

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FLOROZİSLİ KOYUNLARIN DOKU İZ ELEMENT
MİKTARLARININ BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Sedat ÇETİN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatmagül YUR

VAN-2013

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FLOROZİSLİ KOYUNLARIN DOKU İZ ELEMENT
MİKTARLARININ BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Sedat ÇETİN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatmagül YUR

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FLOROZİSLİ KOYUNLARIN DOKU İZ ELEMENT
MİKTARLARININ BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Sedat ÇETİN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Fatmagül YUR

Üye
Prof. Dr. Semiha DEDE

Üye
Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS

TEZ KABUL TARİHİ

05/06/2013

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında yoğun çalıőmalarına rağmen maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, özveriyle her konuda bana destek olan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Danışman Hocam Prof. Dr. Fatmagül YUR'a, bilimsel desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine, tezimin istatistiklerini yapan Prof. Dr. Semiha DEDE'ye, Biyolog Ahmet Ufuk KÖMÜROğLU'na ve eőim Menekőe ÇETİN'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| Kabul ve Onay | II |
| Teşekkür | III |
| İçindekiler | IV |
| Simgeler ve Kısaltmalar | VI |
| Tablolar Listesi | VII |
| Şekiller Listesi | VIII |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Flor..... | 2 |
| 2.2. Florun Organizmadaki Görevi | 3 |
| 2.3. Florun Metabolizması | 4 |
| 2.4. Florun Organizmada Birikimi ve Atılması | 5 |
| 2.5. Florun Dokulardaki Etkisi | 6 |
| 2.5.1. Yumuşak dokularda florozis..... | 6 |
| 2.5.2. Diş ve kemikte florozis | 6 |
| 2.5.3. Florun diğer dokulara etkisi..... | 7 |
| 2.6. Florozis..... | 8 |
| 2.6.1. Akut florozis | 9 |
| 2.6.2. Kronik florozis | 9 |
| 2.7. Türkiyede Florozis | 10 |
| 2.8. Floroziste Teşhis..... | 11 |
| 2.9. Floroziste Tedavi | 12 |
| 2.10. Florozisten Korunma..... | 13 |
| 2.11. Floroziste Mineral Madde Metabolizması..... | 13 |
| 2.11.1 Çinko | 13 |
| 2.11.2. Bakır | 16 |
| 2.11.3. Demir..... | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.11.4. Nikel | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 21 |
| 3.1. Gereçler | 21 |
| 3.1.1. Hayvan materyali | 21 |
| 3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler | 21 |
| 3.1.3. Kimyasal maddeler..... | 21 |
| 3.2. Yöntem..... | 22 |
| 3.2.1. Klinik muayene..... | 22 |
| 3.2.2. Dokularda iz element tayini | 22 |
| 3.2.3. Dokuların hazırlanması | 22 |
| 3.2.4. İz element analizleri | 23 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 23 |
| 4. BULGULAR | 24 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 29 |
| ÖZET | 38 |
| SUMMARY | 39 |
| KAYNAKLAR | 40 |
| ÖZGEÇMİŞ | 49 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|------------------------------------|
| F | : Flor |
| Zn | : Çinko |
| Cu | : Bakır |
| Mg | : Magnezyum |
| Fe | : Demir |
| Ca | : Kalsiyum |
| Co | : Kobalt |
| Al | : Alüminyum |
| Ni | : Nikel |
| T ₃ | : Triiyodotironin |
| T ₄ | : Tiroksin |
| NaCl | : Sodyum Klorür |
| GOT | : Glutamat Okzalasetat Transaminaz |
| GPT | : Glutamat Piruvat Transaminaz |
| LDH | : Laktat Dehidrojenaz |
| DNA | : Deoksiribo Nükleik Asit |
| RNA | : Ribonükleik Asit |
| SOD | : Süperoksit Dismutaz |
| kDa | : Kilodalton |
| ppm | : Per percent milion |
| mg | : Miligram |
| ml | : Mililitre |

TABLolar LİSTESİ

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tablo 1. | İz element tayini için hazırlanan standartlar | 23 |
| Tablo 2. | Sağlıklı ve florozisli koyunların kas dokusunda bakır, çinko, nikel ve demir düzeyleri | 24 |
| Tablo 3. | Sağlıklı ve florozisli koyunların böbrek dokusunda bakır, çinko, nikel ve demir düzeyleri | 26 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|-----------------|--|----|
| Şekil 1. | Florun absorpsiyonu, dağılımı ve vücuttan atılması | 6 |
| Şekil 2. | Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda bakır değerleri arasındaki farklılık | 24 |
| Şekil 3. | Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda çinko değerleri arasındaki farklılık | 25 |
| Şekil 4. | Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda nikel değerleri arasındaki farklılık | 25 |
| Şekil 5. | Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda demir değerleri arasındaki farklılık | 26 |
| Şekil 6. | Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda bakır değerleri arasındaki farklılık | 27 |
| Şekil 7. | Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda çinko değerleri arasındaki farklılık | 27 |
| Şekil 8. | Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda nikel değerleri arasındaki farklılık..... | 28 |
| Şekil 9. | Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda demir değerleri arasındaki farklılık..... | 28 |

1. GİRİŞ

Mineral maddeler, insan ve hayvan organizmasında membran geçirgenliği ve doku hassasiyetinde, sinir impulslarının iletiminde, metabolizmada hormon ve enzim fonksiyonlarında büyüme ve üretim faaliyetlerinde ve canlının diğer hayati fonksiyonlarının yerine getirilmesinde önemli görevleri vardır (Karagül ve ark., 2000). İz elementlerin çoğu enzimler, hormonlar veya vitaminlerin bir kısmı olarak görev yaparlar. Minerallerin yetersizlik veya fazlalık halleri ciddi klinik bozukluklara ve ekonomik kayıplara neden olurlar (Sözbilir ve Bayşu, 2008).

Yüksek miktarda flor alınması sonucu şekillenen flor zehirlenmesi “Florozis” olarak adlandırılmaktadır. Genellikle doğal flor bileşiklerinin uzun süre normalin üzerindeki miktarlarda alınması sonucunda kronik florozis ortaya çıkmaktadır. Kronik florozis oluşumunda toprak, su ve bitkilerin doğal olarak içerdikleri flor konsantrasyonu önemli rol oynamaktadır. Doğal faktörlere bağlı olarak şekillenen kronik florozis olgularına dünyada ve Türkiye’de birçok yörede endemik olarak rastlanmaktadır (Oruç, 1977; WHO, 1984; Ergun ve ark., 1987; Fidancı ve ark., 1994; Fidancı ve ark., 1998).

Türkiye’de Doğu Anadolu Bölgesinde, volkanik arazi yapısına sahip Van ve Ağrı iline bağlı ilçelerde florozis yaygın şekilde görölmektedir (Şendil ve Bayşu, 1974; Oruç, 1977; Ergun ve ark., 1987; Altıntaş ve ark., 2000). Endemik florozis insan ve hayvan sağlığını önemli ölçüde tehdit etmekte ve çoğu kez sağlık sorunlarının yanı sıra özellikle hayvanlarda önemli verim düşüklüğu ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Yurdumuzda florozisli hayvanların dokularındaki iz element profilinin ele alındığı çalışmalar mevcut değildir. Bu çalışmada koyunların dokularında iz element miktarlarına florozisin etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Flor

Flor, insan ve hayvanlarda diş ve kemiklerin gelişimi, kalsifikasyonu, diş yüzeylerinde mineral kaybının önlenmesi, hücresel aktivasyon ve bakteriyel enzim aktivitesinin azaltılmasında önemli yeri olan esansiyel bir iz elementtir (Yaari, 1982; Kashani ve ark., 1998; Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Flor sözcüğü latince "akış" anlamına gelir, doğada serbest halde bulunmadığından yaygın olarak maden yataklarında maden filizleri ile birleşmiş şekilde bulunur (Şanlı, 1986).

Flor elementi, açık yeşilimsi sarı renkte bir gazdır. 120°C'de sıvılaşmakta ve -250°C'de donmaktadır (Waldbot, 1963). Atom ağırlığı 19, atom numarası 9, moleküler ağırlığı 38 ve valans değerliliği 1 olan flor elementi yer kabuğunda % 0,027 oranında bulunmaktadır (Uslu, 1982). Periyodik cetvelde halojenlerin oluşturduğu 7A grubunun ilk ve en hafif elementi flordur. Bundan dolayı elektronegativitesi en yüksek olan elementidir. Florun elektronegativitesi çok yüksek olduğu için organik ve anorganik maddelerle çok çabuk bileşik oluşturabilir (Anonymus, 1977; Jones, 1977).

İnsanlar tarafından üretilen flor bileşikleri motorlarda soğutucu akışkan, kimya endüstrisinde çeşitli aletlerde uzun ömürlü makine yağı, yalıtkan ve yapı malzemesi olarak ayrıca oksitleyici özelliklerinden dolayı roket yakıtlarında da kullanılır. Elementer flor teflon gibi bazı yeni plastik maddelerin yapımında ve soğutma endüstrisinde Freon (CCl₂F₂) gibi soğutucu gaz olarak da kullanım alanına sahip olmuştur (Özdemir, 1981). NaF zehirli bileşik olup, floroasetat ve floroasetamin şeklinde böcek ve fare öldürücü olarak kullanılır (Anonymus, 1977).

Toprakta bulunan doğal flor düzeyi bitki ve hayvanlar için tehlikeli olmamakla beraber bazı kaynaklar tarafından bu seviye kritik ve hatta tehlikeli düzeye çıkarılabilir. Örnek olarak su ve hava yoluyla gelen alüminyum fosfat, emaye, cam gibi fabrika artıklarını, yüksek flor içeren jeotermal veya endüstriyel

kaynaklı suları, endüstriyel bölgelerden gelen yağmur sularının toprağı flor açısından zenginleştirmesi sayılabilir (Ergun ve ark., 1987). Canlı organizmalar floru su, bitkisel besinler veya mineral katkı maddelerinden alırlar (Ammerhnen, 1980). Toprakta bulunan doğal flor düzeyi genellikle 100 ppm'dir. Volkanik bölgelerdeki fosfatlı kayaların parçalanmasıyla oluşan toprağın flor düzeyi ise 2000–4000 ppm arasında değişmektedir. Özellikle Kuzey Afrika, Kuzey ve Güney Amerika ülkeleri, Fas, Çin ve İzlanda gibi ülkelerde fosfatlı kayalarda bulunan flor oranı % 0.15 olduğu bildirilmiştir (Şanlı ve Kaya, 1995).

2.2. Florun Organizmadaki Görevi

Flor, hücrel aktivite ve mineral oluşumunda önemli etkilere sahiptir. Laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalarda florun hayvanlar için esansiyel bir element olduğu tespit edilmiştir (Underwood, 1977; Mc Dowel, 1985; Sel ve Ergun, 1992). Bütün doku ve organlarda bulunan florun yaklaşık % 95'i inorganik florapatit şeklinde iskelet ve dişlerde depolanmaktadır (Goodman ve Gilman, 1980; Maraşlı, 1992).

Flor diş yapısının korunması ve diş çürümelerinin önlenmesi bakımından olumlu etki yapmaktadır (Akdoğan, 1972; Uslu ve Göğüş, 1981). Flor noksanlığında dişlerin kimyasal etkilere karşı direnci azalmaktadır. Flor'un diş çürümelerini önleyici etkisi çeşitli nedenlere bağlanmaktadır. Flor, hidroksil florapatit meydana getirmek suretiyle dişin dış yüzeyine etki ettiği ve mineyi sertleştirdiği, asitlere karşı hassasiyeti azalttığı, salyanın pH'sına etki ettiği ve çürük oluşumunun başlangıcında önemli olan ferment ve mikrobiyel enzimleri inhibe ettiği bildirilmektedir (Samsar, 1972).

Florun kendisi hemen hemen hiç kullanılmıyorsa da bileşiklerinin önemli kullanım alanları bulunmaktadır. Örneğın kalsiyum florür, diş minesı ve kemiklerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Hayvansal ve bitkisel gıdalar genellikle sabit miktarlarda flor ihtiva ederken, içme sularında flor miktarı oldukça değişkendir. İçme sularında 1 ppm'den az flor bulunan bölgelerdeki insanların dişlerinin çabuk çürüdüğü, ancak 1-1,5 ppm arasında flor ihtiva eden suların bulunduğu bölgelerde ise

daha az çürüdüğü tesbit edilmiştir. İçme sularında 1,5 ppm'den daha fazla flor ihtiva eden bölge insanların dişlerinin çabuk çürümediği; fakat benekli olduğu bildirilmektedir (Akdoğan, 1972; Li ve ark., 1988; Bayşu ve Çamaş, 1995).

İçme sularında 1,5 ppm flor WHO (World Health Organization) tarafından üst sınır olarak kabul edilmiş; bunun üzerindeki miktarların flor zehirlenmesine sebep olacağı bildirilmiştir. Fakat sıcak iklimlerde su ihtiyacı ve tüketimi fazla olduğundan, daha düşük düzeylerde flor içeren suların alınmasıyla da florozis şekillenebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle iklim şartlarına bağlı olarak içme sularındaki maksimum flor miktarı, sıcak iklimlere sahip alanlarda 0,7 ppm, soğuk iklimlerde ise 1,2 ppm olarak tesbit edilmiştir (Brouwer ID ve ark., 1988; Sel ve Ergun, 1992).

2.3. Florun Metabolizması

Yem, su veya katkı maddeleri ile organizmaya alınan florun yaklaşık olarak %80'i gastrointestinal kanaldan kana basit diffüzyon yoluyla geçer. Emilen florun çoğu kemik dokusunda depo edilirken bir kısmı da böbreklerden atılır (Fishr ve ark., 1989). Cu, Mg ve F içeren gıdalar florla az çözünen bileşikler oluşturduğundan flor emilimi azalır (Helfetz ve Horowitz, 1984). Ayrıca Al^{+3} florun mide bağırsak kanalından emilimini engeller (Goodman ve Gilman, 1980). Yapılan bir çalışmada 33 ay süre ile 4 koyundan oluşan 5 değişik guruba Al ile F verilmiş, farklı guruplarda alüminyum sülfat verilenler hariç kemik, kan, idrar, feçeste F düzeyi artmış, Al verilen grupta ise doza bağımlı olarak %45 civarında azalma saptanmıştır (Kessabi ve ark., 1988). İnsanlarda Al ve F beraber alındığında tükürük flor miktarı hızla yükselmiştir. Aynı olay hayvanlarda da saptanmıştır (Brudevold ve ark., 1973). Bu Al'un ve F emilimini azaltırken atılımını artırdığına işarettir.

Florun bir diğer emilim yolu akciğerle olur ve çok hızlıdır. İnhalasyon yoluyla hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerde yoğun flor solunması şekillenir (Oktay, 1977). Deri ile de emilim olduğu bildirilmektedir (Goodman ve Gilman, 1980).

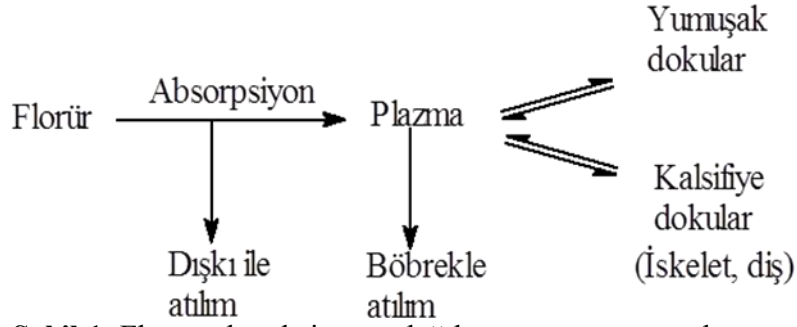
Mide-barsak kanalı veya akciğerlerden emilen florun %90'ı kan dolaşımında albumine bağlı iken ancak %10'u biyolojik olarak aktif ve iyonize formunda bulunur (Oktay, 1977; Fishr ve ark., 1989). Metabolik olarak önemli olan formu da bu iyonize şeklidir. Zira kemiklerdeki kalsiyum fosfatla bağlanıp floroapatit oluşturur (Uslu ve Göğüş, 1981). Nopakun ve ark. (1989), aç bırakılmış ratlara verilen florun %90'nın emildiğini ve bu emilimin %25'inin mideden, %75'inin ise ince bağırsaklarda gerçekleştiğini söylemişlerdir.

Flor absorpsiyonunun miktarı ve hızı alınan bileşiğin fiziksel ve kimyasal formuna göre değişir. Kolay çözünen florürler fazla miktarda emilirken, güç çözünen kalsiyum florür ya da ham florür iyi emilemez (Krook ve ark., 1983; Fraser ve ark., 1991). Florun emilmesi özellikle fazla miktarda flor alındığı zaman artmaktadır (Spencer, 1977).

2.4. Florun Organizmada Birikimi ve Atılması

Yumuşak dokularda önemsiz miktarlarda bulunan florun asıl tutulumu, kalsiyuma olan yüksek affinitesi sebebiyle kemik ve dişlerde olur ve % 95'inden fazlası, iskelet sistemi tarafından tutulur. Kemiklerde flor birikirken, hidroksiapatitin hidroksil iyonu ile birleşerek 'hidroksifloroapatit' şeklini alır. Kemik, vücutta flor birikiminin ana bölgesi olmakla beraber, az miktarda diş dokularında da tutulmaktadır. Daimi dişlerin flor konsantrasyonu, süt dişlerine oranla daha fazladır (Elbek ve Sabah, 2000; Samur, 2006; Küçükeşmen ve Sönmez, 2008).

Günlük, idrar yoluyla atılan flor miktarı 0.4 mg'dır. Mide-barsak kanalından dışkı ile atılan flor miktarı ise çok azdır (günde 0.04 mg). Ayrıca florun ter ve süt yoluyla atılımı olduğu bildirilmiştir (Goodman ve Gilman, 1980; Helfetz ve Horowitz, 1984; Walton, 1988). Meme bezlerinden düşük düzeyde flor atılımı sütün tüketimindeki sakıncaları engeller. Yapılan bir çalışmada az ve fazla düzeyde florlu su içen annelerin sütlerinde flor miktarları ortalama 7- 10.9 mg/ml olarak belirlenmiştir (Esala ve Vuori, 1982).



Şekil 1. Florun absorpsiyonu, dağılımı ve vücuttan atılması

2.5. Florun Dokulardaki Etkisi

2.5.1. Yumuşak dokularda florozis

Florozis sonucu böbrek, karaciğer, kemik iliği, adrenal bezler, kalp kası ve merkezi sinir sisteminde dejeneratif değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir (Blood ve ark., 1983). Su ve besinler ile 50 ppm veya daha fazla miktarda flor alınması tiroid bezinde fonksiyon bozukluklarına sebep olmaktadır. Bir halojen olan iyot, tiroid hormonlarının (T3 ve T4) sentezi için gereklidir. Alınan yüksek düzeydeki flor, tiroid bezinde iyot gibi birikmekte ve flor-iyot arasındaki antagonizma sonucu T3 ve T4 sentezi inhibe olmaktadır. İçme sularında yüksek miktarda flor bulunan bölgelerde endemik guatr insidansının artması da bu mekanizma ile açıklanmaktadır (Maraşlı, 1992). Bildik'in (1992), koyunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, florozisli hayvanlardaki protein bağlayıcı iyot değerlerinin normal hayvanlara göre daha düşük düzeyde tesbit edildiği, böylece florla iyot arasındaki negatif bir ilişki olabileceği bildirilmiştir.

2.5.2. Diş ve kemikte flor

Organizma için esansiyel bir element olan flor; özellikle kemik ve diş gelişimi, diş yüzeylerinde mineral kaybının önlenmesi, hücrel aktivasyon ve bakteriyel enzim aktivitesinin azaltılmasında önemli etkinliğe sahiptir. Flor bütün doku ve organlarda bulunurken, vücutta tutulan flor miktarının % 95'i inorganik mineral floroapatit halinde iskelet ve dişte depolanır. Yeterli flor alımı osteoporozu

önlerken aşırı flor alımı ise osteoporoza neden olur (Underwood, 1977; Blood ve ark., 1983; Smith, 1986; Kalaycıoğlu ve ark., 2000; Samur, 2006).

Kemikteki flor, kristalize yüzeyde kemik kristal büyümesinin inhibisyonuna engel olarak, mineral organik yüzeyler ve/veya kemik matrix proteinleri arası bağlanmayı etkileyebilir. Aksiyal kemik yoğunluğu üzerinde pozitif etkisi vardır. Flor osteoblastik stimulasyonla kemik yapımını uyarır, bu sayede osteoporozis gibi hastalıklarda düşük kemik yoğunluğunda tedavi edici olarak kullanılır (Dequeker ve Declerck, 1993; Kleerekoper, 1996; Phipps, 1995; Samur, 2006; Mousny ve ark., 2008).

2.5.3. Florun diğer dokulara etkisi

Su ve besinlerdeki flor düzeyi artışı başta böbrek, tiroid, karaciğer, akciğer gibi organlarda farklı şekillerde bozukluklar şekillendirir (Oktay, 1977; Reid, 1977; Tiwary ve ark., 1978; Helfetz ve Horowitz, 1984).

Florun atılmasında primer organ böbrek olduğu için etkilenme normal sayılırken floroziste karaciğerde peteşiyel kanamalar ve büyüme bildirilmiştir (Tiwary ve ark., 1978). Koyunlarda böbrek ve karaciğerde patolojik lezyonlar gözlenmiş (Kesseb ve Hamliri, 1986) sığırlarda herhangi bir lezyona saptanmamıştır (Hoogstratten ve ark., 1965; Fisher ve ark., 1989).

Deneysel olarak hayvanlarda fazla miktarda flor alımı guatr oluştururken (Lhi-Lhong, ve ark., 1988), buna karşın süt ineklerinde tiroid hormonlarının floroziste azaldığı bildirilmiştir (Hilman ve ark., 1979).

Kemiklerde tutulan flor, remodelasyonla devamlı dolaşıma salınır, dişlerde ise böyle bir durum söz konusu değildir. Optimum dozda, ameloblastlardan salgılanan mine proteinlerinin sekresyonunu, Ca ve fosfatın organik matrikse tutunmasını ve oktakalsiyum fosfatların hidroksiapatite dönüşümünü hızlandırırken, optimal dozun üzerine çıktığı durumlarda; hem ameloblastlardan mine proteinlerinin sekresyonu yavaşlar, hem de erken mineralizasyon aşamasında salgılanan mine proteinlerinin ortamdan uzaklaştırılmasında gecikme görülür. Sonuçta

mineralizasyonu henüz tamamlanmış olan bu dişler ağız ortamına sürdüklerinde organik içerikleri fazla olduğu için kolay renkleşme gösterirler (Küçükeşmen ve Sönmez, 2008).

Florun en önemli görevi, diş çürüklerinin önlenmesidir. Bu etkisini, minenin direncini artırarak, dekalsifiye minenin remineralizasyonunu sağlayarak, karyojenik florayı azaltarak, serbest yüzey enerjisini düşürerek ve glikoliz enzimlerini inhibe ederek gösterir. (Bozkurt ve ark., 2000; Aoba ve Fejerskov, 2002; Samur, 2006). Florun yeterli oranda alınması, ağız içindeki Streptococcus Mutans gibi bakterilerin asit üretimini engelleyerek diş çürüklerini azaltır (Maraşlı ve ark., 1995). Flordan kaynaklanan diş renklenmelerinin olduğu bölgelerde, diş çürüğü ve dişeti hastalıklarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Florlu sudaki minerallerin diş çürüklerini önlemede önemli olduğu ve içme suyundaki flor miktarının 1 ppm olduğu durumlarda en iyi sonuçların alındığı bildirilmektedir (Ata 1982; Bayırlı ve Şirin, 1985; Bozkurt ve ark., 2000).

2.6. Florozis

Yüksek miktarda Flor alınması sonucu meydana gelen duruma “Florozis” denir. Florozis’in derecesi bazı faktörlere göre değişir. Bu faktörleri şöyle sıralayabiliriz: alınan flor miktarı, sindirim süresi, zamanla flor alımındaki dalgalanmalar, alınan florun eriyebilirliği, yaş, beslenme, stres ve bireysel farklılıklardır (Ergun ve ark., 1987).

Flor zehirlenmesinde; idrar, serum, kemik ve dişte flor miktarı artarken, mental gerilik, inatçı ishal, kıllarda kabalaşma ve iştahsızlık görülür. Eklem ve kemik deformasyonları, uzun kemiklerde eğilmeler, aralıklı topallık, dişte lekeler, hipoplaziler, diş dökülmeleri, geri dönüşümsüz renk bozuklukları (açık sarı, yeşil kahverengi, siyah renkte nokta ve yatay şeritler halinde lekeler) ve deformasyonlar oluşur. Florozisin diş üzerine etkileri daha erken dönemde ortaya çıkarken, kemikler üzerine olan olumsuz etkileri daha geç dönemde ortaya çıkar (Tanyeri 1976; Underwood, 1977; Murray, 1986; Ersoy ve Bayşu, 1986; Milheud ve ark., 1987; Akyüz , 1997; Gültekin ve ark., 2004).

2.6.1 Akut florozis

Akut florozis; bir defada fazla miktarda flor alınması sonucu oluşmaktadır. Flor tuzları içeren bazı insektisit, pestisitler, antihelmentikler, sodyum florid tabletleri ve rodentisitlerin fazlaca alınması ile oluşabilir. Bu bileşiklerin alınımı sonucu midede hidroflorik asit oluşumuyla gastrointestinal kanalda meydana gelen tahrişten dolayı mide barsak sisteminde irritasyon, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, yoğun tükürük oluşumu, gözyaşı, sık idrara çıkma, hipotermi gözlenebilir (Oktay, 1977; Goodman ve ark., 1980). Semptomlar flor alınımını izleyen 30 dakika içinde başlayıp 24 saat sürebilmektedir (Helfetz ve ark., 1984). Florun enzim inhibitörü olarak görev yapmasından dolayı aerobik glikolizin, selluler respirasyon bozulur, şok, koma, konvulsiyon, aritmi gelişir ölüm şekillenir (Shupe, 1980; Helfetz ve ark., 1984). NaCl glukoz solüsyonlarını intravenöz uygulamaları, tetaniye karşı yine intravenöz kalsiyum glukonat enjeksiyonları tavsiye edilir (Goodman ve ark., 1980).

2.6.2 Kronik florozis

Koyun, keçi sığır gibi gevişen hayvanlar, florozise diğer hayvanlardan daha duyarlıdır. Buna karşın domuz ve atlar hastalığa karşın kısmen, kanatlılar ise tam dirençlidir (Fidancı, 2009).

Kronik florozis; düşük miktarda florun uzun süre alınması ile oluşan durumdur. Toksikasyon çok yavaş oluşur. Buna bağlı olarak da lezyonların, semptomların ortaya çıkışı uzun zaman sonra gözlenir. İdrar, serum, kemik ve dişte F miktarı artarken, dişte lekeler hipoplaziler, aralıklı topallıklar, mental gerilik, inatçı ishal, kıllarda kabalaşma saptanmıştır (Sansar, 1972; Ersoy ve ark., 1986). Kronik florozisin en yaygın rastlanılan semptomları kilo kaybı, iştahsızlık ve bunlara bağlı kaşeksi ve kızgınlıkta gecikmedir (Jones,1972; Hilman ve ark., 1979). Folik asit ve B₁₂ vitamininin rumen biyosentezi inhibe edildiğinden kan tablosunda bozukluklar gelişir (Oruç, 1977).

Fosfor kaynağı olarak kullanılan yumuşak fosfatların tüketilmesiyle de flor zehirlenmesi oluşmaktadır. Flordan arındırılmayan fosfat kayaları da florozis için

kaynak teşkil etmektedir. Niflumik asit gibi yüksek flor içeren nonsteroidal antiinflamatuvar analjezikler uzun süre kullanılırsa, kronik flor zehirlenmesi meydana geldiği bildirilmiştir (Ammerman ve ark., 1964).

2.7. Türkiye’de florozis

WHO içme sularında flor düzeyi için üst değer 1,5 ppm olarak belirlemiş ve daha fazlasının florozise neden olduğunu bildirmiştir (Bayırlı ve Şirin, 1985; Sel ve Ergun, 1992). Nitekim hayvanlara 40 ppm düzeyinde florlu su verildiğinde karaciğer beyin ve kasta katalaz aktivitesinde azalma olduğunu bildirilmiştir (Vani ve Reddy, 2000).

Türkiyede florozis hakkında ilk istatistik araştırma, 1955 'de Prof. Dr. Pertev Ata tarafından yapılmıştır. Isparta'da sulara normalden fazla miktarda (4,03 ppm) bulunduğu için ülkemizde ilk çalışma bu bölgede yapılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda Ağrı ilinin bazı sınır köylerinde suda 12.5 ppm miktarında flor olduğu anlaşılmıştır (Ata, 1982; Bayırlı ve Şirin, 1985). Türkiye’de Eskişehir’e bağlı Kızılcaören ilçesi ve çevre köylerinde, Isparta bölgesinde, Van ili Çaldıran ve Muradiye ilçesinde (Tendürek Dağı etrafında), Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi köylerinde florozis görülmektedir (Şendil ve Bayşu, 1973).

Bu bölgelerin birçoğu volkanik bir yapıya sahip olduğu için yıllar önce meydana gelen yanardağ patlamaları araziye flor bakımından zengin bir hale getirmiştir. Toprakta bulunan bu yüksek miktardaki flor yeraltı ve yerüstü sularına karışarak bu bölgelerde yaşayan canlılar için tehlikeli boyutlara ulaşmıştır. Bu bölgelerde yıllardır farklı ülkelerden gelen bilim adamları konuyla ilgili çeşitli araştırmalar yapmışlar ve sonuçta toprak, bitki, insan ve hayvanlarda çeşitli biyolojik materyallerde flor seviyesinin normal değerlerin çok üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (Ergun ve ark., 1987; Fidancı ve ark., 1998; Ağaoğlu ve ark., 2007).

2.8. Floroziste Teşhis

Akut flor zehirlenmelerinin teşhisinde 'anamnez' bilgileri büyük değer taşımaktadır. Ayrıca, gerekirse hasta hayvanlardan alınan dışkı, idrar ve kan örnekleri flor yönünden analiz edilmelidir (Şanlı ve Kaya, 1995).

Florozis ile ilgili epidemiyolojik incelemelerin yapılması, klinik muayenelerde tipik diş bozuklukları ve kemik deformasyonlarının saptanması, şüpheye dayalı bir teşhis sağlamaktadır (Fisher ve ark., 1989). Yapılan çalışmada hastalığın iskelet-kas sisteminin klinik belirtileriyle seyrettiğini ve bu belirtilerin, dişlerin renksizleşmesi ve yumuşaması, çiğneme güçlüğü, kemik ekzostozları, topallık ve güç yürüme ile karakterize olduğunu ve aynı zamanda bu semptomlara ek olarak yüksek flor konsantrasyonlarında anemi, zayıflama, kuvvetten düşme, verim kaybı ve ölüm de görülebileceğini bildirmektedir. Canlı hayvanlardan alınan materyalin laboratuvar muayenesi teşhiste önemlidir (Patra ve ark.,1999). İnsan ve hayvanlarda, alınan flor ile idrarla atılan flor miktarları arasında pozitif bir ilişki vardır ve normal olarak idrarla atılan flor miktarı 5 ppm'den azdır. Bu nedenle florozisin teşhisinde, semptomlar ve lezyonlar yanında idrarda flor miktarı tayini en kullanışlı laboratuvar yöntemidir (Fidancı ve ark., 1998).

Normal sığırların kanındaki flor seviyesi 0.2 mg/ml, idrarda 2-6 ppm'dir. Florla zehirlenen sığırlarda bu değerler, kanda 0.6 mg/dl ve idrarda 16-68 ppm değerlerinde tespit edilmiştir (Blood ve ark., 1983). Florozis belirtisi gösteren koyunlar ile aynı bölgedeki sağlıklı koyunların serum GOT, GPT, LDH ve ALP enzim aktivitelerini birbirleriyle kıyaslamaları sonucunda, florun serum GOT ve GPT aktivitelerini arttırdığı ve LDH aktivitesini azalttığını saptamalarına karşın ALP aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tesbit edemediklerini bildirilmektedir. Bu çalışmalar sonucunda florozis belirtisi gösteren hayvanlarda serum GOT, GPT ve LDH enzim analizlerinin yapılmasının teşhiste yararlı olabileceği bildirilmiştir (Sel ve Ergun, 1992).

2.9. Floroziste Tedavi

Floroziste başarılı bir tedavi yöntemi bilinmemektedir. Dişlerde oluşan lezyonlar geri dönüşümsüzdür. Kemiklerdeki lezyonlar flor alınımlarını azaltılmasıyla tekrar normal haline döndürülebilir (Shupe, 1980).

Kronik florozisten korunmada, günlük 30 gram alüminyum sülfat kullanılabilir ve daha yüksek dozları da tedavide yararlı olmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995). Bunun yanında alüminyum klorid, kalsiyum alüminat, kalsiyum karbonat ve deflorinad fosfat'ın hayvanlarda flor toksisitesini azaltabileceği ortaya konmuştur (Shupe ve ark., 1971). Alüminyum tuzları, kalsiyum karbonat ve floru giderilmiş fosfat, bir yandan sindirim kanalındaki florla çözünmeyen ve böylece emilmeyen bileşikler şekillendirirken, bir yandan da kemiklerdeki florun kısmen salıverilmesine yol açmaktadır (Kaya ve Akar, 1998). Tedavi ve aşırı duyarlılığa karşı intravenöz Ca verilmelidir. Aynı zamanda florun glikoz metabolizmasına vereceği olumsuzlukları önlemek amacıyla parenteral glikoz verilmesi tavsiye edilmektedir. Diş ve kemik lezyonları tedavi edilememektedir fakat diğer semptomlar biraz iyileştirilebilmektedir (Blood ve ark., 1983; Fisher ve ark., 1989). Florozis semptomlarının ileri aşaması olan nörolojik bozukluklar mevcutsa tedavi elverişsizdir (Fisher ve ark., 1989).

Akut flor zehirlenmelerinde, küratif tedavi için antidot olarak kalsiyum tuzlarından, kalsiyum laktat ve glukonat, su, süt ya da kireçli su karıştırılarak kullanılmaktadır. Daha sonra kalsiyum tuzları ile birlikte 30 gram sodyum sülfat verilmelidir. Kalsiyum glukonat intra venöz yoldan uygulanmalıdır. Semptomlar süresince doz tekrarlanmalıdır. Varsa şok tedavi edilmelidir. Diürez, oral ya da intra venöz yolla diüretiklerle yapılmalıdır. Akut inhalasyon zehirlenmelerinde kimyasal antidot kullanımı uygun değildir. Şok ve pulmoner ödeme karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca alüminyum tuzları da flor tuzlarını tutarak idrarla atılımını kolaylaştırmaktadır. Bu amaçla alüminyum oksit kullanılmaktadır (Dökmeci, 1985).

Vitamin-C ve Vitamin-D florozisin kötü etkilerini hafifletebilmektedir. Vitamin-C bu etkisini kollagen biyosentezi üzerine florun kötü etkisini azaltmakla yapmaktadır (Oktay, 1977).

2.10. Florozisten Korunma

Korunma ve kontrol amacıyla özellikle endüstri kuruluşları tarafından çevreye yayılan toz ve gaz halindeki baca artıklarını nötralize edecek ya da yayılmasını engelleyecek önlemler geliştirilmelidir. Bu tür atıkların en fazla görüldüğü dönemlerde hayvanlar kirlenme olasılığı bulunan alanlardan uzak tutulmalıdır. Kontaminasyon sakıncası önlenemeyen ve süreklilik gösteren bölgelerde kümes hayvanları gibi ekonomik verimliliği yüksek ve yaşam süresi kısa olan hayvanların yetiştirilmesine ağırlık verilmelidir. Flor içeriği 1 ppm'den fazla olan sular hayvanlara içirilmemeli, eğer içirilme zorunluluğu varsa bu durumdaki sular daha temiz sularla flor içeriği yarı yarıya seyreltilerek verilmeli ya da pH'ı 6.25-7.5 arasında alüminyum sülfat, kalsiyum hidroksit veya magnezi ile muamele edilerek flor içeriği sakıncasız hale getirilmelidir (Şanlı ve Kaya, 1995). Florozis saptanan bölgelerde, yer sularının flor yönünden rutin analizlerinin yapılması ve sağlığa elverişli olanların kullanılması gerekmektedir (Bardsen ve ark., 1999).

Hayvanlara mineral katkı maddesi olarak verilen fosfat bileşiklerinin verilmeden önce flordan arındırılmış olması gerekir. Florlu bileşikleri ihtiva eden fosfat bileşiklerini kullanmak gerekiyorsa kısa sürede kesilecek olan hayvanlar için kullanılması önerilmektedir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Hayvan yemlerine katılan Ca, Mg gibi metal iyonları da flor ile kompleks oluşturarak gastrointestinal kanalda flor emilimini % 90 önlemektedir (Sel ve Ergun, 1992).

2.11. Floroziste mineral metabolizması

2.11.1 Çinko

Organizmada demirden sonra en çok bulunan eser elementtir. Prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, kaslar, pankreas, dalak gibi organlar ve pankreas ve duodenum salgılarında bulunur. Kemik ve dişlerde çinko konsantrasyonu oldukça

yüksektir (Underwood, 1977; Asi, 1996; Ülger ve Coşkun, 2003). Eritrositteki çinkonun büyük bir kısmının karbonik anhidraz enziminin, daha az bir bölümünün ise çinko içeren diğer enzimlerin yapısına katılır (Underwood, 1977).

Çinko metabolizmasında rol oynayan başlıca organ karaciğerdir. Besinlerle organizmaya alınan çinkonun az bir kısmı, bağırsaklardan emilerek organ ve dokulara taşınarak, enzimlere bağlanır. Tüm organizmaya dağılan ve kemiklerde gelen çinko, metabolik kullanım için kemiklerden kolayca serbestleşmez (Underwood, 1977; Asi, 1996; Ülger ve Coşkun, 2003).

Çinkonun en hızlı birikimi ve dönüşümü pankreas, karaciğer, böbrek ve dalakta gerçekleşir. Çinkonun büyük bir kısmı dışkı ile, az bir miktarı ise idrar, süt, tükürük, ter, sperma, ölü mukoza hücreleri, mukoza sıvısı ve doku döküntüleriyle atılmaktadır (Underwood, 1977; Asi, 1996; Ülger ve Coşkun, 2003).

Çinko, birçok enzim aktivitelerini etkileyerek, bütün metabolizmayı düzenleyen esansiyel bir elementtir. Çinko, biyolojik membranları stabilize eden ve çok bir sayıda protein, hormon, nöropeptit, hormon reseptörü ve nükleotidlerin yapısal bir komponentidir. Çinko metabolizması hücre membran bütünlüğünde, bir antioksidan olarak immünitide ve büyüme faktörlerinin gen ekspresyonunda önemlidir (Sturniolo ve ark., 2000).

Proteinlerin, DNA ve RNA'nın sentez ve stabilizasyonu, ribozom ve membranlarda yapısal rol oynar. Çinkonun asıl fonksiyonu, replikasyon, transkripsiyon ve translasyona katılan enzimlerin aktivitelerinin ayarlanmasıdır (Underwood, 1977; Ergün, 1983; Bhagavan ve ark., 1986; Vallee ve Falchuk, 1993; Chernoff, 2000; Berg ve ark., 2002; Arcasoy, 2002).

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif strese koruyucu rolü de vardır. Serbest radikallerden koruyan sülfhidrilden zengin proteinler olan metalloproteinlerin sentezini indükleyerek ve SOD enziminin yapısına katılarak antioksidan özellik gösterir (Marttila ve ark., 1988; Saggu ve ark., 1989; Fridovich, 1995).

Mera otları ve yem bitkilerindeki çinko miktarı 10 mg/kg düzeyinin altına indiğinde çinko yetersizliği görülür (Nelson ve ark., 1987; Vallee ve Falchuk, 1993). Genç ve özellikle erkek hayvanlar, çinko noksanlığına karşı çok duyarlıdırlar. Büyüme geriliği, döl verimi düşüklüğü, deri lezyonları ve kemik bozuklukları, oligospermi, testis atrofisi semptomlarının yanı sıra; deri, lenfositler, testis, pankreas, ince barsak ve retinada apoptotik hücrelerinde artış görülmektedir. Çinko yetersizliğinin göze çarpan en önemli klinik belirtisi, kıl, yün ve tüy dökülmesi ile belirginleşen parakeratozistir. Deride kuruma, kalınlaşma, pul pul olma, kabuklanma, çatlaklar ve yarıklar oluşmakta ve kanamalar meydana gelmektedir. Vücudun en çok etkilenen bölgeleri; ağız, burun, gözlerin etrafı, kulaklar, boyun, arka bacaklar, diz eklemeleri, vulva, anüs ve kuyruk köküdür (Ergün, 1983; Bhagavan ve ark., 1986; Nelson ve ark., 1987).

Yüksek düzeylerde çinko alımı rumen mikroorganizmaları üzerine toksik etki yaparlar. Çinko oksit, solunum yolu ile akciğer sistemini etkilemektedir. Çinko buharının solunması; akut metal duman humması, boğaz tahrişi, öksürme, solunum güçlüğü, adale ve eklem ağrıları, mide tahrişi, peptik ülserler ve çeşitli karaciğer rahatsızlıklarına neden olur (Underwood, 1977).

Aşırı flor alımının kan başta olmak üzere hemen hemen bütün doku ve organlardaki çinko konsantrasyonları üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Çelikler (2003), koyunlarda deneysel floroziste serum çinko düzeylerinin azaldığını, Narayanaswamy ve Piler (2010), gebelik süresince flora maruz kalan ratlarda, merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinde çinko miktarlarının azaldığını bildirmektedirler. Kanwar ve Singh (1981), flor alınmasını takiben karaciğer, böbrek ve kemikteki çinko düzeylerinin önemli oranda düştüğünü saptamışlardır. Aynı şekilde, Krasowska ve Włostowski (1992), aşırı miktarda flor alan ratlarda testis, plazma, karaciğer ve böbrekteki çinko düzeylerinin önemli miktarda azalmasına karşın, kemikteki çinko düzeyinin arttığını ortaya koymuşlardır.

2.11.2. Bakır

Organizmada, en çok karaciğer, böbrek, kalp, kas, beyin ve saçta bulunur. Ortalama olarak vücut bakırının %50'si kas ve kemiklerde dir. Salgı bezleri (prostat, hipofiz, tiroid ve timus) ise düşük bakır içerir. Beyin, sinir ve bağ dokusu için bakır miktarı önemlidir. Kanda bakırın yaklaşık % 60'ı plazma, % 40'ı eritrosit ve % 1'den azı da lökositlerde bulunur. Plazma bakırının % 96'sı α -2 globuline (seruloplazmin) sıkı, geri kalanı albümine gevşek olarak bağlıdır (Underwood, 1977; Üsdal ve ark., 1991; Asi, 1996; Çımtay, 1999).

Ağızla alınan bakır iki saatte kanda gevşek olarak albümine bağlanır, bir gün sonra, albüminden ayrılır ve daha sıkı olarak seruloplazmine bağlanır. Seruloplazmin molekülünde 8 bakır atomu bulunur ve oksidaz aktivitesi gösterir. Kan dolaşımına geçen bakır, farklı dokulara taşınarak o dokuya ait özel isimler alan bakırlı proteinler oluşturur (Asi, 1996; Baysal, 2002).

Absorbsiyonu (emilimi) duodenum ve jejunumda olur. Bakırın emilimi, diyetdeki diğer mineral ve organik yapıların miktarına (sülfat, askorbik asit, fiber ve fitat) ve bağırsak içeriğinin asiditesine bağlıdır (Üsdal ve ark., 1991; Sturniolo ve ark., 2000).

Çinkodan sonra, en çok enzim yapısına katılan mineraldir. Üreme, kemik gelişimi, büyüme, bağdokunun gelişimi, spesifik enzim bağlantıları, tirozinaz ile pigmentasyonu, lizil oksidaz ile bağdoku gelişimi gibi fonksiyonlara katılır. Enzim aktivitesinin yanı sıra immun fonksiyon, kemik gücü, demir transportu, kolesterol ve glikoz metabolizması, miyokart kasılabilirliği gibi fonksiyonlar için gereklidir. Hem oksidan, hem de antioksidan fonksiyona sahiptir. Bakır; hücre sel solunum, serbest radikal savunması ve hücre sel demir metabolizmasında görev alan, sitokroma, katalaz, tirozinaz, mono aminoksidaz, askorbik asit oksidaz ve ürikaz gibi birçok enzimin komponentidir. İmmun sistemin normal fonksiyonu için de bakır gereklidir (Asi, 1996; Çımtay, 1999; Underwood ve Suttle, 1999; Chernoff, 2000; Sturniolo ve ark., 2000).

Hayvanlarda bakır yetersizliğinde anemi, kemik gelişiminde anormallik, sinir sisteminde dejenerasyon, iştahsızlık, tüy renk ve yapısı ile fagositozda bozulmalar gözlenir (Asi, 1996; Underwood ve Suttle, 1999; Çimtay, 1999; Sberman 2000). Yurdumuzda bakır yetersizliğinden dolayı kuzularda ekonomik kayıplara neden olan "Enzootik Ataksi" hastalığı görülmektedir. Bu hastalıkta tipik felç, anemi, yünde değişme, laboratuvar bulguları teşhis koydururken serum bakır seviyesi %50'nin altına düşer (Çimtay 1999; Sturniolo ve ark., 2000).

Fazla alınan bakır vücuttaki bazı enzimlerin çalışmasını engelleyerek toksik etki gösterir. Mukoza iltihaplanması, damar hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve depresyonla seyreden merkezi sinir sistemi irritasyonları görülebilir (Sturniolo ve ark., 2000; Baysal, 2002). İnsanlarda, bakır toksisitesinin en önemli bulgusu, seruloplazminin beyin ve karaciğerde yığılması, kanda azalması, idrarla dikarboksilli peptit ve serbest aminoasitlerin atılması ile karakterize olan hepotolitiküler dejenerasyon (Wilson-Uzman hastalığı)'dur. Karaciğerde seruloplazmin sentezi ve serum bakır düzeyi düşerken, dokuda bakır miktarı artar (Underwood 1977; Üsdal ve ark., 1991; Asi, 1996).

Bakır organizmada katıldığı önemli fizyolojik fonksiyonları flor toksikasyonundan etkilenmesi nedeniyle, çeşitli dokulardaki bakır konsantrasyonlarının da bu durumdan etkilendiği çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Serum bakır düzeylerinin deneysel florozisli koyunlarda azaldığı (Çelikler, 2003), gebelik süresince aşırı flora maruz kalan ratlarda, merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinde bakır miktarlarının arttığı, Narayanaswamy ve Piler (2010) , bildirilmesine karşın, florun testis, karaciğer ve böbrekteki bakır düzeylerine etki etmediği de bildirilmiştir (Krasowska ve Włostowski, 1992). İçme suyu ile değişen miktarlarda flora maruz kalan, ratların bakır düzeylerinin karaciğerde ve kemikte önemli oranda düştüğü bildirilmiştir (Kanwar ve Singh, 1981).

2.11.3. Demir

Demir başlıca porfirin kompleksinin, Hem'in ve demir depolayan proteinlerin yapısında bulunan esansiyel bir elementtir. Hem hemoglobinde (Hb), miyoglobinde

(Mb) ve sitokromlarda mevcuttur. Bunlar protoporfirine ferro demir iyonlarının (Fe^{++}) bağlanmasıyla oluşurlar (Karagül ve ark., 2000).

Demir organizmada 3 farklı formda bulunur:

- 1) Hem demiri: Toplam miktarın 2/3'ünü oluşturur.
- 2) Depo haldeki demir: Karaciğer ve dalak dokusunda ferritin, retikuloendotelial dokuda hemosiderin halinde bağlı haldedir.
- 3) Serum ya da dolaşım demiri: Çok düşük miktarda olup klinik biyokimya da ulaşılabilir kısımdır. Transferin ile taşınır (Karagül ve ark., 2000).

Besinlerle alınan demir barsaklardan glutatyon, askorbik asit ve sülfidril bileşikleri gibi indirgeyici etkenler tarafından Fe^{++} (ferro) forma indirgenirler. Fe^{++} duodenumdan apoferritin adlı proteinle bağlandıktan sonra emilir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Demir ile eriyebilir kompleksler oluşturan maddeler (örneğin askorbik asit) emilimi kolaylaştırır, erimez kompleks oluşturan (örneğin süt, peynir ve yumurta gibi fosfordan zengin gıdalar, hububat gibi fitik asitten zengin besinler) emilim hızını düşürürler. Normal olarak diyet demirin yaklaşık %5-10'u aktif transport olayları ile emilir. En çok emilim duodenumda görülür ve emilim hızı fizyolojik faktörlerle kontrol edilir. En iyi demir kaynağı karaciğer, balık ve ettir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Dolaşım kanındaki demirin tümü transferrin olarak bağlıdır (Ersoy ve Bayşu, 1986). Transferrinin molekül ağırlığı 75-80 kDa olup tek polipeptid zincirinden oluşmuştur ve plazmada demir taşımada görevli bir proteindir (Sherwood ve ark., 1998). Ancak plazma transferrin'in 1/3'ü kadarı taşınmaya hazır halde yedek olarak bulunur ve 'latent demir bağlama kapasitesi' olarak ifade edilir. Plazma demiri ile demirle doymamış haldeki transferrinin toplamında "total demir bağlama kapasitesi" adı verilir (Dow ve ark., 1996; Sherwood ve ark., 1998).

Hemoglobin'in yapısında bulunan demir atmosferik oksijeni gevşek biçimde bağlayarak dokuların derinliklerine taşınmasını sağlar. Kasların miyoglobininde bulunan demir ise hemoglobin ile gelen oksijeni depolar (Frieden, 1974). Tri Karboksilik Asit siklusundaki enzimlerin hemen hemen yarısı ya demir içerir veya kofaktör olarak demire ihtiyaç duyarlar. Demir içeren proteinler hemoglobin, myoglobin, katalaz, peroksidaz ve sitokromlardır. Sitokromlar a, b, c mitekondride lokalize olmuşlar ve endojen bileşiklerin oksidatif yıkılımında etkindir. Demir sülfür bileşikleri ve metalla proteinler; ksantin oksidaz, sitokrom c oksidaz, süksinat dehidrojenaz, nikotinamid adenin dinükleotid dehidrojenazdır. Kofaktör olarak enzime ihtiyaç duyan enzimler ise akonitaz, triptofan pirolazdır. Ayrıca çeşitli koenzimlerin yapısında bulunan demir redoks aracısı olarak görev yapar (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Demirin atılması ise idrar, safra salgısı, ter, deri ve mukoza hücrelerinin döküntüsü saç tıraşı (kızıl saçlarda tıraş yoluyla kayıp çok önemlidir, çünkü kızıl saçlar esmer ya da sarışın saçlara göre yaklaşık 5 kat daha fazla demir içerir) ya da hayvanların yaptığı kırkım, tırnak kesilmesi, kanama (400 cm³ lük bir kanama 220 mg demir kaybına eşdeğerdir) ve emzirme ile meydana gelir. Dışkı ile uzaklaştırılan demir esas olarak mukozal hücreler tarafından emilmemiş ve dolaşıma taşınmamış diyet demirdir. İdrar önemsiz miktarda demir içerir (Karagül ve ark., 2000).

2.11.4. Nikel

Canlı dokularında Ni'in sabit oluşu ilk kez 1920'de keşfedilmiştir (Dewar ve Lenihan, 1956; Smith ve Chem, 1959). Birçok araştırmacı tarafından gelişmiş analiz teknikleri kullanılarak Ni'in, Co'a göre toprak ve bitkilerde çok daha yüksek hayvansal dokularda ise bir dereceye kadar daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Ni'in canlılarda herhangi bir fizyolojik işlev gördüğüne dair kesin bir delil bulunamamıştır. Ancak, koyunda Co eksikliği tedavisinde, Ni'in, Co ile kısmen yer değiştirebildiği üzerine ilk belirtiler gözlenmiştir (Filmer ve Underwood, 1937).

Nikel biyolojik önemi olan metallere biridir. Gümüşümsü beyaz renkli sert bir metaldir. Nikel biyolojik sistemlerde adenosin trifosfat, amino asit, peptid, protein ve deoksiribonükleik asitlerle kompleks oluştururlar. Nikelin vücuda alınma yolları solunum, içme suları ve beslenme ile olur. Absorbe olan nikelin atılması en fazla idrarla olur. Bunun yanısıra salya ve ter ile de atılım meydana gelmektedir. Emilmeyen nikel, gastrointestinal sistemden gaita ile atılır. Nikelin biyolojik yarılanma ömrü 17-53 saattir (Doğan, 2002). Havadaki nikel bileşiklerinin solunması sonucunda, solunum savunma sistemi ile ilgili olarak trakea tahrişi, immünolojik değişim, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünite baskısında azalma gibi anormal fonksiyonlar meydana gelir (Fort ve ark., 1998).

Bitki üreaz aktivitesinde, metan üreten bakterilerin ve clostridia'ların büyümesinde, genç ratların ve oğlakların büyümesinde gerekli bir element olduğu kabul edilir. Örneğin keçiler için Ni gereksinimi diyetin kuru maddesi üzerinden 300-350 mg/kg olarak verilmiştir. Yetersiz diyetler, büyümede yavaşlamaya, oğlakların doğum ağırlığında düşmeye, anemiye, Fe, Ca, Zn, karbonhidrat, trigliserid metabolizmalarında düzensizliklere, kemik Mg deposunda artışa, parakeratoza, rumende ürenin mikrobiyal olarak amino asitlere çevrilmesinde bozukluklara neden olurlar. Böbrek, beyin karaciğer, kalp ve kaburga kemikleri Ni değerlerinin organizmanın Ni durumunu daha doğru yansıttığı kaydedilmiştir (Karagül ve ark., 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Hayvan materyali

Araştırmada Ağrı İli Doğubeyazıt İlçesi'ne bağlı köylerden kesime gönderilmiş, klinik olarak kronik florozis teşhisi konmuş ve 3-4 yaşlarında 15 koyun hasta grubu olarak, florozis belirtisi göstermeyen, 3-4 yaşlarında 10 koyun kontrol gurubu olarak kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

Atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin Elmer, AAnalyst 800)

Etüv (Memmert 854 Schwaaback 220 °C)

Derin dondurucu (Arçelik)

Sıcak su banyosu BM 101 Nüve

Hassas terazi (Bosch S 2000)

Karıştırıcı -Vortex (Genine)

Kronometre (Larus Japan)

Otomatik pipetler, (Biohit, Volac R 880/D)

Uygun lambalar

3.1.3. Kimyasal maddeler

Triton x100 (%1) (Merck)

Nitrik asit (Merck)

Perklorik asit (Merck)

Deiyonize- bidistile su

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik muayene

Ağrı İli Doğubeyazıt İlçesi'ne bağlı köylerden kesime gönderilmiş ve hayvan sahiplerinden anemnez alındıktan sonra, dişlerde florozise özgü renklenme ve eklemlerdeki belirtiler yönünden koyunlar muayene edildi. Floroziste, eklem ve kemiklerde deformasyon, uzun kemiklerde eğilmeler, diş dökülmeleri, dişlerde geri dönüşümsüz renk bozuklukları (açık sarı, yeşil kahverengi, siyah renkte nokta ve yatay şeritler halinde lekeler) gibi kalıcı hasarlar meydana gelmektedir. Buradan elde edilen muayene verilerine dayanılarak florozis olduğundan şüphelenilen ve teşhis konulan koyunlara ait doku örnekleri alındı ve çalışmanın yapılacağı süreye kadar -80 derecede muhafaza edildi.

3.2.2. Dokularda iz element tayini

Klinik olarak florozis teşhisi konularak kesime sevk edilmiş hayvanlardan kas ve böbrek doku örnekleri alınmıştır. Alınan bu doku örnekleri hazırlanarak Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (Perkin Elmer AAnalyst 800) okunmuştur.

3.2.3. Dokuların hazırlanması

Sağlıklı ve florozisli olarak ayrılan koyunlardan doku örnekleri (kas, böbrek) alındı. İlk olarak, %1'lik Triton x 100 solüsyonu ile 4 defa yıkandı. Ardından deiyonize su ile 2 kez daha yıkanarak durulandı. İyice süzülen numuneler 100 °C' de 2 saat süreyle kurutuldu. Bu aşamadan sonra numuneler 200 mg olacak şekilde hassas terazide tartıldı ve deney tüplerine aktarıldı. Her tüpe nitrik asit/perklorik asit (1/5) karışımından 1.2 ml ilave edildi. Bu şekilde portübe yerleştirilen numuneler 60 °C'de hazırlanmış benmaride 6-7 saat süreyle tutuldu. Böylece çözünen örnekler, %1'lik Triton x 100 ile 10 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan bu numunelerin analizi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (Perkin Elmer AAnalyst 800) yapıldı.

3.2.4. İz element analizleri

Bakır, çinko, nikel ve demir analizleri için hazırlanan standartlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Cihazda okumalar hava-asetilen gazı ile uygun lambalar kullanılarak yapıldı. Elde edilen absorbansa karşı çizilen kalibrasyon eğrisi ile iz element düzeyleri mg/L olarak belirlendi. Bakır, çinko, nikel ve demir konsantrasyonları, atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin Elmer AAnalyst 800) ile uygun lambalar kullanılarak tespit edildi. Böbrek demir düzeyi 1/10 oranında sulandırılarak ölçülmüş ve çıkan sonuç 10 ile çarpılarak sonuçlar hesaplanmıştır.

Tablo 1. İz element tayini için hazırlanan standartlar

| Bakır | Çinko | Nikel | Demir |
|-------|-------|-------|-------|
| 0,001 | 0,01 | 0,01 | 0,1 |
| 0,01 | 0,1 | 0,01 | 1 |
| 0,1 | 0,5 | 0,1 | 2,5 |
| 0,5 | 1 | 0,5 | 5 |
| | | | 10 |

3.3. İstatistik analiz

Üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından Hasta ve Kontrol gruplarını karşılaştırmada Student t testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik önemlilik düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver: 13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

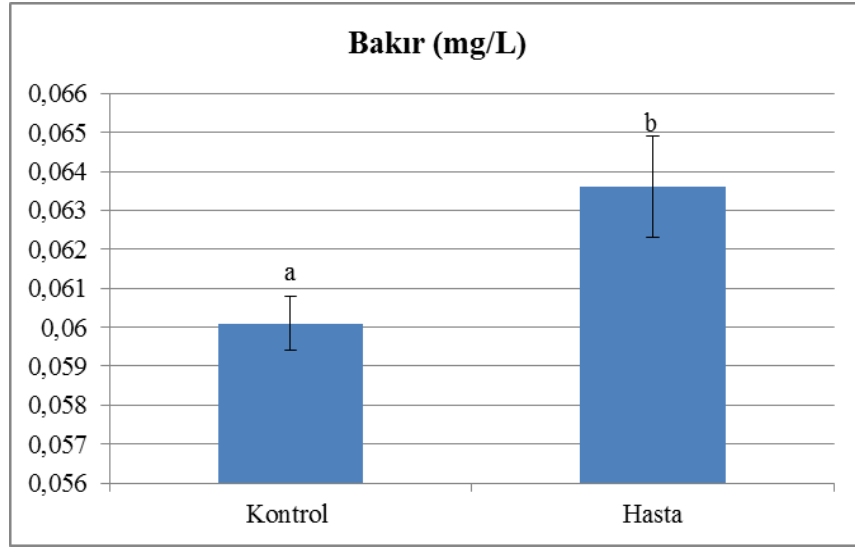
4. BULGULAR

Gruplara ait kas da iz element değerleri aşağıda tobloda sunulmuştur.

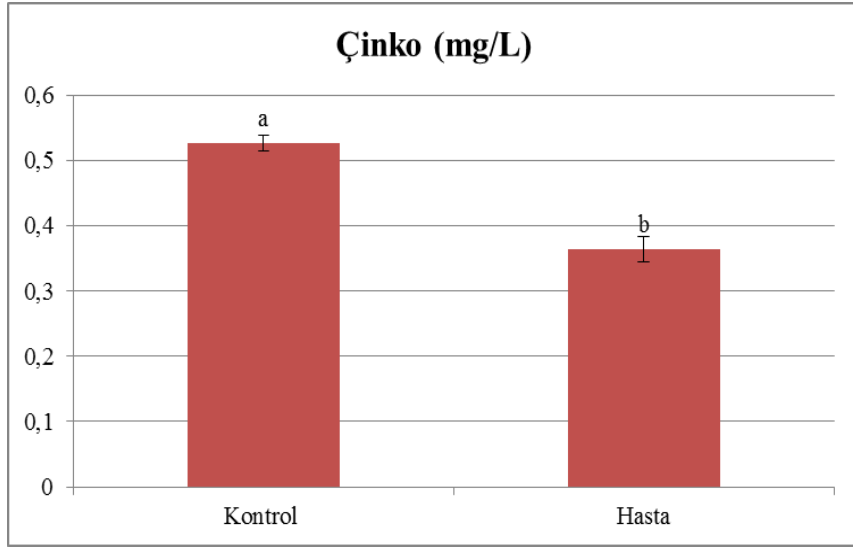
Tablo 2. Sağlıklı ve florozisli koyunların kas dokusunda bakır, çinko, nikel ve demir düzeyleri

| Parametreler | Kontrol | Hasta | P |
|--------------|---------------|-------------------|-------|
| Bakır (mg/L) | 0,0601±0,0007 | 0,0636±0,0013* | 0,030 |
| inko (mg/L) | 0,5261±0,0116 | 0,3637± 0,0189 ** | 0,001 |
| Nikel (mg/L) | 0,0880±0,0051 | 0,0898±0,0057 | 0,827 |
| Demir (mg/L) | 3,5267±0,2142 | 3,8068±0,1513 | 0,292 |

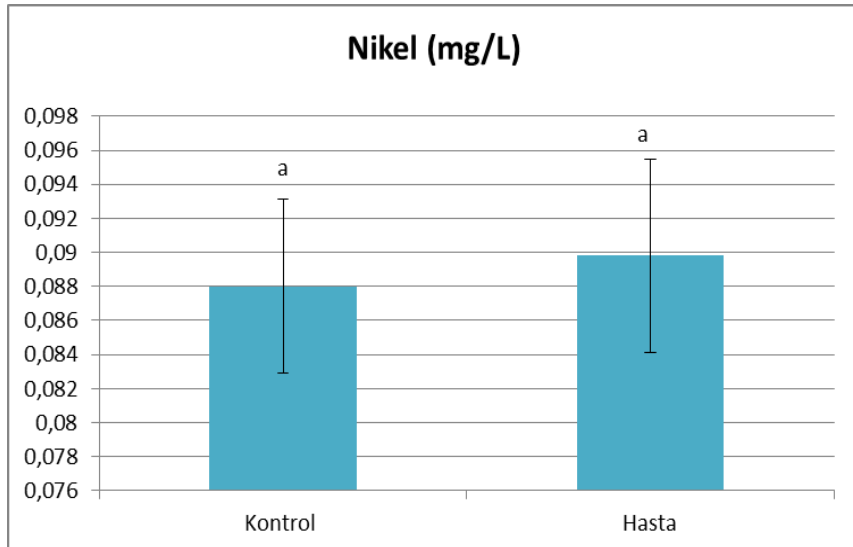
(*p<0,05, ** p<0,01).



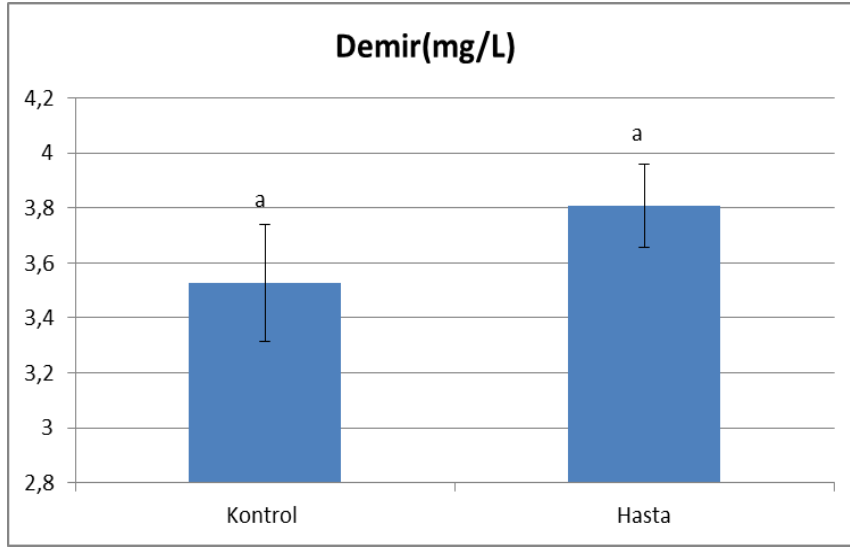
şekil 2. Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda bakır değerleri arasındaki farklılık.



Şekil 3. Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda çinko değerleri arasındaki farklılık.



Şekil 4. Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda nikel değerleri arasındaki farklılık.



Şekil 5. Kontrol ve florozisli koyunların kas dokusunda demir değerleri arasındaki farklılık.

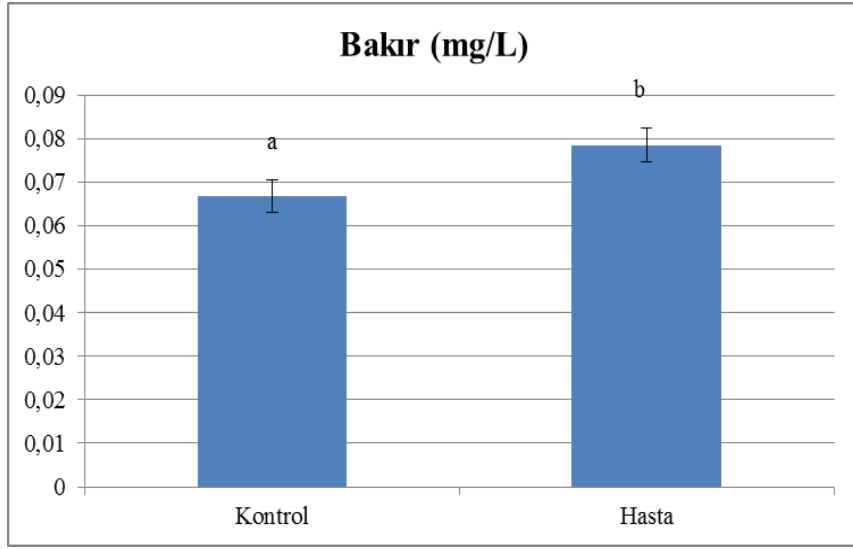
Florosizli hayvanlarda kas bakır düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistik olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Kas çinko düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda çinko değeri hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Kas nikel düzeyleri kontrol ve hasta grubu arasında istatistik olarak anlamlılık bulunmadı. Hasta grubunda kas demir düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu, fakat bu yükseklik istatistik olarak anlamlılık ifade etmemektedir.

Gruplara ait böbrek dokusu iz element değerleri aşağıda toplada sunulmuştur.

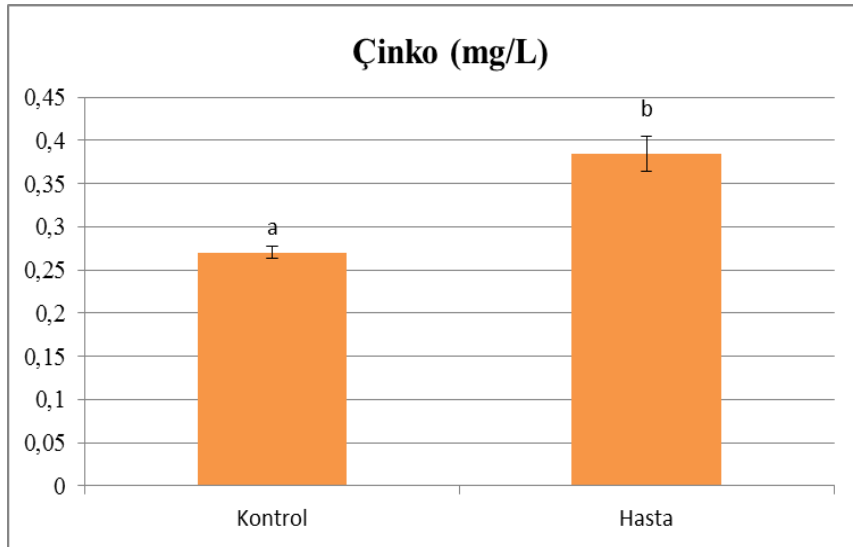
Tablo 3. Sağlıklı ve florozisli koyunların böbrek dokusunda bakır, çinko, nikel ve demir düzeyleri

| Parametreler | Kontrol | Hasta | P |
|--------------|----------------|-------------------|-------|
| Bakır (mg/L) | 0,0668±0,00370 | 0,0785±0,00039 | 0,063 |
| Çinko (mg/L) | 0,2704±0,0075 | 0,3844±0,0205** | 0,001 |
| Nikel (mg/L) | 0,2491±0,0106 | 0,2702±0,0076 * | 0,031 |
| Demir (mg/L) | 8,8852±0,1108 | 13,3704±0,4964 ** | 0,001 |

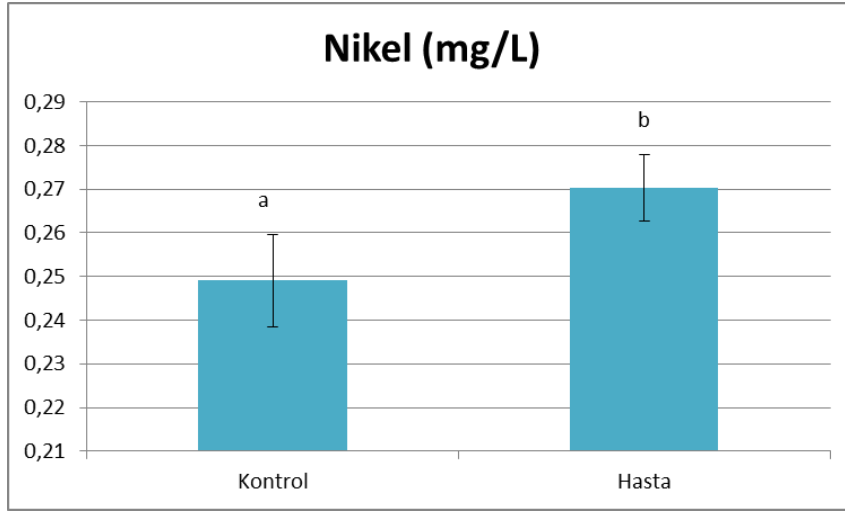
(* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$)



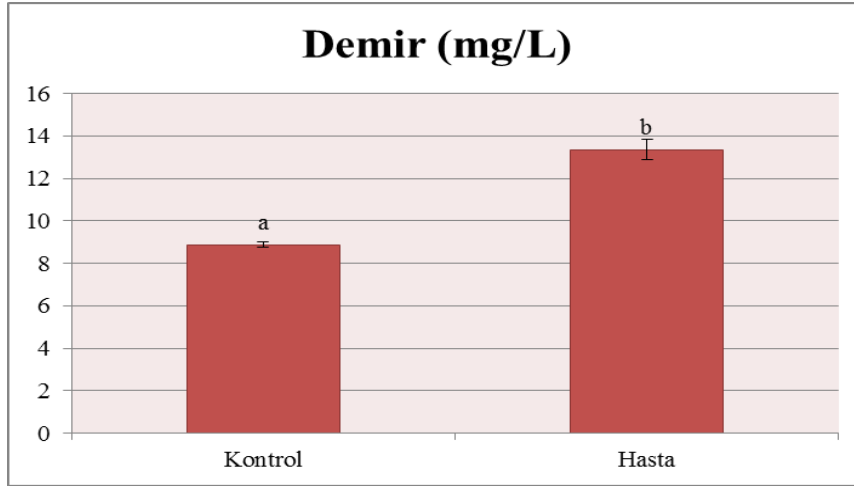
Şekil 6. Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda bakır değerleri arasındaki farklılık.



Şekil 7. Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda çinko değerleri arasındaki farklılık.



Şekil 8. Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda nikel değerleri arasındaki farklılık.



Şekil 9. Kontrol ve florozisli koyunların böbrek dokusunda demir değerleri arasındaki farklılık.

Hasta böbrek dokusunda bakır düzeyi kontrole göre yüksek belirlendiği halde istatistik olarak anlamlı bulunamadı. Hasta grubunun böbrek dokusunda çinko değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistik olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Hasta böbrek dokusunda nikel değeri kontrolle karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bulundu. Hasta ve kontrol grubunda böbrek demir değeri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrole göre istatistik olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Eser elementler hayatın devam ettirilebilmesinde, büyüme gelişme ve üreme için gereken fonksiyonlarda, biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri harekete geçirerek, protein ve diğer elementlerle beraber bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer bazı mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde aktif rol oynarlar (Cavallove ve ark., 1991). İnsan ve hayvanlar için esansiyel elementler çinko, demir, bakır, iyot, manganez, selenyum, molibden, krom ve kobalt'tır (Prohaska ve ark., 1987). Ele aldığımız eser elementlerden Ni bilindiği kadarıyla insandaki esansiyel elementler arasında değildir ama vücuttaki varlığı ispat edilmiştir (Günel, 2006).

Mineraller; kemik, diş ve tırnak gibi dokularda yapısal, enzimlerin aktivasyonunda kofaktör olarak katalitik görev yapan, katı kristal halde ve kimyasal reaksiyonlarla sentezlenemeyen ya da parçalanamayan ve dışarıdan alınması gereken kimyasal elementlerdir. Organizmada buldukları miktarlara göre makro ve mikro (iz) elementler olarak sınıflandırılırlar (Underwood, 1977; Mc Dowell, 1992; Karagül ve ark., 2000; Samur, 2006).

Flor, insan ve hayvanlarda diş ve kemiklerin gelişimi, kalsifikasyonu, diş yüzeylerinde mineral kaybının önlenmesi, hücresel aktivasyon ve bakteriyel enzim aktivitesinin azaltılmasında önemli yeri olan esansiyel bir iz elementtir (Yaari, 1982; Kashani ve ark., 1998; Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Yüksek miktarda flor alınması sonucu florozis oluşur. Florozis olgularında dişlerde renk değişikliği mine tabakasında çukurluklar, kemiklerde osteoskleroz, ligament ve tendolarda kalsifikasyonlar oluşur (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Endemik florozisin yoğun olarak görüldüğü bölgemizde, florozise maruz kalan hayvanlarda, sağlık durumlarının bozuk, verim özelliklerinin normalin altında olduğu gözlenmektedir. Bu çalışma da, endemik florozis görülen bölgede yetiştirilen ve florozis teşhisi konulan koyunlardan alınan kas ve böbrek dokusundaki iz element konsantrasyonlarının araştırılması amacıyla planlandı.

Koyun, keçi sığır gibi gevişen hayvanlar florozise diğer hayvanlardan daha duyarlıdır. Buna karşın domuz ve atlar hastalığa karşın kısmen, kanatlılar ise tam dirençlidir (Fidancı, 2009).

Shao ve ark. (2000), yüksek düzeyde flor karaciğer ve böbrekte fosfolipidin yağ asidi bileşiminin modifikasyonunu uyarmakta, bunun nedeninin oksidatif stres ve lipid peroksidasyonundaki artış olduğunu bildirmişlerdir.

Florozis sonucu, karaciğer, böbrek, kalp, kas, gastrointestinal kanal ve iskelet sisteminde patolojik değişiklikler oluşmaktadır (Mohiuddin ve Reddy, 1988; Shashi, 1989).

Flor, esas olarak kemik ve dental dokular olmak üzere birçok doku ya da organın metabolizmasını etkileyen toksik bir elementtir. Karaciğer ve böbrek florun önemli hedef organlarındandır (Kessabi, 1986).

Flor; vücutta çoğunlukla dişlerin ve kemiklerin yapısında bulunur. Florun en önemli görevi diş çürüklerinin önlenmesidir. Yeterli flor alımı osteoporozu önlerken aşırı flor alımı ise osteoporozu neden olur (Samur, 2006). Kas-iskelet sistemi, florun birincil depolanma yeri olduğundan, yararlı ve zararlı etkilerinin en sık gözlemlendiği yerdir. Floroziste, eklem ve kemiklerde deformasyon, uzun kemiklerde eğilmeler, diş dökülmeleri, dişlerde geri dönüşümsüz renk bozuklukları (açık sarı, yeşil kahverengi, siyah renkte nokta ve yatay şeritler halinde lekeler) gibi kalıcı hasarlar meydana gelmektedir. Kronik floroziste, osteosklerozis, osteoporozis, osteomalasi gibi farklı tipte kemik deformasyonları bulunabilir (Tanyeri, 1976; Reid, 1977; Underwood, 1977; Milheud ve ark., 1987).

Mittal ve ark. (1987), deneysel florozis oluşturulan tavşanlarda kemiklerin radyografik analizleri sonucunda osteoporozis şekillendiğini gözlemlemişler. Osteoporozis görülen tavşanlarda florürle kombine olarak bakır verilmesi durumunda ise kemiklerde osteoporozisin azaldığını bildirmişlerdir.

Maylin ve ark. (1987), yaptıkları çalışmada florozisli ineklerden doğan 36 buzağının 13'ünde diş lezyonları olduğunu bildirmiştir. Yüksek miktarda flor alan

genç koyunların dişlerinin tipik lekelenildiği (sarı-kahverengi harabiyet) anormal geliştiği ve düzensiz aşındığını bildirmiştir.

Singh ve ark. (1985), tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada deri altı yolla uzun süre verilen 10 mg/kg vücut ağırlığı dozundaki florun karaciğer total lipit ve trigliserid düzeylerini düşürdüğünü tespit etmişlerdir.

Endemik florozisin erken teşhisinde alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH) ve hidrosibütirat dehidrojenaz (HBDA)'ın aktivitesinin kullanılmasında önerilmektedir (Foulkes, 1999).

Florun organizmadan atılımında en önemli organ böbrek olduğundan, bu organ florun önemli oranda etkilenir. Ratlarda altı aydan daha fazla sürelerde yüksek dozda (100 ppm) flor verildiğinde, böbreklerde değişikliklerin arttığı bildirilmiştir (Reid, 1977). Ayrıca floroziste karaciğerde peteşiyel kanamalar ve büyüme bildirilmiştir (Tiway ve ark., 1978). Koyunlarda böbrek ve karaciğerde patolojik lezyonlar gözlenmiş (Kessabi ve Hamlin, 1986), sığırlarda herhangi bir lezyon saptanmamıştır (Hoogstratten ve ark. 1965; Fisher ve ark. 1989). Karaöz ve ark. (2003), hayvan modelleri ile ilişkili çalışmalarda yüksek doz florun sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik ve metabolik fonksiyonlarda değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir.

Çelikler (2003), deneysel kronik florozis oluşturulmuş tuj ırkı koyunlarda, serum kalsiyum, magnezyum ve demir düzeylerinin arttığı, serum çinko ve bakır düzeylerinin ise azalttığını tespit etmişlerdir. Buna karşın Yaşar ve Yur (2008), endemik florozisli koyunlarda serum kalsiyum düzeyleri bakımından kontrollere göre, önemli bir fark bulunmadığını bildirmektedirler.

Altıntaş ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada idrar flor düzeylerine ve florozisin tipine bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının farklı derecelerde etkilendiğini bildirmişlerdir. Bireysel olarak, florun böbrekle atılmasındaki düşüş de florozisin klinik belirtilerinin ortaya çıkışında etkili olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu florun plazmadaki yarı ömrünü uzatmakta ve düşük konsantrasyonlarda flor alınsa da kronik zehirlenmenin şekillenmekte olduğunu söylemişlerdir.

Kanwar ve Singh (1981), flor alınmasını takiben karaciğer, böbrek ve kemikteki çinko düzeylerinin önemli oranda düştüğünü tespit etmişlerdir. Aynı şekilde, Krasowska ve Włostowski (1992), aşırı miktarda flor alan ratlarda testis, plazma, karaciğer ve böbrekteki çinko düzeylerinin önemli miktarda azalmasına karşın, kemikteki çinko düzeyinin arttığını gözlemlemişlerdir.

Narayanaswamy ve Piler (2010), yaptığı çalışmada gebelik süresince aşırı flora maruz kalan ratlarda, merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinde bakır miktarlarının arttığı, bildirilmesine karşın, Krasowska ve Włostowski (1992), florun testis, karaciğer ve böbrekteki bakır düzeylerine etki etmediği de bildirmişlerdir. Kanwar ve Singh (1981), içme suyu ile değişen miktarlarda flora maruz kalan, ratların bakır düzeylerinin karaciğerde ve kemikte önemli oranda düştüğünü belirtmişlerdir.

Chen ve ark. (2004), çalışmalarında, flor zehirlenmesi olan hastaların Ca, Mg ve Cu serum konsantrasyonunun açık bir şekilde düşmüş olduğunu ($P<0.05-0.01$); Fe serum konsantrasyonu önemli derecede yükseldiğini, florozisli alanda osteofluorosis olmayan hastalarda Ca ve Mg serum düzeyleri kontrol grubundan ($P<0.05$) daha düşük çıktığını bildirmektedirler.

Tao ve ark. (2005), çalışmalarında; florozise maruz kalmayı takiben ortaya çıkan aneminin sadece bakır eksikliğinden değil, aynı zamanda demir eksikliğinden kaynaklandığını söylemektedirler. Çinko ve manganez birçok önemli enzimin kofaktörü ve optimal büyüme, iskeletsel gelişim için çok gerekli elementlerdir. Aşırı florit uygulaması çinko ve manganez metabolizmasını altüst etmektedir. Kanwar ve Singh (1981), çalışmalarında aşırı şekilde florit uygulanan fare böbreklerinde yüksek miktarda çinko bulunduğunu rapor etmişlerdir. Kanwar ve Singh'in (1981), Tao ve ark. (2005), çalışmalarında böbreklerde yüksek miktarda çinko tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada da, sonuçlarla uyumlu olarak florozisli koyunların böbrek çinko düzeyleri, kontrol gurubuna göre anlamlı derecede ($P<0.01$) yüksek tespit edilmiştir. Ancak kas çinko seviyesi kontrol gurubuna oranla hasta gurubunda daha düşük izlenmiştir. Yukarıda verilen literatürlerde gösterildiği Zn düzeyinin arttığı, azaldığı ve değişmediği çalışmalar vardır. Bu durumun, numunelerin alındığı zamanki

hayvanların yaşına, flora maruz kalma süresi ve miktarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kronik florozis bulunan kişilerde serum mikrobesein mineral düzeylerinin sağlıklı kişilerden daha az olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar; endemik florozis ve isketletisel florozis hastalarında bulunan belirli kimyasal elementlerin serum konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yaptığı çalışmalarında; Chen ve ark. (2004), Ca, Mg, Cu elementlerinin serum konsantrasyonlarında önemli derecede düşüş ve Fe serum düzeyinde ise artış olduğunu bildirmiştir. Singh ve Kanwar (1981), deneysel florozisden kaynaklanan belirli dokulardaki bakır ve demir oranlarındaki değişiklikleri araştırmışlardır. Ayrıca araştırmalarında floritle zehirlenmiş bir farenin akciğer, böbrek ve kemiğinde düşük Cu konsantrasyonu ve yine bu organlarda yüksek Fe bulmuşlardır.

Yapılan çalışmada, kas ve böbrek bakır düzeyleri kontrol gurubuna oranla hasta gurubunda daha yüksek seviyede tespit edildi. Bu artış özellikle böbrek dokusunda istatistik olarak anlamlıydı. Yine çalışmada kas ve böbrek demir düzeylerinin kontrol gurubuna oranla hasta gurubunda yüksek olduğu belirlendi. Bakır düzeylerinin böbrek dokusunda yüksek olması Singh ve Kanwar (1981)'in çalışmalarıyla uyum içerisindedir.

Çeşitli düzeylerde ve farklı sürelerle flora maruz bırakılan hayvanlarda böbrek, kas ve diğer dokuların etkilendiği görülmektedir. Florozisde böbrekler önemli bir hedef organ olup, florun neredeyse tamamı böbrek yoluyla atılmaktadır. (Usuda ve ark., 1998; Usuda ve ark., 1999; Akdoğan ve ark., 2002). Hayvan modelleri ile ilişkili çalışmalarda yüksek doz florun sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik ve metabolik fonksiyonlarda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Karaöz ve ark., 2003). İdrar flor düzeylerine ve florozisin tipine bağlı olarak böbrek fonksiyonları farklı derecelerde etkilenmektedir. Bireysel olarak, florun böbrekle atılmasındaki düşüş de florozisin klinik belirtilerinin ortaya çıkışında etkili olabilir. Çünkü, böbrek fonksiyon bozukluğu florun plazmadaki yarı ömrünü uzatmakta ve düşük konsantrasyonlarda flor alınsa da kronik zehirlenme şekillenmektedir (Altıntaş ve ark., 2000). Diğer taraftan endemik florozis gözlenen

bölgelerde yapılan çeşitli çalışmalarda, böbrek fonksiyonları ile flor toksisitesi arasında da ilişki kurulmuştur (Reggabi ve ark., 1984; Liu, 2003). Deneysel akut ve kronik florozis çalışmalarında böbrek fonksiyon bozuklukları, glomerular ve tubüler fonksiyon bozuklukları rapor edilmiştir (Reggabi ve ark., 1984; Usuda ve ark., 1998; Usuda ve ark., 1999).

Kai-tai Liu ve ark. (1999), subakut hayvan deneyleri yöntemini kullanarak; arsenik, florit ve arsenik florit karışımının rat karaciğer ve böbreklere etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında, arsenik ve florun birlikte verildiği hayvanların böbrek dokusunda demir ve çinko düzeylerinin arttığını, karaciğer dokusunda çinkonun düştüğü, demirin arttığını, bakır seviyesinde düştüğünü gözlemişlerdir. Arsenik ve florit arasındaki antioksidasyon üzerinde de olumsuz etkisinin olduğu belirlenmiştir. Arsenik florit bileşiminde ki antagonizma sebebiyle; rat karaciğerinde Ca ve Mg her ikisinin ayrı ayrı kullanımının etkisinden daha düşük çıktığını belirtmişlerdir. Arsenik ve floritin karaciğer ve böbrek üzerindeki toksiklik özelliği iki açıdan incelenebileceğini ifade etmişler; birincisi doğrudan, diğeri ise dolaylı etkisidir, bunlar; serbest radikal denge bozuklukları ve bazı inorganik elementler arasındaki anormal metabolizmadır. Birçok enzim aktiviteleri ve inorganik elementlerin düzeyleri sağlıklı yaşam için önemli faktörlerdir. Bu değerler anormal olduğunda, vücut iç organların yapısı ve işlevleri bu durumdan olumsuz etkilenebilir. Arsenik ve floritin karaciğer ve böbreklerde yaralanmalara neden olduğu bildirilmiştir.

Maraşlı ve ark. (1995), florozisli koyunlarda serum bakır düzeyini saptamanın, olası bir hipokuprozinin varlığını belirlemede, bir kriter olacağını belirtmişlerdir.

Nikel biyolojik önemi olan metallere biridir. Gümüşümsü beyaz renkli sert bir metaldir. Nikel biyolojik sistemlerde adenosin trifosfat, amino asit, peptid, protein ve deoksiribonükleik asitle kompleks oluştururlar. Nikelin vücuda alınma yolları solunum, içme suları ve beslenme ile olur. Dünya Sağlık Örgütüne göre çeşitli hayvan ve bitki türlerinin yaşam süreçlerinde önemli bir eser element olan nikelin eksikliği ile oluşacak belirtileri hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. Absorbe olan

nikelin atılması en fazla idrarla olur. Bunun yanısıra salya ve ter ile de atılım meydana gelmektedir. Emilmeyen nikel, gastrointestinal sistemden gaita ile atılır. Nikelin biyolojik yarılanma ömrü 17-53 saattir (Doğan, 2002). Havadaki nikel bileşiklerinin solunması sonucunda, solunum savunma sistemi ile ilgili olarak trakea tahrişi, immünolojik değişim, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünite baskısında azalma gibi anormal fonksiyonlar meydana gelir (Fort ve ark., 1998). Nikel'in kanserojen etkisi nedeniyle güvenilirlik limitinin belirtilmesi mümkün değildir. İnsanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda suda eriyebilen nikel bileşiklerinin karaciğer ve burun kanserlerinin oluşumunda önemli olduğu ileri sürülmüştür (Probe, 1993).

Kanser hastalıklarında serum nikel derişimi artmaktadır. Nikel bileşikleri, insan ve kemirgenlerde güçlü karsinojen olmasına rağmen, zayıf mutajenik olduğu saptanmıştır. DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu transkripsiyonda aktif ve inaktif bölgelerde genom organizasyonunda önemlidir. Nikel bileşiklerinin DNA hiper-metilasyonuna, histon deasetilasyonuna ve kromatin kondensasyonuna sebep olduğu belirtilmektedir (Cangul ve ark., 2002).

Çok fazla çalışma yapılmayan Nikelin florozisle ilgili literatür verilerine rastlanılmamıştır. Yaptığımız araştırmada, Nikel miktarları hasta gurubunun kas ve böbrek dokusunda, kontrol gurubuna oranla önemli yüksek tespit edildi. Güçlü karsinojen olan Nikelin florozisde böbrek ve kas dokusunda yüksek olmasının nedeni, atılmasının en fazla idrarla ve böbrek yoluyla olmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü, bilindiği gibi florozisin böbrek dokusuna zarar verdiği ve fonksiyonlarını azalttığı bildirilmektedir. Bu nedenle böbrek yoluyla atılımı sağlanan Nikelin böbrek ve kas dokusunda birikmesi, böbrek yoluyla yeterince atılamamasının bir göstergesi olabilir. Güçlü karsinojen etkisi olduğu bildirilen Nikelin vücutta birikmesinin de zararlı etkilerinin fazla olabileceği kaçınılmazdır.

Canlı dokularında Ni'in sabit oluşu ilk kez 1920'de keşfedilmiştir (Dewar ve Lenihan, 1956; Smith ve Chem, 1959). Birçok araştırmacı tarafından gelişmiş analiz teknikleri kullanılarak Ni'in, Co'a göre toprak ve bitkilerde çok daha yüksek hayvansal dokularda ise bir dereceye kadar daha düşük konsantrasyonlarda

bulunduğu tespit edilmiştir. Ni'in canlılarda herhangi bir fizyolojik işlev gördüğüne dair kesin bir delil bulunmamıştır. Ancak, koyunda Co eksikliği tedavisinde, Ni'in, Co ile kısmen yer değiştirebildiği üzerine ilk belirtiler gözlenmiştir (Filmer ve Underwood, 1937). Ni'in izafi yüksek konsantrasyonlarda izole edilen RNA'da, diğer bazı metallerle birlikte bulunması bulgusu, Ni açısından ayrı bir önem teşkil eder. Çünkü Ni başka herhangi bir biyolojik materyalde aynı miktarlarda bulunmamıştır. Ni miktarı, geniş ölçüde veya bütünüyle bitkisel materyallerden oluşan insan veya hayvan diyetleriyle, hayvan kaynaklarından oluşan diyetlerden çok daha fazla sağlanmaktadır. İnsan ve hayvanda Ni'in absorpsiyonu ve atılımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Ancak farklı bir görüş öne süren Perry ve Perry (1959), bulgularına göre Ni önemli oranda dışkı ile dışarı atılmaktadır. Ni girişleri yüksek olsa bile, tüm yumuşak dokulardaki konsantrasyonlar düşüktür.

Koch ve ark. (1956), insanda yaş bazda vasati Ni düzeylerini şu bulgular şeklinde elde etmişlerdir: İnce bağırsak 2 ppm, idrar kesesi 0,5 ppm, akciğer, kas ve kalp 0.4 ppm ve karaciğer 0.12 ppm. Sağlıklı insan kanının 3.0 ± 1.9 mikrogramlık ortalama ile 1.0-8.5 mg/100 ml Ni ihtiva ettiği belirtilmiştir.

Ni rafinerilerinde çalışan işçilerde Ni ile ilgili karsinogenik belirtiler tespit edildiğini söylemekte fayda vardır (Hueper, 1952). Nikelin ve kromun insanlarda karsinogenik etkisine dair yeterince bilgi literatürde mevcuttur (Konstantin ve Kazimirs, 2005). Çözünabilir Ni bileşikleri insan karsinogenezisinde rol oynuyor gibi durmaktadır. Çözünabilir nikelin nasıl karsinogenetik sonuç doğurabileceğine dair mekanizma bilinmemektedir. Kati olarak kabul görmese de bu mekanizmaların direkt genotoksik etkiler olduğuna dair genel bir görüş vardır. Günal (2006), çalışmasında kurşunun beyindeki tümörlerin etyopatogenezinde istatistiksel açıdan bir kriter olarak ele alınamayacağını buna karşılık nikel elementi düzeyinin meningiomalarda istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterdiğini ifade etmiştir. Vücuttaki aşırı miktarlarının dahi metabolizmaya negatif ya da pozitif herhangi bir etkisi saptanmamış olan Nikel elementinin bu tip bir bağıntıya konu olması ilginçtir. Kandaki yüksek konsantrasyonlarıyla DNA lezyonları arasında pozitif istatistik bir bağıntı ortaya konmuş olsa bile, karsinogenik etkileri nasıl yaptığına dair genel kabul

gören bir mekanizma henüz önerilmedi.

Kronik florozis olguları ile kronik böbrek yetmezliği olgularında temel elementlerin etkilenmeleri ile ilişkin olarak elde edilen sonuçlar, florun mineraller üzerindeki etkilerinin böbrekler üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşüncesini ortaya koymuştur. Yani toksik düzeyde florun böbreklerden, temel elementlerin atılımını, kullanımını ve zararlı etkilerini yönlerdiği düşünülebilir.

Bugünkü sınırlı sayıda verilerle; florit ile insan ve hayvanlarda bulunan bazı temel elementler arasındaki ilişkinin henüz tam olarak çözülemediği söylenebilir. Bununla birlikte; yüksek florit emiliminin her şekilde demir, bakır, çinko ve nikel metabolizmasını bozduğu ve bu yüzden aşırı floritin zehirli etkilerini tetiklediği görülmüştür. Burada mineral metabolizması aynı zamanda yapısına katıldığı proteinlerinde metabolizmasıyla ilgili olduğu gözönüne alınmalı ve buna dair çalışmalar planlanmalıdır.

ÖZET

Çetin Sedat. Florozisli koyunlarda doku iz element miktarlarının belirlenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2013. Bu çalışmada, endemik florozis görülen bölgede yetiştirilen ve florozis teşhisi konulan koyunlardan alınan kas ve böbrek dokularında iz element konsantrasyonlarının araştırılması amaçlandı. Bu amaçla Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesine bağlı köylerde kesime gönderilmiş, klinik olarak florozis teşhisi konmuş ve 3-4 yaşlarında 15 koyun hasta grubu olarak, florozis belirtisi göstermeyen 3-4 yaşlarında 10 koyun kontrol grubu olarak kullanıldı. Klinik olarak florozis teşhisi konularak kesime sevk edilmiş hayvanlardan kas ve böbrek doku örnekleri alındı. Alınan bu doku örnekleri hazırlanarak Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (Perkin Elmer AAnalyst 800) okundu. Florozisli hayvanlarda kas bakır düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistik olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kas çinko düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda çinko değeri hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Kas nikel ve demir düzeyleri bakımından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta böbrek dokusunda bakır düzeyi bakımından kontrole göre istatistiksel önem bulunamadı ($p>0.05$). Hasta grubunun böbrek dokusunda çinko ($p<0.01$), demir ($p<0.01$) ve nikel ($p>0.05$) konsantrasyonları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulundu. Sonuç olarak, florozisin kas ve böbrekteki mineral madde metabolizmasını önemli derecede etkilediği, hasta grubunda raslanan yüksek mineral düzeylerinin, flor toksikasyonu kaynaklı birikim ve atılım dengesinin bozulmasından kaynaklandığı ve söz konusu elementlerin katıldığı enzimatik ve metabolik faaliyetleri de kapsayan daha ileri çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: Florozis, Koyun, İz element.

SUMMARY

Çetin Sedat, Determination of the amount of tissue trace element in sheep with fluorosis, Yüzüncü Yıl University, Health Science Institute, Department of Biochemistry, MSci. Thesis, Van 2013. In this study, it was aimed to investigate the trace-element concentrations in muscle and kidney tissue of sheep, diagnosed with fluorosis and which were grown in the area where endemic fluorosis is commonly seen. To this end, 3-4 aged 15 sheep from the villages of Doğubayazıt district in Ağrı which were diagnosed with fluorosis and sent to slaughter, were used as fluorosis patient group; 3-4 aged 10 sheep which didn't show any fluorosis sign were used as control group. Kidney tissue samples were taken from the animals which were diagnosed as fluorosis patient clinically and sent to slaughter. These tissue samples were analyzed on Atomic Absorption Spectrophotometer (Perkin Elmer AAnalyst 800). Muscle-copper levels in fluorosis patients were found high as compare to the control group. This result was statistically significant ($p<0.05$). According to the result of muscle-zinc levels investigation, the zinc levels in control group was significantly higher than fluorosis patient group ($p<0.01$). There was no statistically difference between control group and patient group in terms of muscle-nickel and iron levels ($p<0.05$). There was no statistically remarkable result which was found in patient kidney tissue in terms of the level of copper. The concentrations of Zinc ($p<0.01$), Iron ($p<0.01$) and Nickel ($p<0.05$) was found statistically high in kidney tissue of patient group as compare with control group. As a result; fluorosis significantly effects the mineral metabolism in muscle and kidney, high levels of mineral in patient group were due to the deterioration of the balance of accumulation and excretion which was taken root from fluoride intoxication and further investigations should be done which will cover the enzymatic and metabolic activities of these elements.

Key words: Fluorosis, Sheep, Trace element.

KAYNAKLAR

- Ağaoğlu S, Alişarlı M, Alemdar S (2007). Van bölgesi su kaynaklarında flor düzeylerinin belirlenmesi. *YYÜ Vet Fak Derg*, 18, 1, 59-65.
- Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T, Duru Ö, Başsatan A (2000). Doğal ve Endüstriyel Florozisli Koyunlarda Böbrek Fonksiyonu ve Serum Protein Elektrofrezisi. *Ankara Ü Vet Fak Derg*, 47, 105-114.
- Akdoğan M, Bilgili A, Karaöz E, Gökçimen A, Eraslan G, Üstüner E (2002). Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler. *Turk J Vet Anim Sci*, 26, 71-77.
- Akyüz S (1997). Dünden Bugüne Flor. İstanbul, 69-70.
- Anonymus (1977). Seminar on problems of high fluoride waters, Cento Scientific Programme, Report No:28. s,18-22, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Turkey.
- Ammerman C B, Arrington L R, Shirley R L, Davis G K (1964). Comparative effects of fluorine from soft phosphate, calcium fluoride and sodium fluoride on steers. *J Anim Sci*, 23, 409-413.
- Ammerhnen CB (1980). Introductory remarks for the symposium on fluoride toxicosis in cattle. *J Anim Sci*, 51, 3, 744-745.
- Ata P (1982). Konservatif Diş Tedavisi. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.Yayınları No:54,144-153.
- Arcasoy A (2002). Çinko ve Çinko Eksikliği. 2. baskı, Talesemi Derneği Yayınları, Ankara.
- Asi T (1996). Tablolarla Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.
- Aoba T, Fejerskov ,O (2002). Dental fluorosis. chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2, 155-170.
- Bardsen A, Klock KS, Bjorvatn K (1999). Dental fluorosis among persons exposed to high and low fluoride drinking water in western Norway. *Community Dent Oral*, 27, 259-267.
- Bayırlı GŞ, Şirin Ş (1985). Restoratif Tedavi. İstanbul Üniv. Diş Hek. Fak. Yayınları No: 3347.
- Baysal, A (2002). Beslenme 9. Baskı, Ankara, 131-132.
- Bayşu N, Çamaş H (1995). Biyokimya ders kitabı, Kafkas Ü. Fen Edebiyat Fak. Yay, No. 1,2. Bölüm, S1.26.

Berg J, Tymoczko J, Stryer L (2002). Biochemistry, 5th Ed., W.H. Freeman and Company.

Bhagavan NV, Caraway WT, Conn RB, Kachmar JF, Pruden EL, Whitley RJ (1986). Textbook of Clinical Chemistry. W.B., Saunders Company, 619-696.

Bildik A (1992). Florosis'li koyunlarda kan serumundaki iyot değerleri ile bazı spesifik karaciğer enzimleri aktivitelerinin araştırılması, Yüzüncü Yıl Ü, Fen Bilimleri Enst, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi.

Brouwer ID, Backerdirks O, Debruin A, Hautvast J GAJ (1988). Unsuitability of World Healty Organisation Guidelines for flüoride concentrations in drinking water in Senegal, *Lancet*, 30, 223-225.

Brudevold F, Bakhos Y, Gron P (1973). Fluoride in human saliva after ingestion of aluminium chloride and sodium fluoride or sodium monofluorophosphate. *Archs. Oral Biol.*18,699-706.

Blood DC, Radostitis O M, Henderson JA (1983). Fluorine Poisoning. Veterinary Medicine , Sixth Edition, London.

Bozkurt FY, Gürsel M, Erdemir E, Fentoğlu Ö, Kıran M, Güngör İ (2000). Florozisin periodontal duruma etkilerinin klinik olarak incelenmesi. *Ankara Ü Diş Hek Fak Derg*, 27, 2, 215-225.

Cangul H, Broday L, Salnikow K, Sutherland J, Peng W, Zhang Q, Poltaratsky V, Yee H, Zoruddo MA, Costa M (2002). Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicol Lett*, 127,69-75.

Cavallo F, Gerber M, Marubini E (1991). Zinc and copper in breast cancer, a joint study in nothern Italy and Southern France. *Cancer*, 67, 738- 745.

Chen P, Yun Z, Lı T, H Gao, J Hao, Y Qin (2002). Relations Between Endemic Fluorosis and Chemical Elements in Environment, *Chinese J Public Health*, 18, 433-434.

Chernoff R (2000). Trace Element Requiements in the Elderly Chepter 1. in: Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals Ed. Bogden J.D. Klevay L.M. Humana Press, Totowa, New Jersey, 186-189.

Çelikler D (2003). Deneysel Kronik Florozis Oluşturulmuş Tuj Koyunlarında Serum Ca, Mg, Zn, Fe ve Cu Değerlerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Dequeker J, Declerck K (1993). Fluor in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years clinical research. *Schweiz Med Wochenschr*, 123,47, 2228-2234.

Doğan M. Sağlıklı Yaşamın Kimyası. *Popüler Bilim Derg*, 2002, 32-34.

Dow J, Lindsay G, Morrison J (1996). Biochemistry. Wesley Publishers Ltd., England.

Dökmeci I (1985). Farmakoloji Kitabı, Edirne Ü., Farmakoloji Anabilim Dalı, Arkadaş Tıp Yayınları, Beta Basım Yayım A.Ş.

Elbek Ç, Sabah E (2000). İnsanda flor metabolizması. *Ankara Ü Diş Hek Fak Derg*, 27, 3, 445-452.

Ergün A (1983). Zinc metabolism and deficiency in domestic animals. *Ankara Ü Vet Fak Derg*, 30, 2, 308-316.

Ergun H, Rüssel HA, Bayşu N, Dündar Y (1987). Studies on the fluoride contents in water and soil urine, bone, and teeth of sheep on Dtsch. *Tierörztl Wschr*, 94, 416-420.

Ersoy E, Bayşu N (1986). Biyokimya. Ankara Ü Vet Fak Yayınları, Ankara.

Fidancı UR, Salmanoğlu B, Maraşlı Ş, Maraşlı N (1998). İç Anadolu Bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerindeki etkileri. *Tr J Vet and Anim Sic*, 22, 537-544.

Fidancı UR (2009). IV. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi.

Filmer JF, Underwood EJ (1937). Enzootik Marasmus. Further data concerning the potency of cobalt as a curative and prophylactic agent. *Australian Vet J* 13, 12, 57-64.

Fisher RL, Medcalf TW, Henderson MC (1989). Endemic fluorosis with spinal cord compression. *Arch Intern Med*, 149, 697-700.

Fraser CM, Bergeron JA, Mays A, Aiello SE (1991). The Merc Veterinary Manual A Handbook of Diagnosis, Therapy, and Disease Prevention and Control for the Veterinarian. Published by MERC&Co, USA.

Frieden E (1974). The Biochemical Evolution of the Iron and Copper Proteins. Trace Element Metabolism in Animals-2. University Park Press, USA.

Fridovich I (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem*, 64, 97-112.

Fort DJ, Stover EL, Bantle J A, Finch RA, Linder Gdumont JN, King MK, Phase III Interlaboratory Study of FETAX, Part 2 (1998). Interlaboratory Validation of an Exogenous Metabolic Activation System for Frog Embryo Teratogenesis Assay-Xenopus (FETAX). *Drug Chem Toxicol*, 21, 1, 1-14.

Foulkes RG (1999). The XXII and conference of the ISFR an appreciation. *Fluoride*, 3281, 2-6.

Goodman LS, Gilman A (1980). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Edition. Macmillan Publishing Co INC P, 15.

Gültekin F, Delibaş N, Akdoğan M, Altuntaş İ, Karakoyun İ, Şavik E (2004). Kronik florozisin birinci ve ikinci kuşak Ratların akciğer dokularında lipid peroksidasyonuna etkisi. 18. Ulusal Biyokimya Kongresi Özetleri P 039.

Günel M (2006). Glioblastoma multiforme ve benign meningeom olgularında tümör dokusunda ölçülen kurşun ve nikel düzeylerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Bakırköy ruh sağlığı ve sinir hastalıkları eğitim araştırma hastanesi II. Nöroşirürji kliniği, Uzmanlık Tezi.

Helfetz SB, Horowitz HS (1984) The amounts of fluoride in current fluoride therapies: Safety considerations for children. *J Dent Child*, 257-269.

Hillman D, Bolenbough DL, Convey EM (1979). Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 62, 416-423.

Hoogstraten B, Leone NC, Shupe JL, Greenwood DA, Lieberman J (1965). Effect of fluorides on hematopoietic system, liver and thyroid gland in cattle. *JAVMA*, 192, 1, 112-118.

Hueper WC (1952). Texas Repts. *Biol And Med*, 10, 167.

Jones WG (1977). Fluorosis in dairy cattle. *Vet Res*, 100, 84-89.

Jones WG (1972). Fluorosis in Dairy Herd. *Vet Res*, 90, 503-507.

Kai-tai Liu, Gua-Quan Wang, Li-Ying Ma, Ping Jang, Bi-Yu Xiao, Chen Zhang Urumqi, Xinjiang (1999). Adverse effects of combined arsenic and fluoride on liver and kidney in rats. *Fluoride*, 32, 4, 243-247.

Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik A M (2000). Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım, 2. Baskı, Yayın no 153, Ankara.

Kanwar KC, Singh M (1981). Zinc, copper and manganese levels in various tissues following fluoride administration. *Experientia*, 37,12, 1328-1329.

Karaöz E, Gülle K, Mumcu EF, Gökçimen A, Öncü M (2003). Deneysel kronik florozis oluşturulmuş 2. kuşak sıçan böbrek ve karaciğer dokularında yapısal değişiklikler. *Türk Klin Tıp Bilim*, 23, 129-134.

Karagül H, Fidancı UR, Altuntaş A, Sel T (2000). Klinik Biyokimya. Medisan Yayın Seri No: 45, Ankara.

Kashani H, Birkhed D, Petersson LG (1998). Fluoride concentration in the approximal area after fluoride-containing products. *Eur J Oral Sci*, 106, 564-570.

Kaya S, Akar F (1998). Metaller, diğler inorganik ve radyoetkin maddeler, Bölüm 2, 'Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Editörler, Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.

Kesseb M, Hamliri A (1986). Experimental fluorosis in sheep: alleviating effects of aluminium. *Vet Hum Toxicol*, 28, 4, 300-304.

Kessabi M, Hamlin A, Braun JP (1988). Experimental fluorosis in sheep: Fluoride kinetics and alleviating effects of aluminium sulphate. *Fluoride*, 21, 4, 193-200.

Krasowska A, Włostowski T (1992). The effect of high fluoride intake on tissue trace elements and histology of testicular tubules in the rat. *Comp Biochem Physiol C*, 103,1, 31-34.

Krook L, Maylin GA, Lillie J.H,Wallace RS.(1983). Dental fluorosis in cattle.Cornel Vet. Kleerekoper M (1996). Fluoride and the skeleton. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 33,2, 139-61, 73,340-362.

Koch HJ, Smith ER, Shimp NF, Connor J (1956). Analysis of trace elements in human tissues. I. Normal tissues. *Cancer*, 9, 3, 499-511.

Konstantin S, Kazimiers KS (2005). Ascorbate depletion: A critical step in nickel carcinogenesis? *Environ Health Persp*. 113, 5, 577-584.

Küçükeşmen Ç, Sönmez H (2008). Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 15, 3, 43-53.

Liu YQ (1993). Promotive action of sodium fluoride on precancerous lesions of hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine (DEN) in rats-stereologic study of enzyme histochemistry. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 22, 299- 301.

Li Y, Dupinace AJ, Stookey GK (1988). Genotoxic effects of fluoride, A controversial issue. *Mutat Res*, 195, 127-136.

Lhi-Lhong G, Long-Jie Peishi,Sony P (1988). Synergistic action of iodine deficiency and fluorine-intoxication on rat tyroid. *Chinese Med J*, 101, 9, 679-684.

Maraşlı N (1992). Normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerinin araştırılması, *Ankara Ü Vet Fak Derg*, 39, 1-2, 207-214.

Maraşlı Ş, Maraşlı N, Yenigün A (1995). Enzootik florozisli koyunlarda rastlanan hipokupremi tablosuna ilişkin ilk rapor. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 1-2, 79-81.

Marttila RJ, Lorentz H, Rinne UK (1988). Oxygen toxicity protecting enzymes in Parkinson'a disease: increase of superoxide dismutase activity-like activity in the substantia nigra and basal nucleus. *J Neurol Sci*, 86, 321-331.

- Maylin GA, Eckerlin RH, Krook L (1987). Fluoride intoxication in dairy calves. *Cornell Vet*, 77, 84-98.
- McDowel LR (1985). Calcium, phosphorus and fluorine in nutrition of grazing ruminants in warm climates. Academic Press, pp 205-212.
- Meral I, Demir H, Gündüz H, Mert N, Doğan I (2004). Serum copper, zinc, manganese, and magnesium status of subjects with chronic fluorosis. *Fluoride*, 37 2, 102-106.
- Milheud GE, Borba MA, Krishnaswamy S (1987). Effect of fluoride ingestion on dental fluorosis in sheep. *Am J Vet Res*, 48, 5, 873-879.
- Mittal RL, Sidhu SS, Khokhar SS (1987). Role of copper in skeletal changes in fluorosis an experimental study in rabbits. *Fluoride*, 20,3, 104-108.
- Mohiuddin SM, Reddy M V (1988) . Histopathological changes in the visceral organs of sheep in fluoride toxicity. *Ind J Anim Sci*, 58, 699-702.
- Mousny M, Omelon S, Wise L, Everett ET, Dumitriu M, Holmyard DP, Banse X, Devogelaer JP, Grynepas MD (2008). Fluoride effects on bone formation and mineralization are influenced by genetics. *Bone*, 43, 6, 1067-1074.
- Murray JJ (1986). Appropriate use of Fluorides for Human Health. Geneva, WHO.
- Narayanaswamy M, Piler MB (2010). Effect of maternal exposure of fluoride on biometals and oxidative stress parameters in developing CNS of rat. *Biol Trace Elem Res*, 133, 1, 71-82.
- Nelson DR, Wolff WA, Blodgett DJ, Leucke B, Ely RW, Zachary JF (1987). Zinc deficiency in sheep and goats. Three field cases. *JAVMA*, 184, 12, 1480-1485.
- Nopakun J, Messer HH, Voller V (1989). Fluoride absorption from the gastrointestinal tract of rats. *J Nutr*, 119, 10, 1411-1417.
- Oktay C (1977). Effect of high fluoride containing drinking water on skeleton and dental age in seminar on problems of high fluoride waters. 6-10 September. Erzurum.
- Oruç N (1977). A preliminary study on the effect of water borne fluoride on the fluoride content of soils and plants. Seminar on problems of high fluoride waters. Cento Scientific Programme. Atatürk Üniversitesi Erzurum-Turkey.
- Özdemir İ (1981). Genel Anorganik ve Teknik Kimya. Tüdev Yayınları, 643-647.
- Patra R C, Dwivedi SK, Bhardwaj B, Swarup D (1999). Industrial fluorosis in cattle and buffalo around Udaipur, India. *Sci Tot Env*, 253, 145-150.

Perry HM, Peery EF (1959). Normal concentrations of some trace metals in human urine: changes produced by ethylenediaminetetraacetate. *J Clin Invest.* 38, 8, 1452-1463.

Phipps K (1995). Fluoride and bone health. *J Public Health Dent*, 55, 1, 53-56.

Prohaska JR (1987). Functions of trace elements in brain metabolism. *Physiol*, 67, 858- 901.

Reggabi M, Khelfat K, Aoul MT, Azzouz M, Hamrour S, Alamir B, Naceur J, Iklef F, Ghouini A, Poey J,Denine R, Merad R, Drif R, Elsair J (1984). Renal functions in residents of endemic fluorosis area in southern Algeria. *Fluoride*, 17, 35-41.

Reid JR (1977). The effects of fluorides on human health. In Seminar on “problems of high fluoride waters.” 6-10 Sept Erzurum.

Saggu H, Cooksey J, Dexter D, Wells FR, Lees A, Jenner P, Marsden CD (1989). A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. *J Neurochem*, 53, 692-697.

Samsar E (1972). Isparta bölgesindeki okul çocuklarında DMF indeksinin tayini. *Diş Hek Derg*, 3, 195-198.

Sberman AR (2000). Immune Dysfunction in Iron, Copper, and Zinc Deficiencies. Chepter 1. in, *Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals* Ed. Bogden J.D. Klevay L.M. Humana Press, Totowa, New Jersey, 320-321.

Samur G (2006). *Vitaminler, Mineraller ve Sağlığımız*. Sinem Matbaacılık, Ankara.

Sel T, Ergun H (1992). Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum spesifik karaciğer enzimleri (Glutamat okzalasetat transaminaz, glutamat piruvat transaminaz, laktat dehidrojenaz) ve alkalen fosfotaz düzeylerinin araştırılması. *Ankara Ü Vet Fak Derg*, 39, 1-2, 30-40.

Shao QL, Xiao KQ, Wong YN (2000). Influence of experimental fluorosis on fatty acid-composition of fosfolipid in rat liver and kidney. *Chinese J Epid*, 19, 1, 22-25.

Shashi P (1989). Fluoride toxicity and muscular manifestations: Histopathological effect in rabbits. *Fluoride*, 22, 2, 72-77.

Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ (1998). Iron homeostasis and the assesment of iron status. *Ann Clin Biochem*, 35, 693-708.

Shupe JL, Olson A.E (1971). Clinical aspects of fluorosis in horses. *JAVMA- J Am Vet Med A*, 158, 2, 167-174.

Shupe JL (1980). Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle. *J Anim Sci*, 51, 3, 746-758.

Singh M, Kanwar KC (1981). Copper and iron in tissue following experimental fluorosis. *Fluoride*,14, 107-12.

Singh JP, Thapar SP, Shashi (1985). Effect of fluoride on total lipid, cholesterol and triglyceride levels in liver of albino rabbits. *Fluoride*, 18 ,3, 146-148.

Smith GE (1986). The action of fluoride in teeth and bone. *Med Hypotheses*, 19, 2, 139-154.

Spencer HC (1977). Experience with fluorosis in cattle. *JAVMA*, 170, 1, 36-39.

Sturniolo GC, Mestriner C and Renata D (2000). Trace Element and Mineral Nutrition in Gastrointestinal Disease. Chapter 1. in: Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals Ed. Bogden J.D. Klevay L.M. Humana Press, Totowa, New Jersey, 289-294.

Şanlı Y (1986). Veteriner Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara.

Şanlı Y, Kaya S (1995). Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi 1995, bölüm, 2, 80-85.

Şendil Ç, Bayşu N. (1973). İnsan ve Hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt İlçesi Köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunu Van İli Muradiye İlçesi Köylerinde de saptamamızla ilgili ilk tebliğ. *Ankara Ü Vet Fak Derg*, 20, 4, 474-485.

Tanyeri K (1976). Doğu Anadolu bölgesindeki endemik fluorosis. XIV. Türk Pediatri Kongresi Tebliğler Kitabı, Sermet Matbaası, İstanbul, 413-424.

Tiway SN, Singh CDN, Jhe GJ, Sinha BK (1978). Some observations on the pathology of experimental fluorine poisoning in sheep. *Ind J Anim Health*, 17, 2, 141-143.

Tox Probe (1993). Nickel and its compounds. Ten Carcinogens in Toronto, B, 27-35.

Underwood EJ (1977). Fluorine, In 'Trace Elements in Human and Animal Nutrition'. 2nd Ed. Academic Press, New York.

Underwood EJ, Suttle, NF (1999). Zinc. The mineral nutrition of livestock. Ed; Underwood, E.J. and Suttle, NF pp, 478-490.

Uslu B (1982). Endemik fluorosis, *Ege Ü Tıp Fak Derg*, 21, 1019-1028.

Usuda K, Kono K, Dote T, Nishiura K, Miyata K, Nishiura H, Shimara M, Sugimoto K (1998). Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephrotoxicity. *Arch Toxicol*, 72, 104-9.

Usuda K, Kono K, Dote T, Nishiura K, Tagawa T (1999). Usefulness of the assessment of urinary enzyme leakage in monitoring acute fluoride nephrotoxicity. *Arch Toxicol*, 73, 346-51.

Ülger H, Coskun, A (2003). Çinko; temel fonksiyonları ve metabolizması. *Düzce Tıp Fak Derg*, 5, 2, 38-44.

Üsdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroğlu S (1991). Biyokimya Su ve Elementler. Erciyes Üniversitesi Yayınları No: 16, Kayseri.

Vallee BL, Falchuk KH (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol*, 73, 79-118.

Vani, ML, Reddy, K.P. (2000). Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. *Fluoride*, 33, 1, 17-26.

Waldbott G L (1963). Fluoride in food. *Am J Clin Nutr*, 12, 455-461.

WHO (World Health Organization) (1984). Fluorine and Fluorides. IPCS International programme on chemical safety, environmental health criteria 36, Geneva.

Yaari AM (1982). Effect of fluoride on phosphatidylserine mediated calcium transport. *Biochim Biophys Acta*, 686, 1-6.

X Tao, ZR Xu, And YZ Wang (2005). Effect of Excessive Dietary Fluoride on Nutrient Digestibility and Retention of Iron, Copper, Zinc, and Manganese in Growing Pigs, *Biol Trace Elem Res*, 107, 141-149.

.

ÖZGEÇMİŞ

Sedat ÇETİN, 1981 yılında Ankara'da dünyaya geldi. İlk, orta ve lise eğitimini Ankara'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2007 yılında mezun oldu. 2008 yılında askerlik eğitimini Gemlik Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığında Asteğmen olarak tamamladı. 2009 yılında Iğdır İl Tarım Müdürlüğünde göreve başladı. 2011 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında açılan Araştırma Görevlisi kadrosunda göreve başladı. Halen aynı kurumda görev yapmaktadır. Evli bir çocuk babasıdır.