

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENDEMİK FLOROZİSLİ HASTALARDA KALP HIZI
TOPARLANMA İNDEKSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Koray ADALI

UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ercan VAROL

2012-İSPARTA

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Doğan, Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Prof. Dr. Mehmet Özaydın, Prof. Dr. Doğan Erdoğan, Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a, bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Ercan Varol'a, flor ölçümlerinde desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. İsmail Hakkı Ersoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince benimle her türlü zorluğu paylaşan asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili eşim Dr. Gülçin Adalı'ya ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Koray Adalı

2012-İSPARTA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Flor	5
2.1.1. Flor Elementi.....	5
2.1.2. Flor Elementine Maruziyet ve Florozis	5
2.1.3. Flor Elementinin Toksikokinetiği	6
2.1.4. Isparta İlinde Flor	7
2.1.5. Floridlerin Oral Maruziyet Sonrasında Sağlık Üzerine Olan Etkileri	8
2.1.5.1. Endokrin Etkileri	8
2.1.5.2. Gastrointestinal Sistem Etkileri.....	9
2.1.5.3. Hematolojik Etkileri	9
2.1.5.4. Dental Florozis	10
2.1.5.5. Kas-İskelet Sistemi Etkileri.....	10
2.1.5.6. Renal Etkileri.....	10
2.1.5.7. Respiratuvar Etkileri.....	11
2.1.5.8. İmmünojenik ve Lenforetiküler Etkileri.....	11
2.1.5.9. Nörolojik Etkileri.....	11
2.1.5.10. Reprodüktif Etkileri	11
2.1.6. Florun Kardiyovasküler Etkileri.....	12
2.2. Otonom Sinir Sistemi	14
2.2.1. Egzersiz Testinde Otonom Sinir Sisteminin Rolü.....	14
2.2.2. Egzersiz Sırasında Maksimal Kalp Hızı	15
2.2.3. Egzersiz Sonunda Kalp Hızı Toparlanma İndeksi.....	15
3. MATERYAL ve METOD	17
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	17
3.2. Çalışmaya alınan olguların seçimi ve çalışma tasarımı.....	17
3.3. İstatiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR	20

5. TARTIŞMA.....	23
ÖZET.....	30
SUMMARY.....	31
KAYNAKLAR.....	32

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	: Yüzde olarak oran
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Ao	: Aort çapı
Ark.	: Arkadaşları
CaF₂	: Kalsiyumflorid
cGMP	: 3'-5'-siklikguanozinmonofosfat
dl	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
HDL	: (High density lipoprotein = Yüksek dansiteli lipoprotein)
Hgb	: Hemoglobin
HRRİ	: (Heart rate recovery index = Kalp hızı toparlanma indeksi)
IQ	: (Intelligence Quotient =Zeka ölçü birimi)
IVS	: İnterventriküler septum
KB	: Kan basıncı
KH	: Kalp hızı
KHTİ	: Kalp hızı toparlanma indeksi
L	: Litre
LBBB	: Sol dal bloku
LA	: Sol atriyum
LDL	: (Low density lipoprotein = Düşük dansiteli lipoprotein)
MCHC	: (Mean corpuscular hemoglobin concentration = Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
MCV	: (Mean corpuscular volume = Ortalama eritrosit volümü)
MET	: (Metabolic equivalent of task = Metabolik eşdeğer)
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
MI	: Miyokart infarktüsü

mmHg	: milimetre civa
μmol	: Mikromol
mmol	: Milimol
msn	: Milisaniye
NaF	: Sodyumflorid
NAKR	: Nikonitik asetilkolin reseptörü
Pd	: P dispersiyonu
pH	: Hidrojen konsantrasyonunun eksi logaritması
ppm	: Parts per million
QTc	: Düzeltilmiş QT
RBBB	: Sağ dal bloku
SD	: (Standard deviation=Standart sapma)
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
SVAD	: Sol ventrikül arka duvarı
SVDSÇ	: Sol ventrikül diastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WPW	: Wolff-Parkinson-White

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik verilerin dağılımı	20
Tablo 2. EKG bulgularının karşılaştırılması.....	21
Tablo 3. EKO bulgularının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4. Efor testi ve KHTİ parametrelerinin karşılaştırılması	22

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Flor, toprak, su, kaya, hava, bitki ve hayvanlarda değişik miktarlarda bulunan bir halojendir. Normal şartlar altında insanlar günlük olarak zararlı olmayacak miktarlarda florlu bileşikleri alırlar. Ancak uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkar. Yüzeysel sularındaki yüksek florid düzeyi, dünyanın çeşitli bölgelerinde florozise sebep olan yaygın bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır [1-4]. Isparta ili endemik florozis bölgeleri arasında yer almaktadır. Florozis, 1970'li yıllarda Isparta halkının % 70'e yakınında tespit edilmiştir [5]. Son yıllarda Eğirdir gölü suyunun şehir şebeke suları ile karıştırılması sularındaki flor oranlarını azaltmıştır, fakat halen, özellikle Yenice ve Dere mahallelerinde yüksek flor miktarı içeren içme suyu tüketilmeye devam edilmektedir [6]. Çeşitli nedenlerle vücudumuza aldığımız flor elementinin gereken günlük optimal dozu aşıldığında, aşılacak fazla dozun miktarına göre vücutta çeşitli sistemik etkiler ortaya çıkmaktadır. Florozis sonucu, başta diş ve iskelet sistemi olmak üzere karaciğer, böbrek, kalp, kas, sinir sistemi bozuklukları, gastrointestinal kanalda patolojik değişiklikler oluşmaktadır [7-11]. Florozisin kardiyak etkileri olarak, sol ventrikül diyastolik ve global fonksiyonlarında bozulma, aortun elastik parametrelerinde bozulma ile florun birçok organda olduğu gibi kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini inhibe edici etkisine bağlı olarak oluşan hipokalsemi, hiperkalemi ve hücrel hipoksi nedeniyle çeşitli aritmiler bildirilmiştir [12-16]. Ayrıca yapılan deneysel hayvan çalışmalarında da florid maruziyeti ile miyokartta mineralizasyon, miyokardiyal dejenerasyon, miyosit nekrozu ve çeşitli histopatolojik değişiklikler geliştiği bildirilmiştir [17-19].

Florozisin sinir sistemi üzerine çeşitli olumsuz etkileri bildirilmiştir. Yüksek dozlarda uzun süre flora maruz kalındığında, florun kan beyin bariyerini geçtiği ve beyinde florid birikimine neden olduğu gösterilmiştir [20, 21]. Deneysel hayvan modellerinde yüksek dozda flora maruz kalınması ile beyinde demiyelinizasyon, Purkinje hücrelerinde azalma, dendritlerde kaybolma ve incelme, nöronlarda Nissl cisimciğinde şişme ve piknozis gibi histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir [22]. Florozisten etkilenmiş kişilerde, paralizi, spastisite, baş ağrısı, görsel bozukluklar ve mental retardasyon gibi çeşitli nörolojik semptomlar bildirilmiştir [23]. Ayrıca

deneysel fare modellerinde flor maruziyeti ile ağrı reaksiyonunda gecikme, refleks iletiminde uzama tespit edilmiştir [24]. Ek olarak endemik florozis bölgesinde düşük yapmış fetüslerin beyinde nöron yoğunluğunda ve farklılaşmamış nöronların sayısında değişiklik tespit edilmiştir [25].

Deneysel çalışmalarda florozisin fare beyinde hücre membran lipit değişikliğine neden olduğu [26] ve buna bağlı olarak da hücre membranının lipit kompozisyonu, akışkanlığı ve geçirgenliğini etkileyerek protein reseptörlerinin, iyon kanallarının ve enzimlerin fonksiyonlarının etkilendiği bildirilmiştir [27]. Deneysel çalışmalarda florid toksisitesine bağlı olarak nikotinik asetilkolin reseptörlerinde (NAKR) azalma olduğu ve bu durumun da kronik florozisin beyin disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalarda önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir [27]. NAKR beyinde kortikal, hipokampal, serebellar bölgelerde ve otonom sinir sisteminde eksprese edilirler. NAKR'nin fonksiyonel olarak çok sayıda alt tipi ve çeşitli kombinasyonları olup, otonom sinir sistemi ve santral sinir sisteminde fonksiyonel süreçlerde çok önemli rol oynamaktadırlar [28, 29]. NAKR'nin çeşitli beyin hastalıkları demans, Parkinson, Alzheimer [30, 31], Down Sendromu [32] gibi hastalıklarla kesin olarak ilişkisi saptanmıştır. Özellikle hipokampus bölgesinde bulunan $\alpha 7$ alt biriminin de floroziste azaldığı tespit edilmiştir. İlave olarak $\alpha 4$ alt biriminin de flor maruziyetine bağlı etkilendiği tespit edilmiştir [27]. Memelilerde NAKR periferik otonom sinir sisteminde gangliyonik iletme aracılık etmektedirler [33]. Deneysel çalışmalarda intrakardiyak parasempatik gangliyonlarda NAKR'nin sinüs noduna etkileri ve kalp hızının kontrolünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir[34].

Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, otonomik ganliyonlarda NAKR alt birimlerinin baskılanması ile yüksek vagal stimülasyon sıklığına rağmen bradikardi yanıtının azaldığı tespit edilmiştir [35]. Periferik otonom sinir sisteminde NAKR'nin disfonksiyonu çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir. Yeni yapılan bir çalışmada ganliyonik NAKR'ye karşı otoantikörleri olan hastalarda subakut otonomik nöropati belirlenmiştir [36]. İntestinal hiperperistaltizm sendromu, megasistis-mikrokolon gibi çeşitli otozomal resesif hastalıklar, NAKR gen ekspresyonunun yokluğu ile ilişkili olarak tespit edilmiştir [37]. Yapılan bir başka çalışmada NAKR $\beta 4$ alt birimi baskılanmış hayvanlarda vagus elektriksel uyarımı esnasında kalp hızı yanıtında

bozulma tespit edilmiştir [35]. Xu ve ark.nın yaptıkları deneysel fare çalışmalarında NAKR $\alpha 3$ ve $\beta 4$ alt birim baskılanması ile ciddi otonomik disfonksiyon geliştiği tespit edilmiştir [35, 38]. Sonuç olarak; NAKR sayısının azalması ile otonomik sinyal iletiminde yetersizlik olabileceği ve buna bağlı olarak da kolinerjik iletimde yetersizliğe neden olarak kalp ve intestinal organlar gibi hedef organların etkilenebileceği bildirilmiştir [35]. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi pregangliyonik ve postgangliyonik fibriller içermektedir. Otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde otonomik gangliyonlar sempatik ve parasempatik pregangliyonik sinyallerin basit bir iletim aktarım yeri olmayıp otonom sinir sistemin düzenlenmesinde bütünleyici rol oynamaktadırlar [39, 40]. Otonomik gangliyonlardaki nikotinik reseptörlerin spesifik alt tipleri sempatik ve parasempatik aktivasyonun düzenlenmesinde farklı rol oynamaktadırlar. $\alpha 4\beta 2$ NAKR'nin aktivasyonu ile parasempatik bradikardik yanıt alınmaktadır. [41]. $\alpha 7$ alt birim eksikliğinde sempatik aktivitede bozulma tespit edilmiştir [42]. Bozulmuş otonomik aktivite kalp yetmezliği [43], hipertansiyon [44], diyabet [45] gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar için ayrı bir özelliktir. Bu hastalıklar esnasında otonomik disfonksiyon genellikle artmış sempatik aktivite, azalmış parasempatik aktivite ile karakterizedir.

Kalp hızı toparlanma indeksi (KHTİ) efor testinde maksimal kalp hızından toparlanma evresindeki kalp hızının çıkarılması ile elde edilir ve kalp hızındaki bu azalma özellikle parasempatik aktivasyonun baskın olduğu erken toparlanma evresinde gerçekleşir [46]. KHTİ, erken toparlanma döneminde parasempatik aktivite belirleyicisi olup geç toparlanma döneminde de sempatik çekilme tarafından oluşturulmaktadır. KHTİ, kardiyovasküler otonomik fonksiyonların önemli bir göstergesi olarak tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve kardiyovasküler ölümlerin kuvvetli bir prediktörü olarak bilinmektedir [47-49]. Yukarıda da belirtildiği üzere, florozisli hastalarda florun kan beyin bariyerini geçerek otonom sinir sistemi merkezleri gibi birçok bölgeyi etkileyebilmesi, nöronal membran lipid kompozisyonunda değişikliğe yol açması ve otonomik gangliyonlarda da bulunan NAKR'de down regülasyona neden olması gibi özellikleri nedeniyle otonomik disfonksiyonla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca florozisin kalp fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi sonucu oluşan kardiyak disfonksiyon, otonomik sistem

değişikleri oluşturabilir. Bu iki hipoteze göre endemik florozis, KHTİ'de değişiklik yapabilir. Florozis hastalarında KHTİ'yi inceleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada, KHTİ ile florozisin otonomik fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Flor

2.1.1. Flor Elementi

Flor, soluk, sarı-yeşil renkli, iritan, halojen ailesine mensup ve tepkimeye eğilimli bir ametaldir. Element halinde 2 atomlu moleküllerden oluşur. İyonik ya da bileşik (florospar, floroapatit) halinde bulunur. Flor gazı su ile birleşerek, hidroflorik asidi oluşturur [50].

Flor elementi, yüksek elektronegatif bir özelliğe sahip olduğundan, doğada diğer elementlerle birleşerek tuz formunda bulunur. Flor elementinin başka bir elementle yaptığı tuz, “florid” olarak tanımlanır. Bu tuzlar, sodyum florid (NaF) ve kalsiyum florid (CaF₂) gibi solid maddelerdir. Floridlere diğer örnekler ise suların florizasyonunda kullanılan florosiyalisik asit ve sodyum florosilikattır [50].

Flor ve hidrojen atomundan oluşan hidrojen florid, renksiz ve koroziv olup, gaz ya da sıvı haldedir. Bu madde suda önemli oranda çözünür ve çözülmüş formuna hidroflorik asit denir [50].

2.1.2. Flor Elementine Maruziyet ve Florozis

Normal şartlar altında, insanlar ve hayvanlar zararlı olmayacak miktarlarda florlu bileşikleri alırlar. Ancak uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa “kronik flor zehirlenmesi” ortaya çıkar. Bu durum, florozis olarak bilinen hastalığa neden olur [2, 3]. Günlük hayatta kullanılan sular eser miktarda flor içermektedir. DSÖ’ye göre içme sularında olması gereken optimal flor düzeyi 0,6 ppm olarak belirtilmiş ve farklı yayınlarda da bu oran en fazla 0,7-1,5 ppm olarak bildirilmiştir. DSÖ, içme sularında en fazla 1,5 ppm’e kadar florun kullanılmasına izin vermiştir. Belli miktarlarda günlük besinlerle alınan flor kemik ve diş gelişimi için faydalıdır. Bireyin yaşı, maruz kalınan bileşiğin dozu, bileşikteki flor yüzdesi, alınıp şekli, maruz kalma süresi, mide asiditesi, diyetdeki organik ve inorganik bileşikler florozis üzerinde etkilidir [51].

Yapılan bazı araştırmalarda, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde içme sularındaki yüksek flor içeriğine bağlı olarak artmış dental florozis insidansına dikkat çekilmiştir [52, 53].

Floridler doğal olarak yerkabuğunda ve toprakta; az miktarda ise su, hava, bitkiler ve hayvanlarda da bulunduğu için, soluduğumuz havayla, içtiğimiz suyla ve yediğimiz yemeklerle floridlerden az miktarlarda alırız [54].

2.1.3. Flor Elementinin Toksikokinetiği

Florid bileşikleri, insan ve hayvanlarda gastrointestinal sistemden hızlı ve etkili bir şekilde emilir. Sodyum florid alımından kısa bir süre sonra kan flor düzeyi hızlı bir şekilde yükselmeye başlar ve 30–60 dakika içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır [55, 56]. Flor, ağız mukozasında emilime uğramadan mideye geçer ve yaklaşık %20'si mideden olmak üzere, ağırlıkla ince bağırsaklardan pasif diffüzyon yoluyla emilir. Çalışmalarda 'sodyum florid', 'hidrojen florid' gibi çözünebilir florid bileşiklerinin % 80'den fazla oranda emildiği; 'kalsiyum florid', 'alüminyum florid' gibi znrlğu daha az olan bileşiklerin emilim oranının ise %10 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir [56].

Flor emilimini etkileyen birçok faktör vardır. Gastrik boşalmanın yavaşlaması flor emilim hızını yavaşlatırken, emilen toplam flor miktarını etkilemez [57]. 'Sodyum florid'in yiyeceklerle beraber alınması emilim hızını yavaşlatır ama emilen toplam florid miktarını değiştirmez. Bunun tersine, 'kalsiyum florid'in besinlerle alınması, emilen florid miktarını arttırır [56].

Flor emildikten sonra, kan yoluyla proteinlere bağlanmadan tüm vücuda dağılır. Vücutta flor büyük oranda kalsifiye dokularda birikir. Vücuttaki florun %99'unun kemik ve dişlerde biriktiği gösterilmiştir [58]. Kemiklerde flor birikirken hidroksiapatitin hidroksil iyonu ile birleşerek 'hidroksifloroapatit' şeklini alır. Kemiklerde flor birikmesinin geri dönüşlü olduğu ve kemiklerin yeniden yapılanma sürecinde florun iyonik formunun interstisyel alan ile kemik yüzeyine bırakıldığı gösterilmiştir [59].

Günlük 2 mg/kg florid alan domuzlarda yapılan bir çalışmada, florun biyolojik yarılanma ömrünün yaklaşık 60 gün olduğu bulunmuştur [60].

Doku flor düzeylerinin homeostatik olarak ayarlanmadığı ve plazma flor düzeyinin direkt olarak alınan florid miktarına bağlı olduğu tespit edilmiştir [55]. İçme sularında < 0,1 ppm gibi düşük değerlerde florid içeren bölgelerde ortalama plazma flor düzeyinin 0,4 $\mu\text{mol/L}$ (7,5 $\mu\text{g/L}$) olduğu tespit edilmiştir. İçme sularındaki oran 0,9-1,0 ppm olduğu zaman, plazma düzeyinin yaklaşık 1 $\mu\text{mol/L}$ (19 $\mu\text{g/L}$) olduğu gözlenmiştir [61].

Kemik flor düzeyinin; yaş, daha önce maruz kalınan flor miktarı ve kemik döngüsüne bağlı olduğu bildirilmiştir [61].

Oral yolla alınan florun esas atılım yeri böbreklerdir. Bütün flor bileşikleri özellikle idrar, dışkı ve ter ile vücuttan atılır [62]. İdrardaki flor konsantrasyonu flor yükünü göstermede kullanılan yaygın bir yöntemdir. Günlük alınan florun % 18-35'i idrarla atılmaktadır. Plazmadan glomerüllere geçen flor, değişik oranda tübüler geri emilime uğramaktadır. Yaş, idrar pH'sı ve glomerüler filtrasyon hızı gibi faktörler flor atılımını etkilemektedir [63].

2.1.4. Isparta İlinde Flor

Yapılan araştırmalarda Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde içme sularındaki yüksek flor içeriğine bağlı olarak artmış dental florozis insidansına dikkat çekilmiştir [64, 65]. Göller Bölgesi'nde yapılan araştırmalar da bu bölgenin endemik florozis bölgelerinden biri olduğunu göstermiştir [62, 66, 67]. Isparta'da 1976 yılında yapılan bir çalışmada; toplam nüfusun %69'unun içme sularıyla yüksek florid düzeylerine maruz kaldığı tespit edilmiştir [5]. Oruç ve ark. 1983 yılında, Isparta'nın muhtelif noktalarındaki çeşmelerinden su numuneleri alarak Isparta Halk Sağlığı Laboratuvarı'nda yaptıkları ölçümlerde, su kaynaklarında yüksek oranlarda florid saptamışlardır [68]. Florozis tehlikesinin önceki yıllara göre azalmakla beraber hala devam ettiğini bildirmişlerdir. Öztürk ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları bir araştırmada, Isparta il merkezindeki şehir şebeke suyunda florid seviyelerindeki eskiye göre düşüşün, 1995 yılından itibaren florid seviyesi düşük olan Eğirdir göl suyunun kullanılmaya başlamasına bağlı olduğu kanısına varmışlardır [6]. İl merkezindeki eski su kaynakları (Andık Deresi kaynağı ortalama 3,8 mg/L ve Gölcük gölü kaynağı ortalama 1,8 mg/L) dışındaki tüm suların, florid seviyelerinin limit değerinin üzerinde olmadığını bulmuşlardır.

2.1.5. Floridlerin Oral Maruziyet Sonrasında Sağlık Üzerine Olan Etkileri

Hidrojen florid ve flor, gaz halinde bulduklarından dolayı maruziyetleri sadece solunum yolu ile olabilir. Hidroflorik aside oral maruziyet ise oldukça nadirdir. Oral maruziyetlerin çoğu florid tuzları ile meydana gelmektedir [69].

Floridlerin oral toksisitesi hayvanlarda ve insanlarda birçok kez araştırılmıştır. İnsan verileri sıklıkla floridli sulara maruz kalan bireyler üzerinde iskelet, diş ve kanser etkilerini inceleyen epidemiyolojik araştırmalar şeklindedir. Florosiyalisik asit ve sodyum florosilikat, içme sularının florlanması için kullanılan florid bileşikleridir. Çalışmaların yapıldığı içme sularında, doğal olarak yüksek düzeyde flor bulunan toplumlarda ise maruz kalınan bileşik sodyum floriddir [69].

Sodyum floridin ölümcül etkilere sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek dozlarda akut maruziyet sonucunda, ölüm öncesinde ani başlangıçlı bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve ishal bildirilmiştir. Bazı olgularda ise klonik konvülsiyonlar ve pulmoner ödem gözlenmiştir [70]. Bu olguların çoğunluğu, sodyum florid içerikli insektisitlere, kaza neticesinde maruz kalmış kişilerdir. Hodge ve ark. [71], sodyum floridin ölümcül dozunu 5–10 gr (32–64 mg sodyum florid/kg) olarak rapor etmişlerdir.

Floridlere oral maruziyet sonrası insan ve hayvanlarda endokrin, gastrointestinal, hematolojik, dental, kas-iskelet sistemi, hepatik, renal, respiratuvar, kardiyovasküler, immünolojik, lenforetiküler, nörolojik, reproduktif ve gelişimsel etkiler incelenmiştir.

2.1.5.1. Endokrin Etkileri

Florun endokrin sistem üzerindeki primer etkileri hafif düzeyde olup, tiroid fonksiyonlarında azalma, kalsitonin aktivitesinde artış, paratiroid aktivitesinde artış, sekonder hiperparatiroidizm ve bozulmuş glukoz toleransı olarak özetlenebilir [72, 73]. Fakat bu etkiler kişiden kişiye derece ve çeşit olarak farklılık gösterebilir ve bu etkilerin çoğu subklinik olup sağlık üzerinde belirgin bir etki oluşturmazlar. Bazı çalışmalar yüksek flor düzeyi ile guatr ilişkisi olabileceğini gösterse de [74, 75], bazı çalışmalarda buna rastlanmamıştır [76].

Florun kalsiyum, kalsitonin, paratiroid hormon düzeylerine etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar saptanmıştır [76, 77]. Florun, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini azaltarak ve kalsiyuma bağlanarak hipokalsemi yapabileceği, şayet kalsiyum alımı da yetersiz olursa sekonder paratiroid hormon artışına yol açabileceği belirtilmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada da 6–12 yaş grubu çocuklarda, paratiroid hormon düzeyleri ve içme suyundaki flor konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu ilişki çok yüksek flor konsantrasyonlarında saptanmış olup, tüm gruplarda ortalama serum kalsiyum konsantrasyonu normal sınırlarda kalmıştır [72]. Florun glukoz metabolizması üzerine etkisine yönelik yapılan bir çalışmada, endemik florozis bölgesindeki kişilerde %40 oranında reverzibl olarak glukoz metabolizmasında bozulma ve özellikle açlık kan glukoz düzeyi ile ilişki saptanmıştır [78]. Ayrıca flora maruz kalan farelerde glukoz toleransının bozulduğu ve bunun da insülin sekresyonundaki azalma ve oksidatif strese bağlı olabileceği belirtilmiştir [79].

2.1.5.2. Gastrointestinal Sistem Etkileri

Akut ve kronik maruziyet sonrasında bulantı, kusma ve karın ağrısı gözlenir. Sodyum florid, hidroflorik asit formuna dönüşerek, gastrik irritasyona neden olur [80]. Endoskopi ve biyopsi ile sodyum floridin gastrik mukozalarda peteşiler ya da erozyonlar yaptığı gösterilmiş, histolojik incelemede irritasyon bulgularına rastlanmıştır [81]. Aşırı flor alımının oksidatif stresi, lipit peroksidasyonunu arttırdığı ve antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı gözlenmiştir. Bir çalışmada da 400 mg/kg florid verilen domuzların karaciğerlerinde apoptozis bulguları saptanmıştır[82].

2.1.5.3. Hematolojik Etkileri

DeneySEL kronik flor zehirlenmesi oluşturulan koyunlarda eritrosit, lökosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde hafif bir azalma, nötrofil oranında hafif bir artma, diğer hücre oranlarında ise bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [83].

Hayvan çalışmalarında florun eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve MHC değeri ile MCHC'de önemli bir azalmaya, MCV'de ise artmaya neden olduğu,

ayrıca lenfositlerde artışa sebep olduğu, nötrofil ve monositlerde ise azalmanın görüldüğü vurgulanmaktadır [84].

2.1.5.4. Dental Florozis

Diş gelişiminin olduğu dönemlerde (1–8 yaş) yüksek dozlarda flor alındığında dişlerde dental florozis denilen tablo oluşur. Klinik olarak lekelenme ve çukurlaşma şeklinde olup, bu lezyonlar ileri dönemde mine tabakasında zararlara, koyu kahverengi renklenmelere yol açar [85]. Flor belirtilen üst limitlerin altında alındığında, mine gelişimini olumlu etkiler. Bununla birlikte, flor belirlenen dozun üzerinde alındığı takdirde, minenin gelişimi üzerine olumsuz etki gösterir. Alınan flor miktarına ve dişlerin gelişim dönemlerine göre florozisin şiddeti değişir [86].

2.1.5.5. Kas-İskelet Sistemi Etkileri

Kas iskelet sistemi, florun birincil depolanma yeri olduğundan, yararlı ve zararlı etkilerinin en sık gözlemlendiği yerdir. Flor iyonları, hidroksil grubu alarak hidroksifloroapatit şeklinde kemik dokusunun mineral yapısına yerleşir ve bu yapının mimarisini değiştirir [87]. Maruziyet sonrası oluşan büyük çaplı mineral bileşiklerinin kollajen ile güçlü bir şekilde etkileşime giremedikleri ve bu sebepten dolayı, kemiklerin strese karşı olan direncinin azaldığı belirtilmektedir. İskelet florozisi, kemiklerde florun aşırı ve orantısız şekilde birikmesi sonucu dayanıklılığının azalması ve daha kırılğan bir hale dönüşmesidir. İskelet florozisin karakteristik özelliği kemikte kütle ve yoğunluğun azalmasıdır [11]. Erken semptomlar, eklemlerde sertlik ve ağrıdır. Ağır vakalarda vertebral kolon tamamıyla rijid bir hal kazanır, kemik kırıkları ve ligamentlerde sertlikler oluşur. Sıklıkla kifoz ya da lordoz da bu tabloya eşlik eder.

2.1.5.6. Renal Etkileri

Lantz ve ark.nın [88] yaptığı bir çalışmada aşırı florid alımının renal yetmezlikle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada ise ürolitiazis ve albüminüri insidansıyla, maruz kalınan flor miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [89].

Kessabi ve ark.nın [90] yaptığı bir çalışmada koyunlara tek doz intragastrik 9,5 mg/kg florid uygulamasından sonra, renal konjesyon saptanmıştır. Farelere günlük 1,9 mg/kg floridin içme suyuyla verilmesinden sonra, böbrek histolojisindeki değişikliklerin incelendiği bir çalışmada da, yaklaşık 45 gün sonra glomerüllerde kollajen oranının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca Bowman kapsülünün kalınlığında artış, tübüllerde ödematöz değişiklikler ve yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu da gözlenmiştir [89].

2.1.5.7. Respiratuvar Etkileri

Hayvan çalışmalarında akciğerlerde konjesyon, respiratuvar sistem epitelinde deskuamasyon ve akciğer parankiminde nekroz gözlenmiştir [91].

2.1.5.8. İmmünolojik ve Lenforetiküler Etkileri

Amerikan Alerji Derneği'nin yaptığı çalışmada içme sularının florlanması için kullanılan florid bileşiklerine karşı Tip I, II, III ya da IV alerjik reaksiyonlar gösterilmiştir [92]. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük 4,5 gr/kg florid verilmesinin antikor titrelerinde azalmaya yol açtığı gözlenmiştir [93]. Başka bir çalışmada da sodyum floridin ratlar üzerinde Peyer plakları ve mezenterik lenf nodları üzerinde hücresel artış yönünde etkileri olduğu gösterilmiştir [94].

2.1.5.9. Nörolojik Etkileri

İnsanlarda florun nörolojik toksisitesi üzerine olan bilgiler azdır. Çok yüksek doz floridlere maruz kalınması sonucunda tetani, parestezi, parezi ve konvülsiyon gibi nörolojik bulguların ortaya çıktığı çeşitli olgu sunumlarında bildirilmiş ve bunların sebebi olarak hipokalsemi gösterilmiştir [95]. Çin'in içme sularında yüksek flor bulunan bölgelerinde büyüyen çocuklarda kontrol grubuna göre zeka gelişiminde (IQ) azalma olduğu rapor edilmiştir [96]. Flor'un protein ve enzim sistemlerini etkileyerek kognitif fonksiyonları ve hafızayı olumsuz etkilediği öne sürülmüştür.

2.1.5.10. Reprodüktif Etkileri

İnsanlarda oral yolla maruz kalınan florun reprodüktif sistem üzerine olan muhtemel etkilerine ait bilgiler sınırlıdır. Yapılan bir meta-analizde içme sularındaki

artmış flor düzeyi ile azalmış total fertilité oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır [97].

Ratlarda yapılan bir çalışmada da içme suyuyla günlük 10,2 mg/kg flor alınmasının canlı fetüs oranını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir [98]. Başka bir çalışmada da subkronik flor toksisitesinin farelerde endometriyum apoptozisine sebep olabileceği belirtilmiştir [99].

2.1.6. Florun Kardiyovasküler Etkileri

Akut flor zehirlenmesinde başlıca, mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda florun kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini inhibe edici etkisine bağlı olarak oluşan hipokalsemi, hiperkalemi ve hücrel hipoksi sonucu çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilmektedir [13, 14]. Bunların en önemlileri kalpte hipokalsemiye bağlı olarak kalp kasının kasılma yeteneğinde azalma, aritmi, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır [12, 100, 101]. Flor, serum kalsiyumuna bağlanarak hipokalsemiye neden olmaktadır. Hipokalsemi ise tetaniye, miyokart kontraktilesinde baskılanmaya ve kardiyovasküler kollapsa yol açabilmektedir [13]. Diğer taraftan ise hücre içinde hiperkalsemi meydana getirir. Hücre içinde hiperkalsemi oluşması, kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek hücre içinden hücre dışına potasyum geçişine neden olur [14]. Hücre dışında hiperkalemi oluşumu ise tekrarlayıcı ventriküler fibrilasyon ataklarına ve ölüme neden olmaktadır [14].

Kronik olarak flora maruz kalan hayvanlarda nitrik oksit üretiminin arttığı gösterilmiştir [102, 103]. Yapılan çalışmalarda floridlerin intrasellüler kalsiyum miktarını arttırması ve bunun da iki yolla (hem direkt olarak nitrik oksit sentetaz enzimini indükleyerek hem de cGMP aracılığıyla yine bu enzimi aktive ederek) nitrik oksit düzeyini yükselttiği saptanmıştır [104-106].

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kronik flor maruziyetinin oksidatif stresi arttırdığı tespit edilmiştir [107]. Oksidatif stresteki artışın glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerinin azalması ile oluştuğu gösterilmiştir [104, 108]. Akdoğan ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada florid verilen tavşanlarda

glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerinin azaldığını ve bunun miyokart hasarına yol açtığını göstermişlerdir [109].

Farelere 6 ay boyunca 67–71 mg/kg/gün sodyum florid verilmesi ile miyokartta mineralizasyon gözlenmiş ve bazı dişi farelerde miyokardiyal dejenerasyona rastlanmıştır [17]. Sodyum florid verilen tavşanlarda da miyokartta histolojik bozulmalar ve elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri saptanmıştır [19]. Bir çalışmada içme sularıyla yüksek oranda floridlere maruz kalan farelerin kalp dokularında miyosit nekrozu, fibrinolis, sitoplazmada yaygın vakuol oluşumu, nükleuslarda ayrılmalar ve interstisyel enflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmıştır [18]. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur [17, 19]. Doğal ortamlarında yüksek düzeyde floridlere maruz kalan koyunlar üzerinde yapılan elektrokardiyografik çalışmada sinüs bradikardisi ve PR mesafesinde uzama tespit edilmiştir [110]. Bu bulgular Takamori ve ark.nın [111] endemik florozis bulunan bölgelerde yaşayan Japon halkı üzerindeki çalışması ile benzerlik taşımaktadır.

Çin'in içme sularında yüksek florid bulunan bölgelerinde (4,1–8,6 ppm) yaşayan iskelet florozisli bireylerde kontrol grubuna (içme suyunda 0,1–0,6 ppm florid) göre anlamlı oranda fazlaca elektrokardiyografik değişiklikler saptanmıştır. Xu ve ark.nın [112] yaptığı bu çalışmada EKG bulguları (sinüs ritim düzensizlikleri, sinüs bradikardisi, düşük voltaj, ST ve T dalga değişiklikleri) bildirilmiştir. Aşırı flora maruz kalmış metal endüstrisi işçilerinde sinüs aritmisi ve/veya bradikardisi ile değişik ileti bozuklukları, T dalga değişiklikleri, prematür atriyal atımları ve miyokardiyal iskemi bulguları saptanmıştır [113].

Varol ve ark.nın [16] yaptığı bir çalışmada endemik florozis hastalarında aortik elastisitenin bozulduğu gösterilmiştir.

Hayvan deneylerinde yüksek dozda flor verilmesini takiben aritmiler ve kan basıncında düşme saptanmıştır [114, 115].

Muller ve Block [116], akut florosilikat zehirlenmesinde miyokartta eritrositler ve lökositlerin diyapedezi ile ödem geliştiğini, kalbin sağ tarafında dilatasyon olduğunu ve genel bir venöz hiperemi olduğunu gözlemlemişlerdir.

Bu bulgular ışığında, sürekli güvenlik eşiğini aşmış seviyede flora maruz kalmanın kardiyovasküler sisteme zararlı olabileceği düşünülebilir.

2.2. Otonom Sinir Sistemi

Santral sinir sisteminden periferik impulsları ileten ve daha çok eferent özelliği olan bir sistemdir. Parasempatik ve sempatik sistem olarak ikiye ayrılır.

Parasempatik sistemin pregangliyonik lifleri beyin sapından çıkmaktadır ve kraniosakral lifler olarak bilinmektedir. Vagus veya 10. kranial sinir kalbe, akciğerlere ve diğer organlara lifler taşımakta ve bu organların başlıca parasempatik innervasyonunu oluşturmaktadır. Parasempatik sistem kalp hızında ve kan basıncında azalmaya neden olur. Parasempatik sinapslardaki kimyasal iletici daha çok asetilkolindir, bu nedenle kolinerjik sinir lifleri olarak da adlandırılır.

Parasempatik sistemin aksine sempatik sistem sinapslarındaki mediyatör ter bezleri sinapsları hariç nöradrenalindir. Aktive olması durumunda kalp hızını, kan basıncını ve kardiyak outputu artırır [117].

2.2.1. Egzersiz Testinde Otonom Sinir Sisteminin Rolü

Erişkinlerde istirahat halinde iken normal kalp hızı 72/dk'dır; fakat 50-90/dk arasında değişir [118].

Vagal uyarıdan oluşan parasempatik etki kalbin normal istirahat hızının oluşmasını sağlar. Transplante kalplerin normal sempatik ve parasempatik sistem uyarılarına yanıt vermemesi nedeni ile bu hastalarda normal istirahat kalp hızı 100-110/dk'dır ve kalbin submaksimal iş yüküne karşı verdiği yanıt da yavaştır [117]. Normal bireylerde istirahat kalp hızını azaltmanın ve vagal tonusu artırmanın tek yolu düzenli olarak dinamik egzersiz yapmaktır. Düşük istirahat kalp hızının mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir [119-121]. Uzun süre yatağa bağlı olanlarda, egzersiz yapmayanlarda, yüksek yerde yaşayanlarda ve yaşlılarda vagal tonus bozulur ve istirahat kalp hızı yükselir. Düzenli olarak yapılan egzersizlerde edinilen artmış parasempatik tonusun ise miyokardiyal iskemi sırasında potansiyel olarak fatal aritmi gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir [122].

2.2.2. Egzersiz Sırasında Maksimal Kalp Hızı

Egzersizin başlaması ile birlikte vagal geri çekilme olur. Bu da kalp hızında 30-50/dk artışa neden olur; fakat bundan sonraki artışlar sempatik sistem nedeniyledir. Egzersiz sırasında kalp hızı ne kadar artarsa hastanın prognozu o kadar iyidir. Maksimal kalp hızı genellikle yaşla birlikte azalır, yapılan çalışmalarda maksimal kalp hızına en çok yaş faktörünün etkili olduğu gösterilmiştir [123]. Sigara içme durumu da egzersize verilen kalp hızı yanıtını etkilemektedir, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha az kalp hızı artışı olmaktadır [124]. Kronotropik yetersizlik, egzersiz testi sırasında tahmin edilen maksimum kalp hızının %85'ine ulaşamamasına verilen addır [118]. Kronotropik yetersizlik mortalitenin önemli bir göstergesidir [125]. Egzersizle kalp hızında oluşan değişiklik vagal geri çekilme ve sempatik aktivasyondaki dengeyi yansıttığından kalp hızında görülen anormalliğin otonomik anormallikten ileri geldiği düşünülmektedir; fakat kronotropik yetersizliğin nedeni, otonom sinir sisteminin disfonksiyonu olmaktan ziyade kalp gibi son organların otonom sinir sistemi uyarılarına yeterli yanıt verememesi de olabilir [117].

2.2.3. Egzersiz Sonunda Kalp Hızı Toparlanma İndeksi

KHTİ, egzersizden sonra kalp hızının azalması olarak adlandırılır [126]. KHTİ hastanın kalp hızı, kan basıncı ve EKG'si hemen hemen normale dönene kadar devam eder, bu da yaklaşık 9 dakikadır. Normal bireylerde egzersiz sonrası ilk 30 saniyede kalp hızında hızlı bir düşüş olur ve bu durum vagal aktivasyona bağlıdır; çünkü atropin ile kalp hızındaki bu azalma engellenebilmektedir [127].

Egzersiz sonrası anormal KHTİ büyük oranda kronotropik yetersizlikle ilişkilidir. Dinlenme fazının 1. dakikasında ayakta iken kaydedilen kalp hızının, pik egzersiz kalp hızından farkı alınarak hesaplanır. Bu farkın ≤ 12 atım olması anormal kabul edilir ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir [47, 128, 129]. Yapılan çalışmalarda dinlenme fazının 2. dakikasında kalp hızında ≤ 22 atım azalma olması mortalitenin önemli bir prediktörü olarak görülmüştür [130, 131]

Kalp hızı toparlanma indeksi, koroner aterosklerozun yaygınlığından, sol ventrikül fonksiyonundan ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitenin önemli bir prediktörüdür [132].

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Tüm olgulara çalışma öncesi bilgilendirme yapılarak, yazılı onam formu imzalatıldı.

3.2. Çalışmaya alınan olguların seçimi ve çalışma tasarımı

Çalışmamıza endemik florozis bölgesinde (Isparta İli'ne bağlı Yakaören ve Deregümü köyleri) yaşayan 40 florozis hastası (24 kadın/16 erkek) ve florozis öyküsü olmayan kardiyoloji polikliniğine başvuran sağlıklı 40 kişi (24 kadın/16 erkek) kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya Wang ve ark.nın [133] oluşturduğu kriterlere göre kronik florozis tanımlamasına uyan hastalar alındı.

Bu kriterler:

1. Doğumundan beri endemik florozis bölgesinde yaşaması,
2. Dişlerde renk değişikliğinin (dental florozis) bulunması
3. Tükettikleri sudaki flor seviyesinin 1,2 mg/dl üzerinde olması,
4. İdrar flor seviyesi 1,5 mg/dl üzerinde olan olgular,
5. Yukarıdaki tüm kriterleri karşılaması gerekmektedir.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. Hematolojik, renal (kreatinin > 2,0 mg/dl) ve hepatik yetmezlik (karaciğer enzimleri normalin 2 katından fazla)
2. Enflamatuvar ve neoplastik hastalıklar
3. Miyokart infarktüsü, inme, LBBB, RBBB, Brugada Sendromu, WPW Sendromu, elektrolit bozuklukları gibi elektrokardiyografik değişikliklere neden olabilecek durumlar

4. Beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, herhangi bir antiaritmik ilaç, non-steroid antienflamatuvar, kortikosteroid, hormon replasman tedavisi, heparin kullanımı

5. Yapısal kalp hastalığı (HOKMP, miyokardit, perikardit, orta ve ciddi kalp kapak hastalıkları)

6. Tirotoksikoz

7. Diyabetes Mellitus

8. Hipertansiyon

9. Hipotiroidi/hipertiroidi

10. Efor testine engel olan ortopedik problem

Olguların öyküleri alındıktan sonra fizik incelemeleri yapıldı. Boy, vücut ağırlığı, kan basıncı ölçümleri ve tam fizik incelemeleri yapıldı. Olguların boyları, dik durumda başın yukarısına ayarlanabilen metre ile vücut ağırlığı ise tek bir baskülle ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamaları; $VKİ = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy (m}^2\text{)}}$ formülüyle yapıldı.

Biyokimya, tam kan incelemeleri için kan ve idrar incelemeleri için de idrar örnekleri alındı.

İdrarda flor ölçümü, literatürdeki çalışmalar örnek alınarak spot idrarda bakıldı [134, 135]. Ölçüm Orion marka iyon elektrometre ile yine Orion marka (Orion Research, Inc.500 Cummings Center, Beverly, MA 01915–6199) flor seçici elektrotu cihazı kullanılarak yapıldı [67].

Tüm olguların 10 mm/mV standardında ve 25 mm/sn hızında 12 kanallı EKG'leri çekildi. P dalga süreleri cetvelle ölçüldü. P dalgasının başlangıcı, P dalgasının izoelektrik hattan ayrıldığı yer; P dalgasının bitişi ise, P dalga sonu ile izoelektrik hattın birleştiği yer olarak tanımlandı [136]. Her bir olgu için en uzun süreli P dalgası (P maksimum) ve en kısa süreli P dalgası (P minimum) hesaplandı. P maksimumdan P minimum çıkarılarak Pd elde edildi. PR mesafesi, cetvel kullanılarak, P dalgası başlangıcından QRS kompleksinin başladığı yere kadar olan mesafe olarak ölçüldü. QT intervali, cetvel kullanılarak, QRS kompleksinin

başlangıcından "T" dalgasının TP izoelektrik hattına döndüğü yer olarak tanımlanan, "T" dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak ölçüldü. Eğer "U" dalgası varsa "T" dalgasının sonu "T" ve "U" dalgası arasındaki en düşük nokta olarak belirlendi. T dalgasının sonunun belirlenemediği ve amplitüdünün düşük olduğu derivasyonlardan ölçüm yapılmadı. En az 9 derivasyonda QT interval ölçümü yapılan EKG'ler değerlendirmeye alındı. Bazett formülü ile ($QTc=QT/\sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplandı [137].

Tüm olgulara yapısal kalp hastalığının dışlanması için ekokardiyografik (EKO) inceleme 2 boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografi cihazı ile (VingMed® System 5 echocardiographic imaging system (General Electric; Horten, Norway)) yapıldı. M-mode ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik fonksiyonları, aort ve sol atriyum çapları, sol ventrikül diyastol sonu (SVDSÇ) ve sistol sonu çapları (SVSSÇ) "Amerikan Kalp ve Ekokardiyografi Cemiyetleri'nin ortak kılavuzu" esas alınarak ölçüldü [138].

Kalp hızı toparlanma indekslerini hesaplamak amacıyla tüm hastalara efor testi yaşa göre hesaplanmış (220-yaş) maksimal kalp hızına ulaşılması hedeflenecek şekilde yapıldı. Efor testinde maksimal efor Bruce protokolüne göre yaptırılarak (tüm hastalarda tahmin edilen kalp hızının %85'ine ulaşıldı) elde edilen kalp hızından soğuma yürüyüşü olmadan başlanan toparlanma döneminin 1. 2. ve 3. dakika kalp hızları hesaplandı. Ulaşılan maksimal hızdan toparlanma dönemi 1. 2. 3. dakika kalp hızları çıkartılarak kalp hızı toparlanma indeksleri KHTİ 1. dk, KHTİ 2. dk ve KHTİ 3. dk olarak hesaplandı. 1. dakikadaki KHTİ'nin < 12 atım, 2. dakikadaki KHTİ'nin < 22 atım olması anormal olarak kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS sürüm 15 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama±standart deviasyon (SD) şeklinde, parametrik olmayan veriler ise yüzdeler (%) şeklinde sunuldu.

Parametrik olmayan verileri karşılaştırmada χ^2 kare testi, parametrik verileri karşılaştırmada uygun olma durumlarına göre Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0.05$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Tanımlanan endemik florozis kriterlerine uygun olarak yaş ortalaması 46,7±9,0 olan 40 florozisli hasta ile yaş ortalaması 45,6±9,0 olan florozisi olmayan 40 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik verilerin dağılımı

	Florozis grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:40)	p değeri
Yaş (yıl)	46,7±9,0	45,6±9,0	0.61
Cinsiyet (E)	16 (%40)	16 (%40)	1.00
VKİ (kg/m²)	28,1±4,5	27,3±5,1	0.41
Kalp hızı (atım/dk)	83,3±14,6	81,8±14,1	0.64
Sistolik KB (mmHg)	126,7±14,3	122,0±14,1	0.15
Diastolik KB (mmHg)	79,1±7,2	78,7±8,0	0.81
Sigara (%)	10 (%25)	6 (%15)	0.26
Hiperlipidemi (%)	10 (%25)	7 (%17,5)	0.41
Heredité (%)	8 (%20)	3 (%7,5)	0.10
Obezite (%)	10 (%25)	9 (%22,5)	0.79
İdrar floru (mg/dl)	2,2±1,4	0,7±0,1	<0.001
AKŞ (mg/dl)	97,6±6,9	94,7±7,2	0.07
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,2	0.49
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,2	4,4±0,1	0,08
Kalsiyum (mg/dl)	9,6±0,4	9,4±0,3	0,06
Hgb (g/L)	14,6±1,6	14,1±1,2	0,13
Total Kolesterol (mg/dl)	194,8±26,7	191,0±24,3	0.50
Trigliserid (mg/dl)	139,8±68,9	162,1±67,4	0.14
HDL (mg/dl)	47,8±8,0	49,0±10,2	0.54
LDL (mg/dl)	117,8±24,3	109,3±20,8	0.09

VKİ: Vücut kitle indeksi; KB: Kan basıncı; AKŞ: Açlık kan şekeri; Hg: Hemogloblin; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; E: Erkek.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ, kalp hızı, kan basıncı, sigara kullanımı, hiperlipidemi, heredité, obezite, açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin,

potasyum, kalsiyum, hemoglobin değerleri ve lipit profili açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

İdrar flor değerleri florozis grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla, $2,2\pm 1,4$, $0,7\pm 0,1$ mg/dl; $p<0.01$).

Tablo 2. EKG bulgularının karşılaştırılması

	Florozis grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:40)	p değeri
P (msn)	113,0 \pm 16,0	111,0 \pm 16,9	0.58
Pd (msn)	50,0 \pm 18,1	49,5 \pm 15,0	0.89
PR (msn)	149,0 \pm 17,5	141,0 \pm 19,1	0.06
QT (msn)	361,5 \pm 29,8	352,5 \pm 21,5	0.12
QTc (msn)	422,2 \pm 28,7	409,0 \pm 42,6	0.10
T (msn)	188,0 \pm 27,0	187,5 \pm 25,4	0.93

Pd: P dispersiyonu

EKG bulguları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 3. EKO bulgularının karşılaştırılması

	Florozis grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:40)	p değeri
Ao (mm)	27,1 \pm 3,0	27,2 \pm 3,0	0.85
LA (mm)	35,8 \pm 3,0	35,5 \pm 3,0	0.71
IVS (mm)	10,6 \pm 0,4	10,4 \pm 0,8	0.26
SVAD (mm)	9,8 \pm 0,4	9,6 \pm 0,6	0.14
SVDSÇ (mm)	46,8 \pm 3,2	45,7 \pm 3,2	0.14
SVSSÇ (mm)	27,4 \pm 2,6	28,4 \pm 3,1	0.13
EF (%)	65,6 \pm 2,8	66 \pm 2,5	0.53

Ao: Aort; LA: Sol atriyum; IVS: İnterventriküler septum; SVAD: Sol ventrikül arka duvarı; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKO bulguları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 4. Efor testi ve KHTİ parametrelerinin karşılaştırılması

	Florozis grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:40)	p değeri
Egzersiz süresi (dk)	8,3±2,0	9,0±1,9	0.13
MET (ml O₂/kg/dk)	11,8±1,9	12,1±1,8	0.39
Bazal Sistolik KB (mmHg)	126,7±14,3	122,0±14,1	0.15
Bazal Diyastolik KB (mmHg)	79,1±7,2	78,7±8,0	0.81
Pik Sistolik KB (mmHg)	168,5±18,8	170,2±27,0	0.73
Pik Diyastolik KB (mmHg)	78,5±8,9	82,5±10,6	0.07
Bazal KH (atım/dk)	83,3±14,6	81,8±14,1	0.64
Pik KH (atım/dk)	152,7±17,4	159,1±14,3	0.07
KHTİ 1. dk	23,6±9,4	27,2±8,6	0.08
KHTİ 2. dk	41,9±12,5	48,3±10,7	0.01
KHTİ 3. dk	50,9±14,5	55,6±10,8	0.10
Anormal KHTİ 1. dk	5 (%12,5)	0 (%0)	0.02
Anormal KHTİ 2. dk	2 (%5)	1 (%2,5)	0.55

MET: Metabolik eşdeğer; KB: Kan basıncı; KH: Kalp hızı; KHTİ: Kalp hızı toparlanma indeksi

Gruplar arasında egzersiz süresi, MET, bazal ve pik sistolik-diyastolik kan basınçları, bazal ve pik kalp hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

KHTİ 3. dakika ortalamasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). KHTİ 2. dakika ortalamasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (41,9±12,5 e karşı 48,3±10,7; $p<0.05$). KHTİ 1. dakika ortalaması anlamlıya yakın saptandı ($p:0.08$). 1. dakikadaki anormal KHTİ'ne sahip hasta oranı (kalp hızının ≥ 12 atım düşme gösterememesi) florozis grubunda %12,5 (5 hasta) saptanırken kontrol grubunda saptanmadı ve bu fark anlamlıydı ($p:0.02$). 2. dakikadaki anormal KHTİ'ne sahip hasta oranı (kalp hızının ≥ 22 atım düşme gösterememesi) florozis grubunda %5 (2 hasta), kontrol grubunda %2,5 (1 hasta) saptandı ($p:0.55$) (Tablo 4).

5. TARTIŞMA

Sodyum floridin ölümcül etkilere sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek dozlarda akut maruziyet sonucunda, ölüm öncesinde ani başlangıçlı bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, ishal ve ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir. Bazı olgularda ise klonik konvülsiyonlar ve pulmoner ödem gözlenmiştir [70].

Uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa kronik flor zehirlenmesi veya florozis olarak bilinen hastalık ortaya çıkmaktadır [2, 3].

Floridlerin aşırı alımı sonrası insan ve hayvanlarda endokrin, gastrointestinal, hematolojik, dental, kas-iskelet sistemi, hepatik, renal, respiratuvar, kardiyovasküler, immünolojik, lenforetiküler, nörolojik, reproduktif ve gelişimsel yan etkileri ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda endemik florozin kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi üzerine olan etkilerini inceledik. Bu amaçla Isparta İli'ne bağlı Yakaören ve Deregümü köylerinde yaşayan ve dişlerinde renk değişikliği saptanan 40 hasta kardiyovasküler sistem ile ilgili tüm incelemeleri yapılmak üzere Kardiyoloji Ünitesine çağrıldı. Olguların idrar flor seviyeleri florozis öyküsü olmayan kardiyoloji polikliniğine başvuran sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Çeşitli hayvan çalışmalarında, akut olarak yüksek dozda flora maruz kalmanın hipotansiyon yapıcı etkisi olduğu saptanmıştır [101, 114, 115]. Ancak bizim çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basınçları yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında florozis grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Baltazaar ve ark. [13], flor zehirlenmesi sonrası iki olguda ventriküler fibrilasyon geliştiğini ve elektriksel defibrilasyona cevap vermeyecek şekilde tekrarlayıcı ve dirençli olduğunu bildirmiştir. Buradan yola çıkarak yaptıkları hayvan deneyinde sürekli olarak sodyum florür enjeksiyonu ile T dalga değişikliklerini ve T dalgasındaki piklerin sebebinin hiperkalemi olduğunu belirlemişlerdir.

Flor zehirlenmesinde, intrasellüler kalsiyumun artması, vücut yağ miktarını artırır ve lipolizin azalmasına neden olur [139]. Khandare ve ark. [139] flor

verdikleri tavşanlarda serum kolesterol ve trigliserid seviyelerinin önemli derecede arttığını saptamışlardır. Domuzlar ve tavşanlar üzerinde yapılan iki çalışmada da benzer sonuçlar verilmiştir [140, 141]. Çalışmamızda ise florozis grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda trigliserid ve kolesterol seviyeleri kontrol grubundan farklı değildi.

Doğal ortamlarında yüksek düzeyde floridlere maruz kalan koyunlar üzerinde yapılan elektrokardiyografik çalışmada sinüs bradikardisi ve PR mesafesinde uzama tespit edilmiştir [110]. Benzer bulgular, endemik florozis bulunan bölgelerde yaşayan Japon halkı üzerindeki çalışmada da saptanmıştır [111].

Çin'in içme sularında yüksek florid bulunan bölgelerinde yaşayan iskeletsel florozisli bireylerde kontrol grubuna göre daha anlamlı derecede elektrokardiyografik değişikliklere rastlanmıştır. İskelet florozisi saptanmış olan erişkin hastalarda anormal EKG bulguları sinüs ritim düzensizlikleri, sinüs bradikardisi, düşük voltaj, ST ve T dalga değişiklikleri bildirilmiştir [112]. Metal endüstrisi işçilerinde sinüs aritmisi ve/veya bradikardisi ile değişik ileti bozuklukları, T dalga değişiklikleri, prematür atımlar ve miyokardiyal iskemi saptanmıştır [113]. Bir köpek deneyinde, kronik florozisli köpeklerin EKG ile değerlendirilmesinde, sinüs bradikardisi, P-Q aralığında uzama, T süresi ve yüksekliğindeki artış, kalp hızında yavaşlama tespit edilmiştir [142].

Çalışmamızda florozisli hastaların EKG ile değerlendirilmesinden elde edilen bulgular kontrol grubundan farklı değildi.

Kalpde hipokalsemiye bağlı olarak kalp kasının kasılma yeteneğinde azalma, aritmi, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır [12, 100, 101]. Miyokardiyal kasılmayı başlatan iyon, membran depolarizasyonu sonucunda sarkolemma yoluyla hücre içine giren kalsiyumdur. Miyokardiyal hücrelerdeki uyarı-kasılma-gevşeme zincirinin mekanizması sitozole kalsiyum girişi ve çıkışı esasına dayanmaktadır [100]. Belirgin hipokalsemilerde sol ventrikül kasılma yeteneğinin azalması beklenir. Yapılan çalışmalarda, dilate (konjestif) kardiyomyopatiye görülen tipik bozukluklar yani sol ventrikül dilatasyonu, interventriküler septum ve arka duvar kalınlığında incelme, fraksiyonel kılma ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma gözlenmiştir [100, 101]. Sol ventrikül disfonksiyonundan hipokalseminin sorumlu

olduğu ileri sürülmüştür. Kalsiyumun flor tarafından tutulmasına bağlı olarak gelişen hipokalsemi kalp kasının kasılma yeteneği azaltmaktadır [13]. Miyokart kasılmasının azalması ile atım volümü düşünce, kalp debisini normal hale getirmek ve hayati organlara kan akışını sağlamak için çeşitli telafi edici mekanizmalar aktive olmakta ve bunun sonucunda Frank-Starling yasasına göre sol ventrikül diyastol sonu hacmi ile atım hacminde artma meydana gelmektedir [100].

Yüksek doz flora maruz kalmış tavşanlarda miyokart hücrelerinde şişmeler, yuvarlak hücre infiltrasyonu, adventisya tabakasında kalınlaşma, yaygın hemoraji, miyokartta vakuolar ve kolloid dejenerasyon saptanmıştır [17]. Değişiklikler dış kardiyak duvarda, miyokart kasının içinde ve papiller kaslarda daha belirgindir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda kronik flor maruziyetinin oksidatif stresi arttırdığı tespit edilmiştir [107]. Oksidatif stresteki artışın glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerinin azalması ile oluştuğu gösterilmiştir [104, 108]. Akdoğan ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada florid verilen tavşanlarda glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerinin azaldığını ve bunun miyokart hasarına yol açtığını göstermişlerdir [109]. Varol ve arkadaşları yeni yapılan bir çalışmada endemik florozis hastalarının total oksidan kapasite ve oksidatif stres indekslerinin yüksek, total antioksidan kapasitelerinin düşük olduğunu ve oksidatif stresin endemik florozis hastalarının patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir [143].

Çalışmamızda, olguların ekokardiyografik değerlendirilmesinde, aort çapı, ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı değerlendirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

KHTİ, egzersizden sonra kalp hızının azalması olarak adlandırılır [126]. KHTİ hastanın kalp hızı, kan basıncı ve EKG'si hemen hemen normale dönene kadar devam eder, bu da yaklaşık 9 dakikadır. Normal bireylerde egzersiz sonrası ilk 30 saniyede kalp hızında hızlı bir düşüş olur ve bu durum vagal aktivasyona bağlıdır; çünkü atropin ile kalp hızındaki bu azalma engellenebilmektedir [127].

Egzersiz kapasitesi ve KHTİ egzersiz stres testinden kolaylıkla elde edilen kardiyak fonksiyonun objektif belirteçleridir. Egzersiz sonrası anormal KHTİ büyük oranda kronotropik yetersizlikle ilişkilidir. Egzersize kronotropik cevap ne kadar yüksek ise, egzersiz sonrası KHTİ o kadar hızlıdır veya tam tersi de doğrudur [144]. KHTİ, dinlenme fazının 1. dakikasında ayakta iken ölçülen kalp hızının pik egzersiz kalp hızından farkı alınarak hesaplanır. Bu farkın ≤ 12 atım olması anormal kabul edilir ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir [47, 128, 129]. Yapılan çalışmalarda dinlenme fazının 2. dakikasında kalp hızında ≤ 22 atım azalma olması mortalitenin önemli bir prediktörü olarak görülmüştür [130, 131].

KHTİ, koroner aterosklerozun yaygınlığından, sol ventrikül fonksiyonundan ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitenin önemli bir prediktörüdür [132]. Açlık kan şekeri, trigliserit/HDL oranı, diyabet, endotel disfonksiyonu, yeni geçirilmiş Mİ öyküsüne sahip olma gibi parametrelerin hepsi düşük KHTİ ile ilişkili bulunmuştur [145]. Nishime ve ark.nın [47] yaptığı ve 9500 kişiyi kapsayan bir çalışmada, egzersiz sonrası 1. dakikada kalp hızını 12 atımdan fazla azaltamayan kişilerde (orta yaşlı sağlıklı bireylerin %20'sinde 1. dakikadaki KHTİ ≤ 12 atımdır) gelecek 5 yıl içinde ölüm oranının 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Cole ve ark. [146] 1. dk'daki KHTİ ≤ 12 atım olan bireylerde 6 yıllık bir süre içinde herhangi bir nedenle ölüm riskinin > 12 atım olanlara göre 4 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, talyumlu miyokart perfüzyon sintigrafisinde defekt olup olmaması, klasik kardiyak risk faktörleri, bazal kalp hızı, egzersiz sırasında kalp hızında oluşan değişim ve ulaşılan iş yükü gibi parametreler çıkartıldığında bile tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu (adjusted RR=2) saptanmıştır.

Jouven ve ark. [48] 5713 asemptomatik erkek bireyi 23 yıl izledikleri bir çalışmada, 1. dakikadaki KHTİ değeri < 25 atım olan bireylerde ≥ 25 atım olanlara göre ani ölüm riskinin 2 kattan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. 5200 sağlıklı yetişkinin katıldığı bir çalışmada da KHTİ anormal olan (2. dakikadaki KHTİ < 43 atım) bireylerde mortalite riskinin normal olan (≥ 43 atım) bireylere göre 2.58 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır [147]. Shetler ve ark. [130] yaptıkları bir çalışmada

eski Mİ öyküsü olan fakat bypass öyküsü olmayan erkek hastalara egzersiz testi uygulanmış ve testin sonlandırılmasını takiben hastaları yürütmemiş ve sırtüstü yatırmıştır. Bu çalışmada egzersiz sonrası 2. dakikadaki KHTİ ≤ 22 atım ise mortalitenin önemli bir prediktörü olduğunu ve bu etkinin beta-bloker etkisinden bağımsız olduğunu saptamışlardır.

Lipinski ve ark.nın [131] yaptıkları bir çalışmada da 2. dakikadaki KHTİ < 22 atım olanlarda, ≥ 22 olanlara göre mortalitenin önemli oranda arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada 2. dakikadaki KHTİ < 22 atım ve 5. dakikadaki KHTİ < 30 atım değerlerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile direkt bağlantılı olduğu da saptanmıştır.

Kronik sempatik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırır ve hastayı endotel disfonksiyona, koroner spazma, LV hipertrofisine ve aritmilere maruz bırakır. Artmış vagal aktivite ise iskemiye bağlı aritmi gelişmesini önler, kan basıncını ve kalp hızını düşürür. KHTİ basit bir prognostik bilgi olmasının dışında değiştirilebilir bir risk faktörü de olabilir. Bu tür hastalarda egzersiz yapmanın otonomik disfonksiyonu ve böylece de KHTİ'yi düzelttiği gösterilmiştir. Düzenli egzersiz ile istirahat kalp hızı düşer ve daha yüksek KHTİ elde edilir. Düzenli egzersiz kalp hızı değişkenliğinde ve barorefleks sensitivitede de düzelmeye, karotid aterosklerozun yavaş ilerlemesine ve böylece ani ölüm riskinde düşmeye neden olur [145].

KHTİ'yi düzeltmek için genel yaklaşımlar önerilmiştir [148]. Bunlar:

1) *Hayat tarzı değişiklikleri*: Egzersiz, sosyal destek, dini inanca sahip olma veya iman, meditasyon, uyku bozukluklarının giderilmesi, kilo verme, sigarayı bırakma, stresin azaltılması.

2) *İlaçlar*: Beta-blokerler, ACE inhibitörleri, omega-3 yağ asitleri ve statinler.

Deneysel çalışmalarda florozisin fare beyinde hücre membran lipit değişikliğine neden olduğu [26] ve buna bağlı olarak da hücre membranının lipit kompozisyonu, akışkanlığı ve geçirgenliğini etkileyerek protein reseptörlerinin, iyon kanallarının ve enzimlerin fonksiyonlarının etkilendiği bildirilmiştir [27]. Florid toksisitesine bağlı olarak NAKR'de azalma olduğu ve bu durumun da kronik florozisin beyin disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalarda önemli bir rol

oynayabileceği bildirilmiştir [27]. NAKR beyinde kortikal, hipokampal, serebellar bölgelerde ve otonom sinir sisteminde eksprese edilirler. NAKR'nin fonksiyonel olarak çok sayıda alt tipi ve çeşitli kombinasyonları mevcut olup otonom sinir sistemi ve santral sinir sisteminde fonksiyonel süreçlerde çok önemli rol oynamaktadırlar [28, 29]. Özellikle hipokampus bölgesinde bulunan $\alpha 7$ alt biriminin de floroziste azaldığı tespit edilmiştir. $\alpha 4$ alt biriminin de flor maruziyetine bağlı etkilendiği tespit edilmiştir [27]. Memelilerde NAKR periferik otonom sinir sisteminde gangliyonik iletme aracılık etmektedirler [33]. Deneysel çalışmalarda intrakardiyak parasempatik gangliyonlarda NAKR'nin sinüs noduna etkileri ve kalp hızının kontrolünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [34].

Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, otonomik gangliyonlarda NAKR alt birimlerinin baskılanması ile yüksek vagal stimülasyon sıklığına rağmen bradikardi yanıtının azaldığı tespit edilmiştir [35]. Periferik otonom sinir sisteminde NAKR'nin disfonksiyonu çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir. Yeni yapılan bir çalışmada gangliyonik NAKR'ye karşı otoantikörleri olan hastalarda subakut otonomik nöropati belirlenmiştir [36]. Yapılan bir başka çalışmada NAKR $\beta 4$ alt birimi baskılanmış hayvanlarda vagus elektriksel uyarımı esnasında kalp hızı yanıtında bozulma tespit edilmiştir [35]. Xu ve ark.nın yaptıkları deneysel fare çalışmalarında NAKR $\alpha 3$ ve $\beta 4$ alt birim baskılanması ile ciddi otonomik disfonksiyon geliştiği tespit edilmiştir [35, 38]. NAKR sayısının azalması ile otonomik sinyal iletiminde yetersizlik olabileceği ve buna bağlı olarak da kolinerjik iletimde yetersizliğe neden olarak kalp ve intestinal organlar gibi hedef organların etkilenebileceği bildirilmiştir [35]. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi pregangliyonik ve postgangliyonik fibriller içermektedir. Otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde otonomik gangliyonlar sempatik ve parasempatik pregangliyonik sinyallerin basit bir iletim aktarım yeri olmayıp otonom sinir sistemin düzenlenmesinde bütünleyici rol oynamaktadırlar [39, 40]. Otonomik gangliyonlardaki nikotinik reseptörlerin spesifik alt tipleri sempatik ve parasempatik aktivasyonun düzenlenmesinde farklı rol oynamaktadırlar. $\alpha 4\beta 2$ NAKR'nin aktivasyonu ile parasempatik bradikardik yanıt alınmaktadır. [41]. $\alpha 7$ alt birim eksikliğinde sempatik aktivitede bozulma tespit edilmiştir [42]. Bozulmuş otonomik aktivite kalp yetmezliği [43], hipertansiyon [44], diyabet [45] gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar için ayrı bir özelliktir. Bu hastalıklar esnasında

otonomik disfonksiyon genellikle artmış sempatik aktivite, azalmış parasempatik aktivite ile karakterizedir.

Florozisli hastalarda florun kan beyin bariyerini geçerek otonom sinir sistemi merkezleri gibi birçok bölgeyi etkileyebilmesi, nöronal membran lipit kompozisyonunda değişikliğe yol açması ve otonomik gangliyonlarda da bulunan NAKR'de down regülasyona neden olması gibi özellikleri nedeniyle otonomik disfonksiyonla ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak, literatürde kronik florozis kardiyak etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmasına rağmen, kronik florozis KHTİ'ye etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda 2. dakikadaki KHTİ ortalaması istatistiksel olarak anlamlı iken 1. dakikadaki KHTİ ortalaması anlamlıya yakındı. Anormal KHTİ 1. dk oranı (kalp hızının ≥ 12 atım düşme göstermemesi) florozis grubunda %12,5 saptanırken kontrol grubunda saptanmadı ve bu fark anlamlıydı. Sonuçta, florozis hastalarında bozulmuş otonomik yanıt ve buna bağlı anormal KHTİ sonuçları elde ettik. Florozise bağlı bu etkiler nedeniyle endemik florozis kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmamızdaki olgu sayısının az olması kısıtlayıcı bir faktördür. Klinik olarak daha ağır olguların bulunduğu ve hasta sayılarının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Endemik Florozisli Hastalarda Kalp Hızı Toparlanma İndeksinin Araştırılması

Flor, toprak, su, kaya, hava, bitki ve hayvansal dokularda değişik miktarlarda bulunan bir halojendir. Normal şartlar altında insanlar günlük olarak zararlı olmayacak miktarlarda florlu bileşikleri alırlar. Ancak uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkar. Florozis sonucu, karaciğer, böbrek, kalp, kas, gastrointestinal kanal ve iskelet sisteminde patolojik değişiklikler oluşmaktadır.

Bu çalışmada, endemik florozisin kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi üzerine olan etkilerini, EKG, EKO ve efor testinden elde edilen KHTİ bulgularını inceleyerek araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla endemik florozis bölgesinde yaşayan ve dental florozis saptanan 40 hasta ile yaş, cinsiyet ve VKİ uygun olan 40 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır. Olguların öyküleri alınıp, fizik incelemeleri yapılmıştır. Böbrek fonksiyonları, elektrolitler, karaciğer fonksiyonları, lipit profilleri ve tam kan sayımları değerlendirilmiştir. İdrarda flor seviyeleri iyon elektrot metodu kullanılarak ölçülmüştür. Elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve efor testi çalışmaya katılan tüm olgulara uygulanmıştır.

Bu çalışmada, endemik florozisi bulunan hastalarda 2. dakikadaki KHTİ ortalaması anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), 1. dakikadaki KHTİ ortalaması anlamlıya yakın ($p:0.08$) bulunmuştur. 1. dakikadaki anormal KHTİ'ne sahip hasta oranı (kalp hızının ≥ 12 atım düşme gösterememesi) florozis grubunda %12,5 (5 hasta) saptanırken kontrol grubunda saptanmadı ve bu fark anlamlıydı. Elektrokardiyografik ve ekokardiyografik diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, endemik florozisin KHTİ'yi bozarak kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğu sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: Florozis, kalp hızı toparlanma indeksi

SUMMARY

Investigation of Heart Rate Recovery Index in Patients with Endemic Fluorosis

Fluorine is a halogen found in earth, water, rocks, air, plants and animal tissue in various amounts. In normal conditions, people daily take fluorine compounds in amounts without any harmful effect. However, if the amount of daily consumed fluorine exceeds the safety threshold, chronic fluorine intoxication, known as fluorosis, arises. As a result of fluorosis, pathological changes appear in liver, kidney, heart, muscles, gastrointestinal tract and skeletal system.

This study was conducted to investigate effects of fluorosis on cardiovascular and autonomic nervous systems by measuring electrocardiographic, echocardiography and heart rate recovery index (HRRI) (from exercise test) findings. Forty patients with dental fluorosis living in endemic fluorosis area and forty age-, sex- and body mass index-matched healthy controls were included in this study. The medical histories were noted and physical examinations were performed. Blood samples were analyzed for renal functions, electrolytes, liver functions, lipid profile, and complete blood count. The fluoride levels in urine were measured by using the ion electrode method. Electrocardiography, echocardiography and exercise test were applied to all of the cases.

In this study, we found mean 2nd minute HRRI statistically significant lower ($p < 0.05$) and mean 1st minute HRRI nearly meaningful ($p: 0.08$) in patients with endemic fluorosis. The percentage of patients with abnormal HRRI in first-minute (failure of heart rate to decrease by more than 12/min) is seen in fluorosis group %12,5 (5 patients) but not detected in control group and this difference is statistically significant. No statistically significant difference was noted concerning electrocardiography and echocardiography.

In conclusion, we suppose that endemic fluorosis has unfavourable effects on cardiovascular system by damaging HRRI.

Key words: Fluorosis, heart rate recovery index

KAYNAKLAR

1. Underwood EJ, *Fluorine. In: Trace elements in human and animal nutrition. 2 nd. Ed. Academic pres, London. 1962: p. 259-289.*
2. WHO. *Guidelines for Drinking Water Equality, World Health Organisation, Geneva. 1984. 2: p. 249.*
3. IS: 10500, “*Indian Standard code for drinking water*”, BIS, INDIA. 1983.
4. Şanlı, Y., Kaya S., *Veteriner Klinik Toksikoloji. Medisan yayınları, Ankara. 1992: p. 129-131.*
5. Usmen E, *Isparta il, ilçe ve köylerinde diş fluorosisi. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Derg., 1976. 10: p. 285–296.*
6. Öztürk, M., Kisioglu N, Akdoğan M, Demirel R, Kırbıyık S, Malgır İ., *Isparta'daki içme su kaynakları, depoları ve çeşme sularının flor düzeylerinin dağılımlarının incelenmesi. VIII. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 23-28 Eylül 2002 Diyarbakır: p. 434-435.*
7. Shashi, P., *Fluoride toxicity and muscular manifestations: Histopathological effect in rabbits. Fluoride, 1989. 22: p. 72-77.*
8. Yıldız, M., Oral B., *The effect of pregnancy and lactation on bone mineral density in fluoride-exposed rats. Toxicol Ind Health, 2006. 22(5): p. 217-22.*
9. Mohiuddin, S.M., Reddy MV., *Histopathological changes in the visceral organs of sheep in fluoride toxicity. Ind J Anim Sci, 1988. 58: p. 699–702.*
10. Palmer, C., Wolfe SH., *Position of the American Dietetic Association: the impact of fluoride on health. J Am Diet Assoc, 2005. 105(10): p. 1620-8.*
11. Tamer, M.N., Kale Koroglu B, Arslan C, Akdogan M, Koroglu M, Cam H et al, *Osteosclerosis due to endemic fluorosis. Sci Total Environ, 2007. 373(1): p. 43-48.*
12. Varol, E., Akcay S, Ersoy IH, Koroglu BK, Varol S., *Impact of chronic fluorosis on left ventricular diastolic and global functions. Sci Total Environ, 2010. 408(11): p. 2295-8.*
13. Baltazaar, R.F., Mover MM, Funk M., *Acute florid poisoning leading to fatal hyperkalemia Chest, 1980. 78(4): p. 660-663.*
14. Bayless, J.M., Tinanoff N., *Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. J Am Dent Assoc, 1985. 110(2): p. 209-11.*
15. Gooding, J.P., Robinson WF, Mews GC., *Echocardiographic characterization of dilatation cardiomyopathy in the English cocker spaniel. Am J Vet Res, 1986. 47(9): p. 1978-83.*
16. Varol, E., Akcay S, Ersoy IH, Ozaydin M, Koroglu BK, Varol S., *Aortic elasticity is impaired in patients with endemic fluorosis. Biol Trace Elem Res., 2010Feb. 133(2): p. 121-7.*
17. Okushi I, *Experimental studies on the effects of sodium fluoride upon the heart muscle of rabbits. Fluoride, 1971. 4(4): p. 199–203.*
18. Cicek, E., Aydın G, Akdogan M, Okutan H., *Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. Hum Exp Toxicol, 2005. 24(2): p. 79-87.*
19. Shashi, A., Thapar SP., *Histopathology of myocardial damage in experimental fluorosis in rabbits. Fluoride, 2001. 34(1): p. 43–50.*

20. Guan, Z.Z., Yu YL, Liu JL., *A study on the histopathology of the brain of the offspring from rats with chronic fluorosis*. Chin. J. Pathol. (Chin.), 1986. **4**: p. 297–301.
21. Geeraerts, F., Gijs G, Finne E, Crokaert R., *Kinetics of fluoride penetration in liver and brain*. Fluoride, 1986. **19**: p. 108–112.
22. *Editorial review (anonymous author): Nonskeletal fluorosis*. Fluoride, 1978. **11**: p. 111 – 114.
23. Waldbott, G.L., Burgstahler AW, McKinney LH., *The great dilemma*, in: G.L. Waldbott, A.W. Burgstahler, L.H. McKinney (Eds.), *Fluoridation*. 1978, Coronado Press: Kansas. p. 160–161.
24. Liu, W.X., Dong Z, Liu JL., *Experimental study of behavior and cerebral morphology of rat pups generated by fluorotic female rat*. Chin. J. Pathol. (Chin.), 1989. **18**: p. 290–292.
25. Du, L., Wang SW, Liu JL., *The effect of fluorine on the developing human brain*. Chin. J. Pathol. (Chin.), 1992. **21**: p. 218–220.
26. Guan, Z.Z., Wang YN, Xiao KQ, Dai DY, Chen YH, Liu JL, et al., *Influence of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain*. Neurotoxicol. Teratol, 1998. **20**: p. 537–542.
27. Long, Y.G., Wang YN, Chen J, Jiang SF, Nordberg A, Guan ZZ., *Chronic fluoride toxicity decreases the number of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain*. Neurotoxicol Teratol, 2002. **24**(6): p. 751-7.
28. Gotti, C., Fornasari D, Clementi F., *Human neuronal nicotinic receptors*. Prog. Neurobiol, 1997. **53**: p. 199–237.
29. Paterson, D., Nordberg A., *Neuronal nicotinic receptors in the human brain*. Prog. Neurobiol, 2000. **61**: p. 75–111.
30. Lindstrom J, *Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease*. Mol. Neurobiol, 1997. **15**: p. 193–222.
31. Newhouse, P.A., Potter A, Levin ED., *Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics*. Drugs Aging, 1997. **11**: p. 206–228.
32. Engidawork, E., Gulesserian T, Balic N, Cairns N, Lubec GJ., *Changes in nicotinic acetylcholine receptor subunits expression in brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease*. Neural Transm. Suppl, 2001. **61**: p. 211 –222.
33. Fee, J.D., Randall WC, Wurster RD, Ardell JL., *Selective ganglionic blockade of vagal inputs to sinoatrial and/or atrioventricular regions*. J Pharmacol Exp Ther, 1987. **242**: p. 1006 –1012.
34. Bibevski, S., Zhou Y, McIntosh JM, Zigmond RE, Dunlap ME., *Functional nicotinic acetylcholine receptors that mediate ganglionic transmission in cardiac parasympathetic neurons*. J Neurosci, 2000. **20**(13): p. 5076-82.
35. Wang, N., Orr-Urtreger A, Chapman J, Rabinowitz R, Korczyn AD., *Deficiency of nicotinic acetylcholine receptor beta 4 subunit causes autonomic cardiac and intestinal dysfunction*. Mol Pharmacol, 2003. **63**(3): p. 574-80.
36. Vernino, S., Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA., *Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies*. N Engl J Med, 2000. **343**(12): p. 847-55.

37. Richardson, C.E., Morgan JM, Jasani B, Green JT, Rhodes J, Williams GT et al, *Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome and the absence of the alpha3 nicotinic acetylcholine receptor subunit*. Gastroenterology, 2001. **121**(2): p. 350-7.
38. Xu, W., Gelber S, Orr-Urtreger A, Armstrong D, Lewis RA, Ou CN et al, *Megacystis, mydriasis, and ion channel defect in mice lacking the alpha3 neuronal nicotinic acetylcholine receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(10): p. 5746-51.
39. Bibevski, S., Dunlap ME., *Ganglionic mechanisms contribute to diminished vagal control in heart failure*. Circulation, 1999. **99**(22): p. 2958-63.
40. Skok VI, *Nicotinic acetylcholine receptors in autonomic ganglia*. Auton Neurosci, 2002. **97**(1): p. 1-11.
41. Li, Y.F., LaCroix C, Freeling J., *Specific subtypes of nicotinic cholinergic receptors involved in sympathetic and parasympathetic cardiovascular responses*. Neurosci Lett, 2009. **462**(1): p. 20-3.
42. Franceschini, D., Orr-Urtreger A, Yu W, Mackey LY, Bond RA, Armstrong D, et al., *Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice*. Behav Brain Res, 2000. **113**(1-2): p. 3-10.
43. Porter, T.R., Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF Jr et al, *Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations*. J Clin Invest, 1990. **85**(5): p. 1362-71.
44. Julius S., *Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension*. Am J Cardiol, 1991. **67**(10): p. 3B-7B.
45. Frontoni, S., Bracaglia D, Gigli F., *Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005. **15**(6): p. 441-9.
46. Pierpont, G.L., Stolpman DR, Gornick CC., *Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity*. J Auton Nerv Syst, 2000. **80**(3): p. 169-74.
47. Nishime, E.O., Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS., *Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG*. JAMA, 2000. **284**(11): p. 1392-8.
48. Jouven, X., Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P., *Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death*. N Engl J Med, 2005. **352**(19): p. 1951-8.
49. Mora, S., Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR et al., *Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study*. JAMA, 2003. **290**(12): p. 1600-7.
50. Gosselin, R.E., Smith RP, Hodge HC. Fluoride. Clinical Toxicology and Commercial Products. 5 th Ed. Tarcy TM, William Wilkins, Baltimore, 1984; 3: 185-197.
51. Redda, T.H., Haimanot RT, Fekadu A, Bushra B., *Endemic fluorosis in the Ethiopian rift valley*. Trop Geogr Med, 1987. **39**(3): p. 209-217.
52. Hapçioğlu, B., Dişçi R, Demir L, Başak E, Güray Ö, Özer N. , *Türkiye içme sularında florürün bölgesel dağılımı*. İ Ü Diş Hek Fak Derg, 1992. **26**(4): p. 222–223.

53. Oruç, N., Vıçıl M., Güllü köyü (Uşak-Eşme) içme sularında florür düzeyi ve kökeni. Türkiye Jeoloji Kurumu. 38. Bilimsel ve Teknik Kurultayı MTA Ankara; 1984.
54. Çelebi, H., Seyrek A, Hanelçi Ş., Karamağara (Keban/Elazığ) Fluorit–Molibdenit oluşuklarının jeokimyası. Çukurova Ün. Jeoloji ve Maden Mühendisleri Derneği Yayını 1998. **32**: p. 91–103.
55. Carlson, C.H., Armstrong WD, Singer L., *Distribution and excretion of radiofluoride in the human*. Proc Soc Exp Biol Med 1960. **104**: p. 235–239.
56. Ekstrand, J., *Relationship between fluoride in the drinking water and the plasma fluoride concentration in man*. Caries Res, 1978. **12**(3): p. 123–127.
57. *Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride and Fluorine*. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September 2003.
58. Messer, H.H., Ophaug RH., *Influence of gastric acidity on fluoride absorption in rats*. J Dent Res, 1993. **72**(3): p. 619–622.
59. Luke J, *Fluoride deposition in the aged human pineal gland*. Caries Res, 2001. **35**(2): p. 125–128.
60. Turner, C.H., Boivin G, Meunier PJ., *A mathematical model for fluoride uptake by the skeleton*. Calcif Tissue Int, 1993. **52**(2): p. 130–138.
61. Richards, A., Kragstrup J, Nielsen-Kudsk F., *Pharmacokinetics of chronic fluoride ingestion in growing pigs*. J Dent Res, 1985. **64**(3): p. 425–430.
62. Ergun, H.S., Rüssel–Sinn HA, Bayşu N, Dündar Y., *Studies on the fluoride contents in water and soil, urine, bone, and teeth of sheep and urine of human from eastern and western parts of Turkey*. Dtsch Tierarztl Wschr, 1987. **94**: p. 416–420.
63. Waterhouse, C., Taves D, Munzer A., *Serum inorganic fluoride: Changes related to previous fluoride intake renal function and bone resorption*. Clin Sci, 1980. **58**(2): p. 145–152.
64. Fidancı, U.R., Salmanoğlu B, Maraşlı Ş, Maraşlı, N., *İç Anadolu Bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerine etkileri*. Tr J Vet Anim Sci, 1998. **22**: p. 537–544.
65. Fidancı, U.R., Sel T., *The industrial fluorosis caused by a coal–burning power station and its effects on sheep*. Tr J Vet Anim Sci, 2001. **25**(5): p. 735–741.
66. Kır, E., Isparta ili içme suyu kaynaklarında nitrat, fosfat ve florür dağılımı. (Yüksek Lisans Tezi) Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü 1996.
67. Savas, S., Cetin M, Akdogan M, Heybeli N., *Endemic fluorosis in Turkish patients: relationship with knee osteoarthritis*. Rheumatol Int, 2001. **21**(1): p. 30–35.
68. Oruç N, Sancarcı H. Isparta şehir merkezinde içme sularındaki florür miktarının azaltılması. Akdeniz Üniversitesi. I. Mühendislik Haftası Tebliğleri 1983; 35-45. .
69. Ekstrand, J., Glowacki J., *Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine*. U.S. Department of Health and Human Services, William Wilkins, Atlanta, 2003: p. 100–120.
70. Sharkey, T.P., Simpson WM., *Accidental sodium fluoride poisoning: Report of eight cases, with one fatality*. JAMA, 1933. **100**: p. 97–100.

71. Hodge, H.C., Smith FA., *Biological properties of inorganic fluorides*. In: *Simmons JH, ed. Fluorine chemistry, Vol 4*. 1965, Academic Press. p. 2–16.
72. Gupta, S.K., Khan TI, Gupta RC, Gupta AB, Gupta KC, Jain P, et al., *Compensatory hyperparathyroidism following high fluoride ingestion - a clinico - biochemical correlation*. Indian Pediatr, 2001. **38**(2): p. 139-46.
73. Doull, J., Boekelheide K, Farishian BG, Isaacson RL, Klotz JB, Kumar JV et al. , *Fluoride in Drinking Water: a Scientific Review of EPA's Standards*. Committee on Fluoride in Drinking Water, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Sciences, National Research Council of the National Academies. Washington DC. National Academies Press. 2006, p. 530.
74. Jooste, P.L., Weight MJ, Kriek JA, Louw AJ., *Endemic Goiter in the Absence of Iodine Deficiency in Schoolchildren of the Northern Cape Province of South Africa*. Eur J Clin Nutr, 1999. **53**: p. 8–12.
75. Desai, V.K., Solanki DM, Bansalm RK., *Epidemyological Study in Goitre in Endemic Fluorosis District of Gujarat*. Fluoride, 1993. **26**(3): p. 187–190.
76. Teotia, S.P., Teotia M, Singh RK, Taves DR, Heels S., *Endocrine aspects of endemic skeletal fluorosis*. J Assoc Physicians India, 1978. **26**(11): p. 995-1000.
77. Srivastava, R.N., Gill DS, Moudgil A, Menon RK, Thomas M, Dandona P. , *Normal Ionized Calcium, Parathyroid Hypersecretion, and Elevated Osteocalcin in a Family With Fluorosis*. Metabolism, 1989. **38**(2): p. 120-4.
78. Trivedi, N., Mithal A, Gupta SK, Godbole MM., *Reversible impairment of glucose tolerance in patients with endemic fluorosis*. Fluoride Collaborative Study Group. Diabetologia, 1993. **36**(9): p. 826-8.
79. Garcia-Montalvo, E.A., Reyes-Perez H, Del Razo LM., *Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress*. Toxicology, 2009. **263**(2-3): p. 75-83.
80. Hoffman, R., Mann J, Calderone J, Trumbull J, Burkhart M., *Acute Fluoride Poisoning in a New Mexico Elementary School*. Pediatrics, 1980. **65**: p. 897–900.
81. Spak, C.J., Sjostedt S, Eleborg L, Veress B, Perbeck L, Ekstrand J., *Tissue response of gastric mucosa after ingestion of fluoride*. BMJ, 1989. **298**(6689): p. 1686-7.
82. Zhan, X.A., Wang M, Xu ZR, Li WF, Li JX., *Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs*. Arch Toxicol, 2006. **80**(2): p. 74–80.
83. Mohiuddin, S.M., Reddy MV., *Haematological and biochemical studies on fluoride toxicity in sheep*. Indian Vet J, 1989. **66**: p. 1089-1091.
84. Karram, M.H., Ibrahim A., *Effect of industrial fluorosis on haemogram of camels*. Fluoride, 1992. **25**: p. 23-36.
85. Küçükeşmen, Ç., Sönmez H., *Diş Hekimliğinde Florun, İnsan Vücudu ve Dişler Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi*. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg, 2008. **15**(3): p. 43-53.
86. Whitford GM, *The physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride* J Dent Res, 1990. **69**: p. 539-44.

87. Chachra, D., Turner CH, Dunipace AJ, Grynypas MD., *The effect of fluoride treatment on bone mineral in rabbits*. *Calcif Tissue Int*, 1999. **64**(4): p. 345-51.
88. Lantz, O., Jouvin MH, DeVernejoul MC, Druet P., *Fluoride-induced chronic renal failure*. *Am J Kidney Dis*, 1987. **10**(2): p. 136-139.
89. Greenberg, S.R., *Response of the renal supporting tissues to chronic fluoride exposure as revealed by a special technique*. *Urol Int*, 1986. **41**(2): p. 91-94.
90. Kessabi, M., Hamliri A, Braun JP, Rico AG., *Experimental acute sodium fluoride poisoning in sheep: Renal, hepatic, and metabolic effects*. *Fundam Appl Toxicol*, 1985. **5**(6 Pt 1): p. 1025-1033.
91. Purohit, S.S., Gupta RC, Mathur AK, Gupta N, Jeswani ID, Choudhary VK et al, *Experimental pulmonary fluorosis*. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 1999. **41**(1): p. 27-34.
92. Austen, K.F., Dworetzky M, Farr RS, Logan GB, Malkiel S, Middleton E Jr, et al., *A statement on the question of allergy to fluoride as used in the fluoridation of community water supplies*. *J Allergy*, 1971. **47**(6): p. 347-348.
93. Jain, S.K., Susheela AK., *Effect of sodium fluoride on antibody formation in rabbits*. *Environ Res*, 1987. **44**(1): p. 117-125.
94. Butler, J.E., Satam M, Ekstrand J., *Fluoride: an adjuvant for mucosal and systemic immunity*. *Immunol Lett*, 1990. **26**(3): p. 217-220.
95. Eichler, H.G., Lenz K, Fuhrmann M, Hrubby K., *Accidental ingestion of NaF tablets by children*. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1982. **20**: p. 334-338.
96. Tang, Q.Q., Du J, Ma HH, Jiang SJ, Zhou XJ., *Fluoride and children's intelligence: a meta-analysis*. *Biol Trace Elem Res*, 2008. **126**(1-3): p. 115-20.
97. Freni SC., *Exposure to High Fluoride Concentrations in Drinking Water is Associated With Decreased Birth Rates*. *J Toxicol Environ Health*, 1994. **42**: p. 109-121.
98. Al-Hiyassat, A.S., Elbetieha AM, Darmani H., *Reproductive Toxic Effects of Ingestion of Sodium Fluoride in Female Rats*. *Fluoride*, 2000. **33**: p. 79-84.
99. Guney, M., Oral B, Take G, Giray SG, Mungan T., *Effect of fluoride intoxication on endometrial apoptosis and lipid peroxidation in rats: role of vitamins E and C*. *Toxicology*, 2007. **231**(2-3): p. 215-23.
100. Morgan, J.P., Emy RE, Allen PD, Grosman WG., *Abnormal intracellular calcium handling. A major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium*. *Circulation Research*, 1980. **81** (suppl. III): p. 21-23.
101. Strubelt, O., Iven H, Younes M., *The pathophysiological profile of the acute cardiovascular toxicity of sodium fluoride*. *Toxicology*, 1982. **24**(3-4): p. 313-23.
102. Çenesiz, S., Özcan A, Kaya N, Baysu N, Karabulut AB, *Chronic effects of fluoride in tuj sheep on serum levels of total protein, albumin, uric acid, and nitric oxide and activities of lactate dehydrogenase and leucine aminopeptidase*. *Fluoride*, 2005. **38**(1): p. 52-56.
103. Wang, F.Y., Zhang DX, Wang RM., *Toxic effects of fluoride on beating myocardial cells cultured in vitro*. *Fluoride*, 1998. **31**(1): p. 26-32.
104. Rzeuski, R., Chlubek D, Machoy Z., *Interactions between fluoride and biological free radical reactions*. *Fluoride*, 1998. **31**(1): p. 43-45.

105. Cummings, C.C., McIvor ME., *Fluoride-induced hyperkalemia: The role of Ca²⁺-dependent K⁺ channels*. Am J Emerg Med 1988. **6**(1): p. 1-3.
106. Şireli, M., Bülbül A., *The Effect of Acute Fluoride Poisoning on Nitric Oxide and Methemoglobin Formation in the Guinea pig*. Turk J Vet Anim Sci, 2004. **28**: p. 591–595.
107. Sharma, A., Chinoy NJ., *Role of free radicals in fluoride induced toxicity in liver and kidney of mice and its reversal*. Fluoride, 1998. **31**: p. 27–29.
108. Shivarajashankara, Y.M., Shivashankara AR, Hanumanth RS, Gopalakrishna BP., *Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosis*. Fluoride, 2001. **34**: p. 103–107.
109. Akdoğan, M., Bilgili A, Karaöz E, Gökçimen A, Yarsan E, Eraslan G., *İçme suyu ile belirli dozlarda flor verilen tavşanların karaciğer dokusundaki yapısal ve biyokimyasal değişiklikler*. F Ü Sağlık Bil Dergisi, 2002. **16**(1): p. 41-46.
110. Donmez, N., Cinar A., *Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in sheep*. Biol Trace Elem Res, 2003. **92**(2): p. 115-122.
111. Takamori, T., Miyanaga S, Kawahara H, Okushi D, Hirao M, Wakatsuki H., *Electrocardiographic studies of the inhabitants in high fluoride districts*. Tokushima J Experimental Medicine, 1956. **3**: p. 50–53.
112. Xu, R., Xu R., *Electrocardiogram analysis of patients with skeletal fluorosis*. Fluoride, 1997. **30**(1): p. 16–18.
113. Zhiliang, Y., Yihua L, Liansheng Z, Zhengping Z., *Industrial fluoride pollution in the metallurgical industry in China*. Fluoride, 1987. **20**(3): p. 118-125.
114. Takamori, T. *The heart changes of growing albino rats fed on varied contents of fluorine* In: Gordonoff T, editor. *The toxicology of fluorine symposium*. 1962 Oct 15-17.
115. Leone, N.C., Geever EF, Moran NC., *Acute and subacute toxicity studies of sodium fluoride in animals*. Public Health Rep, 1956. **71**(5): p. 459-467.
116. Müller, W., Block KD., *Acute poisoning with hydrosilicofluoric acid*. Med Klin, 1958. **53**: p. 502-503.
117. Freeman, J.V., Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF., *Autonomic Nervous System Interaction with the Cardiovascular System During Exercise*. Prog Cardiovas Dis, 2006. **48**: p. 342-62.
118. Spodick, D.H., Raju P, Bishop RL, Rifkin RD., *Operational definition of normal sinus heart rate*. Am J Cardiol, 1992. **69**: p. 1245-6.
119. Levine, H.J., *Rest heart rate and life expectancy*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(4): p. 1104-6.
120. Reunanen, A., Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A., *Heart rate and mortality*. J Intern Med, 2000. **247**(2): p. 231-9.
121. Okamura, T., Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P et al, *Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population*. Am Heart J, 2004. **147**(6): p. 1024-32.
122. Hull, S.S.J., Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ., *Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia*. Circulation, 1994. **89**: p. 548-52.
123. Londeree, B.E., Moeschberger ML., *Influence of age and other factors on maximal heart rate*. J Card Rehabil, 1984. **4**: p. 44-9.

124. Gordon, D.J., Leon AS, Ekelund LG, Sopko G, Probstfield JL, Rubenstein C et al., *Smoking, physical activity and other predictors of endurance and heart rate response to exercise in asymptomatic hypercholesterolemic men.* Am J Epidemiol, 1987. **125**: p. 587-99.
125. Lauer, M.S., Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH., *Impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality.* JAMA, 1999. **281**: p. 524-9.
126. Lauer, M., Froelicher ES, Williams M, Kligfield P., *Exercise testing in asymptomatic adults: A statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention.* Circulation, 2005. **112**: p. 771-6.
127. Imai, K., Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H et al., *Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 1994. **24**: p. 1529-35.
128. Youn, H.J., Park CS, Moon KW, Oh YS, Chung WS, Kim JH et al, *Relation between Duke treadmill score and coronary flow reserve using transesophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina.* Int J Cardiol, 2005. **98**(3): p. 403-8.
129. Jagathesan, R., Kaufmann PA, Rosen SD, Rimoldi OE, Turkeimer F, Foale R et al, *Assessment of the long-term reproducibility of baseline and dobutamine-induced myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease.* J Nucl Med, 2005. **46**(2): p. 212-9.
130. Shetler, K., Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M et al, *Heart rate recovery: validation and methodologic issues.* J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(7): p. 1980-7.
131. Lipinski, M.J., Vetrovec, GW, Froelicher VF., *Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men.* Am J Cardiol, 2004. **93**(4): p. 445-9.
132. Vivekananthan, D.P., Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS., *Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 831-8.
133. Wang, Y., Yuming Y, Gilula LA, Wilson AJ., *Endemic fluorosis of the skeleton: radiographic features in 127 patients.* Am J Roentgenol, 1994. **162**(1): p. 93-98.
134. Czarnowski, W., Krechniak J., *Urinary fluoride of schoolchildren in Gdansk.* Fluoride, 2002. **35**(4): p. 239-243.
135. Zohouri, F.V., Swinbank CM, Maguire A, Moynihan PJ., *Is the fluoride/creatinine ratio of a spot urine sample indicative of 24-h urinary fluoride?* Community Dent Oral Epidemiol, 2006. **34**(2): p. 130.
136. Senen, K., Turhan H, Erbay AR, Basar N, Yasar AS, Sahin O et al, *P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy.* Eur J Heart Fail, 2004. **6**(5): p. 567-9.
137. Bazett, J.C., *An analysis of time relations of electrocardiograms.* Heart, 1920. **7**: p. 353-367.

138. Douglas, P.S., Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR et al, *ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians.* J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(9): p. 1126-66.
139. Khandare, A.L., Kumar PU, Shankar NH, Kalyanasundaram S, Rao GS., *Effect of calcium deficiency induced by F intoxication on lipid metabolism in rabbits.* Research report Fluoride, 2007. **40**(3): p. 184–189.
140. Iacono, J.M., *Effect of varying the dietary level of calcium on plasma and tissue lipids of rabbits.* J Nutr, 1974. **10**: p. 1165-1171.
141. Dousset, J.S., Rioufol C, Feliste R, Levy P, Bourbon P., *Effect of inhaled hydrofluoric acid (HF) on lipid metabolism in guinea pig.* Fundam Appl Toxicol, 1984. **4**: p. 618-623.
142. Kiliçalp, D., Çınar A, Belge F., *Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in dogs.* Fluoride, 2004. **37**(2): p. 96–101.
143. Varol, E., Icli A, Aksoy F, Bas HA, Sutcu R, Ersoy IH et al, *Evaluation of total oxidative status and total antioxidant capacity in patients with endemic fluorosis.* Toxicol Ind Health, Dec 8, 2011.
144. Warner, H.R., Russell RO Jr., *Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog.* Circ Res, 1969. **24**(4): p. 567-73.
145. Ören, H., Aytemir K., *Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery): Klinik Kullanım ve Yöntemler.* Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi, 2008. **6**(3): p. 141-150.
146. Cole, C.R., Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS., *Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality.* N Engl J Med, 1999. **341**(18): p. 1351-7.
147. Cole, C.R., Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS., *Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort.* Ann Intern Med, 2000. **132**(7): p. 552-5.
148. Curtis, B.M., O'Keefe JH Jr, *Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight.* Mayo Clin Proc, 2002. **77**(1): p. 45-54.