

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**İLİMLİ YÜKSEK ORANDA FLOR İÇEREN İÇME**  
**SULARINI KULLANAN İNSANLARDA OKSİDAN**  
**ANTIOKSİDAN DENGE VE HEMOGRAM**  
**PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ali HORZUM**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Adnan KIRMİT**

**ŞANLIURFA**  
**2019**

**T.C.**

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**İLİMLİ YÜKSEK ORANDA FLOR İÇEREN İÇME  
SULARINI KULLANAN İNSANLARDA OKSİDAN  
ANTIOKSİDAN DENGE VE HEMOGRAM  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ali HORZUM**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Adnan KİRMİT**

Bu tez, HÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 15045 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2019**

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ali HORZUM' un hazırladığı "İlimli Yüksek Oranda Flor İçeren İçme Sularını Kullanan İnsanlarda Oksidan-Antioksidan Denge ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması 30/09/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

**Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÜYE

**Doç. Dr. Gülten TOPRAK**  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

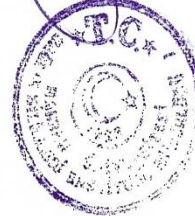


ÜYE

**Dr. Öğr. Üyesi Adnan KIRMİT**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 05/11/2019 tarih ve 2019/21 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ  
Enstitü Müdürü



## TEŞEKKÜR

Bu çalışma sırasında yoğun çalışmalarına rağmen hiçbir desteğini esirgemeyen danışman hocamsayın Dr. Öğr. Üyesi Adnan KİRMİT'e, Anabilim dalımızda bulunan ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, istatistiksel verilerin çalışılması ve değerlendirilmesinde her türlü katkıyı sağlayan değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Hâkim ÇELİK'e, Harran Üniversitesi Çevre mühendisliği bölümünde görev yapan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam Prof. Dr. M. İrfan YEŞİLNACAR'a teşekkürü borç bilirim. Numune almamda bana yardımcı olan Hemşire arkadaşlarım sayın Mahmut APAYDIN, Ahmet DAVUTOĞLU ve Mehmet AYTİŞ'e, Laboratuvar çalışmalarımda bana her türlü katkıyı veren ve yardımını esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarından Özgür YÜKSEKDAĞ ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim. Tez çalışmamda bana geniş hoşgörü ve toleranslarıyla bilgi ve becerilerini benimle paylaşan çok değerli arkadaşım Gülşah ÇELİK KORHAN ve değerli eşi Hamdullah KORHAN'a teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans çalışmalarına başladığım ve bitirdiğim süre içerisinde benden hiçbir maddi ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Kübra HORZUM ve çocuklarım Azra ve Hiranur HORZUM'a saygı, sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım.

**Ali HORZUM**

**2019**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİN	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİ	vii
ÖZET	ix
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Flor Elementi	3
2.2. Flor Elementine Maruziyet ve Florozis	5
2.2.1. Akut Florozis	6
2.2.2. Kronik florozis	7
2.3. Florun Farklı Dokulara Etkileri	7
2.3.1. Florun kemik dokusuna etkisi	7
2.3.2. Florun dişlere etkisi	8
2.3.3. Florun diğer dokulara etkisi	9
2.4. Ağız yoluyla alınan FlorunSağlık Üzerine Olan Etkileri	9
2.4.1. Endokrin Etkileri	10
2.4.2. Gastrointestinal Sistem Etkileri	10
2.4.3. Hematolojik Etkileri	11
2.4.4. Dental Florozis	11
2.4.5. Kas-İskelet Sistemine olan Etkileri	11
2.4.6. Renal Etkileri	11
2.4.7. Respiratuvar Etkileri	12
2.4.8. İmmünolojik ve Lenforetiküler Etkileri	12
2.4.9. Nörolojik Etkileri	12
2.4.10. Reprodüktif Etkileri	12
2.5. Kan Hücreleri	13
2.5.1. Eritrositler (Kırmızı Kan Hücreleri)	13
2.5.2. Hemoglobin	13
2.5.3. Hematokrit	14
2.5.4. Lökositler (Beyaz Hücreler)	15
2.5.5. Lenfositler	15
2.5.6. Monositler	15
2.5.7. Granülositler	15
2.5.8. Nötrofiller	15
2.5.9. Eosinofiller	15
2.5.10. Bazofiller	16
2.5.11. Trombositler	16
2.5.12. MPV (Mean Platelet Volume)	16
2.5.13. PDW (Platelet Distrubition Width)	17
2.5.14. PCT (Plateletcrit)	17
2.6. Serbest Radikaller	17
2.6.1. Reaktif Oksijen Türleri	20
2.6.2. Süperoksit Radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	21

2.6.3. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	21
2.6.4. Hidroksil Radikali	22
2.6.5. Singlet Oksijen	22
2.6.6. Nitrik Oksit	23
2.7. Serbest Radikallerin Etki Ettiği Yapılar	23
2.7.1. Nükleik Asitler ve DNA gibi yapılara olan Etkisi	23
2.7.2. Proteinlere Etkisi	24
2.7.3. Karbonhidratlara Etkisi	24
2.7.4. Lipitlere Etkisi	24
2.8. Antioksidan Savunma Sistemleri	25
2.8. Enzimatik Antioksidanlar	28
2.8.1. Redükte Glutasyon (GSH)	28
2.8.2. Glutasyon Peroksidaz Enzimi	28
2.8.3. Glutasyon Redüktaz Enzimi (GSH-Rd)	29
2.8.4. Glutasyon-S-Transferaz Enzimi	30
2.8.5. Süperoksit Dismutaz Enzimi	30
2.8.6. Katalaz Enzimi	31
2.8.7. Tiyoredoksin Sistem	31
2.9. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	32
2.9.1. Ubikinon	32
2.9.2. Askorbik Asit ( C Vitamini)	32
2.9.3. Karotenler (A Vitamini)	32
2.9.4. Tokoferoller	32
2.9.5. Flavonoidler	32
2.9.6. Selenyum	33
2.9.7. Transferrin ve Laktoferrin	33
2.9.8. Ürik Asit	33
2.9.9. Bilirubin	33
2.9.10. Haptoglobinler (Hp)	33
2.9.11. Seruloplazminler (Cp)	33
2.10. Oksidatif Stres	34
<b>3.3. MATERYAL ve METOD</b>	<b>35</b>
3.1 Materyal	35
3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	35
3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması	35
3.1.3. Kullanılan Araç ve Gereçler	36
3.2. Metod	36
3.2.1. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi	36
3.2.2. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	36
3.2.3. Toplam Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	37
3.2.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	37
3.3. Yapılan İstatistiksel Analizler	37
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>57</b>
EK-1: Etik Kurul Onayı	57
EK-2: İntihal Raporu	58

EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu ve Beyan Belgesi  
EK-4: Tez Veri Giriş Formu

59  
60



## TABLolar DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Tablo 2.1.</b> Oksijen Türevi Bileşikler.	18
<b>Tablo 2.2.</b> O <sub>2</sub> 'nin indirgenmesi reaksiyonları	21
<b>Tablo 2.3.</b> Lipofilik ve Hidrofilik fazda olan bazı antioksidanlar	26
<b>Tablo 2.4.</b> Radikal olan ve radikal olmayan (ROS)'lar	34
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve Maruziyet gruplarında hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.	38
<b>Tablo 4.2.</b> Grupların TAS, TOS, OSİ düzeyleri#	39
<b>Tablo 4.3.</b> (OSİ) ile Hemogram Parametreleri arasındaki korelasyon Tablosu#	40





## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>SAYFA NO</b>
Şekil 2.1. Türkiye'nin endemik florozis alanları (21)	5
Şekil 2.2. Dişin yapısı	8
Şekil 2.3. Serbest radikallerin sebep olduğu hücre hasarı	20
Şekil 2.4. Hücrede gerçekleşen Serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarı	25
Şekil 2.5. İnsan doku hücrelerinde gerçekleşen antioksidan enzimler ve buna bağlı izlenecek yollar (112).	27
Şekil 2.6. Redükte Glutasyon'un yapısı	28
Şekil 2.7. Glutasyonun redoks döngüsü	29
Şekil 4.1. Kontrol ve Maruziyet gruplarının Oksidatif stres indeksi grafikleri	39

## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİ

<b>F</b>	: Flor
<b>Al</b>	: Alüminyum
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Fe</b>	: Demir
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>Cl</b>	: Klor
<b>Br</b>	: Brom
<b>I</b>	: İyot
<b>sn</b>	: Saniye
<b>NO</b>	: Nitrit Oksit
<b>O</b>	: Oksijen
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Mn</b>	: Mangan
<b>Mo</b>	: Molibden
<b>Zn</b>	: Çinko
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>ROOH</b>	: Hidroperoksit
<b>Rpm</b>	: Revolutions per minute
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mgHb</b>	: Miligram Hemoglobin
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>EDTA</b>	: EtilenDiaminTetraAsetikasit

<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>NADP</b>	: NikotinAmidDinükleotidFosfat
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>ppm</b>	: Parts per million
<b>SD</b>	: Ortalamanın standart hatası
<b>CAT</b>	: Katalaz Enzimi
<b>CA</b>	: Karbonik Anhidraz Enzimi
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>GST</b>	: Glutasyon s-transferaz
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrat
<b>HSO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Bisülfid
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Bikarbonat
<b>N<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrür
<b>SCN<sup>-</sup></b>	: Tiyosiyanat
<b>CNO<sup>-</sup></b>	: Siyanat
<b>HS<sup>-</sup></b>	: Hidrojen sülfür
<b>CN<sup>-</sup></b>	: Siyanür
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>TAS</b>	:Total Antioksidan Seviye
<b>TOS</b>	:Total Oksidan Seviye
<b>OSİ</b>	:Oksidatif Stres İndeksi

## ÖZET

### ILIMLI YÜKSEK ORANDA FLORİT İÇEREN İÇME SULARINI KULLANAN İNSANLARDA OKSİDAN ANTİOKSİDAN DENGE VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ali HORZUM

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

**Giriş/Amaç:** Florid, diş ve kemik gelişimi için gerekli olan, ancak aşırı miktarda alındığında toksik etkileri olan bir elementtir. Florid ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen toksik etkilerinin mekanizması halen belirsizdir. Yüksek konsantrasyonlarda oksidatif stresi artırdığı yönünde sonuçlar alınmakla birlikte hafif yüksek konsantrasyonda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmamızda, ılımlı yüksek konsantrasyonlarda florid içeren içme sularını kullanan 7-12 yaş grubundaki çocuklarda total oksidan seviye (TOS): total antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) parametrelerini ölçmeyi ve bunları hemogram parametreleriyle karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Maruziyet grubu, 1.2-2 mg/L konsantrasyonunda florür içeren içme suyu kullanan 7-12 yaş aralığında 44 denekten; kontrol grubu da 0.7-1.2 mg/L konsantrasyonunda florid içeren içme suyu kullanan, maruziyet grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer 44 denekten oluşuyordu.

**Bulgular:** Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla maruziyet grubunda WBC, NEU, LYM, RBC, HCT, HGB, PCT ve PLT parametrelerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca maruziyet grubunda oksidatif stres parametrelerini [TOS ( $7.11 \pm 2.29$ ): TAS ( $1.29 \pm 0.21$ ) ve OSİ ( $1.10 \pm 0.36$ )] kontrol grubuna kıyasla [TOS ( $9.71 \pm 2.38$ ): TAS ( $1.38 \pm 0.31$ ) ve OSİ ( $1.46 \pm 0.45$ )] daha düşük bulduk. Bu fark TOS ( $p < 0.001$ ) ve OSİ ( $p < 0.001$ ) için istatistiksel olarak anlamlı iken TAS için anlamlı değildi ( $p = 0.128$ ).

**Sonuç:** Flora ılımlı yüksek düzeyde maruziyet oksidatif stresi artırıcı bir durum ise de hafif yüksek düzeylerde oksidatif stresi artırdığı tartışmalıdır. Hatta azaltması bile mümkündür. Bu konuda daha yüksek sayıda denekle çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Florür, içme suyu, TAS, TOS, OSİ.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE AND HEMOGRAM PARAMETERS IN HUMANS USING DRINKING WATER CONTAINING MODERATE HIGH FLUORIDE

Ali HORZUM

Department of Nursing, Master Thesis

**Introduction/Aim:** Fluoride is an element necessary for the development of teeth and bone, but has toxic effects when taken in excessive amounts. Despite numerous studies of fluoride, the mechanism of toxic effects is still unclear. There are controversial results at mildly high concentrations of fluoride, while there are reports indicating increased oxidative stress associated with high fluoride concentrations. In this study, we aimed to measure total oxidant status (TOS): total antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI) levels in 7-12 year-old children with daily consumption of drinking water containing mildly high concentrations of fluoride.

**Materials and Methods:** The patient group was consisted of 44 subjects, aged 7-12 years who intake drinking water containing fluoride at a concentration of 1.2-2 mg/L, while the control group, was consisted of age and sex-matched 44 participants who intake drinking water containing fluoride at a concentration of 0.7-1.2 mg/L.

**Results:** In our study, it was found that WBC, NEU, LYM, RBC, HCT, HGB, PCT and PLT parameters were significantly higher in the exposure group compared to the control group. In addition, oxidative stress parameters [TOS ( $7.11 \pm 2.29$ ): TAS ( $1.29 \pm 0.21$ ) and OSI ( $1.10 \pm 0.36$ )] were found lower in the patient group when compared to the control group [TOS ( $9.71 \pm 2.38$ ): TAS ( $1.38 \pm 0.31$ ) and OSI ( $1.46 \pm 0.45$ )]. The difference was statistically significant for TOS ( $p < 0.001$ ) and OSI ( $p < 0.001$ ) but not for TAS ( $p = 0.128$ ).

**Conclusion:** Although the exposure of high levels of fluoride increases the oxidative stress, it is controversial for its mildly high levels. It is even possible that mildly high levels of fluoride may reduce it. There is a need to work with a higher number of subjects in this regard.

**Keywords:** fluoride, drinking water, TAS, TOS, OSI.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Flor halojen bir element olmakla birlikte; bitkilerde, hayvanlarda, toprak ve sularında değişik oranlarda bulunur. İnsanlar günlük olarak optimal değerlerde florlu bileşikleri ağız yoluyla alırlar. Ancak günlük olarak vücuda giren flor miktarı optimal değerlerin üzerinde olursa florozis olarak bilinen tablo ortaya çıkacaktır. Dünyanın değişik yerlerinde yüksek oranda flor içeren yüzey sularını içme suyu olarak kullanan canlılarda, yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak bilinen Florozis hastalığı ortaya çıkmaktadır (1,2).

Proton numarası 9, kütle numarası 19 olan flor, kahverengi sarı renkte olup koku olarak ozon'u anımsatan bir elementtir. Tüm elementlerin en aktifi ve en elektronegatifidir. Flor, tabiatta birçok elementlerle bileşik oluşturarak tuz formunu alırlar. Flor'un başka moleküllerle yaptığı bileşiklere "florid" denilmektedir. Bu yapılar genellikle tuz formundadırlar. Bunlara en iyi örnek olarak, sodyum florid (NaF) ve kalsiyum florid (CaF<sub>2</sub>) gibi solid maddeleri verebiliriz. Flor, genellikle dişlerde ve kemiklerde depolanır(3).

Yer kürede %0.03 oranında flor bulunmaktadır. Mineralce en zengin olanları; kriyolit, mika hornbled, floropatit ve tumarin'dir. Flor yoğunluğuna neden olan yapılar mika mineralleri (sirolit, florit, flor apatit): tuzlar, volkanik kayalar olup termal kaynaklar ve doğal sularında yüksek miktarlarda bulunurlar (4).

Vücuda giren florun en büyük kaynağı florid diye tanımladığımız ve içme sularında bulunan yapılarıdır. Günlük olarak aldığımız flor miktarı Dünya Sağlık rgtnn (WHO) belirlediği düzeyin üzerinde olursa, endemik florozis olarak adlandırılan halk sağlığı problemi ortaya çıkacaktır (5).

Dış yörüngelerinde eşleşmemiş en az bir elektron barındıran yapılara serbest radikal denmektedir. Serbest radikallerin özellikleri, tek ve kararsız olan elektronu iftlemek için diğer bileşiklerle reaksiyona girmeye meyilli olmalarıdır (6).

Serbest radikaller lipit, protein, nükleik asit ve karbohidrat oksidasyonuyla, hücre membran ve organelleri ile DNA'da patolojik etkilere neden olurlar. Bu etkiler sonucunda fonksiyon bozuklukları, hücre ölümü gerçekleşebilmektedir. Ayrıca hücelere mutant özellikler kazandırarak tümör oluşturabilmektedirler (7).

Canlı organizmalarda oksidasyona sebep olabilecek moleküllerin etkisini önleyen veya geciktirebilen maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır. Aşırı derecede reaktif oksijen türleri üretimiyle oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla oksidatif stres meydana gelmekte ve bunun sonucunda ise oksidatif hasar oluşmaktadır (8,9).

Bu çalışma ile ılımlı yüksek düzeyde flor içeren kuyu sularını içme suyu olarak kullanan 7-12 yaş arası çocuklardan aldığımız kan örneklerindeki oksidan ve antioksidan düzeylerini ölçüp bunların hemogram parametreleri ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Flor Elementi

Periyodik cetvelde halojenlerin oluşturduğu 7A grubunun ilk ve en hafif elementi flordur. Bundan dolayı elektronegativitesi en yüksek olan elementtir. Flor elektronegativitesi çok yüksek olduğu için organik ve anorganik maddelerle birçok bileşik oluşturur (10). 26 Haziran 1886 tarihinde flor elementi ilk olarak Henry Moison tarafından Hidrojen Florür (HF) gazının elektroliziyle, serbest flor halinde sarı renkli bir gaz olarak elde edilmiştir. Flor elementinin atom numarası 9, atom ağırlığı 18.99 ve değerliği 1'dir (11).

Florozis sonucunda, iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve endokrin sistemde patolojik birtakım değişimler gözlenir. Ayrıca kalp, böbrek ve karaciğerde de hasar oluşturur (12). Canlı organizmaya giren flor, sindirim sisteminden emildikten sonra proteinlere bağlı olmaksızın kan yoluyla tüm vücuda dağılır. Flor'un biriktiği yerler genellikle böbreklerdir. Ayrıca flor bileşiklerinin vücuttan atılımı idrar, dışkı ve ter yolu ile olur (13).

WHO'nun belirlediği, içme sularında önerilen florür düzeyi 0,50-1,50 mg/L'dir (14). Türk Standartları Enstitüsü ise içme sularında flor düzeyinin en fazla 1,50 mg/L olmasını tavsiye etmektedir (15). Amerikan Halk Sağlığı Kurumu ve Amerikan Çevre Koruma Derneği (EPA) ise florür düzeyinin 0,7-1,2 mg/L olmasını önermektedir. Bununla birlikte 2006 yılında toplanan Amerikan İçme Suyu Florür Komitesi sonuç raporunda, Amerikan Halk Sağlığı Kurumu ve EPA'nın bu şekilde daha dar bir referans kullanmasının risklerini veya yararlarını, florid üzerindeki bilgilerdeki boşluklar nedeniyle değerlendirilemediğini ve bu konuda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ifade etmiştir (16).

Normal oranlarda alınan flor, dişleri çürük oluşumundan korur ve daha sağlam kemik yapısı oluşumunu hızlandırır. Florozis, genellikle dişlerde ve iskelet sisteminde hasar meydana getirir. yapılan pek çok çalışmada diğer organ sistemlerinde de hasarlar oluşturabileceği gösterilmiştir. Diş gelişiminin olduğu Yaşlarda fazla miktarlarda alınan flor, dişlerde dental florozis denilen bozukluklar oluşturur. Bu tablo sonucunda dişin mine tabakasında bazı lezyonlar oluşur. Bu lezyonlar ileri dönemde koyu kahverengi lekelenmelere, çukurlaşmalara yol açar (3).

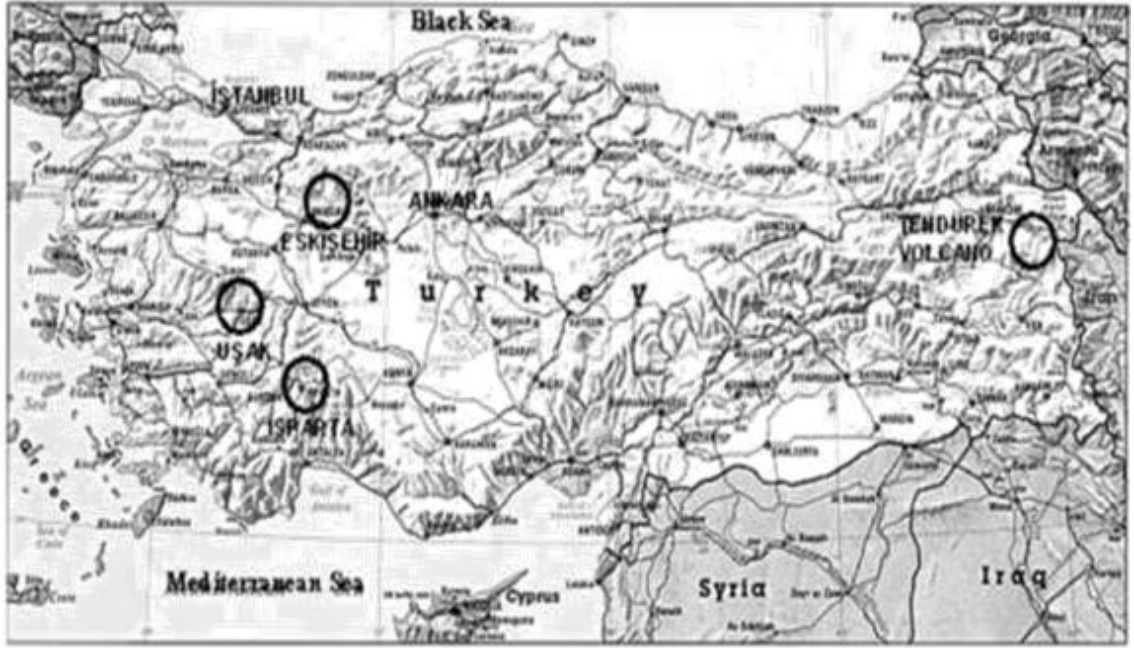


Optimal değerlerin altında alınan flor, diş minesinin gelişimini olumlu etkiler. Bununla birlikte yüksek oranlarda alınan flor diş minesinin gelişimi üzerinde olumsuz etki yapar. Alınan flormiktarına ve dişlerin gelişim dönemlerine göre florozis şiddetide değişir (17). Topraktaki doğal flor miktarı bitki ve hayvanlar için tehlikeli derecede değildir ama bazı kaynaklar tarafından bu seviye kritik ve hatta tehlikeli düzeye çıkarılabilir. Yani su ve hava yoluyla gelen alüminyum fosfat, emaye, cam gibi fabrika artıkları, yüksek flor içeren jeotermal veya endüstriyel kaynaklı sular, endüstriyel bölgelerden gelen yağmur suları topraktaki flor miktarını yükseltebilir (18).

Yapılan bir araştırmada toprakta doğal olarak bulunan flor düzeyi ortalama olarak 100 ppm civarında ölçülmüştür. Volkanik bölgelerdeki fosfatlı kayaların parçalanmasıyla oluşan toprağın flor düzeylerini ölçtüklerinde ise 2000–4000 ppm arasında değişebilen değerler tespit etmişlerdir (19).

Şanlıurfa merkeze bağlı Sarım ve Karataş köylerinde yapılan araştırmalara göre Flor miktarı 1,2-2mg/L olarak ölçülerek, florozise sebep olan vakalar tespit edilmiştir. Sarım ve Karataş köylerinde içme suyu olarak kullanılan kuyu sularında florüre rastlanması Oligosen–Alt Miyosen yaşı killi-kireç taşlarının bünyesinde lokal olarak bulunan flor içeren minerallerin suyla etkileşimi sonucu çözünerek su ortamına florür iyonu salmış olabilir. Söz konusu iki köyde, içme ve kullanma suyu sağlama amaçlı kuyular son 10-15 yıl içinde açılmış olması ve florozis görülen çocukların yaş aralığının 7-12 olması bu teoriyi güçlendirmektedir.

Şanlıurfa içme sularında flor düzeyleri konulu araştırmaya göre flor konsantrasyonu 0,06-0,13 mg/L arasında olduğu tespit edilmiştir. Keza, Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında yayınlanan “Türkiye’nin Su Flor Haritası”na göre Şanlıurfa’da yüksek florür yönünden bir problem oluşturmadığı ifade edilmiştir. Yine, 2009 yılında Şanlıurfa ve ilçelerinde 26 noktada yapılan içme-kullanma suyundaki florür analizlerinde ortalama 0,20 mg/L florür bulunduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla, bölgenin neredeyse tamamında, içme sularında yüksek florür değil aksine florür eksikliği olduğu rapor edilmiştir (20).



**Şekil 2.1.** Türkiye'nin endemik florozis alanları (20)

Anadolu'nun farklı yerlerinde yer altı ve yüzey suyu örneklerinde florür oranı 1,50 – 13,70 mg/L olarak değişmektedir (Şekil 2.1) deki alanlar; yer altı içme sularındaki yüksek oranda flor içeren bölgeler olup bu yerler coğrafik endemik florozis bölgeleri olarak isimlendirilir. Türkiye'de, Isparta ve çevresinin endemik florozis bölgesi olduğu, eskiden beri yapılan tüm çalışmalarda rapor edilmiştir (21,3).

## **2.2. Flor Elementine Maruziyet ve Florozis**

Yüksek miktarda flor alınması sonucu meydana gelen tabloya “Florozis” denir. Florozis'in derecesi bazı faktörlere göre değişir. Bu faktörleri şöyle sıralayabiliriz; alınan flormiktarı, sindirim süresi, zamanla flor alımındaki dalgalanmalar, alınan florun eriyebilirliği, yaş, beslenme, stres ve bireysel farklılıklardan oluşmaktadır (22).

WHO, içme sularında en fazla 1,5 ppm'e kadar florun kullanılmasına izin vermiştir. Belli miktarlarda günlük besinlerle alınan flor kemik ve diş gelişimi için faydalıdır. Florür içeren içme suyunu kullanan şahısların yaşı, florür oranı, florün yüzdesi, maruz kalma süresi ve aldığımız besinlerdeki bileşikler de florozis oluşumunu tetiklemektedir (23).

WHO tarafından yapılan bir açıklamada içme sularındaki flor düzeyi 1,5 ppm üst değer olarak belirlenmiş olup ve bu değer üzerindeki miktarların flor zehirlenmesine sebep olabileceği bildirilmiştir (24).

Ancak sıcak iklimlerde su ihtiyacı ve tüketiminin fazla olacağı sebebiyle daha düşük düzeylerde flor içeren suların tüketimiyle de florozis oluşabileceğini; bu nedenle iklim şartlarına bağlı olarak içme sularındaki en uygun flor düzeyinin sıcak iklimlerde 0,7 mg/L, soğuk iklimlerde ise 1,2 mg/L olarak öngören yazarlar da mevcuttur (25).

İlk defa flor zehirlenmesi 1100 yıllarında İzlanda adasında bulunan koyunlarda görülmüştür. Flor zehirlenmesi ile ilgili en eski bulgular volkanik patlamalarla oluşmuştur. Amerika'da Colorado Springs'de yaşayan insanlarda, 1906'da dişlerde bozukluk ve lekeler görülmüş olup, bu olaya "Mottled Enema" ismi verilmiştir (26).

Amerika tarafından, 1901'de İtalya'da yapılan bir sağlık taramasında bazı bölgelerde bulunan yerleşim birimlerindeki insanların dişlerinde bozukluklar tespit edilmiştir. İnsanlarda görülen bu diş bozuklukları ile flor arasındaki bağlantı ancak 1930'larda ABD'de yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (27).

Ülkemizde florozis olayı ile ilgili yapılan ilk çalışma 1955 yılında Isparta'da Prof. Dr. PertevAta tarafından yapılmıştır. Isparta bölgesinde sularda normalden fazla miktarda flor (4,03 ppm) olduğu tespit edilmiştir. Bu durumla ilgili daha sonra yapılan çalışmalarda Van ili Muradiye ve Çaldıran ilçesi köylerinde yapılan ölçümlerde suda 12,5 ppm miktarda flor olduğu tespit edilmiştir (28). Fazla miktarda alıma bağlı olarak oluşan flor zehirlenmesi, akut ve kronik florozis olarak ikiye ayrılmaktadır (29).

### **2.2.1. Akut Florozis**

Akut florozis olayı bir seferde fazla miktarda flor alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Fazla miktardaki flor'un midede hidroflorik asit oluşturması sonucu gastrointestinal kanalda lokal irritasyon oluşur ve bunun sonucunda bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, yoğun tükürük oluşumu, sık idrara çıkma, hipotermi gözlenebilir. İnsektisit, pestisitler, antihelmentikler, sodyum florid tabletleri ve rodentisitler gibi bazı flor tuzları içeren maddelerin fazlaca alınması, yine akut florozise neden olabilir.

Flor enzimin hibatörü olarak görev yaptığından oksijenli solunum ve hücresele solunum bozulur, bunun sonucunda şok, koma, ve aritmi gelişir ve sonuçta ölüm gerçekleşir (29-31). Akut flor zehirlenmesi; geviş getiren hayvanlarda iştah azalması, kilo kaybı, halsizlik, titreme meydana getirerek ölümle de sonuçlanabilir (32). Antihel mintik amaçlarla % 4-5 seviyelerinde sodyum florür hayvanların yemlerine karıştırılarak verildiğinde metabolizmada enzimlerin aktifliğini durdurarak toksik etki oluşturdukları gözlemlenmiştir. Maksimum düzeyde alınan flor, moleküler düzeydeki etkisiyle lipaz, fosfataz ve kolinesterazenzimlerini baskılayarak metabolik bozukluklar meydana getirerek ölüme sebebiyet verirler (33).

### **2.2.2. Kronik florozis**

Kronik florozis olayı az miktarda florun uzun süre alınması ile oluşan durumdur. Kronik floroziste toksikasyon çok yavaş gerçekleşir Bunun sonucu olarak lezyonların semptomların ortaya çıkışı da uzun zaman alır. İdrar, serum, kemik ve dişte flor miktarı artarken, dişte lekeler, hipoplaziler, aralıklı topallıklar, mental gerilik, inatçı ishal, kıllarda kabalaşma belirginleşmektedir (34).

Hayvanlarda kronik florozis'te en fazla rastlanılan belirtiler; kilo kaybı, iştahsızlıkve bunlara bağlı kaşeksi ve kızgınlıkta gecikme olup, bunun yanında diş minesindeki lekeli lezyonlar ve aşınma, dışa doğru kemik büyümesi (ekzostoz) ve diğer kemik değişiklikleri de kronik florozis belirtileridir (35,36).

Yine hayvanlarda fosforun kaynağı olan yumuşak fosfatların, tüketilerek metabolizmaya karışması da kronik florozis oluşumunda etkilidir. Flordan arındırılmayan fosfat kayaları florozis için kaynak teşkil etmektedir. Niflumik asit gibi yüksek flor içeren nonsteroidal antiinflamatuvar analjeziklerin uzun süre kullanmak florozise yol açarlar (37).

## **2.3. Florun Farklı Dokulara Etkileri**

### **2.3.1. Florun kemik dokusuna etkisi**

Az miktarda florun uzun süreli olarak alınması sonucunda oluşan kronik floroziste  $Ca^{+2}$  ve F iyonlarının kemiklerde aşırı düzeyde biriktiği ileri sürülmektedir (38).

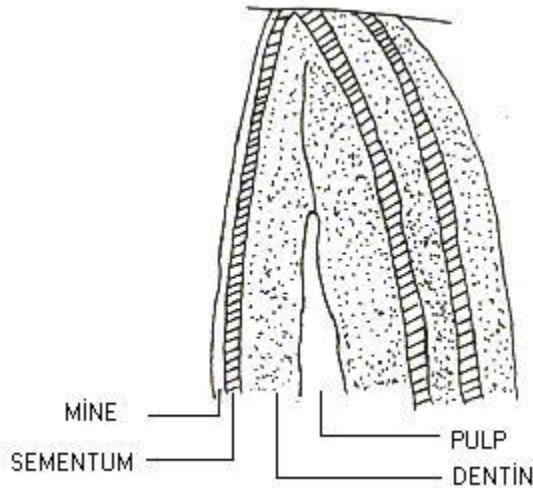
Kemiklerde tebeşir görünümlü lezyonlar oluşabilir. Lezyonlar tek taraflı veya simetrik olarak şekillenir, en çok periostal yüzeyde değişim saptanmıştır. Kronik floroziste kemik deformasyonlarında, osteosklerozis, osteoporozis ve osteomalasi gibi farklı tipler oluşabilir (39).

Plazmada iyon şeklindeki flor, fizyolojik olarak önemli bir role sahiptir. Kemik mineralizasyonunun esasını kalsiyum-hidroksi-apatit oluşturmaktadır. Plazmada flor yoğunluğu arttığında, flor apatit kristalindeki OH- iyonu ile değişerek kalsiyum florapatit oluşturmaktadır (40).

Florozis'te en fazla aktif olan kemikler etkilenir. Çiğneme ve solunumla görevli olan kemiklerde flor daha çok birikir. Kemikte büyüme ve damarlanmanın fazla olduğu bölgelerde biriken flor miktarı diğer bölgelerdeki kemiklere oranla fazladır (41).

### 2.3.2. Florun dişlere etkisi

Hayvanların ve insanların dişlerindeki kalsifikasyonun başladığı büyüme döneminde oluşan lezyonlar, florozisin en tipik belirtisidir. Süt dişlerinde florozis belirtileri çok az görülür. Bunun sebebinin plasentanın koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Florozisin şiddeti her diş grubuna göre değişir. En fazla küçük azılar ondan sonra sırasıyla ikinci büyük azılar üst kesiciler, kaninler, birinci büyük azılar ve az olarak ta alt kesici dişler etkilenir (27,31).



Şekil 2.2. Dişin yapısı (27)

Florozis diş kalsifikasyonu şekillenmeden etki ettiğinden, genç canlılarda daha belirgin lezyonlar görülür. Yaşlılarda kalsifikasyon tamamlandığı için florun etkisi daha azdır. Floroziste dişlerin normal rengi kaybolur, dişlerde sarımsı-kahverengi hatta siyah lekeler gözlenir. Şekil-2.2. degörülen ve diş dayanıklılık veren mine tabakasında yer yer kayıplar ve hipoplaziler oluşurken, süt dişlerinin dökülmesinden sonra alınan aşırı flor dişte gözenekli, lekeli yapının oluşumuna sebep olur. Kalıcı dişlerin hepsinde, süt dişlerinin %50 sinde florozisin belirgin şekli olan lekeler görülmektedir. Flor miktarının fazla olduğu bazı bölgelerde yaşayan insanların dişlerinde oluşan lekelerin içme sularındaki flor ile bağlantısı olduğu ortaya çıkarılmadan önce, bu insanların dişlerinde pek az çürük olduğu göze batmıştır. Amerika, İtalya, Macaristan ve Japonya gibi ülkelerde pek çok istatistiklerde de aynı sonuca varılmıştır (24,42,43).

### **2.3.3. Florun diğer dokulara etkisi**

Canlıların aldığı besin ve sulardaki flor miktarının artışı, diş ve kemiklerde yol açtığı olumsuzlukların yanında başta böbrek, tiroid, akciğer, karaciğer gibi organlarda da değişik şekillerde hasarlara sebep olmaktadır (29,40). Florun vücuttan atılmasında en önemli organ böbreklerdir, böbrekler flordan etkilenmektedir. Ratlarda altı aydan daha fazla sürelerde yüksek dozda (100 ppm) flor verildiğinde, ratların böbreklerinde önemli derecede hasar bıraktıkları gözlemlenmiştir. Florozis sonucu karaciğerde peteşiyel kanamalar ve büyüme izlenmiştir. Florun yumuşak dokularda yıkıcı bir etki göstermesi için aşırı derecede alınması gerekmektedir (44,45).

### **2.4. Ağız yoluyla alınan Florun Sağlık Üzerine Olan Etkileri**

HF ve flor gibi yapılar gaz formunda bulunurlar. bu bileşiklerin vücuda girişlerisadece solunum yolu ile olabilmektedir. Hidroflorik asit'in alınımı çok az olmakla birlikte, çoğu florid tuzlarından oluşmaktadır (46). Sodyum floridin ölümcül etkilerinin olduğu çok uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek dozlarda alınan florün ölümcül etkilerinin belirtileri arasında bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve ishal bildirilmiştir. Bazı olgularda ise kronik konvülziyonlar ve pulmoner ödem gözlenmiştir (47). Görülen vakaların büyük çoğunluğu genellikle yanlışlıkla NAF içeren insektisitleri kullanma sonucunda oluşmuştur. Hodge ve ark. sodyum floridin ölümcül dozunu 5–10 gr (32–64 mg sodyum florid/kg) olarak rapor etmişlerdir (48).

### **2.4.1. Endokrin Etkileri**

Florun endokrin sisteme olan birinci derece etkisi çok az düzeyde olup, tiroid işlevselliğinde azalma, kalsitonin aktivitesinde ve paratiroid aktivitesinde artış, sekonder hiper paratiroidizm ve hasara uğramış glukoz toleransına etkileri görülür. Fakat bu etkiler kişiden kişiye derece ve çeşit olarak farklılık gösterebilir ve bu etkilerin çoğu sub klinik olup sağlık üzerinde belirgin bir etki oluşturmazlar. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek flor düzeyi ile guatr arasında birtakım ilişkiler olabileceğini gösterse de yapılan bazı çalışmalarda ilişki olmadığı yönünde varsayımlar olmuştur (49,50).

Florun, kalsitonin ve paratiroid hormon gibi maddelerin hormon düzeylerine olan etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (51). Florun glukoz metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, endemik florozis bölgesinde yaşayan insanlarda, %40 civarında glukoz metabolizmasında bozukluklar meydana geldiği ve açlık kan glukoz seviyesi ile ilgili ilişkilerin saptandığı gözlemlenmiştir (52). Ayrıca fareler üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek dozlarda verilen flor'un glukoz toleransını bozduğu gözlemlenmiştir. Buradaki değişimlerin nedeninin insülin sekresyonundaki azalmaya ve oksidatif strese bağlı olabileceği düşünülmüştür (53).

### **2.4.2. Gastrointestinal Sistem Etkileri**

Akut florozis ve kronik florozis sırasında klinik olarak; bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi şikâyetler gözlemlenir. Sodyum floridin hidroflik asite dönüşmesi sonucunda gastrik irritasyon oluşur(54).

Endoskopi ve biyopsi ile sodyum floridin gastrik mukozalarda damar içi kanamalar ya da yıkımlar yaptığı gösterilmiş ve doku incelemelerinde tahriş bulguların rastlanmıştır (55). Aşırı flor alımının oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı gözlenmiştir. Bir çalışmada da 400 mg/kg florid verilen domuzların karaciğerlerinde apoptozis bulguları saptanmıştır (56).

### **2.4.3. Hematolojik Etkileri**

Yapılan bir çalışmada kronik florozis olduğu tespit edilen koyunlarda; Hemoglobın, hematokrit, eritrosit velökosit değerlerinde hafif birazalma, nötrofil sayısında hafif bir artma, diğer hücre oranlarında ise bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (57). Hayvanlar üzerinde yapılan bir takım çalışmalar sonucunda florun eritrosit sayısı, hemoglobın, hematokrit ve MHC değeri ile MCHC'deönemli bir azalmaya, MCV'de ise artmaya neden olduğu, ayrıca lenfositlerde artışa sebep olduğu, nötrofil ve monositlerde ise azalmanın görüldüğü vurgulanmaktadır (58).

### **2.4.4. Dental Florozis**

Diş gelişiminin olduğu yaşlarda yüksek oranda flor alınırsa dişlerde dental florozis denilen tablo oluşur. Dişlerde lekeler ve çukurlar oluşturarak ileri dönemlerde mine tabakasında bozukluklar meydana gelir (3). WHO'nün belirlediği miktarların altında alınan flor, mine gelişimini olumlu yönde etkiler. Eğer belirlenen dozun üzerindeflor alınırsa, dişminesinin gelişimi olumsuz yönde etkilenecektir. Florozis'in şiddeti alınan flor'un miktarına ve dişlerin gelişim dönemlerine göre değişkenlik gösterir (18).

### **2.4.5. Kas-İskelet Sistemine olan Etkileri**

Florun öncelikli birikim yeri kas ve iskelet sistemidir. Ayrıca, farklı şekillerdeki etkilerinin en sık görüldüğü yerler kas ve iskelet sistemidir. Flor, OH- ile reaksiyona girerek hidroksiflorapatit şeklini alarak kemik dokusunun mineral yapısına yerleşir. Bunun sonucunda bu yapının şeklinde bazı değişimler meydana getirir (59). Yüksek oranlarda flora maruz kalınmasıyla meydana gelen büyük çaplı minerallerin kollajen ile kuvvetli bir şekilde etkileşime giremedikleri için, kemiklerin oksidatif strese karşı olan direncinin azaldığı gözlemlenmiştir (60).

### **2.4.6. Renal Etkileri**

Kessabi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, donür olarak kullanılan koyunlarda tek doz intragastrik 9,5 mg/kg flor uygulamasından sonra, renal konjesyon saptanmıştır.



Donür olarak farelerin kullanıldığı bir çalışmada ise, günlük 1,9 mg/kg florun içme suyuyla verilmesinden sonra, böbrek histolojisindeki değişiklikler incelendiğinde yaklaşık 45 gün sonra glomerüllerde kollajen oranının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca Bowman kapsülünün kalınlığında artış, tübüllerde ödematöz farklılıklar ve yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu da izlenmiştir (61,62).

#### **2.4.7. Respiratuvar Etkileri**

Yapılan deneysel bazı hayvan çalışmalarında akciğerlerde konjesyon, respiratuvarsistem epitelinde deskuamasyon ve akciğer parankiminde nekroz görülmüştür (63).

#### **2.4.8. İmmünolojik ve Lenforetiküler Etkileri**

Amerikan Alerji Derneği'nin yaptığı çalışmada içme sularının florlanması için kullanılan florid bileşiklerine karşı Tip I, II, III ya da IV alerjik reaksiyonlar gösterilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük 4,5 gr/kg florid verilmesinin antikör titrelerinde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada sodyum floridin ratlar üzerinde Peyer plakları ve mezenterik lenf nodları üzerinde hücresel artış yönünde etkileri olduğu gösterilmiştir (64,65).

#### **2.4.9. Nörolojik Etkileri**

İnsanlarda, florun nörolojik toksisitesi üzerine olan etkileri ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır. Uzun bir süre yüksek oranda flor içeren besinler ve içecekler kullanan insanlarda bir takım rahatsızlıklar gözlemlenmiştir. Bunlar; Tetani, parestezi, parezi ve konvülsiyon gibi nörolojik rahatsızlıklar olup bunların sebebi olarak hipokalsemi gösterilmiştir (66). Yapılan bir çalışmada Çin'deyüksek oranda flor içeren yer altı sularını içme suyu olarak kullanan çocuklarda zekâ gelişiminde gerilemenin olduğu ortaya çıkmıştır. Flor'un enzimve protein sistemlerini etkileyerek hafızayı olumsuz yönde etkilediği ortaya atılmıştır (67) .

#### **2.4.10. Reprodüktif Etkileri**

Yapılan çalışmalarda insanlarda, florun reprodüktif etkilerine ait bilgiler sınırlı sayıda olduğu görülmüştür. Yapılan bir meta-analizde içme sularındaki artmış flor düzeyi ile azalmış total fertilitite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (68).

Deneysel olarak yapılan bir araştırmada ratlarda içme suyu kullanılarak günlük 10,2 mg/kg flor alınmasının fetüs'n canlılığını devam ettirmesinde önemli lde azalma gözlemlenmişlerdir. Farklı bir araştırmada ise subkronik flor zehirlenmesinin farelerde endometriyum apoptozisine sebep olabileceği bildirilmiştir (69).

## **2.5. Kan Hücreleri**

Dolaşım sisteminde hareket eden ve belirli bir süre dolaşımda kalan hücrelere kan hücreleri adı verilmektedir. Kan hücreleri kemik iliğinde yer alan pluripotent ve multipotent gibi kök hücrelerinin bölünüp çoğalması ve farklılaşması ile meydana gelirler. Embriyonun oluşum safhalarından itibaren ve doğum sonrası dönemde aktif hematopoez organik kemik iliğidir.

T lenfositler timusta üretilirler. İnsanlarda postnatal dönemde; eritrositler, granülositler, monositler ve trombositlerin üretim yerleri sadece kemik iliğinde gerçekleşir. Hematopoetik kök hücreleri kemik iliğinin stromasında bulunur. Uygun sinyallerin varlığında hematopoetik kök hücreleri çoğalır, farklılaşır ve kanı oluşturan herhangi bir hücre tipine olgunlaşır. Kemik iliğinde gelişmekte olan öncül hücreler ilik stroma hücreleri (fibroblastlar, endotel hücreleri, adipositler, makrofajlar) ile birlikte gelişirler. Stroma hücreleri bir hücre dışı yatak alan oluşturarak hemato poetik gelişimi düzenleyen biyomoleküller salgırlar. Hematopoezin kontrolüne katkıda bulunan membrana bağlı biyokimyasal ajanlara hematopoetik büyüme faktörleri veya interlökinler adı verilmektedir.

### **2.5.1. Eritrositler (Kırmızı Kan Hücreleri)**

Kandaki konsantrasyonları 3,5-5,5 milyon/mm<sup>3</sup> arasındadır. Dokulara oksijen taşıma görevi görürler. Eritrositler bozulduğunda eritropoetin sentezini artar. Eritrosit yapım hızı řu durumlarda (anemi, hipoksi, yüksek rakım, kardiyak vepulmoner bozukluklar) artar. Hipertansiyon ve artmış oksijen basıncında eritrosit yapım hızı azalmaktadır. Ortalama yaşam süreleri 120 gün kadardır.

### **2.5.2. Hemoglobin**

Eritrositler içerisinde bulunan hemoglobinler, Oksijeni taşımakla yükümlü moleküldür. 2 $\alpha$  , 2 $\beta$  globin zinciri, ortada 1 hem grubu ve hem grubunun ortasında (Fe<sup>+2</sup>) atomu içerir.

Oksijen molekülü hem gurubuna bağlanarak transport gerçekleşir. Hemoglobinin oksijene olan ilgisi (pH ve sıcaklık)'a bağlı olarak etkilenir. Normal değerleri erkekte 13,8-17,2 gr/dl ve kadınlarda 12-15.6 gr/dl 'dir.

### 2.5.3. Hematokrit

Hematokrit, eritrositlerin oluşturduğu hacmin, toplam kan hacmine oranıdır. Hematokritin referans değerleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup erişkin bir erkekte %42-52, kadında %36-46 olarak kabul edilir.

**MCV:** Ortalama eritrosit hacmi anlamına gelir. Normal değeri 80-100 fl arasındadır. Pernisiyöz anemide, Vitamin B12 eksikliği ve Folik Asit eksikliklerinde artış, kronik hastalıklara bağlı anemide ve demir eksikliği anemisinde düşüklük gösterirler.

$$\text{MCV} = \text{Hematokrit} \times 10 / \text{Eritrosit milyon/mm}^3$$

**MCH:** Kırmızı kan hücrelerinin yani eritrositlerin içinde bulunan ortalama hemoglobin miktarını belirtir. Referans değerleri 27 - 34 pg arasında değişmektedir.

$$\text{MCH} = \text{Hemoglobin} \times 10 / \text{Eritrosit milyon/ mm}^3$$

**MCHC:** Bir kırmızı kan hücresi içersindeki ortalama hemoglobin miktarıdır. Normal değeri 31 - 36 g/dL arasındadır.

$$\text{MCHC} = \text{Hematokrit} \times 10 / \text{hemoglobin}$$

**RDW:** Hücre boyutları farklılık gösteren, dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliğin nicel bir ölçüsüdür. Normal değeri% 11.5 - % 14.5 arasındadır. RDW' nin normalden yüksek olması alyuvarların büyüklüklerinin birbirinden farklı olması anlamına gelmektedir; Demir eksikliği anemisi, kobalamin ve folik asit eksikliklerinde, yeni doğanlarda, hemolizle seyreden hastalıklarda görülebilir. Hipoksinin eritrosit yapım ve yıkımını hızlandırarak RDW'yi artırabileceğini düşünerek prognostik değer olarak kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar yapılmaktadır(70,71).

$$\text{RDW}(\%) = \text{Eritrosit hacminin standart sapması} \times 100 / \text{MCV}$$

#### **2.5.4. Lökositler (Beyaz Hücreler)**

Beyaz kan hücreleridir, kemik iliğinde üretilir, kan dışında dalak, lenf sistemi ve vücuda ait diğer dokularda bulunabilir. İmmun sistemde görev alırlar. Normal değeri kanda  $4.5 - 11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$  arasındadır. İnflamatuar süreçlerde yükselir.

#### **2.5.5. Lenfositler**

Bağışıklığı artırmak için imminülojik savunmada görev alırlar. Kanda üç tür lenfosit bulunur: B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler. B hücreleri herantijene özel antikorüretirken CD4+ (yardımcı) T hücreleri bağışıklık sisteminin saldırgan hücrelere karşı verilen tepkileri düzenlerler. CD8+ (sitotoksik/öldürücü) T hücrelerine doğal öldürücü hücreler, bakterive virüslerle enfekte olmuş vücut hücrelerini bozguna uğratırlar.

#### **2.5.6. Monositler**

Monositler fagositoz yapma özelliğine sahiptirler. Ayrıca T hücrelerini uyarak onların çoğalmalarını sağlarlar. Kan dolaşımından ayrılıp dokulara giren monositler, burada yapı olarak büyüyüp enzim miktarlarını arttırarak makrofaj hâlini alırlar.

#### **2.5.7. Granülositler**

#### **2.5.8. Nötrofiller**

Sahip olduğu granüller, boyalara özel bir afinite göstermediği için "nötrofil" olarak isimlendirilmişlerdir. Tüm lökositlerin % 70'ini nötrofiller oluşturur. Yaşam süreleri çok az olan nötrofiller (ortalama olarak bir günden az sürede) kemik iliğinde üretilirler. Aktif fagositlerdir. Küçük partikülleri bile fagosite ederler.

#### **2.5.9. Eosinofiller**

Sahip oldukları granüller "eozin" olarak adlandırılan asidik boyayı tuttuğu için eozinofil olarak isimlendirilirler. Eozinofiller tüm lökositlerin%2.3'ünü oluştururlar. Ortalama 10-12  $\mu\text{m}$  büyüklüğündedirler. Çekirdekleri iki loblu olup Spesifik granüller Major Basic Protein (MBC) adlı protein içerir. Bu proteinin parazitlere karşı etkili olduğu düşünülmektedir. Kandaki değerleri yükselirse Eozinofili adını alırlar. Eozinofili, allerjik reaksiyonlarda ve paraziter enfeksiyonlarda kendini gösterir.

### **2.5.10. Bazofiller**

Fagositoz yapabilir. Bazofiller lökositlerin içinde en az miktarda bulunan hücrelerdir, kandaki lökositlerin %0.5-3'ünü oluştururlar.

### **2.5.11. Trombositler**

T trombositler diğer adıyla plateletler olarak adlandırılan bu yapılar çok sayıda granül içeren renksiz görünümde olan hücre parçalarıdır. Megakaryosit denilen kemik iliğinin büyük hücrelerinin parçalarından oluşur. Bumegakaryosit parçaları sistemik dolaşıma girerek trombosit ismini alırlar. Normal değeri  $150-450 \times 10^3/\text{mm}^3$  arasında değişir. Yaklaşık 9-10gün içinde dalakta parçalara ayrılırlar. Plateletler temel olarak trombozis ve hemostaziste rol oynarlar. Ancak son zamanlardaki çalışmalar plateletlerin enfeksiyonve inflamasyondada büyük bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır (72).

Aktive olmuş trombosit zarlarından salınan kemok inlerin immün cevapta önemli roller üstlendiği bildirilmiştir. Salınan bu kemokinlerinimmün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk etapta yer alarak, nötrofil, granülosit, monosit gibi çalıştığı ve hatta direkt antimikrobial etkilerinin olabileceği görülmektedir (73).

### **2.5.12. MPV (Mean Platelet Volume)**

Kandaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösterir. MPV' nin düşük olması kemik iliğinde trombosit üretiminde bir aksaklığın olduğunu akla getirmektedir. Yüksek olması ise, kemik iliğinde trombositüretiminin hızlanması anlamına gelir. Normal değerleri 7.8 - 11 fL arasındadır (74).

MPV' nin trombosit fonksiyonunun göstergesi olarak çeşitli inflamatuvar hastalıklardaki rolü incelenmiştir (75). IL-3 ve IL-6 gib isitokinlerin reaktiftrombosit yapımını ve böylece kanda daha büyük hacimde trombositlerin dolaştığı öne sürülmüştür (76). IL-6'nınıltihabi sürece katıldığı sepsiste de MPV ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Becchi ve arkadaşlarının çalışmasında; sepsis hastalarında yüksek MPV değerleriyle sağ kalım arasında olumlu ilişki bulunmuştur (76).

### 2.5.13. PDW (Platelet Distribution Width)

Trombositlerin boyutlarının değişkenliğini gösterir. Normal değeri 9–17 fL arasındadır. Trombosit yapım ve yıkımının arttığı durumlarda yüksek olduğu görülür. Enfeksiyon gibi metabolizmanın arttığı durumlarda artabileceği öngörülerek, prognostik değeri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (77).

### 2.5.14. PCT (Plateletcrit)

Kanda bulunan trombositlerin işgal ettiği hacimdir.  $PCT = (\text{Trombosit sayısı} \times MPV / 10.000)$  olarak hesaplanır (78).

## 2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, bir veya daha çok çiftlenmemiş elektronlara sahip moleküllere verilen isimdir. Moleküllerin sağ üst köşesine konulan noktası çiftleşmemiş elektron sayısını belirler (79).

Serbest radikallerden en fazla karşılaşılanlar, moleküler oksijende meydana gelen değişimler sonucu oluşanlardır ve bunlara serbest oksijen radikalleri (reaktifoksijen radikalleri) ismi verilir. Sonrasında kullanılmaya başlanan reaktif oksijen partikülleri terimi radikal olmayan oksidanları da kapsamaktadır. Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen ( $O_2$ ) olarak bulunan kararsız bir elementtir (80).

Moleküler oksijen ( $O_2$ ): paralel spin durumunda iki adet eşleşmemiş elektrona sahiptir. Serbest radikal tanımına göre moleküler oksijen, biradikal olarak adlandırılır. Biradikal olan oksijenin elektronlarından birisinin enerji alarak kendi spininin tersi yönündeki bir başka orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Orbitalerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha eklenirse oksijen radikali oluşur.

**Tablo 2.1.** Oksijen Türevi Bileşikler.

<b>Radikal olanlar</b>	<b>Radikal olmayanlar</b>
Hidroksil(OH)	Hidrojen peroksit(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil(RO)	Singlet Oksijen( O <sub>2</sub> <sup>↓↑</sup> )
Peroksil(ROO)	Ozon(O <sub>3</sub> )
Superoksit(O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	Hipoklorid(HOCl)
Nitrik Oksit(NO)	Lipid hidroperoksit(LOOH)
Azot Dioksit(NO <sub>2</sub> )	Peroksinitrit(ONOO)

Oluşan radikal, eşleşmemiş elektronu sebebiyle çok kararsız bir yapıya sahiptir ve tek elektronunu başka bir moleküle aktarabilir (redüksiyon): ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilir (oksidasyon). Sonuç olarak, radikal olmayan yapıları radikalforma dönüştürebilirler (80).

Oluşan bu radikaller çok reaktif ve anstabil görünümüne dönüşürler. Diğer moleküllere elektron verebildiklerinden ya da onlardan elektron alabildiklerinden dolayı vücutta indirgeyici veya yükseltgeyici bir davranış sergilerler. Serbest radikaller organizmadan ormal metabolizma sonucu ortaya çıkabileceği gibi; ısı, ışık ve radyasyon gibi çeşitli dış kaynakların tesiri ile de ortaya çıkabilmektedir (81,82).

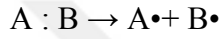
Serbest radikaller tüm canlı hücrelerde fizyolojik miktarda üretilirler. Aşırı üretildiklerin de ise hücre ve doku hasarına sebep olurlar. Serbest radikallerin bu tesirleri antioksidan adı verilen enzim ve moleküller tarafından ortadan kaldırılırlar. Bütün canlılarda serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin üretimi ve bunların antioksidanlar tarafından yok edilmesi arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Serbest radikal reaksiyonları lipit, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak çeşitli hasarlara yol açarlar (83).

Hücre ve dokularda oluşanserbest radikallerin en önemli olanı, oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları neticesinde meydana gelmektedir. Bu reaksiyonlar'ın gerçekleşmesi esnasında O<sub>2</sub>, elektron transport zincirinde H<sub>2</sub>O' ya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri ortaya çıkacaktır (84,85).

En önemli serbest oksijen Türleri şunlardır:

- $O_2\cdot$  (Süperoksit radikali)
- $H_2O_2$  (Hidrojen peroksit)
- $OH\cdot$  (Hidroksil radikali)
- $O_2\downarrow\uparrow$  (Singlet oksijen)

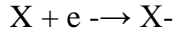
Hücrelerde metabolik dengenin bir yapısı olarak radikaller sürekli olarak üretilirler. Serbest radikaller 3 şekilde oluşurlar Elementlerin bir araya gelerek oluşturdukları kovalent bağlı bir bileşikte, ortak kullanılan elektronların yarı homolitik bölünmesi sonucu oluşması.



Elementlerin bir araya gelerek oluşturdukları kovalent bağlı bileşiklerde, elektronların her ikisi heterolitik olarak bölünerek elektronlar elementlerin birinde kalır. Bunun sonucunda serbest radikal iyonları oluşur (86,87).

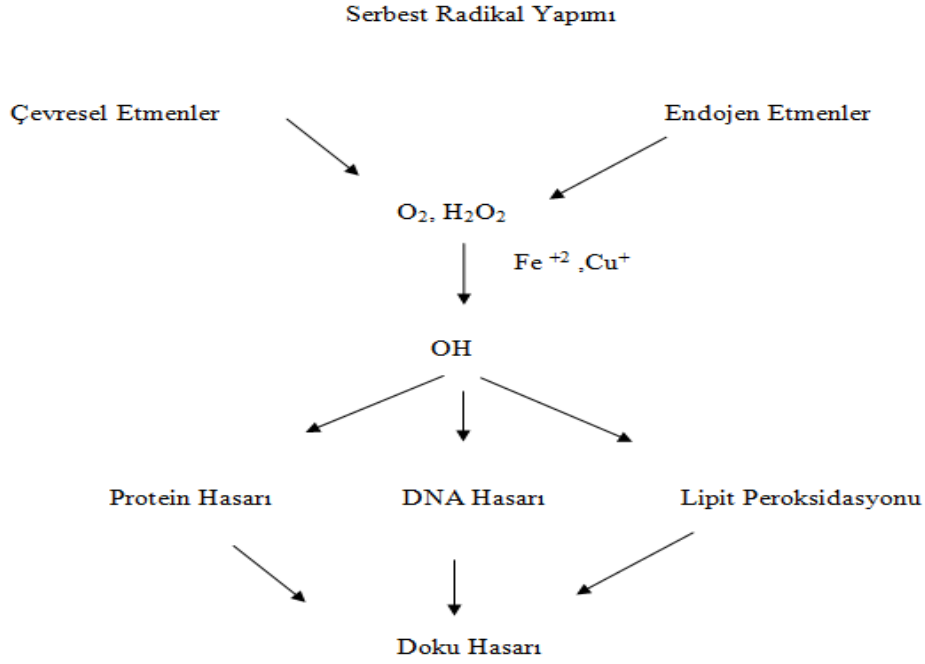


Normal bir bileşiğe yalnız bir elektronun ilave edilmesi



Canlılarda serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir (Şekil 2.4). Endojen etkenler; solunumsal patlama, mitokondriyal akım, enzim tepkimeleri ve otooksidasyon reaksiyonlarıdır. Ayrıca birtakım çevresel etkenler de etkilidir bunlar; UV ışınları, sigara dumanına maruziyet, hava kirliliği ve iyonize radyasyonlardır (88). Yoğun bir şekilde egzersiz yaparak mitokondrinin ürettiği oksijenin neredeyse % 2-5'i serbest radikal oluşumuna katılabilmektedir. Ayrıca bir nefes sigara dumanında yaklaşık olarak 1014-16 serbest radikal olduğu ifade edilmektedir (89).





**Şekil 2.3.** Serbest radikallerin sebep olduğu hücre hasarı (90).

Aerobik hücrelerdeki radikallerin rol aldığı reaksiyonlar da; radikal türevleri, peroksitler ve geçiş metalleri kullanılır (90).

### 2.6.1. Reaktif Oksijen Türleri

Normal koşullarda oksijen; kararlı, kokusuz, tadı olmayan, rengi olmayan, sudaki çözünürlüğü çok az olan bir gazdır. Oksijen, insanlarda yaşamın devamı için gerekli olmasına rağmen aynı zamanda toksik etki gösteren bir moleküldür (91).

Moleküler oksijen, elektron geçişiyle ( $H_2O$ ) ya kadar indirgenir. Böyle bir yöntem izlemek için 4 elektron'a gereksinim duyulur. İzlenen bu yol ile süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleri dediğimiz reaktif ara moleküller meydana gelir. Bu moleküller önemli oksidatif stres ajanları olup (ROS) olarak adlandırılırlar (92,93).

**Tablo 2.2.** O<sub>2</sub>'nin indirgenmesi reaksiyonları

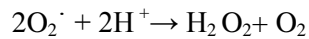
$\text{HO}_2^{\cdot} \rightarrow \text{H}^+ + \text{O}_2^{\cdot}$ (Süperoksit radikali)
$\text{O}_2^{\cdot} + 2\text{H}^+ + e \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ (Hidrojen peroksit)
$\text{H}_2\text{O}_2 + e \rightarrow \text{OH}^{\cdot} + \text{OH}^{\cdot}$ (Hidroksil radikali)
$\text{OH} + e + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$

### 2.6.2. Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub>'<sup>·</sup>)

Aerobik solunum gerçekleştiren yapılarda hayatı etkileyen etmenlerin başında ATP üretimi ve oksidatif fosforilasyon ileri derecede önem arz ederken birtakım olumsuzlukları da beraberinde getirmektedirler. Oksidatif fosforilasyonun temel parçası olan O<sub>2</sub> ye bir elektron vererek süper oksit radikali oluşur (94).

Süperoksit radikali dediğimiz yapılar, serbest radikal olmasına rağmen reaktivlikleri düşüktür. Özellikle mitokondrinin iç zarında, solunum zinciriyle beraber meydana gelir. Bunun yanında O<sub>2</sub>'<sup>·</sup> radikali, iskemi-reperfüsyonda harekete geçerek ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce de meydana gelirler. Süperoksit yapımında yer alan diğer enzimler Lipooksijenaz ve Siklooksijenaz enzimleridirler. Süperoksit, fiziksel ve kimyasal etmenlerin yol açtığı yüksek enerji gerektiren elektromanyetik dalgalar ve bazı bileşiklerin Otooksidasyonunda rol alırlar (95,95).

Süperoksit kimyasal çözelti ortamına bağlı olarak bazı değişiklikler gösterebilir. Örneğin, O<sub>2</sub>'<sup>·</sup> radikali hidrolik çözeltilerde askorbik asit, SH (tiyol) gibi yapıları oksitlerler. Ayrıca; O<sub>2</sub>'<sup>·</sup> radikali çok kuvvetli bir indirgeyici etmen olup sitokrom c ve ferrik-EDTA gibi bazı demirli bileşikler indirgeyebilir (95). O<sub>2</sub>'<sup>·</sup> radikali, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve moleküler O<sub>2</sub> nin meydana gelişi dismutasyon reaksiyonundan dolayı hidrofilik ortamda çabucak kaybolur. Bunun yanında SOD enzimi spontane olan bu tepkimeyi katalizlediğinde 109 kat daha hızlandırır (96).



### 2.6.3. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, radikal olmamasına rağmen biyolojik membranlara sirayet edebilmesini sağlayarak ROS yapımında önemli derecede rol oynar. Bir diğer önemli görevi ise hücre içi sinyal molekülü vazifesi görür (97).

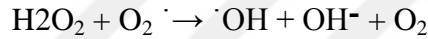
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> süperoksit radikalinin dismutasyon reaksiyon sonucu oluşmasıdır. Üratoksidaz, glukozoksidaz gibi enzimlerin O<sub>2</sub> ye iki elektron aktararak doğrudan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapabilirler (87). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin redoks özellikleri ve geçiş metali iyonlarının varlığında yüksek oranda reaktif serbest radikaller oluşturma kabiliyeti buna karşı vücut savunmalarının gelişimini gerekli kılmıştır. İstenmeyen serbest radikaller; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CAT, GSH-Px ve diğer oksidazlar vasıtasıyla hücreden ayrıştırılırlar (96).

#### 2.6.4. Hidroksil Radikali

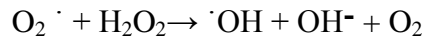
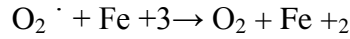
Hidroksil radikalının en büyük kaynağını suyun yüksek enerjiyle iyonlarına ayrıştırılması teşkil eder.



Hidrojen peroksit ise süperoksit ile tepkimeye girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali meydana getirmek koşuluyla kolaylıkla dejenerasyona uğrayabilirler.



Bu tepkimeye Haber-Weiss tepkimesi denir. Bu reaksiyon katalizörsüz ortamda çok ağır gerçekleşirken, katalizör olarak kullanılan demir bu tepkimeyi bayağı bir hızlandırır.



Gerçekleşen reaksiyonda katalizörler kullanılarak Fe önce ferrik formdan Fe<sup>+3</sup>, katalizör olarak süperoksitin kullanılması ile Fe<sup>+2</sup> ye indirgenir. Fe<sup>+2</sup> formu Fenton reaksiyonu ile Fe<sup>+2</sup> forma tekrar yükseltgenirken  $\cdot OH$  ve OH<sup>-</sup> gibi moleküller oluşur (95).

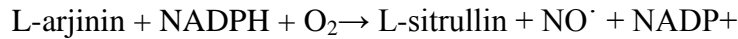
#### 2.6.5. Singlet Oksijen

Yapısında eşleşmemiş elektron bulundurmadığından dolayı serbest radikal olarak kabul edilmezler. Oksijenin elektronlarından birinin dışarıdan enerji alarak kendi dönüş yönünün tersi yönünde bir yörüngeye yer değiştirmesi ile oluşur (97).

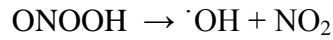
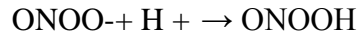
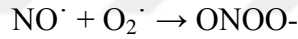
Aynı yörüngelerde yer alırlarsa delta singlet oksijen, farklı yörüngelerde yer alırlarsa sigma singlet oksijen olarak adlandırılırlar. Sigma siglet oksijen formu delta siglet oksijene göre daha enerjiktir ve basitçe delta formuna dönüşebilmektedir (98,99).

### 2.6.6. Nitrik Oksit

Nitrik oksit lipoflik özellikte olup oksijensiz ortamlarda daha bir kararlı halde bulunurlar. Düşük konsantrasyonlu durumunda iken oksijenin olduğu ortamlarda bile kararlılığını devam ettirebilirler.



Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları bulunduğu durumlarda bile bazı moleküllerle tepkimeye girmez. Bunun dışında nitrik oksitin bazı serbest radikallerle çok rahatlıkla reaksiyona girdiği ve bunun sonucunda daha az reaktif moleküller oluşturduğunda görülmektedir. Fazla sayıda süperoksit yapımı nitrik oksit ile eşdeğer olup beraber reaksiyona girdiklerinde ürün olarak Hidroksil iyonu ve  $\cdot\text{NO}_2$  iyonlarını oluştururlar. Bu reaksiyon sırasında da peroksi nitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) ve peroksi nitroz asit ( $\text{ONOOH}$ ) ara ürünleri oluşmaktadır (93).



## 2.7. Serbest Radikallerin Etki Ettiği Yapılar

### 2.7.1. Nükleik Asitler ve DNA gibi yapılara olan Etkisi

Aşırı derecede radyasyona maruz kalan yapılarda oluşacak serbest radikaller, bir süre sonra hücrenin DNA'sına etki ederek hücrede birtakım mutasyonlar oluştururlar. Bunun sonucunda meydana gelecek sitotoksik etki; yüksek oranda nükleik asit ve baz modifikasyonlarının neden olduğu, kromozomdaki değişime veya DNA'daki başka değişimlere bağlı olacaktır. OH radikalide oksiriboz ve bazlarla kolaylıkla reaksiyona girebilirler.  $\text{H}_2\text{O}_2$  hücre membranından kolaylıkla geçerek hücre nükleusuna ulaşarak DNA'nın bozulmasına ve hatta hücrenin ölümüne bile neden olmaktadır (100,101).

### **2.7.2. Proteinlere Etkisi**

Serbest radikaller lipitlere oranla proteinlere karşı daha az miktarda etkilidirler. Buradaki etkileşim (a.a) dizilimine göre değişiklik gösterir. Özellikle sülfür ve doymamış bağ barındıran moleküllerin serbest radikallerle olan etkileşimleri oldukça fazladır. Bu sebeple (metionin, tirozin, histidin, triptofan ve sistemin) gibi aminoasitleri yapıtaşı olarak kullanan proteinler, serbest radikallerden çok çok etkilenirler. Disülfid bağları fazla olan, İmmungulobin G ve albumin gibi proteinlerin ise üç boyutlu yapıları dejenerasyona uğrarlar (91,97).

### **2.7.3. Karbonhidratlara Etkisi**

Monosokkaritlerin otooksidasyonuna bağlı olarak hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler ortaya çıkar. Böylelikle meydana gelen bu yapılar, proteinlere bağlanarak yaşlanmaya ve kansere neden olabilirler (100). Önemli bir bağ doku bileşeni olan Hiyalüronik asit gibi karbonhidratlar, serbest oksijen radikalleri vasıtası ile parçalarına ayrıştırılırlar (94).

### **2.7.4. Lipitlere Etkisi**

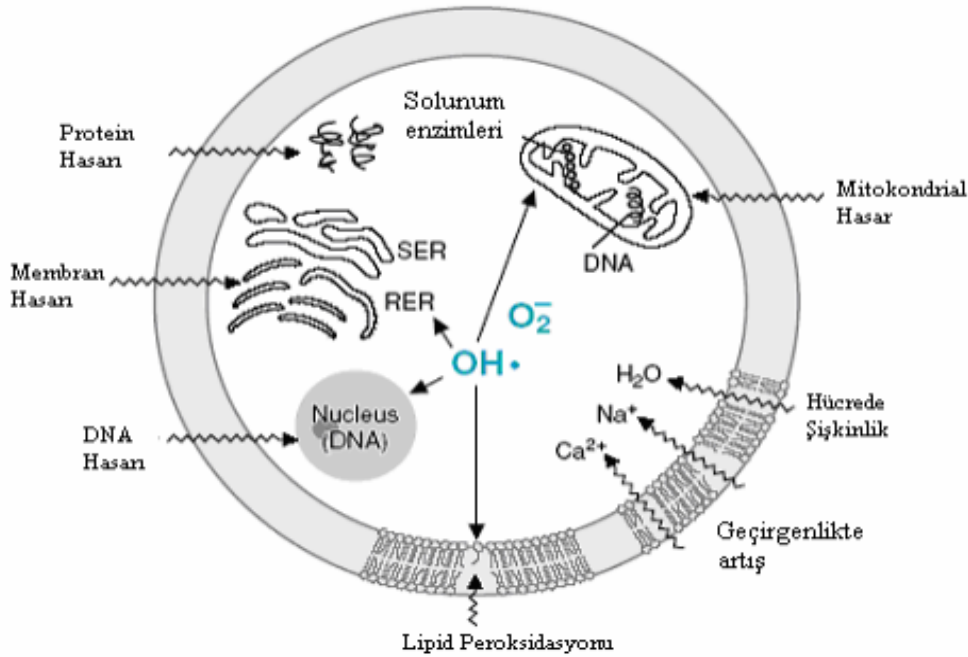
Biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine serbest radikaller etki ederler. Bu etkileşim (lipit peroksidasyonu) olarak bilinmektedir. Hücre membranlarının yapısı lipit ve proteinlerden meydana gelmektedir. Lipit peroksidasyonu, lipitleri ve zar proteinlerini aynı derecede zarara uğrattır (99).

Lipit peroksidasyonu; zincir reaksiyonu şeklinde gerçekleşmekte olup canlı yapılarda meydana gelen serbest radikallerin etkisi sonucu, çoklu doymamış yağ asitleri yapısında bulunan metilen grubundan bir hidrojen atomunun ayrıştırılması ile başlamaktadır. Başlangıç tepkimesi olarak isimlendirilen bu tepkimelerde H atomu'nun ayrılması ile C atomu üzerinde eşleşmemiş elektron kalır. Bunun sonucunda yağ asidi zinciri bir lipit radikal özelliği kazanmış olur. Peroksil radikali, diğer komşu yağ asitleriyle etkileşime geçerek yeni lipit radikallerinin meydana gelmesini sağlarken, kendisi de oluşan hidrojeni alarak lipit hidroperoksitlerine (LOOH) evrilir. Böylelikle peroksidasyonun başlamasından sonra kendiliğinden yayılarak yağ asidi zinciri diye tabir ettiğimiz lipit hidroperoksitlerine dönüşür. Böyle reaksiyonlara(ilerleme reaksiyonu) adı verilir (94,101,102).

Son derece kararlı olan lipit hidroperoksitleri lipit peroksidasyonunun en önceki açığa çıkan ürünleridir. E vitamini gibi bir antioksidan, Lipitperoksidasyonunun aralıksız olarak devam etmesi halinde reaksiyonu durdurucu etki yapar (104). Lipit hidro peroksitleri geçiş metallerinin redoks tepkimesiyle birlikte lipit peroksidasyonunu başlatacak radikallerin oluşmasını sağlarlar. Araşidonik asit metabolizması sonucunda meydana gelen radikal oluşumuna “enzimatik lipit peroksidasyonu”, diğer radikallerin etki ettiği reaksiyonlara ise “non-enzimatik lipit peroksidasyonu” adı verilmektedir (91).

## 2.8. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikaller organizma içerisinde, geri dönüşümü olmayan ve hücre hasarı oluşturan birçok reaksiyona yol açarlar. Bazı radikaller (Süperoksit ve hidroksil) mitokondrial, hücresel ve endoplazmik membranlarda lipit peroksidasyonuna önyak olurlar. Hücre membranı porlarındaki geçirgenliğin artmasıyla mitokondrial yıkıma sebep olan  $Ca^{+2}$  'un hücreye hareket etmesine ön ayak olurlar (104).



**Şekil 2.4.** Hücrede gerçekleşen Serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarı (106)

Vücudumuzu (ROT)'lara karşı koruyabilmek için, organizmalar kompleks sistemler geliştirirler. Böyle sistemler genellikle eksojen ve endojen odaklı olup, etkin ve beraber çalışabilen farklı yapılar içermektedir (105).

Hasar öncesi radikal oluşmasını önleyici etmenler Antioksidan sistemler aracılığı ile olmaktadır. Antioksidan sistem hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyona uğramalarını kesintiye uğratar. Yapısal olarak tamamıyla nötr olması gereken farklı yapılardaki ara reaktif ürünlerin, ayrıca indirgenmesi gereken okside biyomolekülleri etkileyen hem hidrofilik hemde lipofilik fazda olan pek çok antioksidan mevcuttur. Bu antioksidanlar Tablo 2,3’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.** Lipofilik ve Hidrofilik fazda olan bazı antioksidanlar

Antioksidan	Faz	Etki
(SOD)	Hidrofilik	$O_2^{\cdot -}$ 'nin $H_2O_2$ ve $O_2$ 'e Ayrıştırılması
(CAT)	Hidrofilik	$H_2O_2$ 'nin $H_2O$ ve $O_2$ 'e Ayrıştırılması
(GSH-Px)	Lipofilik veya Hidrofilik	R-OOH'nin R-OH indirgenmesi
(GSH-Rd)	Hidrofilik	Okside olmuş glutatyonun İndirgenmesi
(GST)	Hidrofilik	GSH'nin R-OOH ile Birleşimini sağlamak
Metallotieninler	Hidrofilik	Geçiş metalleri kullanılarak Etkisiz hale getirmek
Tiyoredoksinler	Hidrofilik	RSSR'nin R-SH'a İndirgenmesini sağlamak
Glutatyon	Hidrofilik	RSSR'nin R-SH'a indirgenmesini sağlar. Aynı zamanda serbest radikal temizleyicisi görevi görürler.
Ubikinon	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi Lipidlerin peroksidasyonundan korunmasını sağlar.
Askorbik asit	Hidrofilik	Radikal gidericisi rolü alarak Tokoferol yardımıyla Enzimlerin redükte formda korunmasını sağlar.
Karotenler	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi $O_2^{\cdot -}$ baskılayıcı
Tokoferol	Lipofilik	Selenyum'un Emilimini sağlar. Radikalleri yok ederek, Lipid peroksidasyonunda da korunma görevi görür.
Selenyum	Amfifilik	Tiyoredoksin ve Glutatyon Peroksidaz enziminin yapışmasını oluşturur.

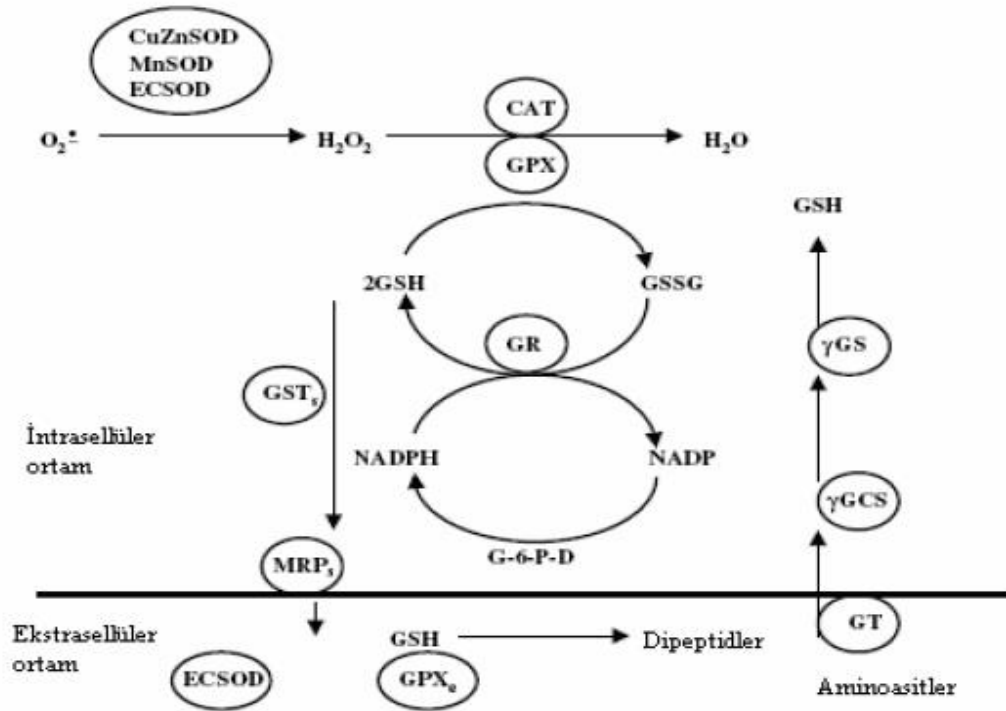
Antioksidanları şöyle sınıflandırabiliriz;

- İntraselüler
- Ekstraselüler
- Membranöz

Bunlara örnek olarak;

- İntraselüler antioksidanlar için; süperoksit dismutazlar, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz
- Ekstraselüler antioksidanlar için; transferin, laktoferrin, haptoglobin, hemopeksin, albumin, seruloplasmin, ekstrasellüler süperoksit dismutaz, ekstrasellüler glutatyon peroksidaz, bilirubin, askorbik asit gibi yapıları örnek olarak verebiliriz
- Membranöz antioksidanlar için; E vitamini,  $\beta$  karoten, koenzim Q (97).

Şekil 2,5'da belirtildiği gibi, ROS'lara karşı geliştirilen öncelikli savunma mekanizmaları, enzimatik olan ve enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlarca yapılır (106).



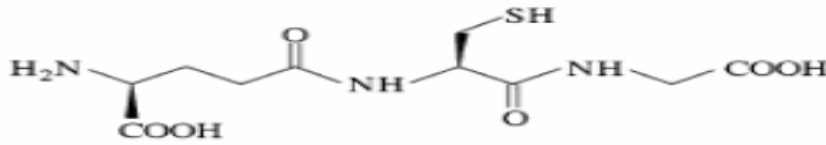
Şekil 2.5. İnsan doku hücrelerinde gerçekleşen antioksidan enzimler ve buna bağlı izlenecek yollar (107).



## 2.9. Enzimatik Antioksidanlar

### 2.9.1. Redükte Glutasyon (GSH)

Redükte glutasyon, yapısal olarak (L- $\gamma$ - glutamil-L-sisteinil-glisin) tripeptid yapısında olup, oksidatifstres'ekarşı hücre içeriğinin aynı kalmasında önemli rol oynarlar. Redükte glutasyon redoks tepkimelerinde substrat olarak görev alırken, Reaktif oksijen türlerine karşıda aşırı bir direnç gösterir (108).

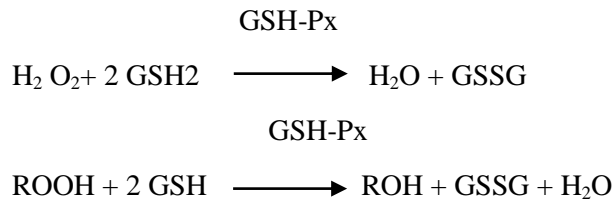


Şekil 2.6. Redükte Glutasyon'un yapısı (109)

Hücre içersinde milimolar yoğunlukta olan Glutasyon, öncelikli olarak redükte'dir. Ayrıca okside yapısında olup, disülfüd dimeri (GSSG) şeklinide alabilirler (109). Redükte Glutasyon'un hücresel miktarının korunmasında görev alan yapılar; Aminoasit taşıyıcıları, gama glutamil transpeptidaz, glutasyon sentetaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz gibi çoklu bir enzim topluluğudur (110).

### 2.9.2. Glutasyon Peroksidaz Enzimi

Organik hidroperoksitler veya hidrojenperoksit gibi yapıların, (GSH) tarafından indirgenmesi tepkimeleri Glutasyon Peroksidaz Enzimi tarafından katalizlenir. Önemli bilim adamı, Mills tarafından 1957'de bulunmuştur (108).



GSH-Px enzimi selenyum bağımlı olan ve olmayan olmak üzere iki farklı gruba ayrılır. Se bağılı olduğu formda  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve diğer organik peroksitleri indirgeyebilen 5 üyesi bulunur. Se bağılı olmayan Glutasyon Peroksidaz ise, hidrojenperoksit ile çok düşük düzeyde bir aktifliğe sahip olup yalnızca organik hidroperoksitleri indirger (110).

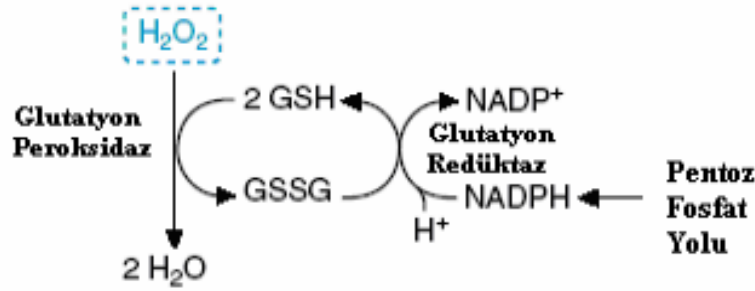
Se bağımlı form üyelerinden, GSH-Px-1 veya hücresele GSH-Px olarak tanımlanan enzim, tüm hücrelerde eksprese edilebilen, tetramerik formda bir enzimdir. Böbrek ve karaciğerde bolca bulunur. GSH-Px-2 veya gastrointestinal GSH-Px olarak bilinir ise, karaciğer ve gastrointestinal kanalda bolca bulunmakta olup; kalp, akciğer, böbrek, uterus ve plasentada yer almaz. GSH-Px-3 veya plazma GSH-Px, plazma lipitlerinden elde edilmiş bir glikoprotein olup plazma ve diğer hücre dışı sıvılarda görülür. GSH-Px-4 veya fosfolipit GSH-Px sitoplazma, mitokondri ve hücre membranında yer alır. GSH-Px 5 veya epididimal GSH-Px ise Sebağımlı olmayıp sadece epididimiste saptanmıştır (111,112).

### 2.9.3. Glutasyon Redüktaz Enzimi (GSH-Rd)

Glutasyon Redüktaz Enzimi okside glutasyonu (GSSG) NADPH ile reaksiyona sokarak redükte formuna (GSH) çevirir. Glutasyon Redüktaz bir katalizör görevi görmekle birlikte aynı zamanda bir flavo enzim görevi de görür.



GSH-Rd; otozomal dominant özelliğinde kalıtım gösterir, yer olarak 8. kromozom üzerinde bulunur. GSH-Px enzimi ile benzer özellik gösterir (89,94). GSH-Rd enzimi, FAD yardımıyla bir elektronu NADPH'tan kopararak GSSG'nin disülfid bağlarına geçişini sağlarlar. Bu sebepten dolayı NADPH radikallerin verdikleri hasara karşı zorunludur. NADPH üretiminde kaynak olarak pentoz fosfat yolu izlenir (101).



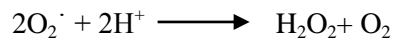
Şekil 2.7. Glutasyonun redoks döngüsü (102)

#### 2.9.4. Glutasyon-S-Transferaz Enzimi

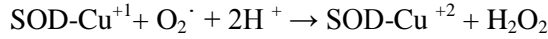
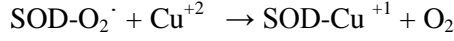
GST enzimi, tüm memeli canlılarda elektrofilik yapıların GSH ile birleşimini sağlayan, katalizleyen izoenzimlerin meydana getirdiği bir gen familyasından oluşurlar; pi, mu, teta, alfa, zeta, sigma, kappa ve omega gibi genlerle sınıflandırılmışlardır. Alfa geni 6. kromozumda, mu geni 1.kromozumda, teta geni 22. kromozumda, pi geni 11. kromozumda, zeta geni 14. kromozumda, sigma geni 4. kromozumda, kappa ve omega genleri 10. kromozumlarda şifrelenir (103,113). GST olarak tanımladığımız yapılar, iki alt üniteden meydana gelmiş dimerik bir protein yapısındadır. Bu sub üniteler enzim bağlanma bölgesi ve buna komşu elektrofilik substrata bağlanan kısmen hidrofobik yapıda alan içermektedir. Bununla birlikte farklı izoenzimlerde taşıyıcı veya düzenleyici görevleri olan ve substrat bağlanmayan bölge de tespit edilmiştir. Glutasyon-S-Transferaz enziminin pi sınıfı lipid hidroperoksitler, hidroksialkenler, malondialdehitler ve propenalleri inaktive ederler. Glutasyon-S-Transferaz enziminin pi sınıfı, hassasSH-grubuyla direkt reaksiyona girerek disülfüd yapımının inaktif olmasını sağlarlar (110).

#### 2.9.5. Süperoksit Dismutaz Enzimi

ROS' lara karşı en öncelikli sayılan antioksidan SOD enzimidir. Yapısal olarak aa dizilimi, hücresel dağılım farkı ve aktif metal bölgesi görülür. Prokaryot canlılarda Fe ve Mn-SOD yer alırken, ökaryot canlılarda Mn, CuZn ve ekstrasellüler SOD yer alır (114). CuZn-SOD 32 kDa ağırlığındadır. Memelilerde; Böbreklerde, eritrositlerde, karaciğer ve santral sinir sisteminde çok sayıda bulunurlar. Protein yapısında olan iki subünitesi vardır. Subünitelerin her birinde Cu ve Zn atomları yer almaktadır. Akciğerde, uterus ve tiroid bezlerinde EC-SOD fazlaca görülür (107,115). SOD, süperoksit molekülünün hidrojen peroksit ve moleküler oksijene ayrışması reaksiyonunda katalizör olarak görev alırlar (88,91).



Reaksiyonda  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  iyonu ile bir arjinin kalıntısının guanido grubuna bağlanmaktadır. Böylece  $\text{O}_2^-$  'ten bir elektron  $\text{Cu}^{+2}$ 'a geçerken  $\text{Cu}^{+1}$  ve moleküler oksijen ( $\text{O}_2$ ) meydana gelir. Diğer bir  $\text{O}_2^-$  da  $\text{Cu}^{+1}$ 'den bir elektron, bağlanma ortağından ise iki elektron alıp  $\text{H}_2\text{O}_2$  meydana getirir (91,107).

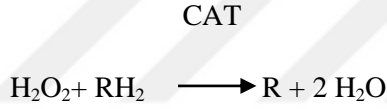


### 2.9.6. Katalaz Enzimi

Organizmaların çoğunda tepkimelere katılırlar. Homotetramerik bir yapıda olup, Hem grubu barındıran bir enzim çeşididir. En fazla peroksizomlarda gerçekleşen tepkimelerde yer alırlar. Katalaz enzimi, yapısal ve işlevsel fonksiyonlarına göre görev alırlar. Her subünitede NADPH ve Hem grubu yer alır. Birçok katalaz enziminde NADPH molekülü enzimin yüzeyine yakın olup çok enzime sıkı bir şekilde bağlıdır. (116). Katalaz enzimi hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene ayrılmasını sağlar.



Katalazayrıca  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin indirgenmesi yoluyla Fenol ve Alkol gibi farklı substratların detoksifiye edilmesinde de rol oynar.



Glukoz-6-fosfat eksikliğinde NADPH'ın yaşlanmış eritrosit hücrelerindeki düşüklüğün, CAT'da enzim faaliyetlerinin engellenmesine neden olduğu varsayılmaktadır. Eritrositlerin parçalanmasına sebebiyet veren enzimin katalaz olduğu varsayılmaktadır (93).

### 2.9.7. Tiyoredoksin Sistem

Tiyoredoksin sistemi, redox enzim etkinliği gösteren iki enzimden oluşur ki bunlar; tiyoredoksin (Trx) ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) enzimleridir. Memelilerde ve prokaryotik hücrelerde bulunurlar. Tiyoredoksin redüktaz, tiyoredoksinin disülfid etkin bölgesi ile birçok substratı indirger ve bunun için NADPH kullanır. Birçok çalışmada tiyoredoksinin insanlarda immun sistemin düzenlenmesiyle alakalı olduğu ve farklı genler tarafından kodlanan üç ayrı türü olduğu ortaya konmuştur. Tiyoredoksin redüktaz izoenzimleri, her alt ünitesinde bir FAD içeren NADPH bağımlı redoks enzimleridir (105.106).

## **2.10. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

### **2.10.1. Ubikinon**

Bu yapılar asıl olarak mitokondride ETZ'nin bir parçası olarak görev almaktadır. Ubikinon düşük yoğunluklarda plazma ve hücre membranında yer alan lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu bir antioksidandır. Ubikinon, içinde lipoamid dehidrogenaz enzimi ve tiyoredoksin redüktazında bulunduğu bir enzim kompleksi tarafından yenilenir (117).

### **2.10.2. Askorbik Asit ( C Vitamini)**

C Vitamini diğer adıyla Askorbik asit olarak bilinen bu antioksidan çeşidi, insan plazmasında ve hücre membranında bulunurlar. Hücre membranını geçebilen major antioksidanlardır. Suda çözünebilir özelliktedirler. Bu antioksidana kollojen sentezinde, demir absorpsiyonunda ve hücrelerin indirgenme ve yükseltgenme tepkimelerinin korunmasında gereksinim duyulur. C vitamininin temel işlevi, yağ hidroperoksitlerinin oluşumunu engelleyerek aterosklerotik plak oluşmasını engellemektir (118).

### **2.10.3. Karotenler ( A Vitamini)**

A vitamini antioksidan etki yaparken, gerektiğinde sistemik etkiler de yaparlar. Hücre içi membran dayanıklılığının sağlanmasını, epitel doku bütünlüğünün korunmasını ve glikoprotein sentezini yapmada etki gösterirler (119).

### **2.10.4. Tokoferoller**

Dört farklı yapısal formları mevcuttur bunlar; ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ )' dir. Biyolojik olarak en yaygın ve en işlevsel şekli olan E vitamini formu  $\alpha$ -tokoferoldür. Yağda çözünebilir yapılar olup, suda çözünmezler. Oksijenin olmadığı ortamlarda asit ve sıcaklığa karşı direnç gösterir (120).

### **2.10.5. Flavonoidler**

Flavonlar, flavonollar, flavanonlar, kateşinler, isoflavonlar, antisyanidinler olarak 6 farklı grupta incelenirler. Flavonoidler, radikallerin reaktif kısımlarıyla etkileşime geçerek, reaktif oksijen türlerini düzenlerler (121).

### **2.10.6. Selenyum**

Tükettiğimiz yiyeceklerde selenosisteinin öncü maddesi olarak görev alan selenitler, selenatlar ve selenometiyonin yapısında bulunurlar. Yapılan hayvandıneylerinde Selenyum bağılı bileşiklerin apoptozisini ve ayrıca transforme olmuş dokularda hücre döngüsünü indirgeyerek tümör oluşumunu engellediği varsayılmıştır (122).

### **2.10.7. Transferrin ve Laktoferrin**

Kan'da demir taşıma görevi gören transferrin,  $\beta$ -globin olarakta bilinmektedir. Laktoferrin ise kan dolaşımındaki serbest olan (Fe) atomunu, bağlama görevini üstlenir (91,120).

### **2.10.8. Ürik Asit**

Ürik Asit insan metabolizmasında, adenzin ve guanozin'in katabolizması sonucunda Ürik Asit oluşur. Metalleri bağlama ve serbest radikalleri temizleme görevini üstlenirler (122).

### **2.10.9. Bilirubin**

Bilirubinün büyük bir bölümü, yaşlanmış eritrositlerin parçalanmasından oluşur. Dolaşım sisteminde görev alan karaciğer, bilirubin'i biyotransformasyon'a uğratarak safra ve idrar yoluyla vücuttan atılımını sağlar. Antioksidan olarak görev alan peroksil serbest radikalleri temizler (120).

### **2.10.10. Haptoglobinler (Hp)**

Kandaki hemoglobini geri dönüşümü olmayan bir şekilde bağlarlar. Haptoglobinlerin diğeri bir adıda  $\alpha 2$  -glikoproteindir. Hücre dışında gerçekleşen hemolizde, eritrositlerdeki hemoglobinler dışarıya çıkarak tamamıyla haptoglobine bağlanırlar (121).

### **2.10.11. Seruloplazminler (Cp)**

Ferritin'i kendine bağlayan bölgelerin varlığı ve serbest ferrik iyonları gibi etkenlere bağılı olarak oksidan veya antioksidan işlevi görürler. Fe atomunun iyonik yapısını düzenlerler. Ayrıca seruloplazmin, (Fe) iyonunun transferrine geçişi sırasında çok önemli rol oynar (122).

## 2.10. Oksidatif Stres

Oksidatif stres insan organizmasındaki fizyolojik olarak gerçekleşen reaksiyonların doğal bir ürünü olarak ortaya çıkar. Ayrıca organizmanın doğal olarak kazandığı donanımla serbest radikalleri, dengede tutmaya çalışır. Çok hassas olan bu denge bir şekilde bozulursa Oksidatif Stres dediğimiz mekanizma gerçekleşir (123).

**Tablo 2.4.** Radikal olan ve radikal olmayan (ROS)'lar

Radikal Olanlar	Formül	Radikal Olmayanlar	Formül
Hidroksil	(OH)	Hidrojen peroksit	(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Süperoksit	(O <sup>·</sup> <sub>2</sub> )	Hidroperoksit	(ROOH)
Alkoksil	(RO <sup>·</sup> )	Singlet oksijen	( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> )
Peroksil	(ROO <sup>·</sup> )	Ozon	(O <sub>3</sub> )
Hidroperoksil	(HOO <sup>·</sup> )	Hipoklorit	( <sup>·</sup> OCl)
Nitrik oksit	(NO <sup>·</sup> )	Peroksinitrit	(ONOO <sup>·</sup> )

Serbest radikaller, canlılar için çok önem taşıyan ve fiziksel ve kimyasal özellikleriyle birçok klinik tablonun patogeneğinde katkısı olan moleküllerdir. En önemli özellikleri atomik yörüngelerinde eşleşmemiş elektronlarının olmasıdır. Serbest radikalin bu eşleşmemiş elektronunu pek çok radikal ile paylaşabilmesi onun etkinliğinin en önemli nedenidir (123,124).

### **3.3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1 Materyal**

##### **3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Bu çalışmaya Şanlıurfa ili Karaköprü ilçesine bağlı Sarım ve Karataş köylerinde bulunan yüksek oranda flor içeren kuyu sularını içme suyu olarak kullanan 7-12 yaş arası çocuklardan ve benzer yaş ve cinsiyette kontrol grubundan denekler dahil edilmiştir. Çalışmamız maruziyet grubu için 44 ve kontrol grubu için 44 olmak üzere 88 denekten oluşuyordu. Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınmıştır. Belirlenen su kuyularında örnekler alınarak arazide, portatif Hach-Lange HQ40d Multi ölçüm cihazı ile florür ölçümleri yapılmıştır. Kontrol kan numunelerini, flor konsantrasyonları optimal değerlerde olan Çakmaklı ve Mülkören köylerindeki (sırasıyla 1,0 mg/L ve 1,05 mg/L) bireylerden alınmıştır. Maruziyet grubundaki kan örneklerimizi ise; Sarım ve Karataş köylerinden alınmıştır (sırasıyla 1,4 mg/L ve 1,6 mg/L).

##### **3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması**

Çalışma grubunu oluşturan kişilerden, örneklerinin standardizasyonunun sağlanması amacı ile bireyler oturur pozisyondayken kan alma işlemimizi gerçekleştirdik. Tam kan sayımı tetkiki için EDTA'lı hemogram tüpüne belirlenen çizgiye kadar kan numunelerimizi aldık. Ayrıca oksidatif stres parametreleri için serumu ayrılmak üzere jelsiz vakumlu biyokimya tüplerine 5 cc kadar kan numunesini de aldık. Alınan numuneler buz aküleri içeren taşıma çantaları içerisinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına getirilip, hemogram numuneleri tam kan sayım cihazında hemen çalışılarak sonuçlar rapor edilmiştir. Jelsiz biyokimya tüplerine alınan kan numunelerinin serumu ayrıştırılmak üzere 4000 rpm'de 10 dk santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Ayrıştırdığımız serumları hasta ve kontrol grupları olmak üzere sınıflandırıp ependorf tüplerine porsiyonlayarak daha sonra çalışmayı yapmak üzere -80 °C de derin dondurucuda sakladık. Daha sonra Total Oksidatif Seviye (TOS):Total Antioksidan Seviye (TAS): Oksidatif Stres İndeksi  $[OSİ= (TOS) / (TAS)$  şeklinde bölünerek] düzeyleri ölçülmüştür.



### 3.1.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Kan Sayım Analizörü (Abbott Cell-Dyn® 3700, USA)
- Mikroplaka Okuyucu (microplayt reader)
- Soğutmalı Santrifüj (Hettich Universal® 30 RF)
- Derin dondurucu (Uğur) -80 °C
- Otomatik pipetler (Gilson®)
- pH Metre (Hanna®, pH 211 model Japon)
- Manyetik Karıştırıcı (Hangping®, Variomag®)
- Distile su cihazı (Nüve)
- Deiyonize su cihazı (Easypure RF®)
- Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı)
- Balon joje
- Kurutma Kâğıdı
- Eppendorf Tüpü
- Pipet Uçları
- Portatif Hach-Lange HQ40d Multi ölçüm cihazı

### 3.2. Metod

#### 3.2.1. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunu oluşturan kişilerden alınacak kan örnekleri hemolize olmaması için EDTA'lı Hemogram tüplerine belirlenen çizgiye kadar kan numunelerini aldık. Daha sonra soğuk buz aküleri bulunan kan taşıma çantasına aldığımız numunelerimizi laboratuvarında aynı gün içerisinde Kan Sayım Otoanalizörü (Abbott Cell-Dyn® 3700, USA) cihazında çalıştık.

#### 3.2.2. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Topladığımız numunelerin total antioksidan seviyesi, Ö. Erel'in geliştirdiği yöntemle çalışan Rel Assaymarkaticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntem otomatize bir yol olup, kuvvetli serbest radikallere karşı organizmanın total antioksidan seviyesini ölçmektedir. Bu metod, örnekteki tüm antioksidanlar'ın renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikali antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır (125).

Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılmıştır. Sonuçlar mmol TroloxEq/L olarak ifade edilmiştir.

### 3.2.3. Toplam Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Topladığımız numunelerin total oksidan seviyesi, Ö. Erel'in geliştirdiği yöntemle çalışan Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntem otomatize edilmiş olup, numunedeki toplam oksidan düzeyini ölçmektedir. Bu yöntem numunelerin içerdiği oksidanların ferroz iyonunu, ferrik iyon olarak oksitlemesi esasına dayanan bir kolorimetrik yöntemdir (126). Kalibratör olarak Hidrojen Peroksit kullanılmıştır. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eq/L}$  olarak ifade edilir.

**Kural:** Serum örneklerinde bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine denen kompleks yapıyı ferrik iyona oksitler. Ortamda bulunan gliserol bu tepkimeyi hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks yapı oluştururlar. Numune içerisinde bulunan oksidanların yoğunluğuyla alakalı olan rengin şiddeti, spektrofotometrik olarak ölçülür (126).

### 3.2.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stres İndeksi, oksidatif stresin bir göstergesidir. Toplam Oksidan düzeyinin Toplam Antioksidan düzeyine oranının yüzdesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılır. TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir ve Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edilir (128).

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eq / L})}{\text{TAS, ( mmol trolox Eq / L)}} \times 100$$

## 3.3. Yapılan İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda SPSS Versiyon 22.0 (SPSS® Inc. Chicago USA) bilgisayar programını kullanarak istatistiksel çalışmamızı yaptık. Çalışmamızda kullanılan grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's t testi ile yapılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile gerçekleştirdik.  $p < 0,05$ 'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla maruziyet grubunda WBC, NEU, LYM, RBC, HCT, HGB, PCT ve PLT parametrelerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Kontrol ve Maruziyet gruplarında hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>WBC</b>	Kontrol	44	8,01	2,17	<0,001
	Maruziyet	44	10,9	2,12	
<b>NEU</b>	Kontrol	44	3,89	1,76	<0,001
	Maruziyet	44	5,76	1,47	
<b>LYM</b>	Kontrol	44	2,99	0,89	<0,001
	Maruziyet	44	3,86	0,83	
<b>MONO</b>	Kontrol	44	0,68	0,2	0,314
	Maruziyet	44	0,64	0,2	
<b>EOS</b>	Kontrol	44	0,35	0,29	0,02
	Maruziyet	44	0,52	0,37	
<b>BASO</b>	Kontrol	44	0,1	0,04	0,226
	Maruziyet	44	0,11	0,05	
<b>RBC</b>	Kontrol	44	4,83	0,37	<0,001
	Maruziyet	44	5,19	0,35	
<b>HCT</b>	Kontrol	44	39,89	2,46	<0,001
	Maruziyet	44	42,11	2,02	
<b>HGB</b>	Kontrol	44	13,45	0,96	<0,001
	Maruziyet	44	14,33	0,85	
<b>MCV</b>	Kontrol	44	82,83	6,3	0,1
	Maruziyet	44	81,05	3,18	
<b>MCH</b>	Kontrol	44	27,92	2,07	0,413
	Maruziyet	44	27,59	1,64	
<b>MCHC</b>	Kontrol	44	33,75	1,77	0,37
	Maruziyet	44	34,02	0,97	
<b>PCT</b>	Kontrol	44	0,24	0,06	0,001
	Maruziyet	44	0,28	0,05	
<b>MPV</b>	Kontrol	44	169,8	1.072,92	0,318
	Maruziyet	44	7,31	1,55	
<b>PDW</b>	Kontrol	44	66,45	312,01	0,318
	Maruziyet	44	19,23	0,9	
<b>RDW</b>	Kontrol	44	11,37	0,78	0,104
	Maruziyet	44	11,11	0,76	
<b>PLT</b>	Kontrol	44	304,14	66,46	<0,001
	Maruziyet	44	380,13	69,03	

#: Student's *t* testi \*: Mean ± Standart Deviation

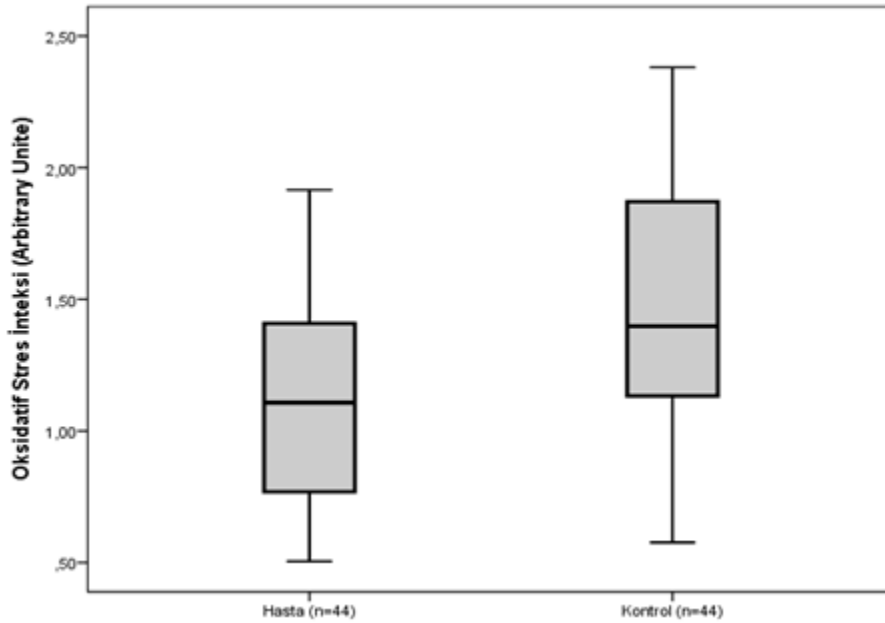
Çalışmamızda maruziyet grubundaki TOS, TAS ve OSİ değerleri; kontrol grubundaki TOS, TAS ve OSİ değerlerine kıyasla düşük saptandı. Bu azalma TOS ve OSİ için istatistiksel olarak anlamlı iken TAS için anlamlı değildi.

**Tablo 4.2.** Grupların TAS, TOS, OSİ düzeyleri#

Grupların TAS, TOS, OSİ düzeyleri*				
	GRUP	Ortalama	Std. Deviasyon	p
<b>TOS</b>	Maruziyet	7,11	2,29	<0,001
	Kontrol	9,71	2,38	
<b>TAS</b>	Maruziyet	1,29	0,21	0,128
	Kontrol	1,38	0,31	
<b>OSİ</b>	Maruziyet	1,10	0,36	<0,001
	Kontrol	1,46	0,45	

#: Student's *t* testi \*: Mean  $\pm$  Standart Deviation

Tablo 4,1'de görüldüğü gibi Maruziyet grubundaki TOS (7,11 $\pm$ 2,29): TAS (1,29 $\pm$ 0,21) ve OSİ (1,10 $\pm$ 0,36) değerleri; kontrol grubundaki TOS (9,71 $\pm$ 2,38): TAS (1,38 $\pm$ 0,31) ve OSİ (1,46 $\pm$ 0,45) değerlerine kıyasla düşüktü. Bu farklılık TOS (p<0,001) ve OSİ (p<0,001) için istatistiksel olarak anlamlı iken TAS (p=0,128) için anlamlı değildi.



**Şekil 4.1.** Kontrol ve Maruziyet gruplarının Oksidatif stres indeksi grafikleri

**Tablo 4.3.** (OSİ) ile Hemogram Parametreleri arasındaki korelasyon Tablosu#

GRUP			Monosit	Eozinofil	Bazofil	MCHC	RDW
Maruziyet	TAS	r	0,065	-0,04	0,011	0,183	-0,039
		p	0,675	0,796	0,946	0,234	0,802
	TOS	r	0,294	0,341*	0,414**	-0,254	-0,311*
		p	0,052	0,024	0,005	0,097	0,04
	OSİ	r	0,301*	0,340*	0,406**	-0,340*	-0,302*
		p	0,047	0,024	0,006	0,024	0,046
Kontrol	TAS	r	-0,112	-0,151	-0,235	-0,149	-0,053
		p	0,47	0,328	0,125	0,335	0,734
	TOS	r	-0,045	-0,095	-0,051	-0,103	-0,012
		p	0,772	0,538	0,74	0,504	0,937
	OSİ	r	0,033	0,029	0,092	-0,004	0,059
		p	0,831	0,852	0,551	0,979	0,704

# : Pearson Korelasyon Analizi \* :  $p < 0,050$  \*\* :  $p < 0,010$

Tablo 4.3.' de görüldüğü gibi TAS ile hemogram parametreleri arasında hem maruziyet grubunda hemde kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptayamadık. TOS ile eozinofil (p:0,024): bazofil (p:0,005) ve RDW (p: 0,040) arasında maruziyet grubunda zayıf bir ilişki saptanmış olmasına rağmen kontrol grubunda TOS ile hemogram parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maruziyet grubundaki TOS ile eozinofil (r: 0,341) ve RDW (r:0,311) arasındaki ilişki zayıf, bazofil (r:0,414) ile olan ilişki orta düzeyde olarak saptanmıştır.

OSİ ile hemogram parametreleri arasında maruziyet grubunda monosit (p:0,047 ): eozinofil (p:0,024 ): bazofil (p:0,006): MCHC (p:0,024 ) ve RDW (p:0,046 ) arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maruziyet grubundaki OSİ ile monosit (r:0,301 ): eozinofil (r:0,340 ): MCHC(r:-0,340) ve RDW (r:-0,302) arasındaki ilişki zayıf düzeyde, bazofil (r:0,406 ) ile olan ilişki orta düzeyde saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Flor halojen bir element olmakla birlikte; bitkilerde, hayvanlarda, toprak ve sularda değişik oranlarda bulunur. İnsanlar günlük olarak optimal değerlerde florlu bileşikleri ağız yoluyla alırlar. Ancak günlük olarak vücuda giren flor miktarı optimal değerlerin üzerinde olursa florozis olarak bilinen tablo ortaya çıkacaktır. Dünyanın değişik yerlerinde yüksek oranda flor içeren yüzey sularını içme suyu olarak kullanan toplumlarda, yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak bilinen Florozis vakaları görülmektedir (1,2).

Proton numarası 9, kütle numarası 19 olan flor, kahverengi sarı renkte olup koku olarak ozon'u anımsatan bir elementtir. Tüm elementlerin en aktifi ve en elektronegatifidir. Flor, tabiatta birçok elementlerle bileşik oluşturarak tuz formunu alır. Flor'un başka moleküllerle yaptığı bileşiklere "florid" denilmektedir. Bu yapılar genellikle tuz formundadırlar. Bunlara en iyi örnek olarak, sodyum florid (NaF) ve kalsiyum florid (CaF<sub>2</sub>) gibi solid maddeleri verebiliriz (3).

Yer kürede %0.03 oranında flor bulunmaktadır. Mineralce en zengin olanları; kriyolit, mika hornbled, floropatit ve tumarin'dir. Flor yoğunluğuna neden olan yapılar mika mineralleri (sirolit, florit, flor apatit): tuzlar, volkanik kayalar olup termal kaynaklar ve doğal sularda yüksek miktarlarda bulunurlar (4). Periyodik cetvelde halojenlerin oluşturduğu 7A grubunun ilk ve en hafif elementi flordur. Bundan dolayı elektronegativitesi en yüksek olan elementtir. Flor elektronegativitesi çok yüksek olduğu için organik ve anorganik maddelerle çok çabuk bileşik oluşturur (10).

WHO'nun içme suları için belirlediği optimal florür miktarı 0.50-1,50 mg/L'dir (17). EPA ve U.S. Department of Health & Human Services (HHS)'e göre tavsiye edilen florür limitleri 0,7 – 1,2 mg /L'dir (185).Türk Standartları Enstitüsü ise içme sularında flor düzeyinin en fazla 1,50 mg/L olmasını tavsiye etmektedir (15). Bununla birlikte 2006 yılında toplanan Amerikan İçme Suyu Florür Komitesi sonuç raporunda, Amerikan Halk Sağlığı Kurumu ve EPA'nın bu şekilde daha dar bir referans kullanmasının risklerini veya yararlarını, florid üzerindeki bilgilerdeki boşluklar nedeni ile değerlendiremediğini ve bu konuda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyduğunu ifade etmiştir (16).

Kösecik ve arkadaşları tarafından “Şanlıurfa içme sularında flor düzeyleri” konulu araştırmada flor oranları 0,06-0,13 mg/L arasında olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında yayınlanan “Türkiye’nin Su Flor Haritası”na göre Şanlıurfa’da yüksek florür yönünden bir problem oluşturmadığı belirtilmiştir (20). Yüksek dozlarda flora maruziyet sonucu kronik flor zehirlenmesi geçiren koyunlardan alınan tam kan örneklerinin incelendiği bir çalışmada; Eritrosit, lökosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde hafif bir azalma, nötrofil oranında hafif bir artma görülmüş, diğer hücre oranlarında ise bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (57).

Ayrıca, florozisin; eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve MHC değeri ile MCHC’de, nötrofil ve monositlerde azalmaya, MCV’de ve lenfositlerde ise artmaya neden olduğu gösterilmiştir (60). İlginç olarak bizim çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla maruziyet grubunda WBC, NEU, LYM, RBC, HCT, HGB, PCT ve PLT parametrelerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda TOS ile eozinofil (p:0,024): bazofil (p:0,005) ve RDW (p: 0,040) arasındamaruziyet grubunda zayıf bir ilişki saptanmış olmasına rağmen kontrol grubunda TOS ile hemogram parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maruziyet grubundaki TOS ile eozinofil (r: 0,341) ve RDW (r:0,311) arasındaki ilişki zayıf, bazofil (r:0,414) ile olan ilişki orta düzeyde olarak saptanmıştır.

OSİ ile hemogram parametreleri arasında maruziyet grubunda monosit (p:0,047): eozinofil(p:0,024 ): bazofil (p:0,006 ): MCHC(p:0,024 ) ve RDW (p:0,046 ) arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maruziyet grubundaki OSİ ile monosit (r:0,301 ): eozinofil(r:0,340 ):MCHC (r:-0,340) ve RDW (r:-0,302) arasındaki ilişki zayıf düzeyde, bazofil (r:0,406) ile olan ilişki orta düzeyde saptanmıştır. Yüksek düzeylerde flor alınması sonucunda; oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunun arttığı, aynı zamanda antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı gözlemlenmiştir (68).

Ancak biz çalışmamızda antioksidan molekülleri ayrı ayrı tespit etmek yerine toplam antioksidan kapasiteyi değerlendirmeyi, ayrıca oksidatif molekülleri tek tek çalışmak yerine toplam oksidatif durumu değerlendirerek oksidan-antioksidan denge hakkında bilgi edinmeye çabaladık.

Bunu yapmak için TAS ve TOS ile sembolize edilen, otomatize edilmiş spektrofotometrik yöntemler olan Erel yöntemlerini kullanmayı tercih ettik. Erel yöntemleri güçlü serbest radikallerin oksidan kapasitesini ve bu radikallere karşı antioksidanların total kapasitesini ölçebilen metodlardır. Ayrıca, yapılan bazı çalışmalarda; flora maruz bırakılan ratların tüm dokularında GSH ve GPx seviyelerini en düşük seviyede tespit etmişlerdir. Yine endemik bölgede yaşayan insanların ve flora maruz bırakılan deney hayvanlarının SOD, CAT, GPx aktivitelerinde bir azalma olduğu kaydedilmiştir. Flora maruz bırakılmış hayvanlarda daha önce yapılmış çalışmalarda da, CAT aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (119).

Bazı yazarlar, Flor'un antioksidan savunma sistemlerine zarar vermediğini bildirirken birçok araştırmacı da bağımsız olarak geliştirilmiş lipid peroksidasyonuna F'un neden olduğunu savunmaktadır (131). Ayrıca, Kalyanalakshmi ve arkadaşlarının kronik florozisli 24 yetişkin erkekle yaptıkları kan numuneleri incelemelerinde yüksek MDA seviyeleri tespit etmiş ve bunun lipid peroksidasyon ürünlerinde bir artışa işaret ettiğini, bununla birlikte CAT ve GST aktivitelerinde azalma saptadıklarını ve bunun florozisli hastalarda antioksidan düzeylerinde değişiklikler meydana getirdiklerini ifade etmişlerdir (131).

Flor; glutatyon, CAT, GSH-Px, SOD ve GST gibi enzimlerin serbest radikalleri toplama işlevini etkileyerek serbest radikaller ve hidrojen peroksit tarafından üretilen oksidatif stresi arttırmaktadır (132). Yapılan bir çalışmada flor intoksikasyonuna maruz kalan deney hayvanlarının dokularında SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinde azalma bulunmuş, gözlenen CAT ve GST aktivitelerindeki azalmanın, çok büyük olasılıkla flor intoksikasyonundan kaynaklanan oksidatif stres yüzünden olduğunu bildirilmiştir (130,133). Deney hayvanlarının dokularında, kanında ve insanların eritrositlerinde florun lipid peroksidasyonunda artışa neden olduğu, yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (134). Yine yapılan bir çalışmada, endemik florozisli bölgede yaşayan insanlarda SOD, CAT ve GPx'in aktivitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun da flor intoksikasyonuna bağlı oksidatif stresten kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir (136). Bizim yaptığımız çalışmada; Florun ılımlı yüksekliğinin TOS ve OSI'yi anlamlı şekilde düşürmüş olması genel bilginin ve beklenenin aksine bir durumdur. Bu durumun açıklanabilmesi için florun metabolizma içindeki ilişkilerine daha dikkatli bakmak gerekir.



Bununla birlikte bu çalışmada deneklerin diyetleri kontrol edilememiştir. Maruziyet grubundaki deneklerin flor dışı oksidan maddelerden uzak bir diyete sahip olmalarında mümkündür. İlimli yüksek düzeyde flora maruziyette OSİ'nin azalmış olması florun ilimli yükseklikteki konsantrasyonlarda başka mekanizmalarında tetiklemiş olabileceğini akla getirmektedir. Bu yüzden daha yüksek sayıda denekle ve daha kontrollü çalışmalarla bu konunun araştırılması uygunluk arz etmektedir. Literatür taramasınabakıldığında; Flor'un insanlarda TAS, TOS ve OSİ gibi parametrelere olan etkilerini ve aynı zamanda bunların hemogram parametreleriyle korelasyonunu inceleyen çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu durum tezimizde yapılan araştırmanın özgünlük değerini arttırmaktadır.

Yapılan çalışmaların çoğunda deney hayvanları kullanılmış olup sadece bu sistemlerin etki ettiği bazı parametreler kullanılmıştır. İnsanlarda flor'un bıraktığı hasarların tam anlamıyla ortaya konabilmesi için daha çok sayıda çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bizim araştırmamızın sonuçları özgün değeri yüksek, literatüre yeni bilgiler sunan mahiyettedir. İnsanlar üzerinde yapılacak olan yeni çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi önemlidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla maruziyet grubunda WBC, NEU, LYM, RBC, HCT, HGB, PCT ve PLT parametrelerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yine çalışmamızda maruziyet grubundaki; TOS, TAS ve OSİ değerleri; kontrol grubundaki TOS, TAS ve OSİ değerlerine kıyasla düşük saptandı. Bu azalma TOS ve OSİ için istatistiksel olarak anlamlı iken TAS için anlamlı değildi.

Bizim yaptığımız çalışmada; TOS ile eozinofil (p:0,024): bazofil (p:0,005) ve RDW (p: 0,040) arasında maruziyet grubunda zayıf bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, kontrol grubunda TOS ile hemogram parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maruziyet grubundaki TOS ile eozinofil (r: 0,341) ve RDW (r:0,311) arasındaki ilişki zayıf, bazofil (r:0,414) ile olan ilişki orta düzeyde olarak saptanmıştır.

OSİ ile hemogram parametreleri arasında maruziyet grubunda monosit (p: 0,047): eozinofil (p: 0,024): bazofil (p: 0,006): MCHC (p: 0,024) ve RDW (p: 0,046) arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen, kontrol grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Maruziyet grubundaki OSİ ile monosit (r: 0,301): eozinofil(r: 0,340): MCHC (r: -0,340) ve RDW (r: -0,302) arasındaki ilişki zayıf düzeyde, bazofil (r: 0,406) ile olan ilişki orta düzeyde saptanmıştır.

Sonuç olarak; Yüksek oranlarda flor tüketimi, oksidatif stresi artıran bir sebep olmasına rağmen, ılımlı yüksek düzeylerde flor maruziyetinin oksidatif stresi artırdığı tartışmalıdır. Araştırma sonuçlarımıza göre ılımlı flor yüksekliği total oksidan düzeyi ve oksidatif stres indeksini anlamlı biçimde azaltmaktadır. ılımlı yükseklikteki flor düzeylerine maruziyetin bilinenin dışında başka mekanizmaları tetikliyor olabileceği yönünden bu konuda daha yüksek sayıda denekle yeni çalışmaların yapılması uygunluk arz etmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kaya S, Şanlı Y, Pirinççi İ, Yavuz H, Baydan E, Demet Ö, ve ark. Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi. Ankara, 1995: 80-85.
2. Shupe JL, Olson AE, Peterson HB, Low JB. Fluoride toxicosis in wild ungulates. JAUMA 1984;185(11):1295–1300.
3. Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Diş Hekimliğinde Florun, İnsan Vücudu ve Dişleri, Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi 2008; 15(3):43-53.
4. Varol S, Davraz A, Varol E. Yeraltı suyu Kimyası ve Sağlığa Etkisinin Tıbbi Jeoloji Açısından Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2008; 7(4):351-356.
5. Oruc N. Occurrence and Problems of High Fluoride Waters in Turkey: an Overview. Environ Geochem Health 2008;30(4):315-23.
6. Halliwell B. Antioxidants and Human Disease: curiosity, cause or consequence? Lancet, 1994;344:721-24.
7. Dilek ON. Serbest Radikaller ve Cerrahi. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresi. Afyon, 23-30 Mart 2003;6.
8. Yeum KJ, Russell MR, Krinsky IN, Adlini G. Biomarkers of antioxidant capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2004;430: 97-103.
9. San I, Ulas T, Bozkus F, Iynen I, Yesilova Y, Sezen H, ve ark. Prolidase activity oxidative stress parameters in patients with nasal polyps. Clin Ter 2013 May-Jun;164(3):209.
10. Anonymus. Seminar on problems of high fluoride waters, Cento Scientific Programme, Report No: 28. S, 18-22, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Turkey. 1977.
11. Cotton FA, Wilkinson G. Advanced Inorganic Chemistry 5nd Walter J. Jhonson Inc, 1988.
12. Varol E, Varol S. Çevresel bir Hastalık Olarak Florozis ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi, TAF Prev Med Bull 2010; 9(3):233-238.
13. Kaminsky L, Mahony M, Leach J, Melius J, Miller MJ. Fluoride: Benefits and risks of exposure. Crit Rev Oral Biol Med 1990; 1:261–281.

14. WHO. Guidelines for Drinking-Water Quality. Third Edition. Geneva 2006;221-459.
15. TS266 Standartları - İnsanî Tüketim Amaçlı Sular. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/02/20050217-3.htm>.
16. Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards (2006) <https://www.nap.edu/read/11571/chapter/2>.
17. Whitford GM. The physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride. J Dent Res 1990;69:539-44.
18. Cotton FA, Wilkinson G. Advanced Inorganic Chemistry 5nd Walter J.Jhonson Inc 1988;53.
19. Şanlı Y, Kaya S. Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi 1995;2:80-85.
20. 21.ÇAYDAĞ TÜBİTAK-ÇAYDAG, Proje no: 110Y234, Doktora Bursiyeri 2010-2012.
21. Kırzioğlu Z, Küçükeşmen Ç, Altun A.C, Erdoğan Y. Evaluation of Caries Incidence and Severity of Age-6 Teeth in Children Between 7 and 10 Years-Old with Dental Fluororsis and Non-Fluorosis, Abstract No: P37, Fluoride 2007;40 (4): 290.
22. Ergun H, Rüssel HA, Bayşu N, Dündar Y. Studies on the fluoride contents in water and soil urine, bone, and teeth of sheep on Dtsch. Tierörztl, Wschr 1987;94, 416-420.
23. Redda TH, Haimanot RT, Fekadu A, Bushra B. Endemic fluorosis in the Ethiopian rift valley. Trop Geogr Med 1987;39(3):209-217.
24. Brouwer ID, Backerdirks O, Debruin A, Hautuast JG. Unsuitability of world healthorganization guidelines for fluoride cencentrations in drinking water in Senegal. Lancet 1988;30:223-225.
25. Sel T, Ergun H. Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum spesifik karaciğer enzimleri(Glutamat oksalasetat, transaminaz, glutamat piruvat transaminaz, laktat dehidrogenaz) ve alkalen fosfataz düzeylerinin araştırılması. A,Ü, Vet, Fak, Dergisi 1992;39(1-2): 30-40.
26. Roholm K. Fluorine intoxication, Lewis HK, London 1937;124.
27. Shupe JL, Olson AE, Peterson HB, Low JB. Fluoride toxicosis in wild ungulates. JAMA 1984; 185(11): 1295-1300.

28. Şendil Ç, Bayşu N. İnsan ve Hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt İlçesi Köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunu Van İli Muradiye İlçesi Köylerinde de saptamamızla ilgili ilk tebliğ. AÜ, Vet, Fak, Dergisi 1973; 20(4): 474-485.
29. Helfetz SB, Horowitz HS. The amounts of fluoride in current fluoride therapies, Safety Considerations for children, J Dent Children 1964;257-269.
30. Oktay C. Effect of high fluoride containing drinking water on skeleton and dentalage in seminar on “problems of high fluoride waters”, 6-10 September, Erzurum 1977.
31. Shupe JL. Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle. J Anim. Sci 1980; 51(3): 746-758.
32. Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Gökçen H, Türker H. Koyun Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği, Tüm Vet Hayv Hiz San Tic Ltd Şti Yayın No 1990; 2:311-313.
33. Şanlı Y, Kaya S. Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi 1995;80–85.
34. Sansar E. Isparta bölgesindeki okul çocuklarında DMF indeksinin tayini. Dış Hek, Dergisi 1972; 3:195-198.
35. Jones WG. Fluorosis in Dairly Herd. Vet. Res 1972;90:503-507.
36. Hillman D, Bolenbough DL, Convey EM. Hypothyroidism and anemia relatedto fluoride in dairly cattle. J. Dairy. Sci 1979;62:416-423.
37. Ammerman CB, Arrington LR, Shirley RL, Davis GK. Comparative effects of fluorine from soft phosyoshate, calcium fluoride and sodium fluoride on steers, J. Anim. Sci 1964;23:409-413.
38. Yari AM. Effect of fluoride on phosphatidylserine mediated calcium transport. Biochim Biophys Acta 1982; (686): 1-6.
39. Milheud GE, Borba MA, Krishnaswamy S. Effect of fluoride ingestion on dentalfluorosis in sheep. Am. J. Vet. Res 1987;48 (5): 873-879.
40. Oktay C. Effect of high fluoride containing drinking water on skeleton and dentalage in seminar on “problems of high fluoride waters”, 6-10 September, Erzurum 1977.
41. Burns KN, Allcroft R. Fluorosis. Vet, Rec 1964; 76(18): 507-509.

42. McDowell LR. Calcium, phosphorus and fluorine in nutrition of grazing ruminants in warm climates. *Academic Press* 1985;205-212.
43. Ata P. Konservatif Diş Tedavisi. İstanbul Ün. Diş Hekimliği Fak. Yayınları No 1982;54:144-153.
44. Tiwary SN, Singh CDN, Jhe GJ, Sinha BK . Some observations on the pathology of experimental fluorine poisoning in sheep. *Ind J. Anim. Health* 1978; 17 (2): 141-143.
45. Kessabi M, Hamlin A. Experimental fluorosis in sheep: alleviating effects of aluminium. *Vet. Hum. Toxicol* 1986; 28(4): 300-304.
46. Ekstrand J, Glowacki J. Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine, US. Department of Health and Human Services, William Wilkins Atlanta 2003:100-120.
47. Sharkey TP, Simpson WM. Accidental sodium fluoride poisoning: Report of eight cases, with one fatality. *JAMA* 1933;100:97-100.
48. Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simmons JH, ed. *Fluorine chemistry*, Academic Press 1965;2-16.
49. Jooste PL, Weight MJ, Kriek JA, Louw AJ. Endemic Goiter in the Absence of Iodine Deficiency in Schoolchildren of the Northern Cape Province of South Africa. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:8-12.
50. Desai VK, Solanki DM, Bansalm RK. Epidemiological Study in Goitre in Endemic Fluorosis District of Gujarat. *Fluoride* 1993;26(3):187-190.
51. Teotia SP, Teotia M, Singh RK, Taves DR, Heels S. Endocrine aspects of endemic skeletal fluorosis. *J Assoc Physicians India* 1978;26(11):995-1000.
52. Trivedi N, Mithal A, Gupta SK, Godbole MM. Reversible impairment of glucose tolerance in patients with endemic fluorosis. *Fluoride Collaborative Study Group. Diabetologia* 1993; 36(9):826-8.
53. Garcia-Montalvo EA, Reyes-Perez H, Del Razo LM. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology* 2009;263(2-3):75-83.
54. Hoffman R, Mann J, Calderone J, Trumbull J, Burkhart M. Acute Fluoride Poisoning in a New Mexico Elementary School. *Pediatrics* 1980;65:897-900.

55. Spak CJ, Sjostedt S, Eleborg L, Veress B, Perbeck L, Ekstrand J. Tissue response of gastric mucosa after ingestion of fluoride. *BMJ* 1989;298(6689):1686-7.
56. Zhan XA, Wang M, Xu ZR, Li WF, Li JX. Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs. *Arch Toxicol* 2006;80(2): p. 74–80.
57. Mohiuddin SM, Reddy MV. Haematological and biochemical studies on fluoride toxicity in sheep. *Indian Vet J* 1989;66:1089-1091.
58. Karram MH, Ibrahim A. Effect of industrial fluorosis on haemogram of camels. *Fluoride* 1992;25:23-36.
59. Whitford GM, The physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride *J Dent Res* 1990;69:539-44.
60. Chachra D, Turner CH, Dunipace AJ, Grynopas MD. The effect of fluoride treatment on bone mineral in rabbits. *Calcif Tissue Int* 1999;64(4):345-51.
61. Tamer MN, Kale Koroglu B, Arslan C, Akdogan M, Koroglu M, Cam H. et al. Osteosclerosis due to endemic fluorosis. *Sci Total Environ* 2007;373(1):43-48.
62. Greenberg, SR. Response of the renal supporting tissues to chronic fluoride exposure as revealed by a special technique. *Urol Int* 1986;41(2):91-94.
63. Kessabi M, Hamliri A, Braun JP, Rico AG. Experimental acute sodium fluoride poisoning in sheep: Renal, hepatic, and metabolic effects. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5(6 Pt 1):1025-1033.
64. Purohit SS, Gupta RC, Mathur AK, Gupta N, Jeswani ID, Choudhary VK. et al. Experimental pulmonary fluorosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1999;41(1):27–34.
65. Austen KF, Dworetzky M, Farr RS, Logan GB, Malkiel S, Middleton E Jr, et al. A statement on the question of allergy to fluoride as used in the fluoridation of community water supplies. *J Allergy* 1971;47(6):347–348.
66. Jain SK, Susheela AK. Effect of sodium fluoride on antibody formation in rabbits. *Environ Res* 1987;44(1):117–125.
67. Eichler HG, Lenz K, Fuhrmann M, Hruby K. Accidental ingestion of NaF tablets by children. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20:334–338.

68. Tang QQ, Du J, Ma HH, Jiang SJ, Zhou XJ. Fluoride and children's intelligence: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2008;126(1-3):115-20.
69. Freni SC. Exposure to High Fluoride Concentrations in Drinking Water is Associated With Decreased Birth Rates. *J Toxicol Environ Health* 1994;42:109–121.
70. Al-Hiyassat AS, Elbetieha AM, Darmani H. Reproductive and Toxic Effects of Ingestion of Sodium Fluoride in Female Rats. *Fluoride* 2000;33:79-84.
71. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients\*. *Critical care medicine* 2011; 39(8):1913-1921.
72. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine* 2009; 169(6): 588-594.
73. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: a communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity* 2003;19(1): 9-19.
74. Flad HD, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2010; 67(14):2363-2386.
75. Bath PMW, and Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7(2):157-161.
76. Debili N, Masse JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82(1):84-95.
77. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter?. *Minerva anesthesiologica* 2006;72(9):749-756.
78. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *Journal of critical care* 2014; 29(5): 885-e1.



79. Adibi P, Faghieh Imani E, Talei M, Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J. Lab. Hematol* 2007;29:195-9.
80. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *J. Neurochem* 1992;59:1609-23.
81. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4:92-95.
82. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc* 1988;63(3):381-8.
83. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol* 2007;53:1-2.
84. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
85. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010;7(5): 36-44.
86. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Mimoza yayınları 1995;3- 157.
87. Urso ML, Clarkson MP. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189:41-54.
88. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metal and disease. *Biochem J* 1984;219:1-14.
89. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol* 2001; 54:176-86.
90. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F. Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma, *Y.Y.Ü Sağlık Bil. Dergisi* 1995;2(1); 137-42.
91. Zwart DeLL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26: 202-26.
92. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım Konya:1995;1-15.
93. Fridovich I. Oxidative Stress. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group 2001.

94. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 31(11): 1287-317.
95. Kurutaş Belge E, İnanç GF, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv*, 2004; 13:120-13.
96. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *Am. J. Med. Sc* 1994; 307:284–92.
97. Kontos HA, Wei EP, Ellis EF, Jenkins LW, Povlishock JT, Rowe GT, et al. Appearance of superoxideanion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ. Res* 1985; 57:142–51.
98. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995;41:18-19.
99. Hinder RA, Stein HJ. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1991;126:104-5.
100. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. 2 thEd. Oxford: Clarendon Pres 1989.125.
101. Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv* 2002;11:299.
102. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2004;14:52-60.
103. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta* 2001;306:1-17.
104. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Sci. Nutrition* 2000;32:21-39.
105. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, et al. Oxidative Status and Malon dialdehydein $\beta$ -tha lassaemia Patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2002; 32:55-601.
106. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 98(10): 1-4.
107. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative Stres in Allergic Respiratory Diseases. *J .Allergy Clin İmmunol* 2002;110(3):349-56.

- 108.Kinnula VL, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *FEEBS* 2004;1-6.
- 109.Knapen MFCM, Zusterzeel PLM, Peters WHM, Steegers EAP. Glutathione and Glutathione-Related Enzymes in Reproduction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999;82:171-84.
- 110.Sies H. Glutathione and Its Role in Cellular Functions. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 27:916-21.
- 111.Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Zanden J, Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001; 10:141-52.
112. Hall L, Williams K, Perry ACF, Frayne J, Jury JA. The majority of human glutathione peroxidase type 5 (GPX5) transcripts are incorrectly spliced: implications for the role of GPX5 in the male reproductive tract. *Biochem J* 1998;333:5-9.
- 113.Haan JB, Bladier C, Griffit P, Keiner M, O'shea RD, Kola I. Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat and hydrogen peroxide. *Issue of August 1998;273(35):22528-22536.*
- 114.Strange RC, Spiteri MA, Ramchandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutation Research* 2001; 482:21-26.
- 115.Oberley LW. Representative of Polypeptide Structure of Bovine CuZnSOD. *Superoxide Dismutase* 1982;1:28.
- 116.Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide Dismutases in Malignant Cells and Human Tumors. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 36(6):718-44.
- 117.Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 1999;72:19-66.
- 118.Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta* 1995; 1271:195–204.
- 119.Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Av Exp Med Biol* 1990; 264:155-63.

- 120.Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant function of vitamins.Vitamin E and C, beta-carotene and other carotenoids. Ann NY Acad Sci 1992;669:7-20.
- 121.Burtis CA, Ashwood ER. Vitaminler. Aslan D.Eds. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayınları 2005: 548-550,332-333,578-601.
- 122.Nijveldt RJ, Noad E, Hoarn DEC, Boelens PG, Norren K, Leeuwen PAM. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. AmJ Clin Nutr 2001;74:418-25.
- 123.Becker MA, Roessler BJ. Hyperuricemia and Gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, New York:7 th Ed.McGraw-Hill 1995;1655-77.
- 124.Dormandy TL. An approach to free radicals. Lancet 1983;322:1010-13.
- 125.Kaynak K. Akciğer kanserinde oksidatif hasarın rolü. Solunum 2002;4(4):468-73.
- 126.Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. J. Mayo Clin. Proc 1988; 63(3): 381-8.
- 127.Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33(2):10-8.
- 128.Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J. Clinical Biochemistry 2005; 47(5):119-29.
- 129.Inkielewicz I, Rogowska M, Krechniak J. Lipid Peroxidation and antioxidant enzyme activity in rats exposed to fluoride and ethanol, Poland 2006;30(1):53-59.
- 130.Chlubek D. Fluoride and oxidative stress. Editorial review, Fluoride, vol, 2003;36: 217-228.
- 131.Kalyanakshmi P, Vijayabhaskar M, Dhananjaya NM . Lipid peroxidation and Antioxidant enzyme status of adult males with skeletal fluorosis in andhra pradesh, India 2007; 40(1):42-45.
- 132.Rzeuski R, Chlubek D, Machoy Z. Interactions between fluoride and biological free radical reactions. Fluoride 1998;31:43-45.
- 133.Vani ML, Reddy TP. Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. Fluoride 2000;33:17-26.

134. Shanthakumari D, Srinivasalu S, Subramanian S. Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Toxicology* 2004;204:219-228.
135. Li YH, Wang WY, Yang LS, Li HR. Environmental epidemic characteristics of coal-burning endemic fluorosis and the safety threshold of coal fluoride in china. *Fluoride* 2003; 36(2):106–112.

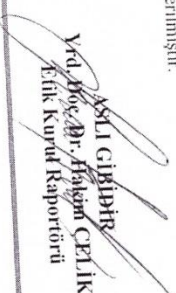


## 8.EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onayı

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ</b> <b>Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	: 09.02.2017
<b>OTURUM</b>	: 02
<b>SAAT</b>	: 15:00

17/02/18	<p><b>Karar:</b> Etik Kurulun 13.02.2015 tarih, 02. no.lu oturum ve 10 sayılı karar ile onaylanan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Hatice SEZEN'in yürütücüsü (Yüksek lisans öğrencisi Ali HORZUM'un tez danışmanlığı) olduğu <b>"Sanıurfa İli Karaköprü İyescine Bağlı Sarım ve Karataş Köylerinde Bulunan ve Yüksek Oranda Flor İçeren Kayu Sularını İçme Suyu Olarak Kullanılan İnsanlarda Oksidan-Antioksidan Denge ve Hemogram Parametrelerinin değerlendirilmesi"</b> başlıklı çalışmanın yürütücülüğünün (yüksek lisans öğrencisi Ali HORZUM'un tez danışmanlığı) Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Adnan KIRMI'ye devredilmesine Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p style="text-align: center;">Oybirliğiyle karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: right;"> <b>Aslı Gıllıdır</b> Yrd. Doç. Dr. Hatice Sezen Etik Kurul Raportörü</p>
----------	--

## EK-2: İntihal Raporu

16.09.2019

Turnitin

Turnitin Orijinallik Raporu	
İşleme kondu: 16-Eyl-2019 14:01 +03 NUMARA: 1173640198 Kelime Sayısı: 14029 Gönderildi: 1	
Yüksek Florlu Sular Ali Horzum tarafından	
Benzerlik Endeksi <b>%17</b>	Kaynağa göre Benzerlik İnternet Sources: %14 Yayımlar: %4 Öğrenci Ödevleri: %10

1% match (15-Nis-2019 tarihli internet) <a href="http://tez.sdu.edu.tr/Tezler/TT00286.pdf">http://tez.sdu.edu.tr/Tezler/TT00286.pdf</a>
1% match (02-May-2013 tarihli internet) <a href="http://library.cu.edu.tr/tezler/5736.pdf">http://library.cu.edu.tr/tezler/5736.pdf</a>
1% match (17-Haz-2015 tarihli internet) <a href="http://www.ejmanager.com/mnstemps/1/khb_009_03-233.pdf">http://www.ejmanager.com/mnstemps/1/khb_009_03-233.pdf</a>
1% match (22-Kas-2018 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Marmara University on 2018-11-22
1% match (10-May-2016 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi on 2016-05-10
1% match (03-Haz-2019 tarihli internet) <a href="http://kanhucreci.blogspot.com/">http://kanhucreci.blogspot.com/</a>
< 1% match (10-Haz-2016 tarihli internet) <a href="http://webders.net/serbest_radikaller_ve_oksidadif_stres-ders-59-1996p2.html">http://webders.net/serbest_radikaller_ve_oksidadif_stres-ders-59-1996p2.html</a>
< 1% match (28-Ara-2015 tarihli internet) <a href="http://slideplayer.biz.tr/slide/2874795/">http://slideplayer.biz.tr/slide/2874795/</a>
< 1% match (03-Nis-2016 tarihli internet) <a href="http://earsiv.atauni.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/123456789/1264/hatice_baz_tez.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">http://earsiv.atauni.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/123456789/1264/hatice_baz_tez.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a>
< 1% match (22-Mar-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Istanbul University on 2017-03-22
< 1% match (15-Ağu-2019 tarihli internet) <a href="http://www.diclemedj.org/upload/sayil/73/Dicle%20Med%20J-03849.pdf">http://www.diclemedj.org/upload/sayil/73/Dicle%20Med%20J-03849.pdf</a>
< 1% match (10-Kas-2015 tarihli internet) <a href="http://www.readperiodicals.com/201403/3287174121.html">http://www.readperiodicals.com/201403/3287174121.html</a>
< 1% match (05-Oca-2016 tarihli internet) <a href="http://kutup.dicle.edu.tr/ekitap/0041278.pdf">http://kutup.dicle.edu.tr/ekitap/0041278.pdf</a>
< 1% match (02-May-2017 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University on 2017-05-02
< 1% match (17-Ağu-2015 tarihli internet) <a href="http://vfdergi.yyu.edu.tr/archive/2013/24-1/2013_24_(1)_41-44.pdf">http://vfdergi.yyu.edu.tr/archive/2013/24-1/2013_24_(1)_41-44.pdf</a>
< 1% match (14-Mar-2016 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Trakya University on 2016-03-14
< 1% match (18-Mar-2015 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Kafkas Üniversitesi on 2015-03-18
< 1% match (31-May-2019 tarihli internet) <a href="http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/6121/10013914.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1">http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/6121/10013914.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1</a>
< 1% match (23-Nis-2016 tarihli internet) <a href="http://rdw.nedir.com/">http://rdw.nedir.com/</a>
< 1% match (22-Şub-2016 tarihli internet) <a href="http://sablon.mu.edu.tr/icerik/tip.mu.edu.tr/Duyuru/A%C2%A6%C5%9Futos%20say%C2%A6-s%C2%A6-%20T%C2%A6-p%20Dergisi.pdf">http://sablon.mu.edu.tr/icerik/tip.mu.edu.tr/Duyuru/A%C2%A6%C5%9Futos%20say%C2%A6-s%C2%A6-%20T%C2%A6-p%20Dergisi.pdf</a>
< 1% match (07-May-2019 tarihli internet) <a href="http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11607/259/tez%20tamam%4%b1.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=3">http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11607/259/tez%20tamam%4%b1.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=3</a>
< 1% match (02-Eki-2018 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Aksaray Üniversitesi on 2018-10-02
< 1% match (12-Şub-2014 tarihli internet) <a href="http://fr.scribd.com/doc/54695571/36/MATERYAL-VE-METOD">http://fr.scribd.com/doc/54695571/36/MATERYAL-VE-METOD</a>
< 1% match (19-Ağu-2019 tarihli öğrenci ödevleri) Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi on 2019-08-19
< 1% match (01-Eki-2016 tarihli internet) <a href="https://merakediyom.wordpress.com/2007/12/">https://merakediyom.wordpress.com/2007/12/</a>

https://www.turnitin.com/newreport\_printview.asp?eq=0&eb=1&esm=0&oid=1173640198&sid=0&n=0&m=2&svr=30&r=32.62215495470468&lan... 1/14

## EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu ve Beyan Belgesi

	<p style="text-align: center;">T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ</p>
---	--

### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

<b>Öğrencinin</b>	
Numarası	:135302003
Adı, Soyadı	:Ali HORZUM
Anabilim Dalı	:TIBBİ BİYOKİMYA
Programı	: <b>Yüksek Lisans</b>
Tezin Adı	: "İlimli Yüksek Oranda Flor İçeren İçme Sularını Kullananlarda Oksidan-Antioksidan Denge Ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi"

### SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda "İlimli Yüksek Oranda Flor İçeren İçme Sularını Kullananlarda Oksidan-Antioksidan Denge Ve Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi" başlığı belirtilen çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 74 sayfalık kısmına ilişkin, 30/09/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %17'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden herhangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 30/09/2019

**Tezi Hazırlayan Öğrencinin**

Adı-Soyadı: Ali HORZUM

İmzası:

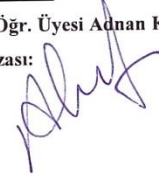


Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 30/09/2019

**Danışmanın**

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Adnan KİRMİT

İmzası:





## Ek-4: Tez Veri Giriş Formu

10.11.2019

Ulusal Tez Merkezi | Tez Form Yazdır

T.C  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
ULUSAL TEZ MERKEZİ

### TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10303040
Yazar Adı / Soyadı	ALİ HORZUM
T.C.Kimlik No	20662143600
Telefon	5066017987
E-Posta	horzumali0263@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	İLİMLİ YÜKSEK ORANDA FLOR İÇEREN İÇME SULARINI KULLANAN İNSANLARDA OKSİDAN ANTIOKSİDAN DENGE VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Tezin Tercümesi	EVALUATION OF OXIDANT ANTIOXIDANT BALANCE AND HEMOGRAM PARAMETERS IN HUMANS USING DRINKING WATER CONTAINING MODERATE HIGH FLUORIDE
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	74
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ ADNAN KİRMİT
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	Florür, içme suyu, TAS, TOS, OSİ.

10.11.2019

İmza: .....