

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

175442

Doğum Öncesi ve Sonrası Dönemlerde
Verilen Fluorürün Yavru
Sıçanların Dişlerine Geçişinin
Saptanması

DOKTORA TEZİ
PEDODONTİ (DİŞ) PROGRAMI

Dr. HALİL KAYALIBAY

ANKARA, 1984

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doğum Öncesi ve Sonrası Dönemlerde
Verilen Fluorürün Yavru
Sıçanların Dişlerine Geçişinin
Saptanması

DOKTORA TEZİ
PEDODONTİ (DİŞ) PROGRAMI

Dr. HALİL KAYALIBAY

Rehber Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Engin Usmen

ANKARA, 1984

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ	1 - 3
2. GENEL BİLGİLER	4 - 11
3. MATERYAL VE METOT	12 - 22
4. BULGULAR	23 - 33
5. TARTIŞMA	34 - 42
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	44
8. KAYNAKLAR	45 - 54

GİRİŞ

Diş sağlığı kişinin genel sağlığının önemli bir kısmı olarak düşünülür. Normal ve sağlam dişler ve dişleri saran dokular, vücudun büyümesinde, gelişmesinde ve sağlığın korunmasında önemli rol oynarlar. İyi gelişmemiş, çürük ve kayıp dişler, kişinin yeteri kadar yiyecek tüketmesini engellemek suretiyle yetersiz beslenmesine ve dolayısıyla hastalıklara karşı direncinin azalmasına sebep olur.

Diş çürüğü, Dişhekimliğinin en önemli hastalıklarındandır. Bugünkü sağlık hizmeti anlayışında, hastalığın tedavisinden çok hastalıktan korunma görüşü hakimdir. Diş çürüğünün koruyucu önlemlerinden biride yetersiz fluorür içeren suların fluorürlenmesidir.

Suların fluorürlenmediği veya doğal olarak az fluorür içeren suların içildiği bölgelerde, ilave fluorür kullanılmasıyla, çürük oranlarında düşmeler gözlenmiştir. ^{1,2,3,4}. Gerek epidemiyolojik, gerekse laboratuvar ve klinik çalışmalar bu elementin, tek başına, diş çürüklerinin azalmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir ⁵. Bunun yanında, sulardaki fazla fluorürün diş sağlığını olumsuz etkilediği de bilinmektedir.

Eager 1901'de Napoli'den gelen İtalyan göçmenlerin dişlerinde yaptığı inceleme sonucunda gözlediği renklemenin, volkanik dumanlardan veya yeraltı kaynaklarının içme sularına karışmasından ileri geldiğini bildirmiştir ⁵.

Yine 1901 yılında Mc.Kay, Colorado Springs'de, halkın bir çoğunda kahverengi lekeli dişlerin bulunduğunu gözleyerek, bu konuda o yöredeki dişhekimlerinin bilgilerinin de kısıtlı olduğunu belirtmiştir. 1909'da Black'de konu ile ilgilenerek araştırmaları Mc.Kay ile beraber sürdürmüşlerdir⁵.

Black ve Mc.Kay 1916 yılında, benekli minenin (mottled enamel), primer etyolojik özelliğinin gelişimsel olduğunu görerek, bu durumdan, suda bulunan, yada eksik olan bir maddenin sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir⁵.

Mc.Collum 1920 yılında, ideal diyet hazırlanması konusunda çalışmalar yaparken, sıçanların vücutlarının bileşimini öğrenmek istemiş ve bu amaçla yaptığı araştırmalarda, fluorürün sıçan dişlerindeki varlığını ortaya çıkarmıştır. Bundan sonra deney hayvanları için hazırladığı diyetlere Sodyum fluorür (NaF) de ilave etmeye başlamıştır. Bu diyetle beslenen yavrular erişkin hale geldiklerinde yaptığı incelemede, bu hayvanların dişlerinde kahverengi lekeler ve benekler gözlemiştir⁶.

Benekli mine problemi 1930 yılında M.C. Smith ve H.V. Smith tarafından ele alınmıştır. Bu araştırmacılar etken olarak çevresel faktörleri göstermişlerdir. Bu konuda yaptıkları literatür taramasında da Mc. Collum'un yaptığı araştırma dikkatlerini çekmiştir. Bu problemin görüldüğü bölgede kullanılan içme suyunda yaptıkları analizlerde, suyun 3.8-7.1 ppm (parts per million : milyonda bir)fluorür içerdiğini saptamışlardır⁶.

Daha sonra Dean'in gerçekleştirdiği epidemiyolojik çalışmalarda, 1 ppm ve daha fazla fluorür kapsayan suları içen kişilerde lekelenme yada beneklenme gözlenmemesine rağmen, sudaki fluorür oranı yükseldikçe bu problemlerle daha çok karşılaşılacaktır⁶.

Memleketimizde , Ata⁷'nin Isparta'da yaptığı araştırmada fluorosis'li dişlerde çürük sıklığının az olduğu sonucuna varılmıştır. 1975 yılında Usmen⁸,

Isparta ilinin merkez, İlçe ve köylerinde 607 kişi üzerinde fluorosis derecesi ve diş çürüklerini incelemiş ve sonuçta fluorosisli dişlerde çürük insidansının azaldığını bildirmiştir.

Fluorürlerden diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla yararlanma fikri, işte bu gözlemler sonucu doğmuştur⁹. Bundan sonra yapılan ve şu anda devam eden araştırmalar, fluorürlerden en yüksek düzeyde fayda sağlamak için uygulama şekli ve zamanlarını tespiti yönelik olmuştur.

Bu araştırmamız, doğum öncesi ve sonrası dönemlerde verilen fluorürün yavru sıçanların dişlerine hangi oranda geçtiklerini saptayarak, sistemik olarak kullanılan fluorürlerden en fazla yararlanılabilecek dönemler konusuna açıklık getirmek amacıyla plânlanıp yürütülmüştür.

GENEL BİLGİLER

Fluor, Halojenler olarak adlandırılan, içinde ; Klor (Cl), Brom (Br) İyot (I) ve Astatin (At)'inde bulunduğu, Periyodik Cetvelin VII B grubuna ait bir elementdir. Fluor, Klor, Brom ve İyot elementleri reaksiyon gücü fazla ve doğada daima bileşik halinde bulunan elementlerdir. Herbir halojen ayrı bir molekül olarak, katı, sıvı ve gaz formlarında bulunur. Fakat elementlerin uçuculuğu atom numarası artışıyla azalır¹⁰. En aktif halojen ve bu yüzden en aktif ametal olan fluor doğa da moleküler (F₂) olarak bulunmaz. Bileşikler yapmış olarak bulunur. Bileşiklerden en sık rastlanılanları; Fluorspar (CaF₂), Kriyolit (Na₃ AlF₆) ve Fluoropatit (Ca₁₀ (PO₄)₆F₂)'tir¹¹.

Suların büyük bir kısmı tabii olarak eser miktarlarda fluorür içerirler. Bunun kökeni suların temas ettiği topraktaki mineral durumundaki fluorürlerdir. Süt, sebzeler ve birçok gıdalarda 0.5 ppm oranında fluorür bulunur. Ancak bu gıdalardan günlük alınan fluorür 1 mg.'ı geçmez. Gıdalarımız içerisinde en fazla fluorür içeren balıktır. Balığın etinde 1ppm dolayında olan fluorür, balığın derisinde 8 ppm, kemiğinde 700 ppm gibi çok büyük miktarlarda bulunur. Kuru çay yaprağında da 100-300 ppm dolayında fluorür vardır¹². Fluorürün vücuda girişi, iklim şartları, yeme ve içmeye ilişkin adet ve gelenekler, gıdaların cinsi ve içme sularındaki fluorür konsantrasyonuna göre, ülkeden ülkeye ve kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir¹³.

FLUORÜR METABOLİZMASI

Ağız yoluyla alınan fluorür hızla mideden ve ince barsağın üst kısmından emilir. Fluorür, en fazla Sodyum Fluorür (NaF) tableti olarak ve boş mideye, alındığında emilmektedir.¹⁴ Ağızdan alınan fluorürün yaklaşık % 10'u dışkıyla atılır. Atılan bu kısım emilmeyen fluorürlerden ileri gelir. Eğer fluorür kalsiyum (Ca)iyonunca zengin bir diyetle alınmışsa, fluor kalsiyum ile kalsiyum fluorür ve fluoroapatit gibi çözünürlüğü çok düşük bileşikler yapar. Bu bileşikler barsaklardan emilemezler ve dolayısıyla dışkıda atılan fluorür miktarı daha da artar.¹⁵

~~Plazma'da fluorür konsantrasyonu 0.1 ppm gibi düşük bir değerdedir.~~ Plazma'da fluorür'ün % 10-20 kadarının serbest iyon halinde olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Geri kalan miktarının bir protein ile bağlı olabileceği tartışılmaktadır. Tükürükte ve sütteki fluorür miktarı da plazmadaki düzeydedir ve ağızdan alınan fluorür ile, bu değerlerde hemen hiç değişme olmaz. Bunun nedeni, fluor iyonunun kemik tarafından iyon değiştirme mekanizması ile alınması ve böbreklerin fluorür'ü hızla atmasıdır. Gençlerde kemik tarafından tutulma olayı ağır basar. Yaşlılıkta, kemikteki fluorür konsantrasyonu daha fazladır, 50 yaşın üstünde alınan fluorürün büyük bir kısmı idrar ile atılır.¹⁷

FLUORÜRÜN DIŞ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Bu etkileri 3 kısımda inceleyebiliriz :

1. Fluorürün dişin morfolojisine olan etkisi,
2. Fluorürün mineye olan etkisi,
3. Fluorürün diş plağı ve enzimler üzerindeki etkisi.

FLUORÜRÜN DIŞIN MORFOLOJİSİNE OLAN ETKİSİ

Fluorürlerin dişlerin formasyon dönemlerinde uygulanmaları halinde, diş boyut ve şekillerinde değişikliklere neden olabildikleri çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir^{3,18,19}. Bu dönemde fluorür verilmesiyle, mine ve dentin'in daha ince, fissürlerin daha geniş ve yüzeysel, dişlerin daha küçük olabildikleri bildirilmiştir^{18,20}.

FLUORÜRLERİN MİNEYE OLAN ETKİLERİ

~~Fluorürün diş minesi üzerindeki etkileri arasında en çok tartışılan konu, fluorürün diş minesinin çözünürlüğünü azaltmasıdır^{21,22,23,24,25}.~~

Bu konuyu daha iyi anlayabilmek için minenin kristal yapısını ve fluorürün bazı özelliklerini ortaya koymak gerekir:

Önceleri kalsiyumfosfatmonohidrat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{HO}$) ve kalsiyum karbonat (CaCO_3)'ın basit bir karışımı olarak düşünülen mineralize dokuların inorganik yapısının, kalsiyum ve fosfat iyonlarının özel bir kristal şekli olan apatit'ten oluştuğu bugün için bilinmektedir. Bu yapının aydınlatılmasında X ışınları saçılması yöntemi çok önemli bir rol oynamıştır²⁶. Apatit yapısı kimyasal olarak $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$ şeklinde formüle edilebilir. Biyolojik olarak en fazla bulunan apatit ise hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)'tir.

İyon yarıçapının hidroksile çok yakın oluşu ve hidroksil iyonu gibi hidrasyon seviyesinin 5 olması nedeniyle fluor iyonu hidroksil ile yer değiştirip fluoroapatit oluşturabilmektedir¹². Apatit kristali içinde hidroksil, fluor ve bazı diğer iyonların tam yerleri rapor edilmiştir²⁷. Genel olarak kristal yapılarda boşlukların bulunduğu bilinmektedir. Ancak bu boşluklar molekülün kararlılığını azaltıp, aktifliğini arttıırırlar. Hidroksiapatit'te de benzer bir durum söz konusudur. Bu boşlukların fluor iyonu tarafından

doldurulmasıyla, kristal yapı hidroksilli yapıya oranla daha kararlı bir duruma dönüşmektedir. Bunun nedeni, fluor iyonu ile hem daha fazla sayıda, hemde daha kuvvetli hidrojen bağlarının oluşturulmasıdır. Sonuç olarak molekülün kimyasal dayanıklılığı artmakta, su ve asitte daha zor çözünen bir yapı oluşmaktadır. Molekülde boşlukların bulunduğu ve bu boşluklara fluor iyonunun yerleşebildiği nükleer manyetik rezonans bulguları ile de gösterilmiştir²⁷.

Diş minesinde fluor iyonu konsantrasyonu 3000 ppm'e eriştiğinde ki bu apatit'teki hidroksillerin % 10'unun fluor iyonu ile yer değiştirme- si demektir, fluorürün diş çürüklerini önleme etkisi en fazladır. Bu miktar mine'nin dış yüzeyindeki apatit kristallerini fluoroapatit'e çevirebilmek için yeterli olmaktadır¹⁷.

Fluorürlerin remineralizasyon olayında da görevleri olduğu bilinmektedir. Remineralizasyon, düşük oranda mineral kaybına uğramış olan diş minesinin tamiri olarak tarif edilebilir²⁸. Asitte yumuşamış olan diş minesinin Ca ve PO₄ iyonlarının bulunduğu ortamda fluor iyonu ile yeniden sertleştirilmesi remineralizasyon olayını açıklar²⁹. Ayrıca fluorür ile doymuş solusyonlarda, hidroksiapatit çökelme hızı da artmaktadır^{30,31}.

FLUORÜRÜN DİŞ PLAĞI VE ENZİMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Diş ağız içerisinde görüldükten yada sürme olayı tamamlandıktan sonra artık sistemik yolla uygulanacak fluorürün mine'ye etki etmesi beklenemez. Yapılan araştırmalar fluorürün bakteri enzimlerini inhibe ederek, asit oluşturma yeteneklerini ortadan kaldırdığını ve bu yolla çürükleri önlediğini göstermiştir¹⁷. Enzimin cinsine bağlı olarak, fluor iyonunun inhibisyon yapabilmesi için gerekli olan konsantrasyon 0.2-190 ppm arasında değişmektedir. Sulardaki optimal konsantrasyon olan 1 ppm ağız boşluğundaki bakteriyel meta-

bolizmayı durduracak yeterli konsantrasyonu sağlayamamaktadır. Diş plağı ise ortalama olarak 5-10 ppm arasında fluor iyonu içermekle beraber bu konsantrasyon 179 ppm'e kadar yükselebilmektedir. Bahsedilen bu konsantrasyonlar, serbest ve bileşik haldeki fluor iyonlarının tümünü ifade etmektedir. Total plak fluorürünün ancak % 2-5'i serbest iyon halindedir. ve ancak bu kısım bakterilere etki edebilmektedir¹⁷. Fluorürün çürük önleyici etkileri üzerinde yapılan çalışmalar, fluorürün plakta yoğun olarak bulunduğunu, ama bunun, plağı zararsız hale getiremediğini göstermektedir.

Plak oluşumunda, mine yüzeyine proteinlerin yapışması görüşü ağırlık kazanmaktadır. Mine yüzeyinde bulunan pozitif yüklü kalsiyumlar ve negatif yüklü fosfat grupları proteinlerle etkileşerek onları tutarlar. Proteinlerin karboksilik grupları kalsiyum ile, amino grupları ise fosfatlarla elektrostatik bağlar yaparak hidroksiapatit'e yapışırlar. Fluor iyonu bu bağlamayı kalsiyuma olan yüksek afinitesi dolayısıyla engeller ve böylece plak oluşumu güçleşir.

Özetlemek gerekirse fluorürler :

1. Dişin formasyonu sırasında uygulandıklarında, şekil ve boyut değişikliklerine neden olabilmeler,
2. Dişin kristal yapısı içine girerek, minenin çözünürlüğünü azaltmakta, remineralizasyon olayını desteklemektedirler,
3. Bakteri enzimlerini inhibe ederek, bakterilerin asit oluşturmalarını güçleştirmekte, ayrıca plak oluşumunu da bir ölçüde engellemektedirler.

Fluorürlerin saydığımız bu özellikleri, koruyucu dişhekimiğinde yaygın olarak kullanılmalarını sağlamıştır. Bugün fluorürler dişhekimiğinde aşağıdaki şekillerde kullanılmaktadırlar :

1. Sistemik fluorür kullanımı :

- a. İçme sularının fluorürlenmesi,
- b. Fluorür tabletleri,
- c. Fluorürlü tuz,
- d. Fluorürlü süt,

2. Topikal fluorür kullanımı :

- a. Fluorürlü jel,
- b. Fluorürlü gargaralar,
- c. Fluorürlü diş macunları,
- d. Fluorürlü solusyonlar,
- e. Fluorürlü cilalar.

Diş çürüklerinden korunmada en etkin yararın içme sularındaki fluorür düzeyini 1 ppm'e yükseltme ile sağlanacağı artık kesinlik kazanmıştır. Otuz ülkedeki yüzelli milyon insan içme suları fluorürlenmiş suyu ve bunun dışındaki bir kırk milyon da tabii olarak fluorürlü suları kullanmaktadır. İçme sularının fluorürlenmediği bölgelerdeki çocuklara, ilave fluorür verilmesi çürük önlemede oldukça etkin olmaktadır³. Bebeklikten, 12-15 yaşlarına kadar sürekli bir fluorür kullanımı ile diş çürüğü önlenmesinde başarılı olunabilmektedir³².

İçme sularının fluorürlenmediği bölgelerde yapılan araştırmalar, fluorürlerin doğum öncesi ve doğum sonrası dönemler boyunca sürekli kullanılmasının, sadece doğum sonrası dönemlerde kullanılmasına oranla süt dişleri üzerinde daha etkili olduğunu göstermektedir^{22,33,34}. Ancak bu bulgular bazı diğer araştırmacılar tarafından desteklenmemiştir^{35,36,37}.

Annelerin hamilelikleri sırasında kullandıkları fluorürün yavrunun dişlerinde sağlayacağı çürük önleyici etki ile ilgili fazla sayıda araştırma bulunmamasıyla birlikte³⁸, Glenn'e^{39,40} göre prenatal (doğum öncesi) dönemlerde

uygulanan fluorür ile diş çürüklerine karşı bağışıklık kazanılmaktadır.

FLUORÜRLERİN PLASENTADAN GEÇİŞİ

Buttner ve Muhler⁴¹ 1958'de, değişik miktarlarda ve içme suyu yoluyla olmak üzere 7 grup sıçana hamilelik ve süt verme dönemlerinde fluorür vermişler, daha sonra yavruların iskeletlerinde yaptıkları analizlerde, ancak 10 ppm ve daha yüksek konsantrasyonlardaki sular kullanıldığında yavrulara fluorürün geçebildiğini tespit etmişlerdir. Fluorürün süt ile geçebilmesi için konsantrasyonunun daha yüksek olması gerektiğini bildirmişlerdir.

Daha sonra Brzezinski ve arkadaşları⁴², çeşitli nedenlerle düşük yapmış kadınlardan elde ettikleri fetusların femur kemiklerindeki fluoriyonu miktarlarını incelemişlerdir.

Aynı konu ile ilgili olarak Maplesden ve arkadaşları⁴³, değişik zaman aralıklarında ve diyetlere Sodyum Fluorür(NaF), şeklinde ilave ederek besledikleri sıçan ve tavşanlarda plasentanın fluorüre olan geçirgenliğini ve fluorürün annenin sütü ile yavruya geçişini araştırmışlardır.

Aynı yıllarda Carlos ve arkadaşları³⁵, hamilelikleri süresince fluorürlü su içen annelerin çocuklarının süt dişlerindeki diş çürüğü miktarlarını incelemişlerdir.

Bundan sonra Gedalia ve arkadaşları⁴⁴, doğumdan hemen önce aldıkları plasentaya ait kan numunelerindeki fluorür miktarlarını tespit etmişlerdir.

Stookey ve arkadaşları⁴⁵, 1962'de embryonik büyüme ve gelişme dönemlerinde alınan fluorürün sıçan dişlerindeki çürük miktarlarına olan etkisini incelemişlerdir.

Feltman ve Kosel⁴⁶, tablet ve içme suyu yollarıyla fluörür alan hamile annelerin plasentalarındaki fluorür miktarlarını araştırmışlardır.

Bu konudaki çalışmalarını giderek dahada ilerleten Gedalia ve arkadaşları⁴⁷, 1964'de düşük ve yüksek miktardaki fluorür alımlarında anne'ye, plaseenta'ya ve göbek kordununa ait kan numunelerindeki fluorür miktarlarını incelemişlerdir.

~~Bu konu ile ilgili çalışmalara 1970 yılında başlayan Armstrong ve arkadaşları⁴⁸, hamile anneye ait arter ve ven ile, göbek kordonu arter ve veninden kan örnekleri alarak, fluorür miktarlarını araştırmışlardır.~~

Katz ve Stookey⁴⁹ 1973 yılında, fluorürlü su ile besledikleri hamile sıçanların yavrularını doğumdan hemen sonra öldürerek, vücutlarındaki total fluorür miktarlarını tespit etmişlerdir.

MATERYAL VE METOT

Bu araştırmamızda hamile sıçanlara ve bunlardan-doğan yavrulara belirli dönemlerde fluorürlü su verilerek, yavruların dişlerindeki fluorür miktarları tespit edilmiştir.

Çalışmamızın birinci kısmı, H.Ö.Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Birimi, Deney Hayvanları Yetiştirme ve Bakım Ünitesinde, Sprague-Dawley sıçanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Ortalama ağırlıkları 200 gr. olan 18 adet dişi Sprague-Dawley sıçanı gebe kaldıkları tespit edildikten sonra 9'u deney, 9'u kontrol olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. Deney ve kontrol grubu olarak ayrılan sıçanlarda kendi aralarında ; 1.grupta 3'er, diğerlerinde 2'şer hayvan olacak şekilde 4 grup'a ayrılarak (Tablo 1), teker teker metal kafeslere konuldular. Tüm deney süresince hayvanlar, Yem Sanayi, Ankara Yem Fabrikası tarafından hazırlanmış olan diyetle yiyebildikleri kadar (ad libitum) beslendiler.

GEBE HAYVANLAR	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV	TOPLAM
DENEY	3	2	2	2	9
KONTROL	3	2	2	2	9
TOPLAM	6	4	4	4	18

TABLO 1 : 18 Gebe annenin deney ve kontrol gruplarına dağılımı.

Deney grubu olarak ayrılan dişi sıçanların 66, kontrol grubundakilerin ise 70 tane olmak üzere toplam 136 yavruları oldu ve fluorür tayinleri bu hayvanların dişlerinde yapıldı.

GRUP I

Dişi sıçanlara gebeliklerinin birinci gününden itibaren ve gebeliğin sonuna kadar içme suyunda 25 ppm fluorür olacak şekilde su verilerek beslendiler. Bu sıçanların doğurdukları yavru sıçanlar 1. günde tartıldılar ve öldürüldüler. ~~Bu grubun kontrol'u olarak ayrılan diğer 3 dişi sıçan'a ise aynı süre zarfında distile su verildi ve yavruları yine 1. günde tartılıp, öldürüldüler.~~

GRUP II

Dişi sıçanlar gebeliklerinin 1. gününden itibaren ve doğum sonrası dönemleri boyunca, yavrular kendi kendilerine beslenecek duruma gelene, yani yavrular süttten kesilene kadar ortalama 50 gün 25 ppm fluorür içeren su verilerek beslendiler ve yavruların anne sütü dışında herhangi bir gıda almamalarına dikkat edildi. Bu dönemin sonunda yavrular tartılıp öldürüldüler. Grup II'nin kontrolu olarak seçilen diğer 2 hayvana ise aynı süre zarfında distile su verildi ve yavruları bu sürenin sonunda tartılıp öldürüldüler.

GRUP III

Bu gruptaki dişi sıçanlara, hamilelikleri süresince distile su verilerek diğerleri gibi beslendiler, laktasyon (emzirme) dönemlerinde ortalama 25 gün süreyle 25 ppm fluorür içeren su içtiler. Bu dönemin sonunda yavrular tartılıp öldürüldüler. Bu grubun kontrol'u olarak ayrılan diğer 2 sıçana ise tüm deney süresince distile su verildi ve yavruları deney sonunda tartılıp öldürüldüler.

GRUP IV

Hamilelik ve emzirme dönemlerinde distile su içmiş olan sıçanların yavrularına, laktasyon dönemlerinin sonundan, yani kendi kendilerine beslenebilecek duruma geldikten sonra ortalama 125 gün süreyle 25 ppm fluorür içeren su verilerek aynı şekilde beslendiler. Daha sonra bu hayvanlar tartılıp, öldürüldüler. Bu grubun kontrol'u olarak ayrılan diğer 2 dişi sıçan ve olan yavrularına tüm deney süresince distile su verildi ve deneyin sonunda yavrular tartılıp öldürüldüler. Tablo 2 deney sürecini göstermektedir.

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV
DENEY	Hamilelikte fluorürlü su	Hamilelik ve laktasyonda fluorürlü su	Hamilelikte distile, laktasyonda fluorürlü su	Sütten kesildikten sonra fluorürlü su
KONTROL	Hamilelikte distile su	Hamilelik ve laktasyonda distile su	Hamilelik ve laktasyonda distile su	Hamilelik, laktasyon ve sonrasında distile su

Tablo 2 : Deney ve kontrol gruplarının fluorür alımları.

Deney ve kontrol gruplarına ait tüm yavrular tüyleninceye kadar altlarındaki talaşın değiştirilmemesine, kafeslere eldivensiz ellenmemesine dikkat edildi. Çünkü değişen şartlar, yada anne sıçanların insan teniyle teması içgüdüsel olarak yavrularını yemeye itiyordu⁵⁰.

Deney ve kontrol grubuna ait tartılıp öldürülen yavruların maksiller ve mandibuler tüm diş germeleri dikkatlice çıkarıldılar (Resim 1), yumuşak

doku ve kriptalarından ayrılıp distile su ile yıkandıktan sonra, polietilen şişelerde saf alkol (absolute alcohol)'e konuldular. Fluorür analizlerinin yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda saklandılar 51,52.

FLUORÜR TAYINLERİ

Deney ve kontrol grubu olarak ayrılan dişi sıçanların toplam 136 adet yavruları oldu. Bunlardan 66'sı deney grubuna, 70'i ise kontrol grubuna ait idi. Çalışmamızın bu aşamasında, yavru sıçanların dişlerindeki fluorür tayinlerini H.Ü. Mühendislik Fakültesi, Jeoloji Mühendisliği, Kayac Kimyası Laboratuvarından faydalanarak gerçekleştirdik.

Orion Research firmasının model 94-09 spesifik florid elektrodu ve model 90-01 referans elektrodu (Resim 2), yine Orion Research 801-A digital iyonmetre (Resim 3), kullanılarak fluorür tayinleri gerçekleştirildi.

Fluorür tayinleri için önce, stok fluorürlerin, çözücü perklorik asitin ve tampon trisodyum sitrat'ın hazırlanması gerekiyordu;

STOK FLUORÜRÜN HAZIRLANMASI

Deneyin bu aşamasından itibaren solusyonların hazırlanmasında kullanılacak olan polietilen beherler ve şişeler ve diğer malzeme sıvı deterjan ile yıkandı, bir gece distile su içinde bırakıldı. Tridistile su ile çalkalandıktan sonra 70^olik etüvde saklandılar (Resim 4).

Önce 1 lt. 0.1 M Sodyum fluorür (NaF) çözeltisi hazırlandı, bunun için 4.2 gr. NaF tartılıp hacim tridistile su ile litreye tamamlandı. Bu 1900 ppm lik NaF çözeltisi olmaktadır. Bize ilerde gerekecek olan 100 ppm'lik çözelti için 52.63 ml , 10 ppm'lik çözelti için de 5.26 ml 1900 ppm'lik çözelti alınıp tridistile su ile 1 lt. ye tamamlandılar.

ÇÖZÜCÜ PERKLORİK ASİTİN HAZIRLANMASI

Yoğunluğu 1.67 olan % 70'lik perklorik asit (HClO_4)'ten 43 ml. alınıp, hacim tridistile su ile litreye tamamlanarak 1 lt 0.5 M çözelti elde edildi.

TAMPON TRISODYUM SİTRAT'IN HAZIRLANMASI

294 gr. trisodyumsitrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) tartılıp, tridistile su içinde toplam hacim 1 lt. olacak şekilde çözüldü, böylece litrede 1 M trisodyumsitrat elde edildi.

~~STANDARTLARIN HAZIRLANMASI~~

Çalışmamızın bu bölümünde 0.5 M perklorik asitten 100 ml ve trisodyumsitrat'tan 200 ml alınıp, 100 ml'lik polietilen beher (Nalgene) içinde hacim tridistile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Buna sıra ile daha önce hazırlanmış olan 1900, 100, 10 ppm'lik stok florür çözeltilerinden belirli miktarlarda ilaveler yaparak konsantrasyonları 0.01-20.0 ppm arasında değişen standartlar hazırlandı.

Her çalışmadan önce iyonmetre fişe takılıp, 1.5 saat ısınması için beklenildi. Kullanma kılavuzunda yazılı olan tüm kontroller yapıldıktan sonra, spesifik florid elektrodu ve referans elektrod, muhtemel statik elektriklenmeyi gidermek için her ölçümden önce sıvı deterjan ile silinip, tridistile su ile yıkandı ve kurutuldu. Daha sonra elektrodlar standart çözeltiler içine konup, digital gösterge stabil hale gelene kadar ortalama yarım saat beklendi. Bekleme sırasında alete 3 metreden fazla yaklaşılmaya dikkat edildi. Aksi halde statik elektrik nedeniyle aletin kararlılık süresi uzuyordu. 3-4 ölçümde bir aletin kontrol'ları tekrarlandı. Her standart için okunan potansiyel değerleri kaydedildi. Daha sonra yarı logaritmik grafik kâğıdı kullanılarak, dikey eksene potansiyel değerleri, yatay ek-

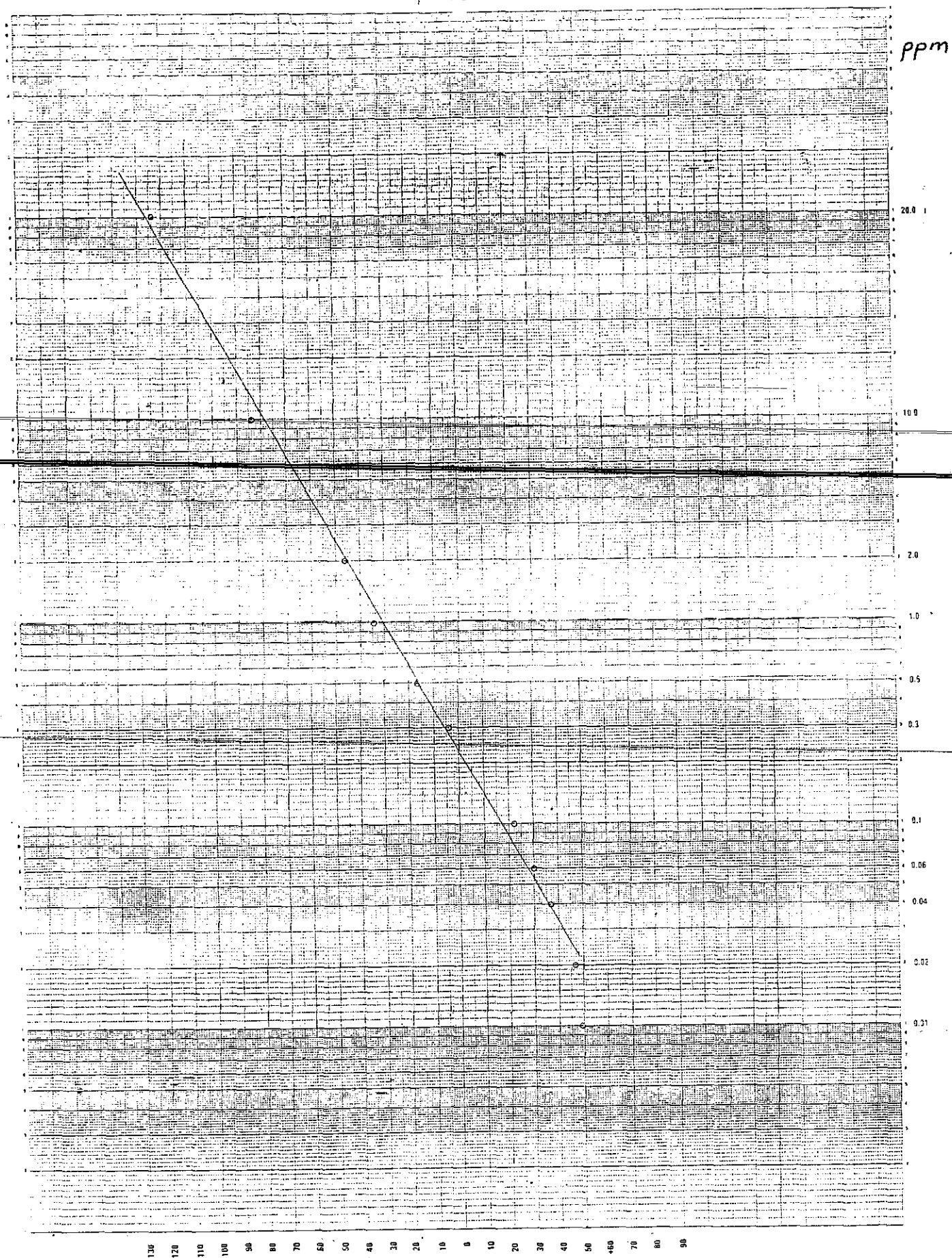
sene konsantrasyonlar gelecek şekilde kalibrasyon grafiği çizildi (Grafik 1).

DIŞLERİN FLUORÜR ANALİZİ İÇİN HAZIRLANMASI

Polietilen şişelerde, saf alkol içinde saklanan yayru sıçanların herbirine ait dişler, tridistile su ile ikişer defa yıkandılar. Daha sonra 100°C da 20-24 saat sabit ağırlığa erişinceye kadar kurutuldular⁵³. Kurutulan dişler desikatör (Resim 5) içinde saklandılar. Herbiri hayvan'a ait sabit ağırlığa erişen tüm dişler tartıldılar (Resim 6). Tartılan dişler 500°C da, kül fırınında (Resim 7) kül haline getirildiler⁵⁴. Bu safhadan

ra dişler tekrar tartılarak kül ağırlıkları tespit edildiler. Daha sonra, her hayvan'a ait total külden ortalama 20 mg. tartılarak 1 ml. 0.5 perklorik asit içinde ortalama yarım saat arada sırada çalkalınarak berrak bir çözelti elde edildi. 2 ml. 1 M trisodyumsitrat ve toplam hacımı 10 ml. ye tamamlamak için 7 ml. tridistile su ilave edildi. Fluorür ve referans elektrodları ile potansiyel değerleri tespit edildi. Bu safhada da standart çözeltilerin okunmasında yapıldığı gibi statik elektriklenmeyi önlemek için her ölçümden sonra elektrodlar sıvı deterjan ile silinip yıkandı ve iyonmetreye fazla yaklaşmamaya dikkat edildi. Aletin kararlı bir değer verebilmesi için her okuma için ortalama 20 dakika beklendi. Okunan potansiyel değerleri kaydedildi. Bu değerler daha önce hazırlanmış olan kalibrasyon grafiğinde dikey eksene yerleştirilip, yatay eksende konsantrasyon değerleri tespit edildi.

Veriler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile değerlendirildi⁵⁵.



mV

GRAFİK 1 : Kalibrasyon Grafiği



RESİM 1 : Yavru sıçanların dişlerinin çıkarılması



RESİM 2 : Fluorid ve referans elektrodları



RESİM 3 : Elektrodlar ve iyonmetre çalışırken



RESİM 4 : Etüv



RESİM 5 : Desikatör



RESİM 6 : Terazî



RESİM 7 : Kül Fırını

BULGULAR

Arastirmamizda elde edilen bulgular ; vucut ağırlığı, diş total kül ağırlığı, diş total fluor miktarı olmak üzere 3 bölümde toplanmıştır.

VÜCUT AĞIRLIĞI BULGULARI

GRUP I

Kontrol grubuna ait vucut ağırlık değeri ortalama 5.36 ± 0.05 gr. (4.9-5.7), deney grubuna ait vucut ağırlık değeri ortalama 5.41 ± 0.03 gr. (5.2-5.7), olarak bulunmuştur (Tablo 3). Deney ve kontrol gruplarında vucut ağırlığı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemsiz çıkmıştır. ($p > 0.05$).

GRUP II

Kontrol grubuna ait vucut ağırlığı değeri ortalama 26.48 ± 0.49 gr. (23.5-30.0), deney grubuna ait vucut ağırlığı değeri ise 28.19 ± 0.40 gr. (25.0-30.0), olarak bulunmuştur (Tablo 4). Annelerin hamilelikleri ve süt verme dönemlerinde içme suyu ile fluorür aldıkları deney grubu ile aynı süre zarfında distile su içmiş olan kontrol gruplarına ait yavruların vucut ağırlıkları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak deney grubunun lehine olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

GRUP III

Kontrol grubuna ait vücut ağırlığı değeri ortalama 28.59 ± 0.23 gr. (27.0-30.0) , deney grubuna ait vücut ağırlığı değeri ise ortalama 29.65 ± 0.33 gr. (28.0-31.0) olarak bulunmuştur (Tablo 5). Annelerin yalnızca süt verme döneminde içme suyu yolu ile fluorür aldıkları deney grubu ile aynı süre zarfında distile su içmiş olan kontrol gruplarına ait yavruların vücut ağırlıkları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak deney grubunun lehine olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

GRUP IV

Kontrol grubuna ait vücut ağırlığı değeri ortalama 163.13 ± 2.49 gr. (140.0-175.0), deney grubuna ait vücut ağırlığı değeri ise ortalama 165.38 ± 2.78 gr. (140.0-180.0), olarak bulunmuştur (Tablo 6). Deney ve kontrol gruplarında vücut ağırlığı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemsiz çıkmıştır ($P > 0.05$).

DIŞ TOTAL KÜL AĞIRLIĞI BULGULARI

GRUP I

Kontrol grubuna ait dış total kül ağırlığı değeri ortalama 0.00522 ± 0.00018 gr. (0.00490-0.00600), deney grubuna ait dış total kül ağırlığı değeri ortalama 0.00560 ± 0.00006 gr. (0.00540-0.00573), olarak bulunmuştur (Tablo 7). Deney ve kontrol gruplarında dış total kül ağırlığı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemsiz çıkmıştır. ($P > 0.05$).

GRUP II

Kontrol grubuna ait dış total kül ağırlığı değeri ortalama 0.06953 ± 0.00282 gr. (0.04912-0.08733), deney grubuna ait dış total kül ağırlığı değeri ortalama 0.07097 ± 0.00288 gr. (0.03346-0.08112) olarak bulunmuştur

(Tablo 8). Deney ve kontrol gruplarında diş total kül ağırlığı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemsiz çıkmıştır ($P > 0.05$).

GRUP III

Kontrol grubuna ait diş total kül ağırlığı değeri ortalama 0.07404 ± 0.00310 gr. (0.05146-0.10452), deney grubuna ait diş total kül miktarı ortalama 0.06933 ± 0.00270 gr. (0.05905-0.08974), olarak bulunmuştur (Tablo 9). Deney ve kontrol gruplarında diş total kül ağırlığı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemsiz çıkmıştır ($P > 0.05$).

GRUP IV

Kontrol grubuna ait diş total kül ağırlığı değeri ortalama 0.14204 ± 0.00528 gr. (0.11412-0.19511), deney grubuna ait diş total kül ağırlığı değeri ortalama 0.15498 ± 0.00645 gr. (0.10074-0.16958), olarak bulunmuştur (Tablo 10). Deney ve kontrol gruplarında diş total kül ağırlığı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemsiz çıkmıştır ($P > 0.05$).

DIş TOTAL FLUOR BULGULARI

GRUP I

Kontrol grubuna ait diş total fluor değeri ortalama 7.19 ± 0.6 ppm (5.56-9.0), deney grubuna ait diş total fluor değeri ortalama 17.20 ± 0.61 ppm (15.07-18.76) , olarak bulunmuştur (Tablo 11). Deney ve kontrol gruplarında diş total fluor miktarı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark oldukça önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

GRUP II

Kontrol grubuna ait diş total fluor değeri ortalama 33.24 ± 2.37 ppm (17.37-60.92), deney grubuna ait diş total fluor değeri ortalama 139.29 ± 8.74 ppm (80.81-232.13), olarak bulunmuştur. (Tablo 12), Deney ve kontrol gruplarında diş total fluor miktarı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark oldukça önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

GRUP III

Kontrol grubuna ait diş total fluor değeri ortalama 33.73 ± 1.34 ppm (22.94-42.1), deney grubuna ait diş total fluor miktarı ortalama 89.15 ± 3.41 ppm (68.0-110.0) olarak bulunmuştur (Tablo 13). Deney ve kontrol gruplarında diş total fluor miktarı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

GRUP IV

Kontrol grubuna ait diş total fluor değeri ortalama 67.15 ± 5.03 ppm (39.22-102.81), deney grubuna ait diş total fluor miktarı ortalama 906.88 ± 44.79 ppm (590.7-1131.6), olarak bulunmuştur (Tablo 14). Deney ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark çok önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

Deney ve kontrol gruplarına ait fluor değerleri Grafik 2 de gösterilmiştir.

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	22	5.36	0.23	0.05
DENEY	23	5.41	0.15	0.03
t DEĞERİ	0.85			
P	$P > 0.05$			

Tablo 3 : Grup I, Deney ve kontrol gruplarına ait vücut ağırlıkları (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	17	26.48	2.04	0.49
DENEY	16	28.19	1.61	0.40
t DEĞERİ	2.68			
P	$P < 0.05$			

TABLO 4 : GRUP II, Deney ve kontrol gruplarına ait vücut ağırlıkları (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	16	28.59	0.92	0.23
DENEY	10	29.65	1.03	0.33
t DEĞERİ	2.65			
P	P < 0.05			

TABLO 5 : GRUP III, Deney ve kontrol gruplarına ait vücut ağırlıkları (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	16	163.13	9.98	2.49
DENEY	16	165.38	11.12	2.78
t DEĞERİ	0.60			
P	P > 0.05			

TABLO 6 : GRUP IV- Deney ve kontrol gruplarına ait vücut ağırlıkları (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	6	0.00522	0.00044	0.00018
DENEY	6	0.00560	0.00014	0.00006
t DEĞERİ	1.98			
P	P > 0.05			

TABLO 7 : GRUP I, Deney ve kontrol gruplarına ait dış kül ağırlıkları değerleri (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	17	0.06953	0.01162	0.00282
DENEY	16	0.07097	0.01152	0.00288
t DEĞERİ	0.36			
P	P > 0.05			

TABLO 8 : GRUP II, Deney ve kontrol gruplarına ait dış kül ağırlıkları değerleri (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	16	0.07404	0.01241	0.00310
DENEY	10	0.06933	0.00853	0.00270
t DEĞERİ	1.15			
P	P > 0.05			

TABLO 9 : GRUP III, Deney ve kontrol gruplarına ait dış kül ağırlıkları değerleri (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	16	0.15498	0.02579	0.00645
DENEY	16	0.14204	0.02111	0.00528
t DEĞERİ	1.55			
P	P > 0 05			

TABLO 10 : GRUP IV- Deney ve kontrol gruplarına ait dış kül ağırlıkları değerleri (gr).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	6	7.19	1.48	0.60
DENEY	6	17.20	1.51	0.61
t DEĞERİ	11.58			
P	P < 0.05			

TABLO 11 : GRUP I, Deney ve kontrol gruplarına ait diş total fluor değerleri (ppm).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	17	33.24	9.80	2.37
DENEY	16	139.29	34.98	8.74
t DEĞERİ	11.70			
P	P < 0.05			

TABLO 12 : GRUP II, Deney ve kontrol gruplarına ait diş total fluor değerleri (ppm).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	16	33.73	5.36	1.34
DENEY	16	89.15	10.78	3.41
t DEĞERİ	15.12			
P	P < 0.05			

TABLO 13 : GRUP III, Deney ve kontrol gruplarına ait diş total fluor değerleri (ppm).

	DENEK SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	STANDART HATA
KONTROL	16	67.15	20.13	5.03
DENEY	16	906.88	179.19	44.79
t DEĞERİ	18.63			
P	P < 0.05			

TABLO 14 : GRUP IV, Deney ve kontrol gruplarına ait diş total fluor değerleri (ppm).

920

160

140

120

100

80

60

40

20

GRUP - I

II

III

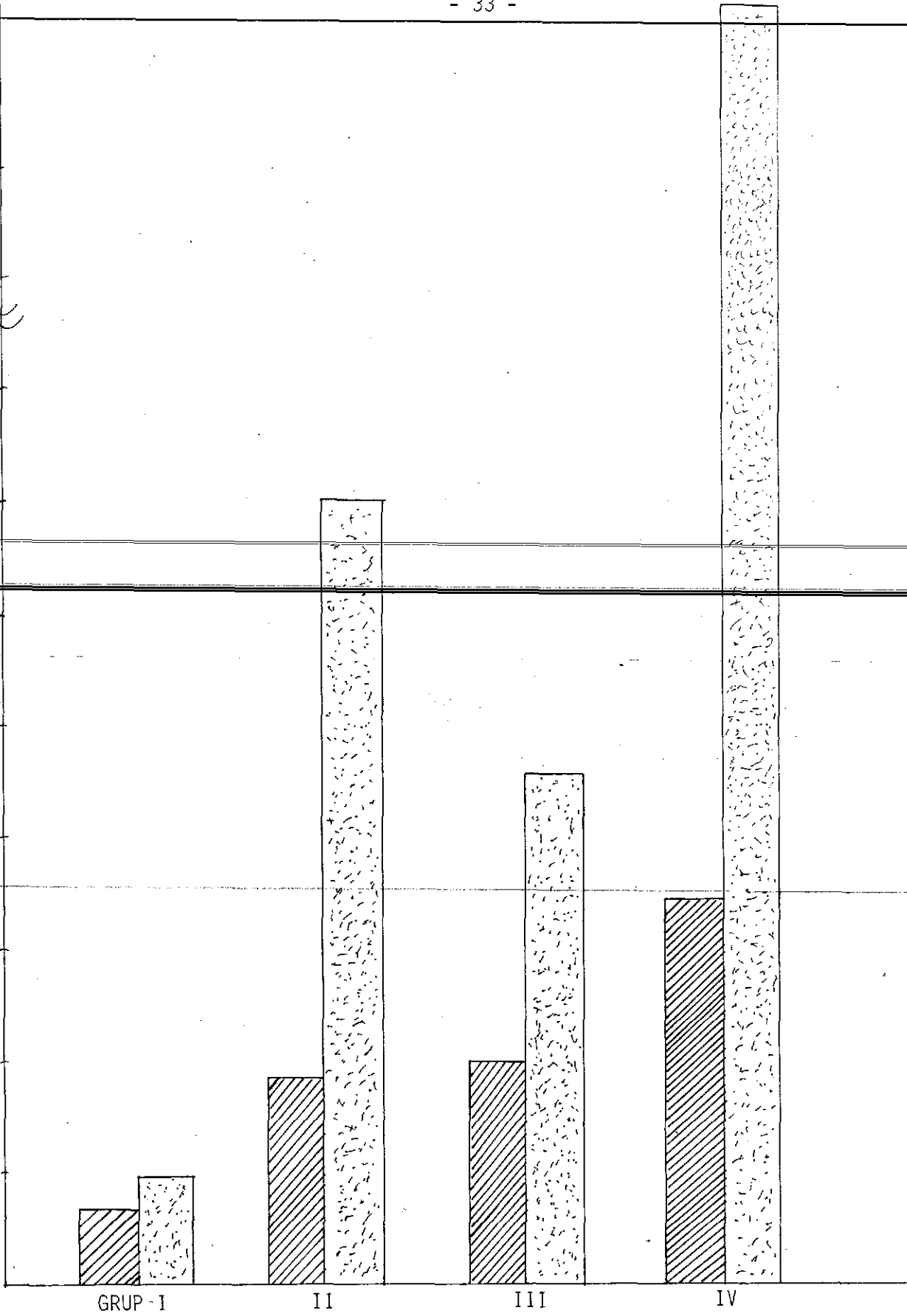
IV

GRAFİK 2: Deney ve kontrol gruplarına ait ortalama diş total fluor değerleri

KONTROL



DENEY



TARTIŞMA

Fluor, diş ve kemiğin normal bir komponentidir.Yapılan invivo ve invitro ~~çalışmalar, formasyon dönemlerindeki fluorür alımına bağlı olarak diş ve~~ ~~kemiğin sert dokularının, hidroksi ve fluoroapatit'in değişen oranlarındaki~~ bileşiminden meydana geldiğini göstermektedir. Mine'deki fluoroapatit'in oranı yükseldikçe, minenin çözünürlüğünün azaldığı, dolayısıyla diş çürüklerine daha dayanıklı olduğu da gösterilmiřtir⁹.

Optimal seviyede fluorürlü su içen çocukların dişlerindeki çürük oranındaki azalma pekçok araştırıcı tarafından gösterilmiştir^{22,56}. Fluorürlerin dişlerin gelişim ve kalsifikasyon dönemlerinde uygulandıklarında en fazla etkili olduklarına inanılmaktadır^{33,36,56}. Fakat yine de, fluorürlerden en fazla yararlanabilmek için uygulamanın diş formasyonunun hangi döneminde başlaması gerektiği üzerinde tam bir fikir birliği henüz yoktur³⁶.

Bazı istatistiklere göre çürük inhibisyonu, fluorürlerin yalnızca kalsifikasyon dönemlerindeki uygulamaları ile sağlanabilmektedir. Diğer bazı araştırmalar ise, fluorürlerin, diş kalsifikasyonunun son dönemlerinde, yani dişler indifa etmeden hemen önce uygulandıklarında en fazla etkili olduklarını göstermektedir³⁶.

Tüm bu birbiriyle çelişen bulgulardan dolayı, en fazla çürük önleyici etkiyi sağlayabilme amacıyla, fluorür uygulamasının başlaması gereken zaman

için, kesin bir yargıya varmak güç olmaktadır. Kalsifikasyonları hem prenatal ve hemde postnatal dönemlerde devam eden süt dişleri için bu sorun daha da önem kazanmaktadır, çünkü mevcut literatür, fluorürlerin plasentadan geçişleri ile ilgili çelişkili bilgiler içermektedir. Fluorürlerin optimal düzeyde kullanıldıklarında plasentayı yeterli miktarda geçerek, gelişen süt dişlerinde çürüğe karşı bir direnç oluşturdıkları kesin bir şekilde gösterilememiştir^{38,57}.

Süt dişlerinin kalsifikasyonlarının büyük bir kısmı doğum sonrası dönemlerde olmaktadır⁵⁸. Dolayısıyla, eğer diş mineralizasyonunun son safhalarında uygulanan fluorür diş çürüklerini önlemede yeterli ise, fluorürlerin plasentayı geçip geçmemeleri problemi önemini yitirecektir. Süt dişlerinin sağlığı açısından, annelerin hamileliklerinde fluorür alıp almamaları, işte bu problemin çözümüne bağlıdır.

Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalar; suları optimal seviyede fluorür içeren yörelerde yaşayan kişilerdeki longitudinal değerlendirmeler^{3,22,33,59} ve hayvan deneyleri olmak üzere, genel olarak iki şekilde bulunmaktadır. Bizim, araştırmamızda sıçanları kullanmamızın nedenleri, ülkemiz koşullarında, bulunma, üretilme, deney süresince yaşatılma kolaylıkları yanında, kemikleşme sırası geniş ölçüde insanlara uyması bakımlarından^{60,61}

Çeşitli dokulardaki fluor miktarlarının saptanması için bugüne kadar birçok yöntemler kullanılmıştır^{62,63,64,65,66}. Mine, dentin, kemik ve diğer kalsiyumfosfat bileşiklerindeki fluor miktarlarının tayini için kullanılan kolorimetrik yöntemler, fluorun bazı diğer maddelerle bileşik yapması nedeniyle çeşitli güçlükler içermektedir, yorucudur ve fazla miktarda numuneye ihtiyaç göstermektedirler³. Fluorür iyon elektrodu yöntemi ise

kolaylığı , fazla miktarda numuneye gerek olmaması, daha hassas sonuç vermesi nedenleriyle son yıllarda sık kullanılan bir yöntem haline almıştır. Tüm bu nedenlerden dolayı biz de fluorür tayinleri için bu yöntemi kullandık. İlk olarak Frant ve Ross⁶⁷ tarafından sunulan bu yöntem daha sonra pekçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır^{68,69,70,71,72,73}.

Fluorürlerin plasentadan geçişleri ve fetustaki birikimleri ile ilgili olarak, çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bunların bir kısmı, fluorürün prenatal uygulamalarından sonra, doğan yavruların vücutlarındaki total fluor miktarlarını saptamaya yönelik olmuştur^{41,43,49}. Diğer bir kısım

~~araştırmacı ise aynı amaçla bu sefer yavruların iskelet ve diş dokularında biriken fluorür miktarlarını tayine çalışmışlardır^{42,44,45,46,74,75,76}. Bir başka grup ise, fluorürün plasental geçişini tespit için, plasentanın kendisinden, göbek kordonundan ve fetustan aldıkları kan numunelerinde fluorür tayini yapmışlardır^{44,46,47,48,77,78}.~~

Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde uygulanan fluorürün diğer dokulardan çok, dişlerdeki birikimi bizi ilgilendirdiğinden, biz sadece dişlerdeki fluor miktarlarını araştırdık.

Hamile annelerin, fluorürleri içme suyu ile aldıklarında, yavruların iskelet ve diş dokularındaki birikimin, diyetle almalarıyla olan birikimden fazla olduğu rapor edilmiştir^{41,45,79,80}. Biz de bu nedenle fluorürü anne sıçanlara içme suyu ile verdik. Ayrıca 25 ppm'in altındaki konsantrasyonlarda, sıçanlarda fluorürün plasentayı geçemediği bildirildiğinden^{41,45,49}, bizde içme suyundaki fluor konsantrasyonunu 25 ppm olarak ayarladık.

Araştırmamızda kullandığımız malzemelerin, cam materyallerin fluor ile olan kimyasal reaksiyonları nedeniyle plastik olmalarına özen gösterdik⁷⁰.

VÜCUT AĞIRLIĞI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Grup I de kontrol 5.36 ± 0.05 gr. ile deney 5.41 ± 0.03 gr. karşılaştırıldığında, ortalamalar arası fark önemsiz bulunmuştur. Aynı şekilde Grup IV de de kontrol 163.13 ± 2.49 gr. , deney 165.38 ± 2.78 karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur.

Grup II için ise; kontrol 26.48 ± 0.49 gr. , deney 28.19 ± 0.40 ve ortalamalar arası fark önemli bulunmuştur. Grup III'de de aynı şekilde deney grubunda 29.65 ± 0.33 gr., 28.59 ± 0.92 ve ortalamalar arası fark önemli bulunmuştur.

Ortalamalar arası farkın önemli çıktığı Grup II ve III'deki yavru sayıları, her iki grup içinde deney gruplarında daha azdır. Dolayısıyla deney gruplarındaki yavrular anne sütünden muhtemelen daha fazla yararlanmışlardır. Deney ve kontrol grupları arasındaki ağırlık farkının belirgin olmasının başlıca nedeni bu olabilir. Gedalia ve arkadaşlarının⁴⁴ yaptıkları bir araştırmada da benzer bir durum gözlenmektedir. Dolayısıyla vücut ağırlığının, alınan fluorür miktarı ile bir ilişkisi olmadığı söylenilebilir.

DIŞ KÜL AĞIRLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her 4 grup için de kontrol ve deney gruplarında ortalama kül ağırlıkları arasında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmemiştir.

Gedalia ve arkadaşlarının^{44,76} yaptıkları araştırmalarda da kalsifiye dokulara ait kül ağırlıklarının, alınan fluorür miktarı ile değişmediği gözlenmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz değerler bu araştırmacılarınkilerle paralellik göstermektedir.

DIŞ FLUORÜR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda fluorürün plasentadan geçişini saptamak için planladığımız Grup I'de kontrol grubuna ait dış total fluor değeri ortalama 7.19 ± 0.60 ppm , deney grubuna ait dış total fluor değeri ortalama 17.20 ± 0.61 ppm bulduk. Deney ve kontrol gruplarında ortalama dış total fluor miktarı için yapılan istatistiksel değerlendirmede ortalamalar arası fark oldukça önemli bulunmuştur. Bu sonuç fluorürün plasentadan geçtiğini bize göstermektedir.

Gardner,Smith,Hodge, Overton ve Feltman⁷⁷, sularında 1 ppm fluor bulunan yörelerde yaşayan hamile kadınların plasentalarında, fluorür içermeyen suları içen bölgelerdekilere oranla daha fazla fluorür tespit etmişlerdir. Ayrıca fluorürün yüksek konsantrasyonlarının fetus için toksik olabileceğini ve plasenta'nın bir bariyer görevi yaparak fetus'u koruduğunu bildirmişlerdir.

Feltman ve Kosel⁴⁶, plasenta'nın fluorür için bir depo ve aynı zamanda regülatör görevi yaptığını, fetus'a fazla miktarda geçişini önlemek için, fluorür'ü periferinde biriktirdiğini ve gerektiği kadarını fetus'a geçirdiğini belirtmişlerdir.

Buttner ve Muhler⁴¹, fluorürün sıçanların plasentalarından ancak yüksek konsantrasyonlarda geçebildiğini rapor etmişlerdir.

Aynı konu ile ilgili çalışmalar yapmış olan Maplesden ve arkadaşları⁴³; sıçan ve tavşanlar üzerinde yaptıkları araştırmalarında, plasentanın fluor iyonları için etkili bir bariyer olduğunu saptıyarak, bu etkinin fluor iyonlarının bileşik yaptığı elementlerin ve oluşan bileşiğin moleküler büyüklüğü ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir.

Fluor iyonlarının plasentadan geçişini incelemede F^{18} 'i kullanan Ericsson ve Malmnas⁷⁸ ; plasentanın yüksek dozlara karşı etkili bir bariyer oluşturmakla birlikte, düşük dozlarda fluor iyonlarını fetus'a geçirdiğini belirtmişlerdir.

Tüm bu araştırmalara göre ; fluor plasenta'dan geçmekte ancak bu geçişin fetus'a zararlı olacak seviyelere çıkmasını plasenta önlemektedir.

Bazı annelerin hamilelikleri sırasında süt içtiklerini, ayrıca bebeklerin dişlerinin gelişim dönemlerinde, sudan çok süt içtiklerini belirtten Light⁸¹, plasentadaki fluorür miktarının annenin içtiği sütteki fluorür miktarı ile de ilgisi olduğunu belirtmiştir. ~~Bebeklerin besin kaynaklarının esasını süt oluşturduğu için süt ile fluorür alımının önemli olduğunu vurgulamıştır.~~

Muhler ve Weddle⁸², yaptıkları araştırmada, fluorürün diyetle verilmesinin, su veya süt ile verilmesi ile karşılaştırıldığında daha az yararlı olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı araştırmada, fluorürün süt yerine içme suyu ile verilmesi halinde sıçanların iskelet dokularında daha fazla biriktiklerini bulmuşlardır.

Buttner ve Muhler'in⁴¹ gerçekleştirdikleri bir başka araştırma, sıçanlarda süt verme döneminde alınan fluorürün süt bezleri yolu ile yavruya geçebildiğini, ama bunun için annenin yüksek dozda fluorür alması gerektiğini ortaya çıkarmaktadır.

Daha sonra Bercovici ve arkadaşlarının⁸³ yaptığı bir araştırmada ; hamile annelere gerek doğum öncesi ve gerekse doğum sonrası dönemlerde sabit miktarda fluorür verilmiş ve annelerin sütlerindeki fluorürün konsant-

rasyonu belirli aralıklarla kontrol edilmiştir. Görülmüştür ki bu konsantrasyon sürekli sabit kalmaktadır, yani anne sütünün içindeki fluor iyonu konsantrasyonu annenin aldığı fluorür miktarına bağlı olarak sürekli sabit kalmaktadır.

Fluorürün süt ile olan ilişkisi üzerindeki çalışmalar sürerken, Tinanoff ve Mueller¹⁵, sütteki fluor iyonunun kalsiyum ile birleşip kalsiyum fluorür (CaF_2)'e dönüşebileceğini ve barsaklardan emilemeyeceğini belirtmişlerdir.

Driscoll ve arkadaşları⁸⁴ da, annenin sütündeki fluor konsantrasyonunu arttırmak için normalin üstünde fluorür almasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda planladığımız Grup II ve III'de fluorun anne sütü ile yavrularına ne oranda geçtiğini inceledik. Hamilelik ve laktasyon dönemlerinde fluorürlü su içmiş olan Grup II'de ; kontrol grubu dış total fluor değerini ortalama 33.24 ± 2.37 ppm , deney grubu dış total fluor değerini ise ortalama 139.29 ± 8.74 ppm olarak bulduk. Deney ve kontrol gruplarında dış total fluor miktarı için yapılan istatistiksel değerlendirmede, ortalamalar arası fark oldukça önemli bulunmuştur.

Grup II den farklı olarak sadece laktasyon dönemlerinde içme suyu ile fluorür verdiğimiz ve yavrularının dişlerindeki fluorür miktarlarına baktığımız Grup III de ise ; kontrol grubu dış total fluor değeri ortalama 33.73 ± 1.34 ppm, deney grubu dış total fluor değeri ortalama 89.15 ± 3.41 ppm bulunmuştur. Deney ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede, ortalamalar arası fark önemli bulunmuştur.

Hamilelik ve laktasyon dönemleri boyunca fluorürlü su içmiş olan Grup II ile sadece laktasyon dönemlerinde fluorürlü su içmiş olan grup III deki yavru sıçanların dişlerindeki total fluorür değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Sıçanların iskelet dokularında fluoru depo edebildikleri ve daha sonra bunu serbest hale geçirerek kullanabildikleri bildirilmiştir^{85,86}. Dolayısıyla Grup II deki dişi sıçanların hamilelik dönemlerinde aldıkları fluorürün bir kısmını depo ederek fetus'u koruduklarını, daha sonra ise bu fluorürü serbest hale geçirip süt ile yavrularına iletmış olabileceğini düşünebiliriz. Grup III de ise anne sıçanlar hamileliklerinde distile su içtiklerinden, böyle bir imkâna sahip olamamışlar ve dolayısıyla yavrularına daha az fluorür iletebilmişlerdir.

Doğum öncesi dönemde annelerinden plasenta yolu ile ve doğum sonrası emzirme dönemlerinde yine anne sütünden ilave fluorür almamış, fakat, süttен kesildikten sonra içme suları ile fluorür almış yavru sıçanların deney grubunu oluşturduğu Grup IV de kontrol grubu diş total fluor değeri ortalama 67.15 ± 5.03 ppm ve deney grubu diş total fluor değeri ortalama 906.88 ± 44.79 ppm bulunmuştur. Ortalamalar arası fark ise önemlidir. Grup IV deki deney grubu değerlerini diğer 4 grup ile karşılaştırdığımızda arada oldukça önemli sayılabilecek farklılıklar bulunduğu ve ortalamalar arası farkın hep-sinde de istatistiksel olarak önemli olduğunu görmekteyiz. Bu durum bize, fluorürün yavru sıçanların kendilerine direkt olarak verildiğinde, diş dokularında daha çok birikebildiğini göstermesi açısından önemlidir.

Zipkin ve Mc. Clure⁸⁶, sıçanların hızlı büyüme dönemlerinde kemik ve diş dokularında fluorürü daha fazla depo edebildiklerini göstermişlerdir. Grup IV den elde edilen sonuçlar da bunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, plasenta'nın fluorüre karşı geçirgen olduğunu, anne sütü yolu ile yavrulara fluorürün geçtiğini, ama yavruların kendilerine direkt olarak verildiğinde, dişlerdeki birikimin daha çok olduğunu söyleyebiliriz. Bu sonucumuzu bazı epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında desteklemektedir. Carlos ve arkadaşları³⁵, çalışmalarının sonucunda, yavruların dişlerindeki çürük insidansının, annelerinden plasenta yolu ile aldıkları fluorür ile değişmediğini bildirmişlerdir. Yine Horowitz ve arkadaşları³⁶, çocuk doğumdan sonra yeterli miktarda fluorür alırsa, doğum öncesi dönemlerde aldığı fluorürün ilave bir faydası olmadığını belirtmişlerdir.

SONUÇLAR

Araştırma bulgularına göre elde edilen sonuçlar şunlardır :

1. 4 grup'da da deney ve kontrol grupları arasında ortalama vücut ağırlığı değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Dolayısıyla alınan fluorürün vücut ağırlığına bir etkisi olmadığı söylenilebilir.
2. 4 grup'da da deney ve kontrol grupları arasında ortalama diş kül ağırlığı değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Alınan fluorür'ün yavruların sert dokularının kül miktarı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.
3. 4 grup'da da deney ve kontrol grupları arasında ortalama total diş fluorür miktarları arasındaki fark oldukça önemli bulunmuştur:
 - a. Grup I'deki sonuçlar, fluorürlerin plasentadan geçebildiğini,
 - b. Grup II, fluorürlerin hamilelik ve süt verme dönemleri boyunca uygulandıklarında yavruların dişlerinde daha çok biriktiklerini,
 - c. Grup III, fluorürlerin yalnızca anne sütü ile de yavrulara geçebildiğini ve dişlerde birikebildiğini,
 - d. Grup IV, fluorürlerin, yavruların kendilerine ve gelişim dönemleri boyunca verildiğinde dişlerde önemli miktarda biriktiğini göstermektedir.

Bu 4 grup arasında yapılan karşılaştırma, fluorürlerin en fazla yavruların kendilerine verildiğinde dişlerde biriktiğini göstermektedir. Bu grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki farkın oldukça büyük olduğunu gözlenmektedir. Dolayısıyla diş çürüklerinden korunma amacı ile uygulanacak fluorürün yavruların kendilerine direkt olarak verilmesini önerilebiliriz.

ÖZET

Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemlerde uygulanan fluorürün yavruların dişlerine hangi oranda geçtiğini tesbit ederek, fluorürün en uygun uygulama zamanı yada zamanlarına açıklık getirmek amacıyla düzenlenen çalışmada ; 4 grup halinde 9'u deney , 9'u kontrol olmak üzere 18 dişi sıçan kullanıldı. Bunlardan olan 136 yavru sıçanın dişlerindeki fluorür miktarları tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler fluorürlerin, yavruların kendilerine direkt olarak verildiklerinde, dişlerinde en fazla oranda biriktiklerini göstermiştir. Doğum öncesi dönemlerde uygulanan fluorürün plasenta yolu ile yavruya geçebildiği, ayrıca yavruların anne sütü ile de fluorür alabildikleri gösterilmiştir.

K A Y N A K L A R

1. Murray, J.J., Rugg-Gunn, A.J. : Chapter 45, Water Fluoridation update
"In" : Stewart, R.E., Barber, T.K., Troutman, K.C., Wei, S.H. : Pediatric
Dentistry, Scientific Foundations and Clinical Practice, St. Louis, C.V.
Mosby Co. pp: 717, 1982.
2. Wei, S.H.Y. : Chapter 47, Fluoride supplementation "In" : Stewart,
R.E. , Barber, T.K. , Troutman, K.C. , Wei, S.H. : Pediatric Dentistry,
Scientific Foundations and Clinical Practice, St. Louis, C.V. Mosby Co.,
pp: 737-745, 1982.
3. Aasenden, R. and Peebles, T.C. : Effects of Fluoride Supplementation
from Birth on Deciduous and Permanent Teeth, Archs Oral Biol. 19:321-326,
1974.
4. Soyman, M. : Fluorun Yalnız ve Eser Metallerle "Aluminyum ve Stronsiyum"
Beraber Uygulanması Sonucu Minenin Fluor Alımı ve Olayın Mine Çözülmesi-
ne Etkisi : Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Cilt : 5, s:1-2,50-
62, 1981
5. Lazzari, E.P. : Dental Biochemistry, 2nd. ed., Philadelphia, Lea and
Febiger, pp : 162, 1976.
6. Blayney , J.R. , and Hill, I.N. : Fluorine and Dental Health, J.Am.Dent.
Assoc. , 74: 233-243, 1967.

7. Ata, P. : Fluor ve Çürük Profilaksisinde Oynadığı Rol, İst. Üniv. Tıp.Fak.Mec., 1: 98-100,1955.
8. Usmen, E. : Isparta İl, İlçe ve Köylerinde Diş Fluorozisi, İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Cilt 10, sayı 4, 285-296 , 1976.
9. Filler, L.J. , : Fluoride as a Nutrient, Pediatrics : 49:456-459,1972.
10. Mahan, H.B. Üniversite Kimyası. çev. : Şenvar, C. Edgüer, E., C.II, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1972.
11. Wefel, S.J. : Chapter 51, Mechanisms of Action of Fluorides "In" Stewart, R.F., Barber, T.K., Troutman, K.C., Wei, S.H.: Pediatric Dentistry, Scientific Foundations and Clinical Practice, St.Louis, C.V. Mosby Co., pp: 722-779, 1982.
12. Balamir, A. Batırbaygil, Y. : Fluorürlerin Etki Mekanizmaları : Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Cilt 7, s: 2,117-124, 1983.
13. Demirhindi, O. "Aortadaki Flöür Birikmesinin Fizyolojik ve Hijyenik Cepheleri. : Tez. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Koruyucu Hekimlik ve Halk Sağlığı Kürsüsü , 1966.
14. Ekstrand, J., Alvan, G. , Boreus, L.O., Norlin, A.:Pharmacokinetics of Fluoride in Man After Single and Multiple Oral Doses, European Journal of Clinical Pharmacology, 12: 311-317, 1977:
15. Tinanoff, N.,Mueller, B. : Fluoride Content in Milk and Formula for Infants, J.Dent. Child., 45: 53-55, 1978.
16. Taves, D.R. : Evidence That There are Two Forms of Fluoride in Human Serum : Nature, 217: 1050, 1968.

17. Jenkins, G.N. : The Physiology and Biochemistry of The Mouth. 4th. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp: 466-500, 1978.
18. Kruger, B.J. : Ultrastructural Changes in Ameloblasts from Fluoride Treated Rats. , Archs Oral Biol, 13: 969, 1968.
19. Gray, H.S. : A Morphological Study of The Influence of Fluoride on Rat Molar Teeth, Archs Oral Biol, 18: 1451-1460, 1973,
20. Lovius, B.B.J., Goose, D.H.:The Effect of Fluoridation of Water on Tooth Morphology, Brit.Dent. J., 127 : 322-324, 1969.

21. Hayes, R.L.,Littleton, N.W., White, C.L. : Posteruptive Effects of Fluoridation on First Permenant Molars of Chidren in Grand Rapids, Michigan, Amer.j. Public Health, 47: 192-199, 1957.

22. Arnold, F.A. ,Likins, R.C.,Russell, A.L. :Poseruptive Effects of Fluoridation on First Permenant Molars of Chidren in Grand Rapids, Michigan, Amer. J. Public Health, 47: 192-199, 1957.

23. Buttner, W.,Muhler, J.C.,: Placenta and Salivary Gland Fluoride Transfer in the Rat, Proc.Soc. Exper.Biol and Med, 103:822-824,1960.

24. Cox, G.J.,Matuschak, M.C., Dixon, S.F.,Dods, M.L.,Walker, W.E. : Experimental Dental Caries, IV. Fluorine and Its Relation to Dental Caries, J.Dent.Res., 18: 481-490, 1939.

25. Deutche D.,Gedalia, I. :Fluoride Concentration in Human Fetal Enamel, Caries Res. 16: 428-432, 1982.

26. Kay, M.I., Young, R.A. Posner, A.S. : Crystal Structure of Hydroxyapatite, Nature, 204 : 1050-1052, 1964,

27. Young, R.A. : Implications of Substitutions and other Structural Details in Apatite, J. Dent. Res. 53 : 193-197, 1974.

28. Koulourides, T., Cueto, H., Pigman, W.: Rehardening of Softened Enamel Surfaces of Human teeth by Solutions of Calcium Phosphates, Nature 189: 226, 1961.
29. Koulourides, T., Feagin, F. Pigman, W. : Effect of Ph, Srength, and Cupric Ions on the Rehardening Rate Buffer-softened Human Enamel, Archs Oral Biol. 13:335-341, 1968.
30. Gray, H.S. : A Morphological Study of the Influence of Fluoride on Rat Molar Teeth, Archs Oral Biol, 18:1451-1460, 1973.
31. Grøn, P., Messer, A.C. : The Effect of Fluoride and Magnesium on the hydrolysis of Dicalcium Phosphate, J. Dent. Res. 43: 866-870, 1964.
32. Allmark, C., Green, H.P., Linney, A.D., Wills, D.J. : A Community Study of Fluoride Tablets for School Children in Portsmouth, Results After Six Years, Brit.Dent.J., 153: 426-430, 1982.
33. Blayney, J.R., Hill, I.N. : Evanston Dental Caries Study 24, Prenatal Fluorides-value of Waterborne Fluorides During Pregnancy. J.Am.Dent. Assoc. , 69: 291 - 294, 1964.
34. Tank, G., Storvick, C.A., : Caries Experience of Children One to Six Years Old in Two Oregon Communities (Corvallis and Albany). Effect of Fluoride on Caries Experience and Eruption of Teeth. J.Am.Dent.Assoc. 69 : 749-755, 1964.
35. Carlos, J.P., Gittlesohn, A.M., Hadden, W. : Caries in Deciduous Teeth in Relation to Maternal Ingestion of Fluoride, Pub.Health Rep., 77: 658-660, 1962.
36. Horowitz, H.S., Heifetz, S.B.: Effects of Prenatal Exposure To Fluoridation on Dental Caries, Pub. Health Rep. 82: 297-304, 1967.

37. Lemke, C.W., Doherty, J.M., Arre, M.C. : Controlled Fluoridation, The Dental Effects of Discontinuation in Antigo, Wisconsin, J.Am. Dent. Assoc. 80 : 782-786, 1970.
38. Dale, P.P. : Prenatal Fluorides, The Value of Fluoride During Pregnancy, J.Am. Dent. Assoc. 68: 530-533, 1964.
39. Glenn, F. : Immunity By a Fluoride Supplement During Pregnancy, J. Dent.Child. 44: 391-395, 1979.
40. Glenn, F.: Immunity Conveyed By Sodium-Fluoride Supplement During Pregnancy, J.Dent. Child, 46 : 17-20, 1979.

41. Buttner, G., Muhler, J.C. : Fluoride Placental Transfer In The Rat, J.Dent. Res., 37 : 326-329 1958.

42. Brzezinski, A., Bercovici, B., Gedalia, I.: Fluorine in The Human Fetus, Obst. and Gynec., 15: 329-331, 1960.
43. Maplesden, D.C., Motzok, I., Oliver, W.T., Branion, H.D.: Placental Transfer of Fluorine To The Fetus In Rats and Rabbits, J.Nutrition, 71: 70-76, 1960.

44. Gedalia, I., Brzezinski, A. Bercovici, B., Lazarov, E.: Placental Transfer of Fluorine In The Human Fetus, Proc.Soc. Exp.Biol.Med. 106: 147-149, 1961.
45. Stookey, G.K., Osborne, J., Muhler, J.C., : Effects of Pre and Postnatal Fluorides on Caries, Dental Progress, 2: 206-210, 1962.
46. Feltman, R., Kosel, G. : Prenatal Ingestion of Fluorides and Their Transfer To The Fetus, Science, 122:560-561, 1955.

47. Gedalia, I., Brzezinski, A., Zukerman, H., Mayersdorf, A.: Placental Transfer of Fluoride In The Human Fetus at Low and High F⁻ Intake, J.Dent. Res. 43:669-671, 1964.
48. Armstrong W.D., Singer, L., Makowski, E.L. : Placental Transfer of Fluoride and Calcium, Amer.J. Obst. Gynec. 107:432-434, 1970
49. Katz, S., Stookey, G.K.: Further Studies Concerning The Placental Transfer of Fluoride In The Rat. J. Dent. Res. 52: 98-111, 1973.
50. Güre, A. : Farelerde Yavru Yemeği Önleme Bakımından B₁₂ Vitamininin Etkisi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Ankara, 1971.

51.-..... Fluoride In Fetal Bones and Teeth, Nutrition Reviews, 22: 297-298, 1964.

52. Gedalia, I., Singer, L., Vogel, J.J., Armstrong, W.D. : Fetal and Neonatal Fluoride Uptake By Calcified Tissues of Rats, Israel Journal of Medical Sciences, 3: 726-730, 1967.

53. Derise, N.L., Ritchey, S.J., Furr, A.K.: Mineral Composition of Normal Human Enamel and Dentin and The Relation of Composition to Dental Caries : Macrominerals and Comparison of Methods of Analyses, J.Dent. Res. 53: 847-858, 1974.

54. Gedalia, I., Zukerman, H., Leventhal, H.: Fluoride Content of Teeth and Bones of Human fetuses, In Areas with About 1 ppm Fluoride In Drinking Water, J. Amer.Dent.Assoc., 71: 1121-1123, 1965.
55. Sümbüloğlu, K. : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Ankara, Matis Yayınları, 1978.
56. Ast, D.B., Smith, D.J., Wachs, B., Cantwell, K.T. : Newburgh-Kingston Caries-Fluorine Study. XIV. Combined Clinical and Roentgenographic Dental Findings After Ten Years of Fluoride Experience, J.Am. Dent. Assoc. , 52 : 314-325, 1956.

57. Schlesinger, E.R. : Dietary Fluorides and Caries Prevention, Amer. J. Pub. Health, 55: 1123-1129, 1965.
58. Kraus, B.S., Calcification of The Human Deciduous Teeth, J. Am Dent. Assoc., 59 : 1129-1136, 1959.
59. Kallis, D.G., Taylor, J.R., Davis, G.B., Bartlett, L.G., Fitzgerald, D.J., Grose, I.J., Newton, P.D. : Fluoride and Caries, Observations on the Effects of Prenatal and Postnatal Fluoride On Some Perth Pre-School Children, The Medical Journal of Australia, 2: 1037-1040, 1968.

60. Schour, I., Massler, M.: The Teeth (In) : Griffith, J.Q., Farris E.J.: The Rat In Laboratory Investigation, London, J.P. Lippincott Comp. 11 : 102-163, 1942.
61. Cohrs, P., Jaffe, R., : Ossifikationsvergaenge der Knochen, pathologie der Laboratoriumstiere, Band I, Berlin, Springer Verlag, 559-563, 1958.
62. Smith, F.A., Gardner, D.E. : A Comparison of The Thorium Nitrate Back-Titration and The Salt Acid Thorium Titration for The Determination of Fluoride, Atomic Energy Commission Unclassified Document, U.R. 36, 1948.
63. Kakabadse, G.J., Manohin, B., Bather, J.M., Weller, E.C., Woodbrigg, P.: Decomposition and The Determination of Fluorine in Biological Materials, Nature 229: 626-627, 1971.
64. Wharton, H.W. : Isolation and Determination of Microgram Amounts of Fluoride in Materials Containing Calcium and Orthophosphate, Analyt. Chem. 34 : 1296-1298, 1962.
65. Singer, L., Armstrong, W.D., : Determination of Fluoride in Blood Serum : Analyt. Chem. 31 : 106-109, 1959.

66. Johnson, C.A., Leonard, M.A. : A Specific Solvent-Extraction Method For The Determination of Trace Quantities of Fluoride, J.Pharm.Pharmacol, 13:164, 1961
67. Frant, M.S., Ross, J.W. : Electrode For Sensing Fluoride Ion Activity In Solution, Science 154 : 1553-1554, 1966.
68. Deutch, D., Zarini, S., : Determination of Subnanogram and Nanogram Amounts of Fluoride By Fluoride and Calomel Reference Electrodes Analyt.Chem. 52 : 1167-1168, 1980.
69. Payel, J., Kuebler, R., Wagner, H. : Microdetermination of Fluorine in Organic Compounds By Direct Measurement With a Fluoride Electrode ; Microchemical Journal 15: 192-198, 1970.
70. Mc.Cann, H.G. : Determination of Fluoride In Mineralized Tissues Using The Fluoride Ion Electrode, Archs Oral Biol 13: 457-477, 1968.
71. Singer, L., Armstrong, W.D. : Determination of Fluoride in Bone With The Fluoride Electrode, Analyt.Chem. 40 : 613-614, 1968.
72. Brudevold, F., Mc.Cann, H.G., Grøn, P. : An Enamel Biopsy Method For Determination of Fluoride in Human Teeth, Archs Oral Biol, 13:877-885, 1968.
73. Frant, M.S., Ross, J.W. : Use of a Total Ionic Strength Adjustment Buffer for Electrode Determination of Fluoride In Water Supplies, Analyt Chem. 40 : 1169-1171, 1968.
74. Holloway, R.L., Speirs, R.L., Slack, G.I. : Fluoride Content of Extracted Teeth From Some Islanders of Tristian da Cunha, Brit. Dent. J. -118 283-285, 1965
75. Gedalia, I., Menezel, J., Antebi, S., Zukerman, H., Pinchevski, Z.: Calcium and Phosphorus Content of Ash of Bones and Teeth of Human

Fetuses in Relation To Fluoride Content of Drinking Water, Proc. Soc. For. Exp. Bio. Med. 119: 694-697, 1965.

76. Gedalia, I., Garti, A., Lewin-Epstein, J.: Ash and Fluoride Contents Of The Different Human Foetal Teeth From Areas of Low and High Fluoride Concentrations in The Drinking Water, Archs Oral Biol, 12: 1485-1490, 1967.
77. Gardner, D.E., Smith, F.A., Hodge, H.C., Overton, D.E., Feltman, R.: The Fluoride Content Of Placental Tissue as Related to The Fluoride Content of Drinking Water, Science 115: 208-209, 1952.

78. Ericsson, Y., Malmnas, C.L.: Placental Transfer of Fluorine Investigated with F¹⁸ in Man And Rabbit, Acta Obst et gynec Scandinav. 41: 144-158, 1962.

79. König, K.G., Marthaler, T.M., Schait, H., Mühlmann, H.R.: Karies hemmung durch Fluor in Wasser, Milch und Futter und Skelett fluorspeicherung im Rattenversuch bei Verabreichung Wahreng und nach Abschluss der Zahnetwicklung, Schweiz-Monnats fur Zahnh 70: 279-305, 1960.

80. Brzezinski, A., Gedalia, I., Danon, A., Sulman, F.G.: Fluoride Metabolizm in Pregnant Rats, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108: 342-345, 1962.
81. Light, A.E.: Fluoride Intake with Relation To Milk and Water Consumption, Archs Biochem Biohyps. 47: 477-479, 1953.
82. Muhler, J.C., Weddle, D.A.: Utilizability of Fluorine For Storage In the Rat When Administered in Milk, J. Nutrition 55: 347-352, 1955.

83. Bercovici, B., Gedalia, I., Brzezinski, A.: Fluorine In Human Milk, Its Relation to Urinary Fluorine Levels, *Obst. and gynec* 16: 319-321, 1960.
 84. Driscoll, W.S., Horowitz, H.S.: Dosage Recommendations for Dietary Fluoride Supplements, *Am.J. Dis. Child.* 133: 683-684, 1979.
 85. Zipkin, I.: Mobilization of Fluoride From The Bones and Teeth of Growing and Mature Rats, *Archs Oral Biol* 17: 479-494, 1972.
 86. Zipkin, I., Mc.Clure, F.J.: Deposition of Fluorine in The Bones and Teeth of The Growing Rat. *J. Nutrition.* 47: 611-620, 1952.
-
-
-
-
-