

**T.C.**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FAREDE (*Mus musculus*) KRONİK FLOR TOKSİKASYONUNA KARŞI C**  
**VİTAMİNİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE**  
**ELEKTROFORETİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

**Tahir TIRAŞOĞLU**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman**  
**Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN**

**2013**

**KARS**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FAREDE (*Mus musculus*) KRONİK FLOR TOKSİKASYONUNA KARŞI C  
VİTAMİNİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE  
ELEKTROFORETİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

**Tahir TIRAŞOĞLU  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN**

**2013**

**KARS**

Bu çalışma 2011-FEF-01 numaralı proje ile Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Tahir TIRAŞOĞLU'nun yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Farede (*mus musculus*) kronik flor toksikasyonuna karşı C vitaminin iyileştirici etkilerinin histopatolojik ve elektroforetik yöntemlerle araştırılması" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy..*birliği*.. ile kabul edilmiştir.

23./08/2013

	Adı ve Soyadı
Başkan	:Doç. Dr.Muhitdin YILMAZ
Üye	:Yrd. Doç. Dr Yusuf ERSAN
Üye	:Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ

İmza  
  
  


Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../2013 tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada florun fare üremesi ve gelişimi üzerine etkileri ele alınıp vitamin c'nin antioksidan etkisinin histopatolojik ve elektroforetik yöntemleri araştırılmıştır. Tezde morfolojik parametreler incelendiği için daha önce yapılan çalışmalardan farklıdır. Parametreler belirlenirken ağırlık, kuyruk uzunluğu, kafa çapı ve femur uzunluğu gibi fare gelişimini yansıttıcı unsurlar olmasına önem verilmiştir.

Tez çalışmamda her türlü yardım ve desteklerini gördüğüm danışman hocam sayın Yusuf ERSAN'a ve çalışmalarımın gerçekleştirilmesi için gerekli malzemelerin temin edilmesinde, literatürlerin araştırılmasında ve değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Evren KOÇ ve Yrd. Doç. Dr. Hamit USLU' ya ayrıca bana her türlü desteği veren eşim Derya TIRAŞOĞLU' na teşekkür ederim.

Kars – 2013

Tahir TIRAŞOĞLU

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
<b>ÖZET</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>II</b>
<b>SİMGELER DİZİNİ</b>	<b>III</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>IV</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2. 1. Florun Özellikleri	2
2. 2 Flor Kaynakları ve Kullanım Alanları	3
2. 3. Akut Flor Toksikasyonu	4
2. 4. Kronik Flor Toksikasyonu	5
2. 5. Florun Karaciğer Üzerine Etkileri	5
2. 6. C Vitamini (Askorbik Asit)	5
2. 7. C Vitamininin Antioksidan Özellikleri	7
<b>3. MATERYAL VE METOT</b>	<b>9</b>
3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	9
3.2. Florozisin Oluşturulması	9
3.3. Histopatoloji	9
3.4. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrofrezisi (SDS-PAGE)	9
<b>4. BULGULAR</b>	<b>11</b>
4.1. Histopatolojik Bulgular	11
4.2. Elektroforetik Bulgular	13
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>14</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>17</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>23</b>

## ÖZET

Flor toksikasyonu ile ilgili yapılan histopatolojik çalışmalarda florun özellikle karaciğer dokusu üzerine toksik etkileri olduğu bildirilmektedir. Vitamin C’de özellikle antioksidan etkileri birçok araştırmacı tarafından açıkça ortaya konmuş bir maddedir. Bu çalışmayla kronik flor toksikasyonuna karşı vitamin C’nin tedavi edici bir etkiye sahip olup olmadığı histopatolojik ve elektroforetik yöntemlerle belirlenmeye çalışıldı. Her grupta 10’ar tane hayvan bulunan bir kontrol ve üç deney grubu oluşturuldu. I. grup kontrol grubu, II. grup vitamin C grubu, III. grup flor ve IV. grup da flor + vitamin C grubu olarak belirlendi. 6 ay süre ile I. ve II. gruptaki farelere normal çeşme suyu (0.3 ppm F<sup>-</sup>), III. ve IV. gruptaki farelere ise 30 ppm F<sup>-</sup> içeren su içirildi. 6 aylık süre sonunda II. ve IV. gruptaki hayvanlara 15 gün süreyle 100 mg/kg dozunda C vitamini (Askorbik asit şeklinde) enjekte edildi. Çalışma bitiminde analizler için kan ve karaciğer doku örnekleri alındı. Doku örneklerinden rutin histolojik metotlarla parafin bloklar hazırlandı ve hematoksilen eozin boyama metoduyla boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Kan numunelerinden ise serum elde edilerek Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE)’nde yürütüldü. Işık mikroskopik inceleme sonucunda kontrol grubu hayvanların karaciğer dokusunun normal görünümde olduğu, ancak vitamin C uygulanan, florozisli ve florozisle birlikte vitamin C uygulanan gruplarda vakuolar ve hidropik dejenerasyonlarla birlikte nekroz oluşumu gibi çeşitli dejenerasyonlar saptandı. Elektroforetik inceleme neticesinde ise, florozis oluşturulan ve vitamin C uygulanan gruplardaki hayvanların 124 kilodalton (kD), 46 kD, 39 kD ve 34 kD’luk protein ekspresyonlarında kontrol grubun göre artış, 29 kD’luk protein ekspresyonunda ise azalma meydana geldiği saptandı. Ayrıca, florozis ile birlikte vitamin C uygulanan gruplarda ise 46 kD, 39 kD, 34 kD ve 29 kD’luk protein bantlarında incelmeler meydana geldiği tespit edildi. Histopatolojik ve elektroforetik bulgulara göre, kronik flor toksikasyonunun karaciğer dokusunda dejenerasyonlara sebep olduğu ve serum protein ekspresyonlarında artış ve azalmalara sebep olduğu, vitamin C uygulamasının bu dejenerasyonları iyileştirici bir etki göstermediği sonucuna varıldı. Ayrıca sadece vitamin C uygulamasının da karaciğer dokusunda dejeneratif etki gösterdiği, serum protein ekspresyonlarında da florozisle birlikte benzer etki gösterdiği tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Fare, florozis, vitamin C, SDS-PAGE, karaciğer dejenerasyonu.

## ABSTRACT

Histopathological studies on toxicity of fluorine is reported to be toxic effects on the liver tissue. Especially the antioxidant effects of vitamin C, a substance set out clearly by many researchers. by this study chronic toxicity of fluorine's therapeutic effect against vitamin C histopathological and electrophoretic methods were examined to determine whether it has. There are 10 animals in each group and in control group consisted of three experiments. I. the control group, II. vitamin C group, III. fluorine group and IV group. fluorine group plus vitamin C group, respectively I. and II. mice groups have starved with ,normal tap water (0.3 ppm F-), III. and IV. grops have starved with water that containing 30 ppm F-group for 6 months. At the end of the 6 month period II. and IV. Groups was injected , 100 mg / kg dose of vitamin C (ascorbic acid form) for 15 days. at the end of the work blood and liver tissue samples were taken for analysis. Methods in routine histological tissue samples in paraffin blocks were prepared and stained with hematoxylin and eosin and examined by light microscopy staining method. Blood samples were obtained from the serum was run at sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE). At Light microscopic examination of liver tissue in the control group was observed normal, but vitamin C group, fluorosis and fluorosis plus vitamin C group, formation of necrosis with vacuolar and hydropic deterioration was detected. As a result of the electrophoretic analysis, fluorosis group vitamin C grups, 124 kilodaltons (kD), 46 kD, 39 kD and 34 kD protein expressions increased compared with the control group, found that there was a decrease in the expression of 29 kD protein. In addition, the groups treated with vitamin C, along with fluorosis and 46 kD, 39 kD, 34 kD and 29 kD protein bands were detected thinning occurred. According to the findings with histopathological and electrophoretic chronic fluoride intoxication caused by degeneration of the liver tissue and serum protein expressions and reductions caused by increased vitamin C was concluded that the application of this degeneration show a therapeutic effect. Also only the application of vitamin C in the liver tissue showed degenerative effect of serum protein expressions were detected in the same effect with fluorosis.

**Keywords:** Mouse, fluorosis, vitamin C, SDS-PAGE, liver degeneration.

## SİMGELER DİZİNİ

**gr** : gram

**°C** : santigrat derece

**%** : yüzde

**mg** : miligram

**μM** : mikromolar

**μg** : mikrogram

**l** : litre



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Şekil 2.1.</b> Besinler ile alınan flor'un vücutta dağılımı	3
<b>Şekil 2.2.</b> Florun doğadaki döngüsü	4
<b>Şekil 2.3.</b> D-Glukoz ve L-Askorbik Asitin Moleküler Yapıları	6
<b>Şekil 2.4.</b> Bitkilerde Askorbik Asitin Biyosentez ve Oksidasyonu	7
<b>Şekil 4A:</b> Kontrol grubu karaciğer dokusu	11
<b>Şekil 4B:</b> Vitamin C uygulanan gruptaki hayvanlara ait karaciğer dokusu.	11
<b>Şekil 4C:</b> Kronik florozis oluşturulan gruptaki hayvanlara ait karaciğer dokusu	12
<b>Şekil 4D:</b> Kronik florozis oluşturulan ve vitamin C uygulanan gruptaki hayvanlara ait karaciğer dokusu	12
<b>Şekil 4E:</b> Kronik florozis oluşturulan farelerin SDS-PAGE yöntemiyle elde edilen serum proteinlerinin elektroforegramı	13

## 1. GİRİŞ

Hayvansal organizmaların canlılıklarını sürdürebilmeleri için organik ve inorganik bazı maddelere ihtiyaç duyarlar. Bu maddelerin çoğu organizma tarafından sentezlenememekte ve bu nedenle belirli miktarlarda dışarıdan alınması gerekmektedir. Eksikliğinde olduğu kadar fazlalığında da organizma üzerinde bir takım olumsuz etkiler yapabilmektedirler. Kemik yapısında olduğu kadar diş yapısında da önemli etkileri bulunan flor da dışarıdan alınması gereken önemli inorganik elementlerden birisidir [1]. Fakat florun fazla miktarlarda alınmasına bağlı olarak Akut ve Kronik olmak üzere iki tip flor zehirlenmesi görülmektedir [2]. Akut flor zehirlenmesi nadir görülmekle birlikte aşırı miktarlarda flora maruz kalınması sonucu meydana gelmektedir [1,2]. Akut florozis'te ender de olsa mide ağrısı, hipersalivasyon, hipokalsemi, pupiller dilatasyon ve kas spazmları gibi çeşitli klinik durumlar oluşabilmektedir [3]. Canlının tolare edebileceğinden fazla miktarda flora uzun süre maruz kalması durumunda kronik flor zehirlenmeleri şekillenmektedir. Kronik flor zehirlenmeleri "Florozis" olarak adlandırılmaktadır [1].

Doğadaki flor organizmaya sindirim ve solunum sistemi ile alınmaktadır. Besinler yoluyla alınarak asidik ortamda iyonik hale dönüştürülerek hem mide hem de bağırsak mukozasından emilmektedir. Florun emilimi asidik ortamda artarken, alkali ortamda azalmaktadır [4]. Flor bileşikleri, canlılarda gastrointestinal sistemden hızlı ve etkili bir şekilde emildikten sonra, kan yoluyla proteinlere bağlanmadan vücuda dağılmaktadır. Flor, vücutta büyük oranda kalsifiye dokularda birikmekte olup, oral yolla alınan florun asıl atılım yeri böbreklerdir. Ayrıca idrar, dışkı ve ter ile de vücuttan atılabilmektedir [5]

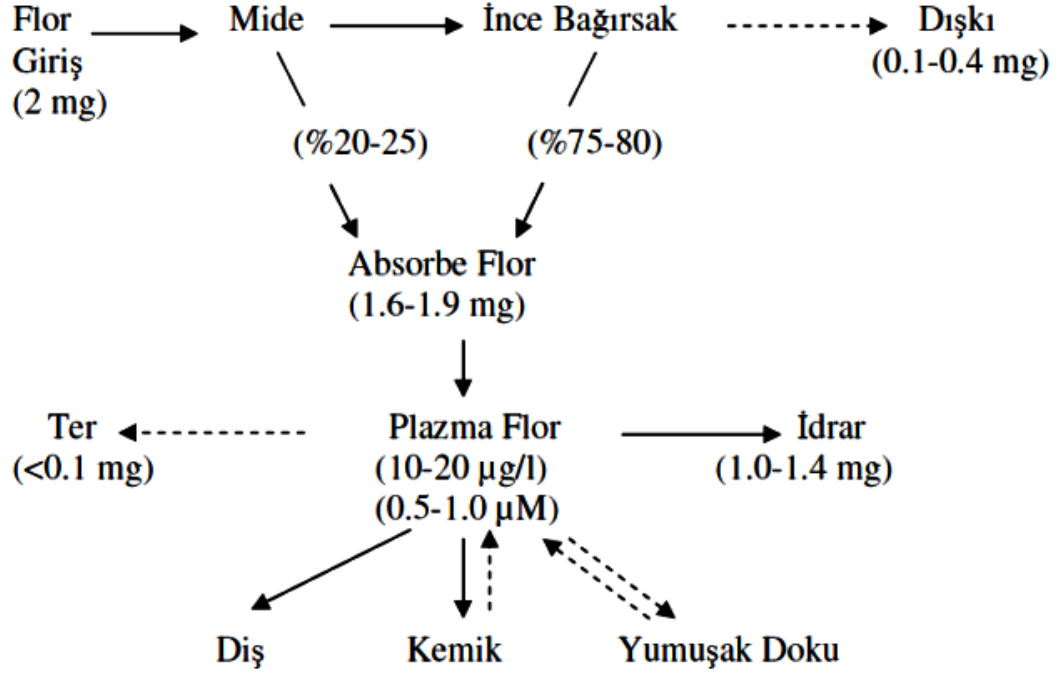
Bu çalışmada, kronik flor toksikasyonu oluşturulan farelerde C vitamini uygulamasının iyileştirici etkileri histopatolojik ve elektroforetik yöntemlerle belirlenmeye çalışıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Florun Özellikleri

Atom numarası 9 olan flor, atom ağırlığı 18.998 g/mol, erime sıcaklığı -219.6 °C, kaynama sıcaklığı -188.14 °C, ozonu andıran kokuya sahip, yeşilimsi açık sarı renkli ve periyodik sistemde halojenler grubunda yer alan bir elementtir. Yer kabuğunda % 0.03 oranında bulunan flor, yüksek elektronegatif özelliğinden dolayı diğer elementlerle birleşerek tuz halinde bulunmaktadır. Flor elementinin başka bir element ile yaptığı tuz, “florid” olarak adlandırılmaktadır [5,6]

Flor elektronegatifliği yüksek ve kimyasal açıdan çok etkin bir element olduğundan canlı dokularda mutlaka florürler şeklinde bulunur. Kimyasal etkinliği çok yüksek, dolayısıyla verdiği bileşikler kararlı olduğu için floru bileşiklerinden ayırarak element halinde elde etmek çok güçtür. Ancak elektroliz yoluyla bu işlem gerçekleştirilir. Organik flor bileşiklerinin gitgide daha fazla kullanılmasıyla son zamanlarda flor sanayide önem kazanmaya başlamıştır. Fizyolojik işlemlerde gerekli olan bu madde vücutta en fazla kemik ve dişlerde yer almaktadır [7]. Gıdalar ile alınan flor’un vücutta dağılımı Şekil 2.1’de görülmektedir.

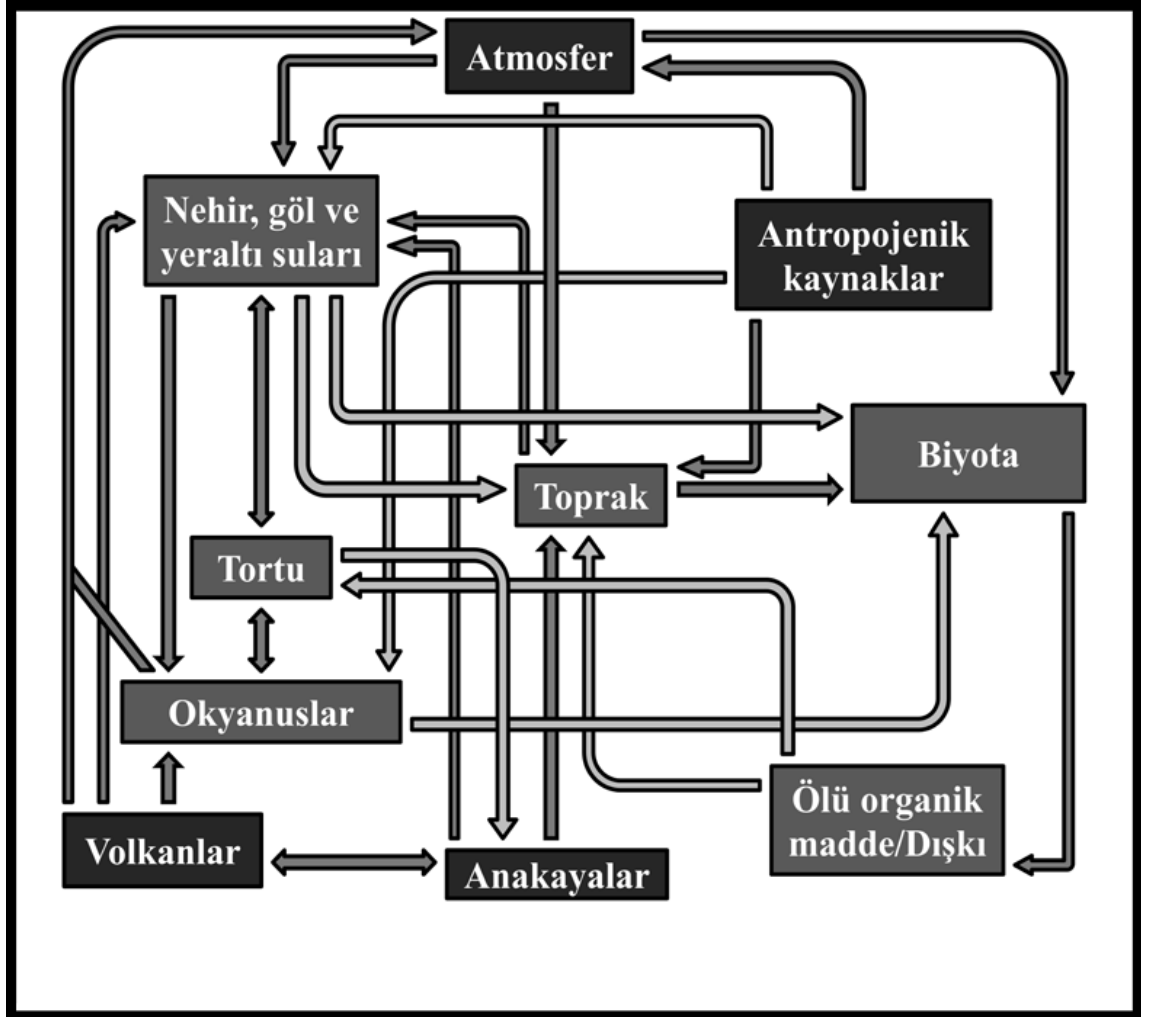


Şekil 2.1. Besinler ile alınan flor'un vücutta dağılımı [4].

## 2. 2 Flor Kaynakları ve Kullanım Alanları

Yer kabuğunun oluşmasında flor elementi çok önem bir yere sahiptir. Volkanik faaliyetler sebebinden dolayı ortamda bulunan flor oranı fazlalık göstermektedir. Bu sebepten bu bölgelerde bulunan su kaynaklarında yüksek oranda flor bulunmaktadır. Kömür ocaklarında, sanayi bölgelerinin çevresinin geniş bölümlerinde floroid gözlenmektedir. Floroid doğada serbest halde bulunamaz. Petrol ürünleri, termik santralleri, uranyum zenginleştirici tesisler, boya sanayi, teflon yapımı gibi endüstriyel alanlarda flor kaynakları önemli bir yer tutarlar. Baca gazları, toz ve duman meydana getiren endüstriyel sanayi kuruluşlarının çevrelerinde bulunan bitki örtülerinin yok olması, içme suyu kaynaklarının kirlenmesine de flor yol açmaktadır. Flor canlı vücuduna içme suyu, ilaçlar ve yiyecek maddeleri ile alınmaktadır. Flor atmosferde hidrojen florür olarak bulunur. Hidrojen florürde akciğerlerden çok hızlı emilime uğrar. Deniz sularından elde edilen ürünlerden en fazla flor alınımı sağlanır [8]. Volkanik kayalar florun doğadaki temel kaynağını oluştururlar. Bunun sebebi bu bölgelerde bulunan suların içerisinde flor ve sodyum bikarbonat kayalardan florun daha kolay ayrılmasına sebep olduğu için bu bölgelerdeki içme sularının flor miktarı yüksek olarak bulunabilir [9]. Oral yol ile alınan florun yaklaşık %90'ı mide tarafından emilir. Sindirim sisteminde bulunan florun emilimini alınan yiyeceklerdeki bazı iyonlar ( $Ca^{+2}$ ,

Mg<sup>+2</sup>, Fe<sup>+2</sup>, Al<sup>+3</sup>) etkilemektedir. Bu iyonlar flor ile kompleks oluşturarak emilimini geciktirirler [10].Flor elementinin doğadaki döngüsü şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 2.2. Florun doğadaki döngüsü [11].

### 2. 3. Akut Flor Toksikasyonu

Herhangi bir nedenle yüksek dozda sodyum floroasetat gibi rodentisid zehirlerin, sodyum florosilikat, sodyum florür ve aşırı derecede flor bulaşmış su, bitki ve yemlerin alınması sonucu meydana gelmekle birlikte akut flor zehirlenmeleri ender olarak görülmektedir. Bu türden zehirlenmelere en fazla domuzlarda rastlanmıştır [12]. 5 g düzeyindeki sodyum florür insanlar için toksik dozdur. Ağızdan alınan florun yakıcı ve irkiltici etkisine, mide sıvılarındaki HCl ile reaksiyona girerek oluşturduğu hidrojen florürün iritan etkisine bağlı olarak kusma karın ağrısı, diare, gastroenterit, kas zayıflığı, kaslarda titreme ve halsizlik gibi semptomlar görülmektedir [8].

## **2. 4. Kronik Flor Toksikasyonu**

Flor ve bileşiklerinin yüksek dozda ve uzun süre içme suları veya gıdalar ile alınması sonucu oluşan flor zehirlenmesi kronik florozis olarak adlandırılır [13,14]. Etkilerini özellikle diş ve kemiklerde gösteren bir zehirlenme şeklidir [15].Demir-çelik, alüminyum, cam, seramik, tuğla-kiremit, petro-kimya sanayisinde işlev gösteren fabrikalar, petrol rafinerileri, süperfosfat fabrikaları ve termik santraller endüstriyel florozis olgularında önemli rol oynamaktadırlar [16].

Kronik florozise duyarlı hayvanlar sırasıyla sığır, koyun, domuz, at, hindi ve diğer kanatlılardır. Endüstriyel flor atıkları bulaşmış çayırarda bahar ve yaz dönemlerinde otlatılan geviş getirenlerde hastalığın klinik belirtileri kış aylarında dahi ortaya çıkabilmektedir [18].

## **2. 5. Florun Karaciğer Üzerine Etkileri**

Karaciğer, canlı metabolizmasının kontrol merkezidir. Yüksek doz ve uzun süreli flor tedavisi sonrası, tavşan karaciğer hücrelerinde ince yapı düzeyinde mitokondriyal şişme, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon ile RNA granüllerinde azalmalar olduğu saptanmıştır [19].

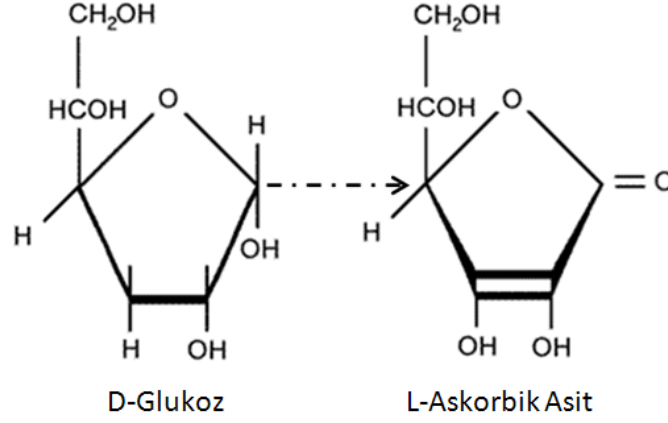
## **2. 6. C Vitamini (Askorbik Asit)**

Askorbik asit adıyla da anılan C vitamini 1920 yılında keşfedilmiştir [20]. İnsanlarda sentezlenemeyen bu nedenle besinlerle dışarıdan alınması gereken çok fonksiyonlu bir antioksidan vitamindir [20]. Gıdalar ile alınması zorunlu olan C vitamininin yeterli oranda alınmaması sonucu diş eti çekilmesi diye de adlandırılan ve tedavi edilmediği durumda ölümcül olabilen iskorbüt hastalığı meydana gelir [23].

C vitamininin en önemli kaynağı turunçgiller, kuşburnu, domates, yeşilbiber, patates, lifli sebzeler ve kuşüzümü gibi taze meyve ve sebzelerdir. Kuşburnu bilinenin aksine portakal ve limondan 20 kat daha fazla C vitamini içermektedir [20].

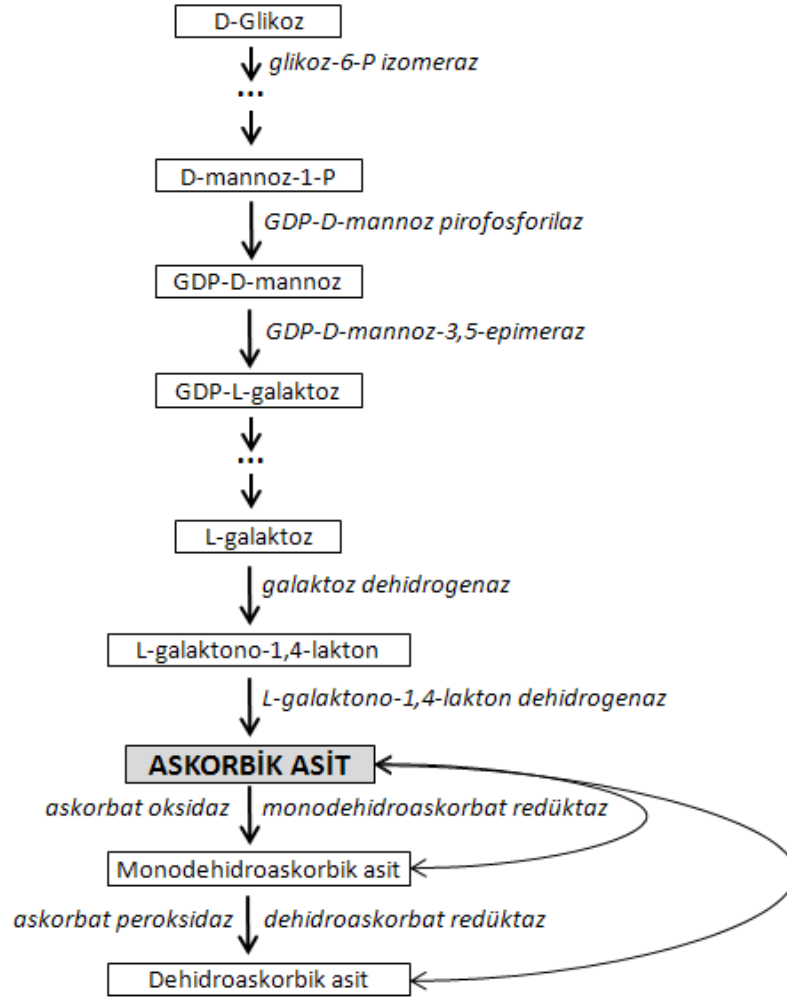
Dokudan dokuya farklılık gösteren C vitamini düzeyleri sağlıklı insanlarda plazmada 50-200 µmol/L düzeylerindeyken, lens, beyin, akciğer ve adrenal bezde ise daha yüksek seviyelerde bulunur [21].

Bitkiler ve birçok hayvan glukozdan askorbik asit sentezleyebilirler (Şekil 2.3). Fakat, insanlar ve primatlar L-gulonolakton oksidaz enzimine sahip olmadıklarından askorbik asit sentezleyemezler [27].



**Şekil 2.3.** D-Glukoz ve L-Askorbik Asitin Moleküler Yapıları [28].

Bitkiler askorbik asiti glukozdan GDP-D-mannoz, GDP-L-galaktoz, L-galaktoz ve L-galaktone-1,4-lakton (GalL) şeklinde dört adımlık bir yolla sentezlemektedirler (Şekil2.4) [29]. İnsanlar hariç diğer primatlar, kobaylar, bazı kuşlar ve teleost balıklar ise askorbik asiti UDP-D-glukronik asit, Glukronik asit/Glukronolakton ve L-glukronik asit/L-glono-1,4-lakton yolu ile sentezlemektedirler [30].



Şekil 2.4. Bitkilerde Askorbik Asitin Biyosentez ve Oksidasyonu [31].

## 2. 7. C Vitamininin Antioksidan Özellikleri

Askorbik asit, güçlü indirgeyici özelliğinden dolayı kuvvetli bir antioksidandır. Suda çözünür. Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok etmek suretiyle, lipitleri oksidasyona karşı korur. Askorbik asit antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de gösterir. Antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bundan dolayı serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir [32].



C vitamini; serbest radikallerin neden olduğu kanser, ateroskleroz, kalp krizleri, inme, arthritis, katarakt ve yaşlanma gibi birçok oksidatif hasar kaynaklı hastalıkların önlenmesinde fizyolojik bir antioksidan olarak önemli görevleri bulunmaktadır [33].

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması**

Bu araştırma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (2010-37) onayı ile yapıldı. Araştırmada 30-35 gr ağırlığında ve 55-60 günlük yaşlarda *Mus musculus* cinsi fareler kullanıldı. Fareler her grupta 10'ar tane hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı ve I. gruptaki fareler normal çeşme suyu (0.3 ppm F<sup>-</sup>), II. ve III. gruptaki farelere 6 ay süre ile 30 ppm F<sup>-</sup> içeren su içirildi, IV. gruptaki farelere de deney süresince normal çeşme suyu içirildi. 6 aylık süre sonunda III. ve IV. gruptaki hayvanlara 15 gün süreyle 100 mg/kg dozunda C vitamini (Askorbik asit şeklinde) enjekte edildi. Deney süresi sonunda hayvanlardan eter anestezisi altında kan ve karaciğer doku örnekleri alındı.

#### **3.2. Florozisin Oluşturulması**

Flor toksikasyonu oluşturabilmek için sodyum florür (Merck 106449) kullanıldı. 1 lt suya 4,44 g NaF (2 gr F<sup>-</sup>) çözdürülerek 2000 ppm F<sup>-</sup> içiren stok solüsyonu hazırlandı ve çalışmada kullanılan 30 ppm'lik florlu içme suları bu stok solüsyonların seyreltilmeleri ile hazırlandı. Stok solüsyon haftada bir yenilendi. Kontrol grubunun içme suyu ise içeriğinde 0.3 ppm F<sup>-</sup> bulunan çeşme suyu kullanıldı. Çeşme ve hazırlanan florlu içme sularındaki F<sup>-</sup> konsantrasyonu Thermo Elemental – Orion Marka Flormetre ile doğrulandı.

#### **3.3. Histopatoloji**

Çalışma süresi sonunda hayvanlardan alınan doku örnekleri % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin histolojik metotlarla preparatlar hazırlanarak hematoksilin-eozin boyama metoduyla boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi (Olympus BX51, JAPAN).

#### **3.4. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrofrezisi (SDS-PAGE)**

Çalışma süresi sonunda farelerden alınan kan numuneleri, +4°C ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarılıp ve çalışma süresine kadar -20°C'de bekletildi. Numunelerin protein konsantrasyonları biüret yöntemi ile ölçüldü [34]. SDS-PAGE işlemi Laemmli (1970) ve O'Farrell (1975) metotlarına göre yapıldı [35].

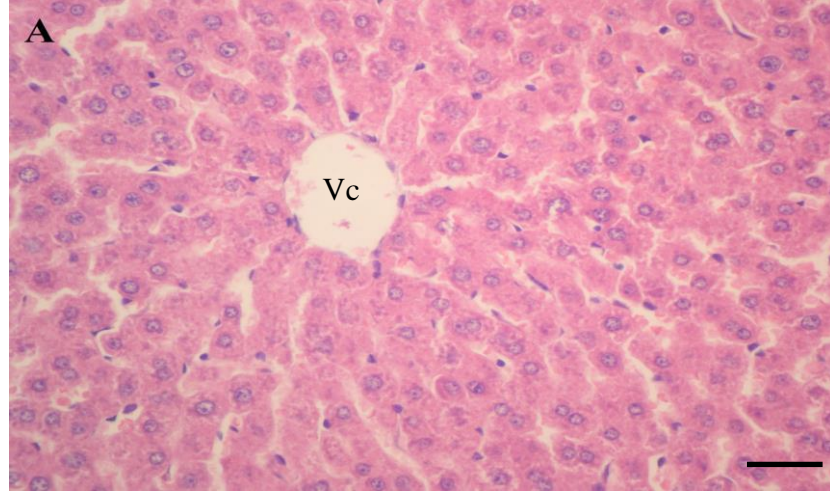
Proteinler, 16x10 cm boyutlarında ve 1 mm kalınlığında slab jelde sepepa edildi. Slab jel, proteinlerin stoklandığı yoğunlaştırıcı ve daha sonra da proteinlerin sepepa edildiği ayırıcı jel kısımlarından meydana gelmektedir. % 10 akrilamid içeren ayırıcı jel elektroforez işleminden 12 saat önce hazırlanarak polimerize edilip ve bir gece buzdolabında saklandı. % 4 akrilamid içeren yoğunlaştırıcı jel ise elektroforez işleminden 2 saat önce hazırlanarak polimerize edildi. Her numune ve standart % 10 gliserol, % 2 merkaptoetanol (2-ME), % 2 sodyum dodesil sülfat (SDS), % 0.01 brom fenol blue (BFB) içeren numune tamponu ile karıştırılarak protein konsantrasyonları sırası ile 2  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  ve 0,2  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 'e ayarlandı ve daha sonra numuneler ve standart proteinler kaynar suda 3 dk bekletilerek proteinlerin denatürasyonu sağlandı.

Yoğunlaştırıcı jelde her jel çukuruna 20'şer mikrolitre serum numunesi, süpernatant ve standart protein uygulanarak Brom fenol blue jelin en alt kısmına gelinceye kadar jele 200 voltluk gerilim verildi. Elektroforez işlemi sonrası jeller, % 0.125 commassie blue R-250, % 40 metanol ve % 7 asetik asit bulunan boya çözeltisi içerisinde su banyosunda 56  $^{\circ}\text{C}$ 'de 20-30 dakikada boyandı. Jeldeki fazla boya % 5 metanol ve % 7.5 asetik asit içeren çözelti ile su banyosunda 56  $^{\circ}\text{C}$ 'de her 20 dakikada bir çözelti değiştirilmek suretiyle 1 saatte dekolore edildi. Elektroforez uygulamasında protein standardı olarak, sığır albumini (66 kD), yumurta albumini (45 kD), karbonik anhidraz (29 kD) ve tripsinojen (18 kD) kullanıldı.

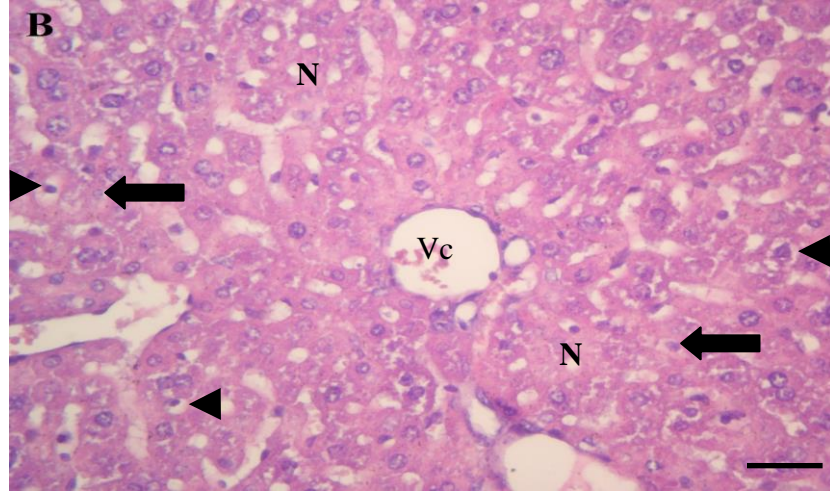
## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Bulgular

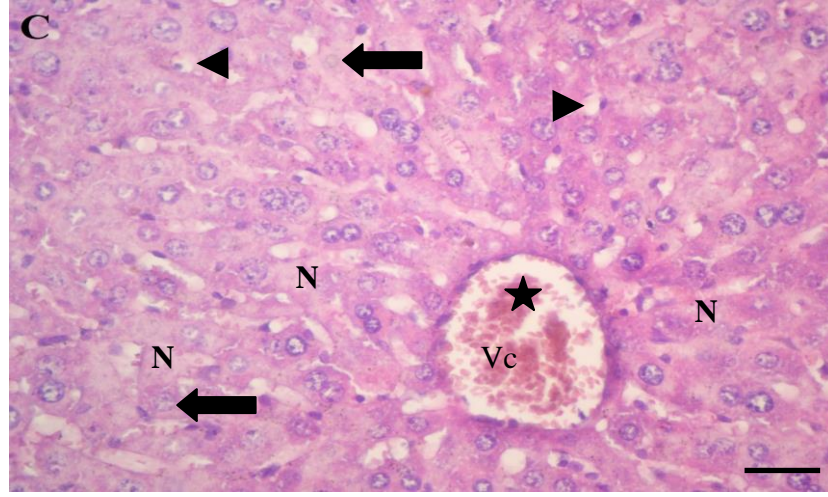
Mikroskopik inceleme sonucunda kontrol grubu hayvanların karaciğer dokusunun normal görünümde olduğu, ancak vitamin C uygulanan, florozisli ve florozisle birlikte vitamin C uygulanan gruplarda vakuolar ve hidropik dejenerasyonlarla birlikte nekroz oluşumu gibi çeşitli dejenerasyonlar tespit edildi (Şekil 4A, B, C, D).



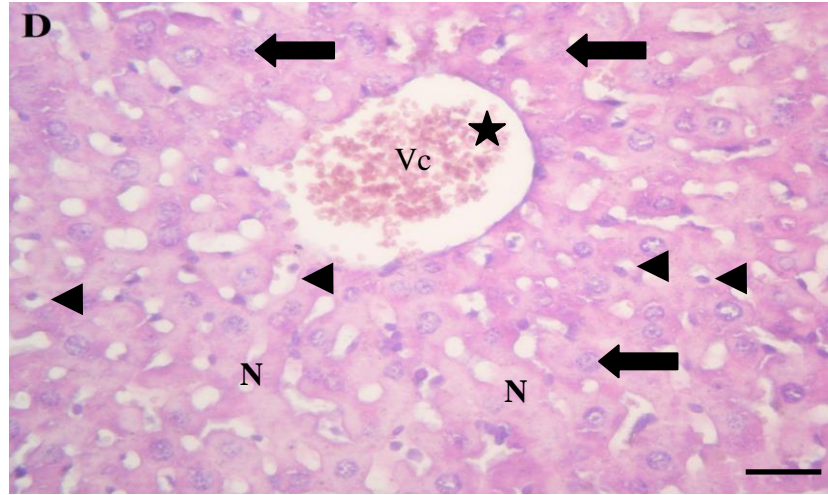
Şekil 4A: Kontrol grubu karaciğer dokusu. Vena centralis (Vc). H-E, bar = 20 µm.



Şekil 4B: Vitamin C uygulanan gruptaki hayvanlara ait karaciğer dokusu. Fokal nekroz alanları (N), hidropik dejenerasyon (oklar), vakuolar dejenerasyon (ok başları) ve Vena centralis (Vc). H-E, bar = 20 µm.



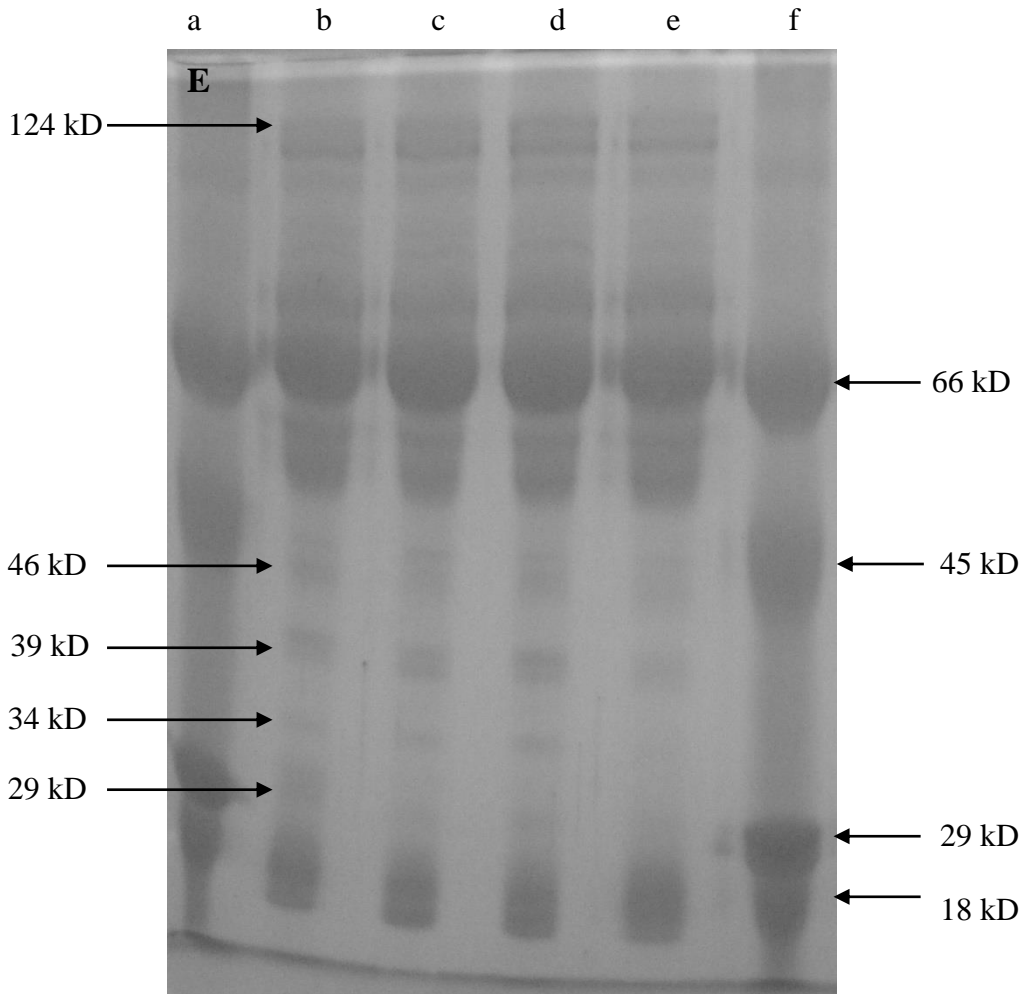
**Şekil 4C:** Kronik flor toksikasyonu oluşturulan gruptaki hayvanlara ait karaciğer dokusu. Fokal nekroz alanları (N), hidropik dejenerasyon (oklar), vakuolar dejenerasyon (ok başları), hiperemi (yıldız) ve Vena centralis (Vc). H-E, bar = 20 µm.



**Şekil 4D:** Kronik flor toksikasyonu oluşturulan ve vitamin C uygulanan gruptaki hayvanlara ait karaciğer dokusu. Fokal nekroz alanları (N), hidropik dejenerasyon (oklar), vakuolar dejenerasyon (ok başları), hiperemi (yıldız) ve Vena centralis (Vc). H-E, bar = 20 µm.

#### 4.2. Elektroforetik Bulgular

SDS-PAGE'den elde edilen elektroferograma göre, florozis oluşturulan ve vitamin C uygulanan gruplardaki hayvanların 124 kilodalton (kD), 46 kD, 39 kD ve 34 kD'luk protein ekspresyonlarında kontrol grubun göre artış, 29 kD'luk protein ekspresyonunda ise azalma meydana geldiği saptandı. Ayrıca, florozis ile birlikte vitamin C uygulanan gruplarda ise 46 kD, 39 kD, 34 kD ve 29 kD'luk protein bantlarında incelmeler meydana geldiği tespit edildi (Şekil 4E ).



**Şekil 4E:** Kronik flor toksikasyonu oluşturulan farelerin SDS-PAGE yöntemiyle elde edilen serum proteinlerinin elektroforegramı. a-f: standart proteinler, b: kontrol grubu, c: vitamin C grubu, d: florozis grubu, e: florozis + vitamin C grubu.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Florozis’li canlıların gevşek dokularında flor’un tahriş edici,  $Ca^{+2}$ ’u bağlayıcı, birçok enzim sistemlerini engelleyici etkilerine bağlı olarak şekillenen  $Ca^{+2}$  düzeylerindeki azalmalar, hücrelerdeki oksijen kullanımını azaltmakta ve bunun sonucunda çeşitli bozulmalar oluşabilmektedir [37]. Kronik florozis’te, gevşek dokularda ortaya çıkan bozukluklarla (akut florozis) beraber kemik, böbrek, tiroid bezi, hipofiz, hipotalamus, testis ve dişlerde bozukluklar görülebilmektedir [38]. Doğal olaylar sonucu olarak şekillenen kronik florozis olgularına dünyada ve Türkiye’nin birçok bölgesinde endemik olarak rastlanmaktadır [39]. Yurdumuzun natürel florozis gözlenen yerlerinden birisi de Van ilimizdir. Volkanik arazi yapısına sahip Muradiye ve Çaldıran yörelerinde insan ve hayvanların metabolizmalarında doğal florozis görüldüğü bilinmektedir [2,16,42]. Akut florozis tanılarında çok az rastlanırken, kronik florozis bir sağlık sorunu olması yanında hayvansal ürünlerde oluşturduğu kayıplar sebebiyle de ekonomik bir sıkıntı oluşturmaktadır. Kronik floroziste, diş ve kemiklerdeki lezyonlara bağlı olarak yem tüketimi düşmekte ve bunun sonucunda et, süt ve yapağı veriminde azalma meydana gelmekte [41,42]. kıllarda kabarıklık ve yapağı kalitesinde düşüş görülmektedir [42]. Benzer şekilde Xiong ve ark. (2007) çocuklarda içme suyu ile alınan 2.0 mg/L düzeyinde floridin karaciğer ve böbrek dokularında hasara neden olabileceğini belirtmişlerdir [43]. Erkan ve Fidancı (2011)’da endemik florozis gözlenen koyunlarda serum lipit profilinin etkilendiği, trigliserit, toplam kolesterol, VLDL ve LDL kolesterol düzeylerinde artış gözlenirken, HDL kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Kronik florozis olguları ile kronik böbrek yetmezliği olgularında lipit profiline ilişkin olarak elde edilen bu sonuçların benzerliği, florun lipit metabolizması üzerindeki etkilerinin böbrekler üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşüncesini ortaya koymuştur [44]. Florozisli sığırlardan doğan buzağılarda konjenital florozis görülmesi [41]. ekonomik kaybın bir başka boyutunu göstermektedir. Yüksek dozda kronik flor maruziyeti durumunda hepatositlerde fokal nekrozlar ve bağ dokularda hiperplazi görülmüştür [45]. Yüksek dozdaki florun canlılardaki hedef organı karaciğerdir. Birçok araştırmacı tarafından yüksek dozda florun metabolizmada anormalleşmelere ve histopatolojik bir takım değişikliklere neden olduğunu ifade etmişlerdir [46,47]. Hayvan deneyleri yüksek dozlarda ve uzun süre uygulanan floridin mitokondrilerde şişmeye, endoplazmik retikulum sistemlerinde genişlemelere ve karaciğerde RNA granüllerinde azalmalara

neden olduğunu göstermektedir [48]. Yine bazı araştırmacılar flor toksikasyonunun sadece karaciğerde değil aynı zamanda beyin, tiroit, böbrek, kemik, diş ve hatta kan dokuda dahi metabolik, fonksiyonel ve histopatolojik birtakım bozulmalara neden olabilmektedir [49,50]. Akdoğan ve ark. (2002) Florozis oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri araştırmış ve içme sularındaki flor arttıkça plazma BUN, CRE düzeyi ve  $\gamma$ -GT, doku MDA aktivitesinde önemli bir artış olduğunu, böbrek dokusundaki antioksidan enzimlerden SOD, GDH-Px, GSH-Rd, CAT, G6PD aktivite düzeylerinin doza bağımlı olarak değişkenlik gösterdiğini ve bu enzim aktivitelerinde kontrole göre; 10 ppm'lik grupta anlamlı bir yükselme, 40 ppm'lik grupta ise anlamlı bir düşüş bulunduğunu belirtmişlerdir [13]. Ersan ve ark. [51]. 3 ay süreyle farklı dozlarda kronik flor toksikasyonu oluşturulan farelerin karaciğer dokularında, doz artışıyla paralellik gösteren derecelerde farklı dejenerasyonlar meydana geldiğini belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada da kronik flor toksikasyonu sonucunda karaciğer dokusunda dejenerasyonlar meydana geldiği tespit edildi. Vitamin C, koyucu özellik göstermesinin yanında peroksidasyon tepkimelerine karşıda diğer antioksidanların da etkinlik kazanmasını sağlamaktadır [52]. Bazı araştırmacılar deneysel olarak florozis oluşturulmuş maymunlara C vitamini uygulaması sonucu florozisin toksik etkilerinin hafiflediğini ifade etmişlerdir [53]. Bazı çalışmacılar kronik florozis oluşturulmuş maymunlarda kapiller endotelde bozulmalara neden olmakla birlikte kemik zarının etrafında birikmeler gösterdiğini dile getirmişlerdir. C vitaminin eksikliğinde ise bu bulguların daha kuvvetli olduğunu saptamışlardır [54]. Wadhvani (1955) yine maymunlarda yaptığı çalışmada C vitamini uygulamasının kronik florozisi hafiflettiği bunun yanında C vitamini eksikliğinin ise florozisi ağırlaştırdığını bildirmiştir [55]. Bazı araştırmacılar ise, vitamin C'nin antioksidan özelliklerinin yanı sıra prooksidan özellik gösterdiğini ve normal fizyolojik koşullarda bile vitamin C'nin reaktif oksijen türlerinin artışına bağlı olarak DNA hasarına neden olduğunu belirtmişlerdir [56,57]. Bu çalışmada da vitamin C uygulamasının florozis sonucu oluşan hasara karşı iyileştirici etki göstermediği, yalnız vitamin C uygulanan grupta da dejenerasyonlar meydana geldiği tespit edildi. Serum protein elektroforezi ile ilgili araştırmalarda ise deneysel olarak yapılan bir araştırmaya rastlanmadı. Ancak Altıntaş ve ark. (2000) yaptıkları bir araştırmada, koyunların serum proteinlerini SDS-PAGE yöntemi ile incelenmiş ve elde ettikleri protein bantlarını dansitometrede değerlendirmiş ve sonuç olarak Eskişehir bölgesindeki florozisli koyunlarda 66 kD ve 55 kD paternlerde artış, 31 kD olanda ise düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Van



bölgesindeki florozisli hayvanlarda ise 31 kDa molekül ağırlıklı paternin Eskişehir yöresine oranla yüksek %'ye sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, florozisin koyunlarda böbrek fonksiyonlarını değişik düzeylerde etkileyebileceği, idrardaki yüksek flor konsantrasyonu nedeniyle böbreğin glomerular filtrasyon hızını artırarak buna yanıt vereceği, idrar flor düzeylerine göre bazı serum protein paternlerinde önemli değişiklikler gözlemlenebileceği ve hastalığın izlenmesinde ve prognozunda bu değişikliklerden yararlanılabileceğini ifade etmişlerdir [58]. Mevcut çalışmada da kronik florozis oluşturulan ve vitamin C uygulanan gruplardaki hayvanların 124 kilodalton (kD), 46 kD, 39 kD ve 34 kD'luk protein ekspresyonlarında kontrol grubun göre artış, 29 kD'luk protein ekspresyonunda ise azalma meydana geldiği saptandı. Ayrıca, florozis ile birlikte vitamin C uygulanan gruplarda ise 46 kD, 39 kD, 34 kD ve 29 kD'luk protein bantlarında incelmeler meydana geldiği tespit edildi.

Sonuç olarak; kronik flor toksikasyonuna karşı vitamin C uygulamasının iyileştirici bir etki göstermediği, aksine uygulanan doz ve sürede vitamin C'nin de toksik etki gösterebileceği kanısına varıldı. Vitamin C ve florozisle ilgili elde edilen bu verilerin kesin sebeplerinin belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- [1] Oto, G., “Muradiye ve çaldıran yöresinden alınan su ve koyunların kan örneklerindeki flor düzeyine mevsimsel değişimlerin etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü., Van, 4–5, 2002.
- [2] Şendil, Ç. ve Bayşu, N., “İnsan ve hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunu Van ili Muradiye ilçesi köylerinde de saptamamızla ilgili ilk tebliğ”, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi., 4, 474-489, 1973.
- [3] Yılmaz, S., “Florozisli koyunlarda nitrik oksit oksidasyon ürünleri, katalaz ve karbonik anhidraz aktivitelerinin araştırılması”, YYÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
- [4] Cerklewski, F. L., “Fluoride bioavailability-nutritional and clinical aspects”, Nutrition Resarch., 17(5): 907-929, 1997.
- [5] Varol, E. ve Varol, S.”Çevresel bir hastalık olarak florozis ve insan sağlığı üzerine etkisi”, TAF Prevent. Med. Bull., 9(3): 233-238, 2010.
- [6] Beyhan, M., “Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması”, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul. 2003.
- [7] Pişkin, I., “Kobaylarda akut flor zehirlenmesinin elektrokardiyogram üzerine etkileri”, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-2 1994.
- [8] Küçükırmak, G., “Florun fizyolojik ve toksikolojik karakteristikleri”, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Bitirme Tezi, İzmir 2007.
- [9] Araya, O., et al “Bovine fluorosis following volcanic activity in the southern Andes”. Vet. Rec., 126, 641-642 1990.
- [10] Maraslı, N., “Normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum tiroksin ve triiyodotironin düzeylerinin araştırılması”, Doktora Tezi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 1991.

- [11] Fejerskov, O. et al “Dose–response and dental fluorosis. In: Fejerskov O, Ekstrand J, & Burt BA ed. Fluoride in dentistry, 2nd ed”. Copenhagen, Munksgaard, pp 153-166, 1996.
- [12] Şanlı, Y., “Metaller ve Diğer İnorganik Maddeler”. 61-128. İn: Kaya, S., Veteriner Klinik Toksikoloji. 2. Baskı, Medisan Yay. Ankara 1995.
- [13] Akdoğan vd. “Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler”. Turk. J. Vet. Anim. Sci., 26: 71-77, 2002.
- [14] Kaya, S. vd “Veteriner Klinik Toksikoloji”, Medisan Yayınevi Ankara, Bölüm 2, 80-85, 1995.
- [15] Blod, et al “Veterinary Medicine”. 8th Edition. Balliere, Tindall, Cassel, London. 1990.
- [16] Fidancı, U.R. vd “İç Anadolu bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerine etkileri”, Turk. J. Vet. Anim. Sci., 22, 537-544 1998.
- [17] Mezghani, et al “Fluoride accumulation by vegetation in the vicinity of a phosphate fertilzer plant in Tunisia”, Fluoride., 38, (1): 69-75 2005.
- [18] Keçeci, H., “Elazığ çevresindeki koyun ve sığırların kan serumu, idrar, kemik ve dişlerindeki flor düzeylerinin araştırılması”, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü., Elazığ, 1–13 2001.
- [19] Zhan C, et “Ultrastructural findings in liver,kidney, thyroid gland and cardiac muscle of rabbits following sodium fluoride administration”. Fluoride 21:328) 1998.
- [20] Davies, M. B.et al “Vitamin C: Its chemistry and biochemistry. The Royal Society of Chemistry”. ISBN 0-85 186-333-7, 1991.
- [21] Gültekin, F., “Vitamin C”. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 6 (4):59-63, 1999.,
- [22] Rumsey, C. S., Levine, et al M., “Absorption, transport, and disposition of ascorbic acid in humans”. Nutritional Biochemistry. 9:116–130, 1998.

- [23] Irwin, M. et al “A conspectus of research on vitamin C requirements of man”. J. Nutr. 106, 821–879, 1976.
- [24] Davies, M. et al “Vitamin C Its chemistry and biochemistry”. The Royal Society of Chemistry. ISBN 0-85 186-333-7, 1991.).
- [25] Gültekin, F. “Vitamin C”. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 6 (4):59-63, 1999.
- [26] Rumsey, C. et al “Absorption, transport, and disposition of ascorbic acid in humans”. Nutritional Biochemistry. 9:116–130, 1998.
- [27] Nishikimi, M. et al “Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man”. J. Biol. Chem. 269:13685-13688, 1994.
- [28] Pecoraro, R. et al “Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus”. Ann. N. Y. Acad. Sci. 498:248-58, 1987.
- [29] Smirnoff, N. et al Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 52:437-467, 2001.
- [30] Chatterjee, I. B., “Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid”. Science. 182 (4118):1271-1272, 1973.
- [31] Barato-Soares, A. et al D., Gomez, M. L. P. A., de Mesquita, C. H., Lajolo, F. M., Ascorbic acid biosynthesis: a precursor study on plants, Braz. J. Plant Physiol. 16(3):147-154, 2004.
- [32] Üzümlüoğlu Coşkun, M.: “Şizofrenide etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü”. Bakırkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
- [33] Chatterjee, I. B., “Vitamin C” Biosynthesis, Evolutionary significance and Biological Function. PINSA. B64, Nos 3&4, pp 213-234, 1998.

- [34] Weber, K. et al “Measurment of molecular weights by electrophoresis on SDS-acrylamide gel”. *Meth. Enzymol.* 26, 3-27 1972.
- [35] Laemmli, U.K. “Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4”. *Nature* 227, 680-685 1970.
- [36] O’Farrell, et al “High Resolution Two-Dimensional Electrophoresis of Biological Properties and Significance”. *Comp. Biochem. Physiol.*, 88 M, 497-501.) 1975.
- [37] Chauhan, S. et al “Modulation of lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat intestine by subchronic fluoride and ethanol administration”. *Alcohol*, 45: 663-672, 2011.
- [38] Boillat, et al “Radiological criteria of industrial fluorosis”. *Skeletal Radiol.*, 5: 161-165, 1981.
- [39] WHO, “Fluorine and fluorides”. Geneva, World Health Organization. *Environmental Health Criteria*, 36, 1984.
- [40] Fidancı, U.R., Sel, T. “The industrial fluorosis caused by a coal-burning power station and its effects on sheep”. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 25, 735-741, 2001.
- [41] Maylin, G.A. et al Fluoride intoxication in dairy calves. *Cornell Vet.*, 77, 84-98 1987.
- [42] McDowel, L.R. et al . “Minerals for grazing ruminants in tropical regions”. *Library of congress catalog number* 84-70238, Gainesvilli 1983.
- [43] Xiong, X., et al “Dose–effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children”, *Environmental Research* 103 112–116 2007.
- [44] Erkan, S. vd “Florozisli koyunlarda serum lipid profili”, *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 58, 149-153, 2011.
- [45] Yanni, Y., “Morhpometric Study on the damaged liver of rats with chronic fluorosis”, *Chinese Journal of Endemiolog*, 01- 1990.

- [46] Kapoor, V. et al “Effect of dietary fluorine on histopathological changes in calves”. *Fluoride* 26, 105–110. 1993.
- [47] Grucka-Mamczar, E. et “Influence of long term sodium fluoride administration on selected parameters of rat blood serum and liver function”. *Fluoride* 30, 157–164, 1997.
- [48] Zhan, C et al “Ultrastructural findings in liver, kidney, thyroid gland and cardiac muscle of rabbits following sodium fluoride administration”. *Fluoride* 21, 32–38 1988.
- [49] Liu, W.X. “Experimental study of behavior and cerebral morphology of rat pups generated by fluorotic female rat”. *Chin. J. Pathol.* (Article in Chinese) 18, 290–292, 1989.
- [50] Guan, Z.Z. “An experimental study of blood biochemical diagnostic indices for chronic fluorosis”. *Fluoride* 22, 112–118 1989.
- [51] Ersan, Y. vd “Histopathological Effect of Chronic Fluorosis on the Liver of Mice” (Swiss albino). *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40(4): 619-622 2010.
- [52] Halliwell B, et al “Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problem and concepts”. *Arch Biochem Biophys* 246: 501-514) 1986.
- [53] G.Sriranga Reddy, et al Effect of dietary calcium, “vitamin C and protein in development of experimental skeletal fluorosis”. I. Growth, serum chemistry, and changes in composition, and radiological appearance of bones, *Metabolism* Volume 20, Issue 7, Pages 642–649). 1975
- [54] Pandit, C. et al “Experimental Production of Chronic Fluorine Intoxication in Monkeys” (*Macaca radiata*). *Indian Journal of Medical Research* Oct Vol. 28 No. 2 pp. 559-74) 1940
- [55] Wadhvani TK. “Effect of fluorine on the composition of bones Changes in the composition of bones of monkeys (*Macaca radiata*)”. *Ind J Med Res* 43:321-30.) 1955.
- [56] Podmore, I. D, et al “Vitamin C exhibits pro-oxidant properties” *Nature* 392, 559, 9 April 1998.
- [57] PaoliniM,et al“*The nature of prooxidant activity of vitamin C*”*LifeSci.*;64(23):PL 1999.

[58] Altıntaş, A. vd “Doğal ve Endüstriyel Florozisli Koyunlarda Böbrek Fonksiyonu ve Serum Protein Elektroforez”i, Ankara Üniv Vet Fak Derg, 47, 105-114,2000

## 7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Tahir TIRAŞOĞLU

Doğum Yeri: Saimbeyli / ADANA

Doğum Tarihi: 03.03.1983

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Ceyhan Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi / 2001

Lisans: Biyoloji / Kafkas Üniversitesi / 2008

Yüksek Lisans: 2010 -2013

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Doruk Dershaneleri / 2008

Yayınları (SCI ve diğer) : Orhan Doğan, Yılmaz Çiğremiş, Müslüm Akgöz, Musa Karaman, Hasan Özen, Evren Koç, Ünal Çiftçi, Müge Mavioğlu, **Tahir Tıraşoğlu**, Murat Kara, “Sisplatin hepatotoksitesinin önlenmesinde cape'nin rolü”, XXXIV. Ulusal Fizyoloji kongresi, Erzurum Atatürk Üniversitesi, 6-10 Ekim 2008, Palan Otel Erzurum