



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK SODYUM FLORÜR VERİLEN
FARELERDE SERUM VE BEYİN DOKUSUNDA
8-HİDROKSİ-2'-DEOKSİGUANOZİN (8-OHDG), AMİLOİD
 β -40 VE AMİLOİD β -42 PROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE
KURSETİNİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Oktan ERBOĞA

Samsun

Haziran - 2019



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK SODYUM FLORÜR VERİLEN
FARELERDE SERUM VE BEYİN DOKUSUNDA
8-HİDROKSİ-2'-DEOKSİGUANOZİN (8-OHDG), AMİLOİD
β-40 VE AMİLOİD β-42 PROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE
KURSETİNİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Oktan ERBOĞA

Danışman

Prof. Dr. Sena ÇENESİZ

Samsun

Haziran – 2019

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Oktan ERBOĞA tarafından Prof. Dr. Sena ÇENESİZ danışmanlığında hazırlanan ‘Deneysel Olarak Sodyum Florür Verilen Farelerde Serum ve Beyin Dokusunda 8-hidroksi-2’-deoksiguanozin (8-ohdg), Amiloid β -40 ve Amiloid β -42 Protein Düzeyleri Üzerine Kuersetinin Etkisinin Belirlenmesi’ başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 27/06/2019 tarihinde yapılan sınav ile Veteriner Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Prof. Dr. Ali ERTEKİN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye :

Prof. Dr. Sena ÇENESİZ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye :

Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul Osman BURSALIOĞLU, Sinop Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.,.,.

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecim boyunca gerekli bütün destek, yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, ilgi, anlayış ve en önemlisi güler yüzünü hiç eksik etmeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sena ÇENESİZ'e, tüm yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali ERTEKİN'e, Prof. Dr. Gül Fatma YARIM'a, Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ'ye, Prof. Dr. Cevat NİSBET'e, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Metin ÇENESİZ'e, Prof. Dr. Murat YARIM hocalarıma, bu uzun süreçte fedakarlıklarını eksik etmeyen sevgili eşim Özlem ERBOĞA, oğlum E.Doruk ERBOĞA ile mesai arkadaşlarım Esra TEKCAN ve Fatma ÇAVAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Ondokuz Mayıs Üniversitesi DEHAM çalışanlarına, değerli arkadaşlarım Seçil MÜDERRİSOĞLU'na, Dr. Filiz KAZAK'a, Emine ALTIN'a, Ayris GÖKÇEOĞLU'na, Elif TUNA'ya, Dilek ZORLU'ya ve İncilay TORUNOĞLU'na yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, PYO. VET. 1904.15.014 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

DENEYSEL OLARAK SODYUM FLORÜR VERİLEN FARELERDE SERUM VE BEYİN DOKUSUNDA 8-HİDROKSİ-2'-DEOKSİGUANOZİN (8-OHDG), AMİLOİD β -40 VE AMİLOİD β -42 PROTEİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE KUERSETİNİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Çalışmada sodyum florür (NaF) toksikasyonuna maruz kalan farelerde iyi bir antioksidan özelliği olan kuersetinin, serum ve beyin dokusundaki oksidan ve antioksidan kapasite, 8-OHDG, amiloid β -40 ve β -42 düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada, ağırlıkları yaklaşık 20-25 g olan 8 haftalık 40 adet Swiss albino erkek fare kullanıldı. Fareler 4 eşit gruba (n=10) ayrıldı. 1. grup, kontrol grubu, normal içme suyu, 2. gruba 12 mg/kg/gün NaF, 3. gruba 40 mg/kg/gün kuersetin, 4. gruba 12 mg/kg/gün NaF+40 mg/kg/gün kuersetin 30 gün süresince oral olarak verildi. Deneme sonunda serum örnekleri ve beyin dokularında 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHDG), amiloid β -40, amiloid β -42, total protein, TAK ve TOK düzey analizleri ve OSİ değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Serum TOK ve serum amiloid β -42 değerlerinde, 2, 3 ve 4. gruplar kontrol grubuyla kıyaslandığında artışlar (p<0,001) tespit edilirken, serum TAK değerlerinde ise 2. ve 4. gruplarda kontrole göre düşüşler görüldü (p<0,001). Beyin 8-OHDG ve TOK değerlerine göre 2. gruplarda kontrol grubuna kıyasla artış gözlenirken (p<0,05), beyin TAK değerlerinde ise 3. ve 4. gruplar kontrol grubuyla kıyaslandığında düşüşler tespit edildi (p<0,001).

Sonuç: Deneysel olarak NaF ve kuersetin verilen farelerde florun ve flor+kuersetinin serum TAK değerinde düşüşler meydana getirdiği, TOK ve Amiloid β -42 protein düzeylerinde tüm serum gruplarında artışlar meydana getirdiği görüldü. Florun beyin dokusunda 8-OHDG düzeyinde artışa sebep olduğu tespit edilirken, flor ve flor+kuersetinin ise serum TOK değerlerinde artışa sebep olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: NaF; Beyin; Kuersetin; 8-OHDG; Amiloid β -40; Amiloid β -42

Oktan ERBOĞA, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran-2019

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE EFFECT OF QUERCETIN ON THE LEVELS OF 8-HYDROXY-2'-DEOXYGUANOSINE (8-OHDG), AMYLOID B-40 AND AMYLOID B-42 IN SERUM AND BRAIN TISSUE IN MICE INDUCED WITH SODIUM FLUORIDE EXPERIMENTALLY

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of a good antioxidant quercetin oxidative and antioxidant activity on brain tissue and erythrocytes in rats exposed to sodium fluoride (NaF) toxicity.

Material and Method: In the study, approximately 20-25 g weights of 8-week male 40 number Swiss albino mice was used. Mice were recruited 4 equal groups. 1. Group, control group, normal drinking water, 2. Group, 12 mg/kg/day NaF, 3. Group, 40 mg/kg/day quercetin, 4. Group 12 mg/kg/day NaF+40 mg/kg/day was given orally for 30 days quercetin. All intents and purposes homogeneous brain and erythrocyte, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), amiloid β -40, amiloid β -42, TAS, TOS and OSI was performed.

Results: Serum TOK and amyloid β -42 values were increased in 2., 3. and 4. groups compared to control group ($p < 0,001$), while serum TAK values were decreased in 2. and 4. groups ($p < 0,001$). Brain 8-OHdG, TOK values were increased in 2. groups when compared with control group ($p < 0,05$), while brain TAK values were decreased in 3. and 4. groups when compared to control group ($p < 0,001$).

Conclusion: Fluorine and fluorine + quercetin were found to cause decreases in TAK in mice treated with NaF and quercetin. It was observed that TOK and amyloid β -42 protein levels increased in all serum groups. Fluorine was found to cause an increase in 8-OHdG levels in brain tissue, while fluorine and fluorine + quercetin caused a increase in serum TOK values.

Keywords: NaF; Brain; Erythrocyte; 8-OHdG; Amyloid β -40; Amyloid β -42

Oktan ERBOĞA, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, June-2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

β:	Beta
dk:	Dakika
g/dl:	Gram / Desilitre
mmol:	Milimol
Ng/L:	Nanogram / Litre
Ng/ml:	Nanogram / Mililitre
ppm:	Milyonda bir
μmol:	Mikromol

Kısaltmalar

ATP:	Adenozin Trifosfat
AP:	Amiloid plak
APP:	Amiloid Prekürsör Proteini
Aβ1-40:	Amyloid beta 1-40 proteini
Aβ1-42:	Amyloid beta 1-42 proteini
CAT:	Katalaz
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
Fe-NTA:	Demir nitrilotriasetat
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
MDA:	Malondialdehit

OSI :	Oksidatif Stres İndeksi
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
SOD:	Süperoksit Dismutaz
TAK:	Total Antioksidan Kapasite
TOK:	Total Oksidan Kapasite
8-OHdG:	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin proteini



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemi	2
2.2. Oksidatif Strese Bağlı DNA Hasarının Oluşum Mekanizması	3
2.2.1. DNA Hasarı ve Nedenleri	3
2.2.2. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Oluşum Mekanizması	4
2.2.3. Beta Amiloid Oluşum Mekanizması	5
2.2.4. Beta Amyloid Peptidlerin Beyin ve Sinir Sistemi Üzerinde Etkileri.....	7
2.2.5. Beta Amyloid Peptidlerin Damar ve Kan Doku Üzerinde Etkileri	9
2.3. Florun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	10
2.3.1. Florun Doğada Bulunuşu	11
2.3.2. Florun Vücuttaki Metabolizması	11
2.3.3. Florozis	13
2.3.4. Akut Florozis.....	13
2.3.5. Kronik Florozis	14
2.3.6. Florun Beyin Üzerindeki Etkileri.....	14
2.4. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri.....	16
2.5. Kuersetin.....	16
2.5.1. Kuersetinin Yapısı.....	17
2.5.2. Kuersetinin Bileşiminin Fiziksel Özellikleri	18
2.5.3. Kuersetinin Vücut Fonksiyonları	18
3. MATERYAL VE METOT	19
3.1. Materyal.....	19
3.1.1. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	19
3.1.2. Hayvan Materyali	19
3.1.3. Deneysel Düzen.....	19
3.2. Metot.....	20

3.2.1. Numune Toplama ve Analiz	20
3.2.2. TOK ve TAK Analizleri	20
3.2.3. 8-OHdG ELISA kiti çalışma prensibi ve analizi	21
3.2.4. A β 1-40 ve A β 1-42 ELISA kitleri çalışma prensibi ve analizleri	22
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	56

1. GİRİŞ

Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile vücuttaki antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmakta (Mercan, 2004; Cochran, 1991; Abdollahi ve ark., 2003; 2004) ve prooksidanların çok miktarda oluşmasıyla meydana gelmektedir. Prooksidan hasara birçok hastalık (yüksek tansiyon, damar tıkanıklığı, koroner kalp hastalığı, felç, kanser vb.) eşlik etmektedir (Kahraman ve ark., 2002; Yetük, 2013).

Atmosferimiz çok az miktarda flor elementi içermektedir (Ökte, 2008). Flor, doğal ortamda genellikle floridler (flor bileşikleri) olarak bulunmakla beraber çoğunlukla serbest şekilde bulunmazlar (Sönmez ve Küçükkesmen, 2008). Ayrıca flor elementi, oldukça reaktiftir ve yüksek elektronegatifliğe sahiptir. Deniz suyunun da flor içermesinden dolayı deniz ürünleri ve balıklar da flor açısından zengindir. Sertlik oranı yüksek sular daha çok flor elementi içermektedir (Avcı ve ark., 2009; Beyhan, 2003; Küçükırmak, 2007).

İnsanlarda ve evcil hayvanlarda florun yüksek miktarlarda ve uzun sürede alınması neticesinde meydana gelen flor zehirlenmesi (florozis) en çok dişlerde aşınma, lekelenme ve daha sonraki aşamalarda eklemlerde ve kemiklerde birtakım dejenerasyonlara sebep olmaktadır. (Kırvar,1991; Comba,2011).

Ksenobiyotiklerin, direkt veya dolaylı şekilde karsinojenlerin, radikal toksik reaksiyonların ve ilaçların olumsuz etkilerine karşı hücrelerimizi koruma altına alan maddeler antioksidanlardır. (Akkuş, 1995; Matés, 2000; Mercan, 2004; Gültekin ve ark., 2001).

Bitkilerin birçoğunda bulunan flavonoid içerikler, doğal şekilde meydana gelen polifenollerin en kapsamlı gruplarından. Flavonoidlerin yapısını meydana getiren “flavan çekirdeği” antioksidan, antibakteriyel, antimikrobiyal ve antiviral özellikleri barındırmaktadır (Pikulski ve Brodbelt, 2003; Ergüzel, 2006). Bioflavonoidler sınıfına ait kuersetin en güçlü antioksidanlardan biri olup suya çok az miktarda karışabilen, sebze ve meyve grubunda bulunan bitkisel bir maddedir. Metabolizmayı hızlandırmak kuersetinin en önemli görevlerinden biridir ve antioksidan özellikleri olan bir bitkisel pigmentdir (Hertog ve ark., 1993; Ergüzel, 2006).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemi

Organizmalarda hücrel savunma sistemi vasıtasıyla yok edilenden daha fazla reaktif yapıda oksijen türlerinin (ROS) oluşması oksidatif stres olarak adlandırılır. Serbest radikaller yörüngesel olarak dış çemberinde bir ya da birden çok eşlenmemiş elektron barındıran reaktif atomlar veya moleküllere verilen isimdir ve reaktif özellikteki yapısı sayesinde farklı moleküllerle reaksiyona girip yapılarını bozma eğiliminde çalışırlar (Clarkson ve Thompson 2000). Radikal olmayan bir molekül veya atomdan sadece bir elektronun uzaklaşmasıyla oluşurlar (Flora-Swaran 2009). Serbest radikaller aerobik metabolizmanın fizyolojik bir ürünüdür ve normal şartlar altında sinyalizasyonda, apoptoziste, antioksidan savunma sistemini harekete geçirmekte organizma tarafından kullanılmaktadırlar (Radak ve ark 2008).

Oksidatif DNA hasarı belirlemenin çok sayıda farklı yöntemi vardır. Fakat bu tekniklerin çoğunda sadece bir çeşit hasar ürünü ölçülebilmektedir. Bununla birlikte kütle spektrometrik ölçüm teknikleriyle ise hem tanımlama hem de oluşan bazı hasar ürünlerinin miktarının tespiti yapılabilmektedir (Dizdaroğlu ve ark., 2002).

Normal şartlar altında antioksidan sistem, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri gibi ciddi reaktif türlere karşı bile yeterli korumayı sağlayabilir. Fakat biyolojik sistemlerde serbest radikaller üretimi ve endojen antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasıyla, dengenin serbest radikaller üretimi tarafına kayması pozisyonunda oksidatif stres diye isimlendirilen durum ortaya çıkar (Bloomer ve Goldfarb 2004). Oksidatif stres ise artmış oksidatif hasarla sonuçlanır (Boots ve ark 2008).

Oksidatif stres veya hasar prooksidanların çok miktarda oluşmasıyla meydana gelmektedir. Prooksidan hasara kanser ve kardiyovasküler hastalıklar eşlik etmektedir. Antioksidanlar tarafından bu hastalıkların önlenmesi yönünde çalışmalar literatürde önemli yer barındırmaktadır. Antioksidanların görevleri arasında reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu önlemek, varsa temizlemek ve mümkünse etkilerini azaltmak vardır (Kahraman ve ark., 2002; Yetük, 2013).

Oksidatif strese ait toplam değer; total oksidatif stres ya da total oksidan kapasite (TOK) olarak isimlendirilir. Total antioksidan kapasite (TAK), biyolojik sıvılarda mevcut olan hücrel komponentler ve antioksidanların membranları oksidatif

hasarlara karşı koruma kapasitesinin bir belirteçidir (Mac Kinnon KL ve ark., 1999). Total antioksidan ölçüm yapılması, antioksidanların tek tek ölçümünden çok daha kıymetli bilgiler verebilir. Çünkü TAK değeri, serum içeriğindeki tüm antioksidan yapılı maddelerin total aktivitesini yansıtarak, en doğru neticeyi sağlar (Erel, 2004).

Antioksidan savunma sistemi hücre içi ve dışı olmak üzere iki gruba ayrılır. Hücre içindeki savunma merkezlerinin enzimatik antioksidanları; katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD)'dır. Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar türleri; beta-karoten, glutatyon, membran yapısına bağlanabilen, transferin, alfa-tokoferol, askorbat, bilirubin ve seruloplazmindir (Brezekinska ve Slebodzinska, 2001; Kleczkowski ve ark., 2003; Koçyigit ve ark., 2002; Yetük, 2013; Woods, 2002). Çinko gibi iz elementler ve metalotionin gibi serbest radikal türü yok ediciler ve ise hücre dışında antioksidan savunma sistemini meydana getirmektedir (Yetük, 2013; Armstrong ve ark., 1998).

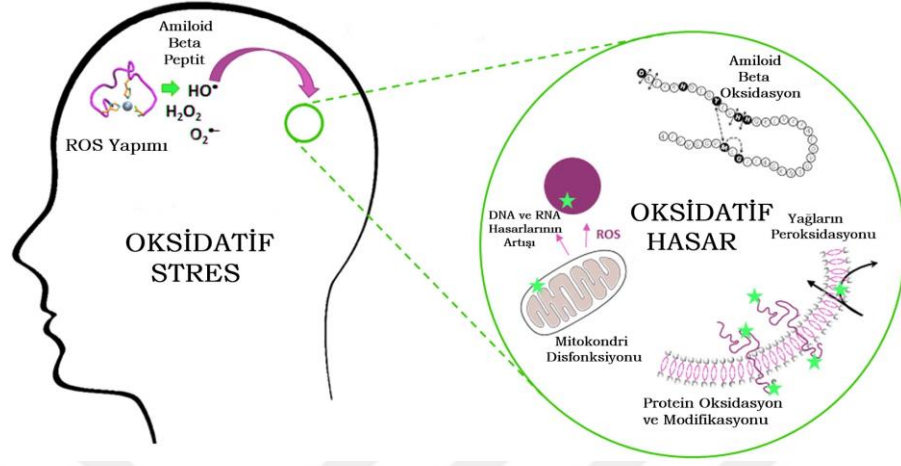
Ekzojen kaynaklı antioksidanların bir çoğu sıkça tükettiğimiz gıdalarda bolca bulunur. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar içerisinde polifenoller, flavonoidler, bazı vitaminler yer alır (Andersson ve ark., 1988; Yetük, 2013; Stavic, 1994).

2.2. Oksidatif Strese Bağlı DNA Hasarının Oluşum Mekanizması

2.2.1. DNA Hasarı ve Nedenleri

Endojen ya da ekzojen kaynaklı olarak genetik materyalin moleküler bütünlüğünde oluşan tüm değişikliklere DNA hasarı denmektedir. Genomik DNA sürekli çevresel etkilerin tehditi altındadır. DNA hasarı, DNA rekombinasyonu veya DNA replikasyonu gibi tüm hücresel yapıdaki olayların oluşumu sırasında endojen olarak DNA'nın yapısal bütünlüğünde meydana gelebilir (Sancar ve Kulaksız, 2007). DNA hasarı, hücre yaşam döngüsünde sıkça gördüğümüz mutasyon, yaşlanma, kanser ve neticesinde hücre ölümlerine yol açan bir olaylar silsilesidir. DNA, mevcut yaşam siklusu boyunca ekzojen ajanlar ve hücresel yapıdaki metabolitler tarafından düzenli olarak değişimlere maruz tutulur. Sonuç olarak bu farklılaşmalar, çok hücreli organizmalarda yaşlanmaya, tek hücrelilerde ise hücrenin ölümüne sebep olur (Rupp, 2006; Sancar ve ark., 2004). DNA'da ise reaktif oksijenden kaynaklı 20'den fazla oksidatif bazın hasar ürünü olarak oluşmasına sebep olur (Dizdaroğlu, 1998). Bu

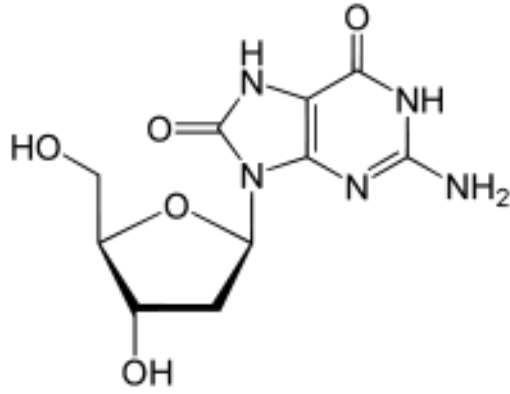
bazların başında gelen 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) oldukça hassas ve çok sık rastlanılan oksidatif DNA hasarı kıstasıdır (De Martinis BS, De Lourdes, 2002).



Şekil.1. Oksidatif Stres (Redox Biology 2018, <https://www.sciencedirect.com>)

2.2.2. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Oluşum Mekanizması

Guanin, DNA yapıtaşları içerisinde en zayıf iyonizasyon potansiyelinde olan ve oksidasyona en eğilimli baz tipidir (McDorman ve ark., 2005). Modifiye bir yapıya sahip bir baz 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, DNA yapısında reaktif oksijen çeşitlerinin meydana getirdiği 20'yi aşkın oksidatif baz hasarlanma ürününden birisi olup guanine ait olan 8. karbon atomuna hidroksil radikalinin yaptığı ataklar sonucu meydana gelen, oksidatif DNA hasarının hassas bir belirteçidir. ROS'un, DNA'da meydana getirdiği bu baz hasar ürünlerinden en çok karşımıza çıkan ve mutajenik yapısı en iyi bilinen 8-OHdG'dir. OH radikali, guanin yapısındaki 4, 5 ve 8. konumlardaki karbon atomları ile beraber reaksiyona girer ve sonuçta DNA ürün radikallerini meydana getirir. OH radikalinin C-8'e eklenmesiyle meydana gelen katılma ürünü radikali (C8-OH) proton ve 1 elektron kaybedip 8-OHGua'e okside olur (Yokuş ve Çakır, 2002; De Martinis BS, De Lourdes. 2002). DNA replikasyonunun meydana geldiği sırada G-C'den A-T'ye dönüşmeye sebep olarak mutasyona eğilim hızını artırır (McDorman ve ark., 2005). Bu sebeple 8-OHdG 'ın ölçümü, DNA meydana gelen oksidatif hasarın direkt göstergesi olarak kabul edilir ve oksidatif DNA hasarının belirlenmesinde en çok çalışılan yöntem tipi olarak kullanılmaktadır (Helbock ve ark., 1999).



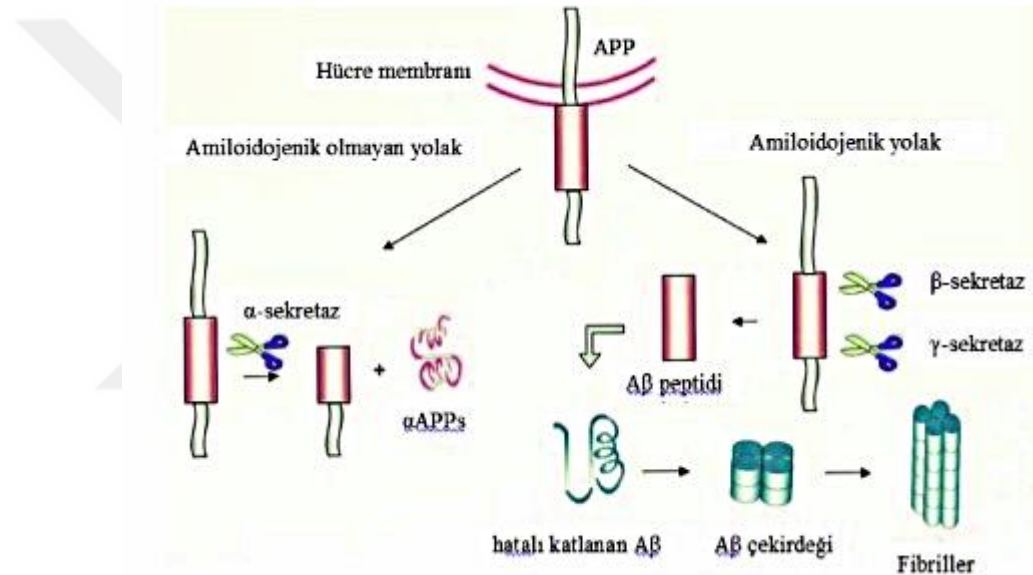
Şekil.2. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'in yapısı (Kasai, 2002)

8-OHdG, her zaman oksidatif stresin ve oksidatif DNA tahribatının bir işareti olarak önem taşımaktadır. DNA devamlı ekzojen ve endojen kaynaklı oksidanlardan gelen oksidatif tahribata maruz kalır. Bu sebeple endojen veya ekzojen kaynaklı her türlü oksidatif hasara yol açabilecek etkenin DNA hasarına ve bununla birlikte 8-OHdG oluşumuna sebep olması beklenebilir. Sonuç olarak çeşitli kimyasal maddelerin 8-OHdG seviyesinde yükselişe neden olduğu bilinmektedir. Etil alkol, demir nitrilotriasetat (Fe-NTA), 3-metil alkol-4 dimetilaminoazobenzen, asbest gibi kimyasal maddelerin deneysel ortamlarda deneklere verilmesinden sonra, karaciğer, böbrek yemek borusu ve akciğerde, 8-OHdG düzeylerinin ciddi oranda arttığı bildirilmiştir (Kasai, 2002). Ayrıca mazot, sigara ve kadmiyum gibi günlük yaşamda sıkça maruz kaldığımız kimyasal maddelerinde deneysel olarak uygulandığında 8-OHdG düzeyini yükselttiği belirtilmiştir (Kasai, 2002).

2.2.3. Beta Amiloid Oluşum Mekanizması

Üreme hücreleri dışında, vücudumuzda oluşan mutasyonların büyük çoğunluğu zararsızdır. Fakat kimi zaman, oluşan bazı mutasyonlar genleri etkileyerek o genlerden üretilen proteinlerin yapısında da değişimlere sebep olur. Bu değişim, bazen proteinlerin katlanmasını zor hale getirebilir veya yanlış katlanmalara sebep olabilir. İşlevlerini yerine getirebilmeleri için proteinlerin katlanma biçimi çok önemlidir. Özellikle beta-tipi katlanmaları engelleyen mutasyonlar, amiloid adını verdiğimiz yanlış katlanmış proteinlere sebep olurlar ve bu proteinler vücudun karaciğer, böbrek, dalak, bağırsak, mide, deri, eklem ve beyin gibi organ ve dokularında toplanabilirler (Proceedings of the

National Academy of Sciences [https: evrimagaci.org](https://evrimagaci.org) amyloidosis hastaligi ve amiloid proteinler 3012, 2018) İnsan vücudundaki on milyonlarca farklı protein çeşidinden sadece 18 tanesinin yanlış katlanması, amiloid yapıların oluşumuna sebep olur. Bu proteinlerin birikerek fibriller yapıdaki protein gruplarını meydana getirerek Amiloidozis adı ile karakterize olan patolojik bir durumu meydana getirir. Normalde çözülebilir yapıdaki proteinlerin, anormal şekile çözülmeyen fibriller yapıda birikmesiyle oluşan kalıtsal bir protein katlanma rahatsızlığı olan amiloidozis, birikim yaptığı dokularda parankim hücrelerinin atrofisine ve hatta bazende ölümle sonuçlanan fonksiyon bozukluklarına sebep olur (Sıpe Jd. 1994, Ensari ve ark., 2005).



Şekil 3. Amiloid Beta fibrillerinin oluşum mekanizması (Estrada, 2007)

Dokularda meydana gelen amiloid birikimleri 1654 yılında ilk kez Glisson tarafından fark edilmiştir (Glisson, 1654). Bu maddenin iodin boyama yapıldığında nişastaya benzer bir reaksiyon verdiğini fark eden Virchow, 1854 yılında ilk defa “nişasta benzeri” anlamında olan “amiloid” terimini kullanmıştır (Virchow, 1998). Amiloidin gerçek halinin protein yapısında bir birikim olduğu, 1980 yılında Glenner (1980) tarafından ortaya konmuş olsada, amiloid terimi halen günümüze kadar kullanılmış ve kullanılmaya devam etmektedir. Amiloidin günümüzde bilinen fibriller yapısı ise 1959 yılında Cohen ve Calkins (1959) tarafından gerçekleştirilen

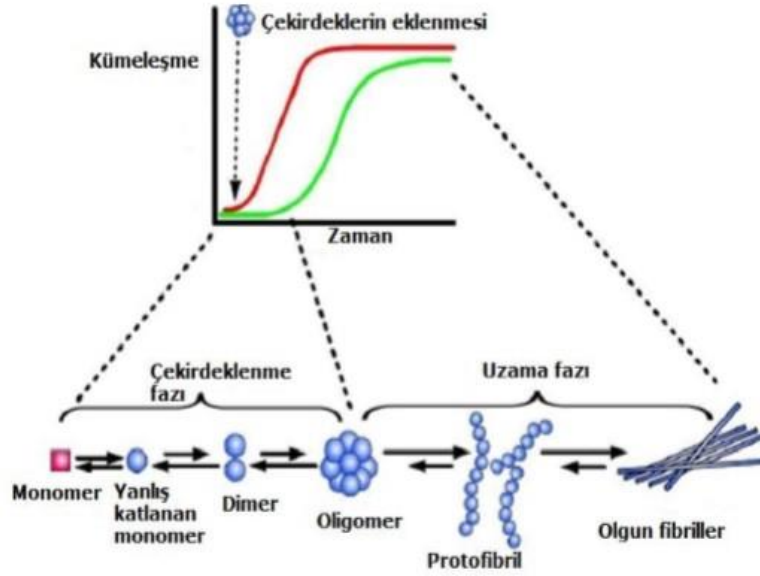
ultrastruktürel bir çalışmayla açık şekilde gösterilmiştir. Benditt ve Eriksen ilk kez 1964 yılında amiloidozis tiplerini, immunglobulinlerle ilişkili olmayan sistemik tip amiloidozis “Amiloid A” ve immunglobulinlerle ilişkili olan amiloidozis “Amiloid B” şeklinde sınıflandırıp isimlendirmişlerdir (Benditt ve ark., 1964). Amiloid β ($A\beta$) proteini ise ilk olarak alzheimer hastası ve down sendromlu bireylerin beyinlerindeki plaklardan izole edilerek elde edilmiştir (Murphy Le Vine, 2010).

20. yüzyılın ikinci yarısında yapılan kimyasal araştırmalarda ise amiloidin içerisinde heparan sülfat, glikozaminoglikan (Snow ve ark., 1987) ve kondroitin sülfat içeren proteoglikanların (Niewold ve ark., 1991; Magnus ve ark., 1991) yer aldığını gösterilmiştir. Amiloidin yapısı bildiğimizin dışında bir protein olan amiloid yapıda çözünmeyen ve hiçbir proteolitik enzimle eritemeyen sabit, kalıcı ve fibriller bir yapıya sahiptir (Glennner 1980, Slauson ve ark., 1990). Birbirleriyle hiç ilişkisi bulunmayan 25 kadar değişik protein amiloid fibrillerini meydana getirmek üzere biraraya gelip organize olabilmektedir (Westermarck ve ark., 2007). Amiloidin şu ana kadar bilinen farklı tüm formları aynı spesifik boyanma özelliğine ve ultrastruktürel bir yapıya sahiptir (Solomon, 1996). Amiloid olarak isimlendirilen proteinlerin tümü β katlantı yapısına sahip olmakla beraber, kongo red boyamaya afinite gösteren ve bu boyama işleminden sonra elma yeşili renk veren bir yapıdadır (Westermarck ve ark., 2007). Amiloid fibriller ultrastruktürel olarak dallanma içermeyen, uzunluğu belirsiz, 7-10 nm ortalama çapında ve kırılması mümkün olmayan sert bir yapıdır (Glennner 1980; Van Andel ve ark., 1986).

2.2.4. Beta Amiloid Peptidlerin Beyin ve Sinir Sistemi Üzerinde Etkileri

$A\beta$ (Amiloid Beta) peptitler, 36 ile 43 arası sayıda amino asitten oluşabilen metabolizma üretimi doğal ürünlerdir. $A\beta$ 1-40'ın monomerleri agregasyona (kümeleşme) eğilimlidir ve zararlı yapıda olan $A\beta$ 1-42 türünden daha yaygın şekilde bulunurlar. $A\beta$ peptitleri, amiloid prekürsör proteinlerinin (APP) sırasıyla APP beta bölgesinden kesme enzimleri olan 1 (BAKE-1), β -sekretaz, γ -sekretaz ve katalitik çekirdeğinde PS1 olan protein kompleksleri ile gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucunda proteolize uğramasıyla oluşur (Haass ve ark., 2007). Bu peptitlerin oluşumu, agregasyonu ve uzaklaştırılması sırasında yaşanan dengede meydana gelebilen bozukluklar, $A\beta$ 'nın toplanmasına sebep olur. Bu durumun ise alzaimer hastalığının nedeni olduğu kabul edilir ve bu hipoteze de amiloid hipotez ismi verilir. $A\beta$, anlık

spontane şekilde kümeleşerek diğer formlarına dönüşür ve bunu A β plaklarının çözünmeyen yapıdaki fiberleri olan β -pileli tipine dönüşerek gerçekleştirirler. Eğer bazı oligomerlerin katlanması hatalı olursa diğer amiloid beta peptitlerinin de hatalı katlanmış oligomere dönüşmesine sebep olabilir. Peptitlerin yanlış katlanarak birikmesi sonucu oluşan amiloid plakları nöronlar için toksik özellik gösterirler. Yapısal değişiklikler büyük A β -tabakalarının oluşmasına ve sonuçta beta amyloid peptid oligomerlerin meydana gelmesini sağlar. Amyloid fibrillerin oluşumu çekirdeklenmeye bağlı polimerizasyon modeli kabul edilir. Şekil 4'te görüldüğü üzere bu modelde fibrilasyon işlemi çekirdeklenme ve uzama fazı olarak iki aşamaya ayrılır. Çekirdeklenme fazında çözünebilir monomerler birbirine bağlanır ve bu işlem çok yavaş ilerler. Yine bu fazda A β tabakalarından zengin oligomerik çekirdekleri oluşturur. Uzama fazında büyük polimerler yani fibriller meydana gelir (Walter, 2011).



Şekil 4. Beta amyloid peptidlerin kümeleşmesi (Walter, 2011)

Beta amyloid peptidlerin kümeleşmesi neticesinde sinir hücresi dışında senil veya nöritik amyloid plaklar, sinir hücresi içinde nörofibriler yumakların oluşumu, sinaps-nöron kayıpları ve beyinde belirgin şekilde atrofi saptanmaktadır. Senil plakların görülmesi hastalığın en ciddi belirtisi olup ve özellikle hipokampus amigdala, neokortekste ve hipokampusta görülmektedir. Hiperfosforile tau proteini nörofibriler yumakların temel bileşeni olup alzheimer hastalığında hiperaktif kinazlar veya hipoaktif

fosfatazlar bu proteininin fosforilasyonuna yol açar. Fosforilasyondan sonra bu proteinin mikrotübüllere bağlanma yeteneği bozulur. Mikrotübüllere bağlanamayan fosforilize tau proteini aksonal transportun ve ayrıca nöron ve sinapsların bozulmasını sağlar. Bu protein nöron içinde çözülmeyen fibriller halinde toplanıp yumakları oluşturur. Bu yumakların ana bileşeni beta amyloid peptidlerdir. Beta amyloid peptidler ilk diffüz plaklara ve sonra nöritik plaklara dönüşür. Nöritik plakların oluşumu iltihap, toksisite, oksidatif stres, mitokondri fonksiyon bozukluğu, nöritik dejenerasyon ve hücre ölümüne neden olur (Haase vd., 2013; Castellani, Rolston & Smith, 2010; Blennow, de Leon & Zetterberg, 2006).

2.2.5. Beta Amyloid Peptidlerin Damar ve Kan Doku Üzerinde Etkileri

Beta amyloid peptidler beyinde sıkça görüldüğü gibi kan dolaşım sisteminde de bulunurlar. Kan dolaşım sisteminde bulunan beta amyloid peptidlerinin kaynağı da beyin, damar düz kası hücreleri veya endotel hücreler gibi periferdeki dokular olabilir. Beta amyloid peptidlerin insan vücudundaki damar içinde birikim yapması kapiller damarlarda tıkanıklığa, bükülmelere ve çoğu zamanda endotel hasara sebep olduğu gibi kapiller sistemde geçirgenliğine ve iltihaba sebep olan sitokin salınımının ve vasküler sistem adezyon moleküllerinin artmasına yol açtığı bilinmektedir (Bölükbaşı Hatip, Hatip-Al-Khatib, 2013). Beta amyloid peptid 1-40'ın kan dolaşımındaki seviyesi normal fizyolojik değerlerin üzerine çıkarsa vasküler fonksiyonda bozulmalar meydana gelir. Ayrıca beta amyloid peptid 1-40 serebral damarın tonusunu da artırır, kan akım hızını düşürür serotonin ve endotelin-1 gibi ajanlara ait vasküler aktivitenin daha da güçlenmesini sağlar (Bölükbaşı Hatip, Hatip-Al-Khatib, 2013; Paris vd., 2000; Thomas vd., 1997; Dietrich vd., 2010).

Farelerde β -amyloid 1-40, amigdala iç yüzeyine enjekte edildikten 2 hafta sonra vasküler cevapların değişime sebep olduğu bildirilmiştir. Bu peptid yalnızca damar içerisinde birikim yaptıktan sonra serebrovasküler fonksiyonda değişikliklere sebep olduğu rapor edilmiştir. Damar içindeki beta amyloid peptid yığılması neticesinde damar bütünlüğünü bozan hücresel yıkım oluşur. β -amyloid 1-40'ın damar içi endotelde prostaglandin E2 (PGE2) maddesinin üretimini (Paris vd., 2000) ve glikoz taşınımını azaltarak endotel fonksiyonlarında bozulmalara sebep olduğu bildirilmiştir (Blanc, Toborek, Mark, Hennig & Mattson, 1997). β -amyloid peptidler damarlardaki düz kas hücrelerini de etkileyip bu hücrelerde iltihap oluşumuna ve bükülmelere sebep olur.

Damarlardaki düz kas hücrelerinde beta amyloid peptid 1-40 yığılımı neticesinde eicosanoid (PGF2 α) ve araşidonik asit üretimi artar (Townsend, 2002). Damar endotelinde ve damar düz kası çevresinde β -amyloid peptid 1-40 birikimi görülse de dejeneratif değişikliklerin en çok endotel hücrelerinde meydana geldiği bildirilmiştir (Bölükbaşı Hatip, Hatip-Al-Khatib, 2013).

β -amyloid peptid 1-40'ın sıçan aortunda asetilkolin kaynaklı gevşemeyi azalttığı ve damar endotelinde, endoplazmik retikuluma ait inozitol üç fosfat reseptörlerinden kalsiyumun sızmasına neden olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak; beta amyloid peptid 1-40, endotel hücrelerde damarların asetilkoline karşı olan duyarlılığını ve nitrik oksit üretimini azaltarak endotel fonksiyonunun bozulmasına neden olur (Bölükbaşı Hatip, Hatip-Al-Khatib, 2013). Ayrıca β -amyloid peptidler sıçanlarda deri kapillerlerinde büzülme etkisi göstererek endotel fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu gibi bu peptidler α 1 adrenerjik kardiyovasküler reseptörlerini de aktif hale getirerek sıçan aortunda ve koroner arterlerinde büzülme sebepleri olur (Haase, 2013).

2.3. Florun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Flor kelimesi Latince de “fluere” kelimesinin türemiş ve dilimizde ise “akmak” anlamını taşıyan bir mineraldir (Beyhan, 2003; Oğuz, 2013). Flor brom, iyot ve klor gibi halojenlerle hızlı şekilde yer değiştirip onların yerine geçebilen yapıya sahip bir element formundadır. (Küçükırmak, 2007; Akarsu, 2013). Flor inorganik ve organik yapıdaki maddelerle çok çabuk bütünlük oluşturabilen, en hafif halojenlik, en yüksek elektronegatiflik ve kimyasal yapı olarak en aktif elementlerin içerisinde yer almaktadır. (Sözbilir ve Bayşu, 2008).

Flor elementi “F” ile sembolize edilir ve 9 atom numarasına sahiptir ve halojen grubuna ait bir elementtir. F elementi % 10 oranında saf olarak doğada bulunur ve elektronlarının dizilişi $1s^2 2s^2 2p^5$ dir (Oğuz, 2013; Akçamur, 1986; Lide, 2003). İçeriğinde flor bulunduran 150 çeşit mineralden en sık rastlananları sıralamamız gerekirse; kriyolit (Na_3AlF_6 , % 54 F) , flor spat (CaF_2 , % 49 F) ve floroapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$, % 3 F)'tir (Oğuz, 2013; Ertürk, 2006). Flor doğada yalnızca kendi bileşikleri şeklinde bulunur. En önemlileri; florit (CaF_2), kriyolit (Na_3AlF_6), apatit $Ca_5(PO_4)_3$, (F, Cl, OH) ve topaz ($Al_2(SiO_4)(OHF)_2$)'tir (Baykut, 1981; Oğuz, 2013).

2.3.1. Florun Doğada Bulunuşu

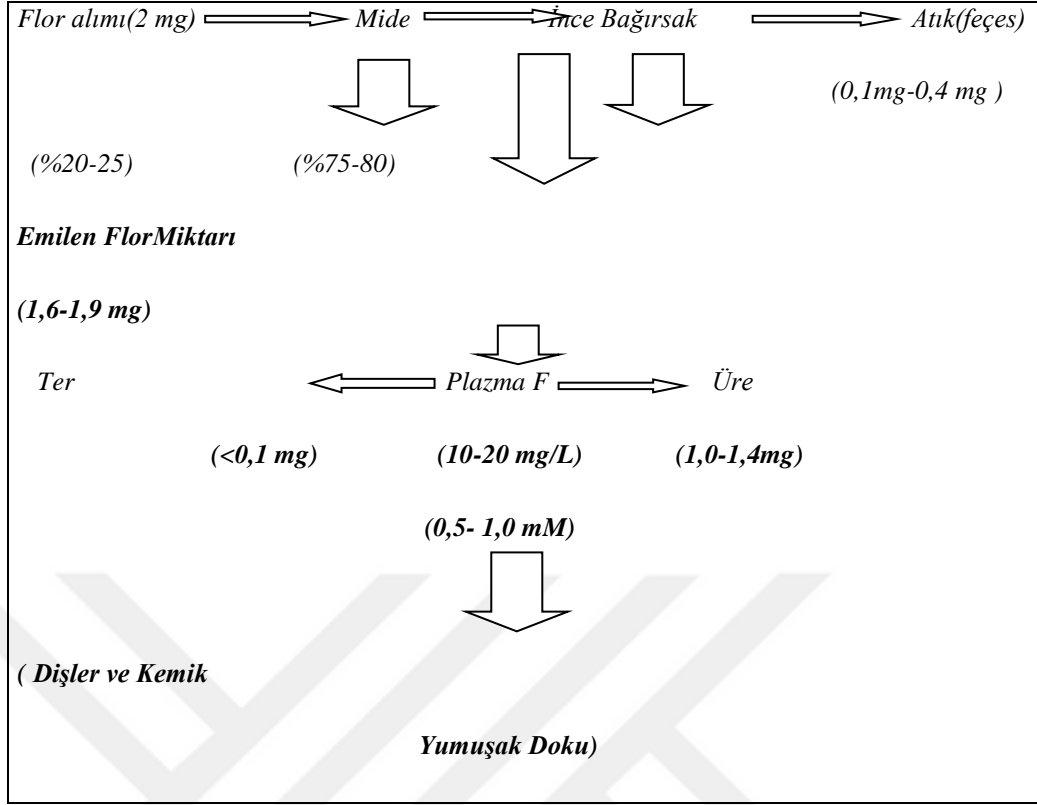
Flor yeryüzünde doğal olarak bulunma sıklığındaki 13. sıradadır. Yeryüzünde bulunan elementlerin % 0,065' ini oluşturur (Oğuz, 2013; Bilgin, 2008).

Bitkiler, toprakta ve hava içeriğinde gaz formda bulunan florürü emmektedirler. Bitkiler tarafından emilen flor elementi miktarı, bitki tipine, toprak cinsine ve topraktaki florür dozajına bağlı olarak değişir (Oğuz, 2013; Meenakshi, 2004). Daha çok çay yapraklarında bulunan flor elementi, bitkilerde organik ve inorganik bileşikler halindedir (Ertürk, 2006; Oğuz, 2013).

En fazla florozis tablosuna volkanik özelliğe sahip bölgelerde rastlanmaktadır. (D'Alessandro ve ark., 2007; Chernet ve ark., 2001; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013). Flor besin zincirine bitkisel ve hayvansal atıklar şeklinde toprağa geri dönerek tekrar girmektedir (Bilgin, 2008; Browne, 2005; Oğuz, 2013). Flor iyonunun yoğunluğu genel olarak yüzeysel sularda 0,01-0,30 mg/1000 mL'dir. Bununla birlikte, flor iyonuna yeraltı sularında litre başına 1 mg'dan 48 mg' a kadar karşılaşılabilmektedir (Beyhan, 2003; Oğuz, 2013). Hayvansal kaynaklarda en fazla flor iyonu balıkta bulunur. Balık etinde yaklaşık olarak 1 ppm, derisinde 8 ppm, kılçık yapısında ise yaklaşık 700 ppm florür bulunur (Oğuz, 2013; Ertürk, 2006;).

2.3.2. Florun Vücuttaki Metabolizması

İnsan vücudundaki flor elementinin metabolizmasının basamakları absorpsiyon, dağılım ve eliminasyondur (Palmer ve Wolfe, 2005; Kerstetter ve ark., 2003; Oğuz, 2013; Bilgin Yüçetürk, 2008). Gıda ile alınan florun yetişkin bireylerde metabolik olarak ilerlediği güzergah şekil 5' te gösterilmektedir (Cerklewski, 1997; Oğuz, 2013; Tüzüner, 2008).



Şekil 5. Florun vücuttaki dağılım şeması (Cerklewski'dan, 1997)

Havadan solunumla düşük miktarlarda alınabilen flor elementi bağırsak ve mideden pasif difüzyonla emilir. Midenin asidik ortamına giren flor formunu hidrojen florür'e dönüştürmektedir. Emilim midede % 40-50 oranlarında gerçekleşir ve midede emilime uğrayamayan florun çoğunluğu hızlıca bağırsaklardan emilir. Bununla beraber flor emilimi pH'ya bağlı olmadan difüzyonla ince bağırsakta gerçekleşir (Bilgin, 2008; Cerklewski, 1997; Oğuz, 2013; Tüzüner, 2008).

Flor elementi vücuda alındıktan sonra bir kısmı dişlerde, bir kısmı kemiklerde, bir kısmı ise yumuşak dokularda, tiroid bezinde ve damar duvarlarında birikir. Florürün vücuttan uzaklaştırılma görevi böbrekler tarafından yerine getirilmektedir (Ertürk, 2006; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

Hayvanlarda alınan florun büyük kısmı kalsifiye dokularda depolanır ve böbrekten idrar ile beraber atılır. Eğer tüketilen gıdalar Cu, Fe ve Mg gibi metal iyonları barındırıyorsa florun emilim düzeyi azalır. (Heifetz ve Horowitz, 1984; Sel, 1991; Fisher ve ark., 1989).

Florun solunum yoluyla emilimi, gastrointestinal kanaldaki emiliminden çok daha hızlı olmaktadır. Solunumla fazla miktarda floru inhale etmek en çok, hava

kirliliğinin yüksek düzeyde olduğu sanayi bölgelerinde yaşanan bir olaydır (Oktay, 1977; Sel, 1991).

Solunumla veya gastrointestinal kanalla vücuda alınan florun % 10' luk kısmı aktif iyonize şekilde, % 90'ı ise albuminlere bağlı şekilde kan dolaşımında bulunur. (Uslu ve Göğüş, 1981; Oktay, 1977; Sel, 1991; Fisher ve ark., 1989).

Önerilen günlük flor ihtiyacı 1,5-4,0 mg'dır (Samur, 2012). Ortalama bir beslenme şekli ile günlük olarak 0,25-0,35 mg flor alırız. Florun ana kaynağı ise içme suyudur ve ortalama litrede 0,7-1,2 mg flor bulundurmaktadır (Baysal, 2012; Baysal, 2013).

2.3.3. Florozis

Florozis, fazla miktarda flor alınmasıyla ortaya çıkan flor zehirlenmesi olarak tanımlanmakta olup akut ve kronik florozis olarak iki şekilde ortaya çıkmaktadır. (McDowell ve ark., 1983; Brouwer, 1988; Ersoy ve Bayşu, 1986; Sel, 1991; Walton,1988;).

2.3.4. Akut Florozis:

Flor içeren gazların inhale edilmesi veya flor tuzu içeren tüm ürünlerin gereğinden fazla alınması neticesinde akut florozis oluşmaktadır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve sık idrara çıkma görülmektedir (Şanlı ve Kaya, 1995; Heifetz ve Horowitz, 1984; Comba, 2011).

Ruminantlar akut florozise maruz kaldığında, hiperestezi, halsizlik, tremor, ani iştah azalması ve solunum yetmezliği ile birlikte ölümlerle sonuçlanan durumlar görülebilir (Aytuğ ve ark., 1990; Comba, 2011). Yüksek miktar florun midede hidroflik asit oluşması sonucu mide bağırsak kanalı tahriş olur ve bu durum kısa sürede ölümler ortaya çıkarabilir (Comba, 2011; Blood ve ark., 1983).

2.3.5. Kronik Florozis:

Kronik florozis; uzun süreçte normal düzeylerde günlük olarak vücuda alınan flor dozunun, alınması gereken miktarının aşılması halinde ortaya çıkar (Comba, 2011; Şanlı ve Kaya, 1995). Kronik florozisli canlılarda, diş minesinde görülen aşınma, lekeli ve tebeşirimsi lezyonlar ve diğer kemik değişiklikleri, iştahta azalma gibi sistemik etkiler gözlenen ilk belirtilerdir (Comba, 2011; Sel, 1991). Kronik flor zehirlenmesi neticesinde; kalp, karaciğer, böbrek, sinir, iskelet, kas sistemlerinde patolojik sonuçlar

doğuran değişiklikler meydana gelebilir. İnsan ve hayvanlarda tüm bunlara ilaveten, kemik ağrısı, kardiyovasküler kollaps, hipokalsemi, dişte lezyonlar, ağız ve dudaklarda ciddi yaralar görülebileceği bildirilmiştir (Avcı ve ark., 2009; Bucher ve Yiamouyiannis, 1990).

İçme sularının yüksek düzeyde flor içermesi, endüstriyel tesislerin yakınında bulunarak kontamine olan araziler, flor düzeyi yüksek topraklarda yetişen bitkiler kronik flor zehirlenmesi sebebidir (Sel, 1991; Comba, 2011; Choubisa, 1999;).

2.3.6. Florun Beyin Üzerine Etkisi

Florozis ilk olarak santral sinir sisteminde etki göstermektedir (Kundu ve ark., 2015). Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek miktarda florun beyin ve beyincik gibi yumuşak dokular üzerinde zararlar oluşturabildiği ve aşırı dozda flora maruz kalma neticesinde florun merkezi sinir sistemi üzerinde fonksiyon bozukluklarına sebep olabildiği bildirilmiştir (Shashi A. 2003; Bouaziz ve ark., 2010).

Kronik olarak yüksek dozda flor uygulamasına maruz kalan deney hayvanlarının beyinde yüksek oranda flor birikimi oluşmuş olup bu birikimin içme suyundaki flor miktarının artışı ile orantılı arttığı görülmüştür. Kronik flor toksisitesi çalışmalardaki deney hayvanlarında serebrovasküler ve nöronal bütünlüğe zarar vermekte, normal dışı davranış paternleri oluşturmakta ve beyinde yapısında metabolik lezyonlar oluşturmaktadır (Shivaraiashankara ve ark., 2002). Kronik florozis çalışmalarına göre hayvanlarda ve insanlarda mental keskinlikte bozulma gibi nörolojik komplikasyonların meydana gelebileceği yönünde değerlendirmeler yapılmıştır (Bouaziz, 2010; Shivaraiashankara, 2002; Shivarajashankara ve ark., 2002).

Hayvanlarda elde edilen diğer histolojik bulgularda ise; beyin yarım küresi, beyincik ve medulla oblongata bölgesinde protein, DNA ve RNA'da flor miktarın bağlı belirgin azalma gözlenmiştir. Yüksek flor ve düşük miktarda iyota maruz bırakılan yetişkin olan ratların beyin hücrelerinde ise DNA hasarı kaydedilmiştir (Shivarajashankara ve ark., 2002; Wang ve ark., 2004). Kronik florozis sonrasında beyin hücresel membran yapısında lipit peroksidasyonu değişimleri gözlenmiştir. Flor tarafından oluşan lipit peroksidasyonunun, beyin çoklu doymamış lipitlerden zengin ve oksidatif yıkıma yatkın olmasından dolayı nörotoksik etkilere sebep olabilen önemli faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (Sebastian, 2015; Bouaziz, 2010; Shivarajashankara ve ark., 2002; Bhatnagar, 2006).

İçeriğinde 100 ppm NaF bulunan suyun 30 gün süreyle ratlar tarafından tüketilmesi ve devamında 15 gün süreyle bırakılmasının devamında alışkanlıklarda ve bellekte bozulmalar meydana geldiği ve kısa süreli bırakılmasında bu etkileri engelleyemediği gözlenmiştir. Bu çalışma kapsamında kullanılan NaF dozajının çok yüksek miktarda olması tartışılabilir bir konuyken, insanların birçok çeşitli flor ajanlarını yaşamları boyunca tükettiğini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda kullanılan hayvan denekleri olan fareler, flor elementine insanlardan daha dayanıklı olup 100 ppm flor kullanımından sonra flor serum konsantrasyonu insanların 5-10 ppm kullanımı sonrası elde edilen sonuçlar ile eşdeğerdir (Pereira ve ark., 2011).

Yüksek dozda flor elementine maruz kalmak, farelerin beyinlerinde asetilkolinesteraz, bütilkolinesteraz ve nörotransmitter enzimlerinin aktivitelerinde azalmalara sebep olur. Hayatın ilk dönemlerinde meydana gelen flor toksikasyonunun beyin fizyolojisine müdahalede bulunduğu ve nörotoksisiteyi tetiklediği belirtilmiştir (Bouaziz ve ark., 2010). Florun net olarak IQ üzerine etkisi bilinmemektedir. Fakat flor ile ilişkili olarak beyinde membran lipit değişimlerine ilave olarak kolinesteraz aktivitesinde azalmalar gözlenmiştir. Florun bu toksik etkisi, asetilkolin aktivitesinde düşmelere yol açarak beyin dokusundaki sinir impulslarının aktarımını bozmak şeklinde olabilir (Wang ve ark., 2004; Trivedi ve ark., 2007; Bhatnagar ve ark., 2006). Özellikle içme sularında yüksek miktarda flor bulunan Çin ve Hindistan gibi ülkelerde IQ ve flor üzerine farklı çalışmalar yürütülmüş olup içme sularında yüksek doz (1,5 ppm'den fazla) flor içeren su tüketen 10-12 yaşlarındaki çocuklarda sıkça dental florozis ile beraber düşük IQ görülmüş olup, düşük ve normal seviyede florlu su tüketenlerin IQ düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (Sebastian, 2015). Varner ve arkadaşları yaptığı çalışmayla, alüminyum florür (0,5 ppm) ve sodyum florürün (2,1 ppm) kronik kullanımının beyin yapısında bariz morfolojik değişimlere neden olduğunu göstermişlerdir (Varner ve ark., 1998). İnsanlarda idrarda saptanan flor seviyesi ile zeka seviyesi arasında ters bir ilişki olduğu ve bu sebeple, içme sularında bulunan yüksek flor ile çocuklardaki zeka gerilemesi arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmaktadır (Wang ve ark., 2007; Trivedi ve ark., 2007; Lu ve ark., 2000).

2.4. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri

Flavonoidlerle ilgili yapılan son çalışmalarla flavonoidlerin antioksidan etkilerinin yanısıra antienflamatuvar, antiviral, antitrombotik, antiallerjik özelliklerinin de bulunduğu öğrenilmesinden dolayı bilimsel çalışmalardaki önemi gittikçe artmaktadır. 4000'in üzerinde çeşidinin olduğu tahmin edilen flavonoidler domates, elma, soğan, baklagiller ve çayda fazla miktarda bulunmaktadır (Bors ve ark., 1990; Yetük, 2013; Stavric, 1994).

Flavonoidler beş farklı ana grupta; flavanonlar, flavonoller, proantosiyandinler, antosiyandinler ve kateşin-kuersetinler şeklinde incelenmektedir. Flavonoidler, grup olarak fenolik maddeler grubuna dahil edilmektedirler ve aromatik halkasında bir ve/veya daha çok hidroksil grubu içeren bileşikler olduğu bilinmektedir (Yetük, 2013; Shahidi ve Naczki, 1995). En basit yapıda fenolik maddenin, bir adet hidroksil grubu içeren benzen bulundurduğu yine yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Yetük, 2013; Cemeroğlu ve Acar, 1986).

Yeşil çay (*Camellia sinensis*)'in fenolik madde içeriği bakımından en zengin yapıdaki bitki olduğu tespit edilmiştir (Yetük, 2013; Willson, 1995). Yapısında flavonoid ve diğer polifenollerini bulunduran çok sayıda gıda bulunmaktadır. Ayrıca fenolik asit içeriği açısından zengin yapıya sahip olan bu besinlerin karaciğer üzerindeki yüksek koruyucu etkilerinin olduğu da tespit edilmiştir. Fenolik asit bakımından zengin içeriğe sahip olan gıdalar antibakteriyel, antienflamatuvar, antiallerjik, antiviral ve de en önemlisi antioksidan özellik gösterirler (Yetük, 2013; Fujii ve ark., 2008).

2.5. Kuersetin

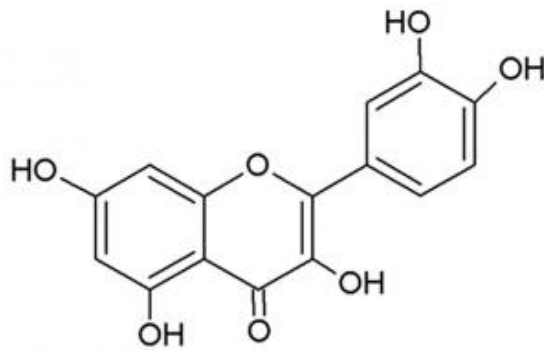
3,3,4,5,7-Pentahidroksiflavon (kuersetin) en çok kabuklu meyvelerin kabuk kısımlarında, yapraklı sebzelerde, siyah çay, çilek, kırmızı şarap ve bazı meyve sularında doğal olarak bulunan polifenolik bir flavonoiddir. Fenolik yapıdaki maddelerin önemli biyolojik özelliklerinden birisi ise antioksidatif etki göstermesidir. Kuersetin gibi antioksidan yapıdaki flavonoidlerle yapılan *in vitro* çalışmalarda az yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonuna ve hücre toksikasyonuna azaltıcı etki gösterdiği belirtilmiştir (Yetük, 2013; Luzia ve ark., 1997). Ekstra olarak kuersetinin antiviral, antibakteriyel, antienflamatuvar, antikarsinojenik ve antioksidan etkileri vardır (Yetük, 2013; Crespy ve ark., 1999). Kuersetin apoptozu indükler, tümör gelişimini engeller, hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşmasını engeller, lipid

peroksidasyonuna karşı koruma görevini üstlenir, protein kinazları ve fosfolipaz A2'yi inhibe eder, membran akışkanlığını artırır, farelerde oksidatif hasara karşı eritrosit membranını korur (Pawlikowska-Pawlega ve ark, 2003; Coşkun, 2005; Yetük, 2013).

Kuersetin *in vitro* çalışmalarda adenozin A1- reseptörünün antagonisti olarak görülür (Alexander, 2006) ve kafeinde olduğu gibi analjezik etki ve sonuçları olabilir. Bu şekilde uzamış egzersizler sırasında kafeinde olduğu gibi güç ve ağrı hissini azaltarak fiziksel performansı arttırabilir (Cureton ve ark., 2007). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda kuersetin uygulamasının kan basıncını (Edwards ve ark., 2007), oksidatif stresi (Coskun ve ark 2005) ve az dereceli sistemik enflamasyonu (Comalada ve ark., 2005) düşürerek ve mitokondriyal biyogenezi yükselterek (Davis ve ark., 2009) sağlığa olumlu katkılar sağladığı değerlendirilmiştir. Genç ve sağlıklı katılımcılarla yürütülen çalışmaların sonuçlarına göre, yapılan kuersetin desteğinin enflamasyonu (Nieman ve ark., 2007) ve oksidatif stresi (Shanely ve ark., 2010) azaltmadığı bildirilmiştir. Finlandiya'da yapılmış geniş ölçekli bir çalışmada, kuersetin açısından zengin içeriğe sahip elma ve soğan yüksek miktarda tüketildiğinde, koroner kalp hastalıklığı sebepli ölüm riskinin düştüğü belirtilmiştir (Knekt ve ark., 1996; Hertog ve ark., 1993; Ergüzel, 2006).

2.5.1. Kuersetinin Yapısı:

Yapısal olarak 3,3',4' ve 5,7 pozisyonlarına –OH grubu ekli olan kuersetin, (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon) olarak isimlendirilir. Flavonoidlere ait flavon grubunda yer almaktadır.



Şekil.6. Kuersetinin Yapısı (Ergüzel, 2006).

2.5.2. Kuersetin Bileşiminin Fiziksel Özellikleri

Kuersetinin formül yapısı $C_{15}H_{10}O_7$ dir ve içerik olarak % 65,19 C, % 37,06 O ve % 3,34 H içerir. Saflığı % 95'den büyük kuersetinin molekül olarak ağırlığı ise 302,24 g/mol'dür. Alkolde çözünebilir, suda neredeyse hiç çözünmez ve erime noktası $314^{\circ}C$ 'dir. Katı toz halinde ve hardal sarısı renkte olup, asetik asit çözeltisi içine eklendiğinde çok yoğun sarı tonda renk açığa çıkararak çözünür. Saklama koşulu güneş ışığından uzakta ve $+4^{\circ}C$ olmalıdır (Ergüzel, 2006).

Kuersetinde diğer tüm flavonlar gibi antioksidan yapıya sahip olup, çok geniş kullanım alanına sahiptir. (Karadağ, 2003; Miura ve ark., 1995; Ergüzel, 2006; Martini ve Katerere, 2004). Doğada çoğunlukla farklı flavonoidlerle birlikte bitkilerin yapraklarında, saplarında ve çiçeklerinde flavon bileşiği şeklinde bulunmaktadır. Dolayısıyla kuersetin en çok bitki çaylarının içeriğinde bulunur (Karadağ, 1997; Ergüzel, 2006). Metabolizmayı hızlandırmak, kuersetinin başlıca görevi olup bu sayede vücudumuzdaki yağları yakma ve toksinlerden arındırma görevini üstlenir. Ahududu, kırmızı yaban mersini, kiraz, siyah çay, greyfurt, elma, brokoli, lifli yeşillikler ve düşük miktarlarda da yeşil yapraklı sebzeler ciddi kuersetin kaynaklarıdır (Ergüzel, 2006).

Kuersetin aynı zamanda doğal sarı boya ekstraktı olarak özellikle tekstil alanında kullanılmaktadır (Ergüzel, 2006; Miller ve Schreirer, 1985; Garcia-Closas ve ark., 1998; Knekt ve ark., 1996; Karadağ ve Böhmer, 2001; Hadek ve ark., 2002).

2.5.3. Kuersetinin Vücuttaki Fonksiyonları

Kuersetin, antioksidan özelliği ile LDL'nin okside olmasını engellediği gibi birçok antioksidandan daha güçlü olması sebebiyle kalp hastalıklarını ve akciğer kanseri riskini oldukça azalttığı, astım tedavisi ve alerji tedavisinde etkili olduğu, solunum yollarını ve hatta akciğerleri kirli hava ve özellikle sigaranın etkilerinden korumaya destek olduğu ve kolesterol düzeyini aşağılara çektiği bildirilmiştir (Hertog ve ark., 1993; Ergüzel, 2006).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Kuersetin (Sigma Adlrich, Germany), potasyum dihidrojen fosfat (Merc), NaF (Sigma Adlrich, Germany), formaldehit (Merck), alkol (Merck), ksilol (Merck), alkalın fosfataz, parafin, mouse amyloid beta 1-40 (A β 1-40) ELISA kiti (Shanghai Yehua Biological Technology Co.), mouse amyloid beta 1-42 (A β 1-42) ELISA kiti (Shanghai Yehua Biological Technology Co.), mouse 8-Hydroxy-desoxyguanosine (8-OHdG) ELISA kiti (Shanghai Yehua Biological Technology Co.), TAK ve TOK kitleri (Total Oxidant Status Assay kit, Rel Assay Diagnostics, RL0024, TURKEY), vorteks (MSI IKA), derin dondurucu, santrijüj cihazı (Nüve), ph metre, Autolab (AMS Srl), Autoanalyzer, hematoksilen-eozin, hassas terazi (Precisa LS 220 SCS), homojenizatör (Heidolph), distile su cihazı (Nüve NS 112), Deiyonize su cihazı, ELISA okuyucu (İnfinite F 50), otomatik pipetler (Nichipet EX, Isolab Nichiryö, Ependorf).

3.1.2. Hayvan Materyali

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2015-02 sayılı (Ek-1) etik kurul kararı alındı. Çalışmada kullanılacak olan farelerin bakımı ve beslenmesi, tüm araştırma süresi boyunca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (DEHAM)'da yapıldı. Çalışmada, ortalama ağırlıkları yaklaşık 20-25 g olan, 8 haftalık Swiss albino türü 40 adet erkek fare kullanıldı. Fareler, 20-24 °C ortalama sıcaklık ve % 55-60 civarı ortalama neme sahip ortamda tutuldu. 40 adet fare, çalışma için 4 eşit gruba (n=10) ayrıldı. Çalışma düzeni altta açıklandığı şekilde ayarlandı.

3.1.3. Deneysel Düzen

1. grup kontrol: normal içme suyu (0,8 ppm flor),
2. grup: 0.4 mL deiyonize suya 12 mg/kg ca/gün NaF oral (Verma ve ark., 2007)
3. grup: 40 mg/kg/gün kuersetin (Jung ve ark., 2012)
4. grup: 0.4 mL deiyonize suya 12 mg/kg/gün NaF + 40 mg/kg/gün kuersetin oral olarak verildi.

Çalışmada kullanılan içme suyunun flor değeri 0,8 ppm dir. Ayrıca fareler düzenli olarak gün içinde, standart fare pelet yemi ile *ad libitum* beslendi. Çalışmamızda önceden yapılmış bir çalışma modeli örnek alınarak deneme süresi 30 gün olarak belirlendi (Verma ve ark. 2007).

3.2. Metot

3.2.1. Numune Toplanması ve Analizler

30 günlük süre tamamlandığında her gruptaki farelerin tamamından kan örnekleri alınıp, ksilazin (30 mg/kg i.p) ve ketamin (300 mg/kg i.p) kullanılarak ötenazileri gerçekleştirildi. Farelerden serum için alınan kan örnekleri, laboratuvar ortamında 20 dk bekletildikten sonra, +4 C^o'de 10 dk 1550 g ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen kan örneklerinin serum kısmı çekilerek ependorf tüplere aktarıldı ve analizler gerçekleştirilinceye kadar -20 C^o'de muhafaza edildi.

Devamında farelerin beyin dokuları çıkartıldı ve beyin dokusu tartımları yapıldı (Mishra ve Flora, 2008). Biyokimyasal analizler için gerekli olan doku, 50 mL fosfat tampon (ph 7,5) ile 1500 rpm de 3 dk homojenize işlemine tabi tutuldu. Daha sonra 1550 g, +4 °C de 10 dk santrifüj edilen örneklerin süpernatant kısımları analizler gerçekleştirilinceye kadar -20 C^o'de muhafaza edildi.

Beyin doku ve serum örneklerinin TOK ve TAK analizleri ile 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), amiloid β-40 ve amiloid β-42 protein düzeyleri analizleri ELISA test kitleri ile prosedürde belirtildiği şekilde çalışılarak ELISA okuyucuda okundu, oksidatif stres indeksini hesaplama işlemi yapıldı.

3.2.2. TOK ve TAK Analizleri

Serumda Total Oksidan Kapasitesi (TOK) Analizi

Serumda total oksidan kapasitesi ölçümü, asidik ortamda demir iyonunun kromojenle renkli yapıda kompleks oluşturma esasına dayanmaktadır. Numunedeki oksidanların miktarının değişimi göre rengin şiddetindeki değişim izlenmektedir. Renk yoğunluğunun spektrofotometrik olarak tespit edilebildiği hazır olarak temin edilen ticari kit (Total Oxidant Status Assay kit, Rel Assay Diagnostics, RL0024, TURKEY) kullanılarak altta belirtildiği şekilde yapıldı.

1. Standart ve örnekler 6 µL pipetlendi.
2. Üzerine Reagent 1'den 100 µL eklendi ve 30 sn sonra okutuldu (A1).
3. Üzerine Reagent 2'den 15 µL eklendi ve karıştırılıp, 37 °C'de 5dk inkübe edildikten sonra 660 nm de okundu (A2).
4. Aşağıda verilen formüle göre hesaplama yapıldı.

TOK Hesaplaması: $A2-A1 = \Delta Abs$

Sonuç = $\Delta Abs \text{ örnek} \times 10 / \Delta Abs \text{ Standart}$

Serumda Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) Analizi

Serum içeriğinde total antioksidan kapasite ölçümü, serum numunesi içerisindeki antioksidanların ABTS'den kaynaklanan koyu yeşil-mavi rengi azaltması neticesinde şekillenen absorbands değişimini ölçme esasına dayanmaktadır. Hazır olarak temin edilen ticari kit (Total Antioxidant Status Assay kit, Rel Assay Diagnostics, RL0017, TURKEY) kullanılarak yapıldı.

1. Standart, örnekler ve su 15 µL pipetlendi.
2. Üzerine Reagent 1'den 100 µL eklendi ve 30 sn sonra okutuldu (A1).
3. Üzerine Reagent 2'den 5 µL eklendi ve 37 °C'de 5dk inkübe edildikten sonra 530 nm de okundu (A2).
4. Aşağıda verilen formüle göre hesaplama yapıldı.

TAK Hesaplaması: $A2-A1 = \Delta Abs$

Sonuç = $(\Delta Abs \text{ Su} - \Delta Abs \text{ örnek}) / (\Delta Abs \text{ Su} - \Delta Abs \text{ Standart})$

3.2.3. 8-OHdG ELISA Kiti Çalışma Prensibi ve Analizi

Mouse 8-Hydroxy-desoxyguanosine (8-OHdG) ELISA kiti çalışma prensibi

8-OHdG ELISA kitinde, örneklerin yarışmalı olarak önceden plakanın kuyucuklarına bağlanmamış 8-OHdG ile veya standartlarla bağlanması prensibinden yararlanıldı. Standart veya örneklerdeki 8-OHdG'e bağlanan antijenlerin yıkama temizlenmesi ile sadece sabit 8-OHdG'ler kuyucukta kaldı ve bunlarda ikinci bir antijen (Anti-Mouse IgG:HRP Conjugate) varlığında belirlendi. Tekrar yıkama işleminin sonunda bağlanmamış olan ikincil antijenler de ortamdan uzaklaştırılarak ve de ortama

katılan kromojen substratla renk oluşumu gözlemlendi ve daha sonra spektrofotometrik sistemle tayin yapıldı (Mizushima Y, Kan S., 2001).

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Protein Düzeyi Analizi

Çalışmamız için temin edilen ticari kit (Mouse 8-Hydroxy-desoxyguanosine (8-OHdG) ELISA kiti kullanılarak aşağıda anlatıldığı şekilde yapıldı.

1. 96'lık plate üzerinde 1. Kuyu blank (0) olarak belirlendi ve sadece distile su eklendi.
2. Blank (0) kuyucuğundan sonraki 5 kuyucuğa sırasıyla 50µl standartlar eklendi.
3. Blank (0) ve standart kuyucukları hariç diğer kuyucuklara 40µl plazma ve beyin örneklerinden eklendi.
4. Sonra blank (0) ve standart kuyucukları hariç tüm kuyulara 10µl 8-OHdG anti-antikoru eklendi.
5. Devamında blank (0) kuyucuğu hariç her kuyucuğa 50µl Streptavidin-HRP eklendi.
6. Hazırlanan plate 60 dk, 37 °C'de inkübe edildi.
7. Etüvden çıkan örneklerin sıvı kısımları lavaboya çırpılıp üzerine twin-80, twin-20 türevi yıkama solüsyonu 5 kere eklenip çırpma işlemi tekrarlandı (yıkama solüsyonu 20µL solüsyonun üzerine 30 kat distile su eklenerek hazırlandı).
8. Reagent-A solüsyonundan tüm kuyucuklara 50 µL eklendi.
9. Reagent-B solüsyonundan tüm kuyucuklara 50 µL eklendi.
10. Plate 10 dk, 37 °C'de inkübe edildi.
11. Tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi (renk maviden sarıya döndü).
12. Tüm örnekler 450 nm'de okutuldu.

3.2.4. Aβ1-40 ve Aβ1-42 ELISA Kitleri Çalışma Prensipleri ve Analizleri

Mouse Amyloid Beta 1-40 (Aβ1-40) ve Mouse Amyloid Beta 1-42 (Aβ1-42) ELISA kitleri çalışma prensibi;

Aβ1-40 ve Aβ1-42 kitlerinde, örneklerin standart veya önceden plakanın kuyucuklarına bağlanmamış Aβ1-40/Aβ1-42 ile yarışmalı olarak bağlanması prensibinden yararlanılmaktadır. Standart veya örneklerdeki Aβ1-40/Aβ1-42'ye bağlanan antijenlerin yıkanıp temizlenmesiyle sadece sabit Aβ1-40/Aβ1-42'ler kuyucukta kalır ve bunlarda ikinci bir antijen (Anti-Mouse IgG:HRP Conjugate)

varlığında belirlendi. Tekrar yıkama işleminin sonunda bağlanmamış olan ikincil antijenler de ortamdan uzaklaştırılarak, ortama katılan kromojen substratla renk oluşumu gözlenip spektrofotometrik sistemle tayin yapıldı (Mizushima Y, Kan S 2001).

Amyloid Beta 1-40 (A β 1-40), Amyloid Beta 1-42 (A β 1-42) Protein Düzeyi Analizleri

Çalışmamız için temin edilen ticari kit (mouse amyloid beta 1-40 (A β 1-40) ve mouse amyloid beta 1-42 (A β 1-42) ELISA kitleri) kullanılarak aşağıda anlatıldığı şekilde yapıldı.

1. 96'lık plate üzerinde 1. Kuyu blank (0) olarak belirlendi ve sadece distile su eklendi.
2. Blank (0) kuyucuğundan sonraki 5 kuyucuğa sırasıyla 50 μ L standartlar eklendi.
3. Blank (0) ve standart kuyucukları hariç diğer kuyucuklara 40 μ L plazma ve beyin örneklerinden eklendi.
4. Sonra blank (0) ve standart kuyucukları hariç tüm kuyulara 10 μ L A β 1-40/A β 1-42 anti-antikorundan eklendi.
5. Devamında blank (0) kuyucuğu hariç her kuyucuğa 50 μ L Streptavidin-HRP (mavi renkli) eklendi.
6. Hazırlanan plate 60dk, 37 °C'de inkübe edildi.
7. Etüvden çıkan örneklerin sıvı kısımları lavaboya çırpılıp üzerine twin-80, twin-20 türevi yıkama solüsyonu 5 kere eklenip çırpma işlemi tekrarlandı (yıkama solüsyonu 20 μ L solüsyonun üzerine 30 kat distile su eklenerek hazırlandı).
8. Reagent-A solüsyonundan tüm kuyucuklara 50 μ L eklendi.
9. Reagent-B solüsyonundan tüm kuyucuklara 50 μ L eklendi.
10. Plate 10 dk, 37 °C'de inkübe edildi.
11. Tüm kuyucuklara 50 μ L stop solüsyonu eklendi(renk maviden sarıya döndü).
12. Tüm örnekler 450 nm'de okutuldu.

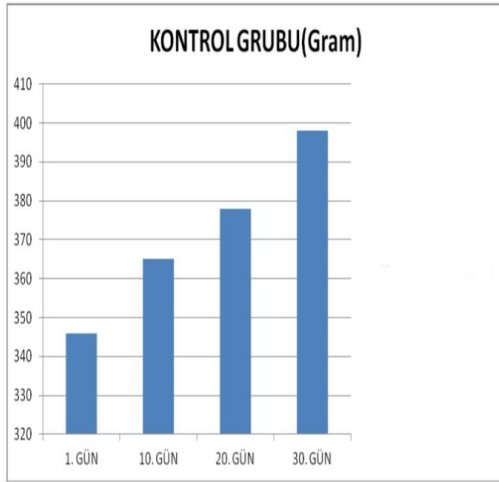
3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklılıkları ortaya koyabilmek için veriler ANOVA ile değerlendirildi.

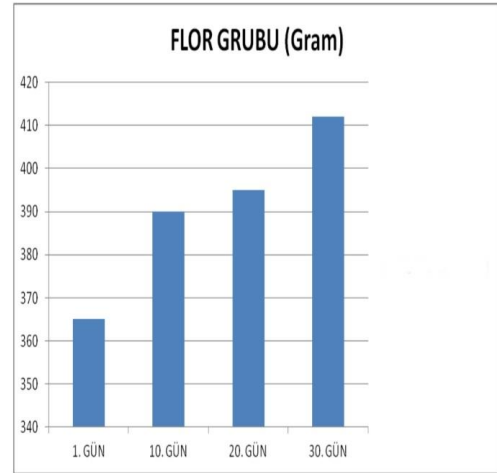
4. BULGULAR

Analizler sonucunda beyin 8-OHdG değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında 2. grupta anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0,05$). Serum 8-OHdG değerleri ise kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Beyin ve serum TOK değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, beyin TOK değerlerinde 2. grupta ($p<0,05$), serum TOK değerlerinde ise tüm gruplarda anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). Beyin ve serum TAK değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında ise, beyin TAK değerlerinde, 3. ve 4. gruplarda ($p<0,001$), serum TAK değerlerinde 2. ve 4. gruplarda ($p<0,01$) anlamlı bir düşüş görülmüştür. Beyin ve serum amiloid β -40 ve beyin amiloid β -42 değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik görülmemiş olup, serum amiloid β -42 değerlerinde ise 2, 3 ve 4. gruplar ile kontrol grubu arasında kıyaslama yapıldığında anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0,001$). Beyin ve serum OSİ değerlerine göre, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2. gruplarda anlamlı bir artış görüldü ($p<0,05$). Total protein sonuçlarına göre kontrol grubuyla diğer gruplar kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

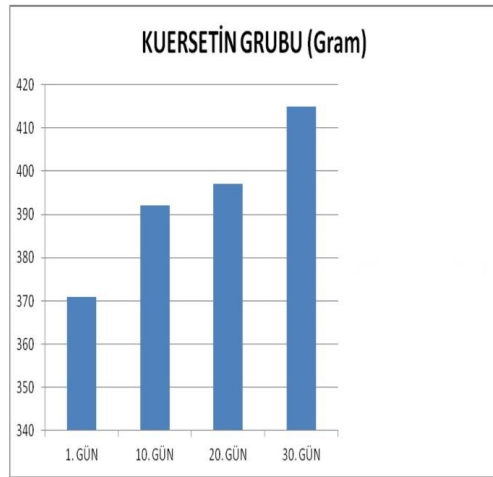
Tüm gruplara ait serum 8-OHdG, amiloid β -40, amiloid β -42 ve total protein düzeyleri Tablo 1' de, beyin 8-OHdG, amiloid β -40, amiloid β -42 ve total protein düzeyleri Tablo 2'de, beyin ve serum OSİ, TAK ve TOK değerleri ise Tablo 3'te verilmiştir.



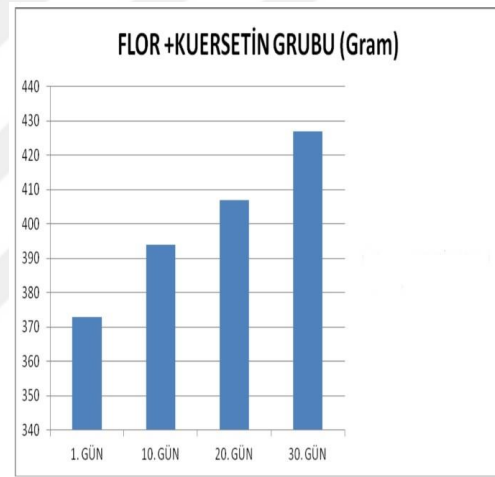
Grafik 1. Kontrol grubu kilo değişim grafiği



Grafik 2. Flor grubu kilo değişim grafiği



Grafik 3. Flor+Kuersetin kilo değişim grafiği



Grafik 4. Kuersetin kilo değişim grafiği

Tablo 1. Serum 8-OHdG, Amiloid β -40, Amiloid β -42 ve total protein düzeyleri

SERUM	8-OHdG Ng/mL	Amiloid β -40 Ng/L	Amiloid β -42 Ng/L	Total Protein g/dL
Kontrol	18,53 \pm 2,95	332,1 \pm 15,9	80,0 \pm 19,5 ^a	5,870 \pm 0,923
Flor	14,18 \pm 0,8	301,6 \pm 23,1	284,4 \pm 25,4 ^b	7,544 \pm 0,728
Kuersetin	15,2 \pm 0,32	329,2 \pm 21,4	256,9 \pm 27,0 ^b	6,560 \pm 0,483
Flor +Kuersetin	16,86 \pm 0,39	309,1 \pm 17,9	336,9 \pm 16,8 ^b	6,160 \pm 0,645

*a, b: Aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistiki olarak anlamlıdır. (p<0,05)

Tablo 2. Beyin 8-OHdG, Amiloid β -40, Amiloid β -42 ve total protein düzeyleri

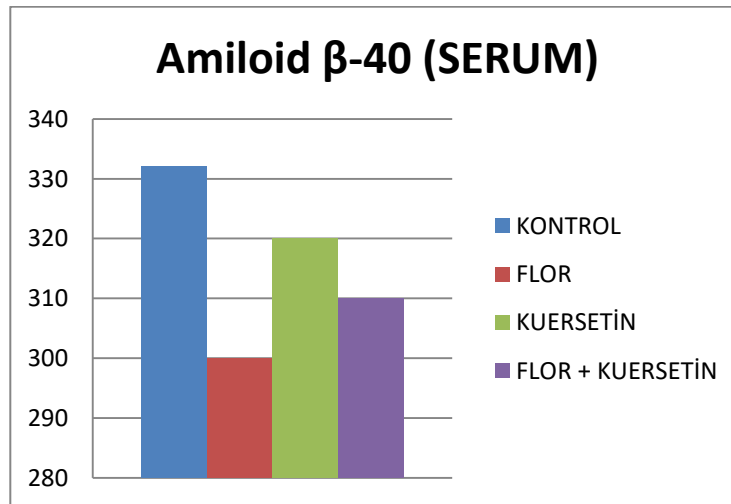
BEYİN	8-OHdG	Amiloid	Amiloid	Total Protein
	Ng/mL	β -40 Ng/L	β -42 Ng/L	g/dL
Kontrol	18,74 \pm 1,19 ^a	464,5 \pm 23,9	286,2 \pm 20,5	5,870 \pm 0,923
Flor	23,86 \pm 1,83 ^b	472,3 \pm 23,0	306,4 \pm 12,0	7,544 \pm 0,728
Kuersetin	19,59 \pm 1,06 ^a	497,7 \pm 12,0	311,3 \pm 29,3	6,560 \pm 0,483
Flor +Kuersetin	19,14 \pm 0,87 ^a	436,1 \pm 12,1	277,8 \pm 17,9	6,160 \pm 0,645

*a, b: Aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistiki olarak anlamlıdır (p<0,001)

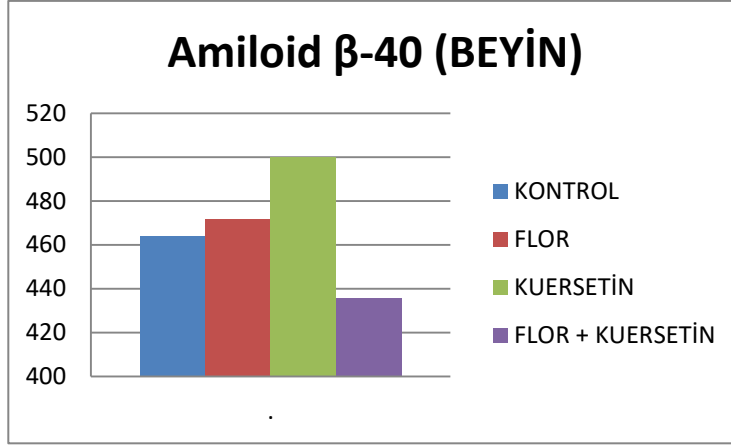
Tablo 3. Beyin ve serum OSI, TAK ve TOK düzeyleri

	Beyin OSI	Beyin TAK	Beyin TOK	Serum OSI	Serum TAK	Serum TOK
	(TOK/TAK) *100	mmol Trolox Equiv./L	μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L	(TOK/TAK) *100	mmol Trolox Equiv./L	μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L
Kontrol	62,3 \pm 33,0 ^a	8,38 \pm 0,709 ^a	5,65 \pm 1,59 ^a	1083 \pm 693 ^a	7,47 \pm 1,34 ^a	56,9 \pm 5,28 ^a
Flor	481 \pm 630,7 ^a	5,79 \pm 0,637 ^a	4,34 \pm 0,789 ^a	3514 \pm 2355 ^b	3,41 \pm 0,870 ^b	77,8 \pm 3,08 ^b
Kuersetin	158,1 \pm 91,1 ^a	3,73 \pm 0,788 ^b	4,50 \pm 0,693 ^a	1816 \pm 1179 ^a	5,50 \pm 0,749 ^a	75,8 \pm 2,42 ^b
Flor +Kuersetin	83,5 \pm 47,2 ^b	4,43 \pm 0,810 ^b	10,81 \pm 2,25 ^b	2763 \pm 1077 ^a	3,31 \pm 0,454 ^b	78,7 \pm 3,04 ^b

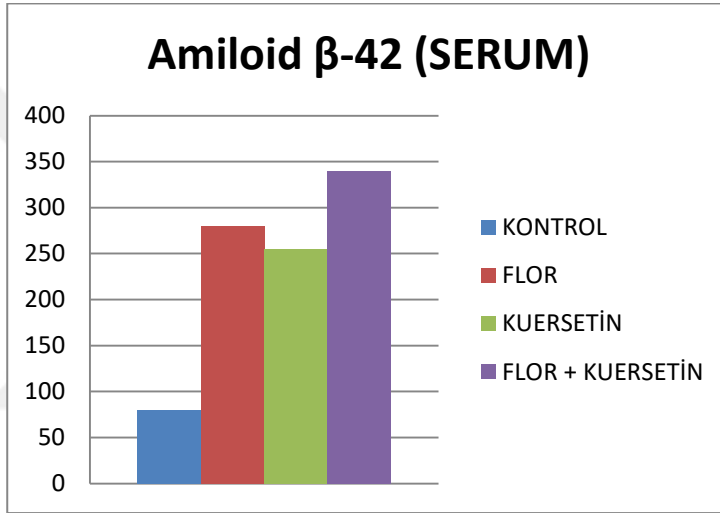
*a, b: Aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistiki olarak anlamlıdır. (p<0,05)



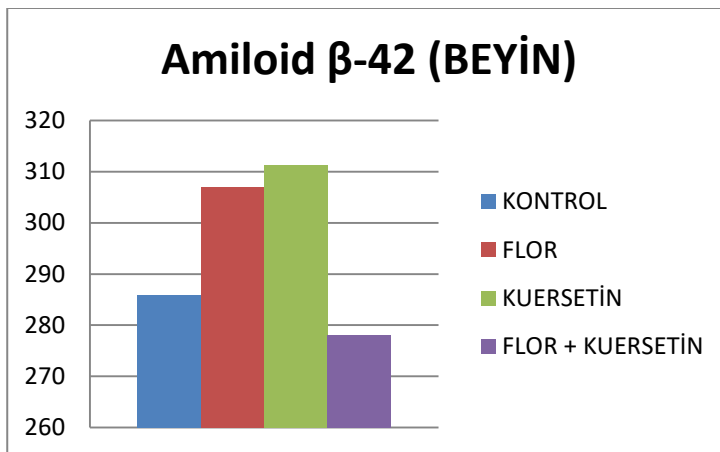
Grafik 5. Serumda Amiloid β -40 değerleri



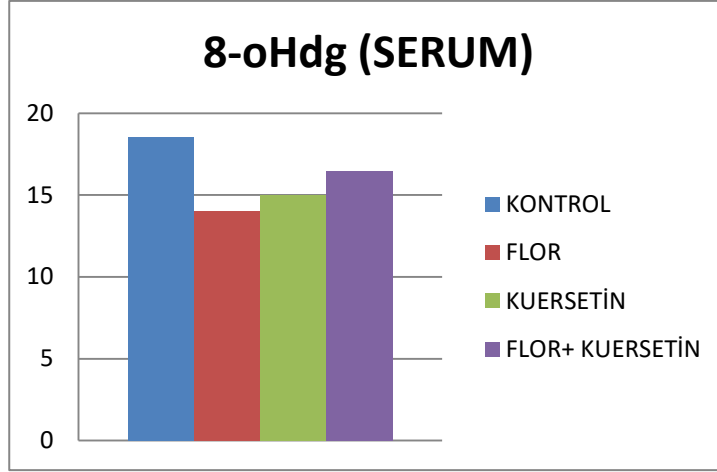
Grafik 6. Beyinde Amiloid β -40 değerleri



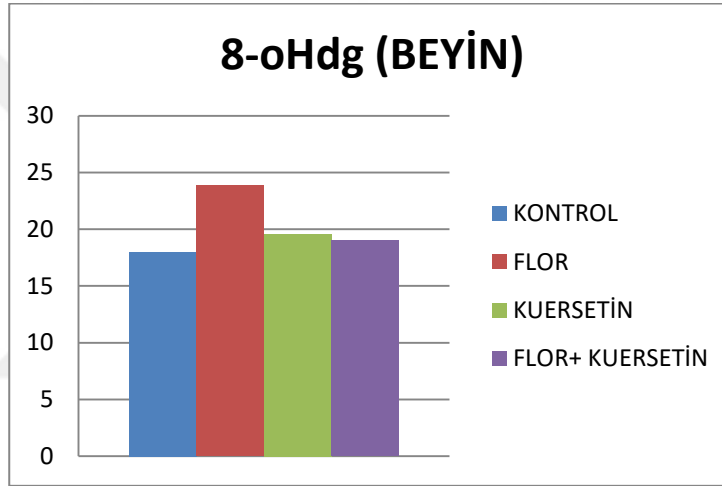
Grafik 7. Serumda Amiloid β -42 değerleri



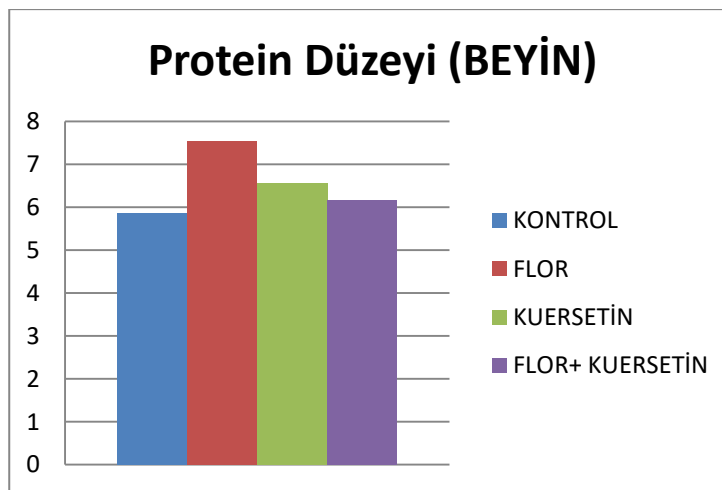
Grafik 8. Beyinde Amiloid β -42 değerleri



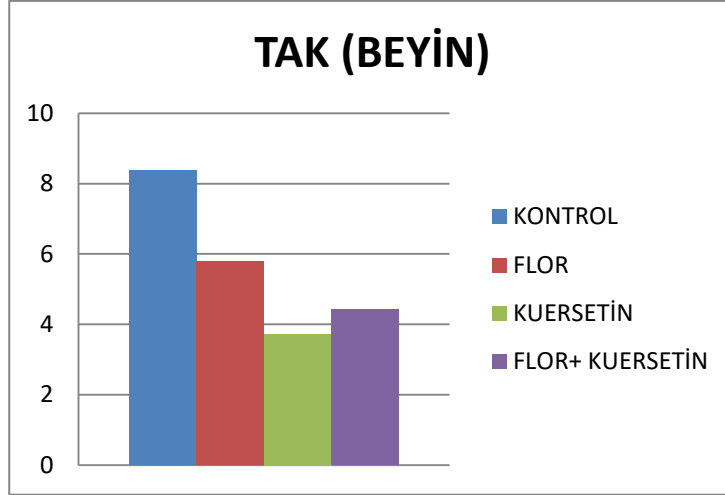
Grafik 9. Serumda 8-OHdG değerleri



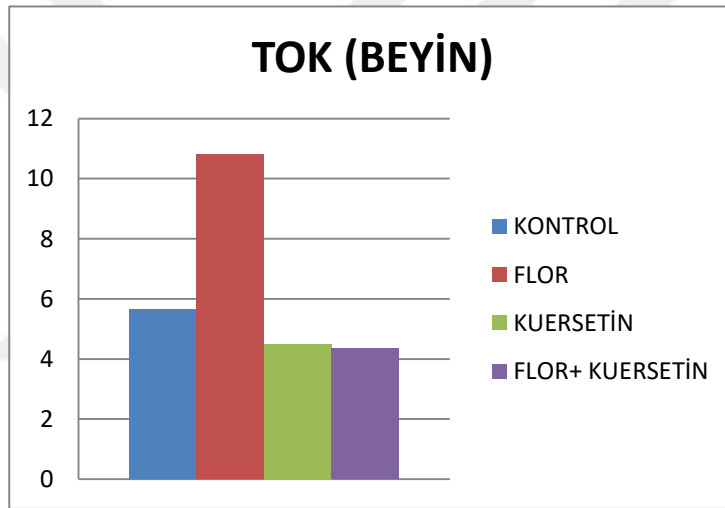
Grafik 10. Beyinde 8-OHdG değerleri



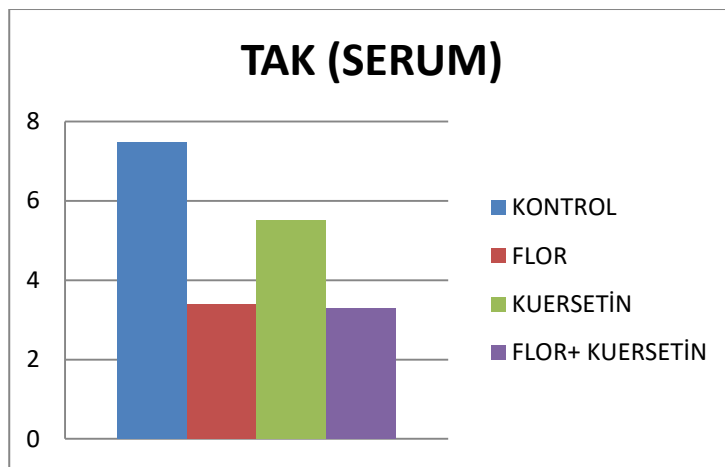
Grafik 11. Beyin dokusu protein düzeyi



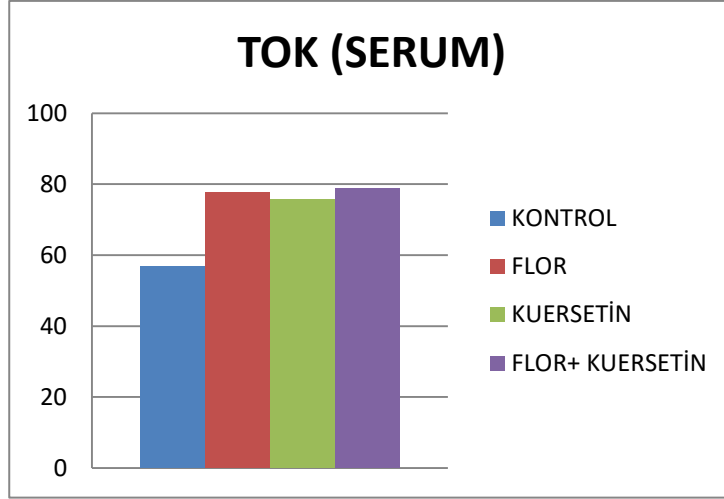
Grafik 12. Beyin dokusu TAK düzeyi



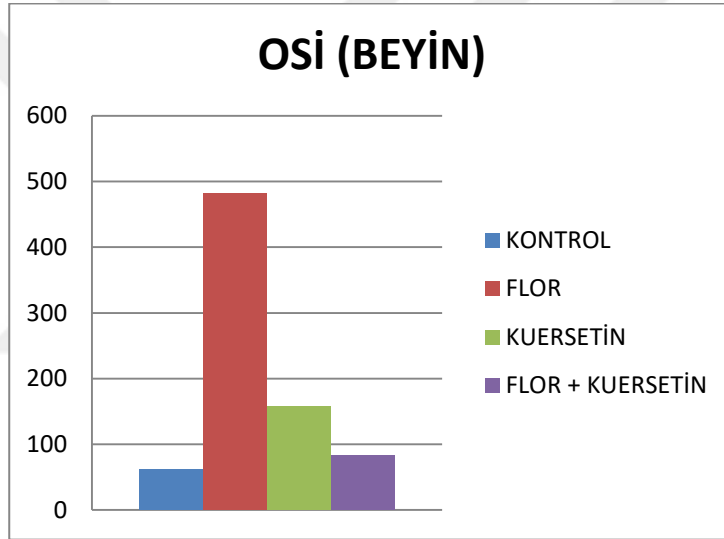
Grafik 13. Beyin dokusu TOK düzeyi



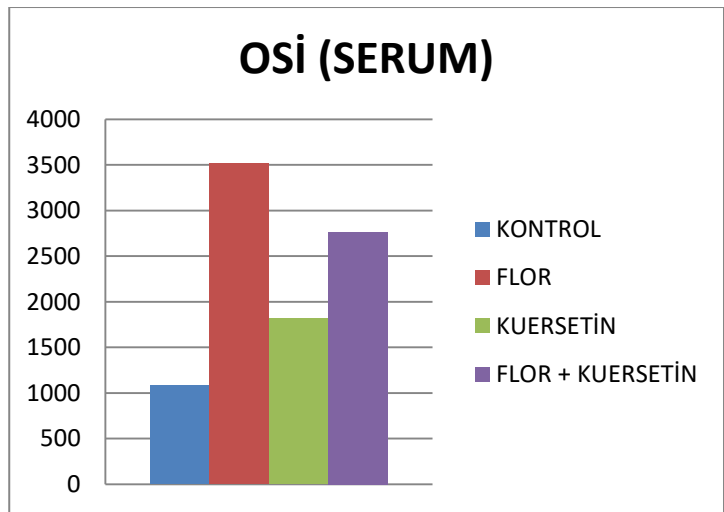
Grafik 14. Serum TAK düzeyi



Grafik 15. Serum TOK düzeyi



Grafik 16. Beyin OSİ düzeyi



Grafik 17. Serum OSİ düzeyi

5. TARTIŞMA

Flor ve flor içeren bileşikler, II. Dünya Savaşı'ndan sonraki dönemde ticari olarak kullanılmaya başlamıştır. Nükleer enerji çalışmaları, atom bombası projesi ile fazla miktarda üretilmiştir (Beyhan, 2003). Flor içeren kaynaklar arasında sert sular, volkanik gazlar, okyanus spreyi, yanmış kömür dumanı ve birtakım endüstriyel işlemler sayılabilir. Yüksek oranda florür içeren gübre, tuğla, çimento, demir gibi endüstrilerin atık suları çevremizdeki yüksek florürün sebebidir (Avcı ve ark., 2009; Küçükırmak, 2007).

Dünyadaki flor kaynaklarının yaygınlığının sebep olduğu endemik florozis, insan ve hayvanların sağlığını ciddi bir şekilde bozan biyokimyasal hastalıkların neden olduğu faktörlerden birisidir. Florozisi engellemek ve tedavi etmek çok önemlidir. Korunma ve tedavi edici yöntemler esas olarak florozis mekanizmasına dayanmaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki kronik flor maruziyeti serbest radikallerin aşırı üretimini uyarabilmekte (Shiells ve Falk, 1992) ve sadece kemik dokuya değil aynı zamanda yumuşak dokulara ve kardiyovasküler sisteme de hasar verebilmektedir (Xu, 1997). Flor toksikasyonuna maruz kalınan bölgelerde gözle görülebilen ilk problemler kemik ve dişlerde olduğundan, durum ancak bu aşamaya geldiğinde önlemler alınmaya çalışılmaktadır. Oysa halojen elementlerin en reaktif olan flor, yumuşak dokular ve beyinde de hasarlar meydana getirmektedir. Bu da insan ve hayvanların sağlığında ciddi sorunlar oluşturmaktadır. İnsan sağlığı açısından yaşam kalitesi düşmekte, çeşitli hormonal ve biyokimyasal mekanizmalar bozulmakta, ortalama ömür azalmaktadır. Endüstrileşmenin hızlı bir şekilde artmasıyla beraber flor toksikasyonundan etkilenen bölgelerde ciddi kayıplar yaşanmaktadır. Bu olumsuz etkilenmeler neticesinde hayvansal üretim ve verim düşmekte, ülke ekonomisinde ciddi kayıplar yaşanmaktadır. Özellikle de geçim kaynağı sadece hayvancılık olan bölgelerde yaşanan kayıplar daha fazla hissedilir olup ekonomik sorunlara da sebep olmaktadır (Fidancı ve ark., 1998; Kennedy, 1999; Choubisa, 2001; Ersan ve ark., 2010; Jung ve ark., 2012). Stabil koşullarda laboratuvar hayvanlarıyla yaptığımız bu kontrollü çalışmayla flor kaynaklı toksikasyon neticesinde oluşacak hasarlarda, bitkisel kaynaklı bir antioksidan olan kuersetin kullanarak ortamda meydana gelen serbest radikalleri temizleyip, oksidatif hasarı minimuma indirmeyi, amiloid β -40 ve β -42 plaklarının oluşumunu engellemeyi ve flordan kaynaklanan sorunları azaltmayı hedefledik.

Çeşitli iç ve dış etkenler sebebiyle fiziksel ve kimyasal değişiklikler DNA'nın yapısında, transkripsiyonu ve replikasyonu durdurarak, ölümcül veya doğrudan ya da dolaylı mutajenezle mutasyonlara yol açar, reaktif oksijen türleri, 8-OHdG içeren çeşitli lezyonlar oluşturur (Turner ve ark., 2004; Kulaksız ve Sancar, 2007). Oksidan ve antioksidan denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar, DNA, lipid ve proteinlerde ciddi oksidatif hasarlar oluşur (Chandrasekara ve Shahidi, 2011). Antioksidanlar görevleri gereği ortamda bulunan serbest radikalleri temizler. Kuersetinin farmakolojik ve biyolojik etkilerinin yanında iyi de bir antioksidan madde sınıfına girdiği bildirilmiştir (De Boer ve ark., 2000). Yaptığımız çalışmada flor toksikasyonu altında kuersetinin antioksidatif etkilerini inceleyebilmek için beyin dokusu ve serumda TOK ve TAK seviyeleri ile 8-OHdG, amiloid β -40 ve amiloid β -42 protein düzeyleri araştırıldı.

Yüksek miktarda flor alımı neticesinde solunum patlaması artmakta ve dolayısıyla O_2 'in fazla üretilmesine neden olmaktadır (Rzeuski, 1990). O_2 'in direkt zararı olmamakla birlikte H_2O_2 kaynağını artırmasından dolayı zararlı etkileri vardır. H_2O_2 enzim inaktivasyonuna, membran lipidlerinde lipid peroksidasyona ve DNA hasarına sebep olmaktadır (Lunac, 1990). Solunum patlaması sırasında artan H_2O_2 , O_2 , $\cdot OH$ radikalleri, SOD'un inhibisyonuna, dolayısıyla SOD aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (Rzeuski, Machoy, Chlubek, 1998). Florun karaciğer, böbrek, beyin ve testis gibi pek çok dokuda hücrel hasara neden olduğu bildirilmektedir (Shayia ve ark., 1986). Serbest oksijen türlerinin hücre içerisinde fazla miktarda oluşması durumunda hücrelerin kendine ait antioksidan enzimleri (GSH-Px ve SOD) kullanarak savunma mekanizması oluşturduğu belirtilmiştir (Halliwell ve ark., 1992). Florun oksidan etkisiyle ilgili Tao ve ark. (2005) domuzlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, değişik dozlarda flor uygulamasında serum, karaciğer ve böbrek dokularında TOK belirteçlerinden olan MDA aktivitesi, TAK seviyeleri, SOD, GSH-Px ve CAT aktiviteleri araştırılmış ve flor gruplarında, MDA değerlerinin arttığı, TAK seviyeleri ile SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerinin azaldığı belirtilmiştir. Yüksek düzeyde flor içeren sulara (7.2-10.7 ppm) kronik olarak maruz kalan insanların kan örneklerinde MDA düzeylerinin yükselmesinden dolayı lipid peroksidasyonun önemli oranda arttığı bildirilmektedir (Kumari ve ark., 1991). Flor toksikasyonu oluşturulan ratların beyin dokusunda GST, SOD ve CAT düzeylerinin azaldığı (Vani ve ark., 2000), yine endemik

florozisli bölgelerde yaşayan insanların kan plazmasında ise SOD ve GSHPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinin düşük olduğu bildirilmektedir (Li ve ark., 1994). Yapılan başka bir çalışmada da, sıçanlara uygulanan florun serum, beyin, böbrek ve karaciğerde TOK seviyelerinin arttırdığı belirtilmiştir. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak, biyolojik zara, hücrelerin işlevlerine ve biyomakromoleküllere zarar verebilen florürün, aşırı TOK üretimine neden olduğu ve TAK seviyelerini azalttığı belirtilmiştir (Inkielewicz-Stepniak ve Czarnowski, 2010). Benzer şekilde yapmış olduğumuz çalışmada da beyin TOK değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir artış görülürken ($p<0,05$), flora ilave olarak kuersetin vermiş olduğumuz grupta ise değişiklik görülmedi. Bu da bize kuersetinin beyinde oksidasyonu önlemede etkili olduğunu düşündürdü.

Kronik florozis oluşturulan rat ve fare çalışmalarında beyin dokusu SOD aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (Shivaroshankara ve ark., 2001, Vani ve ark., 2000). Zhan ve arkadaşlarının yaptığı, florun genç domuzlarda lipid peroksidasyonun antioksidan sisteme ve lipit peroksidasyonu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerinde önemli azalma, MDA seviyelerinde ise önemli artış gözlemişlerdir (Zhan ve ark., 2005). Çalışmalar göstermiştir ki, endemik florozisli bölgede yaşayan insanlarda ve deney hayvanlarının dokularında SOD, CAT ve GSH-Px'in aktivitelerinde azalma olmuştur. Bunun nedeninin de flor toksikasyonu ile oluşan oksidatif strese kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir (Li ve Cao, 1994). Ayrıca deneysel kronik florozisli ratlarda SOD aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadığını (Zhi-zhang ve ark., 1989) veya artma olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (Yu ve ark., 2000). Fare beyin dokusunda yapılan bir çalışmada ise CAT aktivitesinde azalma bildirilmiştir (Vani ve ark., 2000). Sıçanlarda yapılan florozisli çalışmada florun TAK seviyesini azalttığı belirtilmiştir (Inkielewicz-Stepniak ve Czarnowski, 2010). Yapmış olduğumuz çalışmada ise beyin TAK düzeyi incelendiğinde diğer çalışmalardan farklı olarak flor uygulanan grupta TAK değerleri değişmezken kuersetin uygulanan gruplarda azalma olduğu tespit edildi. Bu azalmanın kuersetin kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Flor solunum patlamasına neden olarak ortamda H_2O_2 in birikimine, dolayısı ile de DNA hasarına sebep olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Rzeuski ve Lunac, 1990). Yeni doğmuş farelerde kronik flor zehirlenmesinin fare beyininde anlamlı

nörodejeneratif değişikliklere yol açarak öğrenmeyi ve belleği zayıflattığı, anormal davranış biçimlerine neden olduğu, tüm vücut fizyolojisini bozduğu düşünölmüştür (Shivarajashankara ve ark., 2002). Oksidatif stresin DNA hasarına yol açtığı göstereren başka çalışmalarda mevcuttur. Örneğin şeker hastalarında, oksidatif kaynaklı DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG düzeyinin dokularda ve vücut sıvılarında arttığı bildirilmiştir (Park ve ark., 2001; Andican ve Burçak, 2005). 8-OHdG, reaktif oksijen ve hidrojen türleri aracılığı ile oluşan bir DNA hasar ürünüdür ve oksidatif stresin sabit bir göstergesidir. 8-OHdG'in doku, serum, idrar ve diğer biyolojik materyalde bulunabildiği bildirilmiştir (Kasai ve ark., 1986; Schneider ve ark., 1990) 8-OHdG miktarındaki artış, tahminen nükleer ve mitokondrial DNA'nın serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif atakların neticesi olarak hasarlı hale gelmesine bağlıdır (Kasai 1997; Cooke, 2000). Deneysel olarak florozis şekillendirmek için florid verilmesi sonrasında, 8-OHdG düzeyinin yükseldiği ve oksidatif hasarın şekillendiği tespit edilmiştir (Loft ve Poulsen, 1996; Manivannan ve ark., 2012; Atmaca ve ark., 2014).

Hong ve ark. (2011) yaptığı bir çalışmada, (0,25 – 4.00 mmol/L) doz aralığında, beş farklı dozda flor verilen ratlarda antioksidan enzim sistemi aktivitesinde azalma ve 8-OHdG seviyesinde artış tespit edildiğini bildirmiştir. Feng ve ark. (2015) farelerle yaptığı bir çalışmada da, florun serum ve testis dokusunda oksidatif stres düzeyi belirteci olan 8-OHdG seviyelerini belirgin şekilde yükselttiği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada yüksek florid verilmesi sonrasında ratlarda beyin ve DNA hasarı incelenmiş, floridin beyin bariyerine girmesinin yanında, DNA hasarını da indüklediği tespit edilmiştir (Ge ve ark., 2005). Ayrıca Zhao ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada florozisin, farelerin genel yaşamını ve büyümesini, ayrıca timusta bazı hücreleri yok ederek immun fonksiyonları etkilediği; timusta, kemik iliğinde, kan lenfositlerinde DNA hasarı meydana getirdiği ve serum 8-OHdG düzeyini artırdığı bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada da 8-OHdG değerlerinde sadece beyin flor grubunda istatistiki anlamda artış tespit edildi. Bu da beyin dokusunda flordan kaynaklı bir oksidasyonun gerçekteştiğini, 8-OHdG değerinin de buna bağlı olarak artmış olabileceği düşünöldü, zaten serum ve beyin dokuya ait TOK ve OSİ değerlerinin de flor gruplarında artmış olması ile bulgular birbirleri ile paralellik gösterdi.

Çalışmamızdaki serum TAK değerleri 2. ve 4. grupta azalmıştır. Bu değerler her iki grupta da flor bulunmasından kaynaklı olarak antioksidan kapasiteyi florun baskıladığını düşündürdü. Serum OSİ değerleri incelendiğinde ise oksidatif stresin sadece 2. grupta artış 4. grupta artmamış olmasının, bu grupta flora ilaveten eklenen kuersetinin koruyucu etkisinden kaynaklandığı sonucuna varıldı. Ayrıca çalışmamızda flor verilen grubun beyinlerinde kontrole göre anlamlı bir 8-OHdG artışı olması neticesinde florun beyinde DNA hasarını arttırdığı kanaatini doğurdu. Bu sonuçlar ile, yapılan çalışmanın süresine, verilen doza bağımlı olarak serum 8-OHdG değerlerinde de benzer sonuçlar alınabilir ve bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu faktörler göz önünde bulundurulabilir.

Zararsız yapıda amiloid β içeriğine sahip gevşek plakların, β kıvrımlı zararlı yapıda yoğun plaklara dönüşmesini açıklamaya çalışan birçok teori vardır. Gevşek yapıdaki plaklarda amiloid β birikimi, oksidatif gerilim ve serbest radikallerin oluşumuna ve bu faktörler de mevcut plakların fiziksel olarak değişimine yol açabilir. Amiloid β toksisitesinde korunmada denenen bazı bitkisel ekstraktlar ve saf maddelerin hücreler üzerinde koruyucu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2011). Yine başka bir çalışmada bazı doğal ürünlerin *in vitro* koşullarda amiloid β fibrilizasyonu ve agregatlaşmasını engelleyerek koruyucu etkiye sahip olabileceği ileri sürülmektedir (Durairajan ve ark., 2008). Farklı bir çalışmada ise A β -42 enjeksiyonunun; nörofibriler plak oluşumuna ve oksidatif stres gelişimine neden olduğunu rapor edilmiştir (Butterfield ve ark., 2001; Clarke ve ark., 2007). Beyinde amiloid β 'nin peptid çözümlü, çözümlü formlarda, monomerden yüksek molekül ağırlıklı oligomerlere kadar değişen farklı şekillerde, hücre içinde veya hücre dışında bulunabileceği bildirilmiştir (Finder ve ark., 2007). Vieira ve ark. (2003)'ün tavşanlarda florlanmış alkol kullanarak yaptığı farklı bir çalışmada ise florlanmış alkoller, amiloid β konformasyonunu yeniden katlandırabilecek güçlü solventler olarak tarif edilmiş olup, florlanmış alkollerin fibriller toplanmış amiloid β peptidlerinin amiloid α 'ya dönüşümü üzerindeki etkinliğini göstermektedir. Yapılan bu çalışmada ise beyin ve serum amiloid β -40 değerleri ile beyin amiloid β -42 değerlerinde istatistiksel anlamda değişiklik gözlenmezken, serum amiloid β -42 ile serum ve beyin TOK değerlerinde tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmüş olması, amiloid β -42 proteinindeki artışın bize oksidasyondan kaynaklandığını düşündürdü.

Değişik doz ve/veya daha uzun sürelerde çalışıldığında beyin amiloid β -42 değerlerinde de anlamlı değişiklikler görülebileceği kanaatindeyiz. Bu kriterler göz önünde bulundurularak yapılacak daha uzun süreli çalışmalarda amiloid β plak birikiminin daha fazla ortaya çıkabileceğini düşündük.

Laboratuvar hayvanlarıyla yapmış olduğumuz bu kontrollü çalışmayla, flor toksikasyonunda beyinde ve serumda oksidatif stres hasarının meydana geldiği tespit edildi. Oluşan bu stres bitkisel bir antioksidan olan kuersetin ile ortamdaki serbest radikallerin temizlenerek DNA hasarı minimuma indirmeye çalışıldı. Böylece bölgesel olarak flor toksikasyonuna maruz kalınan bölgelerde koruyucu tedbirler alınabileceği düşünüldü. Flor tarafından uyarılan oksidatif stresin, florozisin patogenezisinde önemli rol oynadığı, yapılması planlanan benzer çalışmalarda dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak yapılan çalışma ile TAK, TOK, amiloid β -42, 8-OHdG ve OSİ değerlerindeki değişimler, değişik doz ve/veya daha uzun sürelerde yapılacak benzer çalışmalarda da anlamlı sonuçlar alınabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bir aylık deneme sürecimizde, flor toksikasyonunun beyin dokularında 8-OHdG, TOK ve OSİ değerlerinde istatistiki olarak anlamlı artışlar meydana getirdiği görüldü. Bu da beyin dokusunda flordan kaynaklı bir oksidasyonun gerçekleştiğini ve bu nedenle 8-OHdG değerinin de buna bağlı olarak artmış olabileceğini düşündürdü. Serum örneklerinde ise TOK, amiloid β -42 ve OSİ değerlerinde anlamlı artışlara sebep olurken, TAK değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görüldü. Bu sonuçlar amiloid β -42 proteinindeki artışın bize oksidasyondan kaynaklandığını düşündürdü. Flor verilen gruplarda OSİ değerleri yüksek çıkarken, flora ilave olarak kuersetin verilen gruplarda OSİ değerlerinin yükselmemesi ve TAK değerlerinin düşüş göstermesi bizi, kuersetinin antioksidatif etkisiyle beyinde oksidasyonu önlemede etkili olduğunu kanaatine ulaştırdı. Tüm bu sonuçlardaki anlamlı değişimlere bağlı olarak, oksidan ve antioksidan kapasitenin uyarıldığı sonucuna vardık. Yapmış olduğumuz bu çalışmanın bundan sonra yapılacak olan çalışmalara örnek oluşturacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review Med Sci Monit. 2004; 10: 141-147.
- Akarsu T. Tokat ili bölgesi eser elementleri (selenyum, çinko, bakır) referans aralıkları. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya 2013; 2.
- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, no: 38, Sağlık Dizisi 5, Konya. 1995.
- Aksoy M. Beslenme Biyokimyası 3. Baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınları. 2011; 591.
- Akçamur Y. Genel Organik Kimya. 1986; 213-215.
- Akşit D, Yıldız Z, Çelik H, Sargon M. Karın II: Karın boşluğu, Klinik Anatomi, Ed., M. Yıldırım, 5. baskı,yüce yay, İstanbul, 1998; 216-219,
- Ammerman CB. Introductory remarks for the symposium on fluoride toxicosis in cattle. J.Anim Sci 1980; 51, 744-745.
- Andersson C, Soderstrom M, Mannervik B. J. Biochem. 1988; 249, 819-823.
- Anderson SR. Effect of halides on reduced nicotinamid adenine dinucleotid binding properties and catalytic activity of beef heart lactate dehydrogenase. Biochemistry 1981; 464-467.
- Andican G, Burçak G. Oxidative damage to nuclear DNA in streptozotocin-diabetic rat liver. Clin exp pharmacol physiol, 2005; 32(8), 663-666.
- Aras K, Erşen G. Klinik Biyokimya. Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, Ankara, 1975.
- Araya O, Wittwer F, Villa A, Ducam C. Bovine fluorosis following volcanic activity in the so. urhem Andes. Vel Ree. 1990; 126,641-642.
- Armbrust T, Batusic D, Ringe B, Ramadari G. Mast cells distribution in human liver disease and experimental rat liver fibrosis. Indications for mast cell participation in development of liver fibrosis. J Hepatol. 1997; 26: 1042-1054.
- Armstrong DA, Aragno M, Tamagno E, Gato V, Brignardello E, Parola S, Danni O. Methods in molecular biology Volume 108, Toronto, Humana Pres. 1998.
- Aslan D. Sinir sistemi. In: Onat T, Emerk K, Sözman EY, eds. insan biyokimyası. 2.baskı. Ankara: Palme yayıncılık; 2006; p:648-659
- Avcı B, Baysal Uğur S, Gökçay G. Çocuklarda flor kullanımının yarar ve zararlarının değerlendirilmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü; İstanbul Çocuk Derg.2009; 9(1):8-15.

- Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Gökçen H, Türker H. Koyun keçi hastalıkları ve yetiştiriciliği, Tüm Vet. Hayv. Hiz. San. Tic. Ltd. Sti. Yayın No:2. 1990; 311-313.
- Baş LA, Demet Ö. Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. S.Ü. Vet.Fak., Formakoloji Taksikoloji ABD, Çevre Derg., sayı:5,Ekim, Kasım, Aralık. 1992; 42-46.
- Baysal A. Beslenme. 14. Baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınları. 2012; 142-143.
- Baysal A. Genel Beslenme. 15. Baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınları. 2013; 61.
- Baykut F. Anorganik Kimya Uygulaması. Fatih Matbaası, İstanbul Baskı. 1981; 141-143.
- Benditt Ep, Eriksen N. Amyloid. II. Starch Gel Electrophoretic Analysis Of Some Proteins Extracted From Amyloid. Archives of Pathology, 1964; 78: 325-30.
- Benito S, Lopez D, Saiz MP, Buxaderas S, Sanchez J, Puig P, Parellada P, Mitjavila MT. 'A flavonoid rich diet increases nitric oxide production in rat aorta', British Journal Of Pharmacology 2002; 135, 910-916.
- Beyhan M. Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması, Doktora Tezi, İstanbul, 2003; 127.
- Bhatnagar M, Rao P, Saxena A. et al. Biochemical changes in rain and other tissues of young adult female mice from fluoride in their drinking water. Fluoride 2006; 39: 280-284.
- Bilgin Yüçetürk Z. Dental florozisli bireylerde maksilla ve mandibulada kemik yoğunluklarının değerlendirilmesi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş ÇeneHastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi, Isparta.2008; 30-43.
- Blanc EM, Toborek M, Mark RJ, Hennig B, Mattson MP. Amyloid beta-peptide induces cell monolayer albumin permeability, impairs glucose transport, and induces apoptosis in vascular endothelial cells. J Neurochem. 1997; 68(5):1870-81.
- Blennow K, de Leon MJ, & Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet. 2006; 368(9533):387-403.
- Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. Can J Appl Physiol. 2004; 29(3): 245-63.
- Blood DC, Radostits OM, Henderson JA. Fluorine poisoning, Veterinary Medicine, Sixth Edition, London, Brudevold. 1983.
- British Neuroscience Association (BNA). Science of the brain. Liverpool. 2003.

- Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *Europ J Pharmacol* 2008;585(2-3): 325–37.
- Bouaziz H, Ketata S, Jammoussi K, Boudwara T, Ayedi F, Ellouze F, Zeghal N. Effect of sodium fluoride on hepatic toxicity in adult mice and their suckling pups. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2006; 86(3): 124-130.
- Bouaziz H, Amara IB, Essefi M, Croute F, Zeghal N. Fluoride-induced brain damages in suckling mice. *Pesticide biochemistry and physiology* 2010; 96: 24- 29.
- Bölükbaşı H, Hatip AK. I. Effects of β -sheet breaker peptides on altered responses of thoracic aorta in rats' Alzheimer's disease model induced by intra amyloid A β 40. *Life Sci*. 2013; 92(3):228-36.
- Brezekinska E, Slobodzinska E. Erythrocyte osmotic fragility test as the measure of defence against free radicals in rabbits of different age. *Acta Vet. Hung*. 2001;49(4):413-419.
- Browne D, Whelton H, O'Mullane D. Fluoride metabolism and fluorosis. *J Dent*. 2005; 33(3):177-186.
- Brouwer ID, Backerdirks O, Debruin A, Hautvast JG. Unsuitability of world health organization guidelines for fluoride concentrations in drinking water in senegal. *Lancet*. 30: 1988; 223-225.
- Bucher J, Yiamouyiannis J. Testimony before board of scientific counselors, natiotoxicology program; peer review of draft technical report of long-term toxicology and carcinogenesis studies a toxicity study, NaF; research triangle park, North Carolina. 1990; 56: 65-9.
- Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med* 2001;7:548-54.
- Castellani, RJ, Rolston, RK, & Smith, MA Alzheimer disease. *Dis Mon*. 2010; 56(9):484-546.
- Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. 'Antioxidants and the comet assay.' *Mutat Res*. 2007; 681, 51–67.
- Cemeroğlu B, Acar J. Meyve ve sebze işleme teknolojisi. *Gıda Teknolojisi Derneği*, Yayın No:6,Ankara.1986.
- Cerklewski FL. Fluoride bioavailability-nutritional and clinical aspects. *Nutrition Research*. 1997; 17:907-929.
- Chandrasekara N, Shahidi F. Antioxidative potential of cashew phenolics in food and biological model systems as affected by roasting. *Food Chemistry*. 2011;129(4), 1388–1396.

- Chattopadhyay A, Podder S, Agarwal S, Bhattacharya S. Fluoride-induced histopathology and synthesis of stress protein in liver and kidney of mice. *Arch Toxicol*. 2011; 85: 327–335.
- Chernet T, Travi Y, Valles V. Mechanism of degradation of the quality of natural water in the lakes region of the Ethiopian rift valley. *Water Res*. 2001;35(12):2819-32.
- Choubisa SL. Some observations on endemic fluorosis in domestic animals in Southern Rajasthan (India). *Veterinary Research Communications*. 1999; 23, 457–465.
- Choubisa SL. Endemic fluorosis in Southern Rajasthan, India. *Fluoride*. 2001; 34(1): 61-70.
- Clarke RM, O'Connell F, Lyons A, Lynch MA. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, attenuates the effects of acute administration of amyloid-beta 1-42 in the rat hippocampus in vivo. *Neuropharmacology* 2007;52:136-45.
- Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2): 637-46.
- Cochran CG. Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med.* 1991; 92: 235-305.
- Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*, 1959; 183: 1202-1203.
- Comba B. Hayvanlarda florozis, teşhis, tedavi ve koruma. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Van, Türkiye. 2011.
- Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, Lunec J. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: source, significance and supplements. *Free Radic Res*. 2000; 32, 381–397.
- Crawford JM. The liver and the biliary tract, in “Robbins Basic Pathology”. Ed. V. Kumar, R.S. Cotran and S.L. Robbins, 7th Ed. 2002; 592-611.
- Cornelius CE. Liver function. In Kaneko, J.J: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3rd ed. New York, London, Academic Press. 1980; 230-242.
- Croom J, Taylor IL. Neuropeptide Y, peptide YY and aluminum in Alzheimer's Disease: is there an etiological relationship, *J Inorg Biochem*. 2001;87, 51-56.
- Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. “Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas”, *Pharmacological Research*. 2005; 51, 117-123.
- Crespy V, Morand C, Manach C, Besson C, Demigne C, Remesy C. “Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen”, *AJP – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1999; 277, 120-126.
- Cureton KJ, Warren GL, Millard-Stafford ML, Wingo JE, Trilk J, Buyckx M. Caffeinated sports drink: ergogenic effects and possible mechanisms. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2007;17(1): 35–55.

- Çiftçi R, Yüce A. Karaciğer fibrozisli ratlarda kuersetinin homosistein düzeyi ve koroner damar hasarı üzerine etkisi F.Ü.Sağ. Bil. Vet. Derg. 2013; 27 (3): 159 – 167.
- Dabrowaska E, Letko R, Balunowska M. effect of sodium fluoride on the morphological picture of the rat liver exposed to NaF in drinking water. Adv Med Sci. 2006; 51: 91–95.
- D'Alessandro W, Bellomo S, Parello F, Brusca L, Longo M. Survey on fluoride, bromide and chloride contents in public drinking water supplies in sicily (Italy). Environ Monit Assess. 2007.
- Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Davis B. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. Am jphysiol regul integr comp physiol. 2009; 296(4): 10717.
- De Boer VC, Dihal AA, Van der Woude H, Arts IC, Wolffram S. Alink GM, Rietjens IM, Keijer J, Hollman PC. Tissue distribution of quercetin in rats and pigs. J. Nutr. 2005; 135(7):1718–1725.
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care. 1991; 14: 173-94.
- De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M, Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. Pharmacol Res, 2002; 46 (2): 129-31.
- Dietrich, HH, Xiang, C, Han, BH, Zipfel, GJ, & Holtzman, DM Soluble amyloid-beta, effect on cerebral arteriolar regulation and vascular cells. Mol Neurodegener. 2010;5:15.
- Diler A. Tietz. “Klinik kimyada temel ilkeler”, beşinci baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık. 2005; 748-760.
- Dizdaroglu M, Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. Free RadicRes, 1998; 29(6): 551-63.
- Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H Free radical-induced damage to DNA: Mechanism and measurement. Free Radic Biol Med, 2002; 32 (11): 1102-15
- Durairajan SSK, Yuan Q, Xie L, Chan W et al. Salvianolic acid B inhibits A β fibril formation and disaggregates preformed fibrils and protects against A β -induced cytotoxicity. Neurochem Int, 2008; 52(4–5): 741-750
- Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertuğ E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the european dialysis and transplant association - european renal association, 2005; 20: 1721-1725.

- Erdemoğlu N, Şener B. Taksan sınıfı bileşiklerin antitümör etkileri. J. Fac Pharm. 2000; 77-90.
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004; 37(2):112-9.
- Ergüzel Tuğrul E. Quercetin (3,3',4',5,7pentahidroksiflavon)'in bakır (II) ve çinko (II) komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini. Kimya Anabilim Dalı Analitik Kimya Programı Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2006.
- Ersan Y, Koç E, Arı İ, Karademir B. Kronik florozisin fare (Swiss albino) karaciğeri üzerine histopatolojik etkisi. Turk J Med Sci 2010; 40 (4): 619-622 doi:10.3906/sag-0812.
- Ersoy E, Bayşu N. Biyokimya. Ankara, A.Ü. Basımevi, 1986.
- Ertürk Özay MS. Florozisli ve sağlıklı süt ve daimi dişlerde flor miktarının ve dentin geçirgenliğinin in vitro karşılaştırılması. T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti ABD. Doktora Tezi, Isparta. 2006.
- Estrada LD, Soto C. Disrupting β -Amyloid Aggregation for Alzheimer Disease Treatment. Current Topics in Medical Chemistry, 2007;7,115-126
- Feng D, Huang H, Yang Y, Yan T, Jin Y, Cheng X, Cui L. Ameliorative effects of N-acetylcysteine on fluoride-induced oxidative stress and DNA damage in malerats'testis. Mutation Research 2015: 792;35-45.
- Fisher RL, Medcalf TW, Henderson MC. Endemic fluorosis with spinal cord compression Arch Intern Med.1989; 149:697-700.
- Fidancı UR, Salmanoğlu B, Maraşlı Ş, Maraşlı N. İç anadolu bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ile bunun hayvan sağlığı üzerindeki etkileri. Tr J Of veterinary and animal sciences. 1998; 22: 537-544.
- Fidancı UR, Baysu N, Ergun H. The fluoride content of water sources in Kızılcıcaoren Village in Eskisehir, Tr J Med. Sci. 1994;20, 15-17.
- Finder VH, Glockshuber R, Amyloid-beta aggregation. Neurodegener Dis, 2007; 4(1): p. 13-27.
- Flora-Swaran J. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. Oxid med cell longev. 2009;2(4): 191-206.
- Fujii H, Nishioka H, Wakame K, Magnuson B.A, Roberts A. Acute, subchronic and genotoxicity studie conducted with oligonol, an oligomerized polyphenol formulated from lychee and green teaextracts, food and chemical toxicology.2008; 46, 3553-3562.
- Gabe M. Techniques histologiques, (Histological Technics). Masson Publisher, Paris,1968.

- Garcia Closas R, Agudo A, Gonzalez CA, Riboli E. *Nutr. Cancer.* 1998; 32, 154.
- Ge Y, Ning H, Wang S, Wang J. Comet assay of DNA damage in brain cells of adult rats exposed to high fluoride and low iodine. *Fluoride*, 2005;38 3, ,209–214.
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.*1984;1, 120: 885-90.
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein, *biochem biophys res commun* 1984; 122, 131.
- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β fibrilloses. *New England journal of medicine*, 1980;302: 1283-1292.
- Glisson E. *Francisci Glissonii Anatomia Hepatis: Cui praemittuntur quaedam ad rem anatomicam universe spectantia, ed calcem operis subiucuntur nonnulla de lympaeductibus nuper repertis*, London, page 99, 1964.
- Griffith-Jones W. Fluorosis in a dairy herd. *Vet. Rec.*1972; 90, 503-507. 9.
- Groulade J, Groulade PL. l'electmaphorese dans les nephrites chez le chien. *Bull acad vet Fr.*1967; 40. 479. 18.
- Guan ZZ, Xiao KQ, Zeng XY, Long YG, Cheng YH, Jiang SF, Wang YN. Changed cellular membrane lipide composition and lipide peroxidation of kidney in rats with chronic fluorosis', *arch toxicol.* 2000;74 (10), 602-608.
- Guelfi JF, Florio R. De l'electmaphorese des proleines seriques et urinaires en pathologie canine. *Rev. Med.* 1974; *Vet*, 37,1-26.
- Gul M, Kutay FZ, Temocin S, Hanninen O. Cellular and clinical implication of glutathione. *Indian Journal of Experimental Biology.* 2000;38, 625–634.
- Guo X, Sun G, Sun Y. Oxidative stress from fluoride-induced hepatotoxicity in rats. *Fluoride.* 2003;36: 25–29.
- Gupte P, Amarapurkar D, Agal S. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: 854-858.
- Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Turkish journal of geriatrics.* 2007; 10 (1), 43-48.
- Gültekin F, Delibaş N, Yaşar S, Kılınç İ. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch. Toxicol.* 2001; 75: 88-96. 19.
- Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide, *Nature reviews. Molecular Cell Biology*, 2007; 8, 101-12.

- Haase N, Herse F, Spallek B, Haase H, Morano I, Qadri F, Szijártó IA, Rohm I, Yilmaz A, Warrington JP, Ryan MJ, Gollasch M, Müller DN, Dechend R, Wallukat G. Amyloid- β peptides activate α 1-adrenergic cardiovascular receptors.hypertension. 2013;62(5):966-72.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Cross CE: Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? J Lab Clin Med, 1992; 119, 598–620.
- Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN.8-hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. Methods enzymol. 1999;300, 156-66.
- Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. Lancet. 1993; 342: 1007-1011.
- Hodek P, Trefil P, Stiborova M. “Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450”, chemico-biological interactions. 2002; 1–21.
- Hong Y, Zhong W, Chen B, He L, Dai W, Wang J, Yu R Effects of fluoride on oxidative stress and 8-OHdG production in cultured rat osteoblasts. China occupational medicine, 2011;154.
- Hoofnagie JE, Alter HJ. Chronic Viral Hepatitis. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagie JH. (Editors). Viral hepatitis and liver disease. New York: grune and strattion. 1984; 97-113.
- Jung JH, Kang JI, Kim HS. ‘Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation’, Nutr Res Prac.2012; 6(4), 301-307.
- Kahraman A, Serteser M, Koken T. Flavonoidler, Kocatepe Tıp Derg. 3,2002; 0108.
- Karadağ R, Dölen E. ‘Tr. J. of chemistry’. 1997;21, 126.
- Karadağ R. ‘Chemical analysis’, vol. 48 number 6. 2003; 931-937.
- Karadağ R, Böhmer H. ‘Dyes in history and archaeology’. 2001;106.
- Karaöz E, Gülle K, Mumcu EF, Gökçimen A, Öncü M. Deneysel kronik florozis oluşturulmuş 2. kuşak sıçan böbrek ve karaciğer dokularında yapısal değişiklikler. T klin tıp bilimleri. 2003; 23: 29-134.
- Kasai K, Field JB. Discrimination of multiple forms of phosphoprotein phosphatase in bovine thyroid. Metabolism. 1983; 32, 296-307.
- Kasai H. Analysis of a form of oxidative dna damage 8-hydroxy- 20-deoxyguanosine as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. Mutat Res. 1997; 387, 146–163.
- Kasai H. Serial review: oxidative DNA damage and repair: Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. Free Radical Biol Med, 2002; 33(4), 450-456.

- Kelly FJ. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects, *Occup Environ Med.* 2003; 60, 612- 616.
- Kennedy DC. Pan-Asia-pacific conference on fluoride and arsenic research. *Fluoride.* 1999; 32(4): 251-254.
- Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium aetabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am jclin nutr.* 2003;78(3 Suppl):584-592.
- Kessabi M, Hamliri A, Braun JP. Experimental fluorosis in sheep: alleviating effects of aluminum. *Vet Hum Toxicol.* 1986; 28(4):300-4.
- Kırvar E. Doğu anadolu bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, üre ve ürik asit düzeyleri ile ilgili araştırma. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi. 1991.
- King J. Practical clinical enzymology. London, D. Van Nostrand Co. Ltd. 1965.
- Kleczkowski M, Klucinski W, Sikora J, Zdanowicz M, Dziekan, P. Role of the antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle- nonenzymatic mechanisms (Part 2), *Pol. J. Vet. Sci.* 2003; 6(4), 301-308.
- Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in finland: ACohort Study. *Br Med J.* 1996; 312: 478-481.
- Koçyigit A, Erel Ö, Gür S. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clin. Biochem.* 2002; 34, 629-633.
- Kramer JW. Clinical Enzymology. In: Kaneko J.J. Clinical biochemistry of domestic animals. 3 rd ed., New York, London, Acedemic Press. 1980; 183-186.
- Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. *Turk jbiochem,* 2007;32 (3): 104-111.
- Kumari, D, Rao, R. Red cell membrane alterations in human chronic fluoride toxicity. *Biochem. Int.,* 1991; 23(4): 639-648.
- Kundu H, Basavaraj P, Singla A, Gupta R, Singh K, Jain S. Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence in high and low fluoride areas of Delhi. *J Indian Assoc Public Health Dent* 2015; 13: 116-121.
- Küçükırmak G. Florun fizyolojik ve toksikolojik karakteristikleri. Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi TıpFakültesi, İzmir. 2007; 2-15.
- Lehninger AL. Biochemistry. 2 nd ed., New York, Worth Publisher, Inc. 1975.
- Li JX, Cao S. Recent studies en endemic fluorosis in China. *Fluoride vol* 1994;27,125-8
- Lide DR. CRC handbook of chemistry and physics, 84.th Ed. 2003-2004; 4-12.

- Loft S, Deng XS, Tuo J, Wellejus A, Sorensen M, Poulsen HE. Experimental study of oxidative DNA damage. *Free Radic Res*, 1998;29, 525–539.
- Lunac J. Free radicals: their involment in disease processes. *Ann. Clin. Biochem.* 1990; 27: 173-182.
- Lu Y, Sun ZR, Wu LN, Wang X, Lu W, Liu SS. Effect of High-Fluoride Water on Intelligence in children fluoride 2000; 33: 74-78.
- Luzia MR, Da Paixao CC, Marcilio R, Trugo LC, Quinteiro LMC, De Maria AB. Effect of 5-caffeoylquinic acid on soybean oil oxidative stability. *International jfood sci. and tech.* 1997; 32, 15-19.
- Mac Kinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem.* 1999;32(4):263-8.
- Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron.* 2015; 86: 883-901.
- Magnus Jh, Kolset So, Husby G. High molecular weight glycosaminoglycans in AA type amyloid fibril extracts from human liver. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1991;50: 562-566.
- Maheshwari RC. Flouride in drinking water and its removal. *Meenakshi, J Haz Mat B.*2006; 137, 456-463.
- Manivannan J, Sonali S, Ghosh M, Mukherjee A. Evaluation of multiendpoint assay to detect genotoxicity and oxidative stress in mice exposed to sodium fluoride. *Mutagenesis Research*, 2013; 751, 59-65.
- Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD. Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment, *Ann Neurol.* 2005, 8: 730.
- Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's review of biochemistry. 18th ed. Maruzen asition edition. 1981.
- Martini ND, Katerere DRP, Eloff JN. 'Biological activity of five antibacterial flavonoids from *Combretum erythrophyllum* (Combretaceae)'. *Journal of ethnopharmacology*, volume 93, issues 2-3. 2004; 207-212.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and down syndrome, *proc natl acad sci U S A.* 1985; 82, 4245-4249.
- Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. 2000; 153: 83-104.
- Maylin GA, Eckerlin RH, Krook L. Fluoride intoxication in dairy calves. *Cornell Vet.* 1987; 77, 84-98.

- Maylin GA, Krook L. Milk production of cows exposed to industrial fluoride pollution. *J. toxicol envhealth.* 1982; 10, 473-478.
- McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact.* 2005;152 (2-3), 107-117.
- McDowel LR, Conrad JH, Ellis GL, Loosli JK. Minerals for grazing ruminants in tropical regions. Library of congress catalog card number 84, 70238, Gainesvilli, 1983.
- Meenakshi, Garg VK, Kavita, Renuka, Malik A. Groundwater quality in some villages of haryana, India: focus on fluoride and fluorosis. *J.Hazard Mater.* 2004; 2;106(1):55-60.
- Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Van, YYU Vet. Fak. Derg. 2004; 15 (1-2):91-96.
- Miura J, Watanabe M, Sano T, Tomita T, Osawa Y, Hara I, Tomita I. *Biol. Pharm. Bull.* 1995; 1-18.
- Miller E, Schreirer P. *Food chem.* 1985; 17-143.
- Mishra D, Flora SJ. 'Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood following chronic arsenic exposure', *toxicol and health.* 2008; 24(4), 247-56.
- Mizushima Y, Kan S, Yoshida S, Sasaki S, Aoyama S, Nishida T. Changes in urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine due to aging and smoking. *Geriatrics and gerontology international* 2001; 1: 52-55.
- Mokrzynska AM. Fluoride in toxicology, Medicine and environment protection, fluoride. 1999; 32 (4), 248-250.
- Morel I, Lescoat G, Cogrel P, Sergent O, Padeloup N, Brissot P, Cillard P, Cillard J. Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin, and diosmetin on iron- loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.* 1993; 45(1), 13-19.
- Murphy, MP and LeVine, H, III. 2010. Alzheimer's Disease and the β -Amyloid Peptide. *J Alzheimers Dis*, 19(1), 311-323. doi: 2010;10.3233/JAD-1221.
- Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S, Moghaddov AH. In vivo protective effects on quersetin aganist sodium fluoride- induced oxidative stres in the hepatic tissue. *food chemistry*, volume 132, issue 2. 2012; 931-935.
- Nieman DC, Henson DA, Davis JM, Dumke CL, Gross SJ, Jenkins DP, Murphy EA, Carmichael MD, Quindry JC, McAnulty SR, McAnulty LS, Utter AC, Mayer EP. Quercetin ingestion does not alter cytokine changes in athletes competing in the Western States Endurance Run. *J Interferon Cytokine Res.* 2007;27(12): 1003-11.

- Niewold TA, Flores LJ, Van D, Heuvel LP, Ultee A, Tooten PC, Veerkamp JH. Characterization of proteoglycans and glycosaminoglycans in bovine renal AA-type amyloidosis. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 1991;60: 321-328.
- Ojima I. Use of fluorine in the medicinal chemistry and chemical biology of bioactive compounds a case study on fluorinated taxane anticancer agent. *Chembiochem*, sayı 5, 2004; 628-635.
- Oğuz R, Florun önemi ve analiz metotlar. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı Bitirme Tezi, Mayıs. 2013.
- Oktay C. Effect of high flouride containing drinking water on skeletal and dental age in seminar on ‘Problems of high flouride waters’, 6-10 September, Erzurum.1977.
- Ökte Z, Florozis ve diş sağlığı. Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Uluslararası Katılımlı Tıbbi Jeoloji Sempozyumu Kitabı (Editör: Dr. Eşref Atabey).2008; ISBN: 978-975-7946-33-5, 106-108.
- Palmer C, Wolfe SH. American dietetic association. position of the american dietetic association: the impact of fluoride on health. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105 (10):1620-8.
- Paris D, Town T, Mori T, Parker TA, Humphrey J, Mullan M. Soluble beta-amyloid peptides mediate vasoactivity via activation of a pro-inflammatory pathway. *Neurobiol Aging.* 2000;21(2):183-97.
- Park KS, Kim JH, Kim MS, Kim JM, Kim SK, Choi JY, Chung MH, Han B, Kim SY, Lee HK. Effects of insulin and antioxidant on plasma 8-hydroxyguanine and tissue 8-hydroxydeoxyguanosine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.*2001;50(12), 2837-2841.
- Pawlikowska B, Pawlega B, Gruszecki WI, Misiak LE, Gawron A. “The study of the quercetin action on human erythrocyte membranes”, *biochemical pharmacology.*2003; 66, 605-612.
- Pellegrini N, Miglio C, Del Rio D, Salvotere S, Serafini M, Brighenti F. Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables, *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60 (Suppl 2), 12–22.
- Pereira M, Dombrowski PA, Losso EM, Chioca LR, Da Cunha C, Andreatini R. Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotox Res* 2011; 19: 55-62.
- Phillips PH, Greenwood DA, Hobby CS, Huffman CF. The fluorosis problem in live stock production. agricultural board. *Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Counc. Pub.* 1955; 381.
- Pikulski M, Brodbelt JS. Differentiation of flavonoid glycoside isomers by using metal complexation and electrospray ionization mass spectrometry, Department of Chemistry and Biochemistry; Austin, Texas, USA, 2003.

- Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B, Tran R. 'Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production', *J am soc nephrol.* 2007; 18, 2945-2952.
- Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. In *Free Radic Biol Med* 2008;44(2): 153–159.
- Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective, *J Control Release.* 2006; 113: 189–207.
- Rosen F, Roberts NR, Nichol CA. Glucocortico-steroids and transaminase activity. 1.increased activity of glutamic-pyruvic transaminase in four conditions associated with gluconeogenesis *JAMA.* 1959; 234(3):476-480.
- Rzeuski R, Machoy Z, Chlubek D. İnteractions between flüoride and biological free radical reactions. *Fluoride*, 1998; 31(1):43-45.
- Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*, 2004;73, 39-85.
- Saral Ö, Kolaylı S. Arı ürünlerinin karaciğer hasarını önlemedeki rolü nedir? *Uludağ Arıcılık Dergisi.* Kasım 2012; 12 (4): 147-152.
- Samur EG. Vitaminler, mineraller ve sağlığımız. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara. 2012:1-27.
- Schneider JE, Price S, Maitt L, Gutteridge JM, Floyd RA. Methylene blue plus light mediates 8-OHdG formation in DNA preferentially over strand brakage. *Nucleic Acids Res*, 1990; 18, 631–635.
- Sebastian ST, Sunitha SA. cross-sectional study to assess the intelligence quotient (IQ) of school going children aged 10-12 years in villages of Mysore district, India with different fluoride levels. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2015; 33: 307-311.
- Sel ÜT. Doğu anadolu bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum sipesifik karaciğer enzimleri (glutamat okzalasetat transaminaz, glutamat pirüvat transaminaz, laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfotaz düzeylerinin araştırılması. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1991; 3-40.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy, physiological reviews, 2001;81, 741-66.
- Shahidi F, Nacz M. Food phenolics, chemistry, effects, applications. technomic, USA. Willson KC, Clifford MN, Tea cultivation to consumption. Chapman & Hall, London. 1995.

- Shanely RA, Knab AM, Nieman DC, JIN F, McAnulty SR, Landram MJ. Quercetin supplementation does not alter antioxidant status in humans. *Free Radic Res.* 2010;44(2): 224–31.
- Shanthakumari D, Srinivasalu S, Subramanian S. Effects of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rats. *Toxicology*, 2004; 204:219–28.
- Shashi A. Histopathological Investigation of Fluoride-Induced Neurotoxicity in Rabbits. *Fluoride* 2003; 36: 95-105.
- Shayia RM, Raza H, Kidwai AM: Fluoride and lipid peroxidation: A comparative study in different rat tissues. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1986;37, 70–76.
- Sherlack S, Doaley J. Diseases of the Liver and Biliary System. hepatic cirrhosis. (9th Ed), London, blackwell scientific publications. 1987; 371384.
- Shiells R and Falk G. Retinal on-bipolar cells contain a nitric oxide-sensitive guanylate cyclase. *Neuro Report*, 1992;3, 10, 845-848.
- Shivarajhankara YM, Shivashankara AR, Rao SH, Bhat P.G. ‘Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosiz’, *Fluoride*. 2001; 34(2), 103-107.
- Shivaraishankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna Bhat P, Muddanna Rao S, Hanumanth Rao S. Histological Changes in the Brain of Young Fluoride-Intoxicated Rats. *Fluoride* 2002; 35: 12-21.
- Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna Bhat P, Hanumanth Rao S. Brain Lipid Peroxidation and Antioxidant Systems of Young Rats in Chronic Fluoride Intoxication. *Fluoride* 2002; 35: 197-203.
- Shupe JL, Olson AE, Peterson HB, Low JB. ‘Fluoride toxicosis in wild ungulates’ *Am Vet Med Assoc* 1984; 185 (11), 1295-1300.
- Sipe JD. Amyloidosis *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1994;31: 325-354.
- Sindelar P, Guan ZZ, Dallner G, Ernster L. Plasmalogens inhibit lipid peroxidation in liposomal system. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26: 318-24.
- Sinnet D, Krajcinovic M, Labuda D. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lym.*2000; 38: 447-462.
- Slauson Do, Cooper Bj, Mechanism of disease, A textbook of comparative general pathology, 2nd edition, Williams &Wilkins, USA, page 83-85, 1990.
- Snow Ad, Kisilevsky R, Stephens C. Anastassiades. Characterization of tissue and plasma glycosaminoglycans during experimental AA amyloidosis and acute inflammation. Qualitative and quantitative analysis. *Laboratory Investigation*, 1987; 56: 665-75.

- Solomon A. What is amyloidosis? Myeloma Today, 1996;3: 1-9.
- Sözbilir BN, Biyokimya, Öncü Basımevi. Ankara. 2008;54.
- Stavric B. Role of chemopreventers in human diet clinbiochem.1994; 27(5), 319332.
- Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective, Cell, 2005;120, 545-55.
- Thiel C, Thiel K, Klingert W, Diewold A, Scheuermann K, Hawerkamp E, Lauber J, Scheppach J, Morgalla MH, Königsrainer A, Schenk M. The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics andtherapeutical implications. Toxicology Letters. 2011; 203: 142–146.
- Thomas T, McLendon C, Sutton ET, Thomas G. BetaAmyloid-induced cerebrovascular endothelial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 1997;826:447-51.
- Townsend KP, Obregon D, Quadros A, Patel N, Volmar CH, Paris D, Mullan M. Proinflammatory and vasoactive effects of Abeta in the cerebrovasculature. Ann N Y Acad Sci. 2002; 977:65-76.
- Töre İR. Enzim testleri ve veteriner kliniğinde uygulamaları. İst Üniv Vet Fak Derg 1978; 4(2):39-62.
- Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ, Patel RS, Sathawara NG. Effect of High Fluoride Water on Intelligence of school children in Indiafluoride 2007; 40: 178-183.
- Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ. Amelioration by black tea of sodium fluoride-induced effects on DNA, RNA, and protein contents of liver and kidney, and serum transaminase activities in swiss albino mice, fluoride. 2008; 41: 61–66.
- Turner PC, Mc Lannan AG, Bates AD, White MRH. Moleküler Biyoloji. 2. baskıdan çeviri, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara. 2004.
- Tüzüner E. Çocuklarda floridli sütün biyoyararlanımı ve remineralizasyona etkisi. T.C. Gazi Üni. Sağ. Bil. Enst. Pedodonti ABD, Doktora tezi, Ankara, 2008.
- Uslu B. Fluorosis'de iskelet gelişmesi. T Kl tıp bil araş derg 2. 1984; 37-40.
- Uslul B, Göğüş T.Endemic fluorosis. Hacettepe bulletin of medicine-surgery. 1981; 14(3-4):45.
- Van Andel ACJ, Hol PR, Van Der Mass JH, Lutz ETG, Gruys E. Reaggregation of bovine amyloid fibril components to β pleated fibrillar structures, In: Glenner Gg, Osserman Ef, Benditt Ep, Calkins E, Cohen As, Zucker-Franklin (Eds). Amyloidosis, New York, Plenum Press, page 39-48, 1986.
- Vani, ML, Reddy, KP. Effect of floride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. Fluoride, 2000;33(1): 17-26.

- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. Chronic administration of aluminum–fluoride or sodium–fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain research* 1998; 784: 284-298.
- Verma RJ, Trivedi MH, Chinoy NJ. Black tea amelioration of sodium fluoride-induced alterations of DNA, RNA and protein contents in the cerebral hemisphere, cerebellum, and medulla oblongata regions of mouse brain fluoride. 2007; 40(1)7–12.
- Virchow R. Ueber eine imgehirn und rückenmark des menschen aufgefundenene substanz mit der chemischen reaktion der cellulose. *Virchow Archiv für Pathologische anatomie und physiologie für klinische medizin*, 1854;6: 135-138, 268-271, 416-426. (Landman Wjm, Gruys E, Gielkens Alj. *Avian Pathology*, 27: 437-449, 1998’ den alıntı)
- Vieira EP, Hermel H, Mohwald H. Change and stabilization of the amyloid secondary structure by fluoro compounds. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003; 1645:6 14.
- Vogt RL, Witherell L, LaRue D, Klaucke DN. Acute fluoride poisoning associated with an on-site fluoridator in a vermont elementary school. *Am J Public Health*. 1982;72(10):1168-9.
- Yetük G. Gıda katkı maddesi sodyum benzoat’ın insan eritrositleri üzerinde in vitro toksik etkisi ve kateşin ve kuersetinin koruyucu rolü. *Bozok Üniversitesi Fenbilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yozgat*. 2013; 1-37.
- Yıldız O. Bir gıda maddesi olarak kestane polenin kimyasal bileşimi, biyoaktif özellikleri ve karaciğer hasarını önlemedeki rolü. *Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*. 2011.
- Yokuş B, Çakır DÜ. ‘In vivo oksidatif DNA hasarı biyomarkeri; 8-hydroxy-2’-deoxyguanosine’, *T Klin J Med Sci*. 2002; 22, 535-543.
- Yu YN, Yang WX, Dong Z, Wan CW, Zhang JT, Liu JL. Neurotransmitter and receptor changes in the brains of fetuses from areas of endemic fluorosis. *Chinese Journal of Endemiology*, [Zhongguo 30. Difangbingxue Zazhi], 15(5), 257-38. [in Chinese]. Translated in English by Julian Brooke and republished, with the concurrence of the original Publisher in *Fluoride*. 1996; 41(2), 134-8, 2008.
- Yu YN, Liu JJ, Wang SL. Study of the free radical and morphological changes in the bone of rats with chronic fluorosis. *Chinese J. Endemiol.*, 2000;19(5); 337-339.
- Xu R. Electrocardiogram analysis of patients with skeletal fluorosis. *Fluoride*, 1997;30, 1, 16-18.
- Walton KC, Environmental fluoride and flourosis in mammals. *Mammal Rev*.1988; 18(2):77-90.
- Wang YN, Xiao KQ, Liu JL, Dallner G, Guan ZZ. Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver, toxicology. 2000; 5: 146(2-3):161-9.

- Wang SX, Wang ZH, Cheng XT et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *environmental health perspectives* 2007; 115: 643-647.
- Westermarck P, Benson Md, Buxbaum Jn, Cohen As, Frangione B, Ikeda S, Masters Cl, Merlini G, Saraiva Mj, Sipe Jd. A Primer Of Amyloid Nomenclature. *Amyloid*, 2007;14(3):179-83.
- Woods JR, Cavanaugh JL, Narkus EP, Plessinger MA, Miller RK. The effect of labor on maternal and fetal vitamins C and E, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(5), 1179-1185.
- Wirhith O, Bayer TA. Motor impairment in Alzheimer's disease and transgenic Alzheimer's disease mouse models. *Genes Brain Behav. Suppl* 2008;1:1-5.
- Zhan X, Xu Z, Li J, Wang M. Effects of fluorosis on lipid peroxidation and antioxidant systems in young pigs. *fluoride*. 2005; 38: 157-161.
- Zhang ZG, Xu XL, Shen XY, Xu XH. Effect of fluoride exposure on synaptic structure of brain areas related to learning-memory in mice. [translated research report, translated by Julian Brooke and published with the concurrence of the *Journal of Hygiene Research*, July. 1999; 28(4), 210-2]. *Fluoride*, 41,139-143.
- Zhao J, Wang H, Tian E, Dong F, Zhou B. Toxic effects of fluoride on primary lymphoid organs and white blood cells in female mice. *Res Report Fluoride* 2014;47 3, 227–234.
- Zhi-zhong G, Pei-si Y, Nai-den Y, Zong-jie Z. An experimental study of blood biochemical diagnostic indices for chronic fluorosis. *Fluoride*, 1989; 22(3): 112-118.
- Zhou Y, Li W, Xu l, Chen L. In *salvia miltiorrhiza*, phenolic acids possess protective properties against amyloid B-induced cytotoxicity, and tanshinones act as acetylcholinesterase inhibitors. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2011;443-452.
- Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug-induced hepatitis in 'diseases of the liver'. Ed.L. Schiff and E.R. Schiff, &th Ed., J. B. Lippincott, Philadelphia. 1987; 591-668.

Ek.1. Etik Kurul Belgesi



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 - 03
Konu : Araştırma Projeniz hk.

21/01/2015

Prof. Dr. Sena ÇENESİZ
Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

2015 / 02 numaralı **Deneyel Olarak Sodyum Florür Verilen Farelerde Serum ve Beyin Dokusunda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), Amiloid β -40 ve Amiloid β -42 Protein Düzeyleri Üzerine Kuersetinin Etkisinin Belirlenmesi** konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 20.01.2015 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deneysel Etiği açısından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Prof. Dr. R. Cankon GERMİYANOĞLU
HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Oktan ERBOĞA

Doğum Yeri: Amasya

Doğum Tarihi: 24.02.1978

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): 19 Mayıs Üniversitesi/Lisans-2000

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Novartis İlaç Sanayii (2001 Ağustos- 2003 Şubat)

Samsun Dershanesi (2003 Eylül – 2005 Haziran)

EGM Kriminal Polis Laboratuvarları (2005 Aralık – 2012 Ağustos)

19 Mayıs Üniversitesi Fakülte Hastanesi (2012 Eylül)

E-posta: oktan55@gmail.com