



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK SODYUM FLORÜR VERİLEN
FARELERDE KAN VE KARACİĞER DOKUSUNDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELER
ÜZERİNE KUERSETİNİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seçil MÜDERRİSOĞLU

Samsun

Ocak - 2017



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK SODYUM FLORÜR VERİLEN
FARELERDE KAN VE KARACİĞER DOKUSUNDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELER
ÜZERİNE KUERSETİNİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seçil MÜDERRİSOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Sena ÇENESİZ

Samsun

Ocak - 2017

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Seçil Müderrisoğlu tarafından Prof. Dr. Sena ÇENESİZ danışmanlığında hazırlanan 'Deneysel Olarak Sodyum Florür Verilen Farelerde Kan ve Karaciğer Dokusunda Oksidan ve Antioksidan Parametreler Üzerine Kuersetinin Etkisinin Belirlenmesi' başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 04 /01/2017 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 :
Doç. Dr. Ayşegül ÇEBİ, Giresun Üniversitesi

ONAY:

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

.... / /.....

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, ilgi ve anlayışını hiç eksik etmeyen, birlikte çalıőmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sena ÇENESİZ'e, 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, Doç. Dr. Gülay ÇİFTÇİ'ye, Doç. Dr. Cevat NİSBET'e, tez çalıőmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Metin ÇENESİZ'e, Prof. Dr. Murat YARIM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarını esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi DEHAM çalıőanlarına, değerli arkadaşlarım Oktan ERBOĞA'ya, Filiz KAZAK'a, Emine ALTIN'a, Ayris SALT'a, Elif TUNA'ya, Dilek ZORLU'ya ve İncilay TORUNOĞLU'na yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Bu alıőma, PYO. VET. 1904.16.001 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

DENEYSEL OLARAK SODYUM FLORÜR VERİLEN FARELERDE KAN VE KARACİĞER DOKUSUNDA OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN PARAMETRELER ÜZERİNE KUERSETİNİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ.

Amaç: Sodyum florür (NaF) toksikasyonuna maruz kalan farelerde iyi bir antioksidan özelliği olan kuersetinin, karaciğer dokusu ve eritrositlerdeki oksidan ve antioksidan aktivite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada, ağırlıkları yaklaşık 20-25 gr 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 AST ve ALT aktiviteleri tayin edildi. Karaciğer dokusu ve eritrosit hemojenizatında total oksidan kapasite (TOK) ve total antioksidan kapasite (TAK) analizleri yapıldı. Karaciğer dokusuna ait histopatolojik analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: Serum ALT aktivitesinde gruplar arasında herhangi bir değişiklik görülmedi. AST aktivitesinde tüm gruplarda artış tespit edildi. Eritrosit TAK düzeyi kontrol grubuyla kıyaslandığında flor ve flor+kuersetin grubunda artış gösterirken, eritrosit TOK düzeyi kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm gruplarda artış görüldü. Karaciğer dokusunda TAK ve TOK düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Karaciğer dokusu histopatolojisinde flor grubunda vena sentralis bölgesinde hidropik dejenerasyon ve hücrel nekrozlar, kuersetin grubunda ise sentrilobüler bölgedeki hepatositlerde hidropik dejenerasyon görüldü. 4. grupta hidropik dejenerasyon ve sentrilobüler nekrozlar daha şiddetli izlendi.

Sonuç: Deneysel olarak NaF verilen farelerde bu süre boyunca florun ve kuersetinin karaciğer dokusunda histopatolojik olarak dejenerasyonlar meydana getirdiği görüldü. Karaciğer dokusunda TAK ve TOK düzeylerinde değişiklik tespit edilmezken, eritrositlerde ise flor gruplarında antioksidan kapasitenin uyarıldığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: NaF; Karaciğer; Eritrosit; TOK; TAK

Seçil MÜDERRİSOĞLU, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2017

ABSTRACT
**DETERMINATION OF QUERCETIN EFFECT ON SERUM AND LIVER
TISSUE ABOUT OXIDANT AND ANTIOXIDANT PARAMETER IN
EXPERIMENTALLY SODIUM FLUORIDE ADMINISTERED MICE**

Aim: The aim of the study is to investigate the antioxidant activity in liver and erythrocytes of quercetin, known as an effective radical scavenger, on mice exposed to sodium fluoride (NaF) toxicities.

Material and Method: In the study, approximately 20-25 gr 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. At the end of experiment, serum AST and ALT activities was designated. All intents and purposes homogeneous liver tissue and erythrocyte, total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) analysis was performed. Histopathological analysis of liver tissues was performed.

Result: There were no changes in serum ALT activity between the groups. An increase in AST activity in all groups was detected. The level of erythrocyte TAK compared to the control group and fluorine when fluorine, fluorine+quercetin showed an increase in the group, while all groups showed a significant increase in erythrocyte levels compared with the control group TOS. We did not detect a significant change in the levels of TAK and TOK in liver tissue. Histopathology of liver tissue degeneration and cellular necrosis in the area of the vena centralis fluoride in hydropic in the group, the group quercetin centrilobular hepatocytes degeneration was seen in the region hydropic. 4. group degeneration and necrosis were more severe in the group hydropic centrilobular.

Conclusion: NaF in mice experimentally given the degeneration of liver tissue histopathological character and was caused by quercetin during this time. When a change is not detected the levels of TAK and TOK in liver tissue and liver tissue, the antioxidant capacity in erythrocytes was stimulated in groups of fluorine.

Keywords: NaF; Liver; Erythrocyte; TOS; TAS

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ALP:** Alkalen Fosfataz
- ALT:** Alanin Amino Transferaz
- AST:** Aspartat Amino Transferaz
- ATP:** Adenozin Trifosfat
- CAT:** Katalaz
- GOT:** Glutamat Oksaloasetat Transaminaz
- GPT:** Glutamat Piruvat Transaminaz
- GPx:** Glutatyon Peroksidaz
- GSH:** Glutatyon (indirgenmiş)
- LDH:** Laktat Dehidrojenaz
- NADPH:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid fosfat (indirgenmiş)
- SOD:** Süperoksit Dismutaz
- ppm:** Milyonda bir

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Florun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	3
2.2. Florun Doğada Bulunuşu	4
2.3. Florun Kullanım Alanları	5
2.4. Florun Bulunduğu Kaynaklar	5
2.5. Florun Vücuttaki Metabolizması.....	6
2.5.1. Florozis	10
2.6. Günlük Flor Gereksinimi	12
2.7. Florun Organizma Üzerindeki Etkileri.....	13
2.7.1. Florun Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	13
2.7.2. Florun Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi	13
2.7.3. Florun Hematolojik Sistem Üzerine Etkisi.....	13
2.7.4. Florun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	14
2.7.5. Florun Renal Sistem Üzerine Etkisi	14
2.7.6. Florun Endokrin Sistem Üzerine Etkisi.....	14
2.7.7. Florun Kas-İskelet Sistem Üzerine Etkisi	14
2.7.8. Florun Dişler Üzerine Etkisi.....	16
2.7.9. Florun Karaciğer Metabolizması Üzerine Etkisi.....	16
2.8. Antioksidan Savunma Sistemi ve Oksidatif Stres.....	20
2.9. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri	22
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. MATERYAL.....	26
3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	26
3.1.2. Hayvan Materyali	26
3.1.3. Deneysel Düzen.....	26
3.2. METOT	27

3.2.1. Numune Toplama ve Analiz.....	27
3.2.2. İstatistiksel Analizler	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	29
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR	40
EK.....	55



1. GİRİŞ

Flor, yer kabuğundaki tüm elementlerin % 0,065'ini oluşturur ve yerkürenin her yerinde bulunur. Ayrıca flor elementi, yüksek elektronegatifliğe sahiptir ve oldukça reaktiftir. Flor, doğada genellikle flor bileşikleri (floridler) şeklinde bulunur, serbest halde değildir (Küçükşen ve Sönmez, 2008). Flor elementi atmosfere çeşitli kaynaklardan gelir ve atmosferde oldukça az miktarda bulunur (Ökte, 2008). Bu kaynaklar; okyanus spreyi, içeriğinde florür bulunduran minerallerin sanayide işlenmesi, çeşitli endüstriyel işlemler, yanmış kömür dumanı ve volkanik gazlar olarak sayılabilmektedir. Doğadaki florür iyonu yüksek miktarda florür içeren çimento, tuğla, gübre, demir ve çelik gibi endüstrilerin atık sularından kaynaklanır. Deniz ürünlerinin ve balıkların flor açısından zengin olmasının sebebi deniz suyunda flor bulunmasından kaynaklanır. Flor elementi sert sularda yüksek oranda bulunmaktadır (Beyhan, 2003; Küçükşen, 2007; Avcı ve ark., 2009).

Yüksek oranda flor alınması sonucu şekillenen, flor zehirlenmesi olarak bilinen tablo 'florozis' olarak adlandırılmaktadır (McDowell ve ark., 1983; Ersoy ve Bayşu, 1986; Brouwer, 1988; Walton, 1988; Sel, 1991).

Serbest radikaller; molekül ağırlığı düşük, kısa ömürlü, bir ya da daha çok eşleşmemiş elektrona sahip, kararsız ve çok etkin moleküller olarak tanımlanmaktadır. Çevre kirleticilere (kurşun ve kadmiyum vb.) uzun süre maruz kalmak, oksidatif strese sebep olur. Vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna sebep olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Cochran, 1991; Abdollahi ve ark., 2003; 2004; Mercan, 2004).

Dolaylı ve direkt olarak karsinojenlerin, ksenobiyotiklerin, ilaçların ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddeler antioksidanlardır. Bu gruba giren antioksidanlar polifenoller, flavonoidler, vitamin A, C, E, poliaminler, metallothionein, melatonin, koenzim Q-10, adenosin, NADPH, urat, ubiquinon, β -karoten, sistein, homosistein, taurin, fitoöstrojenler, metionin, s-adenozil-L-metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrik oksid sintaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz gibi maddelerdir (Akkuş, 1995; Matés, 2000; Gültekin ve ark., 2001;

Mercan, 2004). Gıdalar ile alınan alfa-tokoferol güçlü bir antioksidan olduğu için steroidlerin sebep olduğu tümör gelişimine ve karaciğer hücre hasarına karşı kullanılabilir (Swierczynski ve ark., 1997; Mercan, 2004; Onat ve ark., 2006; Ersan ve ark., 2010).

Pek çok bitkide bulunan flavonoidler, polifenollerin doğal bir şekilde oluşan en büyük gruplarından biridir. Flavonoidlerin temelini oluşturan 'flavan çekirdeği' antibakteriyel, antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Pikulski ve Brodbelt, 2003; Ergüzel, 2006). Suda eser miktarda çözülebilen bioflavonoidler sınıfına ait kuersetin meyve ve sebzelerde bulunan bitkisel bir maddedir. Önemli görevlerinden biri metabolizmayı hızlandırmak olan kuersetin, antioksidan özellikleri olan bir bitki pigmentidir. Ayrıca kuersetin çok güçlü bir antioksidandır (Hertog ve ark., 1993; Ergüzel, 2006).

İnsanlarda ve evcil hayvanlarda florun uzun süreli olarak yüksek miktarlarda alınması sonucu ortaya çıkan florozis (flor zehirlenmesi) özellikle dişlerde aşınma, lekelenme ve daha ileri safhalarda eklemlerde ve kemiklerde çeşitli bozukluklara neden olmaktadır. Aşınma meydana gelen dişlerle birlikte iştah kaybı, verim düşüklüğü ve hatta ölümler ile karşılaşmaktadır (Kırvar, 1991; Comba, 2011). İçme suyundaki 1-3 mg/dl flor içeriği dişlerde beneklenme ve çürüme, diş renginde solma oluşturmakta, 3-4 mg/dl flor içeriği eklemlerde ve kemiklerde kırılabilirlik, sertlik oluşturmaktadır. Ayrıca 4-6 mg/dl flor içeriği diz ile kalçalarda deformasyona yol açarak felç ve topallığa sebep olmaktadır (Maheshwari, 2006; Comba, 2011).

2. GENEL BİLGİLER

Flor ismi Latince de 'fluere' kelimesinden gelmiş ve Türkçe de 'akmak' anlamına gelen bir mineraldir. Çok uzun bir süre maden ocaklarında artık maddeleri akıcı bir hale getirebilmek için flor spat adındaki bileşik kullanılmıştır (Beyhan, 2003; Oğuz, 2013). Flor hayvansal üretim üzerinde önemli etkileri olan, organik ve inorganik maddelerle hemen birleşebilen, halojenler arasında en hafif, elektronegatifliği en yüksek, kimyasal olarak en aktif elementlerden biridir (Sözbilir ve Bayşu, 2008). Flor elementi, periyodik sistemin halojenler sınıfında 7A grubundadır. Aynı zamanda flor iyot, klor ve brom gibi halojenlerle çok kolay bir şekilde yer değiştirip bunların yerini alabilen bir elementtir (Küçükırmak, 2007; Akarsu, 2013).

Flor, elzem mineral olarak kabul edilmiştir fakat daha sonra büyüme ve gelişme için elzem olmadığı ispatlanmıştır ve insan vücudunda florür şeklinde bulunur (Aksoy, 2011; Akarsu, 2013).

2.1. Florun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Bütün elementler arasında flor en elektronegatif ve en reaktiflerden biridir. Flor etrafındaki elementlerle çok hızlı reaksiyona girebildiği için çok nadir olarak elemental veya serbest formda bulunur (Kaminsky ve ark. 1990; Beyhan, 2003; Oğuz, 2013). Flor içeren yaklaşık 150 mineralden en çok görülenleri şöyle sıralayabiliriz; fluoroapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, % 3 F), kriyolit (Na_3AlF_6 , % 54 F) ve flor spat (CaF_2 , % 49 F)'tir (Ertürk, 2006; Oğuz, 2013). Doğada flor sadece kendi bileşikleri halinde bulunmaktadır. En önemli mineraller; kriyolit (Na_3AlF_6), florit (CaF_2), topaz ($\text{Al}_2(\text{SiO}_4)(\text{OH},\text{F})_2$) ve apatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F}, \text{Cl}, \text{OH})$ 'tir. Susuz florlu hidrojenin elektrolizi ile elemental flor elde edilebilmektedir (Baykut, 1981; Oğuz, 2013).

F ile sembolize edilen flor 9 atom numarasına sahip bir halojen grubu elementidir ve elektro negatiflik değeri 3,98'dir. Flor elementinin yoğunluğu sıvı halde $1,1 \text{ g/cm}^3$, atom ağırlığı 18,9984, kaynama noktası $-188 \text{ }^\circ\text{C}$, $12 \text{ }^\circ\text{C}$ ve erime noktası $-219,62 \text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Bununla birlikte flor elementinin 14 izotopu bulunmaktadır ve değerliği -1'dir. % 10 oranında doğada saf olarak bulunan flor elementinin elektron dizilişi $1s^2 2s^2 2p^5$ ve oksidasyon sayısı -1'dir (Akçamur, 1986; Lide, 2003; Oğuz, 2013).

Tablo 1. Bazı Flor bileşiklerinin kimyasal özellikleri (Oğuz'dan, 2013).

Flor Bileşikleri	Suda Çözünme Durumu	% F İçeriği	Mol Ağırlığı (g)
NaF (Sodyum florür)	Az çözünür	45,24	41,99
CaF ₂ (Kalsiyum florür)	Pratik olarak çözünmez	48,67	78,08
AlF ₃ (Alüminyum florür)	Az çözünür	67,87	83,98
NaBF ₄ (Sodyum tetrafloro borat)	Az çözünür	69,21	109,82
CaPO ₄ F (Kalsiyum florofosfat)	Az çözünür	13,67	138,06

Mat yeşilimsi-sarı renkte olan saf flor elementi yüksek elektronegatifliğe sahip, oldukça reaktif bir gazdır (Küçükeşmen ve Sönmez, 2008; Avcı ve ark., 2009).

2.2. Florun Doğada Bulunuşu

Flor yerkürede doğal olarak en sık bulunan 13. element olmakla birlikte, yer kürede bulunan elementlerin % 0,065' ini oluşturduğu bilinmektedir (Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

Genel olarak yüzeysel suların içerisinde flor iyonunun yoğunluğu 0,01-0,30 mg/1000 ml'dir. Ayrıca yeraltı sularındaki flor iyonu yoğunluğu ise akiferin jeolojik, kimyasal özelliklerine, fiziksel özelliklerine, toprak porozitesine, toprak asiditesine, kayaların porozitesine, kayaların asiditesine, sıcaklığa, kuyuların derinliğine ve diğer kimyasal elementlerin hareketlerine bağlı olarak değişebilmektedir. Bununla birlikte yeraltı sularında ise, flor iyonuna litre başına 1 mg'dan az olan konsantrasyonlardan 48 mg' a kadar rastlanabilmektedir (Beyhan, 2003; Oğuz, 2013).

Bitkiler, havadaki gaz formdaki florürü absorbe etmektedirler ve bitkiler tarafından absorbe edilen flor elementi miktarı, toprak yapısına, bitki tipine ve topraktaki florür miktarına bağlı olarak değişmektedir (Meenakshi, 2004; Oğuz, 2013). Flor elementi, bitkilerde inorganik ve organik bileşikler halindedir daha çok çay yapraklarında bulunur (Ertürk, 2006; Oğuz, 2013).

Flor ile kontamine olmuş bitkileri yiyen hayvanların daha çok kabuklarında ve kemiklerinde florür birikmektedir. Flor hayvansal atıklar, bitkisel atıklar, çürümüş bitkiler şeklinde toprağa geri döndüğü için besin zincirine tekrar girmektedir (Browne, 2005; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

Volkanik aktivite ve sıcak hava birbiriyle yakın ilişkilidir. Bu yüzden flor konsantrasyonları artar ve volkanik aktivitelerin meydana geldiği bölgelere yakın olan yerlerde asit yağmurlarının 5000-6000 ppm florür içerdiği bildirilmiştir. Böylece endemik florozis tablosuna en fazla volkanik karaktere sahip bölgelerde rastlanmıştır (Chernet ve ark., 2001; D'Alessandro ve ark., 2007; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

2.3. Florun Kullanım Alanları

Flor bileşiklerinin pek çok kullanım alanı mevcuttur. Flor elementi, nükleer silah yapımında uranyumu zenginleştirmek için ve pek çok ticari kimyasalın üretiminde kullanılmaktadır. Florür diş macunu üretiminde kullanılmaktadır. Soğutma ve havalandırma gibi eşyalarda kloroflorokarbon gazları (CFC) kullanılmaktadır fakat bu gazlarında ozon tabakasına verdiği zararlı etkilerinden dolayı üretimi ve kullanımı kısıtlanmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte kloroflorokarbon ozon tabakasına zarar verdiği için pek çok ülkede kullanımı ve üretimi yasaklanmıştır. Flor teflon malzemesinin içeriğinde de bulunmaktadır (Oğuz, 2013).

1940' lı yıllardan bu yana diş hekimliğinde kullanılan florun çürük önleyici ve çürük azaltıcı etkisi klinik olarak ispatlanmıştır. Diş gelişimi sırasında florapatit oluşumu ile diş minesinin direncini artırmaktadır. Florun plak ve tükürükteki varlığı nedeniyle, diş yüzeyinde remineralizasyon sağlanır. Plaktaki flor varlığı ile antimikrobik etki oluşur ve özellikle düşük pH'da bakteri hücrelerine girerek glikolitik yoldaki enolazı inhibe eder, böylece plakta asit yapımı azalır (Külekcı ve ark., 1999; Oğuz, 2013).

F18 izotopu son zamanlarda dosetaksel ve florotaksan ile birlikte kullanılan florourasil, antitümör etkili olarak kullanılmaktadır (Erdemoğlu ve Şener, 2000; Ojima, 2004; Oğuz, 2013).

2.4. Florun Bulunduğu Kaynaklar

Flor elementinin esas kaynağı sudur (Baysal, 2013). En fazla flor bulunduran bitki çaydır. Bir fincan çay 0,12-0,10 mg flor içermektedir. Gıdalardan et, yumurta,

sakatat (karaciğer, böbrek), tavuk, pirinç, yulaf, ıspanak ve elmada flor bulunmaktadır. Bununla birlikte kanda 100 ml'de 0,3 mg diş ve kemik yapısında toplam 2-3 g flor bulunmaktadır (Cao, 2003; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

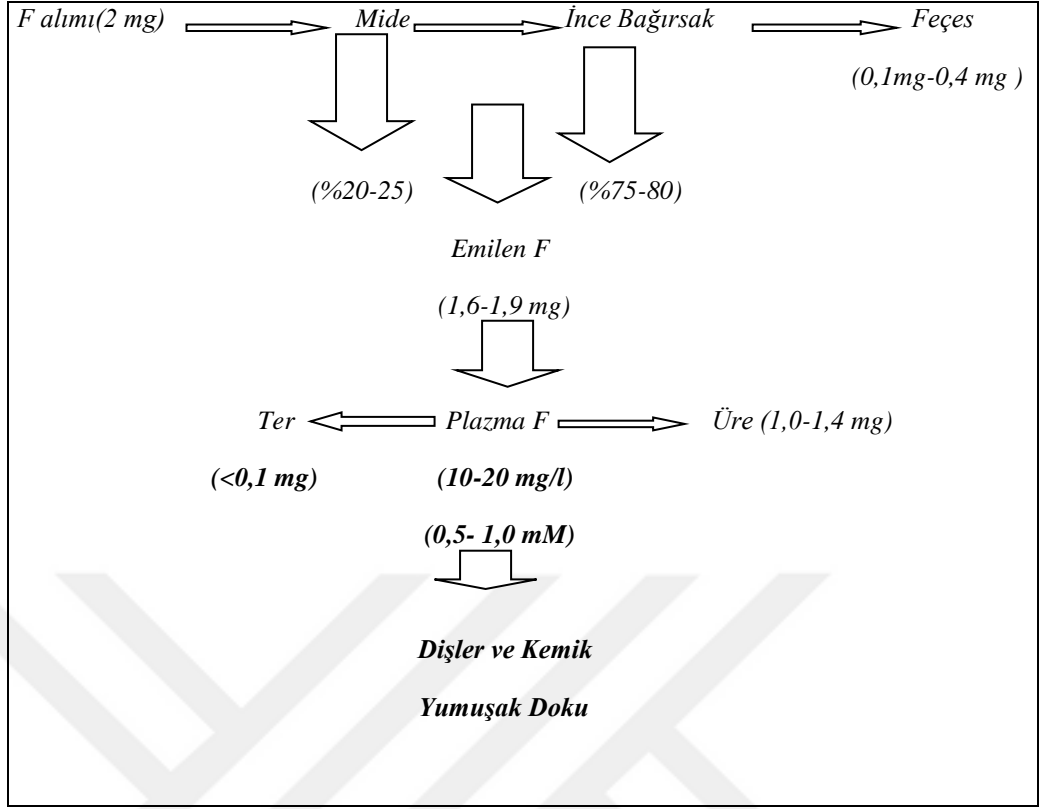
Besinler içerisinde en fazla flor iyonu balıkta bulunmaktadır. Balığın derisinde 8 ppm, balığın etinde yaklaşık 1 ppm, kılıçığında ise 700 ppm florür bulunur (Ertürk, 2006; Oğuz, 2013).

Tablo 3. Çeşitli gıdaların flor miktarı (mg/100 g) (Ertürk'den 2006; Oğuz'dan, 2013).

Gıda	Flor miktarı (mg/100 g)
Çikolata	50
Çikolatalı süt	50-200
Dana eti	29-200
Demli çay	120-6300
Elma	5-130
Havuç	40
Ispanak	20-180
Lahana	15
Maydanoz	80-100
Muz	23
Patates	7-640
Peynir	160
Sardalya	730-1600
Soğan	60
Süt	10-55
Tavuk	140
Ton balığı	450-900
Uskumru	1200
Yumurta	120
Yağ	150

2.5. Florun Vücuttaki Metabolizması

Flor elementinin insan vücudundaki metabolizması absorpsiyon, dağılım ve eliminasyon aşamalarından oluşmaktadır (Kerstetter ve ark., 2003; Palmer ve Wolfe, 2005; Bilgin Yüçetürk, 2008; Oğuz, 2013). Flor gıda, içecek ve NaF tabletleri şeklinde alınabilmektedir. Çözünürlüğüne, fiziksel özelliklerine, kimyasal özelliklerine bağlı olarak vücuda alınan flor dozunun değişen miktarları emilir daha sonra sistemik dolaşıma katılır. Yetişkin bireylerde gıda ile alınan florun metabolik olarak izlediği yol şekil 1' de gösterilmektedir (Cerklewski, 1997; Tüzüner, 2008; Oğuz, 2013).



Şekil 1. Florun vücuttaki dağılımı (Cerklewski'dan, 1997; Oğuz'dan, 2013)

Tablo 2. Bazı doku sıvılarının ve dokuların içerdiği flor miktarı (Bilgin'den, 2008; Oğuz'dan, 2013).

Doku	Flor miktarı
Tükürük	<1mmol/L
Plazma	0,7-2,4 mmol/L
Diş	90-16000 mM/L
Kemik	100-9700 mM/L
Anne sütü	0,4 mmol/L

Havadan solunum yoluyla da az miktarda florür alınabilmektedir ve mide ve bağırsak mukozasından emilir ve emilim işlemi membran kanalları yoluyla pasif difüzyonla olur. Florürün gastrik emilim hızı ve mekanizması mide içeriğinin asitliği ile ilgilidir, bununla birlikte florür midenin asidik ortamına girdiği zaman hidrojen florür formuna dönüşmektedir. Hidrojen florür 3,45 pH'ya sahip zayıf bir asittir aynı zamanda biyolojik membranları ve mide mukozasını kolaylıkla geçebilme özelliğine sahiptir. HF formasyonunun kolay oluşmasının sebebi midenin pH'sının düşük olmasından kaynaklandığı için midede emilimi oldukça hızlı olmaktadır. Midede emilim % 40-50 oranında gerçekleşir ve emilime uğramayan flor iyonunun çoğu ise

bağırsaklardan hızlı bir şekilde emilmektedir. Bununla birlikte F emilimi pH'ya bağlı olmaksızın ince bağırsakta difüzyonla gerçekleşmektedir (Cerklewski, 1997; Bilgin, 2008; Tüzüner, 2008; Oğuz, 2013).

Florür oral yolla alındıktan sonra ağızda tükürükle bir bölümü sindirildikten sonra plazmaya geçer. Plazmadan sonra sert ve yumuşak dokulara dağılır. Temel olarak florürün plazmadan eliminasyonu renal yolu ile olmaktadır (Palmer ve Wolfe, 2005; Bilgin, 2008; Tüzüner, 2008; Oğuz, 2013).

Florun besinlerle birlikte tüketilmesi emilimini yavaşlatmaktadır. Açken flor alındığında büyük bir bölümü mideden emilir fakat diyetin parçası olarak alındığında ise çoğu ince bağırsakta emilmektedir. Açken flor emilimi yaklaşık % 100 iken, gıdalarla birlikte flor emilimi % 50-80'e düşmektedir (Cerklewski, 1997; Tüzüner, 2008; Oğuz, 2013). Florür, kalsiyumdan zengin bir menü ile alındığında absorpsiyon miktarı % 60'a kadar düşer. Florür alımı magnezyum ve alüminyum ile birlikte olduğunda intestinal absorpsiyon miktarı azalır (Vogt ve ark., 1982; Reddy ve ark., 1998; Li ve ark., 2001; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013). Gıda veya süt ve süt ürünleriyle birlikte flor alındığında emilimde düşüş gözlenmektedir. Bunun sebebi gıdaların divalent katyon ve kalsiyum içermesi ile birlikte florür gıdalara bağlanır. Absorpsiyon oranındaki azalmayla birlikte gaita ile atılan miktar artmaktadır (Tüzüner, 2008; Oğuz, 2013).

İnsan vücuduna gerekli olan flor vücuda alındıktan sonra bir kısmı kemiklerde, bir kısmı dişlerin dentin ve mine dokularında, bir kısmı da yumuşak dokularda, damar duvarlarında ve tiroid bezinde birikmektedir. Günlük olarak alınan flor miktarının % 30-50'si çocuklarda kemik dokular tarafından tutulurken, yetişkinlerde ise bu oran sadece % 2- 10 arasındadır (Ertürk, 2006; Oğuz, 2013).

Florür besinlerle alındıktan sonra plazmadan dağılır, diş ve kemik gibi dokulara geçer, hızlı bir şekilde birikir. Kan akım miktarı ile dokulardaki dağılım oranları belirlenmektedir. Florürün % 1' lik kısmı kan ve diğer yumuşak dokularda depolanırken, yaklaşık % 99'u iskelet sisteminde depolanır (Chan, 1999; Li ve ark., 2001; Browne ve ark., 2005; Bilgin, 2008; Whyte ve ark., 2008; Oğuz, 2013).

Florür tükürük, ter ve anne sütü ile elimine edilebilse dahi florürün vücuttan uzaklaştırılması böbreklerle sağlanmaktadır (Ertürk, 2006; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

Hamilelikte alınan flor miktarı vücut sıvılarında dağılır. Hamilelikte annenin iskelet sistemi tarafından tutulmuş olan florun fazlası, böbreklerle atılmaktadır. Bununla birlikte bariyer görevini gören plasenta, flor ve eser elementlerin bebeğe geçmesini engellemektedir. Bundan dolayı anne kanındaki flor düzeyinin ani yükselmesi, fetüsün kanındaki flor düzeyini % 25 oranında arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte prenatal (doğum öncesi) dönemde anne flor takviyesi, fetüsün süt dişlerinde çürüğü önleyici etki yapacağına ilişkin kesin bilimsel bir veri bulunmadığı için, hamilelikte anneye flor tablet verilmesi önerilmemektedir (Küçükeşmen ve Sönmez, 2008; Ökte, 2008; Oğuz, 2013).

Hayvanlarda yem ve sularla alınan florun % 80'i gastrointestinal kanaldan basit difüzyonla kana geçmektedir. Alınan florun pek çoğu kalsifiye dokularda depo edilmektedir ve böbreklerden idrar yolu ile atılmaktadır. Eğer gıdalar Mg, Fe ve Cu gibi metal iyonları içeriyorsa florun emilimi azalır. Çünkü flor bu elementlerle daha az çözünen bileşikler oluşturmaktadır (Heifetz ve Horowitz, 1984; Fisher ve ark., 1989; Sel, 1991).

Flor solunum yoluyla da emilir ve bu emilim gastrointestinal kanala göre çok daha hızlıdır. İnhalasyon yolu ile fazla miktarda flora maruz kalma hava kirliliğinin yüksek olduğu endüstriyel bölgelerde çok fazla görülmektedir (Oktay, 1977; Sel, 1991).

Akciğerlerden ve gastrointestinal kanaldan alınan florun % 10' luk kısmı biyolojik olarak aktif iyonize formda, % 90'ı ise albumine bağlı olarak kan dolaşımında bulunmaktadır. Flor iyon şeklinde ise önemli role sahiptir ve kemiklerdeki kalsiyum fosfatla bağlanarak floroapatit oluşur (Oktay, 1977; Uslu ve Göğüş, 1981; Fisher ve ark., 1989; Sel, 1991).

Meme bezleri, flor atılımında çok az düzeyde etkilidir ve yapılan deneysel çalışmalar tüketim için florun güvenli bir seviyede olduğunu göstermiştir (Shupe, 1980; Sel, 1991).

Flor zehirlenmesi olarak isimlendirilen floroziste hayvanların dişlerinde aşınma, sarı-kahverengi çizgiler, benekleşme görülmektedir. Kemiklerde osteoporoz, omurga, kalça ve dizlerde şekil bozukluğu, osteoskleroz, artrit, topallık, ankiloz gibi belirtiler görülmüştür (Fidancı ve ark. 1998). Florozise geniş getiren yani keçi, sığır, koyun gibi hayvanlar, diğer hayvanlardan çok daha fazla duyarlıdır. Kronik florozisin hayvanlarda sağlık problemi oluşması ile birlikte, hayvansal verimlerde oluşan

kayıplar sebebiyle maddi öneme sahiptir. Bunun dışında akut florozise nadir rastlanmaktadır. Kronik florozisde, kemik ve dişlerdeki lezyonlar sebebiyle hayvanların yem tüketimi azalmaktadır. Bu yüzden et, süt ve yapağı veriminde azalma meydana gelmektedir (Griffith-Jones, 1972; Ammerman, 1980, Maylin ve Krook, 1982; Eckerlin ve ark. 1986; Maylin ve ark., 1987). Aynı zamanda hayvanların yapağı kalitesinde azalma, tüylerinde kabarıklık görülmüştür (McDowel ve ark., 1983).

Endüstriyel florozisde ve doğal florozisde, hayvanlar hem sağlık sorunu yaşamakta hem de ekonomik kayıplar görülmektedir (Shupe, 1980; McDowel, 1985; Wheeler, 1985; Eckerlin ve ark., 1986; Fidancı ve ark., 1998).

Hayvan ve insanlarda alınan flor miktarı ile idrarla atılan flor miktarları arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Bununla birlikte normal olarak idrarla atılan flor miktarının 5 ppm'den az olduğu bilinmektedir (Phillips, 1955; Fidancı ve ark., 1998). Bu yüzden florozisin teşhisinde, lezyonlar ve semptomlar dışında idrarla atılan flor miktarının ölçümü en çok tercih edilen laboratuvar yöntemidir (WHO, 1984; Fidancı ve ark., 1998).

2.5.1 Florozis

Yüksek oranda flor alınması sonucu şekillenen, flor zehirlenmesi olarak bilinen tablo 'florozis' olarak adlandırılmaktadır (McDowell ve ark., 1983; Ersoy ve Bayşu, 1986; Brouwer, 1988; Walton, 1988; Sel, 1991).

Flor zehirlenmesi olarak adlandırılan florozis, flor alımıyla ilgili olarak akut florozis ve kronik florozis olarak iki farklı şekilde oluşmaktadır (Sel, 1991).

Akut Florozis:

Florlu gazların solunması veya flor tuzu içeren pestisitlerin, insektisitlerin, rodentisitlerin, sodyum florid tabletlerinin, antihelmintiklerin fazla alınması sonucunda akut florozis görülmektedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, vücut ısısında düşüş, ishal, salivasyon artışı, dispne, gözyaşı, sık idrara çıkma görülmektedir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Şanlı ve Kaya, 1995; Comba, 2011).

Sinir sisteminde hassasiyet, kan plazmasında kalsiyumun inaktif kalsiyum florid şeklinde tutulmasından kaynaklı görülür (Dökmeci, 1985; Comba, 2011). Sistemik semptomlar otuz dakika içinde başlar ve yirmidört saate kadar devam ederek

değişkenlik gösterir ve şiddetli devam eder. Akut florozisde asidoz oluşmakta, florun enzim inhibitörü olarak görev aldığı hücrede aerobik glikoliz ve sellüler respirasyon bozulmakta, koma, şok ve kardiyak aritmi gibi durumlar yaşanmaktadır. Özellikle kalp yetmezliği ya da solunum sistemindeki felç sonucunda ölüm görülmektedir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Uslu, 1984; Comba, 2011).

Akut florozise maruz kalan ruminantlarda, halsizlik, tremor, hiperestezi, rumen atonisi, ani iştah azalması ile birlikte kilo kaybı, kollaps, solunum yetmezliği görülür ve bu durum ölümle sonuçlanabilir (Aytuğ ve ark., 1990; Comba, 2011). Midenin asit ortamında hidroflorik asit oluşması flor bileşiklerinin yüksek miktarda alınmasından kaynaklıdır ve bu durumda mide bağırsak kanalı tahriş olur. Bununla birlikte kanda pıhtılaşma bozukluğu meydana gelir ve kısa sürede ölümle sonuçlanabilir (Blood ve ark., 1983; Comba, 2011).

Akut florozisden etkilenen koyunlarda depresyon ve sinirsel semptomlar görülmektedir. Bununla birlikte salivasyon, dispne, sulu lakrimasyon ve kanlı feçes yaşanan semptomlar arasındadır. Ayrıca koyunlara kilogram başına 500 mg flor verilmesi sonucunda 1 saatte ölüm gerçekleşir (Ersoy ve Bayşu, 1986; Comba, 2011).

Sodyum florür ve sodyum floroasetat akut zehirlenmeler yönünden tehlikeli bileşikler olarak bilinmektedir. Yemlere % 4-5 oranlarında sodyum florür karıştırıldığında şiddetli toksik etki oluşturur ve burada amaç antihelmintik etki oluşturmaktır. Sodyum floroasetat ve sodyum florür akut zehirlenmeye yol açacak miktarda olduğunda enzimlerin aktifliği ve protoplazma uzun süreli durmaktadır. Oluşturduğu metabolik bozukluklar sebebiyle ölüme yol açan flor, moleküler düzeydeki etkisiyle fosfataz, lipaz ve kolinesteraz gibi enzimleri inhibe etmektedir (Şanlı ve Kaya, 1995; Comba, 2011).

Kronik Florozis:

Kronik flor zehirlenmesi olarak bilinen florozis, uzun bir süreçte günlük olarak alınan flor miktarının, olması gereken aralığın sınırını aştığında ortaya çıkar (Şanlı ve Kaya, 1995; Comba, 2011).

Kronik flor zehirlenmesi sonucunda; böbrek, kalp, karaciğer, kas, sinir, iskelet ve gastrointestinal kanal sisteminde patolojik değişiklikler, erken puberte ve infertilite ortaya çıkabilir. Ayrıca insan ve hayvanlarda enzim inhibisyonu, kardiyovasküler kollaps, hipokalsemi, kemik ağrısı, kemik kırıkları, dişlerde lezyonlar, dudaklarda ve

ağızda yaralar ve ciltte kızarıklık görüleceği bildirilmiştir (Bucher ve Yiamouyiannis, 1990; Avcı ve ark., 2009). İdrar, kemik ve dişlerdeki flor miktarının artışıyla karakterize olan kronik florozisli hayvanlarda gözlenen ilk belirtiler diş minesinde görülen tebeşirimsi ve lekeli lezyonlar, aşınma, dışa doğru kemik büyümesi (ekzostoz) ve diğer kemik değişiklikleri, iştahın azalması gibi sistemik etkilerdir (Sel, 1991; Comba, 2011).

Yüksek düzeyde flor içeren içme suları, endüstriyel tesis alanlarına yakın kontamine olmuş araziler, katkı maddeleri ve mineral karışımlar ile flor miktarı açısından zengin topraklarda yetişen bitkiler kronik flor zehirlenmesine sebep olur. Diş minesinde lekelenmeler ve iskeletin yaygın osteosklerozu kronik florozisin en belirgin belirtilerindendir (Sel, 1991; Choubisa, 1999; Comba, 2011).

Flordan arındırılmayan fosfat kayaları florozis için kaynak teşkil eder ve fosfor kaynağı olarak kullanılan yumuşak fosfatların tüketilmesiyle de florozis meydana gelir. Ayrıca uzun süre nonsteroidal antiinflamatuvar analjeziklerin kullanımı sonucunda kronik florozis görülmektedir. Çünkü bu ilaçların içerisindeki niflumik asit yüksek flor içermektedir (Ammerman ve ark., 1964; Sel, 1991; Comba, 2011).

2.6. Günlük Flor Gereksinimi

Günlük önerilen flor gereksinimi 1,5-4,0 mg'dır (Samur, 2012). Normal bir beslenme ile günde ortalama olarak 0,25-0,35 mg flor almaktayız. Florun asıl kaynağı içme suyudur ve içme suyunda ortalama litrede 0,7-1,2 mg flor bulunmaktadır (Baysal, 2012; Baysal, 2013).

Yetişkinler florün büyük bir bölümünü süt ve süt ürünleri dışındaki içeceklerden almaktadırlar. Flor alımının büyük bir bölümünü su ve çay oluşturmaktadır. Diğer gıdalar ise flor alımının sadece % 25'ini oluşturur. Tablo 4' de yetişkinlerde farklı gıdalardan alınan flor oranı görmektediriz (Ertürk, 2006; Oğuz, 2013).

Tablo 4. Farklı gıdalardan alınan flor oranı (Ertürk'den 2006; Oğuz'dan, 2013)

Yiyecek/içecek grubu	Flor alımı (toplam flor miktarının % oranı)
Su ve süt ürünleri dışındaki içecekler	75
Diğer gıdalar	12
Yeşil sebzeler ve tahıllar	7
Et, balık ve tavuk	6

2.7. Florun Organizma Üzerindeki Etkileri

Flor elementi vücuda alındıktan sonra hızla emilerek hücre membranından geçer ve en fazla kemik ve dişlerden sonra iskelet, kalp kası, karaciğer, deri ve eritrositlere dağılır (Küçükırmak, 2007).

2.7.1. Florun Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Flor elementinin solunum sistemi üzerine etkisini araştırabilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Florürün solunum sistemi üzerine etkisinin araştırıldığı hayvan çalışmalarında, hayvanların solunum sistem epitelinde deskuamasyon (derinin pul pul dökülmesi) ve akciğerleri üzerinde konjesyon görülmüştür (Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

2.7.2. Florun Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi

Vücuda sodyum florür olarak alınan florür, mide asidik ortamında hidroflorik asit formuna dönüşür ve gastrik mukoza üzerinde irritasyona sebep olmaktadır. Böylece irritasyondan kaynaklı karın ağrısı, bulantı ve kusma meydana gelir (Spak ve ark., 1989; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

2.7.3. Florun Hematolojik Sistem Üzerine Etkisi

Flor hücre, organ ve dokularla birlikte eritrosit membranında da birikmektedir. Böylece eritrosit membranı içerdiği kalsiyumu kaybeder, plazma kalsiyum düzeyi artar ve sonuçta eritrosit membranı bükülerek dalgalı bir hale gelmektedir. Eritrosit yalancı ayaklı amip haline gelerek farklılaşır ve eritrositler RBC (ekinoz) olarak isimlendirilir. Akut flor zehirlenmesi ve uzun süre fazla flor alınması sonucu ekinozların kan dolaşımındaki sayıları artmaktadır. Eritrositlerin normalde ömrü 130-120 gündür fakat ekinozlar makrofajlar tarafından dolaşımdan yok edilirler. Sonuç olarak flor zehirlenmesinde ekinozlar gerekli sürede tam olarak yaşayamazlar ve böylece florozisde dolaşımdaki hemoglobin seviyesindeki düşüş nedeniyle kansızlık meydana gelmektedir. Burada ki önemli husus; ekinozların sodyum barbitüratlar ve safra tuzları ve gibi bir takım kimyasallar tarafından da üretilebileceği göz ardı edilmemelidir (Susheela ve Suresh, 1986; Susheela, 2005; Demirel ve ark., 2012).

2.7.4. Florun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Florürün dolaşım sistemi içerisinde serum kalsiyumuna bağlanarak hipokalsemi meydana getirmesiyle birlikte kardiyovasküler sisteme etki böylece başlar. Aşırı dozda ve ani olarak alınan florür ile meydana gelen florozis ile hipokalsemi sonucunda tetani ve baskılanmış miyokard kontraktilitesi meydana gelmektedir (Baltazar ve ark., 1980; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013).

2.7.5. Florun Renal Sistem Üzerine Etkisi

Florun başlıca atılma yolu böbreklerdir ve bu yüzden en yüksek flor değerlerine sahip yumuşak doku da böbrektir (Underwood, 1966; Goodman ve Gillman, 1980; Shupe, 1980; Altıntaş ve ark., 2000). Böbrek fonksiyon bozukluğu sebebiyle florun plazmadaki yarı ömrü uzar ve düşük konsantrasyonlarda flor alınsa bile klinik zehirlenme şekillenebilmektedir. Böbrek bozuklukları serum proteinlerinin dağılımına ve düzeylerine etki edebilir ve bozukluğun derecesiyle ilgili olarak serum protein dağılımında önemli değişikliklere sebep olabilir (Groulade ve Groulade, 1967; Guelfi ve Florio, 1974; Altıntaş ve ark., 1999; Altıntaş ve ark., 2000).

2.7.6. Florun Endokrin Sistem Üzerine Etkisi

İçme sularındaki flor değerinin normal olduğu yerlerde yaşayan sağlıklı kişiler ile flor miktarının yüksek olduğu yerlerde yaşayan kişilerin tiroid bezi hormon değerleri karşılaştırılmış ve bu çalışmanın sonunda, yüksek düzeyde flora maruz kalmanın tiroid bezinde işlevsel bozukluk oluşturabileceğini bildirmişlerdir (Desai ve ark., 1993; Jooste ve ark., 1999; Gupta ve ark., 2001; Susheela, 2005; Susheela ve ark., 2005; Demirel ve ark., 2012).

2.7.7. Florun Kas- İskelet Sistem Üzerine Etkisi

Florun birincil depolanma yeri kas-iskelet sistemi olduğu için zararlı ve yararlı etkilerinin en sık gözlendiği yerdir. Hidroksil grubu alan flor elementi, hidroksifloroapatit şeklinde kemik dokusunun mineral yapısına yerleşir ve bu yapının şeklini değiştirir (Clark ve ark., 2006; Bilgin, 2008; Oğuz, 2013). Florun yüksek miktarda alınması sonucu oluşan iskeletsel floroziste kemik dokusundaki değişiklik, flor elementinin kortikal doku ile karşılaştırıldığında, süngerimsi kemik dokusunda birikmesidir. Kemiğin içerisindeki bu değişiklikler radyografide tespit edilebilmektedir.

Yüksek düzeyde flor alınması sonucu oluşan hastalık tablosu pelvis, boyun omurları, omuz ve diz eklemlerinde gözlemlenir. Bununla birlikte ayak ve ellerdeki küçük eklemler de etkilenmektedir. Özellikle yetişkinlerde ve gençlerde iskeletsel florozis görülmektedir. Hastalar özellikle sırt, boyun ve eklemlerdeki ağrıdan yakınırlar. Yoğun olarak florun biriktiği süngersi kemiklerde sertlik (rijidite) meydana gelir (Susheela ve ark., 2005; Demirel ve ark., 2012). Ayrıca Joly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada florozisli hastalar ile sağlıklı bireylerin vertebraları ve kemik dokusunun özellikleri karşılaştırılmış, florozisli bireylerde vertebranın kemik hacminde artış ve vertebra kanalında daralma görülmüştür (Joly ve ark., 1968; Shusheela ve Jha, 1982; Susheela, 2005; Demirel ve ark., 2012).

Florozisli hastaların kemik dokusundaki yapısal değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz;

- Kemik kitlesinde ve yoğunluğunda artış
- Kemik yüzeyinde ekzositoz
- Kortikal kemik yerine süngersi kemik dokusu trabeküllerinin içerisinde mineralize olmayan kıkırdak oluşumun yerleşmesi
- Kemik yüzeyinde rezorpsiyon ve osteoid katmanda artış
- Kortikal porozitede, trabeküler kemik hacminde ve periosteositik laküner yüzeyde artış

Florozisli hastaların kemik dokusundaki biyokimyasal değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz;

- Kollejen miktarında azalma
- Kollejen dokusundaki öncü çapraz bağların azalması
- Kemiğin kollejen dokusundaki prolin ve lizin hidroksilasyonunda azalma
- Kortikal kemikte aksine süngerimsi kemik dokusundaki proteoglikan ve glikosaminoglikan değişimi
- Süngerimsi kemiğin içeriğindeki dermatan sülfatın artışı. Bu durum kortikal kemikte tam tersidir. Çünkü kemiğin gelişim sürecinde dermatan sülfatta artış görüldüğünden olgunlaşmış kemikte nadir görülmektedir (Joly ve ark., 1968; Shusheela ve Jha, 1982; Susheela, 2005; Demirel ve ark., 2012).

2.7.8. Florun Dişler Üzerinde Etkisi

Çocuklarda dişlerinin oluşum döneminde florozise maruz kalınması diş minesinde lekelenmelere neden olur. Ön dişlerin geliştiği 0-6 arası yaşlar florozis açısından en kritik dönemdir. Bununla birlikte çocukların 22-26 aylar arası dönemi de en riskli süreçtir. Diş macunu içerisindeki flor konsantrasyonunun florozis riski nedeniyle 0,10 mg/kg üzerinde olmaması önerilmektedir. Özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda diş macununu yutma riski göz önünde bulundurulduğu için, flor içermeyen macun önerilir (Ökte, 2008).

Sonuç olarak florozis ile dişlerin şekil, renk ve büyüklüklerinde değişiklikler görülür, dişlerin esas rengi kaybolur. Dişlerde tebeşirimsi görünüm, sarımsı ve kahverengi-siyah renkte lekelenmeler oluşur (Shupe, 1980; Brouwer ve ark., 1988; Sel, 1991).

2.7.9. Florun Karaciğer Metabolizması Üzerine Etkileri

Florun enzimler üzerine etkisi flor konstrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (Shupe, 1980; Sel, 1991).

Karaciğer ve Görevleri:

Karaciğer, gastrointestinal sistem ve portal dolaşım ile periferik organlar ve sistemik dolaşım arasında yer alan, hem hepatik arter, hem de portal ven ile kanlanan çeşitli fonksiyonlara sahip vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezidir (Saral ve Kolaylı, 2012; Çiftçi ve Yüce, 2013).

Karaciğerin gıdalardaki karbonhidratların, proteinlerin, yağların, vitaminlerin metabolizmaları, serum proteinlerinin üretimi, kandaki metabolitlerin biyodönüşümlerinin sağlanması, safra üretimi, portal dolaşımdaki parçacıkların fagositozu, endojen atıkların ve bazı eksojen zararlıların detoksifikasyonu gibi görevleri vardır (Gupte ve ark., 2004; Çiftçi ve Yüce, 2013).

Ayrıca karaciğer kan glukoz düzeyinin ayarlanmasından, mineral maddelerin depolanmasına, safra asitlerinin ve kolesterolün üretiminden, kan pıhtılaşma faktörlerinin düzenlenmesine kadar vücuda ait tüm biyosentez ve regülasyon özellikleri yürüten tek organdır. Karaciğer hücreleri olarak adlandırılan hepatositler vücudun en fazla fonksiyon gösteren hücreleridir (Diler ve Tietz, 2005; Yıldız, 2011; Saral ve Kolaylı, 2012). Vücuda deri, akciğer, sindirim sistemi, enjeksiyon gibi yollarla giren

tüm yabancı ajanlara ksenobiyotikler denir. Ksenobiyotikleri vücuttan uzaklaştırılacak forma dönüştüren en önemli organ karaciğerdir. Karaciğerde, ksenobiyotikler sitokrom P450 adı verilen bir enzim sistemiyle sülfasyon, glukoronidasyon, metilasyon, asetilasyon ve glutasyon ile konjugasyon gibi pek çok reaksiyon ile suda çözünür hale getirilerek idrarla atılır. Suda çözünmeyenler ise safra salgısı aracılığıyla dışkı ile atılmak üzere vücuttan uzaklaştırılır (Sherlack ve Doaley, 1987; Sinnet ve ark., 2000; Saral ve Kolaylı, 2012).

Karaciğer, biyokimyasal ve fizyolojik olarak parenteral veya oral yolla alınan tüm ilaç, mikrobik ajanlar ve toksik maddelerle karşılaşan, onların zararlı etkilerine maruz kalan bir organdır. Karaciğer sürekli olarak vücuda alınan zararlı moleküllerin oluşturduğu hasara rejenerasyon yeteneğiyle karşılık verir ve bu molekülleri detoksifiye eder. Karaciğerde hasar oluşturan ve bir kısmı yaygın olarak gözlenen çok sayıda neden vardır (Zimmerman ve Maddrey, 1987; Akşit ve ark., 1998; Crawford, 2002; Saral ve Kolaylı, 2012).

Karaciğerde direkt toksik hasara cevap olarak veya inflamasyona karşı fibrotik doku oluşmaktadır. Zamanla bu fibröz bağ dokular karaciğerin çeşitli bölgelerinde birleşirler (portal-portal, portal-sentral, sentral-sentral) ve bu olaya köprüleşme fibrozisi denir. Geri dönüşümü mümkün olan diğer bütün lezyonlardan farklı olarak fibrozis, genelde hepatik hasarın geri dönüşü olmayan sonucu sirozdur (Armbrust ve ark.,1997; Saral ve Kolaylı, 2012).

Karaciğer Metabolizması:

Metabolizmanın merkezi kontrol organı karaciğerdir. Serum LDH, AST ve ALT karaciğer için spesifik enzimlerdir böylece karaciğerin metabolik aktivitesi ölçülerek fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilmektedir (Aras ve Erşen, 1975; Lehninger, 1975; Corneliues, 1980; Ersoy ve Bayşu, 1986; Sel, 1991).

Karaciğerde hasar oluşturan kimyasalların büyük bir kısmı oksidan moleküler oluşturarak indirekt ve direkt yollardan protein sentezini inhibe etmek suretiyle karaciğer hasarlarına neden olmaktadır. Örneğin α -amanitinler olan mantar toksinleri direkt olarak RNA polimeraz II enzimini inhibe etmek suretiyle her türlü protein sentezini durdururlar (Thiel ve ark., 2011; Saral ve Kolaylı, 2012). Dolayısıyla karaciğer hücresinde *de novo* olarak adlandırılan pek çok protein ile çeşitli antioksidan

enzimlerin biyosentezi de zarar görmüş olacağından yine oksidan-antioksidan denge bozulacaktır. Antioksidan-oksidan dengenin oksidasyon lehine bozulması karaciğer hasarını artırırken, tersi durumda ise hasar azalacaktır. Bu nedenle, dışarıdan ve diyetle birlikte alınan antioksidan maddeler karaciğer hücrelerinin ve diğer tüm somatik sistemin oksidasyona karşı korunmasında etken olacaklardır (Saral ve Kolaylı, 2012).

Karaciğer sirozu, karaciğer yağlanması, vasküler karaciğer hastalığı (Budd-Chiari Sendromu), konjenital karaciğer hastalığı (Kistik fibrozis, Fibroz), metabolik karaciğer hastalığı (Wilson) ve enfeksiyöz karaciğer hastalığı (Hepatit) karaciğer ile ilgili başlıca rahatsızlıklar olarak sayılabilir (Hoofnagie ve Alter, 1984; DeFronzo ve Ferrannini, 1996; Çiftçi ve Yüce, 2013).

Kronik olaylarda, karaciğer tahribatı oluşur. Özellikle başlangıçta sarılık, sonraki aşamalarda ise siroz ve asites karakteristiktir. Karaciğer parankim hücrelerinin etkilenmesi sonucunda kanda karaciğer enzimlerinin seviyesi yükselmektedir (Baş ve Demet, 1992).

Karaciğer Enzimleri:

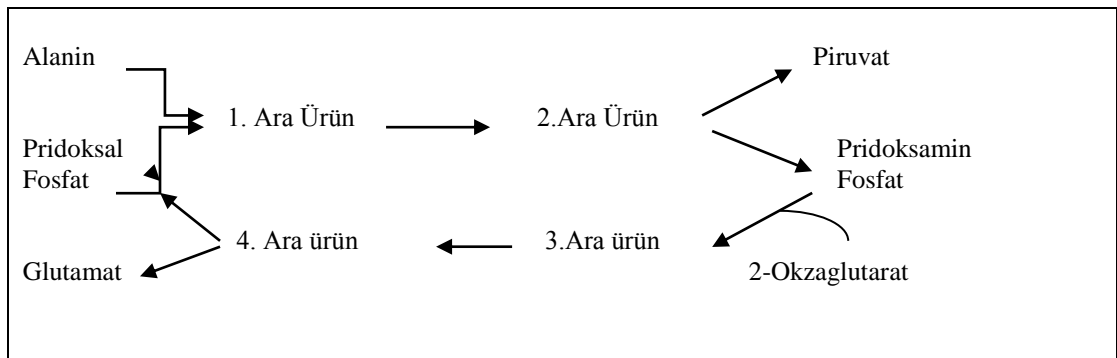
Enzimler protein yapısında maddelerdir ve metabolizma enzim reaksiyonlarının işbirliği yaparak kurdukları bir sistemdir (Lehninger, 1975; Ersoy ve Bayşu, 1986; Sel, 1991). Enzimler kan dolaşımında fonksiyon gören ve fonksiyon görmeyen plazma enzimleri diye birbirinden ayrılmaktadırlar. Fonksiyon gören plazma enzimleri kan dolaşımında her zaman bulunurlar. Bu enzimlerin substratları da kan dolaşımında vardır ve kanda fizyolojik bir görev yaparlar. Fonksiyon görmeyen enzimler normal fizyolojik koşullarda kanda düşük düzeyde bulunurlar ve esas olarak dokularda lokalize olmuşlardır (Martin, 1981; Sel, 1991). Doku enzimlerinin fizyolojik koşullarda serumda saptanan oldukça düşük etkinlikleri hergün önemli sayıda hücrenin parçalanarak ortadan kaldırılmasını gerektiren yenilenme olayı ile açıklanmaktadır (Töre, 1978; Martin ve ark., 1981; Sel, 1991).

Farklılaşma olayı sırasında her doku, hücrelerinde egemen olan metabolit olayların belirlediği bir enzim düzenine sahiptir ve böylece belirli bir türde her organ ya da doku için kendine özgü hücre enzimleri modeli vardır. Çeşitli dokular arasındaki bu ayırım aslında nicel karakterdedir (Töre, 1978; Sel, 1991).

Diğer yandan çeşitli enzimler hücrenin değişik alt birimlerinde lokalize olmuşlardır ve sitoplazmik enzimler, mitokondri enzimleri bunlara örnek verilebilir. Hücre içinde sentezlenen ve boyutlarının büyüklüğü nedeniyle bozulmamış hücre zarlarını geçemeyen bu makromoleküllerinin kanda bazal değerlerin üstünde bir etkinlik göstermeleri, hücrede zar geçirgenliğinin bozulmasından hücrenin tüm olarak parçalanmasına kadar değişen düzeylerde bir lezyonun varlığını gösterir (Töre, 1978; Martin ve ark., 1981; Sel, 1991). AST, ALT ve LDH ara metabolizmanın temel tepkimelerini denetleyen hücresel enzimlerdir ve yaygın doku yıkımı sonucunda serum düzeyinde artma görülmektedir. Karaciğer, kalp kası ve iskelet kası gibi dokularda yüksek yoğunluklarda bulunmaktadır (Töre, 1978; Martin ve ark., 1981; Sel, 1991). AST mitokondride, sitozolde ve plazmada, ALT sitozolde ve plazmada, LDH ise sitozolde lokalize olan enzimlerdir. (Kramer, 1980; Sel, 1991).

Akut karaciğer hastalıklarında hücre zarının yıkımı veya hücre nekrozu sonucu plazma AST ve ALT aktiviteleri artar. Bu enzimler karaciğere spesifik enzimlerdir ve bu enzimlerin aktivitelerinin tayini hastalıkların teşhisi için önemli bir belirteçdir (Töre, 1978; Anderson, 1981; Ersoy ve Bayşu, 1986; Sel, 1991).

Transaminazlar, bir amino asitin α -amino grubunu bir α -ketoasite transferi ile yeni bir α -ketoasiti ve yeni bir α -amino asiti meydana getiren reaksiyonu katalize eden enzimlerdir. Reaksiyona iştirak eden maddelerden her ikisi önce bir ara madde meydana getirir ve bu ara maddede hidrolitik olarak yeni bir amino asite ve yeni bir ketoasite parçalanır. Transaminasyon reaksiyonlarında piridoksal fosfat koenzim olarak görev yapmaktadır ve grupları için bir ara taşıyıcı olarak görev yapmaktadır (Martin ve ark., 1981; Ersoy ve Bayşu, 1986; Sel, 1991).



Şekil 2. Transaminasyon reaksiyonu (Sel'den, 1991)

2-oksoglutarat amino transferaz olan AST (GOT), L-aspartatı ve α -okzoglutaratı, okzolasetat ve glutamata transaminasyonunu katalize eder (King, 1965; Lehninger, 1975; Cornelius, 1980; Sel, 1991). Bu enzim, plazmada ve bütün hücrelerin sitozol ve mitokondrisinde bulunmaktadır (Cornelius, 1980; Sel, 1991).

2-okzoglutarat amino transferaz olan ALT (GPT), L-alanin ve α -oksogluteratın piruvat ve glutamata transaminasyonunu katalize eder plazmada bulunur (King, 1965; Lehninger, 1975; Cornelius, 1980; Sel, 1991).

Transaminazlar glukoneojenik etkidir. Alanin ve aspartat glikojenik aminoasitlerdir. Aspartat AST ile okzolasetata, alanin ALT ile piruvata dönüşerek sitrik asit siklusuna girerler. Bu glukoneojenik yoldan glukoz verirler. Glukoneojenezis karaciğerde aktiftir (Rosen ve ark., 1959; Lehninger, 1975; Martin ve ark., 1981; Sel, 1991).

Karaciğer fonksiyonunun ölçümünde kullanılan serum aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz enzimlerinin aktiviteleri karaciğer dokusundaki hücre harabiyetini gösteren en önemli belirteçlerdir. Ayrıca γ -glutamiltranspeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin gibi bazı enzim ve metabolitler de karaciğer fonksiyonunu göstermektedirler (Sel, 1991). ALT sadece hücre sitoplazmasında bulunduğu halde, AST % 20 sitoplazmada, % 80 mitokondrilerde bulunur. Karaciğer zone-3 hücreleri (sentral venlere yakın hücreler) daha hipoksi ortamda buldukları için mitokondriden zengindir. Bu hücreler iskemi ve toksik hasarlara daha hassastır. Bu nedenle alkol veya toksik ajanlara maruz kalma durumlarında öncelikle zone-3 hasarı meydana geldiği için AST, ALT ile kıyaslandığında daha çok yükselme gösterir (Akarca, 2007; Saral ve Kolaylı, 2012).

2.8.Antioksidan Savunma Sistemi ve Oksidatif Stres

Prooksidanlar olarak bilinen reaktif oksijen ürünleri (ROS) bazal koşullarda bile biyolojik sistemlerde aerobik metabolizma ile oluşmaktadır. DNA, proteinler, lipidler gibi biyolojik moleküller prooksidan hasarına karşı eksojen ve endojen kaynaklı antioksidanlara gereksinim duyarlar. Prooksidanların aşırı oluşmasından oksidatif stres veya oksidatif hasar meydana gelmektedir. Pek çok hastalık (kanser, kardiyovasküler hastalıklar vb.) prooksidan hasara eşlik etmektedir. Son yıllarda tıbbi literatürde bu hastalıkların antioksidanlar tarafından önlenmesi konusu önemli bir yer tutmaktadır.

Reaktif oksijen ürünlerini temizlemek, oluşumunu önlemek ya da etkilerini azaltmak antioksidanların görevidir (Kahraman ve ark., 2002; Yetük, 2013).

Hücre dışı ve hücre içi olmak üzere antioksidan savunma sistemi ikiye ayrılmaktadır. Hücre içi savunma merkezinin enzimatik antioksidanları arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) yer alır. Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar ise glutatyon (GSH), membranlara bağlanabilen alfa-tokoferol, beta-karoten, askorbat, transferin, seruloplazmin ve bilirubindir (Brezezinska ve Slobodzinska, 2001; Koçyigit ve ark., 2002; Woods, 2002; Kleczkowski ve ark., 2003; Yetük, 2013). Metalloprotein gibi serbest radikal yok ediciler ve çinko gibi iz elementler ise hücre dışı antioksidan savunma sistemini oluşturmaktadırlar (Armstrong ve ark., 1998; Yetük, 2013).

O_2 'i H_2O_2 'e dönüştüren reaksiyonu katalizleyen, kararlı bir yapıya sahip olan SOD, eritrositlerde, hepatositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunan antioksidan enzimlerin en önemlisidir (Chan ve ark., 1999; McIntyre ve ark., 1999; Yetük, 2013).

Hepatositlerin mitokondrisinde, eritrositlerin sitoplazmasında, diğer hücrelerin peroksizomlarında CAT bulunur. Ayrıca CAT enzimi H_2O_2 'i su ve oksijene çevirerek etkisiz hale getirmektedir (Bebe, 2003; Mansour ve Mossa, 2009; Yetük, 2013).

GPx antioksidan enzimlerin en etkin olanıdır. H_2O_2 'i suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engeller, hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesini sağlar ve membran lipidlerini peroksit anyonuna karşı korur. Böylece hücre membranının bütünlüğü korunur. GPx enziminin E vitamini ile pozitif bir etkileşimi vardır. Ayrıca selenyumu yapısında bulunduran GPx, selenyum eksikliğinde GPx enziminin aktivitesini azalmaktadır (Armstrong ve ark., 1998; Kalaycıoğlu ve ark., 1998; Brigelius ve Flohe, 1999; Karagül ve ark., 2000; Yetük, 2013).

Merkapturik asit detoksifikasyon metabolik yolunda son üründür. Merkapturik asit oluşumunda ilk basamağı katalizleyerek homeostasisi sağlayan Glutatyon S-transferaz (GST) enzimidir ve çok işlevli bir enzimdir. Bu basamakta Glutatyon ile ekzojen ve endojen hidrofobik elektrofilik bileşiklerin bağlanması gerçekleşir. Ayrıca tükettiğimiz gıdalarda ekzojen kaynaklı antioksidanların çoğu yaygın olarak bulunur.

Ekzojen kaynaklı antioksidanlar arasında flavonoidler, polifenoller, bazı vitaminler ve diğer bileşikler yer almaktadır (Andersson ve ark., 1988; Stavric, 1994; Yetük, 2013).

2.9. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarla flavonoidler önem kazanmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalar flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin yanında antienflamatuvar, antiviral, antiallerjik, antitrombotik ve diğer özelliklerinin de bulunduğunu göstermiştir. 4000'den daha fazla olduğu düşünülen flavonoidler elma, soğan, domates, baklagiller, kırmızı şarapta ve çayda bol miktarda bulunur (Bors ve ark., 1990; Stavric, 1994; Yetük, 2013).

Flavonoidler; flavonoller, flavanonlar, antosiyanidinler ve proantosiyandinler kateşin-kuersetinler olmak üzere beş grupta incelenmektedir. Flavonoidler, fenolik maddeler grubundandır ve fenolik maddeler aromatik halkasında bir veya daha çok hidroksil grubu içeren bileşiklerdir. Bitkisel kaynaklı besinlerin rengine etki eden fenolik maddeler, ağıza buruk bir tat bırakırlar. Genellikle meyve ve sebzelerde çok az miktarlarda bulunmaktadır (Shahidi ve Nacz, 1995; Yetük, 2013). En basit fenolik maddenin bir tane hidroksil grubu içeren yani benzen bulundurduğu bilinmektedir. Fenol olarak adlandırılan bu gruptan diğer fenolik maddelerin de türediği tespit edilmiştir (Cemeroğlu ve Acar, 1986; Yetük, 2013).

Sebzelerde ve meyvelerde yaygın olarak bulunan fenolik maddeler polifenoller ve basit fenolik maddeler olarak ikiye ayrılmaktadır. Fenolik maddeler hidroksisünamik asitler, hidroksibenzoik asitler ve flavonoidler olarak üç ayrı kısımda incelenir (Cemeroğlu ve Acar, 1986; Yetük, 2013).

Yapılan çalışmalar sayesinde en az 5000 adet fenolik madde tanımlanmıştır ve bunların 2000'den fazlası doğal flavonoidlerdir. Özellikle bitkilerin odunsu dokularında aglikonlar şeklinde, çiçek, yaprak, meyve gibi canlı dokularında glikozitler şeklinde, çekirdeklerinde ise her iki formda bulunurlar (Shahidi ve Nacz, 1995; Yetük, 2013).

Camellia sinensis'in fenolik madde içeriği en zengin olan bitki olduğu tespit edilmiştir (Willson, 1995; Yetük, 2013). Flavonoidleri ve diğer polifenolleri içeren pek çok yiyecek bulunmaktadır. Ayrıca fenolik asit bakımından zengin olan besinlerin karaciğer üzerinde koruyucu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Fenolik asitten zengin olan

gıdalar antienflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antiallerjik, antioksidan özellik gösterirler. Özellikle polifenoller kardiovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, hipertansiyon, diyabet ve kanser gibi kronik hastalıkları da hafifletici özelliklere sahiptirler (Fujii ve ark., 2008; Yetük, 2013).

Antitoksidan özelliklerini gösterebilmek adına flavonoidler, serbest radikallerle reaksiyona girerler ve onları etkisiz hale getirirler. Bu etkinin mekanizması aşağıda açıklanmaktadır

- Hidroksil radikalini ($\text{OH}\cdot$), süperoksit radikali ($\text{O}_2\cdot$) ve singlet oksijeni temizler (Husain ve ark., 1987; Robak ve Gryglewski, 1988; Bors ve ark., 1990; Morel ve ark., 1993; Yetük, 2013).
- Alkoksil ($\text{RO}\cdot$)'i ve peroksil radikalini ($\text{ROO}\cdot$) yakalar, lipid peroksit ($\text{LOO}\cdot$) zincirini kırar (Robak ve Gryglewski, 1988; Ratty ve Das, 1988; Elengovan ve ark., 1994; Yetük, 2013).
- Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe eder (Moroney ve 1988; Stavric, 1994; Yetük, 2013).
- Demir ve bakır gibi geçiş metallerini şelatlar (Moroney ve 1988; Yetük, 2013).
- Hücresel regülasyonda önemli bir rol oynayan, enzim fonksiyonlarına bağımlı kalsiyum modülasyonu ile bilinen ve küçük bir asidik protein olan kalmodulini inhibe eder (Formica ve Regelson, 1995; Yetük, 2013).
- Protein kinaz enzimini inhibe eder (Formica ve Regelson, 1995; Yetük, 2013).
- Laktat transportunu engeller (Formica ve Regelson, 1995; Yetük, 2013).

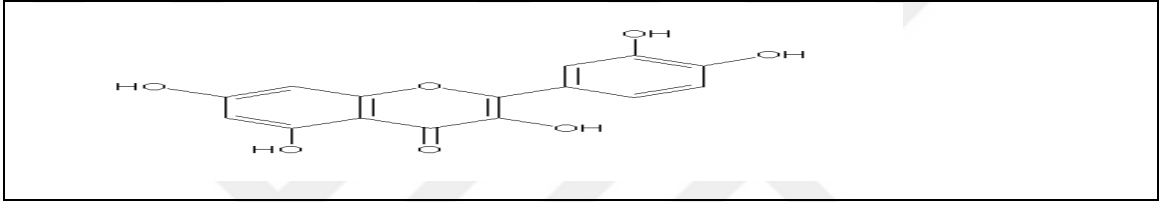
Kuersetin

Antioksidatif etki göstermek, fenolik maddelerin en önemli biyolojik özelliklerinden biridir. Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonunu ve hücre toksikasyonunu azalttığı kuersetin gibi antioksidan flavonoidlerin *in vitro* çalışmalarında tespit edilmiştir (Luzia ve ark., 1997; Yetük, 2013). Bununla birlikte kuersetin; lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar ve hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önler (Coskun, 2005; Yetük, 2013). Ayrıca kuersetinin antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antienflamatuar, antikarsinojenik etkileri de vardır (Crespy ve ark., 1999; Yetük, 2013). Kuersetin membran akışkanlığını artırır, fosfolipaz

A₂ ve protein kinazları inhibe eder, tümör gelişimini engeller, apoptozu indükler. Yapılan bir çalışmada, farelerde kuersetinin eritrosit membranlarını oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (Pawlikowska ve ark., 2003; Yetük, 2013). Flavonoidler arasında bulunan kuersetinin ve flavonoidler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engeller ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini takiben vazodilatasyona sebep olan nitrik oksit (NO*) seviyesini artırmaktadırlar (Benito ve ark., 2002; Yetük, 2013).

Kuersetinin Yapısı:

Yapısında 3,3',4' ve 5,7 pozisyonlarında –OH grubu bağlı olan kuersetin, (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon) olarak adlandırılır. Flavonoidlerin flavon grubundadır.



Şekil.3. Kuersetinin Yapısı (Ergüzel'den, 2006).

Kuersetin Bileşiğinin Fiziksel Özellikleri

Kuersetinin formülü C₁₅H₁₀O₇ dir ve içeriğinde % 65,19 C, % 3,34 H ve % 37,06 O bulunur. Molekül ağırlığı 302,24 g/mol olan kuersetinin saflığı % 95'den büyük veya eşittir.

Erime noktası 314 °C'dir, alkolde çözünür, suda hemen hemen hiç çözünmez, görünümü hardal sarısı renkte, katı toz halindedir ve asetik asit çözeltisinde yoğun sarı renk vererek çözünür. Kuersetin güneş ışığından korunarak +4 °C'de saklanmalıdır (Ergüzel, 2006).

Kuersetinin Doğada Bulunuşu ve Kullanım Alanları

Flavon bileşikleri antioksidan potansiyellere sahiptir ve geniş bir kullanım alanları vardır (Miura ve ark., 1995; Karadağ, 2003; Martini ve Katerere, 2004; Ergüzel, 2006).

Kuersetin genellikle pek çok bitkide farklı flavonoidlerle birlikte bulunur. Kuersetin doğadaki bitkilerin yapraklarında, çiçeklerinde ve saplarında bir flavon bileşiği olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla kuersetin bitki çaylarında bulunur (Karadağ,

1997; Ergüzel, 2006). Bu bitki ve bitki çayları eczacılığın değişik alanlarında, biyokimyada, gıda kimyasında, tıp ve ilaç yapımında kullanılmaktadırlar. Kuersetin doğal bir sarı boya ekstraktı olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte kuersetin özellikle tekstil alanında kullanılır. Tekstil elyafının sarı renklerinde yapılmış olan analizlerinde kuersetinin tek başına veya başka boyar maddelerle birlikte kullanıldığı tespit edilmiştir (Miller ve Schreier, 1985; Knekt ve ark., 1996; Garcia-Closas ve ark., 1998; Karadağ ve Böhmer, 2001; Hodek ve ark., 2002; Ergüzel, 2006).

Kuersetinin Kaynakları

Kuersetin yenilebilir meyve ve sebzeler olmak üzere pek çok bitkide bulunmaktadır. Kuersetin bağışıklık hücrelerinde histaminin açığa çıkmasının engellenmesine yardımcı olur. Metabolizmayı hızlandırmak, kuersetinin en önemli görevidir böylece vücudumuzdaki yağları yakar ve toksinlerden arınmamızı sağlar. Ahududu, kiraz, kırmızı şarap, kırmızı yaban mersini, yaban mersini, greylift, siyah çay, elma, soğan, fasulye, brokoli, lifli yeşillikler ve az miktarlarda yeşil yapraklı sebzeler iyi birer kuersetin kaynağıdır (Ergüzel, 2006).

Kuersetinin Vücuttaki Fonksiyonları

Kuersetin, antioksidan özelliğe sahip bir bitki pigmenti olup LDL nin okside olmasını önler. Hücrelerin kansere dönüşmesini geciktirir. Özellikle kuersetin çok güçlü bir antioksidan olduğu için kalp hastalıklarını, akciğer kanseri riskini azaltmakta ve kolesterol düzeyini düşürmektedir. Japonya'da yapılmış olan bir çalışmada kuersetin tüketiminin artmasıyla birlikte bireylerde LDL-kolesterolün ve plazma total kolesterol düzeyinin düştüğü görülmüştür. Kuersetinin güçlü bir antioksidan madde olduğu için solunum yollarını ve akciğerleri sigara ve kirli havanın etkilerinden korumada yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte özellikle kuersetin astım tedavisinde ve alerji tedavisinde önerilmektedir (Hertog ve ark., 1993; Ergüzel, 2006).

Aynı zamanda kuersetin, vücuttaki hücreleri serbest radikallerin zararlarından da korumaktadır. Koroner kalp hastalığı görülme riskinin flavonoid tüketiminin artması ile birlikte azaldığı tespit edilmiştir. Bir başka çalışma ise Finlandiya'da yapılmış, kuersetinden zengin olan soğan ve elma tüketimi arttığında, koroner kalp hastalıklarından kaynaklı ölüm riskinin azalmış olduğu görülmüştür (Hertog ve ark., 1993; Knekt ve ark., 1996; Ergüzel, 2006).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Kuersetin (Sigma Adlrich, Germany), Potasyum dihidrojen fosfat (Merc), NaF (Sigma Adlrich, Germany), formaldehit (Merck), alkol (Merck), ksilol (Merck), parafin, hematoksilen-eozin, Precisa LS 220 SCS hassas terazi, Heidolph homojenizatör, Nüve NS 112 distile su cihazı, MSI IKA vorteks, derin dondurucu, Nüve santrijüj cihazı, Autolab (AMS Srl), Autoanalyzer, ELISA okuyucu (İnfinite F 50), nichipet EX, Isolab Nichiryo ve Ependorf otomatik pipetler, Audic marka otoanalizör kit, Rel Assay Diagnostics ELISA kiti.

3.1.2. Hayvan Materyali

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2015-77 sayılı etik kurul kararı alındı. Fareler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (DEHAM)'dan temin edilerek araştırma süresince burada barındırıldı. Farelerin temini, projede öngörülen deneme planına başlanmadan 1 hafta önce gerçekleştirildi ve farelerin sağlık durumları izlendi. Çalışmada, ağırlıkları yaklaşık 20-25 gr olan, 8 haftalık 40 adet Swiss albino erkek fare kullanıldı. Hayvanlar, 20–24 °C ve % 55–60 nemli ortamda tutuldu. 40 adet fare 4 eşit gruba (n=10) ayrıldı. Deneme aşağıda açıklandığı şekilde düzenlendi.

3.1.3. Deneysel Düzen

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

Ayrıca fareler gün içinde standart fare pelet yemi ile *ad libitum* beslendi. Daha önceden yapılmış olan çalışma modeli baz alınarak deneme 30 gün sürdürüldü (Verma ve ark., 2007).

3.2. Metot

3.2.1. Numune Toplanması ve Analiz

Bu sürenin sonunda her gruptaki farelerden tek tek kan örnekleri alındı ve sonrasında, ksilazin (30 mg/kg i.p) ve ketamin (300 mg/kg i.p) ile ötanazileri gerçekleştirildi. Karaciğer dokuları çıkartıldı. Karaciğer dokusu tartımları yapıldı. Biyokimyasal analizler için gerekli olan doku 50 ml fosfat tampon (ph 7,5) ile 1500 rpm de 3 dk homojenize edildi. Daha sonra 1550 g, + 4 °C de 10 dk santrifüj edilerek süpernatantlar analiz süresine kadar - 80 C°'de muhafaza edildi. Histopatolojik analizler için gerekli olan karaciğer dokusu tamponlu formaldehit solüsyonla tespit edildi.

Antikoagulanlı kan örnekleri +4 C° 10 dk 1550 g santrifüj edildi. Plazmaları çıkartılarak ependorf tüplere aktarıldı. Eritrosit hemolizatlarının hazırlanması için artakalan tüpler 3 kez % 0.9' luk NaCl ile yıkandı. Elde edilen eritrositler soğuk distile su ile ¼ oranında sulandırılarak eritrosit hemolizatları elde edildi. Bu metaryaller analizlerde kullanılacak süreye kadar -80 C°'de muhafaza edildi.

Plazma da karaciğer enzimleri AST, ALT ve total protein ticari kit (Audit) ile otoanalizörde ölçüldü (Autolab AMS Srl). TOK ve TAK analizi ise ELISA kitleri ile presedüre uygun bir biçimde çalışıldı ve ELISA okuyucuda okunarak (İnfinite F 50), oksidatif stres indeksi hesaplandı.

TOK ve TAK Analizleri:

Serumda Total Oksidan Kapasitesi (TOK) Analizi

Serumda total oksidan kapasitesi ölçümü, demir iyonunun asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanır. Rengin şiddeti numunedeki oksidanların miktarına bağlı olarak değişmektedir. Rengin yoğunluğunun spektrofotometrik olarak belirlenebildiği hazır olarak temin edilen ticari kit (Total Oxidant Status Assay kit, Rel Assay Diagnostics, RL0024, TURKEY) kullanılarak aşağıda anlatıldığı şekilde yapıldı.

1. Standart ve örnekler 75 µl pipetlendi.
2. Üzerine Reagent 1'den 500 µl eklendi ve 30 sn sonra okutuldu (A1).
3. Üzerine Reagent 2'den 25 µl eklendi ve 37 °C'de 5dk inkübe edildikten sonra 530 nm de okundu (A2).
4. Aşağıda verilen formüle göre hesaplama yapıldı.

TOK Hesaplama: $A2-A1=\Delta Abs$

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

Serumda Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) Analizi

Serumda total antioksidan kapasitesi ölçümü, serum numunesindeki antioksidanların ABTS'den kaynaklanan koyu mavi yeşil rengi azaltması sonucu şekillenen absorbans değişiminin ölçülmesi 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 30 µl pipetlendi.
2. Üzerine Reagent 1'den 500 µl eklendi ve 30 sn sonra okutuldu (A1).
3. Üzerine Reagent 2'den 75 µl eklendi ve 37 °C'de 5dk inkübe edildikten sonra 660 nm de okundu (A2).
4. Aşağıda verilen formüle göre hesaplama yapıldı.

TAK Hesaplama: $A2-A1=\Delta Abs$

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

Histopatolojik Analiz

Farelerin nekropsilerini müteakip karaciğer örnekleri uzaklaştırıldı ve tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi, alkol ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra parafinde bloklandı. Bloklardan 5 µm'lik kesitler alınıp, hematoksin-eozin (HE) ile boyanarak Nikon Eclips E600 araştırma mikroskopunda incelendi (Gabe, 1968). Histopatolojik değişiklikler negatif (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi. Histopatolojik değişiklik yoksa negatif, bir ile üç vena sentralis etrafında sınırlı değişiklik varsa hafif (+), 4-8 adet vena sentralis etrafında sınırlı histolojik değişiklik var ise orta (++) , 9 ve üzerinde ya da yaygın histopatolojik değişikliklerin görülmesinde ise şiddetli (+++) olarak değerlendirildi (Bouaziz ve ark., 2006).

3.2.2. İstatistiksel Analizler

Gruplar arasındaki istatistiksel farkı ortaya koymak için veriler ANOVA ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Serum ALT aktivitesinde tüm gruplarda istatistiki olarak herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Serum AST aktivitesinde ise flor ve kuersetin grubunda artış ($p<0,001$) görülmüştür. Serum total protein değerinde ise kontrol grubu ile kıyaslandığında flor ve kuersetin gruplarında artış izlenmiştir ($p<0,01$). Tüm gruplara ait serum ALT ve AST aktiviteleri ile total protein değerleri Tablo 5’ de verilmiştir. Karaciğer TOK ve TAK seviyelerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Eritrosit TAK seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında flor ve flor +kuersetin gruplarında artmıştır ($p<0,01$). Eritrosit TOK seviyesinde ise kontrol grubu ile kıyaslandığında flor ve kuersetin grubunda artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). Karaciğer ve eritrosit TAK, TOK seviyelerinin değerleri Tablo 6’ da verilmiştir.

Tablo 5. Serum ALT, AST aktivitesi ve total protein değerleri

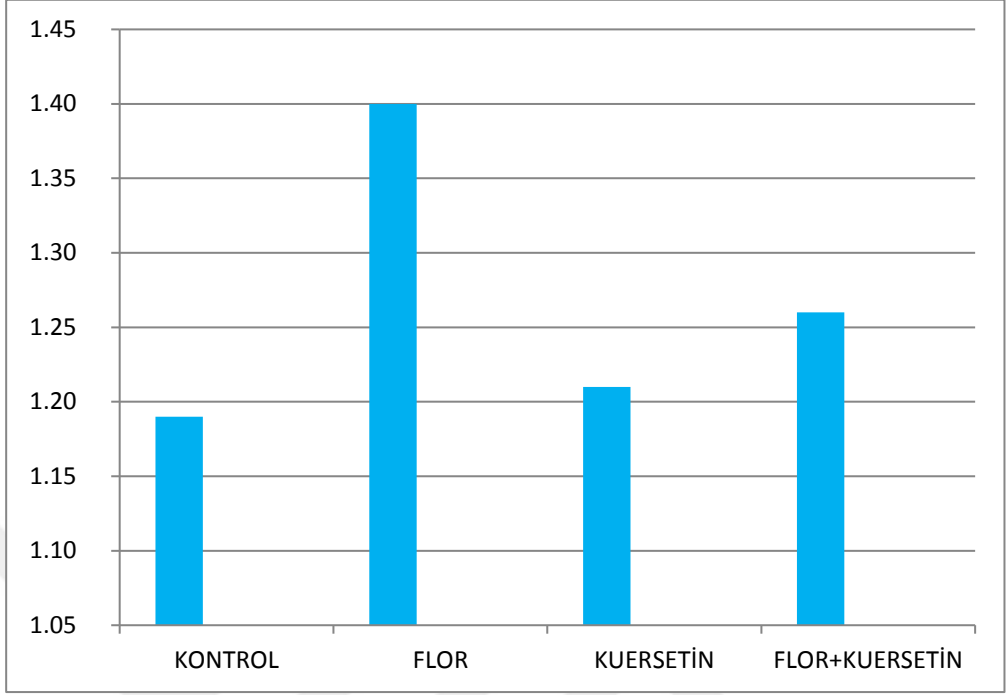
	ALT IU	AST IU	TP g/dl
Kontrol	161,7±17,7	41,7±3,24 ^a	19,56±1,71 ^a
Flor	171,4±17,5	177±14,4 ^b	28,34±2,1 ^b
Kuersetin	177,2±15,5	170,3±14,9 ^b	32,5±3,17 ^b
Flor + Kuersetin	122,3±14,1	121,4±19,7 ^c	23,34±2,85 ^{ab}

Aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistiki olarak anlamlıdır.

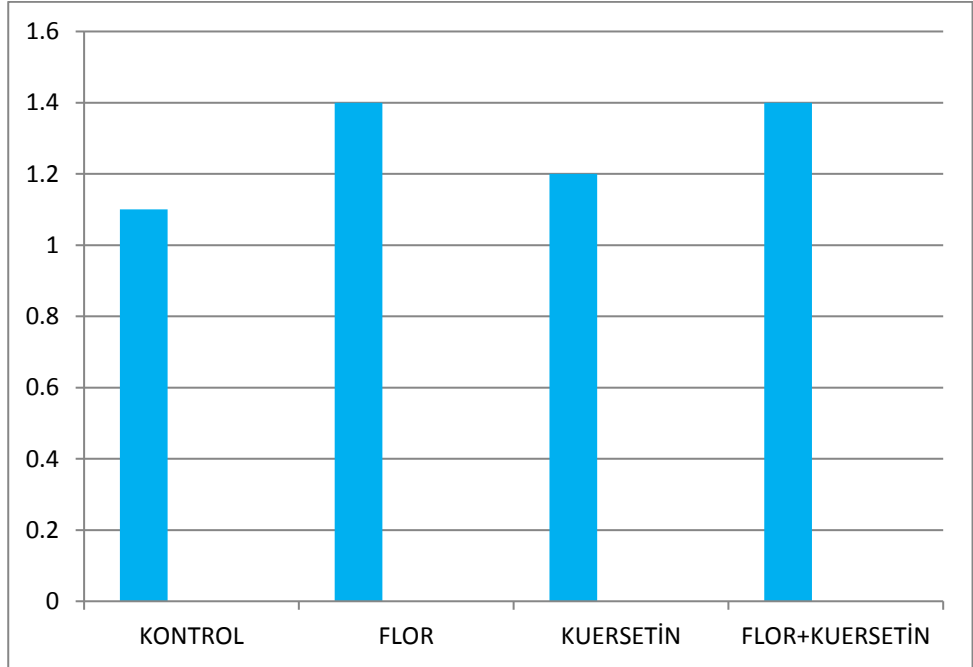
Tablo 6. Karaciğer ve eritrosit TAK, TOK seviyeleri

	Karaciğer TAK mmolTrolox Equiv./L	Eritrosit TAK mmolTrolox Equiv./L	Karaciğer TOK µmol H2O2 Equiv./L	Eritrosit TOK µmol H2O2 Equiv./L
Kontrol	1,19±0,08	1,04±0,13 ^a	0,68±0,1	5,69±0,53 ^a
Flor	1,40±0,05	1,42±0,08 ^b	0,80±0,08	7,78±0,31 ^b
Kuersetin	1,21±0,09	1,22±0,07 ^{ab}	1,16±0,12	7,59±0,24 ^b
Flor +Kuersetin	1,26±0,07	1,43±0,04 ^b	1,05±0,25	7,87±0,30 ^b

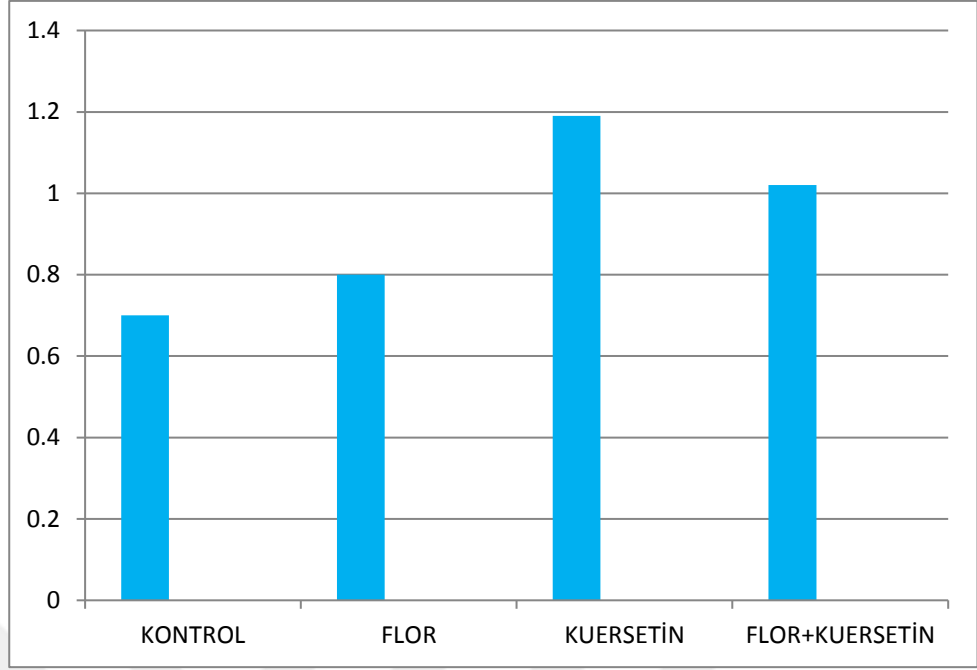
Aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistiki olarak anlamlıdır.



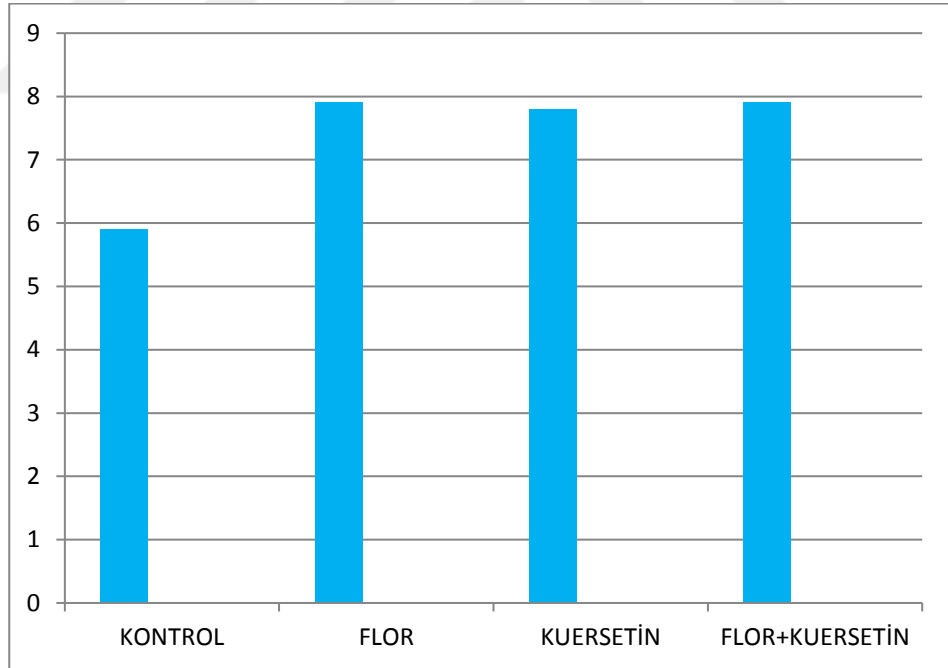
Şekil 4. Karaciğer TAK değerleri



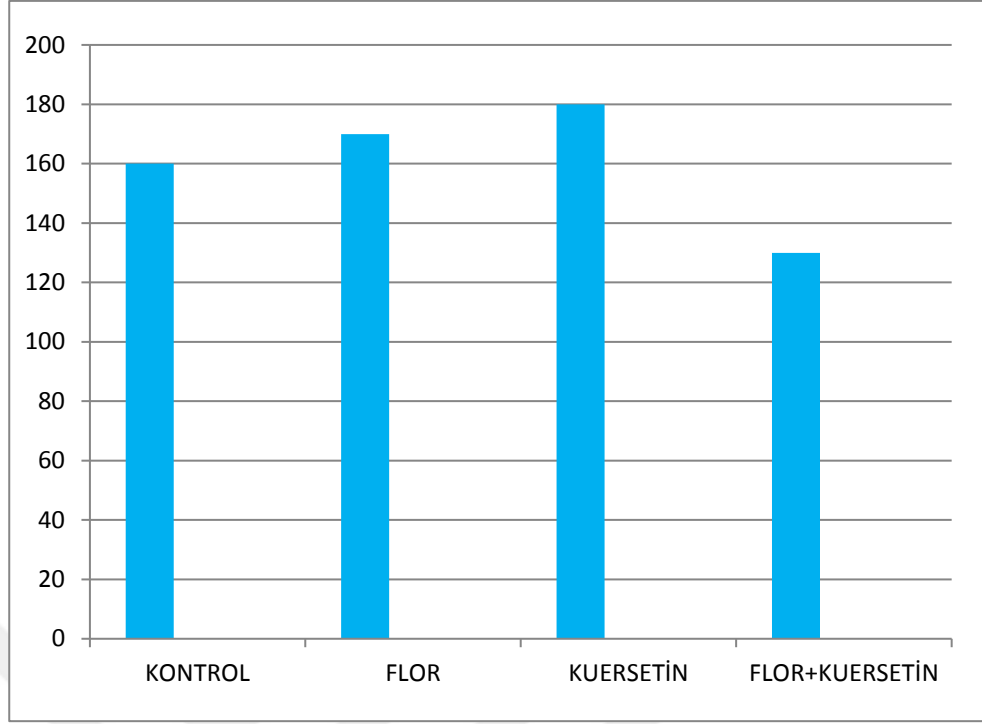
Şekil 5. Eritrosit TAK değerleri



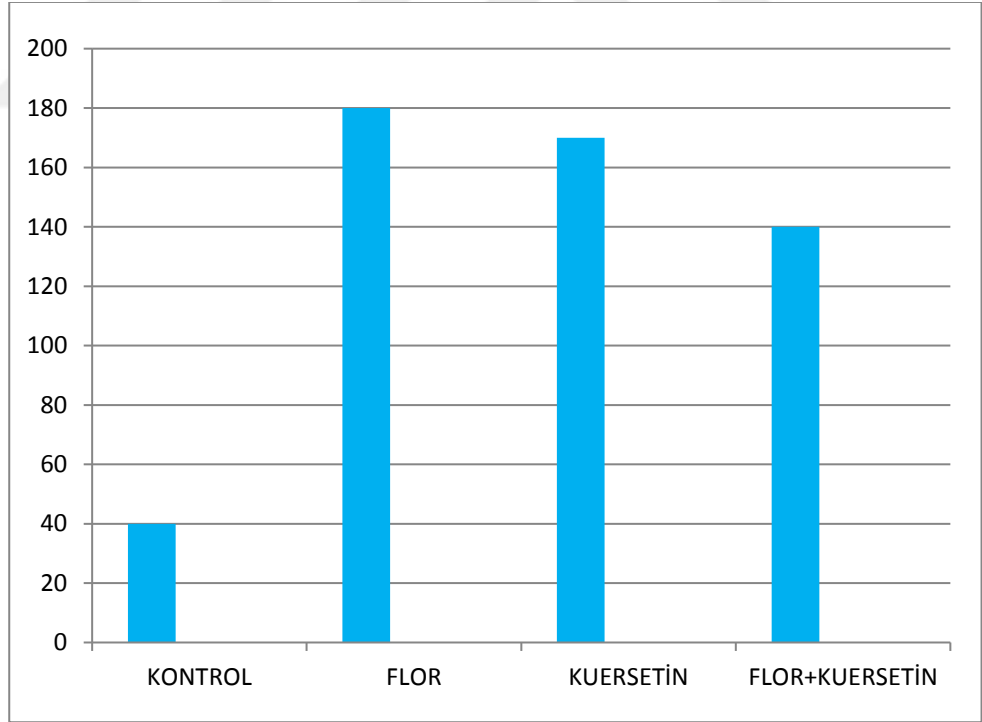
Şekil 6. Karaciğer TOK değerleri



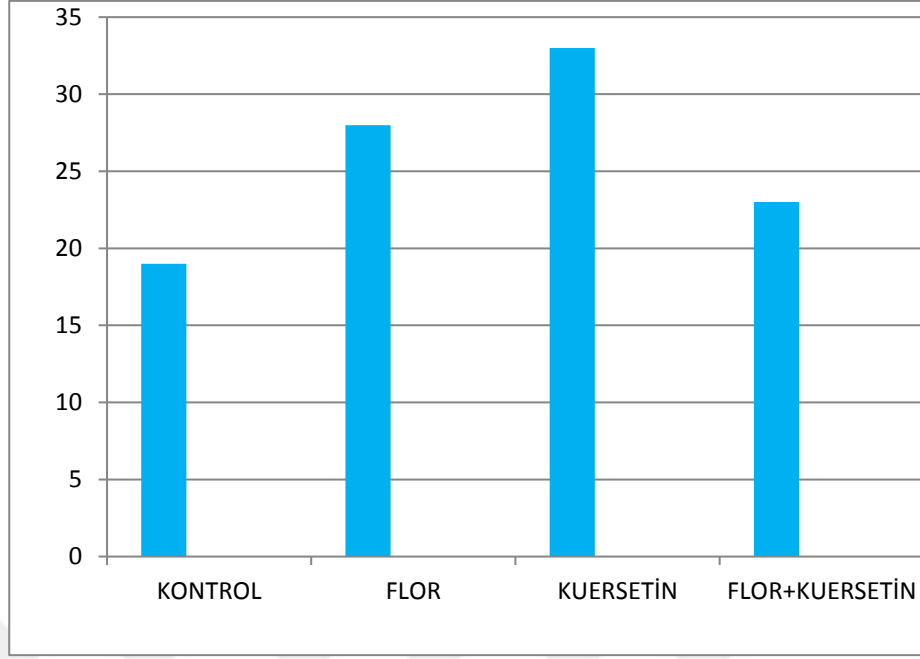
Şekil 7. Eritrosit TOK değerleri



Şekil 8. Serum ALT aktivitesi

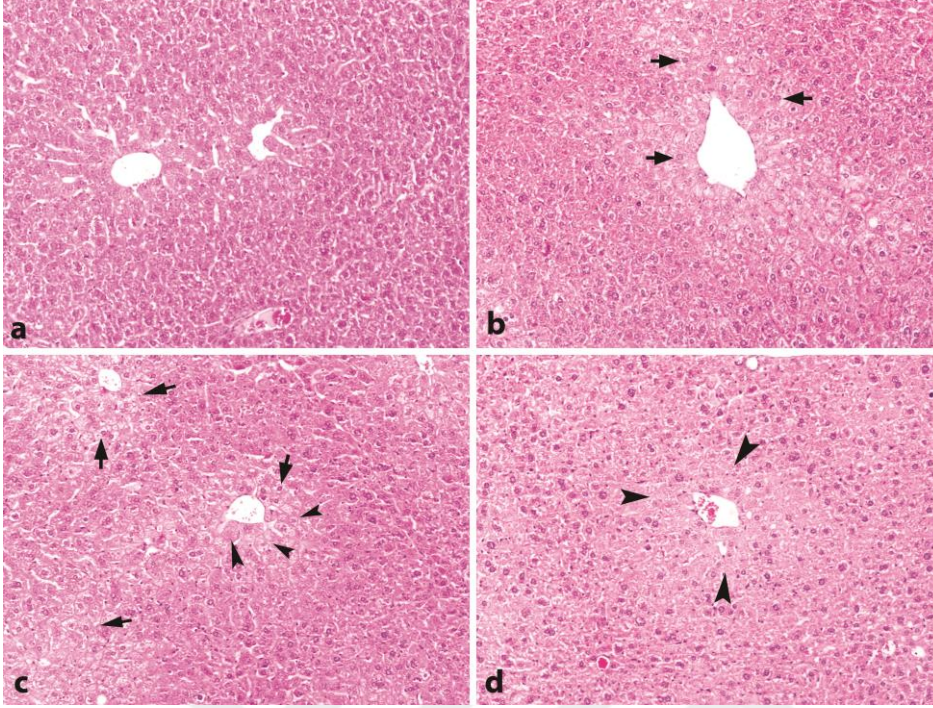


Şekil 9. Serum AST aktivitesi



Şekil 10. Serum total protein değeri

4.2. Histopatolojik Bulgular



Şekil 11. Kontrol ve deneme gruplarındaki flor (F) grubu, kuersetin grubu (K) ve flor+kuersetin grubu (FK) farelerin karaciğerlerinin histopatolojik görünümü. Karaciğer kesitleri (a) kontrol grubu normal histolojik görünüm, (b) kuersetin deneme grubunda sentrilobüler bölgedeki hidropik dejenerasyon görülen hepatositler (oklar), (c) Flor deneme grubunda vena sentralis bölgesinde hidropik dejenerasyon (oklar) ve hücresel nekrozlar (ok başları), (d) Flor+kuersetin deneme grubunda karaciğerde görülen yaygın nekrozlar (ok başları). Hematoksilen-eozin, x10 objektif büyütme

Karaciğer kesitleri incelendiğinde kontrol grubundaki farelerin karaciğerlerinde herhangi bir histopatolojik değişiklik gözlenmedi. Deneme gruplarındaki fare karaciğerlerinde ise değişen derecelerde özellikle setrilobüler bölgelerdeki hepatositlerde yoğunlaşan hidropik dejenerasyon ve hücresel nekrozlar, ileri olgularda ise yaygın nekroz alanları gözlemlendi. Histopatolojik bulgular şekil 11’ de görülmektedir. Histopatolojik değişiklikler tablo 7’ de özetlenmiştir.

Tablo 7. Karaciğer dokularındaki histopatolojik değişiklikler

Grup	Hidropik dejenerasyon	Sentrilobüler nekroz	Mononükleer hücre infiltrasyonu
Kont1	-	-	-
Kont2	-	-	-
Kont3	-	-	-
Kont4	-	-	-
Kont5	-	-	-
Kont6	-	-	-
Kont7	-	-	-
Kont8	-	-	-
Kont9	-	-	-
K1	++	++	-
K2	++	++	-
K3	+	+	-
K4	++	++	-
K5	++	+	-
K6	+	++	-
K7	+	+	-
K8	+++	+	-
K9	++	++	-
F1	-	++	-
F2	-	+	-
F3	-	++	-
F4	-	+	-
F5	++	++	-
F6	++	+	-
F7	++	++	-
F8	+	+	-
F9	+++	+	-
KF1	++	+++	-
KF2	++	++	-
KF3	+	++	-
KF4	++	+	-
KF5	++	++	-
KF6	++	+	-
KF7	++	+	-
KF8	+++	++	-
KF9	+++	++	-

5. TARTIŞMA

Atmosferde az bir miktarda bulunan flor, II. Dünya Savaşı'ndan sonra ticari olarak kullanılmaya, nükleer enerji programları ve atom bombası projesi nedeniyle yüksek miktarlarda üretilmeye başlanmıştır (Beyhan 2003; Ökte 2008). Flor kaynakları arasında volkanik gazlar, florür içeren minerallerin sanayide işlenmesi, okyanus spreyi, yanmış kömür dumanı, çeşitli endüstriyel işlemler sayılabilmektedir. Çevredeki florür iyonu yüksek konsantrasyonda florür içeren gübre, tuğla, çimento, demir ve çelik gibi endüstrilerin atık sularından kaynaklanmaktadır. Deniz suyunda bulunması nedeniyle balık ve diğer deniz ürünleri flor açısından zengin kaynaklardır (Küçükırmak 2007; Avcı ve ark., 2009). Endüstrileşmenin artışı ile birlikte endemik bölgelerle birlikte flor toksikasyonuna maruz kalan bölgeler artmaktadır. En reaktif halojen element olan flor yumuşak dokularda hasarlar meydana getirerek insan ve hayvan sağlığında sorunlar çıkartmaktadır. Hayvansal üretim ve verim düşmekte, ülke ekonomisinde kayıplar artmaktadır. Özellikle de geçim kaynağı hayvancılık olan bölgelerde bu kayıplar daha fazla soruna neden olmaktadır (Fidancı ve ark., 1998; Kennedy, 1999; Choubisa, 2001; Ersan ve ark., 2010; Jung ve ark., 2012). Laboratuvar hayvanları ile stabil koşullarda yaptığımız bu kontrollü çalışma ile flor toksikasyonu ile meydana getirilecek hasarlarda, bitkisel kaynaklı olan kuersetinin ortamda oluşan serbest radikalleri temizleyerek oksidatif hasarı en aza indirmeyi ve flor kaynaklı sorunları azaltmayı amaçladık.

Karciğer hasarlarını tespit etmenin yaygın yolu serum AST ve ALT enzim aktivitelerinin tespitidir (Guo ve ark., 2003; Shanthakumari ve ark., 2004). Shanthakumari ve ark. (2004)'nın yapmış oldukları çalışmada florun doza bağımlı olarak serum AST ve ALT aktivitesini artırdığını bildirmişlerdir (Shanthakumari ve ark., 2004). Araya ve ark. (1990)'nın yapmış olduğu çalışmada sığırlarda flozsis sonucunda serum AST aktivitesinde artış tespit etmişlerdir (Araya ve ark., 1990). Aynı şekilde Trivedi ve ark. (2008)'nin fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada bizimle aynı doz ve süre NaF uygulaması yaparak serum AST ve ALT aktivitelerinin arttığını rapor etmişlerdir (Trivedi ve ark., 2008). Yapmış olduğumuz çalışmada serum ALT aktivitesinde tüm gruplarda istatistiki olarak herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Serum AST aktivitesinde ise kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplarda artış ($p<0,001$) meydana gelmiştir. Karaciğer spesifik olan ALT aktivitesinde artış meydana gelmezken AST aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışma ile Trivedi ve ark. (2008)'nin farelerde aynı süre ve doz uygulaması yaptıkları çalışma arasında farklılık olduğu gözlenmiştir.

Serum total protein değerinde ise kontrol grubu ile kıyaslandığında flor ve kuersetin gruplarında artış saptanmıştır ($p<0,01$).

Oksidan ve antioksidan dengenin bozulması ile oksidatif stres meydana gelir ve deoksirobonükleik asit, lipid ve proteinlerde oksidatif hasarlar oluşur (Chandrasekara ve Shahidi, 2011). Antioksidanlar ortamdaki serbest radikalleri temizler. Bu amaçla süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimler ve glutasyon antioksidatif savunma içerisinde (Gul ve ark., 2000). Kuersetinin biyolojik ve farmakolojik olarak birçok etkilerinin yanında iyi bir antioksidan madde olduğu da bildirilmiştir (De Boer ve ark., 2000). Çalışmamızda flor toksikasyonunda kuersetinin antioksidatif etkilerini incelemek için karaciğer dokusu ve eritrositlerde total oksidan ve total antioksidan kapasite araştırıldı. Karaciğer TOK ve TAK seviyelerinde istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik görülmedi. Buna karşın eritrosit TAK seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında flor ve flor+kuersetin gruplarında artış görüldü ($p<0,01$). Kontrol grubu ile kuersetin grubu arasında istatistiksel bir fark olmamasına karşın kuersetin grubunun flor ve flor+kuersetin grubu ile arasında da bir fark gözlenmedi. Eritrosit TOK seviyesinde kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplarda artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). Flor toksikasyonu ile süperoksit anyonu artmaktadır. Artan süperoksit anyonları süperoksit dismutaz gibi enzim aktivitelerini baskılayabilmektedir (Zhan ve ark., 2005; Nabavi ve ark., 2012). *In vivo* yapılan bir çalışmada ise flor toksikasyonunda koruyucu etki olarak kullandıkları kuersetini 10 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün 7 gün süresince vermişler ve karaciğer dokusunda muhtemel antioksidatif aktiviteyi arttırarak oksidatif stresi azalttığını bildirmişlerdir (Nabavi ve ark. 2012).

Karaciğer hasarlarının gelişiminde antioksidan/oksidan dengenin oksidasyon lehine bozulması karaciğer hasarını arttırmaktadır. Bu nedenle, dışarıdan ve diyetle birlikte alınan antioksidan maddeler karaciğer hücrelerinin oksidasyona karşı korunmasında etkili olacaktır (Saral ve Kolaylı, 2012). Karaciğer florun hedef organlarından biridir (Kessabi ve ark., 1986). Daha önce florla ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına karşın karaciğer dokusunun histolojik durumu hakkında yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır (Ersan ve ark., 2010). Flor toksikasyonuna maruz kalan yumuşak dokularda görülen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin mekanizması tam olarak açık değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda görülen değişikliklerin oksidatif hasar kaynaklı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Sindelelar ve ark., 1999; Wang ve

ark., 2000; Chattopadhyay ve ark., 2011; Guo ve ark., 2003; Shanthakumari ve ark., 2004). Sistemik dönüşümler sırasında üretilen toksik bileşikler karaciğerde metabolize edilir. NaF' de karaciğer dokusunda patomorfolojik ve metabolik değişiklikler meydana getirmektedir (Dabrowaska ve ark., 2006). Zhan ve Huo (1998)' nun yapmış olduğu bir çalışmada yüksek doz ve uzun süreli flor toksikasyonu sonucu karaciğer hücrelerinde ince yapı düzeyinde mitokondirial şişme ve endoplazmik retikulum sisternalarında genişleme ve RNA granüllerinde azalma saptanmıştır (Zhan ve Huo, 1998). Chattopadhyay ve ark. (2011)' nin yapmış oldukları bir çalışmada 30 gün süresince 15 mg/kg flor verilen farelerde karaciğer dokusunda vasküler dejenerasyon ve epitel yapının bozulduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada aynı dozda süre 90 güne çıkartıldığında ise sinizoidal dilatasyon ve santral ven de genişleme görüldüğü bildirilmiştir (Chattopadhyay ve ark., 2011). Karaöz ve ark. (2003)' nin yapmış olduğu çalışmada deneysel olarak kronik florozis (100 ppm ve 150 ppm flor) oluşturulmuş 2. kuşak ratların karaciğer dokularında histopatolojik bulgularda ve metabolik fonksiyonda değişimler görülmüştür. Florozisli ratların karaciğer doku örneklerinde portal alanda safra kanalı poliferasyonu, bağ dokusu artışı ve karışık hücre infiltrasyonları saptanmıştır (Karaöz ve ark., 2003). Yaptığımız çalışmada karaciğer histopatolojik bulgularında flor ve kuersetin gruplarında hem hücresel dejenerasyon hem de sentrolobiler nekroz görüldü. Flor+kuersetin verilen grupta bu bulgular daha şiddetli olarak tespit edildi.

Çalışmamızda hücrede solunum patlamasına neden olan flor eritrositlerde de solunum patlaması meydana getirerek oksidan sistemi uyarmıştır. Aynı şekilde kuersetin grubunda da eritrosit oksidasyonunun arttığı görülmüştür. Bu oksidasyon artışına yanıt olarak eritrositlerde antioksidan savunma sisteminde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında flor ve flor+kuersetin gruplarında artış meydana gelmiştir. Bununla birlikte yapılan bu çalışmada karaciğer dokusundaki histopatolojik bulgularda flor ve kuersetin gruplarında hem hücresel dejenerasyon hem de sentrolobiler nekroz görüldü. Aynı zamanda flor+kuersetin verdiğimiz grupta bu bulgular daha şiddetli olarak tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bir aylık deneme sürecinde flor toksikasyonunun karaciğerde oksidan ve antioksidan sistemde herhangi bir değişiklik meydana getirmediği görüldü. Buna karşın eritrosit oksidan sisteminde artış ve buna bağlı olarak da antioksidan kapasitenin uyarıldığı tespit edildi. Kuersetinin antioksidatif olarak oksidasyonu düşüreceği tahmin edilirken verdiğimiz dozda böyle bir etkisinin olmadığı görüldü. Ayrıca karaciğer histopatolojik bulgularında flor ve kuersetin gruplarında hem hücresel dejenerasyon hem de sentrolobiler nekroz izlendi. Flor+kuersetin verilen grupta ise bu bulguların daha şiddetli olduğu görüldü. Karaciğerde florun zararlı etkileri ile birlikte verilen kuersetin dozunun da zararlı etkileri izlendi. Kuersetinin daha düşük dozlarda ve sürelerde çalışılmasında bu etkiler farklı sonuçlar verebileceği düşünüldü. Yapmış olduğumuz bu çalışmanın bundan sonra yapılacak olan çalışmalara örnek oluşturacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarriet K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. 2003; 135: 331-336.
- 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.
- Akarca US. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine tanısal yaklaşım. 9. İç Hastalıkları Kongresi. 2007.
- 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,
- Akyüz S. Düünden bugüne flor. İstanbul, 1997. 69-70.
- Altıntaş A, Şahal M, Çelik S, Duru Ö, Önal N. Serum ve idrar proteinlerinin elektroforetik analizi ve veteriner hekimlikteki önemi. TÜBITAK, 1999; VHAG. 1242 nolu proje kesin raporu.
- Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T, Duru Ö, Başsatan A. Doğal ve endüstriyel florozisli koyunlarda böbrek fonksiyonu ve serum protein elektroforezi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 2000; 47;105114.
- Ammerman CB, Arrington LR, Shirley RL, Davis GK. Comparative effects of fluorine from soft phosyoshate, calcium fluoride and sodium fluoride on steers, J Anim Sci. 1964; 23, 409- 413.
- 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 southern Andes. *Vet Rec.* 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.
- 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.
- Baltazar RF, Mower MM, Reider R, Funk M, Salomon J. Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia. *Chest.* 1980;78(4):660-3.
- Baş L.A, 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.
- Bebe F.N, Panemangalore M. Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats, *Journal of environmental science and health B.* 2003; 38,349-363.
- 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.
- Bilgin Yüçetürk Z. Dental florozisli bireylerde maksilla ve mandibulada kemik yoğunluklarının değerlendirilmesi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi, Isparta. 2008; 30-43.
- Blood DC, Radostits OM, Henderson JA. Fluorine poisoning, *Veterinary Medicine, Sixth Edition*, London, Brudevold. 1983.

- Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoid as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies methods in enzymology. 1990;186:343-355.
- 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.
- Brezezinska E, Slebodzinska 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.
- Brigelius R, Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases, free radic. *Biol. Med.* 1999; 27(9-10), 951-965.
- 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 word 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 ftudy, NaF; research triangle park, North Carolina. 1990; 56: 65-9.
- Cao J, Zhao Y, Liu J, Xirao R, Danzeng S, Daji D, Yan Y. Brick tea fluoride as a main source of adult fluorosis. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(4):535-542
- 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.
- Chan A. C, Chow C. K, Chiu D. Interaction of antioxidants and their implicatio genetic anemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*1999; 222(3), 274-282.
- 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 proteinin 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.
- Clark DC, Shulman JD, Maupomé G, Levy SM. Changes in dental fluorosis following the cessation of water fluoridation. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2006; 34 (3):197-204.
- Cochran CG. Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med*. 1991; 92: 235-305.
- Comba B. Hayvanlarda florozis, teşhis, tedavi ve koruma. Yüzüncü Yıl üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Van, Türkiye. 2011.
- Cooke MS, Evans MD, Herbent 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.
- Corneliues CE. Liver function. In Kaneko, J.J: *Clinical biochemistry of domestic animals*. 3rd ed. New York, London, Acedemic 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.
- 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.
- 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.

- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991; 14: 173-94. Dean F.M. *Tetrahedron Lett*. 1996; 41-53.
- Demirel Ü, Delibaşı T, Aren G. Sulardaki yüksek florid içeriğinin farklı vücut bölümlerine etkisi. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, Cilt:46. 2012; 79-90.
- Desai VK, Solanki DM, Bansalm RK. Epidemiological study on goitre in endemic fluorosis district of gujarat. *Fluoride*. 1993; 26(3): 187- 90.
- Diler A, Tietz. “Klinik kimyada temel ilkeler”, Beşinci Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık. 2005; 748-760.
- Dökmeci İ. *Farmakoloji Kitabı*, Edirne Üniv, Farmakoloji Anabilim Dalı, Arkadaş Tıp Yayınları, Beta Basım Yayım AŞ. 1985.
- Eckerlin RH, Maylin GA, Krook L. Milk production of cows fed floride contaminated feed cornell *Vet*. 1986; 76, 403-414.
- Elengovan V, Sekar N, Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. *Cancer Lett*. 1994; 87, 107-113.
- Erdemoğlu N, Şener B. Taksan sınıfı bileşiklerin antitümör etkileri. *J. Fac Pharm*. 2000; 77-90.
- Ergüzel Tuğrul E. Quercetin (3,3',4',5,7pentahidroksiflavon)'in bakır (II) ve çinko (II) komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini. *Kimya Ana Bilim 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 © TÜBİTAK E-mail:medsci@tubitak.gov.tr 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.
- 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 Kızılcaoren Village in Eskisehir, *Tr J Med. Sci*. 1994. 20, 15-17.

- Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem. Toxic.* 1995; 33(12), 1061-1080.
- 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 tea extracts, food and chemical toxicology. 2008; 46, 3553-3562.
- Gabe M. *Techniques histologiques, (Histological Technics).* Massson Publisher, Paris, 1968.
- Garcia Closas R, Agudo A, Gonzalez C.A, Riboli E. *Nutr. Cancer.* 1998; 32, 154.
- Glennner 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.
- Glennner 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.
- Griffith-Jones, W. Fluorosis in a dairy herd. *Vet. Rec.* 1972; 90, 503-507. 9.
- Goodman LS, Gilman A. *The phannoloical basis of therapeutics.* 6. Ed. Mc Millan Pub NewYork. 1980; 1546.
- Groulade J, Groulade P. 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 celluler 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-inducedhepatotoxicity in rats. *Fluoride.* 2003. 36: 25-29.
- Gupta SK, Khan TI, Gupta RC. Compensatory hyperparathyroidism following high fluorine ingestions a clinico-biochemical correlation. *Indian Pediatri.* 2001; 38: 139-46.
- 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.
- Heifetz SB, Horowitz HS. The amounts of fluoride in current fluoride therapies: safety considerations for children. *J. Dentistry For Children.* 1984; 257-269.
- 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.
- 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.
- Husain SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids, *phytochemistry.* 1987; 26(9), 2489-2491.
- Joly SS, Sing BM, Mathur OC, Malhotra KC. Epidemiological clinical and biochemical study of endemic dental and skeletal fluorosis in punjab. *British Med. J.* 1968; 4: 427.
- Jooste PL, Weight MJ, Kriek JA, Louw AJ. Endemic goiter in the absence of iodine deficiency in schoolchildren of the northern cape province of south africa. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53: 8-12.
- 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.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Baspınar N, Tiftik A. M. *Biyokimya Kitabı, Birinci Baskı, Konya Selçuk Üniv. Vet. Fak. Yay. Ünit. Konya.* 1998.
- Kaminsky LS, Mahoney MC, Leach J, Melius J, Miller MJ. Fluoride: benefits and risks of exposure. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1990; 1(4): 261-81.
- 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.

- Karagül H, Fidancı UR, Altıntaş A, Sel T. Klinik Biyokimya. 1. baskı, Ankara, Meteksan. 2000.
- 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.
- 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 metabolism, and skeletal homeostasis revisited. Am J Clin 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: A Cohort 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, Academic Press. 1980; 183-186, 1980.
- Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi (derleme). Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi. Pedodonti Anabilim Dalı. Isparta. Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2008; 15(3)/43-53.

- Küçükırmak G. Florun fizyolojik ve toksikolojik karakteristikleri. Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir. 2007; 2-15.
- Külekçi G, Çintan S, Dülger O. Diş hekimliğinde antimiktobiyal ağız gargaralarının kullanımı. *Ankem Derg.* 1999; 13(3); 211.
- Lehninger AL. *Biochemistry*. 2 nd ed., New York, Worth Publisher, Inc. 1975.
- Lide DR. *CRC handbook of chemistry and physics*, 84.th Ed. 2003-2004; 4-12.
- Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji R, Sun S, Cao J, Emsley CL, Ma F, Wu Y, Ying P, Zhang Y, Gao S, Zhang W, Katz BP, Niu S, Cao S, Johnston CC Jr. Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(5):932-9.
- Lunac J, Free radicals: their involment in disease processes. *Ann. Clin. Biochem.* 1990; 27: 173-182.
- 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 J. Food Sci. and Tech.* 1997; 32, 15-19.
- Maheshwari RC. Flouride in drinking water and its removal. *Meenakshi, J Haz Mat B.* 2006; 137, 456-463.
- Mansour SA, Mossa AH. Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc, pesticide. *Biochemistry Physiology.* 2009; 93, 34-39.
- 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 V.W. *Harper's reviev 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 floride pollution. *J. Toxicol. env. Health.* 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 J. H, Ellis GL, Loosli JK. Minerals for grazing ruminants in tropical regions. Library of congress catalog card number 84, 70238, Gainesvilli, 1983.
- McDowel LR. Calcium, phosphorus and fluorine in nutrition of grazing ruminants in warm climates. Academic Press. 1985; 205-212.
- McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion, hypertension. 1999; 34, 539-545.
- 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 S.J. 'Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood following chronic arsenic exposure', *Toxicol and Health.* 2008. 24(4), 247-56.
- 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.
- Moroney MA, Alcaraz MJ, Forder RA, Carey F, Hoult JRS. Selectivity of neutrophil 5-Lipoxygenase and cyclooxygenase, inhibition by an antiinflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988; 40, 787-792.
- Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S, Moghaddov AH. In vivo protective effects on quersetin against sodium fluoride- induced oxidative stress in the hepatic tissue. *Food Chemistry*, volume 132, issue 2. 2012; 931-935.
- 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.
- Onat T, Emerk K, Eser YS. İnsan biyokimyası. 2.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık. 2006.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ratty A.K, Das N.P. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroksidation: structure-activity relationship. Biochem Med Met BioI. 1988; 39-6979.
- Reddy DR, Srikanth RD, Misra M. Fluorosis. Surg Neurol. 1998;49(6):635-6.

- Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Bio Chem. Pharmacol.* 1988; 37(5), 837-841.
- 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.
- Saral Ö, Kolaylı S. Arı ürünlerinin karaciğer hasarını önlemedeki rolü nedir? *Uludağ Arıcılık Dergisi.* Kasım 2012 / *Uludag Bee Journal* November. 2012; 12 (4): 147-152.
- Samur Eroğlu G. Vitaminler, mineraller ve sağlığımız. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara. 2012:1-27.
- Sel Üresin T. Doğu anadolu bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum sipesifik karaciğer enzimleri (glutamat okzalasetat transaminaz, glutamat pirüvat transaminaz, laktat dehidrojenaz ve alkalin fosfat düzeylerinin araştırılması. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1991; 3-40.
- Shahidi F, Naczki M. Food phenolics, chemistry, effects, applications. technomic, USA. Willson K.C., Clifford M.N., Tea cultivation to consumption. Chapman & Hall, London. 1995.
- Shanthakumari D, Srinivasalu S, Subramanian S. Effects of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rats. *Toxicology*, 2004. 204:219–28.
- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Hepatic Cirrhosis. (9 th Ed), London, Blackwell Scientific Publications. 1987; 371384.
- Shivarajhankara YM, Shivashankara AR, Rao SH, Bhat P.G. ‘Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosis’, *Fluoride.* 2001; 34(2), 103-107.
- Shupe JL. Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle. *J Anim Sci*, 51. 1980; 746-758. 36.
- Shupe JL, Olson AE, Peterson HB, Low J.B. ‘Fluoride toxicosis in wild ungulates’ *Am. Vet. Med. Assoc.* 1984. 185 (11), 1295-1300.
- Shusheela AK, Jha M. Fluoride ingestion and its influence on glucosaminoglycans cancellous and cortical bones - a structural and biochemical study. *Fluoride.* 1982; 15(4): 191-98.
- Shusheela AK, Suresh KJ. Fluoride toxicity: erythrocyte membrane abnormality and ehinocyte. Formation. *Studies In Environmental Science.* 1986; 27: 231-39.
- Shusheela AK, Bhatnagar M, Vig K, Mondal NK. Excess fluoride ingestion and thyroid hormone derangements in children living in Delhi, India. *Fluoride.* 2005; 38(2): 98-108.

- Shusheela AK. Fluorosis: An easily preventable disease through practice of interventions. Doctor's Handbook. New Delhi: WHO Country Office. 2005, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166111608718478>.
- 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, Krajinovic M, Labuda D. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lym.* 2000; 38: 447-462.
- Sözbilir Bayşu N, Bayşu N. *Biyokimya. Öncü Basımevi.* Ankara. 2008; 54.
- Spak CJ, Sjöstedt S, Eleborg L, Veress B, Perbeck L, Ekstrand J. Tissue response of gastric mucosa after ingestion of fluoride. *BMJ.* 1989; 24; 298(6689):1686.
- Stavric B. Role of chemopreventers in human diet. *Clin. Biochem.* 1994; 27(5), 319332.
- Swierczynski J, Kochan Z, Mayer D. Dietary α -tocopherol prevents dehydroepiandrosteron induced lipid peroxidation in rat liver microsomes and mitochondria. *Toxicol Lett.* 91: 129-136. 1997.
- Şanlı Y, Kaya S. *Veteriner klinik toksikoloji, Medisan Yayınevi.* 1995; 80-85.
- Stavric B. Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen. *Clin. Biochem.* 1994; 27(4), 245-248.
- 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 and therapeutical implications. *Toxicology Letters.* 2011; 203: 142–146.
- Töre İR. Enzim testleri ve veteriner kliniğinde uygulamaları. *İst. Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1978; 4(2):39-62.
- 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.
- Tüzüner E. Çocuklarda floridli sütün biyoyararlanımı ve remineralizasyona etkisi. T.C. Gazi Üni. Sağ. Bil. Enst. Pedodonti ABD, Doktora tezi, Ankara, 2008.
- Underwood EJ. *The mineral nutrition of livestock.* genral press, London. 1966.
- Uslu B. Fluorozis'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.
- 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.

- 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.
- Whyte MP, Totty WG, Lim VT, Whitford GM. Skeletal fluorosis from instant tea. *J. Bone Miner Res*. 2008; 23(5):759-69.
- 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.
- Wheeler SM, Brock TM, Teasdale DC. The effect of 30 mg fluoride drinking water given to pregnant ewes and their lambs upon physiology and woll growth. *J. Agric. Sci. UK*. 1985; 105: 715-726.
- WHO (World Health Organization) Fluorine And Fluorides. IPCS International programme on chemical safety, *Environmental Health Criteria* 36, Geneva. 1984.
- 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.
- Willson KC. Clifford MN. Tea cultivation to consumption. Chapman & Hall, London.1995.
- Zhan C, Huo D. Ultrastructural findings in liver, kidney, thyroid gland and cardiac muscle of rabbits following sodium fluoride administration, *Fluoride*. 1998; 21: 32-8.
- 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.

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 -89
Konu : Araştırma Projeniz hk.

30/12/2015

Prof Dr. Sena ÇENESİZ
OMU Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

2015/77 numaralı Deneysel Olarak Sodyum Florür Verilen Farelerde Kan ve Karaciğer Dokusunda Oksidan ve Antioksidan Parametreler Üzerine Kuersetinin Etkisinin Belirlenmesi konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun **29.12.2015** tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından 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. Keramettin AYDIN
HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Seçil Müderrisoğlu

Doğum Yeri: Samsun/Bafra

Doğum Tarihi: 28.04.1980

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Lisans-2005

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

ÖZEL MEDİBAFRA HASTANESİ 2009 Ağustos-2014 Kasım

İSTANBUL PEDİATRİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

2007 Ekim-2008 Haziran

JFK HOSPITAL Aralık 2005-Haziran 2007

ÖZEL MEDİCALPARK HASTANESİ 2007 Haziran-Eylül

SOFRA YEMEK A.Ş Mart 2005-Haziran 2005

E-posta: secilmuderrisoglu@gmail.com

