili veya florun etkisini azaltan diğer maddelere, alınan florun çözünürlüğüne, beslenme düzeyine göre değişebilmektedir (Mousny vd., 2006: 1283; Erkan ve Fidancı, 2011: 149). Ayrıca genetik etmenlerin de flor maruziyetinde birikim açısından değişikliğe neden olduğu aktarılmaktadır (Mousny vd., 2006: 1287). Florozis, iki şekilde ele alınarak incelenmektedir. Bunlar akut ve kronik florozistir (Sel ve Ergun, 1992: 32). Kısa sürede ve toksit miktarda flor maruziyetinde akut flor zehirlenmesi görülmektedir. Toksit etkiye neden olan flora uzun bir zaman

diliminde maruz kalınması ise, kronik florozise neden olmaktadır (Akdoğan vd., 2001: 490).

1.5.1. Akut Flor Toksikasyonu

Kısa süre içerisinde toksik dozların alınması ile akut florozis oluşmaktadır. Bu tür zehirlenmelerde organizmanın dayanıklılığı, alınan dozun miktarı ve sıklığı büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu toksisitenin oluşumunda florlu bileşiklerin çözünebilirlikleri de büyük öneme sahiptir (Koç, 2007: 7-8). Canlılar için fazla sayılabilecek miktarda florun midede hidröflorik asit oluşturması sonucunda gastrointestinal kanalda lokal irritasyon oluşur. Bunun sonucunda bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, sık idrara çıkma gibi durumlar gözlenebilir (Kidd, 2005: 123; Firempong vd., 2013: 19). Bu belirtiler flor alımını izleyen ilk 30 dakika içerisinde gerçekleşmeye başlayıp 24 saate kadar sürebilmektedir. Sodyum florid tabletleri, rodentisitler, antihelmentikler, insektisit ve pestisitler gibi flor tuzları içeren maddelerin de fazlaca alınması akut florozis oluşumuna neden olabilmektedir. Flor enzim inhibütörü görevi yaptığı için aerobik glikoliz, selluler respirasyon bozulur. Şok, konvulsiyon, koma ve aritmi gibi durumlar gelişerek olay ölümlerle sonuçlanabilir. Her ne kadar ölümcül florür dozunun yutulması nadir olsa da ölümcül olduğu düşünülen florür miktarı, vücut ağırlığının kilosu başına 35-70 mg'dır. Bu oran 70 kg bir birey için 5-10 g sodyum florür, 15 kg bir çocuk için 1-2 g sodyum florüre eşdeğerdir. Flor gazlarının inhalasyonu, şiddetli bronkospazm veya akciğer ödemiyle sonuçlanabilir. Tedavi için NaCl-glukoz solüsyonlarının intravenöz uygulamaları, tetaniye karşı yine intravenöz kalsiyum glukonat enjeksiyonları önerilmektedir (Dhar ve Bhatnagar, 2009: 352; S. Yılmaz, 2010: 12).

1.5.2. Kronik Flor Toksikasyonu

Canlılar için uzun süre normalin üzerinde bir dozda flora düzenli bir periyotta maruz kalınması sonucu oluşan toksisite durumu kronik florozis olarak adlandırılmaktadır (Subramanian, 2011: 2). Patogenezisi tam olarak anlaşılamayan kronik florozisin insan vücudunda birçok sisteme ciddi hasar verdiği tespit edilmiştir (Reddy vd., 2003: 367). Bunlar: iştahsızlık, eklem ve kemik deformasyonları, dişlerde geri dönüşümü olmayan renk değişimleri (açık sarı, yeşil, kahverengi, siyah renkte nokta veya çoğunlukla yatay şeritler halinde lekeler), dişlerin “tebeşir beyazı” görünüm almaları, aşınım kırılmaları, hypoplasia, geçici topallık ve tutuk yürüyüş oluşabilmektedir. Ayrıca bazı kemiklerin kalınlaşıp kolayca kırılabildiği de saptanmıştır (Kilborn vd., 1950: 136; Ağaoğlu vd., 2007: 59; Şendil ve Bayşu, 1973: 476). Burada toksikasyon çok yavaş bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu toksikasyon özellikle diş ve kemiklerde etkili olmaktadır. Ancak son dönemlerde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda bu elementin hücre zarını geçerek böbrek, karaciğer, kas ve sinir dokularını içeren birçok yumuşak doku ve organda metabolik, ve yapısal hasara neden olduğu tespit edilmiştir (Reddy vd., 2003: 364). Kronik florozis belirtileri en fazla diş ve kemiklerde görülmektedir. Bu etki dişlerde daha erken dönemlerde görülürken kemikler üzerinde daha geç dönemlerde kendini göstermektedir (Kutlucan, 2007: 22). Bu nedenle kronik florozis, semptomlarına göre dental florozis ve iskelet (kemik) florozisi olarak iki başlık altında incelenmektedir (Erkan, 2008: 6; Ersan vd., 2010: 619).

1.6. Florun Farklı Dokular Üzerindeki Etkisi

1.6.1. Florun Diş Üzerindeki Etkisi

Florun dişler üzerindeki önemli etkilerinden biri diş çürüklerinin önlenmesini sağlayabilmesidir (Carey, 2014: 95). Araştırmacılar florun mineyi güçlendirerek diş

minesinin bakteriler tarafından oluşturulan asidin etkilerini önleyerek çürüğü önlediğini aktarmaktadırlar (Chuah vd., 2016: 267).

Diş dokusunun oluşumunda etkili olan hücreler özellikle de ameoblastlar diş oluşum süresince florun etkilerine karşı oldukça hassastır. Toksik etkiye neden olan daha düşük dozda (2 mg/L kadar) flor dişin yalnızca görünümünü değiştirirken daha yüksek dozda flor dişin görünümüyle beraber dişin yapısında da değişime neden olur. Bu sebeple pürüzsüz diş yüzeyi hipoplastik oluklar gösterir. Bu etkiler insan hayatının ilk sekiz yılı boyunca yüksek dozda florun maruziyetinde gerçekleşir (Dhar ve Bhatnagar, 2009: 352-353).

Dental florozis, toksik etkiye neden olan miktarda florun sistemik bir düzenle alınması sonucunda meydana gelen bir durumu ifade eder. Dental florozis, diş yüzeyi boyunca uzanan beyaz opak çizgilerden ve beyaz lekelerden sarımsı-kahverengi lekeler kadar uzanan renk değişimleri meydana getirmektedir (Waldron, 2009: 245; Slootweg, 2007: 22).

Düşük florozis durumunda minede yalnızca histolojik değişiklikler görülmektedir. Şiddetli olgularda ise dentinin de etkilendiği bildirilmektedir. Dentinin tüberküler yapısı, doku hidrasyon derecesinin yüksek olması ve kristallerin yüzey alanının fazla olması flor alım kapasitesinin artmasını sağlamıştır. Dentindeki flor miktarı hayat boyu artmaktadır. Çünkü flor mineralizasyon aşamasında birikmekte ve dentin oluşumu devamlılık göstermektedir. Dentindeki flor miktarı, sistemik dolaşımda bulunan flora bağlı değişiklik gösterdiği için vücuttaki toplam flor miktarının göstergesi olarak kabul edilebilir. Bununla beraber dentindeki flor oranının pulpa yüzeyleri boyunca en yüksek olduğu ve bu bölgelerde devamlı bir emilim durumunun var olduğu söylenebilir (Ulu, 2011: 35).

Süt dişlerinde dental florozis oluşumu, süt dişlerindeki mine tabakasının daimi dişlerde bulunan diş minesine göre daha ince ve renk olarak daha beyaz olması nedeniyle görsel olarak erişkinlere oranla fark edilmesi daha zordur. Süt dişinde meydana gelen florozisin oranı ve şiddeti su flor seviyesi ile ilgilidir. Ancak flor içeren ürünlerin erken kullanımı da süt dişi florozisiyle ilişkilendirilmektedir. Sularda yüksek düzeylerde flor bulunan bölgelerde süt dişi florozisi tüm dişlerde görülebilir. Süt dişlerinde gözlenen florozis daha çok süt molar dişlerinin bukkal

yüzlerinin servikal bölgelerinde görülmektedir (Ulu, 2011: 36). Daimi dişlerde ise en sık ve şiddetli etkilenen dişler premolarlar olup sırasıyla üst kesiciler, canin dişler, birinci molarlar ve alt kesicilerdir (Grynpas vd., 2011: 356).

1.6.1.1. Dental Florozis İndeksleri

Dental florozis şiddetinin bireyler üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bazı araştırmacılar lekelenmenin derecesine göre indeksler hazırlamışken bazıları da hazırlanan indekslerin geliştirilmesine katkı yapmışlardır. Bu çalışmaların ilki H. Trendley Dean tarafından 1934 yılında gerçekleştirilmiştir. Dean, gerçekleştirdiği çalışmada bireylerin dişlerini renk değişimlerine göre beş kategoriye ayırarak inceleyen bir indeks hazırlamıştır. Daha sonra bu indeks 1982 yılında Moller tarafından modifiye edilmiştir. Thylstrup ve Fejerskov 1978 yılında diş florozunun biyolojik yönlerine dayanan bir indeks geliştirdi. Histolojik yönleriyle ilişkili olarak florozun makroskopik derecesini karakterize eden on kategorilik bir sınıflandırma yaptı. Horowitz ve arkadaşları da 1984 yılında diş yüzeylerinin estetik yönlerini dikkate alan sekiz kategorilik bir florozis indeksi geliştirdiler (Pereira ve Moreira, 1999: 1-2).

Dean'ın Dental Florozis İndeksi: Dean indeksinde, florozisten hiç etkilenmeyen dişlerde, yarı saydam bir görünüm, pürüzsüz bir yüzey, parlak ve soluk kremi beyaz bir reng mevcuttur. Florozisten çok hafif derecede etkilenen diş formları ise küçük opak çizgilerin, diş yüzeyinin yaklaşık %25'ini etkilediği söylenebilir. Hafif florozis formunda yüzeyin yaklaşık %50'sinin, orta dereceli florozis formunda ise %50'nin üzerinde bir etki gözlenmektedir. Şiddetli florozis formunda ise dişin bütün yüzeyini kapsayan bir etkiden söz edilmektedir (Dean ve Elvove, 1936: 567; Beltran-Aguilar vd., 2010: 5; Subramanian, 2011: 7).

Dean'ın geliştirdiği dental florozis indeksinin estetik görünüm üzerinden şekillendiği ve flor oranı yüksek (3 ppm ve üzeri) bazı bölgelerdeki dental florozis şiddetini açıklamada yetersiz kaldığı söylenmektedir. Bu nedenle Dean indeksinin, günümüz çalışmalarıyla 1930-1940'lı yıllarda gerçekleştirilen çalışmaların karşılaştırılmasında kullanılmasının daha uygun olacağı bildirilmektedir (Özay Ertürk, 2006: 15).

Thylstrup ve Fejerskov Dental Florozis İndeksi: Bu indeks Dean'ın Dental Florozis indeksini iyileştirmek ve genişletmek amacıyla 1978 yılında geliştirilmiştir. Ayrıca bu indeks, dental florozisin biyolojik etkilerine dayanmakta olup makro analizle tespit edilebilecek şekilde kategorize edilmiştir. Thylstrup ve Fejerskov'un kategorize ettiği indekse göre, birinci kategoride dişler kurutulduktan sonra parlak, şeffaf, normal mine görünümü mevcuttur. İkinci kategoride diş yüzeyi boyunca devam eden ince beyaz opak çizgiler mevcuttur. Üçüncü kategoride opak çizgiler belirginleşerek kesici kenarlar ve tüberküllerde karlı tepe görüntüsüne bürünür. Dördüncü kategoride opak, bulut formunda diş yüzeyinin pek çok kısmına yayılır. Beşinci kategoride dişin bütün yüzeyinde belirgin bir opasite gözlenir. Altıncı kategoride bütün yüzey opaktır. Minenin lokal kaybına bağlı 2 mm'den küçük çukurluklar vardır. Yedinci kategoride çukurcukların yüksekliği 2 mm'den az olan bantlar şeklinde birleştikleri görülür. Sekizinci kategoride en dıştaki minenin kaybı mevcut olup yüzeyin yarıya yakını durumdan etkilenmiştir. Dokuzuncu kategoride mine kaybı yüzeyin yarıdan fazlasını içermektedir. Onuncu ve son kategoride ise dıştaki mine büyük oranda kayıptır ve kalan diş koyu kahverengi renklenmeler gösterir (Aoba ve Fejerskov, 2002: 159; Küçükeşmen ve Sönmez, 2008: 48).

Süt dişleri için dental florozis indeksi, süt dişlenmesi sırasında görülen florozis için geliştirilen tek indekstir. Ancak Thylstrup ve Fejerskov'un daimi dişler için geliştirdikleri indeks, diğer daimi diş indeksleriyle kıyaslandığında süt dişlerinde florozisin sınıflandırmasında en çok kullanılan ve diğer indekslerle karşılaştırıldığında süt dişleri için en uygun bulunan indekstir. Çünkü Süt dişlerindeki florozisin tespitinde en iddialı iki indeks olan Thylstrup ve Fejerskov indeksi ile Dean indeksi arasında bir değerlendirme yapıldığında iki sınıflandırma sisteminin de benzer prevalans gösterdiği lakin şiddet derecelerinin çeşitlilik gösterdiği tespit edilmiştir. Thylstrup ve Fejerskov indeksi daha detaylı ve hassas olduğundan daha sık kullanılmıştır (Ulu, 2011: 39).

1.6.2. Florun Kemik Üzerindeki Etkisi

Vücutta biriken florun %95'inden fazlası iskelet dokuda bulunmaktadır. Yaşam boyu canlıların su ve besinler yoluyla flora maruz kalması sürekli bir flor birikim durumu oluşturmuştur. Metabolik aktivitelerin farklılık göstermesi nedeniyle iskeletin farklı kemik dokularında farklı oranlarda birikim gerçekleşmiştir. Bu noktadan hareketle araştırmacılar, süngerimsi kemiklerin (Kaburga, kafatası kemiği, leğen kemiği gibi), kompakt kemiklere oranla daha fazla etkilendiğini aktarmışlardır (Cheng vd., 1995: 272). Kemik doku içinde gerçekleşen bu birikim radyolojik olarak tespit edilebilir. İskelet florozisinde hastanın genel şikayetleri; boyun, sırt ve eklemlerde ağrı ile daha yoğun birikim gerçekleşen süngersi kemiklerin yoğun olduğu bölgelerde sertlik şeklinde sıralanmıştır (Demirel vd., 2012: 82).

İskelet florozisinin en önemli semptomları; kemiklerde osteoskleroz, osteoporoz, tendonlarda kalsifikasyonlar, omurga, kalça ve dizlerde şekil bozuklukları, boyun ve bel hareketliliğinin bozulması, alt ekstremitelerde ağrı, artrit, ankiloz gibi semptomlar olarak sıralanmıştır (WHO, 2006: 33; Wang vd., 1994: 93; Kurland vd., 2007: 164; Shupe vd., 1992: 280; Everett, 2011: 554; Yaşar, 2003: 5; Erdoğan, 2002: 73; Karagül, 2008: 109). Bununla beraber tebeşir görünümlü kemik lezyonlarının da şekillendiği söylenmektedir. Bu değişim kemikte tebeşir beyazı, pürüzlü ve düzensiz bir yüzey görünümüne neden olmuştur. Bununla birlikte bu kemiklerin normal kemikle kıyaslandığında daha ağır hale geldikleri de aktarılmaktadır (Kilborn vd., 1950: 139; S. Yılmaz, 2010: 7; Erkan, 2008: 7).

1.6.3. Florun Yumuşak Dokular Üzerindeki Etkisi

Florozisin yumuşak dokuda başta böbrekler olmak üzere akciğer, karaciğer, nörolojik sistemler, kalp, iskelet kası gibi dokular üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu belirtilmektedir (S. Yılmaz, 2010: 9; Oto vd., 2016: 168). Emre ve arkadaşları (1994:

184), diyetle fazla miktarda flor alınması sonucunda anemi¹ ve eozinofili'nin² de oluşabildiğini bildirmişlerdir. Bunlara ek olarak florozisın iskelet kas liflerindeki kasılabilir filamentlerin dejeneratif değişiklikler göstermesine neden olduğu da açıklanmaktadır (Demirel vd., 2012: 83-86).

Diyetle insan vücuduna alınan florun organizmadan atılmasında böbrekler aktif rol oynamaktadır. Bu nedenle flor en fazla böbrekler üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Çetin (2013: 6), deney hayvanı olarak kullanılacak sıçanlara altı 6 ay ve daha uzun sürede 100 mg/L flor verildiğinde böbreklerde değişikliklerin artabileceğini bildirmiştir. Ayrıca yüksek dozda ve uzun süre flor maruziyetinin tavşan karaciğer hücrelerinde ince yapı düzeyinde mitokondriyal şişmeye neden olduğu, koyunlarda ise çok hafif bir büyüme ve peteşiyel kanamaların olduğu aktarılmıştır (Shashi ve Thapar, 2001: 49; Long vd., 2002: 754; Yaşar, 2003: 7). Bunun yanı sıra diyetle alınan 50 mg/L ya da daha yüksek miktarda florun, tiroit bezinde fonksiyon bozukluklarına, 100 mg/L florun büyüme geriliğine, 125 mg/L ve üzeri florun böbrek bozukluklarına neden olduğu söylenmektedir (Arslan, 2008: 15; Küçükeşmen ve Sönmez, 2008: 47; Yılmaz vd., 1987: 128). Bununla birlikte kanserin (özellikle osteosarkom) de yüksek miktarda florür maruziyeti ile ilişkili olduğu aktarılmıştır. Ancak bu konuda gerçekleştirilen çalışmaların yeterli seviyede olduğu söylenemez (Nasman, 2016: 1). Yüksek oranda flor maruziyetinin beyin fonksiyonları ve sinir sistemi üzerinde de olumsuz etkilere neden olduğu aktarılmaktadır (Mullenix vd., 1995: 169; Choubisa, 2001: 61). Florun, yumuşak dokular üzerinde yıkıcı etki bırakabilmesi için uzun süre ve çok yüksek düzeylerde alınması gerekmektedir (Sel, 1991: 14).

¹Anemi: Kırmızı kan hücrelerinde yer alan hemoglobinin veya hematokrit değerlerinin kandaki normal seviyesinin altına düşmesi olarak tanımlanır (Büyükkarakaya ve Erdal, 2012: 137).

² Kandaki eozinofil sayısının 500/mL üzerinde oluşu eozinofili olarak kabul edilir (Dik vd., 1999: 44).

1.7. Floroziste Teşhis, Tedavi ve Korunma

Florozis teşhisi anamnez, klinik muayene bulguları, histopatolojik ve biyokimyasal veriler ışığında konur. Akut florozis teşhisi koymak oldukça güçtür. Zira kurşun zehirlenmesi, kuduz gibi hastalıklarla benzer özellikte belirtiler verdiği için bu tür hastalıklarla karıştırılabilir. Bu sebepten anamnez oldukça önem arz etmektedir. Klinik semptomlarla birlikte kan, idrar ve gaitadaki yoğunluklar da belirlenerek florozis teşhisi konulabilir. Kronik florozis tanısı anamnez ve klinik bulgularla tespit edilirken kan, idrar, kemik ve dişlerde flor tespiti radyolojik ve histopatolojik araştırmalardan elde edilen veriler ile gerçekleşir. Yumuşak dokulardaki flor düzeyleri düşük olduğundan florozis teşhisinde güvenilir bilgiler sunmamaktadır (Koç, 2007: 9).

Akut flor zehirlenmelerinde Ca, Mg veya Al tuzlarının uygulanması haricinde spesifik bir tedavisinin olmadığı belirtilmektedir. İçilen flor miktarı 5 mg/kg'dan daha az ise, oral yoldan kalsiyum ya da süt verilmelidir. Mide lavajına gerek yoktur. Ancak alınan miktar 5 mg/kg'dan fazla ise mide lavajı yapılmalıdır. Florun mide içerisinde hızlı emilme özelliği bulunmaktadır. Bu nedenle çoğu kez mide yıkanmasında geç kalınmaktadır. Yine de % 0.15'lik kalsiyum ile mide lavajı yapılması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca oral yoldan kalsiyum veya süt verilmelidir. İdrarın alkali yapılması böbreklerden F atılımını artırmaktadır. İçilen miktar 15 mg/kg'dan fazla ise vazomotor kollaps ve aritmilere karşı solunum-dolaşım ve kan basıncı sürekli izlenmelidir. Ani solunum depresyonu ve ölüm olaylarına karşı hazırlıklı olunmalı ve mekanik ventilasyon için her şey kullanıma hazır tutulması gerektiği aktarılmaktadır (Bulduk, 2016: 16).

Kronik flor toksikasyonu sonucunda dişlerde oluşan lezyonların geri dönüşümü imkânsızdır. Kemiklerde ise bu durum flor alımının düşürülmesiyle normal hale döndürülebilir. Florozis vakalarında ucuz ve kolay kullanılabilen C ve D vitaminleri, magnezyum, kalsiyum veya alüminyum tuzları florozisin etkisini azaltmak için kullanılmaktadır (Bulduk, 2016: 16).

Flor maruziyetinde korunma ve kontrol mekanizmalarını devreye sokabilmek için özellikle endüstri kuruluşlarınca çevreye yayılan toz ve gaz halindeki baca artıklarını nötralize edecek ya da yayılmasını engelleyecek önlemler geliştirilmelidir. Flor içeriği 1 ppm'den fazla olan suların tüketilmemesine dikkat edilmeli, eğer içirilme zorunluluğu varsa bu durumdaki sular daha temiz sularla flor içeriği yarı yarıya seyreltilerek verilmeli ya da pH'ı 6.25-7.5 arasında alüminyum sülfat, kalsiyum hidroksit veya magnezi ile muamele edilerek flor içeriği sakıncasız hale getirilmelidir. Florozis saptanan bölgelerde, yersularının flor yönünden rutin analizlerinin yapılması ve sağlığa elverişli olanların kullanılması yararlı olacaktır (Oto, 2002: 16-17).

1.8. Antropolojik Perspektifte Florozis

Beslenme; sağlığımızı korumak, geliştirmek ve yaşam kalitemizi artırmak için yeterli ve dengeli miktarda besin ögesi almak için uygulanan bir işlemdir. Kemik yapısının oluşum ve gelişimi, metabolizmanın düzenli bir şekilde çalışması, büyüme ve gelişme gibi konular sağlıklı bir beslenme ile doğrudan ilişkilidir.

Gerek günümüzde yaşayan insanlar gerekse geçmiş dönemlerde yaşamış insanlar her zaman hastalıklarla mücadele etme mecburiyetinde kalmışlardır. Hastalıklar insan vücudunun tümünde etkiye neden olabildiği gibi sadece bir bölümüne de etki edebilmektedir. Eski uygarlıkların sağlık durumlarının belirlenmesinde iskelet önemli bilgiler sunmaktadır ancak elde edilebilecek veriler sınırlı durumdadır. Zira yaşanan bütün hastalıklar kemikte kalıcı etkiye neden olmamaktadır. Paleopatoloji eski uygarlıklara ilişkin hastalıkların tanımlanmasında değerli bilgiler sunmaktadır. Son yıllarda yeni araştırma metodlarının uygulanması ile kemik üzerinden gözlemsel verilerin yanı sıra yeni tekniklerin (element analizi, DNA analizi vb.) kullanılması da paleopatoloji alanına değerli katkılar sunmuştur (Aufderheide ve Rodriguez, 1998: 1; Mann ve Hunt, 2005: 7).

Paleopatoloji aynı zamanda bireylerin yaşadıkları bölgenin şartlarından nasıl etkilendikleri göstermesi açısından da önemli veriler sunmaktadır. Doğuştan gelen

hastalıklar toplumların genetik yapısının tanımlanmasında önemliken, yaşamları boyunca çevrenin etkisiyle geçirdikleri rahatsızlıklar da yaşadıkları çevreden izler sunması açısından önemlidir. Florozis insan-çevre ilişkisini ortaya koyan önemli rahatsızlıklardan biridir.

Paleopatolojik çalışmalarda florozise dair bulgular ile sık karşılaşmamaktadır. Bunun nedeni hastalığın geniş alanlar yerine bölgesel çapta etkilere neden olmasıdır. Ayrıca flor oranı yüksek bölgelerden elde edilen paleopatolojik çalışmaların azlığı da elde edilen verilerin sınırlı olmasına neden olmuştur (Brickley ve Ives, 2008: 248).

Paleopatolojik açıdan florozise dair en erken bulgular Mehrgarh bölgesinden elde edilmiştir. Elde edilen bu iskeletler M.Ö. 7000 ve M.Ö. 4000 yılına tarihlenen iki tabakadan elde edilmiş dokuz bireye aittir. Söz konusu iskeletlerin dişlerinde florozis kaynaklı çizgi ve çukurluk şeklinde sarımsı kahverengi görünüm tespit edilmiştir. Kemiklerde ise makroanalizle tespit edilmiş herhangi bir etki gözlenmemiştir (Orthner, 2003: 406).

Frohlich ve arkadaşları tarafından 1987-1988 yılları arasında Bahreyn'de bir kazı çalışması gerçekleştirilmiştir. M.Ö. 2100 yılına tarihlenen tabakadan çıkarılan bir iskelette florozis oluşumu tespit edilmiştir. Yaklaşık olarak 45 yaşında yetişkin bir erkek olduğu tahmin edilen bu bireyin iskelet ve dişleri üzerinde florozis kaynaklı birçok anormallik tespit edilmiştir. Bu bireyin yerleşim alanına daha sonradan göç ile gelen bir birey olup olmadığı değerlendirilmiş ancak alandaki diğer iskelet buluntuları incelendiğinde florozis kaynaklı benzer anormallikler tespit edilmiş ve bu bilgiden hareketle o bölgeye ait bir birey olduğu kararlaştırılmıştır. Söz konusu iskelette, daimi dişlerde şiddetli florozis belirtisi gösteren kahverengi lekelenmeler ve düzensiz çukurluklar gözlenmiştir. Ayrıca vertebraları birbirine bağlayan ligamentlerde kemik oluşumları izlenmiştir (Orthner, 2003: 406).

Bahreyn'de gerçekleştirilen başka bir çalışmada höyük alanında bulunan bir iskelette florozis tespit edilmiştir. M.Ö. 2000-1700 yıllarına tarihlendirilen bu iskeletin yaklaşık olarak 50 yaşında bir erkek bireye ait olduğu tahmin edilmektedir. Bu iskeletin foramen magnum kenar boşluklarında anormal kemik oluşumları mevcut olup boşluğun belirgin bir şekilde azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu durumun florozis kaynaklı bir patoloji olabileceğini bildirmiştir.

Florozis, günümüzde de Bahreyn ve çevresinde kullanılan kuyu sularının flor düzeyinin toksik aralıkta olması nedeniyle devam etmekte olan bir halk sağlığı sorunudur (Orthner, 2003: 407).

Petrone ve arkadaşları tarafından Herculaneumda gerçekleştirdikleri bir diğer çalışmada histopatolojik değişimler gösteren bireylerin uzun kemiklerinde yaptıkları mikroskopik gözlemlerde Havers sisteminde oluşum bozuklukları tespit edilmiştir. Hipertrofik osteoskleroz, spondyloarthritis, omurgada ankyloz, osteoarthritis benzeri lezyonlar gözlenmiştir. Araştırmacılar kemiklerdeki ortalama flor yoğunluğunun normal fizyolojik flor limitlerini aştığını ve patolojik seviyelere çıktığını tespit etmiştir. Günümüzde Antik dönem Herculaneumlulara göre daha az bir flor miktarına maruz kalmalarına rağmen Vezüv çevresinde yaşayan okul çağı çocuklarında diş lekelenmesi, bazı deri rahatsızlıkları, saç dökülmesi, mide ağrısı, eklem ağrısı ve tırnaklarda lekelenmeler şeklinde florozis kendini gösterdiği aktarılmaktadır (Petrone vd., 2013: 14-17; Petrone vd., 2011:2-14).

Yoshimura ve arkadaşları tarafından antik Palmyra (Suriye) (M.S. 2-3 yy) kentinde gerçekleştirilen çalışmada toplam 141 birey değerlendirilmiştir. Bireylerden bazılarının dişlerinde kahverengi beneklenme gibi florozise bağlı diş patolojisi izlenmiştir. Bölgedeki iki farklı gömü alanından elde edilen örneklerden C mezarında 33 bireyden 25'inde ve F mezarında 65 bireyden 45'inde dişlerde patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu bulguların florozis ile ilişkili olup olmadığının tespiti için patolojik ve patolojik olmayan dişlerden flor analizi için örnekler alınmıştır. Flor analiz sonuçları, patolojik lezyon gösteren dişlerin göstermeyenlere oranla yüksek düzeyde flor içeriğine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar bu durumu alandaki yüksek flor içeriğine sahip su tüketimine bağlamışlardır. Kurak bir bölgede yer alan Palmyra halkının kullandığı yer altı su kaynaklarının rezervini değerlendiren araştırmacılar, kurak iklim, yüksek buharlaşma ve düşük yağış gibi etmenlerin yeraltındaki suların flor yoğunluğunun artmasına neden olduğunu açıklamışlardır (Yoshimura vd., 2006: 1411-1418). Antik Palmyradaki florozise bağlı dental patolojilere ek olarak Nakahashi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada osteoskleroz, kemik kırıkları, kemik çıkıntıları ve özellikle diz ekleminde görülen eklem bozuklukları tespit edilmiştir. Yoshimura ve arkadaşları, Nakahashi ve

arkadaşlarının tespit ettiği patolojilerin florozis ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Nakahashi, 1994: 147-154).

Macaristan'da Neolitik dönemden Bronz çağına kadar yerleşim gören yedi araştırma alanını kapsayan bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 162 bireye ait diş kalıntıları incelenmiş ve birçok dişte florozis kaynaklı lekeli görünüm tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada diş çürüğü oranının düşük olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar bu durumu flor tüketimi ile ilişkilendirerek açıklamıştır (Molnar ve Molnar, 1985: 51).

Geçmiş dönemlerde yaşamış toplumların iskeletleri üzerinde gerçekleştirilen Paleopatolojik çalışmaların yanı sıra antropolojik alan araştırmaları sırasında da florozis olgusu ile karşılaşmıştır. Çin'in Chengtu bölgesine 1934 yılında gerçekleştirilen alan araştırmasında bölge halkının bazı fiziksel sorunlar yaşadığı gözlenmiştir. En dikkat çeken fiziksel sorunlar, dişlerde lekelenme, boyun ve sırtta hareket kaybı, ekstremitelerde aşırı hareket kısıtlılığı şeklinde sıralanmıştır. Bu sorunların temel kaynağının içme suları olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle bölge halkının içme suyu ihtiyacını karşılayan bir gölet, bir kaynak suyu ve bir akarsudan toplam üç numune alınarak analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında gölet suyunun flor oranı normal çıkarken, kaynak suyunun flor oranı 2.4 ppm, akarsuyun flor oranı da 13.1 ppm olarak tespit edilmiştir. Analiz sonuçları sorunların florozis kaynaklı olabileceği fikrini güçlendirmiştir. Ayrıca araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen literatür taramasında Roholm'un geçmiş dönemlerde Danimarkalı işçiler ile ilgili gerçekleştirdiği çalışmada da florozis kaynaklı benzer bulgulara rastlamışlardır. Her iki çalışmanın da benzer sonuçlar vermesi araştırmacıları toplumun florozisten etkilendiği sonucuna ulaştırmıştır (Kilborn vd., 1950: 136).

Araştırmalardaki zaman derinliği, florozis sorununun geçmiş dönemlerden günümüze kadar süregelen bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır (Littleton, 1999:482). Bu sebeple arkeolojik kazılardan elde edilecek iskeletlerde bu patoloji ile karşılaşılabilir. Bu nedenle hastalığın antropolojik teşhisi için florozisin iskelette nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğu iyi bilinmelidir ki çalışılacak popülasyonlar bu açıdan doğru değerlendirilebilsin.

1.9. Eski Van Şehri, Kalesi ve Höyüğü

Van kalesi, Van gölü kıyısında, Van Ova'sının ortasında konglomera bir kayalık üzerinde yükselmektedir. Van kalesinin kuzeyinde ona paralel olarak Van Kalesi Höyüğü uzanmaktadır. Bu höyüğün ilk Tunç Çağı'ndan yirminci yüzyılın başlarına kadar iskâna sahne olduğundan söz edilmektedir (Konyar vd., 2015: 574). Van kalesi höyüğünde gerçekleştirilen ilk çalışmalar batı uçtaki 10 x 10 metrelik L10 plan karesinde gerçekleştirilmiştir. L10 plan karesindeki ortalama 1,70 metrelik bir derinlikte beş evreli bir mezarlığa ait bulgulara rastlandığı belirtilmektedir (H. Yılmaz, 2000: 5). Son dönemlerde gerçekleştirilen çalışmaların geniş bir aşağı dokusunun varlığını işaret ettiği de bildirilmiştir. Van Kalesi'nin güneyinde ise Eski Van Şehri yer almaktadır. Eski Van Şehri yerleşkesinde ağırlıklı olarak Türk-İslam Dönemi anıt eserleri ve şehir dokusunun varlığından bahsedilmektedir (Konyar vd., 2015:574).

Van Kalesi ve Eski Van Şehri'nde genelde iki farklı gömü tipi söz konusudur. İlk gömü tipinde iskelet Doğu-Batı yönünde sırt üstü yatırılmış batıdaki baş güneye (Kible) bakacak şekilde İslami tarzdadır. İkinci gömü tipinde ise iskelet yine Doğu-Batı yönlü sırt üstü yatırılmış, baş kısmı batıda olmakla birlikte yukarı doğru bakmakta olup iskelet genellikle ince bir çamur tabakasıyla kaplanmıştır (H. Yılmaz, 2000: 5).

2. KONU, AMAÇ, ÖNEM, HİPOTEZ VE SINIRLILIKLAR

2.1. Çalışmanın Konusu ve Amacı

Yeraltı ve yer üstü kaynak sularda farklı miktarlarda flor elementi bulunmaktadır. Yüzey suları litrede 1 miligramdan daha az flor içerirken, yeraltında bulunan kaynak sular ise buldukları arazinin özellikleri ve temas ettikleri florürlü maddelerin cins ve miktarlarına göre değişiklik göstermektedir (WHO, 2006: 6; Hapçioğlu vd., 1992: 222). Özellikle volkanik nitelik gösteren arazilerin bu miktarı artırdığı belirtilmektedir (Chernet vd., 2001: 2820). Ülkemiz jeolojik oluşum itibarıyla pek çok volkanik araziye sahiptir. Özellikle Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki volkanik arazilerin zenginliği, bu bölgedeki flor toksikasyonunun oluşumunu artırdığı söylenmektedir. İçme sularında 1,0-1,5 ppm aralığında flor bulunması beklenirken ülkemizde kaynak sularında Van-Çaldıran (2-15,2 ppm), Ağrı-Doğu Beyazıt (5-12,5 ppm) düzeylerinde flor gözlenmektedir (Oruç, 2008b: 315-316). Flor elementi kalsiyumla çok çabuk etkileşime geçmekte ve bu özelliği sayesinde kemik ve dişlerde yoğun olarak birikmektedir (Aksoy Doğan ve Bolpaça, 2009: 304). Bu birikimin miktarı günde 2-3 ppm ise dişlerde solma, beneklenme ve çürüme; 3-4 ppm ise kemik ve eklemlerde sertlik ve kırılabilirlik; 4-6 ppm ve üzeri ise kemik ve eklemlerde daha ciddi sorunlar gerçekleşebilir (Kloos ve Haimanot, 1999: 356; Comba, 2013: 41; Meenakshi, 2006: 456). Bu bilgiler ışığında çalışmanın konusunu, Van-Çaldıran ve Ağrı-Doğu Beyazıt bölgelerindeki flor toksikasyonu oluşturmaktadır. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilecek çalışmada, ölçülebilen önemli bir element olan florun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının ağırlık, kas ve hareket direnci, kemik ve diş dokularında nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğunun deney hayvanı modeliyle incelenmesi amaçlanmıştır. İlerleyen zamanlarda, hem günümüzde hem de geçmiş dönemlerde yaşamış insanların kemikleri üzerinde gerçekleştirilen/gerçekleştirilecek biyolojik antropoloji çalışmalarında elde edeceğimiz deney hayvanı verileri fikir verici olacaktır.

2.2. Çalışmanın Önemi

Ülkemiz hem volkanik araziler bakımından hem de tektonik faaliyetler açısından oldukça zengin bir özellik göstermektedir. Bu özellikler bölge için olumlu sonuçlar doğurduğu gibi bazı olumsuz durumlar da yaratmaktadır. Hem volkanik hem de tektonik faaliyetlerin gerçekleştiği bölgede toprağın yapısını değiştirdiği bilinmektedir. Toprağın yapısındaki değişimin başında flor oranının yükselmesi gelmektedir. Florun başka elementlerle hemen reaksiyona geçebilme özelliği su ile çok çabuk kontaminasyon oluşturmaya neden olmaktadır. Bu durum volkanik ve tektonik özellikli arazilerdeki sulara florür oranının yükselmesiyle sonuçlanmıştır. Bu nedenle ülkemizde Van-Çaldıran ve Muradiye ilçeleri, Ağrı-Doğubayazıt ilçesi ve köyleri, Samsun-Havza, Eskişehir-Beylikova/Kızılcaören köyü, Kırşehir-Kaman/Bayındır köyü ve Isparta gibi bölgelerde içme sularında yüksek miktarlarda florür bulunmaktadır. Yüksek miktarlarda alınan bu elementin insan vücudunda nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğu henüz tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada elde edilen deney hayvanı verileri, bu birikim ve deformasyon süreci hakkında fikir verici bilgiler sunacaktır. Antropolojik açıdan literatürde bu kapsamda elde edilen bulgular ile katkı sunulması hedeflenmiştir.

2.3. Çalışmanın Hipotezleri

İnsanların da deney hayvanlarının da florun zararlı etkilerine aynı tepkiyi verdiği yapılan deney hayvanları çalışmaları ile ispatlanmıştır. Bu durum insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi etik açıdan mümkün olmayan birçok çalışmanın, hayvan deneyleri yerel etik kurulu denetiminde gerçekleştirilebilmesine olanak tanımıştır. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilen çalışmada, ölçülebilen önemli bir element olan florun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının kemik ve diş dokularında nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğunun deney hayvanı modeliyle incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki hipotezler öne sürülmüştür.

- i. Uzun bir zaman diliminde yüksek miktarda flor maruziyeti canlıda ağırlık kaybına neden olmaktadır.
- ii. Flor birikimine bağılı olarak canlıların hareket kabiliyetinde azalma meydana gelmektedir.
- iii. Flor elementi kortikal doku ile karşılaştırıldığında süngerimsi kemik dokusunda daha fazla birikir.
- iv. Flor uzun süre ve yüksek miktarlarda alınırca, makro analizle tespit edilebilir kemik deformasyonları oluşur.
- v. Sağlıklı bireyler için önerilen miktarın üzerinde florun, sistemik bir düzenle ve uzun bir zaman diliminde alınması, diş yüzeyi boyunca renk değışimleri meydana getirmektedir.

2.4. Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu tez çalışmasının konusunu teşkil eden araştırma evrenini, deney hayvanları oluşturmaktadır. Söz konusu evrene erişim imkânlarının ortaya koyduğu zaman ve mali sıkıntılar nedeniyle araştırma örneklemini olarak deney hayvanlarının ağırlık verileri, kas ve hareket direnci, diş ve kemikleri incelenmiştir.

Bu tez çalışmasında öncelikle ağırlık verileri, kas ve hareket direnci, diş ve kemikler incelenerek kemiklerde meydana gelen şekilsel ve yapısal değışiklikler gözlenmeye çalışılmıştır. Bu veriler ışığında florun ağırlık, kas ve hareket direnci, diş ve kemikler üzerindeki etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Deney çalışmasının gerçekleştirilmesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 30.03.2017 tarih ve 03 sayılı kararı (Bkz. ek-1) ile uygun görülmüştür. Söz konusu çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Birimi'nden temin edilen sağlıklı Wistar-albino cinsi, 2 aylık erişkin, 150-200 gram ağırlıkta erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart pelet yemi ve çeşme suyu ile beslenmiştir. Çalışma alanının normal oda sıcaklığında (24 ± 3 °C) tutulmasına özen gösterilmiştir.

Sıçanlarda flor toksikasyonu oluşturması için Sodyum Florür (Merck 106449), sıçanların anestezisi için Xylazin (X1126) ve Ketamin (K-002), histopatoloji için Formalin ve Osteosot (Merc, HC313331, made in Germany) gibi kimyasallar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan diğer cihaz ve teknik ekipmanlar modelleriyle beraber tablo 5'te ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Cihaz	Modeli
Hassas Terazı	Tem Eko (2 g hassas)
Rotarod Cihazı	47700
Işık Mikroskobu	Leica DM 1000
Flor Ölçüm Cihazı	Extech FL 700
Distile Su Cihazı	NTS-7
Otomatik Pipet ve Pipet Uçları	Socorex micropipette
Operasyon Seti (Makas, Pens, neşter, cerrahi eldiven vb.)	

Tablo 5: Çalışmada kullanılan cihaz ve ekipmanlar

3.2. Metot

3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Wistar-albino cinsi, 2 aylık, 150-200 gram ağırlıktaki erişkin erkek sıçanlar, toplamda 56 adet olacak şekilde 7 farklı gruba ayrılmıştır. Her bir grupta toplamda sekiz sıçan bulunmakta ve kontrol grubu dışında kalan diğer altı gruba farklı sürelerde ve farklı dozda florür uygulanmıştır. Söz konusu uygulama tablo 6'da ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.

Gruplar	Erkek sıçan (n=8)
Kontrol	Herhangi bir işlem uygulanmamıştır.
Akut Flor (5 mg/L)	Günlük olarak 5 mg/L NaF içme suyunda çözünmüş olarak 7 gün boyunca verilmiştir.
Akut Flor (15 mg/L)	Günlük olarak 15 mg/L NaF içme suyunda çözünmüş olarak 7 gün boyunca verilmiştir.
Akut Flor (50 mg/L)	Günlük olarak 50 mg/L NaF içme suyunda çözünmüş olarak 7 gün boyunca verilmiştir.
Kronik Flor (5 mg/L)	Günlük olarak 5 mg/L NaF içme suyunda çözünmüş olarak 90 gün boyunca verilmiştir.
Kronik Flor (15 mg/L)	Günlük olarak 15 mg/L NaF içme suyunda çözünmüş olarak 90 gün boyunca verilmiştir.
Kronik Flor (50 mg/L)	Günlük olarak 50 mg/L NaF içme suyunda çözünmüş olarak 90 gün boyunca verilmiştir.

Tablo 6: Deney grupları ve günlük verilen florür miktarı.

3.2.2. Florozisin Oluşturulması

Söz konusu çalışmanın flor toksikasyonu oluşturulurken sodyum florür (Merck 106449) kullanıldı. 1 litrelik suyun içine 5 mg, 15 mg ve 50 mg NaF çözündürülerek

5, 15 ve 50 ppm F⁻ solüsyonları günlük olarak hazırlandı. Hem çeşme hem de hazırlanan florlu içme sularındaki F⁻ yoğunluğu Extech FL 700 Marka Flormetre ile doğrulandı.

3.2.3. Numunelerin Hazırlanması

Deney çalışmasının sonlandırılmasını takiben deney hayvanlarının kaburga, diş ve femur kemikleri, flor birikimi açısından değerlendirilmek üzere çıkarıldı. Daha sonra kuru yakma metodundan yola çıkılarak 0,5 g örnek tartıldı ve krozeeye konuldu. Ardından her örnek üzerine etil alkol-sülfirik karışımından 2 mL ilave edildi ve 250 dereceye ayarlanmış kül fırınına bırakıldı. Fırının sıcaklığı 550 dereceye ulaşınca dek sıcaklık saat başı 100 derece artırıldı. Kül fırınından çıkarılan örneklerin üzerine hazırlanan 3N hidroklorik asit çözeltisinden 1,25 mL ilave edildi ve saf su ile 12,5 mL'ye tamamlandı ve analize hazır hale getirildi.

3.2.4. Ağırlık Ölçüm Analizi

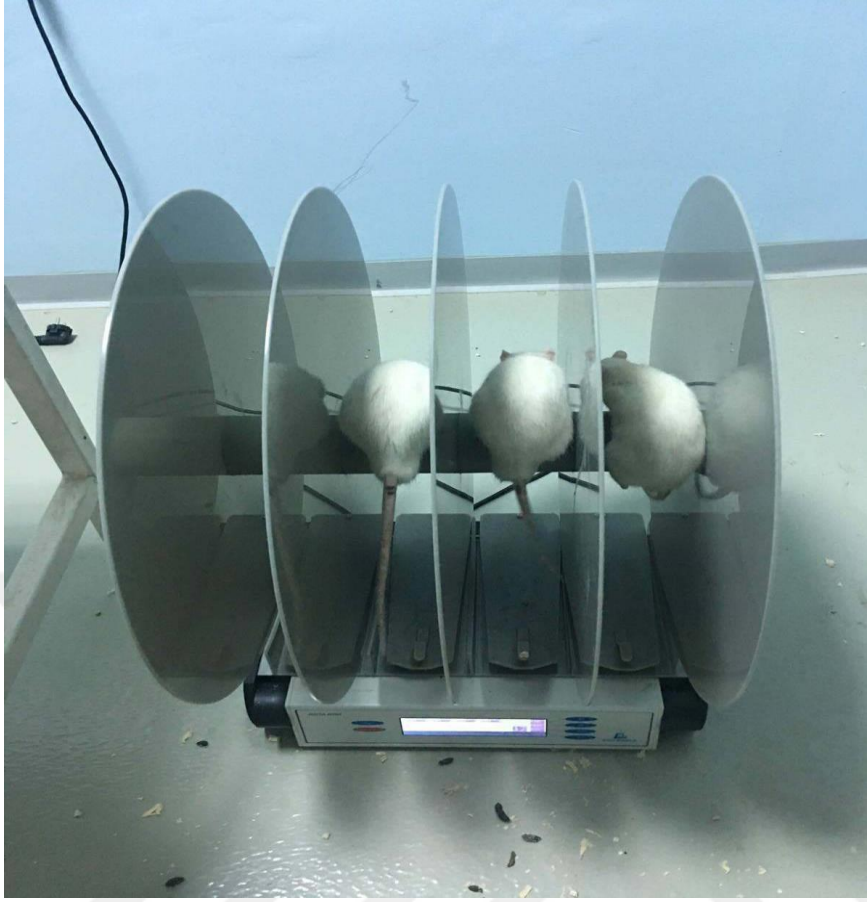
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Birimi'nden temin edilen Wistar-albino cinsi sıçanlar öncelikle her bir grupta 8 sıçan olmak üzere toplamda 7 gruba ayrılmıştır. Daha sonra her bir grupta bulunan sıçanlar kuyruklarından işaretlenerek numaralandırılmışlardır. Gerçekleştirilen bu işlemlerden sonra bütün deney hayvanlarının ağırlıkları, 2 grama duyarlı hassas teraziyle ölçülerek ilk ölçümlerin alınması işlemi tamamlanmıştır. Takip eden 30., 60. ve 90. günlerde de büyük bir titizlikle aynı ölçümler alınmış olup elde edilen veriler okunmuştur.



Resim 2: Wistar-Albino cinsi sıçanların ağırlık ölçümü.

3.2.5. Kas ve Hareket Direnç Analizi

Florun hareket sistemi üzerinde etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu nedenle gerçekleştirilen bu çalışmada da florun hareket sistemi üzerindeki etkisi ele alınmıştır. Bu amaçla deneyin sonlandırıldığı tarih olan akut gruplar için 7. günde ve kontrol ve kronik gruplar için 90. günde deney hayvanlarının kas ve hareket dirençleri rotarod adlı cihazla ölçülmüştür. Bu cihazda deney hayvanlarına öncelikle bir alıştırmaya uygulaması yapılmıştır. Daha sonra her bir deney hayvanına her biri 60 saniye olmak üzere üç test uygulanmış ve deney hayvanlarının kas ve hareket dirençleri ölçülerek analiz edilmiştir.



Resim 3: Wistar-Albino cinsi sıçanların kas ve hareket direnç ölçümü.

3.2.6. Histopatolojik Analiz

Yapılan nekrosi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan femur dokuları %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildikten sonra, dekalsifikasyon için dekalsifikasyon solüsyonu olan osteosot (Merc, HC313331, made in Germany) içinde 96-120 saat bekletilerek yumuşatıldıktan sonra akan çeşme suyunda 24 saat yıkandı. Doku takibinde % 80'lik alkolde (12 saat x 2 defa), % 90'lık alkolde (12 saat x 2 defa), % 96'lık alkolde (12 saat x 2 defa), % 100'lük alkolde (12 saat x 2 defa), kloroform (5 saat x 3 defa), sıvı parafinde (12 saat) gibi işlemlerden geçtikten sonra parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlıkta kesitler alınıp lam üzerinde preparatlar hazırlandı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar Hematoksilen-Eozin

(HE) ile boyanıp ışık mikroskobu (Leica DM 1000) ile incelendi. Kesitler histopatolojik bulgulara göre yok (-), hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++) olarak değerlendirildi.

3.2.7. Eser Element Analizi

Gerçekleştirilen çalışmada ölçülebilen önemli bir element olan florun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının kemik ve diş dokularında nasıl bir birikim ve deformasyona neden olduğunun deney hayvanı modeliyle incelenmesi amaçlanmıştır. Bu noktadan hareketle toplamda 56 deney hayvanından femur, kaburga ve diş örnekleri alınarak incelenmiştir. Deney hayvanlarından alınan femur kemiğinin hem baş kısmından hem de gövde kısmından numune alınmıştır. Söz konusu uygulama ile femur başı ile femur gövdesi arasında flor birikimi açısından herhangi bir farkın var olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Araştırma Laboratuvarında örnekler çalışma için hazırlanmıştır. Söz konusu örnekleri; deney hayvanından elde edilen femur başı, femur boynu, kaburga ve diş, Van Kalesi kazısından elde edilen insan iskeletlerinin femur başı, femur boynu, kaburga ve dişi oluşturmaktadır. Ayrıca Van Kalesi kazı alanından elde edilen toprak örnekleri ve deney hayvanlarına deney süresince verilen kampüs çeşme suyu ve standart pelet yemi de hazırlanan örnekler arasındadır.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Laboratuvarında Extech FL 700 marka flor ölçüm cihazı için özel bir tısbab solüsyonu hazırlandı. Extech FL 700 marka flor ölçüm cihazı talimatnamede tarif edildiği gibi kalibre edildi. Ardından tek kullanımlık polietilen kap içerisine 10 ml tısbab solüsyonu, 10 ml de hazırlanan numune eklenmiştir. Daha sonra Extech FL 700 marka flor ölçüm cihazı ile söz konusu numunenin flor içeriği ölçülmüştür. Her ölçümden sonra flor ölçüm cihazı distile su ile yıkanarak kâğıt havlu ile kurutulmuştur.

3.2.8. İstatistiksel Analiz

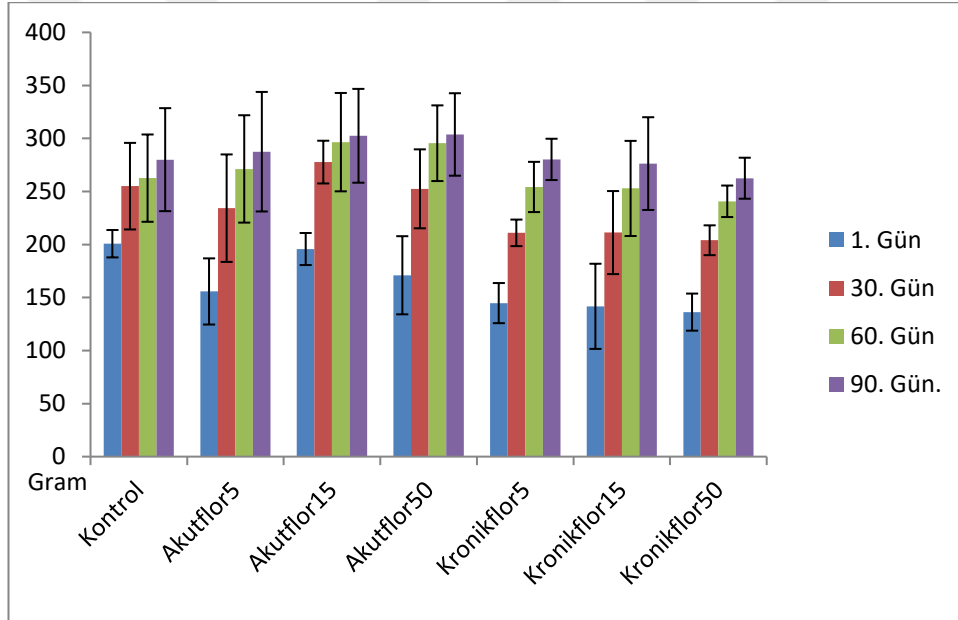
Gerçekleştirilen çalışmada kullanılan tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edildi. Kruskal-Wallis testi ve post hoc testler kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirildi. Hesaplamalardaki istatistiklerin anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış olup hesaplamalar için SPSS (ver.20) istatistik paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRME

4.1. Ağırlık Değerleri

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden Wistar-albino cinsi erkek sıçanlar temin edilmiştir. Temin edilen bütün deney hayvanlarının ağırlık ölçümleri 2 grama duyarlı hassas teraziyle ölçülerek ilk ölçümler alınmıştır. Daha sonra takip eden 30., 60. ve 90. günlerde de aynı ölçümler alınmıştır. Sıçanlardan alınan ağırlık ölçüm değerleri şekil 2'de gösterilmiştir.

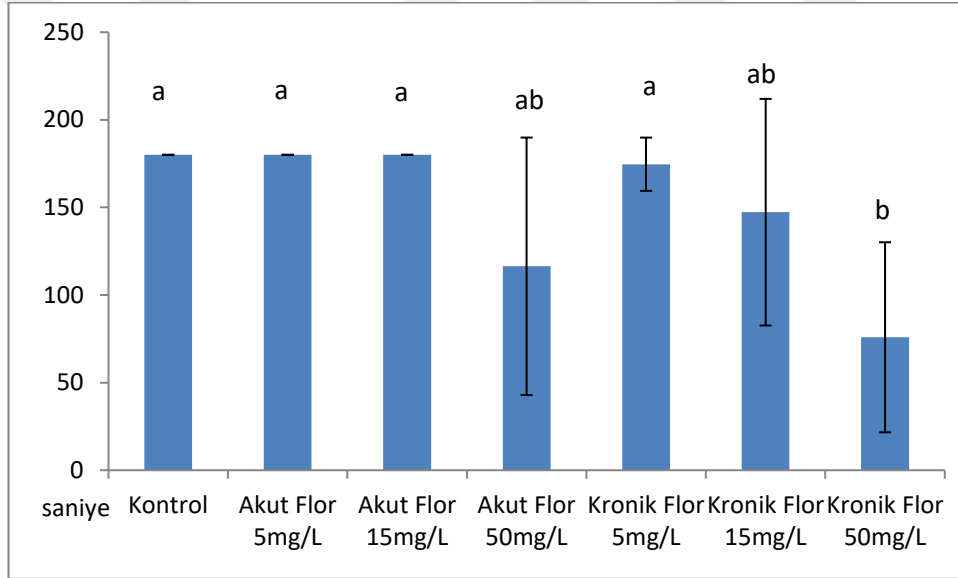


Şekil 2: Wistar-albino cinsi sıçanların ağırlık ölçüm değerleri.

Elde edilen istatistik verilere göre Wistar-albino cinsi sıçanların ağırlıkları bütün gruplarda kademeli bir şekilde artış göstermiş ve kontrol grubu ile deney grupları (akut ve kronik flor) açısından ağırlık parametreleri arasında herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir.

4.2. Kas ve Hareket Direnç Değerleri

Akut ve kronik flor (5, 15 ve 50 mg/L) maruziyetinin sıçanların hareket direncine etkisinin ölçülebilmesi için rotarod testi uygulanmıştır. Söz konusu lokomotor aktiviteyi ölçebilmek için kullanılan rotarod testinde sıçanların yürüme süreleri 60 saniyeden oluşan 3 yürüme denemesi ile belirlenmiş ve toplam yürüme süresi 180 saniye üzerinden kaydedilerek değerlendirilmiştir. Sıçanların rotarod testindeki hareket direnç değerleri şekil 3'te gösterilmiştir.



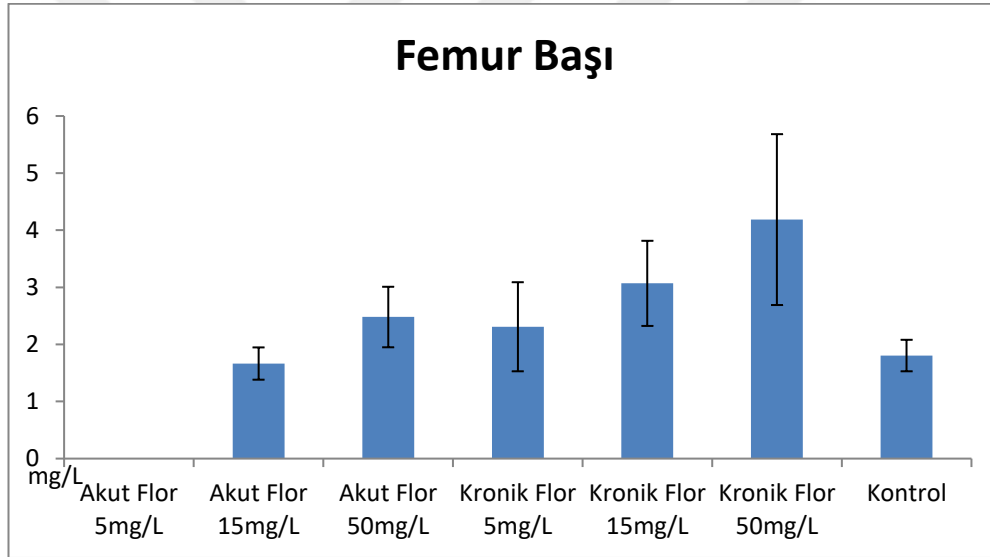
Şekil 3: Wistar-albino cinsi sıçanların hareket direnç değerleri (Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı grupları ifade etmektedir).

Rotarod testinde kontrol, akut flor 5 ve 15 mg/L grupları 180 saniye boyunca yürümeyi başarmışlardır. Kronik flor 5 mg/L grubu ise ortalama 160 saniye rotarod testinde yürümeyi başarmıştır. Kronik flor 15 mg/L, akut flor 50 mg/L ve kronik flor 50 mg/L gruplarında bu süre giderek azalmıştır. Yürüme süresinde en fazla kısalmanın gözleendiği grup kronik flor 50 mg/L'dir. Kronik flor 50 mg/L grubunda gözlenen bu değer, kronik flor 15 mg/L ve akut flor 50 mg/L gruplarına oranla istatistiksel olarak bir anlamlılık ifade etmezken kontrol, akut flor 5 mg/L, akut flor

15 mg/L ve kronik flor 5 mg/L gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4.3. Diş ve Kemiklerin Analiz Değerleri

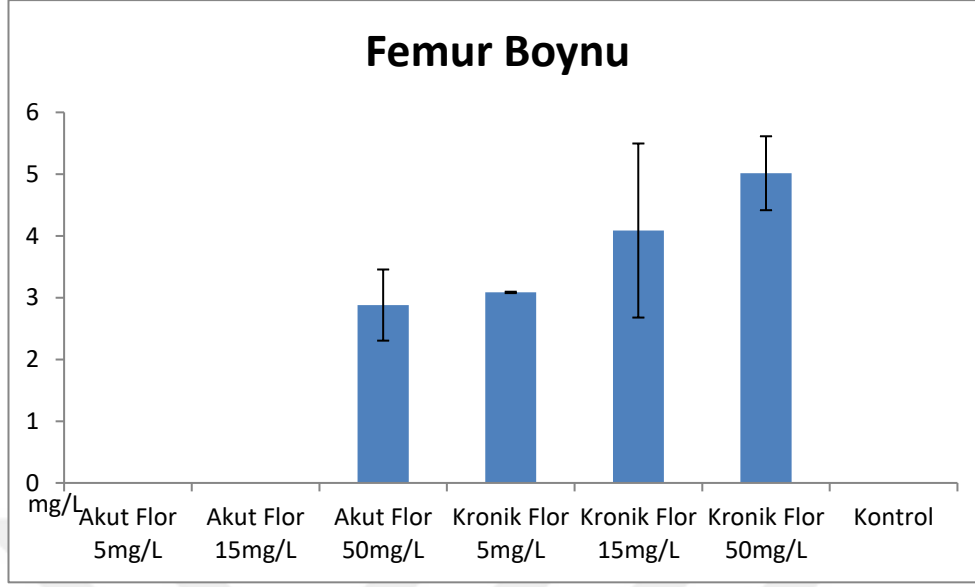
Antropolojik araştırmalarda flora maruz kalmış toplumların iskelet materyalinde gerçekleşen birikim ve değişimleri deney hayvanlarında modellemeyi hedefleyen mevcut çalışmada 5, 15 ve 50 ppm düzeyinde flor, akut (7 gün) ve kronik (90 gün) olarak sıçanlara içme suyu yolu ile uygulanmıştır. Daha sonra gerçekleştirilen eser element analizinde kemik dokularında flor birikiminin gerçekleştiği (Bkz. Şekil 4, 5, 6 ve 7) tespit edilmiştir.



Şekil 4: Wistar-albino cinsi sıçanların femur başında flor birikimi

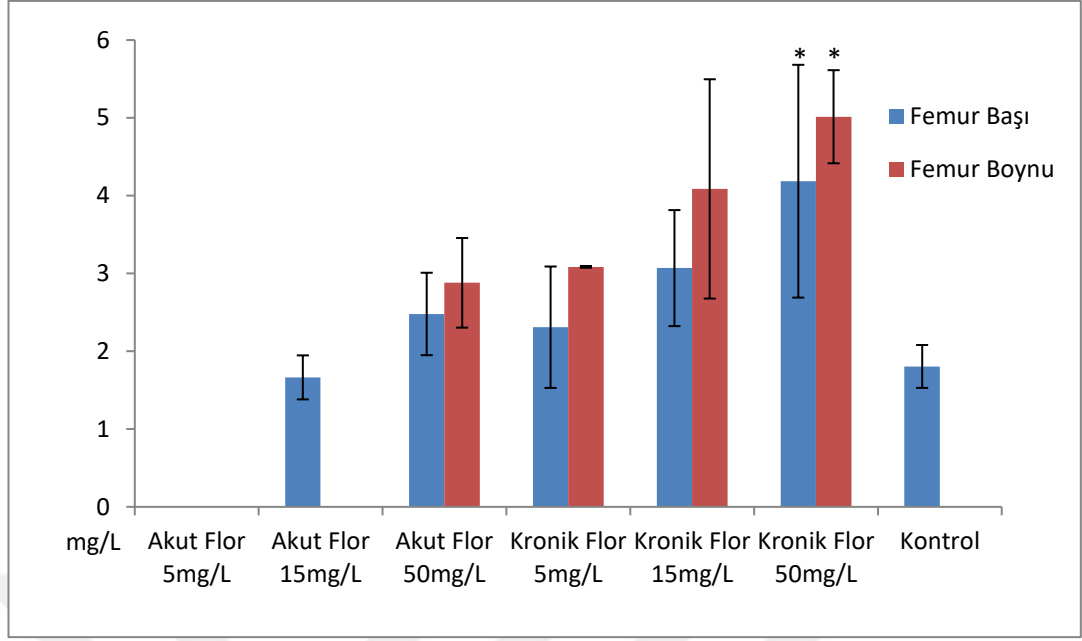
Femur başı süngerimsi bir dokuya sahip olması nedeniyle flor birikimi yapması beklenen öncelikli dokulardan birisidir. Bu nedenle gerçekleştirilen çalışmada florun bu dokuda nasıl bir birikim yaptığı izlenmeye çalışılmıştır. Bu neticede akut flor 5 mg/L (spesifik flor elektrodunun ölçüm hassasiyetinin dışında kalması nedeniyle) dışında tüm gruplarda uygulanan flor dozunun yükselmesine paralel olarak femur

başındaki flor birikiminde kademeli bir artış gözlenmiştir.



Şekil 5: Wistar-albino cinsi sıçanların femur boynunda flor birikimi

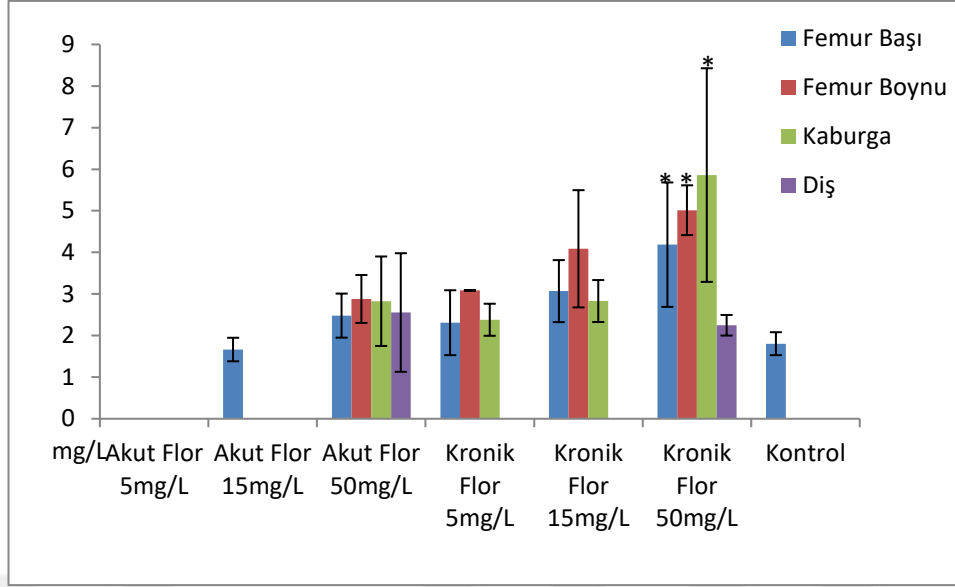
Kemiğin moleküler yapısından dolayı vücutta biriken florun büyük kısmı iskelet dokusunda birikmektedir. Bu nedenle femur boynu, flor birikimi yapması beklenen öncelikli dokulardan bir diğeridir. Gerçekleştirilen çalışmada florun bu dokuda nasıl bir birikim yaptığı izlenmeye çalışılmıştır. Bu neticede kontrol, akut flor 5 mg/L ve 15 mg/L (spesifik flor elektrodunun ölçüm hassasiyeti dışında kalması nedeniyle) dışında tüm gruplarda uygulanan flor dozunun yükselmesine paralel olarak femur boynunda flor birikiminde kademeli bir artış gözlenmiştir. Beklendiği üzere en yüksek birikim kronik flor 50 mg/L grubunda gerçekleşmiştir.



* $p<0,05$ Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

Şekil 6: Wistar-albino cinsi sıçanların femur kemiğinin baş ve boyun kısmında biriken flor miktarları

Florun kemik üzerindeki etkisinin kemik yapısına göre değişim gösterdiği birçok çalışmada ele alınmıştır. Florun trabeküler kemik dokusunda kortikal kemik dokusuna oranla daha fazla biriktiği belirtilmektedir. Bu noktadan hareketle farklı kemik dokudaki bu birikim tarafımızdan da ele alınarak incelenmiştir. Beklendiği üzere en yüksek birikim kronik flor 50 mg/L grubunda gerçekleşmiştir. Ayrıca kronik flor 50 mg/L grubunda (hem femur kemiğinin baş hem de boyun kısmında) biriken flor miktarı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada literatürde yer alan birçok çalışmanın aksine femur boynunda (kortikal doku) femur başına (trabeküler doku) oranla daha fazla florun birikim yaptığı da gözlenmiştir.



* $p < 0,05$ Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

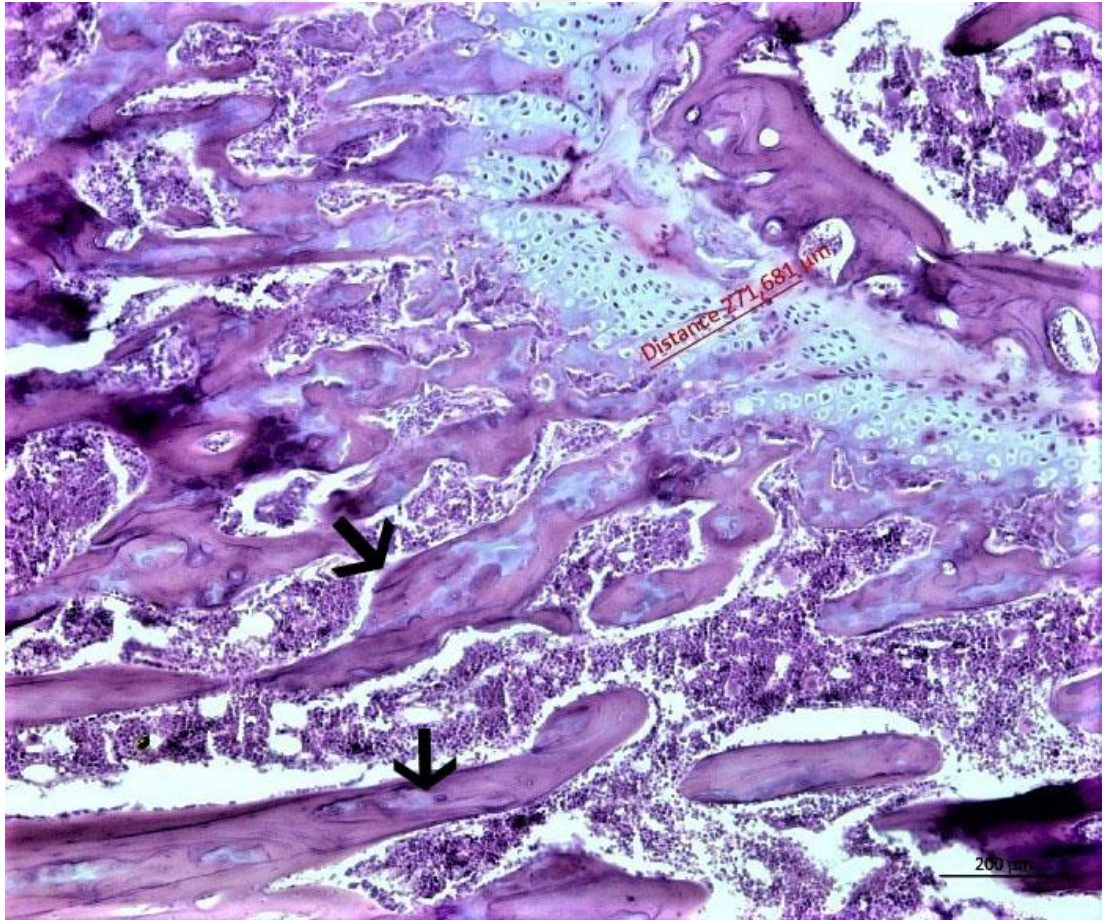
Şekil 7: Kontrol, akut flor (5, 15 ve 50 mg/L) ve kronik flor (5, 15 ve 50 mg/L) gruplarının kemik ve diş dokularındaki flor birikimi

Gerçekleştirilen çalışmada elde edilen dokulardan en yüksek flor birikimi kronik flor 50 mg/L kaburga dokusunda gerçekleşmiştir. Bu dokuyu kronik flor 50 mg/L femur boynu, kronik flor 50 mg/L femur başı ve kronik flor 15 mg/L femur boynu izlemiştir.

Kaburga dokusunda en yüksek flor birikimi kronik flor 50 mg/L grubunda olmakla beraber bu değer kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca femur boynu dokusunda da kronik flor 50 mg/L en yüksek flor birikimi gözlenen grup olmuş ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Femur başı dokusu için en yüksek birikim kronik flor 50 mg/L grubunda gözlenmiş ve kontrol grubu dokusuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). İncelenen diş dokusunda yüksek birikim akut flor 50 mg/L grubunda gözlenmiş ve her ne kadar kronik flor 50 mg/L grubuna göre yüksek bulunmuş olsa da bu farklılık istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Sıçan dişlerinde akut ve kronik 50 mg/L dokuları arasında anlamlı fark olmaması sıçanların erişkin olarak seçilmiş olması ile ilişkilendirilebilir.

4.4. Histopatolojik Analiz Değerleri

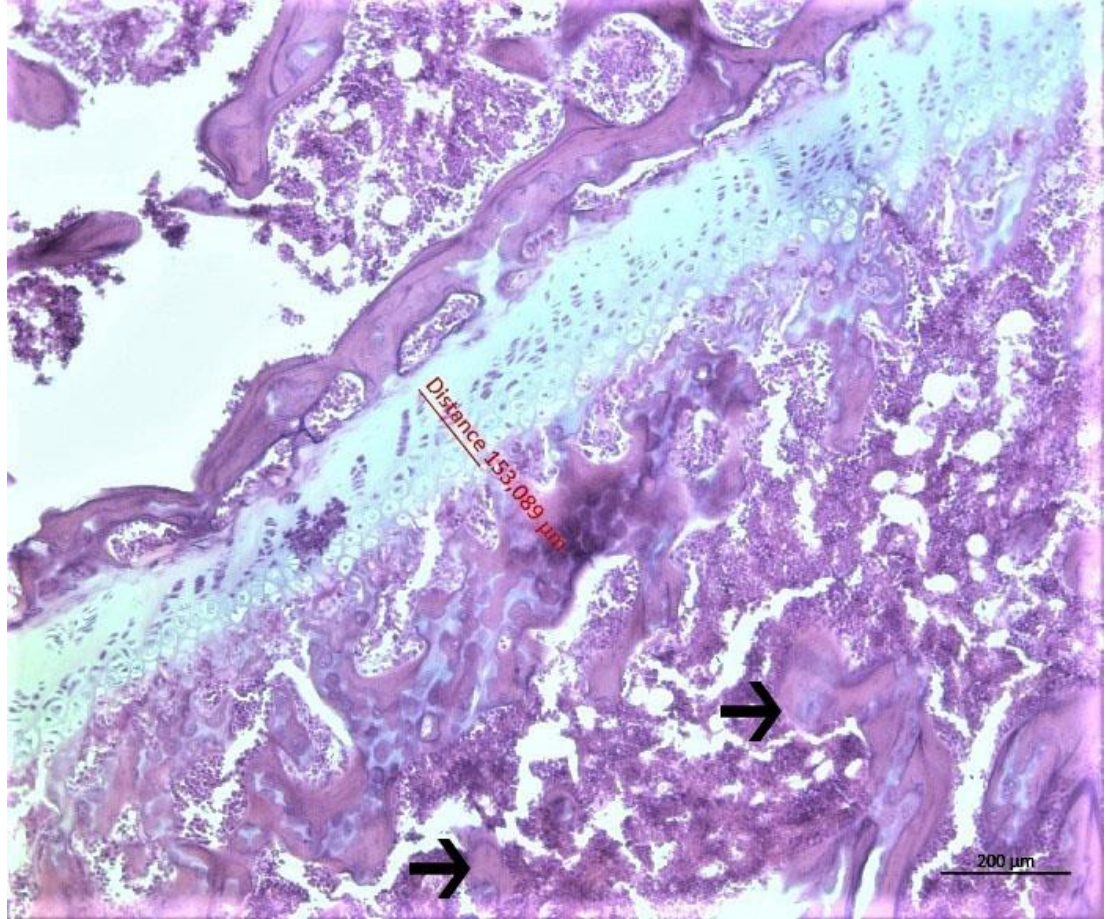
Femur kemiğinin dokusundan alınan numuneler üzerinde gerçekleştirilen histopatolojik inceleme neticesinde kontrol grubunun normal histolojik görünümde olduğu (Bkz. Resim 4) tespit edilmiştir. Akut flor (5 mg/L) grubunun da kemik trabekülleri, kemik iliği ve epifizeal büyüme plağının normal histolojik yapıda olduğu belirlenmiştir. Akut flor (15 mg/L) grubunun Kemik dokularında ise epifizeal büyüme plağında hafif düzeyde incelme ve kemik iliğinde orta şiddette yağlanma görülmüştür. Buna karşın kemik trabeküllerinin normal histolojik yapıda olduğu tespit edilmiştir. Akut flor (50 mg/L) grubunun kemik dokularında epifizeal büyüme plağında orta düzeyde incelme, kemik iliğinde şiddetli düzeyde yağlanma ve kemik trabeküllerinde hafif düzeyde incelme tespit edilmiştir.



Resim 4: Femur kemik dokusunun histolojik görünümü (normal görünümde) -

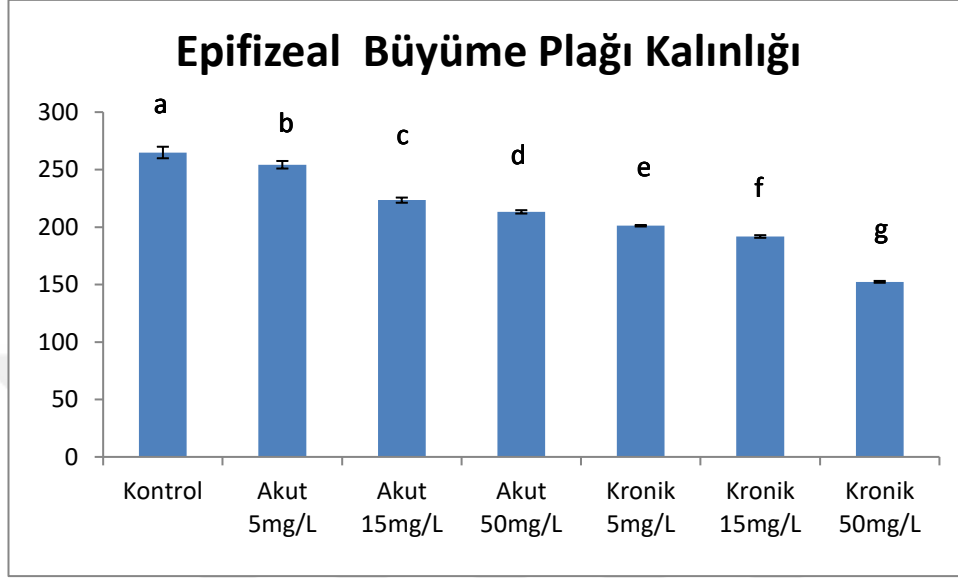
kontrol grubu- (siyah oklar trabeküler kalınlığı, kırmızı çizgi ise epifizyal büyüme plağı kalınlığını göstermektedir) H&E, Bar:200µm.

Kronik flor gruplarının femur kemik dokuları incelendiğinde; Kronik flor (5 mg/L) grubunun epifizyal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde belirgin derecede incelme tespit edilmiştir. Buna karşın kemik iliğinin normal görünümde olduğu gözlenmiştir. Kronik flor (15 mg/L) grubunun epifizyal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde şiddetli düzeyde incelme tespit edilmiş olup kemik iliğinde de çok hafif düzeyde yağlanma gözlenmiştir. Kronik flor (50 mg/L) grubunda ise epifizyal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde çok şiddetli düzeyde incelme görülmüş olup kemik iliğinde hafif düzeyde yağlanma tespit edilmiştir (Bkz. Resim 5).



Resim 5: Femur kemik dokusunun histolojik görünümü (kronik flor 50 mg/L grubu), epifizyal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde çok şiddetli düzeyde incelme (siyah oklar trabeküler kalınlığı kırmızı çizgi ise büyüme plağı kalınlığını göstermektedir), H&E, Bar:200µm.

Gerçekleştirilen çalışmada Epifizeal büyüme plağı kalınlığı Zen Blue Edition Measure programında ölçüldü ve kaydedildi (Bkz. Şekil 8).



Şekil 8: Epifizeal büyüme plağı kalınlığının mikrometre (μm) olarak (Zen Blue Edition Measure programında) ölçümü (Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı grupları ifade etmektedir).

4.5. Kampüs Çeşme Suyu, Pelet Yem ve Van Kalesi İskeletlerinin Analiz Değerleri

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Laboratuvarında Extech FL 700 marka flor ölçüm cihazı ile yapılan analizlerde kampüs çeşme suyunun flor oranı 0,3 mg/L olarak ölçülmüştür. Çavuş ve arkadaşlarının (2017: 331) da aynı dönemde gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada benzer değer (0,32 mg/L) değer elde etmeleri analiz değerinin teyit edilmesi açısından değerlidir. Ayrıca pelet yem örneklerinden de numune alınmış ve flor oranı ölçülmüştür. Yapılan ölçümler sonucunda pelet yemin flor oranı incelenen tüm dokulardan daha düşük gözlenmiştir.

Spesifik flor elektrodunun ölçüm hassasiyeti dışında kalması nedeniyle gerçekleştirilen çalışmada insan iskeleti ve topraktan alınan numunelerde istatistiksel veri elde edilememiştir.



5. TARTIŞMA

İnsanların da deney hayvanlarının da florun zararlı etkilerine aynı tepkiyi verdiği gerçekleştirilen deney hayvanları çalışmaları ile ispatlanmıştır. Bu durum insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi etik açıdan mümkün olmayan birçok çalışmanın, hayvan deneyleri yerel etik kurulu denetiminde gerçekleştirilebilmesine olanak tanımıştır. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilen çalışmada, ölçülebilen önemli bir element olan florun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının canlı dokuda herhangi bir ağırlık kaybı ve hareket sisteminde herhangi bir etkiye neden olup olmadığı araştırıldı. Buna ek olarak kemik ve diş dokularında nasıl bir birikim ve deformasyon sürecine neden olduğu da deney hayvanı modelinde incelenmiştir. Ayrıca Van İli sınırları içerisinde 2015 yılında gerçekleştirilen Van Kalesi Höyüğü kazı çalışmasında elde edilen beş bireyin iskeletinin çeşitli bölgelerinden alınan doku örnekleri de araştırmaya dâhil edilmiştir.

Canlıların düzenli bir periyotta uzun süre, normalin üzerinde bir dozda flora maruz kalınması sonucu kronik florozis gelişmektedir. Patogenezisi tam olarak anlaşılamayan kronik florozis canlılarda ağırlık kaybı, kas ve hareket sisteminde ağrı ve hareket kabiliyetinde azalma, dişlerde geri dönüşümü olmayan renk değişimleri gibi birçok sisteme ciddi hasar verdiği tespit edilmiştir.

Oto (2002: 14), Yaşar (2003: 9), S. Yılmaz (2010: 13), Çetin (2013: 9) gibi birçok araştırmacı ağırlık kaybının kronik florozis belirgin semptomlarından olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak bu semptomun meydana gelmesine yol açan doz ve süre ile ilgili net bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle birçok araştırmacı konuyu açıklığa kavuşturmak için birçok deney çalışması gerçekleştirmiştir. Bu kapsamda Koç (2007: 14), üç grup oluşan bir deney çalışması gerçekleştirmiştir. Bu üç gruptan kontrol grubuna 0,3 ppm, deney grubuna ise 10 ppm ve 40 ppm florür içeren içme suyunu doğdukları günden itibaren 60 gün boyunca uygulamıştır. Daha sonra bu deney hayvanlarının (fare) ağırlık parametreleri hassas terazi (0,001 gram) ile ölçülmüştür. Alınan ölçümlerin istatistiksel analizleri, parametreler arasında ağırlık kaybı açısından anlamlı bir farkın olmadığını ortaya koymuştur. Mullenix ve arkadaşları (1995: 174) da 90 günlük ratlar üzerinde bir

deney çalışması yapmıştır. Bu çalışmada kontrol grubuna herhangi bir florür uygulanmazken deney grubuna 100 ppm florür 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Deney çalışması sonlandırıldığında deney hayvanlarından alınan ağırlık ölçümleri deney ve kontrol grubu arasında ağırlık kaybı açısından anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur. Long ve arkadaşları (2002: 753-754), 100-120 gr ağırlığında Wistar sıçanlar ile 7 ay süren bir deney çalışması gerçekleştirdiler. Bu deney çalışması 3 farklı gruptan oluşmaktaydı. İlk grup kontrol grubu olup herhangi bir florür uygulanmamıştır. İkinci gruba 30 ppm florür, üçüncü gruba ise 100 ppm florür uygulanmıştır. Deney sonlandırıldığında deney hayvanlarının ağırlıkları hassas terazi ile ölçülmüştür. Elde edilen ölçümler istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile deney grupları arasında ağırlık kaybı açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Çenesiz (2003: 8) de bir canlıda florozis kaynaklı ağırlık kaybının gözlenebilmesi için en az 6 ay, 1 yıl ya da daha fazla sürenin geçmesi gerektiğini belirtmiştir.

Kronik florozis - ağırlık kaybı ilişkisinin aydınlatılmasına katkı sağlamak amacı ile söz konusu ilişki tarafımızdan ele alındı. Wistar-albino cinsi sıçanların (150-200g) ağırlıkları ilk gün, 30., 60 ve 90. günlerde hassas terazi ile (2 grama duyarlı) alınmış olup istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel veriler, kontrol grubu ile deney grupları (akut ve kronik flor) arasında ağırlık kaybı açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Gerek gerçekleştirdiğimiz çalışmada gerekse Koç (2007: 14), Mullenix ve arkadaşlarının (1995: 174) gerçekleştirdiği çalışmada ağırlık parametreleri arasında herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir. Buna karşın Long ve arkadaşları (2002: 753-754) gerçekleştirdikleri çalışmada ağırlık parametreleri arasında anlamlı fark gözlemişlerdir. Çenesiz (2003: 8) de kronik florozisin ağırlık üzerinde 6 ay, 1 yıl ya da daha fazla sürede etkili olabileceğini bildirmiştir. Bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda kronik florozisin ağırlık üzerinde kısa sürede (3 ay ya da daha az) etkili olamayabileceği ancak daha uzun sürelerde (6 ay ya da daha fazla) belirgin bir etkiden söz edilebileceği söylenebilir.

Kronik florozisin ciddi hasarlara neden olduğu mekanizmalardan birisi de kas ve hareket sistemidir (Aydın, 2010: 38; Kutlucan, 2007: 22). Çenesiz (2003: 8) 6 ay, 1 yıl ya da daha fazla sürede ve yüksek dozda flor alımının kas gelişiminde zayıflık ile

sonuçlanabileceğini bildirmiştir. Brickley ve Ives (2008: 242) ise vücutta sürekli yüksek miktarda biriken florun eklem bölgelerinde sertlik oluşturduğunu bu neden de eklem hareketliliğinde azalma ve ağrı gözlendiğini aktarmıştır. Ayrıca Subramanian (2011: 2) da yüksek dozda ve uzun bir zaman diliminde flor maruziyetinin kas ve eklemlerde ağrıya neden olduğunu bildirmiştir. Comba (2013: 41) ise uzun bir zaman diliminde ve devamlı bir periyotta 4-6 mg/L ve üzeri flor maruziyetinde felç ve topallığın meydana gelebileceğini belirtmiştir. Bununla beraber Carnow ve Conibear (1981: 173-181) Kanada'nın bir alüminyum fabrikasında 1242 işçi üzerinde florozis kas ve hareket sistemi üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bireyler arasında florür ile ilgili ilişkiyi Mantel-Haenszel ki-kare testi ile inceleyen araştırmacılar, florozis maruziyetindeki artış ile kas ve hareket sistemindeki şikâyet artışı arasında bütün yaş gruplarında anlamlı bir ilişki gözlemlediler. Ayrıca araştırmacılar kas ve hareket sisteminde meydana gelen değişikliklerin benzer bulgularının birçok farklı çalışmada da gözlendiğini, kas ve hareket sistemi hastalıklarının belirtileri ile kemiklerin ve eklem hastalıklarının geçmişi arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğunu aktarmışlardır. Isparta'da yaşayan kadın hastalar üzerinde endemik florozis etkilerini araştıran bir çalışmada da florozise maruz kalan hastaların diz osteoartritlerinin radyolojik şiddetlerinin maruz kalmayanlara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Savaş vd., 2001'den aktaran Aksoy Doğan ve Bolpaça, 2009: 310-313).

Çin'in Chengtu bölgesine 1934 yılında Leslie G. Kilborn tarafından antropolojik bir alan araştırması gerçekleştirilmiştir. Bu alan araştırmasında bölge halkının boyun ve sırt bölgelerinde hareket kaybı, ekstremitelerde aşırı hareket kısıtlılığı gibi fiziksel sorunlar yaşadığı gözlenmiştir. Bu sorunların temel kaynağının içme suları olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle bölge halkının içme suyu ihtiyacını karşılayan bir gölet, bir kaynak suyu ve bir akarsudan toplam üç numune alınarak analiz yapılmıştır. Analiz sonuçlarında gölet suyunun flor oranı normal çıkarken kaynak suyunun flor oranı 2,4 ppm, akarsuyun flor oranı da 13,1 ppm olarak tespit edilmiştir. Bu durumun florozis kaynaklı olduğunu düşünen araştırmacılar, gerçekleştirdikleri literatür taramasında Roholm'un Danimarkalı işçiler ile ilgili yayınladığı florozis çalışmasına rastlamışlardır. Bu çalışmada da kendi çalışmalarına benzer sonuçlarla karşılaşınca araştırmacılar, fiziksel sıkıntıların florozisten kaynaklandığı yönünden destekleyici verilere sahip olmuşlardır (Kilborn vd., 1950: 136).

Florozisin kas ve hareket direncine etkisi alan araştırmalarıyla sınırlı kalmamıştır. Bu konuya ışık tutmak için birçok deney çalışması da gerçekleştirilmiştir. Bu konuda gerçekleştirilen en güncel çalışmalardan biri Agustina ve arkadaşlarına aittir. Agustina ve arkadaşları (2018:8); 12-16 haftalık, 150-250 g, Wistar cinsi deney hayvanlarının deney gruplarına 5, 10 ve 20 mg/kg NaF'ı 30 gün boyunca uygulamıştır. Söz konusu çalışma, deney hayvanlarına farklı uygulamalar da yapıldığı için 60 gün sürdürülmüş ve bu arada çalışmanın 6., 39 ve 60. günlerinde rotarod testi uygulanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Başka bir deney çalışmasında Balaji ve arkadaşları (2015: 22), 25-27 g ağırlıktaki albino cinsi deney hayvanlarının deney gruplarına 100 ve 200 ppm NaF'ı 30 gün boyunca uygulamıştır. Çalışmanın sonlandırılmasını takiben deney hayvanlarına rotarod testi uygulanmış ve 200 ppm uygulanan deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir. Başka bir değişle 200 ppm grubunda florozisin lokomotor aktivite üzerinde olumsuz etki yaptığı gözlenmiştir.

Bu bilgiden yola çıkarak gerçekleştirdiğimiz çalışmada florun, kas ve hareket direnci üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla deneysel prosedürün tamamlanıp sıçanların sakrifiye edildikleri günden önceki gün (90. gün) rotarod testi uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda Kronik flor 50 mg/L deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir. Başka bir değişle, bu uygulama ile florun hareket sistemine negatif yönde etki ettiğini ve uygulanan florun doz ve zamana bağlı olarak lokomotor aktiviteyi azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca rotarod verileri flor uygulamasının planlandığı şekilde gerçekleştiğini ve uygulanan florun kemiklerde birikim yaptığını da ortaya koymuştur. Söz konusu çalışmalardan hareketle florun lokomotor aktiviteyi etkileyebilmesi için uzun bir zaman diliminde ve yüksek dozda uygulanması gerektiği söylenebilir.

Kutlucan (2007: 23), florun kemik üzerindeki etkisinin kemik yapısına göre değiştiğini aktarmaktadır. Florun kortikal kemiklerden ziyade trabeküler kemikler üzerinde daha erken başlangıçlı ve daha geniş etkilere sahip olduğu aktarılmıştır. Ayrıca Inoue ve arkadaşları (2006: 61) da florun trabeküler kemiklerde, kortikal kemiklere oranla daha fazla depo edildiğini belirtmiştir. Cheng ve arkadaşları (1995: 272) da

trabeküler kemiklerin kortikal kemiklere oranla daha fazla flor tuttuğunu ifade ederek benzer bilgiler sunmuştur.

Bu bilgiden hareketle gerçekleştirdiğimiz çalışmada farklı kemik dokuda gerçekleşen bu birikim farklılığını ortaya koymak amacıyla femur kemiğin hem trabeküler dokusundan hem de kortikal dokusundan örnekler alınarak analiz edilmiştir. Söz konusu analiz sonucunda femur boynunda (kortikal doku), femur başına (trabeküler doku) oranla daha fazla florun birikim yaptığı gözlenmiştir. Mevcut çalışma sıçanların kemik dokuları arasında bilinen femur başının yanı sıra femur boynunun da önemini ortaya koymuştur. Mevcut literatürde femur başının flor birikimi açısından daha önemli olduğuna dair bulgular bulunmakla birlikte bu çalışmada femur boynunun da önemli olduğunu ve insanlara yönelik flor maruziyetinin sıçanlarda modellenmesinde bu dokuların da dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir. Ayrıca kaburga kemiğinin de önemli bir flor birikimi alanı olduğu ve bu nedenle ölçümlerde dikkate değer bir doku olduğu gerçekleştirilen çalışma ile ortaya konmuştur.

S. Yılmaz (2010: 7), kronik florozisin neden olduğu kemik deformasyonlarında osteosklerozis, osteoporozis ve osteomalasi gibi farklı tiplerin oluşabildiğini aktarmaktadır. Teotia ve arkadaşları (1971: 687) da S. Yılmaz'ın aktardığı bilgileri destekler nitelikte bilgiler sunmaktadır. Kronik olarak flora maruz kalmış bir çocuğun röntgenini çeken Teotia ve arkadaşları femur kemiğinin boyun metafizlerinde erozyon tespit etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada çocuğun pelvis kemiğinde osteosklerozis varlığı da söz konusudur.

Aufderheide ve Rodriquez (1998: 317), Sodyum florürün kemik yapım/yıkım sürecinde kemik dokusunun yapımından sorumlu olan osteoblastları doğrudan uyarmasının kemik oluşumlarına neden olduğunu aktarmaktadır. Yadav ve arkadaşları da gerçekleştirdikleri alan araştırmasında benzer bilgilere ulaşmışlardır. Yadav ve arkadaşları (2016: 784-792), Hindistan'ın Balod bölgesinde gerçekleştirdikleri alan araştırmasında erkek bir bireyin sol diz ekleminde kemikleşmeye bağlı iskelet deformasyonu gözlemişlerdir. Ayrıca başka bir erkek bireyin de sol ayak eklem bölgesinde kemik oluşumundan kaynaklı iskelet deformasyonu gözlenmiştir. Florozis kaynaklı kemik deformasyonları günümüzde

yaşayan bireylerde görülebildiği gibi geçmiş dönemlerde yaşamış topluluklarda da görülebilmektedir. Söz konusu kemik deformasyonlarının en tipik örneklerinden biri Frohlich ve arkadaşları tarafından 1987-1988 yılları arasında Bahreyn’de yapılan kazı çalışmasında (M.Ö. 2100) elde edilmiştir. Bu çalışmalar sırasında elde edilen bir iskeletin sinir kanalında ve omurgalarında kemik oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca söz konusu iskeletin kompakt kemik histolojisinde de anormallikler tespit edilmiştir (Orthner, 2003: 406).

Bahreyn’de gerçekleştirilen başka bir çalışma sırasında da florozis kaynaklı kemik deformasyonları gözlenmiştir. M.Ö. 2000-1700 yıllarına tarihlendirilen bu iskelette, foramen magnumun kenar boşluklarında anormal kemik oluşumları mevcut olup boşluğun belirgin bir şekilde azalmasına neden olmuştur. Boşluk normal oval durumdan üçgenimsi şekil almıştır. Foramen magnumdaki anormal şekil bozukluğu hipotiroidizm ve akondroplazi gibi patolojik durumlarda da gözlenmektedir. Ancak hipotiroidizm ve akondroplazide yeni kemik oluşumundan çok kemiğin yetersiz oluşumu bu anomalilere neden olabilmektedir. Diğer taraftan floroziste yeni patolojik kemik oluşumları söz konusudur. İskelette görülen diğer anormallikler bu durumun florozis kaynaklı bir patoloji olduğu tezini daha güçlü kılmaktadır (Orthner, 2003: 407).

Antik Palmyra’da Nakahashi ve arkadaşları osteoskleroz, kemik kırıkları, kemik çıkıntıları ve özellikle diz ekleminde görülen eklem bozuklukları tespit etmişlerdir. Yoshimura ve arkadaşları bu iskeletsel bozuklukların florozis ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Nakahashi, 1994: 147-154). Ayrıca Kilborn (1950: 137-139) da iskeletler üzerinde gerçekleştirdiği bir laboratuvar çalışmasında makroanaliz yöntemi ile gözlemlerde bulunmuş ve kemik deformasyonları bildirmiştir. Deformasyonların tespit edildiği humerus, scapula, clavícula, tibia, fibula ve femur kemikleri normal kemik ile kıyaslanarak farklılıklar ortaya konmuştur. Bununla beraber Singh ve arkadaşları (1962: 151), pelvis acetebulumda düzensiz kemik oluşumu gözlemiştir. Pelvisteki kemik oluşumlarına ek olarak femur kemiğinde tendonların bulunduğu bölge boyunca düzensiz kemik deformasyonları da tespit etmişlerdir. Ayrıca servical vertebrada spinal kanalda florozis kaynaklı daralma da gözlenmiştir.

Florozis kaynaklı kemik deformasyonları insanlarda görülebildiği gibi doğada yaşayan diğer canlılarda da görülebilmektedir. Shupe ve arkadaşları (1992: 280) gerçekleştirdikleri bir çalışmada makroanalizle şiddetli osteoflorozu olan bir sığırın metatarsal kemiği ile florozis maruziyeti gözlenmeyen sağlıklı bir metatarsal kemiği karşılaştırarak kemiğin yapısında gelişen farklılığı ortaya koymaya çalışmıştır.

Uzun bir zaman diliminde ve yüksek miktarlarda florun kemiklerde birikim yaptığı ve kemikte makroanalizle tespit edilebilecek yapısal değişikliklere neden olduğu yukarıda ele aldığımız birçok çalışma tarafından ortaya konarak ispatlanmıştır. Antropolojik çalışmalarda flora maruz kalmış toplumların iskelet materyalinde gerçekleşen birikim ve deformasyonu deney hayvanlarında modellemeyi hedefleyen mevcut çalışmamızda 5, 15 ve 50 ppm florun akut ve kronik olarak sıçanlara içme suyu yolu ile uygulanması sonrasında literatürle uyumlu olarak sıçanların kemik dokularında flor birikiminin gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Ancak söz konusu deney gruplarının kemiklerinde (femur, humerus, kaburga ve diş) makroanalizle tespit edilebilecek herhangi bir deformasyon gözlenmemiştir. Makroanalizle yapısal bir değişimin gözlenebilmesi için şiddetli osteoflorozun oluşmasının gerektiği birçok çalışmada ortaya konmuştur. Gerçekleştirdiğimiz deney çalışmasının süresi ve kullanılan doz göz önünde bulundurulduğunda şiddetli osteoflorozun oluşması beklenmemektedir. Bu nedenle makroanalizle gözlenebilecek kemik deformasyonlarının tespit edilemediği düşünülmektedir. Makroanalizle herhangi bir yapısal değişiklik gözlenmemesine rağmen ışık mikroskobu (Leica DM 1000) ile femur kemik dokusunda gerçekleştirilen mikroanalizlerde epifizeal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde şiddetli düzeyde incelme tespit edilmiştir. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilen çalışmada, florozis maruziyetinin kemik dokusunda her ne kadar makro düzeyde herhangi bir yapısal değişikliğe neden olmadığı gözlene de mikro düzeyde yapısal değişikliğe neden olduğu söylenebilir.

Flor, insan vücudunda olumlu etkiler sağlarken canlılar için fazla sayılabilecek miktarda alınması durumunda da olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Sağlıklı bireyler için önerilen miktarın üzerinde florun, sistemik bir düzenle alınması diş yüzeyi boyunca renk değişimleri meydana getirmektedir. Alınan miktar renk değişimi için büyük önem arz etmektedir. Çünkü toksisite miktarı arttıkça renk değişim şiddeti de artmaktadır. Hatta bazı araştırmalar ileri derecede florozis maruziyetinde renk

değişiminin ötesinde dişin yapısında da hipoplastik değişimlerin gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır (Dhar ve Bhatnagar, 2009: 352; Sloomweg, 2007: 22).

Dişlerdeki renk değişiminde alınan miktar kadar diş gelişim dönemleri de etkili olmaktadır. Dişler farklı dönemlerde çıktıkları için bütün dişlerin sürme süreci boyunca flora maruziyette en kritik dönemin doğumu takiben ilk sekiz yılın olduğu Mascarenhas (2000: 269) tarafından bildirilmiştir.

Dişlerde florozis kaynaklı renk değişiminin dişin gelişim süresince gerçekleştiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Van/Çaldıran ilçesinde Demirel (2009: 189-190) tarafından gerçekleştirilen alan araştırması bunlardan biridir. Bu alan araştırmasında bir çocuğun dişlerinde florozis kaynaklı renk değişimi gözlenmiş ve kayıt altına alınmıştır. Bununla beraber Demirel ve Delibaş (2010: 27-29) da Aydın/Buharkent ilçesi termal su kaynağının bulunduğu bölgede bir alan araştırması gerçekleştirmiş ve iki farklı çocuğun dişlerinde florozis kaynaklı renk değişikliği gözlemişlerdir. Bir diğer çalışma da Petrone ve arkadaşları (2013: 14-17; 2011: 2-14) tarafından İtalya'da Vezüv çevresinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar bu alanda yaşayan okul çağı çocuklarında diş lekelenmesi şeklinde florozisin gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca Aras ve arkadaşları da aynı ailede birden fazla bireyde aynı durumu tespit etmiştir. Aras ve arkadaşları (2005: 72-77) söz konusu çalışmada renk ve şekil bozukluğu şikâyeti ile 12 yaşında, erkek çocuk bir hastanın bağlı buldukları diş kliniğine başvurduğunu, gerçekleştirdikleri klinik incelemede hastanın karışık dişlenme döneminde olduğunu, süt ve daimi dişlerinde yaygın hipoplazilerin bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sürmüş olan daimi dişlerin yüzeyinde yer yer mine kaybının gözlemlendiği, mevcut minenin ve açığa çıkmış olan dentin yüzeyinin sarı-kahverengi renkte olduğu da saptanmıştır. Hastanın babasından alınan anamnezde ailenin Ankara'da yaşadığı, anne ve diğer iki çocuğunun da dişlerinde benzer renklenmelerin bulunduğu öğrenilmiştir. Bunun üzerine Aras ve arkadaşları sorunun tespiti için bütün ailenin detaylı bir klinik incelemesini yaptılar. Bu incelemenin sonucunda anne ve üç çocuğunda söz konusu renk değişimi tespit edilmiştir. Babanın dişlerinde de benzer renklenmeler olduğu öğrenilmiş ancak total protez kullanıldığı için kesin bir bilgiye ulaşılamamıştır. Ailenin en küçük (7 yaş) ikiz üyesinde ise herhangi bir renk değişimi tespit edilememiştir. Ankaralı olduğunu bildiren aileden annenin Doğubeyazıt/Barındı köyünde, baba ve ilk üç çocuğunun ise

Doğubeyazıt/Gülyüzü köyünde doğduğu ve bu çocukların sırasıyla 5, 6 ve 7 yaşlarına gelene kadar burada yaşadığı daha sonra ailenin Ankara'ya göç ettiği, Ailenin en küçük üyesi ikiz çocuğun ise Ankara'ya geldikten bir yıl sonra doğduğu yapılan incelemelerde tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramasında ise Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye sularındaki flor düzeyi ile ilgili çalışmasında Doğubeyazıt/Gülyüzü köyündeki sulara flor düzeyini 8,29 ppm olarak saptadığı gözlenmiştir. Aras ve arkadaşları gerek gerçekleştirdikleri klinik taramalarında gerekse yapılan kapsamlı literatür taramasında söz konusu renk değişiminin erken dönemde alınan florun etkisiyle gerçekleştiğini belirlemiştir.

Dişlerdeki florozis kaynaklı renk değişiklikleri günümüz insanlarını etkilediği gibi geçmiş dönemlerde yaşamış insan topluluklarını da etkilemiştir. Paleopatolojik açıdan dental florozisin en erken bulgularını Baluchistan'da Mehrgarh bölgesinden M.Ö. 7000 ve M.Ö. 4000'e tarihlenen iki tabakadan elde edilen 9 adet iskelet oluşturmaktadır. Bu iskeletlerdeki Florozis bulgusu bireylerin dişlerinde çizgi ve çukurluklar şeklinde sarımsı kahverengi görünüm ile tespit edilmiştir. Bununla beraber bazı dişlerin oklüzal yüzeyinde normal olmayan oluklar da izlenmiştir (Orthner, 2003: 406). Ayrıca Frohlich ve arkadaşları da Bahreyn'de yapılan kazı çalışmasında (M.Ö. 2100) bir bireyde florozis vakası bildirmiştir. İskelette, daimi dişlerde şiddetli florozis belirtisi gösteren kahverengi lekelenmeler ve düzensiz çukurluklar gözlenmiştir (Orthner, 2003: 406).

Milattan sonra 79 yılında Vezüv yanardağının patlaması sonucu pompei ve Herculaneum şehirleri yanardağın külleri altında kalmıştır. Bu durum yüzlerce kişinin ölmesine neden olurken aynı zamanda ölenlerin bütün halde korunmasını da sağlamıştır. Bölgede gerçekleştirilen bir çalışmada 42 erişkin ve 12 çocuğa ait 1275 diş örneğinden sadece 49'unda (%3.8) diş çürüğü gözlenmiştir. Bu oran gerek güncel gerekse antik toplumlar için düşük bir oran olarak değerlendirilmiştir. Diğer taraftan Herculaneum iskeletlerine ait diş örneklerinde (%29.2) mine hipoplazisi gözlenmiştir. Araştırmacılar dental florozis ile ilişkilendirdikleri bu durumu test edebilmek için antik Herculaneum'lu 8 bireyden elde ettikleri daimi birinci molar dişler ile Pisa şehrinde yaşayan florozis olmadığı tespit edilen bir bireyden alınan güncel örnekleri karşılaştırmıştır. Altı bireyde normalin on katı yükseklikte flor yoğunluğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, örneklerde gözlenen düşük çürük

ile yüksek mine hipoplazisinin varlığının endemik dental florozis ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum Herculaneum'un su kaynaklarında tespit edilen yüksek flor miktarı ile de desteklenmiştir (Torino vd., 1995: 1306).

Yoshimura ve arkadaşları (2006: 1411-1418) da antik Palmyra (Suriye) (M.S. 2-3 yy) kentinde bazı bireylerin dişlerinde kahverengi renk değişikliği gözlemlemiş ve beneklenme gibi florozise bağlı diş patolojileri izlemiştir. Bölgedeki iki farklı gömü alanından elde edilen örneklerden C mezarında 33 bireyden 25'inde ve F mezarında 65 bireyden 45'inde dişlerde patolojik değişiklikler gözlenmiş ve bu bulguların florozis ile ilişkisinin değerlendirilmesi için patolojik ve patolojik olmayan dişlerden flor analizi için örnekler alınmıştır. Analiz sonuçları, patolojik lezyon gösteren dişlerin göstermeyenlere oranla yüksek düzeyde flor içeriğine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca Macaristan'da da Neolitik dönemden Bronz çağına kadar yerleşim gören 7 araştırma alanında 162 bireyin diş kalıntıları üzerinde yapılan bir çalışmada florozise bağlı olarak pek çok dişte lekeli görünüm tespit edilmiştir (Molnar ve Molnar, 1985: 51).

Eski toplumlar üzerine gerçekleştirilen paleopatolojik çalışmaların yanı sıra sosyal antropolojik çalışmalar sırasında da florozis olgusu ile karşılaşmıştır. Çin'in Chengtu bölgesine 1934 yılında antropolojik bir alan araştırması gerçekleştirilmiştir. Bu alan araştırmasında bölge halkının dişlerinde lekelenme görülmüş ve bu sorunun temel kaynağının içme suları olduğu yapılan analizler sonucu tespit edilmiştir (Kilborn vd., 1950: 136).

Uzun bir zaman diliminde ve toksik etkiye neden olan miktarda florun dişlerde renk değişimine neden olduğu gerek Demirel (2009: 189-190), Demirel ve Delibaş (2010: 27-29) ile Kilborn ve arkadaşlarının (1950: 136) alan gözlemlerinde gerekse Aras ve arkadaşlarının (2005: 72-77) klinik gözlemlerinde tespit edilmiştir. Ayrıca Petrone ve arkadaşları (2013: 14-17; 2011: 2-14), Orthner, (2003: 406), Torino ve arkadaşları (1995: 1306), Molnar ve Molnar (1985: 51), Yoshimura ve arkadaşları (2006: 1411-1418) çalışmalarıyla geçmiş dönemlerde yaşamış insanların da florozis kaynaklı dişlerde renk değişimi yaşadığını bildirmiştir. Bu çalışmalardan hareketle uzun bir zaman diliminde ve toksik etkiye neden olan miktarda florun hem günümüz

toplumlarında hem de geçmiş dönemlerde yaşamış toplumların dişlerinde kalıcı renk değişikliğine neden olduğu söylenebilir.

Bu bilgiden hareketle gerçekleştirdiğimiz modelleme çalışmasında söz konusu durumu gözlemlemeye çalıştık. Ancak ne kontrol grubunda ne de deney grubunda (akut ve kronik flor) dişlerde herhangi bir renk değişimi gözlenemedi. Bu duruma deney hayvanlarının erişkin olarak seçilmesinin neden olduğu düşünülmektedir. Çünkü florozisin dişlerde renk değişimine neden olduğu dönem erişkinlik öncesi dönemdir. Erişkinlikle beraber söz konusu birikim azalmakta ve renk değişikliğine neden olmamaktadır. Bu nedenle deney hayvanlarının dişlerinde herhangi bir renk değişiminin gözlenemediği düşünülmektedir. Zira Everett (2011: 555), 5-6 haftalık (henüz erişkin olmayan) deney hayvanlarına (60 gün) uygulanan 50 ppm florun dişlerde renk değişikliğine neden olduğunu tespit etmiştir. Bununla beraber gerçekleştirdiğimiz çalışmada 50 mg/L akut ve kronik gruplarda bir birikim değeri ölçülmesi, flor maruziyeti süresince dişlerde az da olsa bir birikim oluştuğunu göstermektedir.

Gerçekleştirilen çalışma her ne kadar deney hayvanları üzerinde yoğunlaşmış olsa da insan iskeletlerine ait kemik ve diş dokuları da incelenmiştir. Ancak bu numunelerdeki flor içeriği Spesifik flor elektrodunun ölçüm hassasiyeti dışında kalmıştır. Bu nedenle gerçekleştirilen çalışmada insan iskeleti ve topraktan alınan numunelerde istatistiksel veri elde edilememiştir. Ayrıca deney hayvanlarına verilen pelet yem ve çeşme suyunun flor miktarının incelenen tüm dokulardan daha düşük gözlenmesi hem çalışmamızın sonuçlarını bozacak bir durum yaratmamış hem de herhangi bir flor uygulanmayan kontrol grubunda oluşan flor birikiminin kaynağını açıklamıştır.

6. SONUÇ

Florozis ülkemizle birlikte dünya üzerindeki birçok ülke için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorun günümüzde yaşayan toplulukları olumsuz bir şekilde etkilediği gibi geçmiş dönemlerde yaşamış toplulukları da olumsuz bir şekilde etkilemiştir. Paleopatolojik çalışmalarda temel araştırma materyalini iskeletler oluşturmaktadır. Bu doku antropologlar için kişinin sağlığı, beslenme biçimi, fiziksel gelişimi gibi konular hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak paleopatolojik çalışmalarda (özellikle eser element analizlerinde) florozis kaynaklı flor birikiminin iskelet dokusunda hangi kemikleri daha fazla etkilediği yeterince açık değildir. Bu nedenle öngörümüzü artırması amacıyla flora maruz kalmış toplumların iskelet materyalinde gerçekleşen birikim ve değişimleri deney hayvanlarında modellemeyi hedefleyen bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen bu modelleme çalışmasında femur kemiğinin baş kısmı (trabeküler doku) kadar boyun kısmının (kortikal doku) da önemli bir flor birikim alanı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kaburga kemiğinin de önemli bir flor birikimi alanı olduğu ve bu nedenle ölçümlerde dikkate değer bir doku olduğu gerçekleştirilen çalışma ile ortaya konmuştur. Bununla beraber flor maruziyetinde süre ve miktarın artmasına paralel olarak femur başı, femur boynu ve kaburga kemiklerinde dikkate değer artış olduğu ve bu artışın konsantrasyon bağımlı olduğu gözlenmiştir. Florun en fazla birikim yaptığı dokulardan biri de dişlerdir. Ancak gerçekleştirdiğimiz çalışmada deney hayvanlarının dişlerinde kayda değer bir birikim tespit edilemedi. Bu duruma deney hayvanlarının erişkin olarak seçilmesinin neden olduğu düşünülmektedir. Çünkü florozisin dişlerde renk değişimine neden olduğu dönem erişkinlik öncesi dönemdir.

Ağırlık kaybı birçok araştırmacı tarafından kronik florozisin en belirgin semptomları arasında gösterilmiştir. Ancak gerçekleştirdiğimiz çalışmada deney hayvanlarında herhangi bir ağırlık kaybı gözlenmedi. Ağırlık kaybı yaşanmamasına gerçekleştirilen deney çalışmasının süresi ve kullanılan dozun düşük olması etki etmiş olabilir. Bu nedenle daha uzun sürede ve daha yüksek dozda flor toksikasyonu oluşturularak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Flor maruziyetinin sıçanların hareket direncine etkisinin ölçülebilmesi için rotarod testi uygulanmıştır. Bu uygulama ile florun hareket sistemine negatif yönde etki ettiğini ve uygulanan florun doz ve zamana bağlı olarak lokomotor aktiviteyi azalttığı tespit edilmiştir. Söz konusu lokomotor aktiviteyi ölçebilmek için kullanılan rotarod sonuçları çalışma protokolünde planlanan flor maruziyetinin uygun şekilde gerçekleştiğini de desteklemektedir. Ayrıca gerçekleştirilen histopatolojik analizler sonucunda, uzun bir zaman diliminde ve yüksek miktarda flor maruziyetinin femur kemik dokularının epifizeal büyüme plağında ve kemik trabeküllerinde şiddetli düzeyde incelmeye neden olduğu da tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; gerçekleştirilen modelleme çalışması ile trabeküler kemiğin yanı sıra kortikal kemik ve kaburga kemiğinin de flor birikimi açısından önemli bir birikim alanı olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle ileri zamanda gerçekleştirilecek antropolojik çalışmalarda söz konusu dokular fikir verici bilgiler sunacaktır. Bununla beraber gerçekleştirilen rotarod çalışması ile uzun bir zaman diliminde ve yüksek dozda florozisin lokomotor aktivite üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca histopatolojik çalışma ile söz konusu florozis maruziyetinin trabeküler kalınlıkta ve epifizeal büyüme plağında şiddetli incelmeye neden olduğunu da gözlenmiştir. Gerek histopatolojik veriler gerekse rotarod verileri florozisin canlı üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde paleopatolojik olarak da geçmiş dönem toplumlarında florozise maruz kalan bireylerin bu açıdan değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKÇA

Agustina, F., Sofro, Z. M. and Partadiredja, G. (2018). "Subchronic Administration of High-Dose Sodium Fluoride Causes Deficits in Cerebellar Purkinje Cells But Not Motor Coordination of Rats". *Biological Trace Element Research*, <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1420-0>, pages: 1-10.

Ağaoğlu, S., Alişarlı, M. ve Alemdar, S. (2007). "Van Bölgesi Su Kaynaklarında Flor Düzeylerinin Belirlenmesi". *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(1), sayfa: 59-65.

Akdoğan, M., Bilgili, A., Kaya, S., Yarsan, E. ve Üstüner, E. (2001). "Flor Zehirlenmesi Oluşturulmuş Tavşanlarda Toplam Testeron, Kortizol, BüyümeHormonu ve Flor Düzeyleri". *Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences*, 25, sayfa: 489-494.

Aksoy Doğan, A. ve Bolpaça, P. (2009). "Evaluation of Craniofacial morphology as early permanent tooth volume of children with dental fluorosis". *European Journal of Dentistry*, 3 (4), pages: 304-313.

Aksoy, M. (2007). "Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü", Ankara: Hatiboğlu Yayınları, sayfa 197.

Alvarez, J. A., Rezende, K. M. P.C., Marocho, S. M. S., Alves, F. B.T., Celiberti, P. and Ciamponi, A. L. (2009). "Dental Fluorosis: Exposure, Prevention and Management". *Med Oral Patol Cir Bucal*, 14 (2), pages: 103-107.

Angmar-Masson, B., Ericsson, Y. and Ekberg, O. (1976). "Plasma Fluoride and Enamel Fluorosis". *Calcif. Tiss. Res. by Springer-Verlag*, 22, pages: 77-84.

Aoba, T. and Fejerskov, O. (2002). "Dental Fluorosis: Chemistry and Biology". *Crit. Rev. Oral. Biol. Med*, 13 (2), pages: 155-170.

Aras, Ş., Şaroğlu, I., Tunç, E. Ş. ve Küçükeşmen, Ç. (2005). "Florozis Tanısında Hasta Hikayesinin Önemi (Vaka Nedeniyle)". *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 32 (1), sayfa: 71-78.

Arslan, S. (2008). “**Florozisli Keçilerde Tiroit Hormonlarıyla Flor Düzeyleri Arasındaki İlişki**”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Van.

Atabey, E. (2015). “**Elementler ve Sağlığa Etkileri**”. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Mezotelyoma ve Medikal Jeoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Yayınları no:1, 619.

Aufderheide, A. C. and Rodriquez, M. C. (1998). “**Human Paleopathology**”. Cambridge, New York: Cambridge University Press, pages: 1.

Avcı, B., Uğur Baysal, S. ve Gökçay, G. (2009). “Çocuklarda Flor Kullanımının Yarar ve Zararlarının Değerlendirilmesi”. *Çocuk Dergisi*, 9: (1), sayfa: 8-15.

Aydin, N. (2010). “**Florozisli Koyunların Bazı Dokularında Mineral Madde Profilinin Belirlenmesi**”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Balajı, B., Kumar, E. P. and Kumar, A. (2015). “Evaluation of Standardized Bacopa Monniera Extract in Sodium Fluoride- Induced Behavioural, Biyochemical and Histopathological Alterations in Mice”. *Toxicology and Industrial Health*, volume: 31 (1), pages: 18-30.

Barbier, O. Arreola-Mendoza, L. and Del Razo, L. M. (2010). “Molecular Mechanisms of Fluoride Toxicity”. *Chemico-Biological Interactions*, 188, pages: 319-333.

Beltran-Aguilar, E. Barker, L. and Dye, B. (2010). “Prevalence and Severity of Dental Fluorosis in the United States, 1999-2004”. *NCHS Data Brief*, no: 53, pages: 1-8.

Beyhan, M. (2003). “**Atık Çamurlar Ve Doğal Malzemeler İle Sulardan Florür İyonu Gideriminin Araştırılması**”. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.

Blau, S. Kennedy, B. J. and Kim, J. Y. (2002). “An Investigation of Possible Fluorosis in Human Dentition Using Synchrotron Radiation”. *Journal of Archaeological Science*, 29, pages: 811-817.

Boivin, G., Chavassieux, P., Chapuy, M.C. Baud, C.A and Meunier, P.J. (1989) "Skeletal fluorosis: histomorphometric analysis of bone changes and bone fluoride content in 29 patient". *Bone*, volume: 10, Issue: 2, Pages: 89-99.

Brickley M. and Ives R. (2008). "The Bioarchaeology of Metabolic Bone Disease", *Elsevier* Amsterdam.

Bulduk, M. (2016). "Resveratrol Tedavisinin Kronik Florozisin Oluşturduğu Damar Cevapları Üzerine Etkisi". Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Büyükkarakaya A. M., Erdal, Y. S. (2012). "Eski Anadolu Toplumlarında Anemi". Ankara: A.Ü. Dctf 75.Kuruluş Yıldönümü Ani Kitabı, A.Ü. Dctf Yayınları, Sayfa: 137-161.

Carey, C. M. (2014). "Focusing on Fluorides: Fluoride Use to Prevent Tooth Decay". *Journal Evid Based Dent Pract*, doi: 10. 1016/i.jebdp.2014.02.004, pages: 95-102.

Carnow, B. W. and Conibear, S. A. (1981). "Industrial Fluorosis", *Fluoride*, volume: 14, pages: 172-181.

Cheng, P.T., Bader, S.M. and Grynopas, M.D. (1995). "Biphasic Sodium Fluoride Effects on Bone and Bone Mineral: A Review". *Cells and Materials*, Chicago, volume: 5, no: 3, pages: 271-282.

Chernet, T., Travi, Y. and Valles, V. (2001). "Mechanism of degradation of the quality of natural water in the lakes region of the Ethiopian rift valley". *Water Research*, volume: 35, no: 12, pp: 2819-2832.

Choubisa, S. L. (2001). "Endemic Fluorosis in Southern Rajasthan, India". *Fluoride*, volume: 34, no: 1, pages: 61-70.

Chuah, C. J., Lye, H. R., Ziegler, A. D., Wood, S. H., Kongpun, C. and Rajchagool, S. (2016). "Fluoride: A Naturally-Occurring Health Hazard in Drinking-Water Resources of Northern Thailand". *Science of Total Environment*, 545-546, pages: 266-279.

Comba, B. (2013). “Hayvanlarda Florozis, Teşhis, Tedavi ve Koruma”. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24: (1), Van, Sayfa 41-44.

Çavuş, A., Atıcı, A. A. ve Şen, F. (2017). “Van-Merkez İçme Sularının Su Kalite Kriterlerinin İncelenmesi”. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 27 (3), Van, sayfa: 326-336.

Çenesiz, S. (2003). “**DeneySEL Kronik Florozis Oluşturulmuş Tuj Irkı Koyunlarda Eritrosit Sod, Cat, ve GSH-Px Aktivitelerinin Araştırılması**”. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars.

Çetin, S. (2013). “**Florozisli Koyunların Doku İz Element Miktarlarının Belirlenmesi**”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Dean, T. H. and Elvove, E. (1936). “Some Epidemiological Aspects of Chronic Endemic Dental Fluorosis”. *American Journal of Public Health*, volume: 26, ABD, pages: 567-575.

Demirel, Ü. (2009). “**Flor Elementinin Canlılar Üzerine Etkisi ve Kapadokya Bölgesinde Florosis Gerçeği**”. Nevşehir: 1.Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, sayfa: 187-198.

Demirel, Ü., Delibaş, T. ve Aren, G. (2012). “Sulardaki Yüksek Florid İçeriğinin Farklı Vücut Bölümlerine Etkisi”. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, cilt: 46, sayı: 3, İstanbul, sayfa: 79-90.

Demirel, Ü. ve Delibaş, T. (2010). “Medical Geology and Fluorosis Problem within the Context of Medical Geology in Turkey”. *Medical Geology Newsletter*, 17, pages: 27-29.

Denbesten, P. and Li, W. (2011). “Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis”. *Monogr Oral Sciences* doi: 10.1159/00032702, volume: 22, Basel, pages: 81-96.

Dhar, V. and Bhatnagar, M. (2009). “Physiology and Toxicity of Fluoride”. *Indian journal Dent Res (serial online)*, 20, Indian, pages: 350-355.

Dik İ., Yanık M., Ünlü Caneroğlu N, Bedir B., Müderrisoğlu C., Erdener F. Füsün Ve Çetin G. (1999). “Eozinofili Nedeni Bir Toxocariasis Olgusu”. *İstanbul Tıp Dergisi*, 1, İstanbul, sayfa: 44-46.

Emre, B., Şireli, M., Pişkin, İ. ve Sağmanlıgil, V. (1994). “Kobaylarda Akut Flor Zehirlenmesinin Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi”. *Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, Cilt: 41, Sayı: 2, Ankara, Sayfa: 182-188.

Erdoğan, S. (2002). “Hatay Bölgesi İçme Suyu Örneklerinde Flor Düzeyleri” *Avrasya Veteriner Bilimleri Dergisi*, 18 (1-2), 2002, sayfa: 73-76.

Erkan, S. ve Fidancı, U. R. (2011). “Florozisli Koyunlarda Serum Lipid Profili”. *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, Cilt: 58, Ankara, Sayfa: 149-153.

Erkan, S. (2008). “**Florozisli Koyunlarda Serum Lipid Profili**”. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Ersan, Y., Koç, E., Arı, İ. ve Karademir, B. (2010). “Histopathological Effects of Chronic Fluorosis on the Liver of Mice (Swiss Albino)”. *Turkish Journal Medicine Science*, 40 (4), pages: 619-622.

Everett, E. E.T. (2011). “Effect of Fluoride on Dental and Bone Formation and Effect of Genetics”. *Journal Dent. Res* doi: 10.1177/0022034510384626, 90 (5), pages: 552-560.

Fırempong, C.K. Nsiah, K. Awunyo-Vitor, D and Dongsogo, J. (2013). “Soluble Fluoride Levels İN Driking Water-a Major Risk Faktor of Dental Fluorosis Among Children in Bongo Community of Ghana”. *Ghana Medical Journal*, volume: 47, number: 1, Ghana, pages: 16-23.

Fidancı, U. R. Salmanoğlu, B. Maraşlı, Ş. ve Maraşlı, N. (1998). “İç Anadolu Bölgesinde Doğal ve Endüstriyel Florozis ve Bunun Hayvan Sağlığı Üzerindeki Etkileri”. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 22, sayfa: 537-544.

Grynpas, M. D., Hancock, R., Sampaio, F. C., Limeback, H. Saintrain Vieira, M. and Vieira, A. P. G. F. (2011). “the Relationship Between Dental Fluorosis and Tooth

Fluoride Concentration-a Study in an Endemic Area”. *Rev Bras Promoç Saude*, Fortaleza, 24(4), pages: 355-360.

Hapçioğlu, B., Dişçi, R., Demir, L., Başak, E., Güray, Ö. ve Özer, N. (1992). “Türkiye İçme Sularında Florürün Bölgesel Dağılımı (I)”. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, cilt: 26, sayı: 4, İstanbul, sayfa: 222-223.

Inoue, M., Lejeros, R. Z., Inoue, M., Rivera, R. S., Sathi, G. A., Tsujigiwa, H., Nagatsuka, H., Akita, M. and Setsu, K. (2006). “Fluoride Supplement Affects Bone Mineralization in Young Rats”. *Journal of Hard Tissue Biology*, 15 (2), Japan, pages: 61-64.

Karagül, H. (2008). “**Florozis ve Hayvan Sağlığı**”. Uluslararası Katılımlı Tıbbi Jeoloji Sempozyumu Kitabı (Editör: Eşref Atabey), ISBN: 978-975-7946-33-5, Sayfa: 109-110.

Kobayashi, C.A.N., Leite, A.L., Peres-Buzalaf, C., Carvalho, J.G., Whidford, G.M., Everett, E.T., Siqueira, W.L. and Buzalaf, M. A.R. (2014). “Bone Response to Fluoride Exposure Is Influenced by Genetics”. *PloS ONE*, 9 (12): e114343. doi: 10.1371/Journal.Pone.0114343, pages: 1-21.

Koç, E. (2007). “**Kronik Florozisin Fare Yavrularının Bazı Morfolojik Parametreleri Üzerine Etkisi**”. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kars.

Konyar, E., Avcı, C., Paşayığıt, D., Tan, A. ve Tümer, H. (2015). “Eski Van Şehri, Kalesi ve Höyüğü 2014 Yılı Kazı Çalışmaları”. *37. Kazı sonuçları toplantısı*, cilt: 2, sayfa: 574.

Khairnar, M.R., Dodamani, A. S., Jadhav, H.C. Naik, R.G. and Deshmukh, M.A. (2015). “Mitigation of Fluorosis-A Review”. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, volume: 9, number: 6, pages: 5-9.

Kidd, E. A. M. (2005). “**Essentials of Dental Caries**”. New York: Oxford University Press, pages: 180.

Kilborn, L.G., Outerbridge, T.S. and Lei, H.P. (1950). “Fluorosis With Report of an Advanced Case”. *Canada M.A.J.*, volume: 62, Canada, pages: 135-141.

Kloos, H. and Haimanot, R.T. (1999). "Fluoride and Fluorosis Distribution and Control Possibilities in Ethiopia". *A European Journal Tropical Medicine International Health*, volume: 4, issue: 5, pages: 355-364.

Kumar, A. and Kumar, V. (2015). "Fluoride Contamination in Drinking Water and Its Impact on Human Health of Kishanganj, Bihar, India". *Research Journal of Chemical Sciences*, volume: 5 (2), pages: 76-84.

Kurland, E.S., Scholman, R.C., Zerwekh, J.E., Reinus, W.R., Dempster, D.W. and Whyte, M.P. (2007). "Case Raport: Recovery from Skeletal Fluorosis (an Enigmatik, American Case)". *Journal of Bone and Mineral Research*, volume: 22, number: 1, pages: 163-170.

Kutlucan, A. (2007). "Isparta'da Okul Çağı Çocuklarda Florozis ve Iyot Durumunun Tiroit Volümüne Etkisi". Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta.

Küçükeşmen, Ç. ve Sönmez, H. (2008). "Diş Hekimliğinde Florun, İnsan Vücudu Ve Dişler Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi" *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, cilt: 15, sayı: 3, Isparta, sayfa: 43-53.

Littleton, J. (1999). "Paleopathology of Skeletal Fluorosis". *American Journal of Physical Anthropology*, 109, ABD, pages: 465-483.

Long, Y.G., Wang, Y.N. Chen, J., Jiang, S.F., Nordberg, A. and Guan, Z.Z. (2002). "Chronic Fluoride Toxicity Decreases the Number of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Rat Brain". *Neurotoxicology and Teratology*, 24, pages: 751-757.

Mann, R.W. and Hunt, D.R. (2005). "Photographic Regional Atlas of Bone Disease". USA: Charles C Thomas Publisher, pages: 7.

Mandal, P.K., Ray, D., Majhi, F.R., Tirkey, S., Ray, M.K. and Mondal, S. (2013). "Skeletal Fluorosis –An Epidimio-Clinico-Radiological Study". *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, volume: 2, issue: 9, 2013, pages: 1335-1343.

Mandinic, Z., Curcic, M., Antonijevic, B., Carevic, M., Mandic, J., Djukic-Cosic, D. and Lekic, C.P. (2010). "Fluoride in Drinking Water and Dental Fluorosis". *Science of the Total Environment*, 408, pages: 3507-3512.

Martins, C.C., Paiva, S.M., Lima-Arsati, Y.B., Ramos-Jorge, M.L. and Cury, J.A. (2008). "Prospective Study of the Association Between Fluoride Intake and Dental Fluorosis in Permanent Teeth". *Caries Research*, doi: 10.1159/000119520, 42, İsviçre: Basel, pages: 125-133.

Mascarenhas, A.K. (2000). "Risk Faktors for Dental Fluorosis: A Review of the Recent Literature ". *American Akademy of Pediatric Dentistry*, 22 (4), ABD, pages: 269-277.

Meenakshi., M.R.C. (2006). "Fluoride in drinking water and its removal" *Journal of Hazardous Materials* 137 (1), pages: 456–463.

Mousny, M., Banse, X., Wise, L., Everett, E.T., Hancock, R., Vieth, R., Devogelaer, J.P., and Grynypas, M.D., (2006). "The Genetic İnfluence on Bone Susceptibility to Fluoride". *Bone*, doi: 10.1016/j.bone.2006.0.006, 39, pages: 1283-1289.

Mousny, M., Omelon, S., Wise, L., Everett, E.T., Dumitriu. M., Holmyard, D.P., Banse, X., Devogelaer, J.P. and Grynypas, M.D. (2008). "Fluoride Effects on Bone Formation and Mineralization are Influenced by Genetics". *Bone Published Online* doi: 10.1016/j.bone.2008.07.248, 43(6), pages: 1067-1074.

Molnar, S. and Molnar, I. (1985). "Observations of Dental Diseases Among Prehistoric Populations of Hungary", *American Journal of Physical Anthropology*, (67), 51-63.

Mullenix, P., Denbesten, P.K., Schunior, A. and Kernan, W.J. (1995). "Neurotoxicity of Sodium Fluoride in Rats". *Neurotoxicity and Teratology*, volume: 17, no: 2, USA, pages: 169-177.

Nakahashi, T. (1994). “**Problems surrounding the skeletal remains unearthed from Tomb C**, in: T. Higuchi, T. Izumi (Eds.), Tombs A and C, Southeast Necropolis, Palmyra, Syria, Research Center for Silk Roadology, Nara, pp. 147-154.

Nasman, P. (2016). “**Epidemiological Studies of Fluoride Exposure and Hip Fracture, Myocardial Infarction and Osteosarcoma**”. Sweden Stockholm: from the Department of Dental Medicine Karolinska Institutet, Thesis for Doctoral Degree (Ph. D.).

Orthner, D.J. (2003). “**Identifications of Pathological Conditions In Human Skeletal Remains**”. Amsterdam: Second Edition, Academic Press, pages: 8.

Oruç, N. (2008). “**Endemik Florozise İki Ayrı Örnek: 1. Türkiye’de Yüksek Düzeyde Florürlü Kaynak Suları, 2. Çin’de Florürce Zengin Kömür Yakılması**”. Ankara: Uluslararası Katılımlı Tıbbi Jeoloji Sempozyum Kitabı, sayfa: 103-105.

Oruç, N. (2008). “Occurrence and problems of high fluoride waters in Turkey: an overview”. *Environmental geochemistry and health*, 30: (4), Pages: 315-323

Oto, G. (2002). “**Muradiye Ve Çaldıran Yöresinden Alınan Su Ve Koyunların Kan Örneklerindeki Flor Düzeyine Mevsimsel Değişimlerin Etkisi**”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Oto, G., Ekin, S., Özdemir, H., Bulduk, M., Uyar, H., Öksüz, E. (2016). “The Protective Role of Resveratrol On Serum Total Sialic Acid and Lipid-Bound Sialic Acid in Female Rats with Chronic Fluorosis” *Eastern Journal Of Medicine East. J. Med* 21(4), 168-172.

Özay Ertürk, M.S. (2006). “**Florozisli ve Sağlıklı Süt ve Daimi Dişlerde Flor Miktarının ve Dentin Geçirgenliğinin İn Vitro Karşılaştırılması**”. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta.

Pereira, A.C. and Moreira, B.H.W. (1999) "Analysis of Three Dental Fluorosis Indexes Used in Epidemiological Studies". *Braz. Dent. Journal* ISSN 0103-6440, volume: 10 (1), pages: 1-60.

Perumal, E., Paul, V., Govindarajan, V. and Panneerselvam, L. (2013). "A Brief Review On Experimental Fluorosis". *Toxicology Letters*, 223, pages: 236-251.

Petrone, P., Guarino, F.M., Giustino, S. and Gombos, F. (2013). "Ancient and Recent Evidence of Endemic Fluorosis in the Naples Area". *Journal of Geochemical Exploration*, 131, pages: 14-27.

Petrone, P., Giordano M., Giustino S., Guarino F.M. (2011). "Enduring Fluoride Health Hazard for the Vesuvius Area Population: The Case of AD 79 Herculaneum" *PLoS ONE*, Volume 6.

Phipps, K.R., Orwoll, E.S., Mason, J.D. and Cauley, J.A. (2000). "Fluoridation of Community Water, Bone Mineral Density and Fractures: Prospective Study of Effects in Older Women". *BMJ*, 321 (7265), pages: 860-864.

Rashmi, G., Akhil, S., Kusum, G., Afifa, Z. and Rk, M. (2013). "Dental Fluorosis Status in School Children of Jaipur (Raj) India". *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, volume: 8, issue: 4, pages: 51-54.

Reddy, B.G., Arjun, L., Khandare, P., Yadagiri Reddy, G., Shankar, R.N and Srivalli, B.I. (2003). "Antioxidant Defense System in Skeletal Fluorosis Patients and Lipid Peroxidation and Fluoride in Toxic Rabbits". *Toxicology Science*, volume: 72, issue: 2, pages: 363-368.

Sel, T. ve Ergun, H. (1992). "Doğu Anadolu Bölgesinde Normal ve Florozis Belirtisi Gösteren Koyunlarda Serum Spesifik Karaciğer Enzimleri (Glutamatokzalasetat Transaminaz, Glutamat piruvat Transaminaz, Laktat Dehidrogenaz) ve Alkalen Fosfataz Düzeylerinin Araştırılması". *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, Cilt: 39, Sayı: 1-2, Ankara, Sayfa: 30-40.

Sel, T. (1991). “Doğu Anadolu Bölgesinde Normal ve Florozis Belirtisi Gösteren Koyunlarda Serum Spesifik Karaciğer Enzimleri (Glutamatokzalasetat Transaminaz, Glutamat piruvat Transaminaz, Laktat Dehidrogenaz) ve Alkalin Fosfataz Düzeylerinin Araştırılması”. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.

Shashi, A. and Thapar, S.P. (2001). “Histopathology of Myokardial Damage in Experimental Fluorosis in Rabbits”. *Fluoride*, volume: 34, number: 1, pages: 43-50.

Shivayogimath, C.B., Hiremath, M.N. and Shivalingappa, S.N. (2012). “Prevalence of Dental Fluorosis Among Residents of Nine Villages in and Around Mundaragi of Gadag District in Karnataka, India”. *Elixir Pollution International Journal*, 50, India, pages: 10410-10413.

Shupe, J.L., Bruner, R.H., Seymour, J.L., and Alden, C.L. (1992). “The Pathology of Chronic Bovine Fluorosis: A Review”. *Toxicologic Pathology ISSN:0192-6233*, volume: 20, number: 2, USA, pages: 274-288.

Singh, A., Vazirani, S.J., Jolly, S.S., and Bansal, B.C. (1962). “Endemic Fluorosis”. *Postgraduate medical journal*, 38, 1962, pages: 150-155.

Slootweg, P.J. (2007). “Dental Pathology”. Heidelberg, Germany: Springer, pages: 79.

Subramanian, A. (2011). “Epidemiology Study of Dental Fluorosis in Rural Population of Kanyakumari district”. *Journal of Biology, Articulture and Healthcare*, volume: 1, no: 4, Tamil Nadu, India, pages: 1-10.

Şendil, Ç. ve Bayşu, N. (1973). “İnsan ve Hayvanlarda Ağrı İli Doğubeyazıt İlçesi Köylerinde Görülen Flor Zehirlenmesi ve Bunun Van İli Muradiye İlçesi Köylerinde de Saptamamızla İlgili İlk Tebliğ”. *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, Cilt: 20, Sayı: 4, Ankara, Sayfa: 474-489.

Teotia, M., Teotia, S.P.S. and Kunwar, K.B. (1971). “Endemic Skeletal Fluorosis”. *Archives of Disease in childhood*, 46, pages: 686-691.

Tıraşoğlu, T. (2013). “Farede (*Mus Musculus*) Kronik Flor Toksikasyonuna Karşı C Vitamininin İyileştirici Etkilerinin Histopatolojik ve Elektroforetik

Yöntemlerle Araştırılması”. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kars.

Torino, M., Rognini, M. and Fornaciari, G. (1995). “Dental fluorosis in ancient Herculaneum” *The Lancet*, Volume 345, Issue 8960, Pages: 1306.

Tosun, G. (2002). “**Apf Jel ve Apf Köpük İle Tropikal Florid Uygulamasının Tükürük Ve İdrar Flor Düzeyleri Üzerine Etkisinin Araştırılması**”. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya.

Ulu, K.G. (2011). “**Florozisli ve Florozisi Olmayan Çürük Dişlerde Dentin Geçirgenliğinin Karşılaştırılması**”. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Isparta.

Waldron, T. (2009). “**Palaeopathology**”. Cambridge University Press, Cambridge, New York, pages: 245.

Wang, Y., Yin, Y., Gılula, L.A. and Wilson, A.J. (1994). “Endemic Fluorosis of the Skeleton : Radiographic Features in 127 Patients”. *AJR*, **0361-803X/94/1621-0093**, 162, pages: 93-98.

Wang, C., Gao, Y., Wang, W., Zhao, L., Zhang, W., Han, H., Shi, Y., Yu, G. and Sun, D. (2012). “A National Cross-Sectional Study on Effects of Fluoride-Safe Water Supply on the Prevalence of Fluorosis in China”. *BMJ Open* **e001564**. **Doi: 10.1136/bmjopen-2012-001564**, 2 (5), pages: 1-12.

Weinstein L.H. And Davison A. (2004). “**Fluorides in the environment CABI**”, Publishing England.

World Health Organization (Who). (2006). “Fluoride in Drinking-Water”. by J.Fawell, K.Bailey, J.Chilton, E.Dahi, L.Fewtrell, and Y.Magara. ISBN:1900222965. **Published by IWA Publishing**, London, UK, pages: 1-134.

Yadav, A. Sahu, Y.K. Rajhans, K.P., Sahu, P.K., Chakradhari, S., Sahu, B.L., Ramteke, S. and Patel, K.S. (2016). “Fluoride Contamination of Groundwater and

Skeleton Fluorosis in Central India”. *Journal of Environmental Protection*, volume: 7, pages: 784-792.

Yaşar, S. (2003). “**Florozisli Koyunlarda Vitamin Ve Mineral Düzeylerinin İncelenmesi**”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Yılmaz, S. (2010). “**Florozisli Koyunlarda Nitrik Oksit Oksidasyon Ürünleri, Katalaz ve Karbonik Anhidraz Aktivitelerinin Araştırılması**”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Yılmaz, D., Türker, M. ve Ercan, S. (1987). “Prostaglandinlerin Florozisteki Rollerini”. *Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Dergisi*, cilt: IV, sayı: 2, Ankara, sayfa: 127-139.

Yılmaz, H. (2000). “**Van Kalesi-Eski Van Şehri Toplumunun Dış Varyasyonları ve Biyometrik Ölçümler Açısından Değerlendirilmesi**”. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Fizik ve Paleoantropoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Yoshimura, K., Nakahashi T. and Saito K. (2006). “Why Did the Ancient Inhabitants of Palmyra Suffer Fluorosis?” *Journal of Archaeological Science* 33, 1411-1418.

Yur, F., Dede, S., Çiftçi Yeğın, S. ve Değer Y. (2013). “Florozisli Koyunlarda ACE Aktivitesi”. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24: (1), Van, Sayfa: 20-25.

EKLER

Ek-1: YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Antropolojik Araştırmalarda Hayvan Modelleme: Sıçanlarda Flor Mazurietesi Örneği
Araştırmanın Yürütücüsü	Yrd. Doç. Dr. Seda KARAGÖZ ARIHAN
Yardımcı Araştırmacılar	Doç. Dr. Gökhan OTO Yrd. Doç. Dr. Okan ARIHAN Antropolog Ramazan TÜRKEL
Kurumu	Edebiyat Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 56 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı
Başvuru Tarihi	06.01.2017

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/03	Tarih:30.03.2017
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Yrd. Doç. Dr. Seda KARAGÖZ ARIHAN sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgili başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

	BAŞKAN/CHAİR  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Prof. Dr. Fazıl ŞEN ÜYE	 Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE	 Prof. Dr. Şüphe DENİZ ÜYE
Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	 Doç. Dr. Atilla DURMUŞ ÜYE	 Doç. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN ÜYE	 Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR ÜYE	 Yrd. Doç. Dr. Oruç ALLAHVERDİYEV ÜYE	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU
Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET ÜYE		

*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: : Ramazan TÜRKEKUL
Uyruğu : : TÜRKİYE CUMHURİYETİ
Doğum Tarihi ve Yeri : 05.01.1989 Diyarbakır
Telefon : 05375184053
E-mail : ramazanturkekul21@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Fiziki Antropoloji	2018
Lisans	Antropoloji	2013
Lise	Şehitlik Lisesi	2006

İş Deneyimi

Yıl / Görev	Yer
2016 / Antropolog	Aydın/Menderes Magnesiası Antik Kent Kazısı

Yabancı Dil

İngilizce

Yayımlar

TÜRKEKUL, Ramazan. “Alevi Ritüelleri: Bismil Örneği”. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Antropoloji Dergisi*, 2016, sayı: 31, sayfa: 159-178.