

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

**KRONİK FLOROZİSİN FARELERİN SİNDİRİM KANALI (ÖZAFAGUS VE
İNCE BAĞIRSAK) ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

**Sedat YILDIRIM
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

**TEMMUZ - 2010
KARS**


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

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı öğrencisi Sedat YILDIRIM'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı “**Kronik Florozisin Farelerin Sindirim Kanalı (Özafagus ve İnce Bağırsak) Üzerine Etkisinin Histopatolojik Yöntemlerle Araştırılması**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy...*birleşik*.....ile kabul edilmiştir.

05/07/2010

Adı-Soyadı	İmza
Başkan : Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN	
Üye : Yrd. Doç. Dr. A.Kadir YÖRÜK	
Üye : Yrd. Doç. Dr. Muhittin YILMAZ	

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


Prof. Dr. Abdullah DOĞAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada Flor'un fare sindirim kanalı üzerine etkileri incelenmiştir. Tezde incelenen flor elementinin, vücuttaki tüm hücrelerin bütünlüğü ve fonksiyonları için gerekliliğinin yanı sıra, farklı dozlarda vücutta bulunduğu, vücudun en önemli sindirim organları olan yemek borusu ve ince bağırsaklara etkileri incelenmiştir. Daha önceki benzer çalışmalarda olduğu gibi kolay çalışılabilir bir memeli grubu olan albino farelerle (*Mus musculus*) çalışılmıştır. Tezde incelenen etken madde flor, farelere oral yolla 3 ay boyunca içirilmiştir. Deney sonunda farelerden sindirim kanalına ait organ örnekleri alınarak, doku değişimleri gözlenmiştir.

Tez çalışmamda en büyük emeği geçen, yoğun çalışmalarından bana zaman ayırarak derin bilgilerinden faydalanma fırsatı veren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, değerli bilim adamı, Sayın Yrd. Doç Dr. Yusuf ERSAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kars-2010

Sedat YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
RESİMLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sindirim sistemi	3
2.1.1. Sindirim kanalı	3
2.1.1.1. Üst sindim kanalı	4
2.1.1.2. Alt sindirim kanalı	5
2.1.2. Sindirin Kanalının Genel Histolojisi	6
2.2. Flor	9
2.2.1. Flor Elementinin Doğada Bulunuşu	10
2.2.2. Flor Elementi ve Florozis	11
2.2.3. Flor Elementine Maruziyet	12
2.2.4. Flor Elementinin Toksikokinetiği	13

2.2.5. Floridlerin Oral Maruziyet Sonrasında Sağlık Üzerine Olan Etkileri	14
2.2.6. Sistemik Etkiler	15
2.3.Dental Florozis	16
2.3.1. Kas-iskelet sistemi etkileri	17
2.3.2. Endokrin Etkileri	17
2.3.3. Gastrointestinal Etkileri	18
2.3.4. Renal Etkileri	19
2.3.5.Nörolojik Etkiler	19
2.3.6.Hematolojik etkiler	20
2.3.7.Respiratuvar etkiler	20
2.3.8 Kardiyovasküler Etkiler	20
2.3.9.Reprodüktif Etkiler	21
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1. Materyal	28
3.2. Metot	28
3.2.1. Uygulama solusyonlarının hazırlanması	28
3.2.2.Çalışma gruplarının oluşturulması	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34

6. KAYNAKLAR	36
7. ÖZGEÇMİŞ	39

ÖZET

Bu çalışmada Florun sindirim kanalındaki dokulara etkileri araştırıldı. Çalışmada toplam 14 adet ergin *Mus musculus* fare kullanıldı. Denekler 2 gruba ayrıldı ve oral yolla I. gruba 30 ppm flor solusyonu içme suyu olarak 3 ay süreyle içirildi. II. Gruba ise çalışma süresi boyunca normal çeşme suyu içirildi. 3 aylık deney süresi sonunda farelerin sindirim kanalından dokuları alındı ve ışık mikroskobunda incelenmek üzere %10'luk formaldehitte tespit edildi (24–48 saat süreyle). Parafin bloklar hazırlanıp 5 µ kalınlığında kesitler elde edildi. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin boyama metoduna göre boyandı ve elde edilen preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51) incelendi. Işık mikroskobik incelemeler sonucunda I. gruptaki flor uygulanan hayvanlarda fokal nekroz alanları, goblet hücrelerini artışı, kornifiye tabakanın kalınlaşması, hiperemi villus dejenerasyonları, mononükleer hücrelerin artışı gibi bulgularımız mevcuttu. Kontrol grubunda herhangi bir anormallik gözlenemedi.

Anahtar kelimeler: Özafagus, İnce Bağırsak Flor, Fare, Histopatoloji.

ABSTRACT

In this study it was researched the effects of the flora on tissues in digestive tract. In this study fourteen adult mice ,Mus musculus, were used. The subjects were divided into two groups. 30 ppm fluoride oral solution as drinking water has been drunk for three months by the first group. After three months tissues were taken from the digestive tract of mice and 10% formaldehyde was detected for examination by light microscopy. Prepared paraffin blocks were obtained from 5 μ thick sections. Hematoxylin-eosin staining sections obtained were stained according to the method and preparations obtained were examined with light microscopy. (olympus BX51) At the end of theLight microscopic investigations I. fluoride in the group of animals underwent focal areas of necrosis, goblet cells increase, kornifiye layer thickening, hyperemia villus degeneration, such as the increase of mononuclear cells were present findings. Any abnormalities could not be observed in the control group

Key words: Alimentary Canal, Esophagus, Bowel Flor, Mouse, Histopathology

ŞEKİLLER DİZİNİSayfa No

Őekil.2.1. Alt sindirim kanalındaki organları gösteren bir çizim.

5

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
RESİM 2.2. Genel jejunum histolojisi	8
RESİM 2.3. Genel özofagus histolojisi	8
RESİM.4.1. Kontrol grubu özofagus.	29
RESİM.4.2.: Kronik flourosis uygulaması sonucunda özofagus dokusu	30
RESİM.4.3. Kontrol grubu bağırsak dokusu	31
RESİM.4.4.: Kronik flourosis uygulaması sonucunda ince bağırsak dokusu	32
RESİM.4.5. Kronik flourosis uygulaması sonucunda ince bağırsak dokusu	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μm : Mikrometre

g : Gram

ml : Mililitre

mg : Miligram

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece

L :Litre

NaF Sodyum florür

RES : Retikulo Endotelyal Sistem

SER : Düz Endoplazmik Retikulum

kg : Kilogram

μg : Mikrogram

ACTH :Adreno Kortiko Trofik Hormon

1. GİRİŞ

Çoğu Antik Çağ ve Orta Çağ anatomistleri mide, bağırsaklar gibi sindirim sistemi organları hakkında kabaca doğru fikirlere sahipti. Yine de bu yanlış ve hatta bir bakıma absürd fikirler ortaya atılmadı anlamına gelmez. Örneğin Rönesans'ın önemli bilgin ve sanatçısı Leonardo da Vinci sindirim sisteminin solunum sistemine yardım ettiği fikrine sahipti. Sıkışan bağırsakların, içlerinde üretilen sıvılaşmış havayla, diyaframı yukarı doğru ittiğine ve böylece diyaframın akciğerlere basınç uyguladığına inanmaktaydı. Sindirim sisteminin ve sindirim sistemi organlarının insan için önemi eski çağlardan beri bilinmektedir [1].

Sindirim sistemi mekanik (fiziksel) ve kimyasal sindirim olarak ikiye ayrılır. Mekanik (fiziksel) sindirim molekülleri küçük moleküllere ayırmaktır. Kimyasal sindirim ise besinleri en küçük yapı taşına kadar ayırmaktır. Sindirim sistemi, sindirim borusu (sindirim kanalı) ile sindirim bezlerini içeren, çok hücreli hayvanlarda yiyeceğin vücuda alınımı, sindirilmesi, gerekli besin ve enerjinin absorbe edilmesi ve atık maddelerin vücuttan atılması ile ilgilenen organ sistemidir. Sindirim sistemi ve sindirim borusu hayvandan hayvana belirli oranda değişiklik gösterir. Örneğin bazı hayvanlar çok odalı midelere sahiptirler [1].

Flor doğada geniş bir alana yayılmış olarak toprak ve suda düşük konsantrasyonlarda bulunan universal bir halojendir. Fizyolojik yaşam için gerekli olan bu madde özellikle kemiklerde ve dişlerde depolanır. Çok etkin bir kimyasal niteliğe sahip olan flor, doğada mutlaka diğer elementlerle kombine olmuş florürler halinde bulunur. Günümüzde su, gıdalar, bazı ilaçlar, diş sağlığı ürünleri asıl flor kaynaklarını oluşturmaktadır. Hayvanlara insektisid ve antihelmentik ilaç olarak uygulanan florürlerin yüksek dozları toksiktir ve şiddetli semptomlarla hızlı ölüm şekillendirir. Bununla birlikte florür içeren gıdalarda sayısal artış halk sağlığını tehlikeli boyutlara götürmektedir [2].

Uzun süreçte florun fazla miktarda alınması ile kronik florozis ortaya çıkar. Evcil hayvanlarda en sık karşılaşılan bu zehirlenme tipi florca zengin topraklarda beslenen

hayvanlarda gözlenir. İnsanlarda ise endüstri kazalarından sonra şekillenebilmektedir. Katı ve sıvı yakıtların yanması sonucu ortaya çıkan endüstriyel florür kirlenmesi, canlıların besinlerden ve sudan aldıkları florürlerle oluşan intoksikasyonlardan daha fazla öneme sahiptir. Çiftlik hayvanlarına etki eden bütün florürler çok şiddetli ve yaygın zararlar verirler. Kolay çözünebilir flor tuzlarını içeren insektisit, rodentisit ve antelmentik ilaçların ağızdan, solunumla akciğerlerden ya da temas yoluyla deriden bir defada yüksek dozda veya tekrarlayan subletal dozlarda alınmasıyla akut flor zehirlenmesi oluşabilmektedir [2].

Çalışmamızda bizde florun önemini deneysel olarak farelerde ki sindirim kanalında Akut flor zehirlenmesinin hayvanlarda bazı kan parametrelerine ve histopatolojik olarak etkisi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Ayrıca bildirilen bulgularda da farklılık göze çarpmaktadır. Bu çalışmada akut flor zehirlenmesi sonucu farelerin sindirim kanalındaki yapabileceği değişimler araştırılarak bu konudaki boşluğa bir dereceye kadar katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sindirim sistemi

Sindirim sistemi mekanik (fiziksel) ve kimyasal sindirim olarak ikiye ayrılır. Mekanik (fiziksel) sindirim molekülleri küçük moleküllere ayırmaktır. Kimyasal sindirim ise besinleri en küçük yapı taşına kadar ayırmaktır. Sindirim sistemi, sindirim borusu (sindirim kanalı) ile sindirim bezlerini içeren, çok hücreli hayvanlarda yiyeceğin vücuda alınımı, sindirilmesi, gerekli besin ve enerjinin absorbe edilmesi ve atık maddelerin vücuttan atılması ile ilgilenen organ sistemidir.

Sindirim sistemi ve sindirim borusu hayvandan hayvana belirli oranda değişiklik gösterir. Örneğin bazı hayvanlar çok odalı midelere sahiptirler.

2.1.1.Sindirim Kanalı

Farklı bölümlere ayrılır ve her bölümde sindirimin farklı bir evresi gerçekleşir. İnsanlarda sindirim kanalının ana kısımları şunlardır: ağız, dil, yutak, yemek borusu, mide, ince bağırsak , kalın bağırsak, rektum ve anüs. Sindirim kanalı dışındaki, sindirim işlemine ve sindirim kanalındaki organların çalışmasına yardımcı olan organlar arasında pankreas ve karaciğer de bulunur. Bunlar sindirime yardımcı olacak salgılar salgırlar. Örneğin, karaciğer tarafından salgılanan ve safra kesesinde depolanan safra lipidlerin sindirimi için önemli bir salgıdır.

Sindirim kanalının duvarındaki belli temel yapılar her kısımda aynı kalır; sindirim kanalındaki boşluğu saran epitel doku gibi. Doku gıdanın geçişini kolaylaştıracak veya onun sindirimine yardımcı olacak çeşitli maddeler salgılar. Bazı bölgelerde belirli enzimlerle birlikte mukus salgılarken bazı bölgelerde sadece mukus salgılanır [1].

2.1.1.1.Üst sindirim kanalı

Yemek borusu (özofagus veya gullet) ve kardiya; yemek borusu gıdanın mideye geçmesini sağlayan kassal (müsküler) bir borudur. Bu geçiş peristaltizm yardımıyla olur. Kardiya ise yemek borusu ile midenin birleştiği noktadaki açıklıktır (ağız).

Mide

Mide, büyük miktarda yiyeceklerin geçici olarak depolandığı organdır. Rahatlıkla 1.5 litre sıvıyı içinde tutabildiği gibi, maksimum 4 litre sıvı tutma kapasitesi vardır.

Midenin 3 ana bölümü vardır:

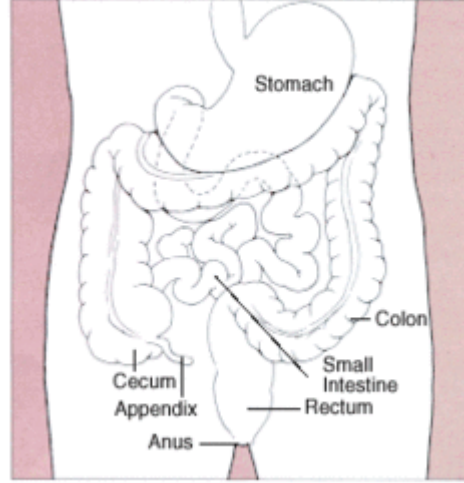
1-Fundus,

2-Kardia

3- Korpus (gövde) ve Antrum (midenin son bölümü) [1].

Mide, içine giren yiyeceklerin kimyasal ve fiziksel olarak parçalandığı bir yerdir. Mide içini örten ve Mukoza denilen örtü dokudan sindirim sıvıları salgılanır. Mide içinde yiyecek varsa, her 20 saniyede bir dalgalar meydana getirerek sıvı ile katıyı birbirine karıştırır (Kimus). Sonuçta krem kıvamında yarı sıvı bir materyel meydana gelir. Meydana gelen karışım ince bağırsaklar tarafından emilecek seviyeye geldiyse, azar azar miktarlarda, pilor kanalını geçerek 12 parmak bağırsağına (*Duodenum*) geçer. Sıvıların mideyi terk etmesi katılardan daha hızlıdır ve mideyi boşaltması yaklaşık 20 dakikayı alır. Katı-sıvı karışımı materyelin mideyi terk etmesi ise yaklaşık 1.5 saati bulmaktadır. Mide salgı yapan bir organdır. İç duvarlarında bulunan hücre ve bezler birçok önemli salgılar üretir: sindirim enzimleri, hormonlar, hidroklorik asit, intrinsek faktör (B12 vitamininin ince bağırsak son kısmından emilmesi için bu faktörün varlığı şarttır). Mide kendi çıkardığı asitten kendini korumak için yapışkan, alkalen-bazik bir mukus da üretir. [1].

Mide ki antrum, pilor ve pilorik sfinkteri de kapsar. Mide yemek borusu ile ince bağırsağın ilk kısmı olan duodenum arasında bulunur. Yüksek oranda asidik bir çevreye sahip mide (pH yaklaşık 1,5-2) peptidaz sindirim emzimlerini içerir. [1].



RESİM 2.1.: Alt sindirim kanalındaki organları gösteren bir çizim. [1].

2.1.1.2. Alt sindirim kanalı

Kalın bağırsak, sindirim kanalının mide ile anüs arasında bulunan kısmıdır. Kalın bağırsakta besinler içerisinde kalan su ve mineraller emilir.

- İnce bağırsak, mide ile kalın bağırsak arasındadır. 5 yaşın üstündeki insanlarda genellikle 5-6 m uzunluğundadır. Üç kısmı vardır. İnce bağırsakta ayrıca sindirim yüzeyini genişleten villuslar (tümür) da vardır. Bu villüslerin sayesinde emilim gerçekleşir. Bu villuslar girinti ve çıkıntılardan oluşmuştur.
1. Duodenum veya *onikiparmak bağırsağı*, ince bağırsağın ilk ve en kısa kısmıdır. Mideyi jejunuma bağlayan bir tüptür. pH seviyesi yaklaşık 9'dur.
 2. Jejunum, ince bağırsağın orta kısmıdır, duodenum ile ileum arasında bulunur. Yetişkin insanlarda boyu 2-8 metre arasında değişir. pH seviyesi yaklaşık 7-8 aralığındadır.

3. İleum, ince bağırsağın son kısmı. İnsanlarda yaklaşık 4 metre uzuluğundadır. İleoçekal valv ile çekumdan ayrılır. pH seviyesi genellikle 7-8 arasındadır[1].

2.1.2. Sindirin Kanalı Geneli Histolojisi

Gastrointestinal kanalın tamamı bazı genel yapısal özellikler gösterir. Ortasında değişen çaplarda bir lümen içerir. Bu lümen dört ana tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir; içten dışa doğru sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis ve seroza. Bu tabakaların yapısı aşağıda özetlenmiştir.

Mukoza; epitelörtüsü, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmuştur. Lamina propria, kan ve lenf damarları ile düz kas hücrelerinden zengin bir gevşek bağ dokusudur. Ayrıca bazen bezler ve lenfoid doku içerir. Muskularis mukoza ise mukozayı submukozadan ayıran içte ince sirküler, dışta longitudinal düz kas hücrelerinin oluşturduğu tabakalardan ibarettir. Mukoza sıklıkla müköz membran olarak isimlendirilir.

Submukoza çok sayıda kan ve lenf damarları ve submukozal sinir pleksusu (Meissner pleksusu olarak da isimlendirilir) içeren tıkkız bağ dokusundan oluşmuştur. Aynı zamanda bezler ve lenfoid dokuda içerebilir.

Muskularis spiral olarak düzenlenme gösteren kas hücrelerinin yönüne göre belirlenen iki tabakadan oluşmuştur. Lümene yakın iç tabakada kasların yönü genellikle sirküler, dış tabakada ise çoğunlukla longitudinaldir. Bu iki kas tabakası arasında miyenterik sinir pleksusu ile bağ dokusu içinde kan ve lenf damarları bulunur.

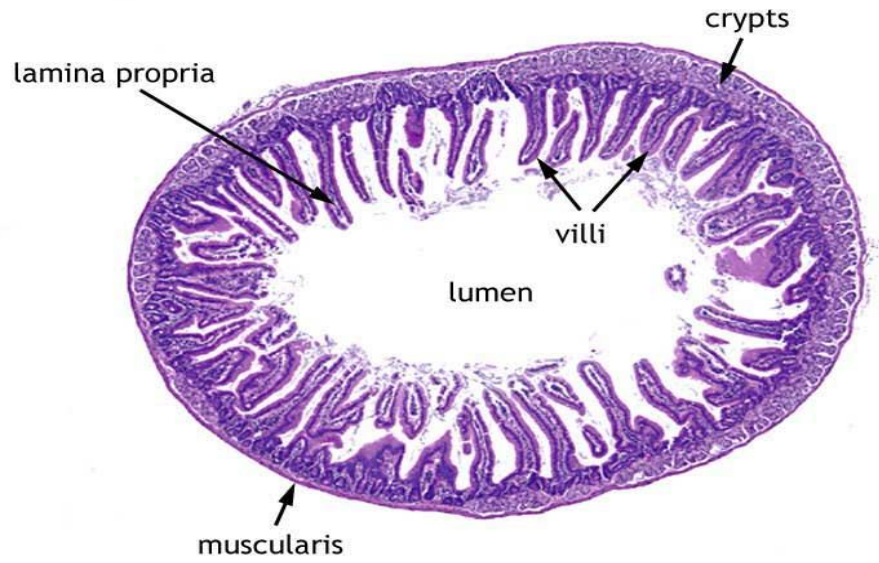
Seroza, ince bir gevşek bağ dokusu tabakasıdır. Kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengindir. Tek katlı yassı epitel (mezotelyum) ile örtülüdür.

Sindirim kanalını döşeyen epitelin başlıca işlevleri; kanal içeriği ile vücut dokuları arasında seçici olarak geçirgen bir bariyer oluşturmak, yiyeceklerin sindirimi ve taşınmasını kolaylaştırmak, sindirilmiş maddelerin emilimini sağlamak ve sindirim

sisteminin aktivitesini etkileyen hormonları üretmektir. Bu tabakadaki hücreler kayganlaştırıcı ve koruyucu etkisi olan mukus salgısı üretirler.

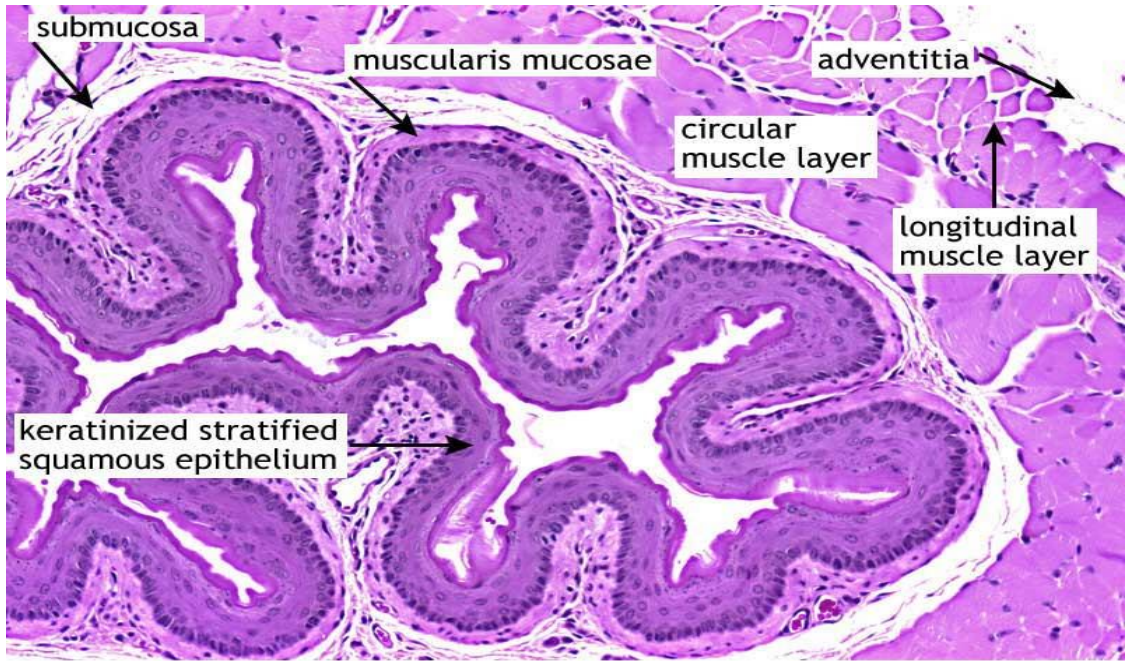
Lamina propria ve submukoza tabakasındaki çok sayıda lenf nodülleri epitelle birlikte organizmayı bakteriyel invazyondan korur. Bu immolojik destek gereksinimi ağız boşluğu, özofagus ve anal kanal hariç tüm sindirim kanalının tek katlı, ince ve zedelenebilir nitelikte bir epitelle döşeli olmasından kaynaklanmaktadır. Epitelin hemen altında bulunan lamina propria, bazıları aktif olarak antikor üreten lenfoid hücreler ve makrofajlardan zengindir. Bu antikorlar başlıca immünoglobulin A(IgA) dır; bunlar barsak epitel hücreleri tarafından üretilen bir sekretuar proteine bağlanırlar barsak lümenine salgılanırlar. Oluşan bu kompleks viral ve bakteriyel invazyona karşı koruyucu bir aktivite sağlar.

Muskularis mukoza, sindirim kanalının diğer hareketlerinden bağımsız olarak mukozanın hareketini sağlar ve böylece yiyeceklerle olan temasını artırır. Muskularisin kontraksiyonları sinir pleksusları tarafından yönetilir, böylece sindirim kanalındaki yiyecekler karıştırılır ve ileriye doğru itilir. Bu pleksuslar küçük para sempatik gangliyonları oluşturan sinir hücresi topluluklarından (multipolar viseral nöronlar) oluşmuştur. Otonom sinir sisteminin pre- ve postgangliyonik liflerinin oluşturduğu zengin bir ağ ile bu gangliyonlardaki bazı viseral duysal lifler kendi aralarında iletişim sağlarlar. Bu gangliyonların sayısı sindirim kanalı boyunca değişkenlik gösterir ve motilitenin fazla olduğu bölgelerde artar[3].



© Deltagen Inc.

RESİM. 2.2.: Genel jejunum histolojisi, X4 [4].



© Deltagen Inc.

RESİM. 2.3.: Genel özofagus histolojisi X20, [4].

2.2.Flor

Flor, atom numarası 9, atom ağırlığı 19 olan, kokusu ozonu andıran, kahverengimsi sarı renkte, halojenler grubunun ilk elementidir. Flor elementi tüm elementlerin en elektronegatifi ve en aktifidir. Yüksek elektronegatif bir özelliğe sahip olduğundan, doğada diğer elementlerle birleşerek tuz formunda bulunur. Flor elementinin başka bir elementle yaptığı tuz, “florid” olarak tanımlanır. Bu tuzlar sodyum florid (NaF) ve kalsiyum florid (CaF₂) gibi solid maddelerdir. Flor elementi, toprak, su, kaya, hava, bitki ve hayvanlarda bulunur. Vücut için gerekli temel elementlerden biri olan flor başlıca kemik ve dişlerde depolanır. Flor arz kabuğunda %0.03 oranında bulunur. Florspar, kriyolit, fluorapatit, mika, hornbled ve tumarin florürce en zengin olan minerallerdendir. Volkanik kayalar, mika mineralleri (sirolit, florid, flor apatit) ve termal kaynaklar doğal sularında yüksek flor konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Yüzeysel sularında flor düzeyi genellikle 1 mg/l nin altındadır. Florürce zengin minerallerle temas eden derin yer altı sularında veya daha sıcak kaynak sularında bu miktar 20-53 mg/l'e kadar çıkabilmektedir. Doğal içme sularında bulunan floridler, vücuda alınan florun en büyük kaynağıdır. Doğal içme suyu ve kaynaklarında flor konsantrasyonu günlük optimal flor dozundan daha yüksek olan coğrafi bölgelerde yaşayan bireylerde görülen endemik florozis günümüzde majör bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde de yüksek düzeyde flor içeren kaynak sularına sahip olan bazı bölgelerde endemik florozis görülmektedir. Bu bölgeler Tendürek volkanı çevresi (Doğubeyazıt ilçe ve köyleri ve Çaldıran yöresi), Isparta kent merkezi, Eskişehir-Beylikova Kızılcaören köyü ve Uşak-Eşme Güllü köyleridir. Ayrıca Konya ili Seydişehir ilçesi ve Muğla ili Yatağan ilçesinde endüstriyel florozis görüldüğü bildirilmiştir. Seydişehir'de gözlenen endüstriyel florozun hava yolu ile çevreye yayılan gaz ve partikül şeklindeki flor bileşiklerine bağlı olarak geliştiği kanısına varılmıştır. Florid bileşikleri, insan ve hayvanlarda gastrointestinal sistemden hızlı ve etkili bir şekilde emilir. Flor emildikten sonra, kan yoluyla proteinlere bağlı olmadan tüm vücuda dağılır. Vücutta flor büyük oranda kalsifiye dokularda birikir. Vücuttaki florun %99'unun kemik ve dişlerde biriktiği gösterilmiştir. Oral yolla alınan florun birincil

atılım yeri böbreklerdir. Bütün flor bileşikleri özellikle idrar, dışkı ve ter ile vücuttan atılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği, içme sularında olabilecek en yüksek flor miktarı 1,5 mg/l'tir. Normal değerlerde alınan flor dişleri çürük oluşmasından korur ve daha sağlam kemik oluşmasını hızlandırır. Uzun süre bu değerlerin üzerinde flor oranı olan içme suyunun tüketilmesi ise kronik florozise sebep olmaktadır. Florozis esas olarak diş ve iskelet sisteminde olumsuz etkiler oluştursa da yapılan pek çok çalışma diğer organ sistemlerinde de hastalık yapabileceğini göstermiştir. Bu yazıda, floridlerin oral maruziyet sonrası sağlık üzerine olan etkileri güncel bilgiler ışığında özetlenmiştir [2].

2.2.1. Flor Elementinin Doğada Bulunuşu

Floridler yer kürenin kabuğunda, kömür ve kil yataklarında, toprakta doğal olarak bulunur. Bunlar rüzgarlarla havaya karışabilir. Hidrojen florid, florid içerikli maddelerin (kömür, kil, mineral) yüksek sıcaklıklarda yakılması ile havaya karışır (kömür yakılması, kömür, kiremit ve tuğla fabrikaları, alüminyum, emaye, seramik, cam, çelik fabrikaları). Havaya doğal yoldan hidrojen florid ve diğer florid çeşitlerinin salınması ise en çok volkanik patlamalar ile olmaktadır. Volkanik patlamalar, fabrikalar ve diğer yüksek ısı işlemlerinin olduğu

işletmelerden havaya salınan ve çoğunlukla hidrojen florid şeklinde olan çok küçük partiküllü floridler havada günlerce kalabilir ve hidroflorik asit şeklinde yağmurlarla tekrar yeryüzüne iner. Sularda farklı florid tuzları bulunur. Genellikle kaynak sularında alüminyum ve sodyum, deniz sularında kalsiyum ve magnezyum bileşikleri şeklinde bulunurlar. Floridler toprak tarafından tutulur ve bitkiler tarafından absorbe edilirler. Bitkiler tarafından tutulan flor miktarı, bitkinin tipine, toprağın yapısına ve toprak içindeki flor miktarına bağlıdır. Çay bitkisi, yapraklarında flor topladığı bilinen bitkilerden biridir. Floridle kontamine olmuş bitkiyi yiyen hayvanların etlerinden ziyade kemiklerinde ve varsa kabuklarında floridler birikir. Günlük hayatta kullanılan sular eser miktarda flor içermektedir. Gıda maddeleri tüzüğüne göre ülkemiz içme sularında bulunması gereken azami flor miktarı 1.5 mg/kg'dır. Florozis oluşumunda toprak yapısı

da etkili olabilmektedir. Ülkemizde florozis saptanan bölgeler genellikle volkanik veya florid rezervleri bulunan yöreler ile sanayi kuruluşları çevresini kapsamaktadır. Flor bileşikleri doğal ya da endüstriyel kaynaklardan çevreye bulaşmaktadır. Dünyada büyük oranlardaki florid rezervleri; Güney Afrika cumhuriyeti, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Fransa, İspanya, İtalya, Kenya, Meksika ve Rusya'da bulunmaktadır. Türkiye'deki florid yatakları ise; Pirinçlik (Diyarbakır), Lalapaşa (Edirne), Keban (Elazığ), Beylikova (Eskişehir), Şebinkarahisar (Giresun), Felahiye (Kayseri), Kaman ve Çiçek dağı (Kırşehir), Tavşanlı, Simav (Kütahya), Kuluncak (Malatya), Divriği ve Yıldızeli (Sivas) ile Akdağmadeni, Şefaati ve Yerköy'de (Yozgat) bulunmaktadır [5].

2.2.2.Flor Elementi ve Florozis

Halojen ailesine mensup bir element olan flor, soluk sarı-yeşil renkli iritan bir gazdır. Periyodik tablonun 7A grubunda bulunan, tepkimeye eğilimli bir ametaldir. Element halinde 2 atomlu moleküllerden oluşurlar. Flor, iyonik formda ya da diğer kimyasal maddelerle mineraller şeklinde bulunur (Florospar, fluoroapatit). Flor gazı organik ya da inorganik metallere birleşerek floridleri, su ile birleşerek hidroflorik asidi oluşturur. Flor elementi gaz halinde özellikle uranyum ile birlikte nükleer santrallerde kullanılır. Flor elementi, yüksek elektronegatif bir özelliğe sahip olduğundan doğada diğer elementlerle birleşerek tuz formunda bulunur. Flor elementinin başka bir elementle yaptığı tuz, "florid" olarak tanımlanır. Bu tuzlar sodyum florid (NaF) ve kalsiyum florid (CaF₂) gibi solid maddelerdir. NaF, diş macunlarında ve ağız bakım solüsyonlarında sık kullanılan bir bileşiktir. Floridlere diğer örnekler ise suların florizasyonunda kullanılan florosilik asit ve sodyum florosilikattır.

Flor ve hidrojen atomundan oluşan hidrojen florid, renksiz, koroziv bir gaz ya da sıvı haldedir. Bu madde suda önemli oranda çözünür ve çözünmüş formuna hidroflorik asit denir. Ticari olarak hidrojen florid, en önemli flor komponentidir ve buzdolabı üretiminde yararlanılan florokarbon yapımında kullanılır. Flor elementi, toprak, su, kaya, hava, bitki ve hayvansal dokularda değişik miktarlarda bulunan bir halojendir. Vücut için gerekli temel elementlerden biri olan flor başlıca kemik ve dişlerde

depolanır. Günümüzde flor bileşiklerinin gübre, ağır metal, cam, porselen, tuğla ve çimento gibi çeşitli endüstri kollarında kullanımının yaygınlaşması ile birlikte tarımda rodentisit ve insektisit amaçlı, hayvanlarda yem katkı maddesi ve antihelmintik olarak, insanlarda diş çürüklerinin önlenmesi ve osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanımının yaygınlaşması, bu bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı açısından toksikolojik önemini artırmıştır. Normal şartlar altında insanlar ve hayvanlar günlük olarak zararlı olmayacak miktarlarda florlu bileşikleri alırlar.

Ancak uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkar. Bireyin yaşı, maruz kalınan bileşiğin dozu, bileşikteki flor yüzdesi, alınış şekli, maruz kalma süresi, mide asiditesi, diyetteki organik ve inorganik bileşikler zehirlenme üzerinde etkilidir [5].

2.2.3. Flor Elementine Maruziyet

Floridler doğal olarak yer kabuğunda ve toprakta bulunur az miktarda ise su, hava, bitkiler ve hayvanlarda da bulunur. Bundan dolayı soluduğumuz havayla, içtiğimiz suyla ve yediğimiz yemeklerle floridlerden az miktarda alırız. Özel olarak içme suları yaklaşık 1 ppm (Parts per million) olmak üzere florlanır. Aynı zamanda diş macunlarında ve ağız bakım solüsyonlarında da floridler vardır. Normalde floridler havada çok az miktarda bulunur. Genel olarak şehir çevrelerinden alınan örneklerde $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'ten azdır, kırsal kesimlerde ise daha da azdır. Fakat yüksek ısıların kullanıldığı fabrika çevreleri ile floridlerle ilişkili endüstri bölgelerinde (Alüminyum, fosforlu gübre fabrikaları) solunan havadaki florid miktarı çok daha fazladır.

Topraktaki florid oranı ise genellikle 200–300 ppm' dir. Florid rezervlerinin olduğu yerlerde, fosfatlı gübrelerin kullanıldığı topraklarda ve endüstri merkezlerinde bu oranlar çok daha yüksektir. Floridlerle diyetimizle de karşılaşabiliriz. Besinlerin yetiştiği toprakta florid içeriği yüksekse ya da fosfatlı gübreler kullanılıyorsa bu besinlerdeki flor oranları da yüksektir. Çay ve bazı su ürünleri yüksek miktarda flor içerir ve aşırı çay tüketimine bağlı iskelet florozisi vakaları literatürde yayınlanmıştır.

Ağız hijyeninde kullanılan diş macunları ve solüsyonlar da yüksek oranda florid ihtiva ederler (230–12300 ppm). Özellikle elektronik endüstrisi, hidrojen floridin kullanıldığı TV katot tüpleri, silikon yongalar, alüminyum ve fosfat gübre sanayileri gibi fabrikalarda çalışan işçiler yüksek oranlarda floridlere maruz kalmaktadırlar. Burada maruziyet çoğunlukla hidrojen florid ya da florid içerikli tozların solunması ile olmaktadır. Yüzeysel sularında bulunan floridler, vücuda alınan florun en büyük kaynağıdır. Yüzeysel sularındaki yüksek florid düzeyi dünyanın çeşitli bölgelerinde florozise sebep olarak yaygın bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Doğu Afrika, Moğolistan ve Hindistan yüzeysel sularında yüksek oranda flor bulunan bölgelerdendir. Hindistan’da yaklaşık 60 milyon kişinin içme sularının yüksek florid içeriği nedeniyle florozis riski ile karşı karşıya kaldığı tahmin edilmektedir. Yapılan araştırmalarda Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde içme sularındaki yüksek flor içeriğine bağlı olarak artmış dental florozis insidansına dikkat çekilmiştir. Göller Bölgesinde yapılan araştırmalar da bu bölgenin endemik florozis bölgelerinden biri olduğunu göstermiştir. 1976 yılında yapılan bir çalışmada Isparta’da içme sularıyla yüksek florid düzeylerine maruz kalan bireylerin toplam nüfusun %69’u olduğu tespit edilmiştir [5].

2.2.4. Flor Elementinin Toksikokinetiği

Florid bileşikleri insan ve hayvanlarda gastrointestinal sistemden hızlı ve etkili bir şekilde emilir. Sodyum florid alımından kısa bir süre sonra kan flor düzeyi hızlı bir şekilde yükselmeye başlar ve 30–60 dakika içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Flor yaklaşık %20’si mideden olmak üzere ağırlıkla ince barsaklardan pasif difüzyon yoluyla emilir. Flor emilimini etkileyen birçok faktör vardır. Gastrik boşalmanın yavaşlaması flor emilim hızını yavaşlatırken emilen toplam flor miktarını etkilemez. “Sodyum florid”in yiyeceklerle beraber alınması emilim hızını yavaşlatır ama emilen toplam florid miktarını değiştirmez. Bunun tersine “kalsiyum florid”in besinlerle alınması emilen florid miktarını artırır. Yapılan çalışmalarda sodyum florid, hidrojen florid gibi çözünebilir florid bileşiklerinin %80’den fazla oranda emildiği gösterilmiştir. “Kalsiyum florid”, “alüminyum florid” gibi çözünürlüğü daha az olan bileşiklerin

emilme oranı ise %10 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir. Flor emilince kan yoluyla proteinlere bağlı olmadan tüm vücuda dağılır. Vücutta flor büyük oranda kalsifiye dokularda birikir. Vücuttaki florun %99'unun kemik ve dişlerde biriktiği gösterilmiştir. Pineal bezde de hidroksiapatit tarzında flor biriktiği gösterilmiştir . Kemiklerde flor birikirken hidroksiapatitin hidroksil iyonu ile birleşerek hidroksifloroapatit şeklini alır. Kemiklerde flor birikmesinin geri dönüşlü olduğu ve kemiklerin yeniden yapılanma sürecinde florun iyonik formunun interstisyel alan ile kemik yüzeyine bırakıldığı gösterilmiştir. Günlük 2 mg/kg florid alan domuzlara yapılan bir çalışmada florun biyolojik yarılanma ömrünün yaklaşık 60 gün olduğu bulunmuştur. Doku flor düzeylerinin homeostatik olarak ayarlanmadığı ve plazma flor düzeyinin direkt olarak alınan florid miktarına bağlı olduğu tespit edilmiştir. İçme sularında < 0,1 ppm gibi düşük değerlerde florid içeren bölgelerde ortalama plazma flor düzeyinin 0,4 µmol/L (7,5 µg/L) olduğu tespit edilmiştir. İçme sularındaki oran 0,9–1,0 olduğu zaman plazma düzeyinin yaklaşık 1 µmol/L (19 µg/L) olduğu gözlenmiştir. Kemik flor düzeyinin yaş, daha önce maruz kalınan flor miktarı ve kemik turnover'na bağlı olduğu bildirilmiştir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında florun plasentayı geçebildiği gösterilmiştir. Anne kan flor düzeyi ile kord kanındaki flor düzeyi arasında sıkı bir ilişki olduğu ve kord kanındaki düzeyin anne kanına göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Oral yolla alınan florun birincil atılım yeri böbreklerdir. Bununla beraber az miktarda da olsa feçes, ter ve tükürükle de atılımın olabileceği gösterilmiştir. Plazmadan glomerüllere geçen flor değişik oranda tübüler geri emilime uğrar. Yaş, idrar pH'sı ve glomerüler filtrasyon hızı gibi faktörler flor atılımını etkiler [5].

2.2.5. Floridlerin Oral Maruziyet Sonrasında Sağlık Üzerine Olan Etkileri

Hidrojen florid ve flor gaz halde bulduklarından dolayı oral maruziyetleri sadece inhalasyon esnasında meydana gelir. Hidroflorik aside ise oral maruziyet oldukça nadirdir. Bu yüzden oral maruziyetlerin çoğu floridlerle meydana gelir. Floridlerin oral toksisitesi hayvanlarda ve insanlarda birçok kez araştırılmıştır. İnsan verileri sıklıkla floridli sulara maruz kalan bireyler üzerinde iskelet ve kanser etkilerini inceleyen

epidemiyolojik araştırmalar şeklinde dir. Florosilisik asit ve sodyum florosilikat içme sularının florlanması için kullanılan önde gelen florid bileşikleridir. Dental ürünlerde kullanılan en önemli florid ise monoflorofosfattır. Çalışmaların yapıldığı, içme sularında doğal olarak yüksek düzeyde flor bulunan toplumlarda ise maruz kalınan bileşik sodyum floriddir. Sodyum floridin ölümcül etkilere sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek dozlarda akut maruziyet sonucunda ölüm öncesinde ani başlangıçlı bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve diyare bildirilmiştir. Bazı olgularda ise klonik konvülziyonlar ve pulmoner dem gözlenmiştir. Bu olguların çoğunluğu sodyum florid içerikli insektisitlere kabartma tozu ya da un zannederek maruz kalmış kişilerdir. Hodge ve ark. lmcl dozu 5–10 gr sodyum florid (32–64 mg flor/kg) olarak rapor etmişlerdir [5].

2.2.6. Sistemik Etkiler

Floridlere oral maruziyet sonrası insan ve hayvanlarda dermal ve oküler etkilerle yapılan bir çalışma yoktur. Respiratuvar, kardiyovasküler, gastrointestinal, hematolojik, kas-iskelet sistemi, hepatik, renal, endokrin etkiler incelenmiştir [5]. Dede, . alışmalarında koroner ektazili hastalar normal koronerlere sahip bireylerle karşılaştırıldığında sialik asidin, glikozaminoglikana olan oranının ortalama %38,7 düzeyinde azaldığı tespit etmiştir. Hastalarda ektatik segment sayısı ile sialik asit, glikozaminoglikan ve bunların birbirlerine olan oranları kıyaslandığında ektatik segment sayısı arttıca sialik asit ve bahsedilen oranın anlamlı lde azaldığı ve glikozaminoglikan düzeyinin anlamlı lde arttığı tespit edilmiştir. Bu da bize ektatik segment sayısı arttıca yani hastalık yaygınlaştıca flor elementine olan maruziyetin arttığını göstermektedir. Bununla birlikte flor elementinin koroner yatak üzerine olan etkisinin daha detaylı incelendiği deneysel ve gözlemsel çalışmalara ihtiyaç olduğu aktır [5]. etin, N., ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada florun kalp üzerine akut toksik etkisini ekokardiyografik yöntemlerle tespit etmek amacıyla 20 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanmıştır. Başlangıçta kontrol değerleri elde etmek için flor verilmeden bu hayvanların ekokardiyografik parametreleri llmştir ve sonuç olarak,

akut zehirlenme oluşturan subletal dozlardaki florun kardiyomiyopatik etkisine bağlı olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olduğu tespit edildiğini belirtmişlerdir [6]. Inkielewicz, I. Ve ark. Yaptıkları bir çalışmada hayvanlarda artan flor konsantrasyonuna bağlı bir biçimde maruz kalmanın 12. haftadan sonra, başlangıcına göre serumda iki kat, karaciğer ve böbrekte yedi-kat, beyinde dokuz-kat ve testiste on iki-kat arttığını bildirmişlerdir [7]. Shashi'nin yaptığı çalışmada florun çeşitli organlara, içsalgı bezlerinde zehir etkisi yapmaktadır. Florozis iskelette, osteoporozis, osteomalazi ve osteopetrozis gibi ilgili lezyonların çeşitli tiplerini meydana getirir. Daha önce çalışmalarda floride (NaF), hepatotoxicityi oluşturduğu, myocardial olarak, böbreğe gastroduodenal ülser, beyin, üreme organı, tiroit bezine zarar verdiğini biochemical değiştirmelerini bozduğu bildirmişlerdir. Ayrıca flor, hücrede ATPazı' phosphatazi ve kinazi aktivitesini engeller. Florun etkisiyle ATP'de düşüşün, hücrelerde, karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler, lipitlerin metabolizması gibi birçok metabolik süreçte zararlı bir etki yaptığını, kronik floride zehirliliğinde bastırılan ACTH tahliye sistemi yüzünden böbreküstü bezlerine ait yetersizlikler gözlemlendi. Uzun süre flora maruz bırakılan deney hayvanlarında ve florozis hastalarında kortizol düşüklüğü gözlemlendiğini belirtmiştir. [8].

2.3. Dental Florozis

Diş gelişiminin olduğu dönemlerde (1–8 yaş) yüksek dozlarda flor alındığında dişlerde dental florozis denilen tablo oluşur. Klinik olarak lekelenme ve çukurlaşma şeklinde olup, bu lezyonlar ileri dönemde mine tabakasında zararlara, koyu kahverengi renklenmelere yol açar. Flor belirtilen üst limitlerin altında alındığında, mine gelişimini olumlu etkiler. Bununla birlikte, flor belirlenen dozun üzerinde alındığı takdirde, minenin gelişimi üzerine olumsuz etki gösterir. Alınan flor miktarına ve dişlerin gelişim dönemlerine göre florozis şiddeti değişir [2]. Türkaslan, S., ve ark. yaptığı çalışmanın sonucunda fluorozisli dişlerin estetik onarımında seramik veneer uygulamalarının güvenilir restorasyonlar olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir. [9]. Aras, Ş ve ark. Yaptığı araştırmada, Doğubeyazıt'ın Gülyüzü Köyünde sulardaki F düzeyinin 8,29

mg/ml olduğu saptanmışlardır. Bu nedenle, AI tanısı koydukları olguların aslında şiddetli bir florozis vakası olduğu sonucuna varmışlardır [10].

2.3.1.Kas-İskelet Sistemi Etkileri

Kas iskelet sistemi, florun birincil depolanma yeri olduğundan, yararlı ve zararlı etkilerinin en sık gözlemlendiği yerdir. Flor iyonları, hidroksil grubu alarak hidroksifloroapatit şeklinde kemik dokusunun mineral yapısına yerleşir ve bu yapının mimarisini değiştirir. Maruziyet sonrası oluşan büyük çaplı mineral bileşiklerinin kollajen ile güçlü bir şekilde etkileşime giremedikleri ve bu sebepten dolayı, kemiklerin strese karşı olan direncinin azaldığı belirtilmektedir. İskelet florozisi, kemiklerde florun aşırı ve orantısız şekilde birikmesi sonucu dayanıklılığının azalması ve daha kırılabilir bir hale dönüşmesidir. İskelet florozisinin karakteristik özelliği kemikte kütle ve yoğunluğun azalmasıdır. Erken semptomlar, eklemlerde sertlik ve ağrıdır. Ağır vakalarda vertebral kolon tamamıyla rijid bir hal kazanır, kemik kırıkları ve ligamentlerde sertlikler oluşur. Sıklıkla kifoz ya da lordoz da bu tabloya eşlik eder [2].

Menezes, L.M.B., ve ark. Yapmış oldukları çalışmada, Flor, dişle ilgili bozulmaları kontrol eden dünya çapında tanınan bir maddedir, yine de, kronik ve akut fluorozis karıştırılır. Kronik yan etkiler, doza bağlı olarak mineralize (iskelet ve diş) dokularda bulunur, ve fluorozis oluşur. Akut etkilerinde, flor zehirlilik için bir biomarkerdir, artan florun gastrointestinal bulguları sonucu ölüme götürdüğünü belirtmişlerdir [11].

2.3.2.Endokrin Etkileri

Florun endokrin sistem üzerindeki primer etkileri hafif düzeyde olup, tiroid fonksiyonlarında azalma, kalsitonin aktivitesinde artış, paratiroid aktivitesinde artış, sekonder hiperparatiroidizm ve bozulmuş glukoz toleransı olarak özetlenebilir. Fakat bu etkiler kişiden kişiye derece ve çeşit olarak farklılık gösterebilir ve bu etkilerin çoğu subklinik olup sağlık üzerinde belirgin bir etki oluşturmazlar. Bazı çalışmalar yüksek flor düzeyi ile guatr ilişkisi olabileceğini gösterse de, bazı çalışmalarda buna rastlanmamıştır. Bu durum flor ile guatr arasında direkt bir doz cevap ilişkisinden

ziyade, tiroidin flor dışında, diyetteki iyot, selenyum eksikliği gibi pek çok diyetsel faktörlerle ilişkisi olmasından dolayı multifaktöriyel bir durum olabilir. Florun kalsiyum, kalsitonin, paratiroid hormon düzeylerine etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar saptanmıştır. Florun, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini azaltarak ve kalsiyuma bağlanarak hipokalsemi yapabileceği, şayet kalsiyum alımı da yetersiz olursa sekonder paratiroid hormon artışına yol açabileceği belirtilmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada da 6–12 yaş grubu çocuklarda, paratiroid hormon düzeyleri ve içme suyundaki flor konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu ilişki çok yüksek flor konsantrasyonlarında saptanmış olup, tüm gruplarda ortalama serum kalsiyum konsantrasyonu normal sınırlarda kalmıştır. Florun glukoz metabolizması üzerine etkisine yönelik yapılan bir çalışmada, endemik florozis bölgesindeki kişilerde %40 oranında reverzibl olarak glukoz metabolizmasında bozulma ve özellikle açlık kan glukoz düzeyi ile ilişki saptanmıştır. Ayrıca flora maruz kalan farelerde glukoz toleransının bozulduğu ve bunun da insülin sekresyonundaki azalma ve oksidatif strese bağlı olabileceği belirtilmiştir [2].

2.3.3.Gastrointestinal Etkileri

Akut maruziyet sonrasında gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve karın ağrısı gözlenir. Sodyum florid, hidroflorik asit formuna dönüşerek, gastrik irritasyona neden olur. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada 20 mg sodyum florid içeren 20 ml solüsyon alanlarda ve kontrol grubunda; gastrik mukoza endoskopi ve biyopsi ile değerlendirilmiştir. Floride maruz kalan grubun hepsinde gastrik mukozada peteşiyal kanamalar ya da erozyonlar tespit edilmiştir. Histolojik incelemede irritasyon bulgularına rastlanmıştır. Hayvan çalışmalarında floridin gastrik asid sekresyonunu artırdığı, gastrik mukoza kanlanmasını azalttığı ve hatta gastrointestinal sistem epitelinde hücre ölümlerine yol açabileceği gösterilmiştir. Hangi dozlarda ve sürede kronik flor alımının bu yan etkilere sebep olabileceği belirsizdir. Bazı çalışmalarda beslenmenin iyi olmadığı endemik florozis bölgesinde yaşayan insanlarda gastrointestinal semptomlara daha sık rastlandığı bulunmuştur. Flora maruz kalınan süre

kadar, maruz kalınan florun dozu da önemlidir. Xiu An Zahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 400 mg/kg florid verilen domuzların karaciğerlerinde ışık ve elektron mikroskopisi ile kromatin kondensasyonu, nükleer membran parçalanması, apoptotik cisim oluşması gibi apoptozisin kanıtlarının bulunduğu gösterilmiştir [2].

2.3.4.Renal Etkileri

Oral yolla alınan florun birincil atılım yeri böbrekler olduğu için böbrekler diğer organlardan daha fazla flora maruz kalmaktadırlar. Bu durumun süre flora maruziyetin böbrekler üzerine toksik etkisi olabileceğini akla getirmiştir. Lantz ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada, aşırı florid alımının renal yetmezlikle ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Kessabi ve arkadaşları koyunlara tek doz intragastrik 9,5 mg/kg florid uygulamasından sonra renal konjesyon saptamışlardır. Farelere 280 gün boyunca günde 1,9 mg/kg floridin içme suyuyla verilmesinden sonra böbrek histolojisindeki değişiklikler incelenmiştir. Bu çalışmada yaklaşık 45 gün sonra glomerüllerde kollajen oranının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bowman kapsülünün kalınlığında artış, tübüllerde ödematöz değişiklikler ve yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu da gözlenmiştir. Singh ve arkadaşları Hindistan'da içme suyu flor miktarı 3,5 to 4,9 mg/l arasında olan endemik bir bölgede yaşayan 18700 den fazla kişiyi incelemişler ve belirgin iskelet florozisi olan hastalarda 4,6 kat daha fazla böbrek taşı oluştuğunu tesbit etmişlerdir. Böbrek taşı oluşumu multifaktoriyel bir durum olduğu için, bu çalışmadan henüz kesin sonuçlar çıkarmak doğru olmayacaktır [2].

2.3.5.Nörolojik Etkileri

İnsanlarda florun nörolojik toksisitesi üzerine olan bilgiler azdır. Çok yüksek doz floridlere maruz kalınması sonucunda tetani, parestezi, parezi ve konvülsiyon gibi nörolojik bulguların ortaya çıktığı çeşitli olgu sunumlarında bildirilmiş ve bunların sebebi olarak hipokalsemi gösterilmiştir. Çin'in içme sularında yüksek flor bulunan bölgelerinde büyüyen çocuklarda kontrol grubuna göre zekâ gelişiminde (IQ) azalma

olduğu rapor edilmiştir. Flor'un protein ve enzim sistemlerini etkileyerek kognitif fonksiyonları ve hafızayı olumsuz etkilediği öne sürülmüştür [2].

2.3.6.Hematolojik Etkileri

Kronik flor zehirlenmelerinde ortaya çıkan klinik bulgular kısmen ortaya konmuş olsa da hematolojik tablodaki değişikliklere ait bilgilerin farklılığı dikkat çekmektedir. Eren ve arkadaşları flora maruz kalan farelerde beyaz kan hücrelerinde artma saptamıştır

Karadeniz ve arkadaşları beyaz kan hücrelerinde artma, kırmızı kan hücreleri ve hemoglobinde azalma tespit etmişlerdir. Kant ve arkadaşları ise beyaz kan hücreleri ve hemoglobinde azalma tespit etmişlerdir. Endemik florozisin hematolojik parametreler üzerine etkisini araştıran çok az çalışma vardır. Choubisa ve arkadaşları endemik florozisli hastaların kırmızı kan hücreleri ve hemoglobininde azalma tespit ederken, Olgar ve arkadaşları endemik florozisli hastalarda normal hematolojik parametreler tespit etmişlerdir [2].

2.3.7.Respiratuvar Etkileri

İnsanlarda oral flor maruziyeti sonrasında akciğerler ile ilişkili bir çalışma yapılmamıştır. Tavşanların diyetine 6 ay boyunca 4,5 ve 9 mg flor/kg/gün sodyum flor eklenmesi ile akciğerlerde konjesyon ve respiratuvar sistem epitelinde deskuamasyon gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda akciğer parankiminde nekroz her iki grupta da gözlenmiştir [2].

2.3.8.Kardiyovasküler Etkileri

Florun akut kardiyovasküler etkileri yüksek flor düzeylerinin neden olduğu hipokalsemi ve hiperkalemiden dolayı meydana gelmektedir. Flor, serum kalsiyumuna bağlanarak hipokalsemiye neden olur. Diğer taraftan ise intrasellüler alanda hiperkalsemi meydana getirir. Oluşan intrasellüler hiperkalsemi, kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek intrasellüler alandan ekstrasellüler alana potasyum geçişine neden olur. Oluşan

ekstrasellüler hiperkalemi ise tekrarlayıcı ventriküler fibrilasyon ataklarından ve flor zehirlenmesi vakalarında ölümden sorumludur. Çiçek ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada içme sularıyla yüksek oranda flora maruz kalan ratların kalp dokuları histolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada miyosit nekrozu, fibrilolizis, sitoplazmada yaygın vakuol oluşumu, nükleuslarda ayrılmalar ve interstisyel inflamatuvar hücrenin filtrasyonu saptanmıştır. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda sinüs bradikardisi, P-Q uzaması ve T dalgası süresi ve amplitütünde artış tesbit edilmiştir. Kant ve arkadaşları deneysel bir çalışmada, 30 günlük flor maruziyeti sonrası keçilerin elektrokardiyografisinde P-R, Q-T ve S-T aralığı artışı, T dalga süresinin uzaması ve sinüs bradikardisi tespit etmişlerdir. Florozisin, insanlardaki kardiyovasküler etkilerine dair kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Xu ve arkadaşları iskelet florozisli hastalarda sinüs düzensizliği, sinüs bradikardisi, düşük voltaj ve ST-T değişiklikleri rapor etmişlerdir. Olgar ve arkadaşları dental florozisli 35 çocukta QT ve QTc aralığında artış ve normal sol ventrikül fonksiyonları rapor etmişlerdir. Kliniklerinde yaptıkları bir çalışmada da endemik florozisli hastalarda aortik sertlik indeksinin arttığını yani aortun elastik parametrelerinin bozulduğunu tesbit etmişlerdir [2].

2.3.9.Reprodüktif Etkiler

İnsanlarda oral yolla maruz kalınan florun reprodüktif sistem üzerine olan muhtemel etkilerine ait bilgiler sınırlıdır. Yapılan bir meta analizde içme sularındaki artmış flor düzeyi ile azalmış total fertilitate oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Ratlarda yapılan bir çalışmada da içme suyuyla günlük 10,2 mg/kg flor alınmasının canlı fetüs oranını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da subkronik flor toksisitesinin farelerde endometrium apoptosisine sebep olabileceği belirtilmiştir.

Florun insan sağlığı üzerine etkileri konusunda pek çok araştırma bulunmasına rağmen, dişler ve iskelet sistemi üzerindeki belirgin etkileri dişında, bu çalışmalardan diğer organlar üzerine etkisine dair kesin hükümler çıkarmak mümkün gözükmemektedir. Flor toksisitesinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı alışmalar oksidatif stresin flor toksisitesinin önemli bir komponenti olabileceğini düşündürmektedir. Kronik florozis serbest oksidan radikal oluşumu, antioksidan enzimlerde değişiklik ve lipid peroksidasyonu ile oksidatif stres oluşturabilir, bu durumun doku ve organ hasarına sebep olabileceği belirtilmiştir [2].

Mumcu, E. Ve ark. Yapmış olduğu çalışmalarında, Böbrek ve karaciğer dokularında, kontrol ve deney grupları arasındaki histopatolojik bulgular belirgin farklar gösterdi. Böbrek dokusunda tübüllerde dejeneratif değişiklikler ve anormal kromatinli düzensiz çekirdekler gözlendi. Diğer yandan karaciğer dokusunda portal alanda safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis, lobül perifer'inde anormal fokal hücrenel infiltrasyon, sinüzoidal kapillerde dilatasyon ve hepatosit çekirdeklerinde heterokromazi gözlemledik. Hayvan modelleri ile ilişkili bu çalışma, yüksek doz flor uygulamasının sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik ve metabolik fonksiyonda değişimlere yol açtığını gösterdiğini belirtmişlerdir.

Flor insanın gerek yeme, gerekse soluk alma yoluyla maruz kaldığı potent anyonlardan biridir. Tüm elementler içinde en elektronegatif olanıdır. Çoğu elementlerle birleşerek (metal ve metal olmayan) iyonik karakterde florürler oluştururlar ve biriken bir toksindir. Flor toksisitesindeki klinik tablo da birikmiş florun sonucudur .Hem oral yolla hem de inhalasyon yoluyla alınan flor, iki yolla da vücut dokularıyla etkileşime girer ve eğer aşırı miktarlarda tkutilirse primer olarak dental ve iskelet sistemlerinde olmak üzere birçok doku ya da organda ciddi hasarlara neden olur.

Flor, ncelikli olarak, toprakaltı su tabakasından ağızdan su alımı yoluyla insan vücuduna girer. Çevresel flor suda çok znr olduğu için mide ve bağırsaklardan kolaylıkla emilir ve hızlı bir şekilde ve özellikle kemik dokusu tarafından alınır. Flor, iyon formunda kolaylıkla membranları geçer. Kronik floroziste kemik (iskelet sistemi

florozisi) ve dişlerin (dental florozis) primer olarak tutulumu, bu dokuların başka anyonlarla değiş tokuş yaparak flor iyonlarını almaları nedeniyledir. Florun ağızdan tek ve yüksek doz alınmasını takiben başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda akut florozis tablosu oluşur. Bu organlarda akut yüksek doz florun kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli mitokondriyal enzim sistemlerini baskılayıcı etkilerine bağlı olarak oluşan kalsiyum seviyesinde düşme, potasyum seviyesinde artma ve hücre düzeyinde kullanılabilir oksijen azalması sonucu çeşitli anormallikler ortaya çıkabilmektedir. Kronik florozis, yavaş ve ilerleyici bir olaydır. Kronik flor toksisitesi esas olarak diş ve kemik dokularında gözlenir. Fakat, son yıllarda gerçekleştirilen birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda böbrek, karaciğer, endokrin bezler (hipofiz, tiroid ve paratiroid), kas, testis ve sinir dokusunu içeren yumu_ak doku ve organlarda kronik florozisin neden olduğu metabolik, fonksiyonel ve yapısal hasarlar rapor edilmiştir. Karaciğer, metabolizmanın merkezi kontrol organıdır. Böbrekler ise, florozisin önemli bir hedef organı olup, florun neredeyse tamamı böbrek yoluyla atılır. Deneysel kronik florozisin sıçan böbrek ve karaciğer dokularındaki histopatolojik etkilerini araştırmak için bir hayvan modeli geliştirildi. Mevcut çalışmada farklı dozlarda florun 2. kuşak hayvanların karaciğer ve böbrek dokularındaki olası yapısal değişiklikler araştırıldığını belirtmişlerdir [12].

Bir sağlık sorunu oluşturması yanında, hayvanların verimlerindeki kayıplar nedeniyle de aynı zamanda ekonomik bir sorun oluşturan doğal florozis, endemik olarak Türkiye’de ve birçok ülkede görölmektedir. Endemik florozisin oluşumunda bölgedeki su ve bitkilerin flor içerikleri ile toprak yapısı etkili olabilmektedir. Türkiye’de doğal florozis bildirilen bölgeler çoğunlukla ya volkanik arazi yapısına sahip ya da florit rezervleri yakınındaki bölgelerdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda volkanik arazi yapısına sahip olan bölgelerde doğal florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Ancak, Türkiye’de kaliteli florit rezervleri yönünden zengin İç Anadolu bölgesinde, Kızılcaören dışında doğal florozis yönünden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Üretim aşamalarında florlu bileşiklerin kullanımını gerektiren endüstriyel faaliyetler de çevrenin florla kontaminasyonuna neden olmakta ve buna

bağlı olarak gelişen kronik flor zehirlenmesine de endüstriyel florozis adı verilmektedir. Demir-çelik ve döküm, alüminyum, cam, seramik, tuğla-kiremit, petro-kimya sanayi işkollarında faaliyet gösteren fabrikalar, petrol rafinerileri, süperfosfat fabrikaları ve termik santraller endüstriyel florozis olgularında önemli rol oynamaktadır. Türkiye’de endüstriyel florozis ve bunun çevre ile hayvan sağlığı üzerine olan etkilerine ilişkin bir çalışmada mevcut değildir [13].

Fidancı, U.R. ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada İç Anadolu bölgesindeki bazı florit rezervleri çevresinde doğal florozis ile seçilen bazı fabrikalar çevresinde endüstriyel florozis olgularının araştırılması ve bunun hayvan sağlığı üzerindeki etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Araştırma için florit rezervleri ve fabrikaların bulunduğu bölgelerden su, bitki ve toprak örnekleri ile koyunlardan idrar örnekleri alınmıştır. Bu örneklerde flor yoğunlukları iyon selektif elektrot kullanılarak potansiyometrik olarak ölçülmüştür. İç Anadolu bölgesinde florit rezervlerinin bulunduğu Eskişehir-Beylikova/Kızılcaören köyü ile Kırşehir-Kaman/Bayındır köyünde su, toprak ve bitki örneklerinde florozis oluşturabilecek düzeyde flor, koyunlarda florozis ve idrar örneklerinde yüksek flor iyon konsantrasyonu saptanmıştır. Endüstriyel florozis yönünden incelenen bölgelerden sadece alüminyum fabrikasının bulunduğu Konya- Seydişehir’de koyunlarda florozis saptanmış ve idrar örneklerinde yüksek düzeyde flor ölçülmüştür. Kızılcaören ve Bayındır’da doğal florozisin, florit rezervlerine bağlı olarak su, toprak ve bitkilerin yüksek flor içeriğinden, Seydişehir’de gözlenen florozisin ise hava yolu ile çevreye yayılan gaz ve partikül şeklindeki flor bileşiklerine bağlı olarak geliştiği kanısına vardıklarını belirtmişlerdir [13].

Fidancı, U.R., ve ark. diğer bir çalışmanın sonucunda Termik Elektrik Santrali çevresinde yakılan linyit kömürüne bağlı olarak koyunlarda kronik florozis olgusunun geliştiği ve bunun oluşumunda santralden çevreye yayılan, gaz ve partikül formundaki flor bileşiklerinin etkili olduğu kanısına varıldığını söylemişlerdir [14].

Bu çalışmada, üç adet volkanik dağ ile çevrili olan Kapadokya bölgesi içme sularında florür düzeyleri ve bu bölgede yaşayan koyunlarda fluorosis olgularının var olup

olmadığının saptanması amaçlandı. Araştırma volkanik bir arazi olan Kapadokya bölgesinde bulunan, hayvancılığın en yoğun olduğu ürgüp ilçesi başta olmak üzere Göreme, Avanos, Nevşehir merkez ve köylerindeki birbirleriyle bağlantısı olmayan değişik su kaynaklarından temin edilen 62 adet numune üzerinde yürütüldü. Kontrol grubu olarak ise düzenli fluorür kontrolleri yapılan Kadıköy, Avcılar, Tekirdağ, .orlu ve Edirne gibi değişik şehir şebekelerine ait olan içme sularından alınan 10 adet su örneği kullanıldı. Tüm örnekler alımı takiben bir hafta içinde değerlendirildiler. Suda flor ölçümü Orion Model 409 Flor Selektif Elektrodu (Solid-State, BNC) vasıtasıyla yapıldı. Ayrıca Nevşehir ve ürgüp mezbahalarına getirilen değişik sürülere ait toplam 300 koyun florozis yönünden klinik muayeneye tabi tutuldu. Üstatistiki değerlendirmeler ÖStudent -tÖ testi ile yapıldı. Deney grubunda ortalama su flor düzeyi $0,254 \pm 0,065$ (ppm), kontrol grubunda ise ortalama su flor düzeyi $0,343 \pm 0,095$ olarak saptandıysa da bu farkın istatistiki yönden anlamlı olmadığı gözlemlendi. Klinik yönden muayene edilen koyunların hiç birinde florozis yönünden önemli semptomlara rastlanmadı. Sonuç olarak su flor düzeylerinin yüksek olmaması ve klinik bulguların bulunmaması nedeniyle volkanik bir arazi olmasına rağmen Kapadokya bölgesinde kronik florozis yönünden bir tehlike olmadığı kanısına varılmıştır [15].

Bu çalışmada, florit madenlerinin bulunduğu Keban ilçesinde doğal, tuğla-kiremit fabrikalarının yer aldığı Hicret Mahallesi ile Sivrice ilçesinde de endüstriyel florozis araştırılmıştır. Çalışmada, 159 sığır ve 238 koyun olmak üzere toplam 397 hayvan kullanılmıştır. Sığırlar, biri kontrol toplam 4, koyunlar ise biri kontrol toplam 3 gruba ayrılmıştır. Tüm hayvanların sistematik klinik muayeneleri yapılmış, ağız ve diş muayenelerinde sığırların 8'inde +1, 2'sinde +2 ve koyunların 43'ünde +1 düzeyinde diş lezyonu saptanmıştır. Kontrol ve deney grubu sığır ve koyunların serum flor düzeylerinin toksik sınırların altında olduğu saptanmıştır. Sığırlarda ortalama idrar flor konsantrasyonları kontrol grubunda 0.68 ± 0.02 , 1. grupta 1.83 ± 0.15 , 2. grupta 1.09 ± 0.07 ve 3. grupta da 0.57 ± 0.03 ppm olarak saptanmıştır. Birinci grupla diğer gruplar arasında önemli düzeyde istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Koyunların ortalama idrar

flor düzeyleri, kontrol grubunda 0.59 ± 0.05 , 1. ve 2. gruplarda da sırasıyla 0.75 ± 0.01 – 0.41 ± 0.02 ppm'dir.

Sığır ve koyunların serum kalsiyum, inorganik fosfor ve alkalen fosfataz aktivitesi ile ortalama kemik ve diş külü flor düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde olduğu saptanmıştır. Kemik ve diş örneklerinin radyolojik ve histopatolojik muayenelerinde anormal bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmada su örneklerinde saptanan flor düzeyleri 0.094 - 24.0 ppm'dir. Araştırılan yörelerde endüstriyel florozis riski bulunmamasına karşın, Keban ilçesi florit sahasının doğal florozis yönünden risk oluşturabileceği kanısına varılmıştır [16].

Hayvanlara verilen kimyasalın dozuna bağlı olarak kronik florozise tabi tutulan hayvanların karaciğer örneklerinden hazırlanan preparatlarda histopatolojik bozukluklar gözlemlenmiştir. Hiperemia, local nekrozis, vacuolar dejenerasyon ve merkezi toplardamar evresindeki hepatositlerde şişmeler gözlemlenmiştir. Hayvanlara uygulanan florun dozuna bağlı olarak, merkezi toplardamarın çevresindeki dokularda dejenerasyon (hydropic degeneration) artmaktadır [17].

Karademir ve ark. yapmış olduğu çalışmada, Iğdır ili hayvanların içme sularında F düzeyleri florozis bakımından tehlike sınırlarında olmadığı gözlemlenmiştir. Hayvanların florür içeren bileşiklere maruz bırakılması sonucu şiddetli toksik reaksiyonlar şekillenebilir. Bu reaksiyonlar; ventriküler fibrilasyona şiddetli miyokardiyal zarara ve hiperkalemiye neden olabilmektedir. Florürler kalp kası üzerine direkt toksik etki ederek kan basıncının azalmasına bağlı şok ve ölüm şekillendirir. Akut flor zehirlenmesinde başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda florun dağılayıcı, kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini inhibe edici etkisine bağlı olarak oluşan hipokalsemi, hiperkalemi ve hücrel hipoksi sonucu çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Tek bir yüksek dozda şekillenen toksik etkiler çoğunlukla kronik etkilere benzerlik gösterir. Bunun haricinde florürün toksisitesi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Flor bileşikleriyle akut zehirlenme sıklığı kronik formlarına oranla daha azdır ve diğer akut zehirlenmelerden ayırt edilmesi güçtür [18].

Ayrıca, Karadeniz ve ark. Yaptığı çalışmada florun neden olduğu dejeneratif değişiklikler ve spermatozoon yoğunluğundaki azalmalar PG uygulaması ile düzeldiği belirlendi. Sonuç olarak, farelerin testis dokusunda florun lipit peroksidasyonu artırarak spermatogenezisi etkileyebileceği, PG uygulaması ile bu hasarın azaltılabileceği tespit edildiğini belirtmişlerdir[19]. Hatipoğlu ve ark. kan örneklerinde plazma vitamin-C seviyeleri tespit edildiği çalışmalarında, iki grubun değerleri arasında önemli bir farkın olmadığını ve akut flor zehirlenmesinin plazma vitamin-C düzeyini değiştirmedini gözlemlemişlerdir [20].

Ayrıca son yıllarda endemik florozisin yanısıra, diş hekimliğinde sistemik ve topikal flor uygulamaları ve kullanılan çeşitli restoratif materyallere ve ayrıca yiyecek, içecek ve vitaminlere flor katılması sebebiyle, çürük prevalansında belirgin bir azalmanın sağlandığı, ancak geçmişe oranla, dental florozisin görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Dental florozis sıklığındaki bu artış, dişlerde hafiften şiddetliye değişen oranlarda estetik bozukluklara ve madde kayıplarına yol açabilmekte ve restoratif veya protetik tedavi gerekli olabilmektedir [21].

Ersan, Y., ve ark yaptığı bir çalışmada kronik florozisin fare yavrularının bazı morfolojik parametreleri üzerine etkileri araştırmışlar ve fareler 3 gruba ayrılarak bir gruba 10 ppm (A), diğerine 40 ppm (B) flor (F-) içme sularına ilave edilerek verilmiştir. Kontrol grubuna ise içerisinde 0.3 ppm F- bulunan çeşme suyu verilmiştir. Florun 40 ppm ile kontamine edilen farelerden yavru elde etme süreleri 10 ppm flor ile muamale edilenlere ve kontrol grubuna göre önemli derecede uzamıştır ($P < 0,01$). Bu en yüksek flor konsantrasyonu aynı zamanda fare yavrularının kuyruk uzunluklarını diğer çalışma gruplarına göre önemli derecede kısaltmıştır. ($P < 0,01$). Denenen konsantrasyonların vücut ağırlığını, femur uzunluğunu ve kafatası çapını etkilemediğini gözlemişlerdir [22].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Sunulan çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde yapıldı. Araştırmada hayvan materyali olarak ağırlıkları 25–30 g ve yaşları 10 haftalık 14 adet *Mus musculus* cinsi fare kullanıldı. Fareler deneme başlangıcından iki gün önce kafeslere alınarak deneme süresince standart su ve fare yemi ile beslendi.

3.2. Metot

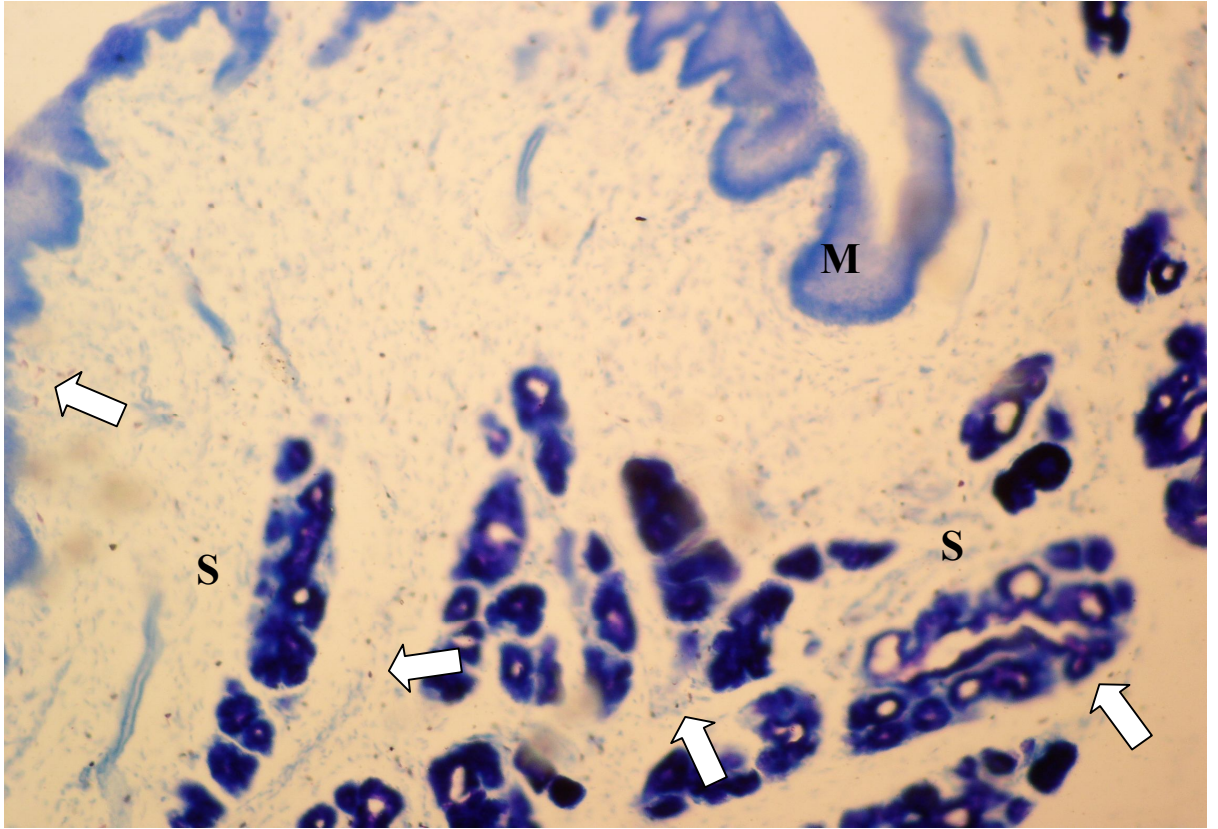
3.2.1. Uygulama solusyonlarının hazırlanması

Flor toksikasyonu oluşturabilmek için Sodyum florür kullanıldı. 1L suya 4,44 gr NaF çözüldürülerek 2000 ppm F iyonu içeren stok solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan stok solüsyonu 1 hafta süreyle 4-8 oC arasında bekletildi. Stok solüsyon haftada bir yenilendi. Hayvanlara içme suyu olarak verilen 30 ppm'lik solüsyon bu stok solüsyonun seyreltilmesiyle elde edildi. Stok solüsyondan 75 ml alınarak 5 L'ye tamamlandı ve böylece 30 ppm'lik solüsyon elde edilmiş oldu.

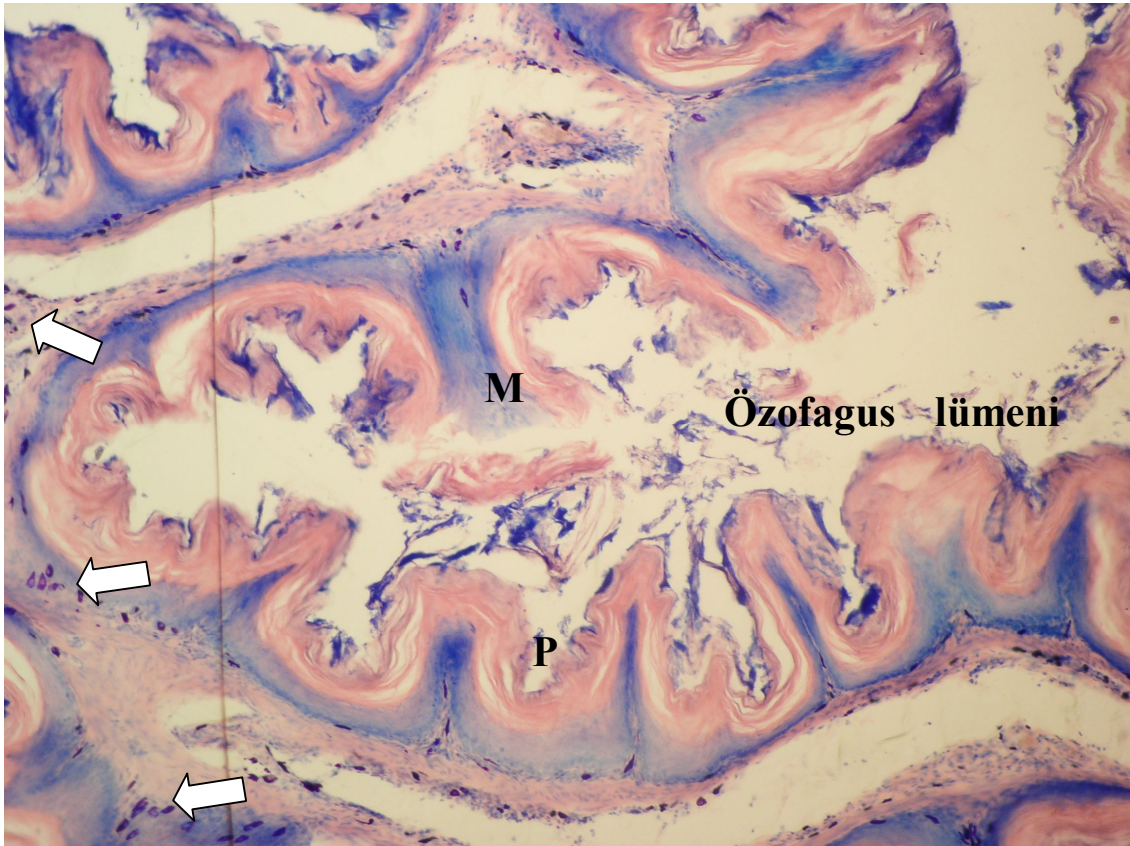
3.2.2. Çalışma gruplarının oluşturulması

Her grupta 7 hayvan bulunan 2 grup oluşturularak 1. gruba flor solüsyonu içme suyu olarak 3 ay süreyle içirildi. 2.gruba çalışma süresi boyunca normal çeşme suyu içirildi.2.grubu kontrol olarak kullandık. Deney süresi sonunda hayvanlardan eter anestezisi altında ince bağırsak ve özafagus dokuları alınarak histopatolojik inceleme amacıyla yüzde 10 'luk formaldehit solüsyonuna alındı. Alınan doku örneklerinden rutin histolojik metotlarla parafin bloklar hazırlanarak 3-5 µ kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eosin ve giemsa boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskopunda incelendi [23].

4. BULGULAR

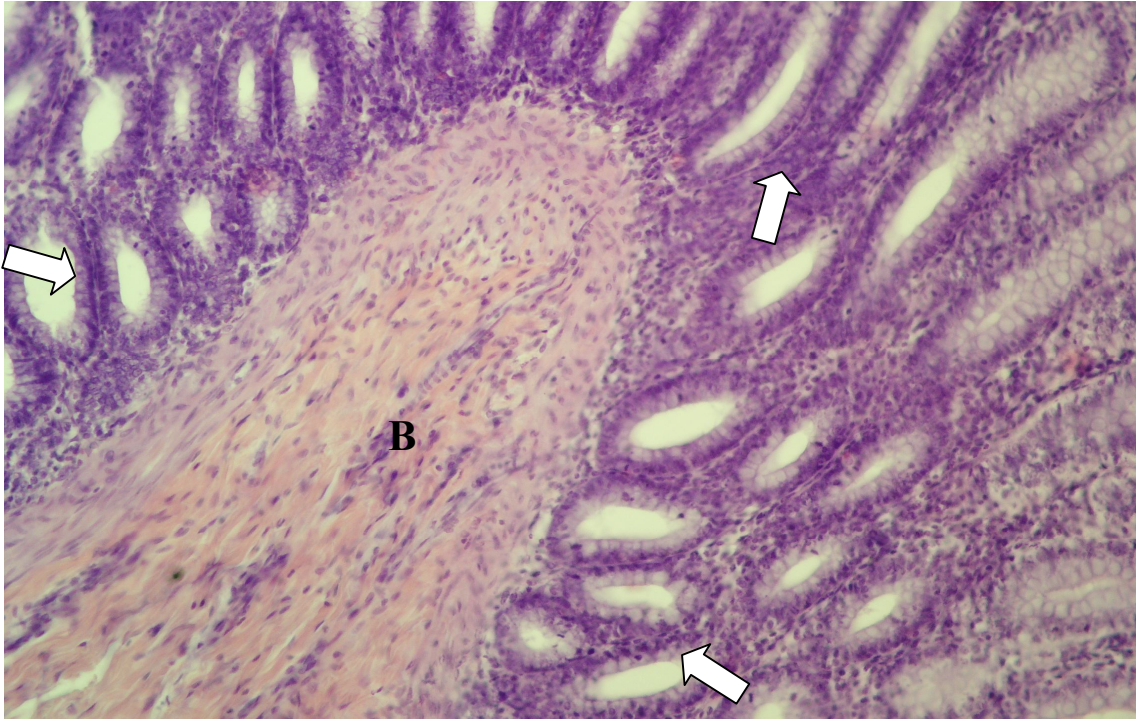


RESİM.4.1. Kontrol grubu özofagus. Çok katlı yassı epitelyum mavi (M) ve özofagus bezleri (S) ayrıca metakromazi gösteren mast hücreleri (Ok) dikkat çekiyordu. (T-B) X10

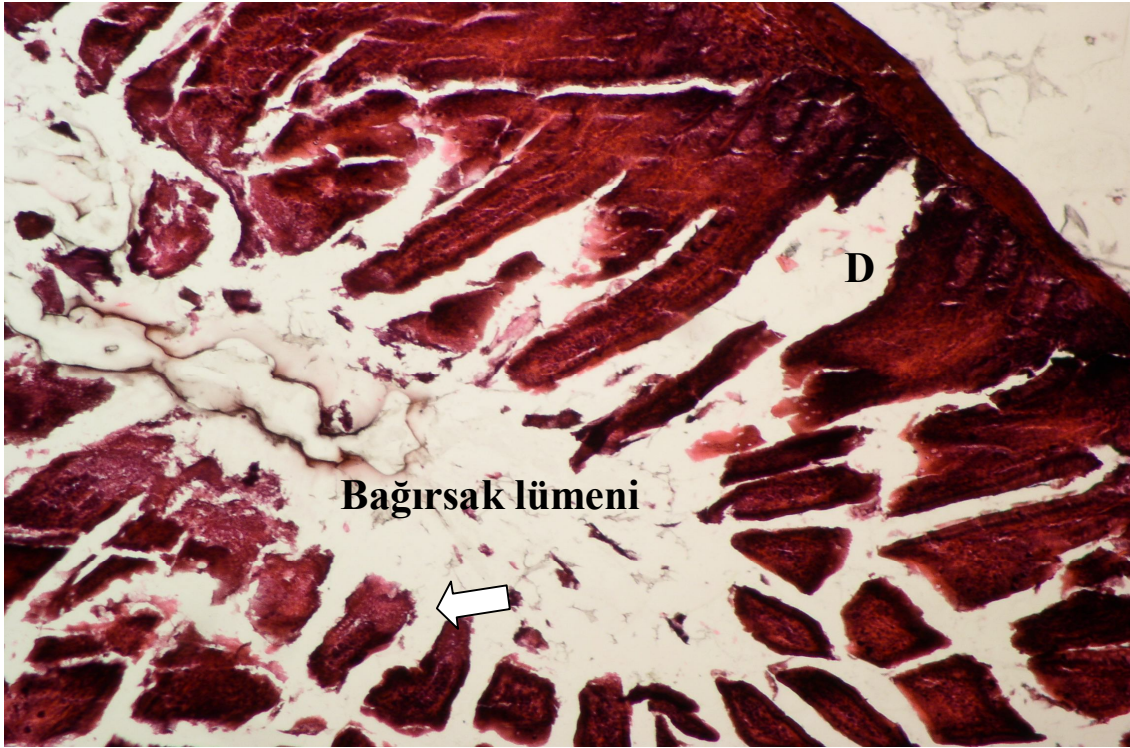


RESİM.4.2.: Kronik leukoplakia uygulaması sonucunda özofagusun çok katlı yassı mavi (M) tonda keratinize epiteli pembe (P) tonda izlenirken, lamina propriada oldukça çok sayıda mast hücreleriyle (Oklar) dikkat çekici gözleniyordu. X20 (H-E).

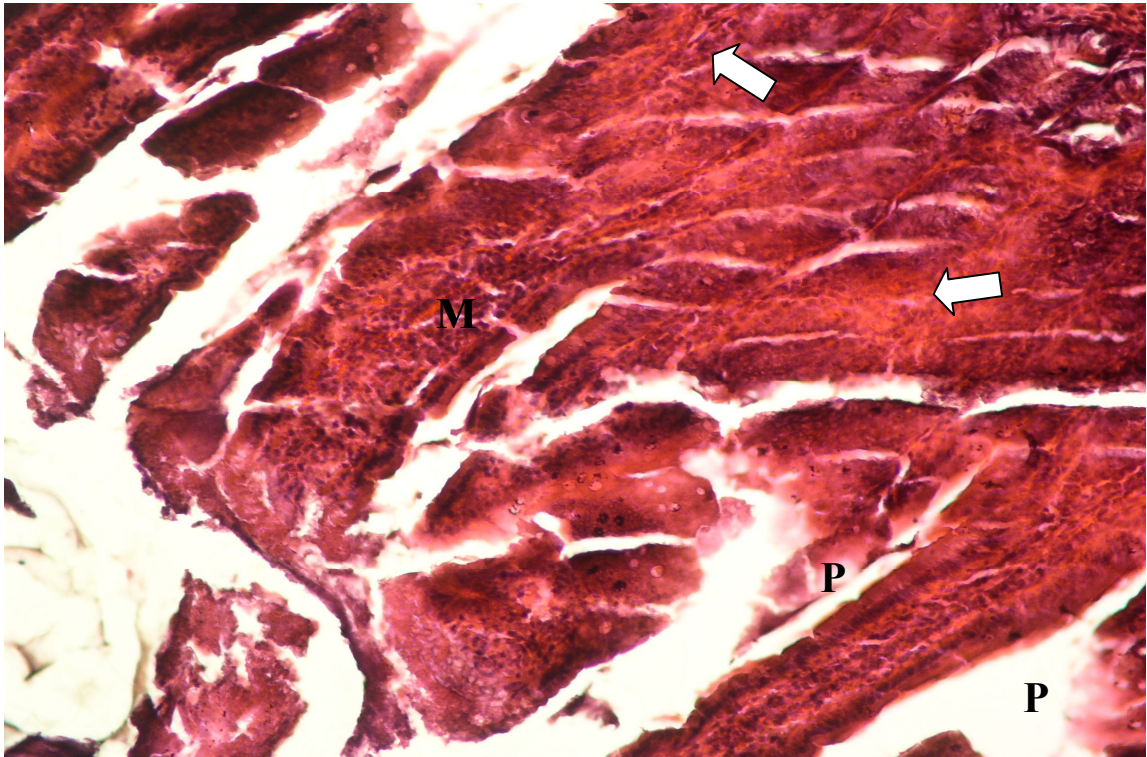
Bizim uzun süreli olarak uyguladığımız flor farelerde sindirim kanalının baktığımızda bir çok bölgede oldukça büyük anomaliler gösteriyordu. Özofagusu oluşturan tek katlı prizmatik epitelyum ve stratum corneum iyi şekilde gözleniyordu. Bunun altında bulunan lamina propriadaki mast hücre metakromazisi boyanın özelliğinden dolayı gayet net izlenebiliyordu. Yine bağ dokusunun diğer elemanlarından kollagen liflerde bariz olarak belirgindi.



RESİM.4.3. Kontrol grubunda genel olarak bağırsakda tek katlı prizmatik epitelyum, goblet hücreleriyle birlikte izlenmektedir (oklar). Ayrıca bağ dokusu normal yapıda (B).izlendi X10 (H-E).



RESİM.4.4.: Kronik flourosis uygulaması sonucunda ince bağırsaklarda villus yapısının oldukça yoğun izlenen bozulmalar, kopmalar (dejenerasyon,D) ve tek katlı prizmatik epitelyum özellikle bazı bölgelerde sadece goblet hücreleriyle(ok) dikkat çekiyordu.X10 (H-E).



RESİM.4.5. Kronik flourosis uygulaması sonucunda ince bağırsaklarda daha büyük olarak izlenen büyütmelerde villusların altındaki lamina propriada yoğun bir şekilde hiperemi (beyaz ok) ve mononüklear (M) hücrelerin yoğunluğu ve tek katlı prizmatik epitelyum (P) mevcuttu.X40 (H-E).

Kronik flourosis uygulaması sonucunda ince bağırsaklarda daha büyük olarak izlenen büyütmelerde villusların altındaki lamina propriada yoğun bir şekilde hiperemi ve mononüklear hücrelerin yoğunluğu ve tek katlı prizmatik epitelyum mevcuttu.Normalde villusları oluşturan predominant hücreler apikal membranlarında mikrovilluslarıyla absorptiv enterositler olarak gözlenmesi beklenirken bizim preparasyonlarımızda oldukça yoğun goblet hücreleri gözlemlendi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bizim uzun süreli olarak uyguladığımız flor farelerde sindirim kanalına baktığımızda bir çok bölgede oldukça büyük anomaliler gösteriyordu. Özofagusu oluşturan tek katlı prizmatik epitelyum ve stratum corneum iyi şekilde gözleniyordu. Bunun altında bulunan lamina propriadaki mast hücre metakromazisi boyanın özelliğinden dolayı gayet net izlenebiliyordu. Yine bağ dokusunun diğer elemanlarından kollagen liflerde bariz olarak belirgindi. Klasik verilerde normalde ince bir keratin tabakası gözlenmesi beklenirken bizim preparasyonlarımızda oldukça kalın keratinize tabaka gözlendi (atlas of laboratory Mouse histology) Bu ve buna benzer verilerle saptadığımız sonuçlar yüksek doz uygulaması ve sürenin uzunluğuna bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Kronik flourosis uygulaması sonucunda ince bağırsaklarda villus yapısının oldukça yoğun izlenen bozulmalar, kopmalar (dejenerasyon) ve tek katlı prizmatik epitelyum özellikle bazı bölgelerde sadece goblet hücreleriyle dikkat çekiyordu. Normalde villusları oluşturan predominant hücreler apikal membranlarında mikrovilluslarıyla absorptiv enterositler olarak gözlenmesi beklenirken bizim preparasyonlarımızda oldukça yoğun goblet hücreleri gözlendi.

Karaöz. E., ve ark. yapmış olduğu iki kuşaklı çalışmada, (2003), 100 ve 150 ppm florlu su içecek şekilde düzenlendi. 21. günün sonunda elde edilen yavrulara ve anne sıçanlara laktasyon dönemi süresince aynı miktarlarda florlu su içirildi. Ergin hale gelen yavrular 1. kuşağı oluşturuyordu. Aynı deneysel metot ile 2. kuşak yavrular elde edildi. Olgun hale gelinceye kadar gelişme dönemi süresince tüm 2. kuşak yavrular florlu su içtiler ve 3. ayın sonunda hayvanlar sakrifiye edildi. Böbrek ve karaciğer dokularında, kontrol ve deney grupları arasındaki histopatolojik bulgular belirgin farklar gösterdi. Böbrek dokusunda tübüllerde dejeneratif değişiklikler ve anormal kromatinli düzensiz çekirdekler gözlendi. Diğer yandan karaciğer dokusunda portal alanda safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis, lobül periferinde anormal fokal hücrel infiltrasyon, sinüzoidal kapillerde dilatasyon ve hepatosit çekirdeklerinde heterokromazi gözlemlediklerini belirtmişlerdir [13].

Shashi'nin yaptığı çalışmada, hepatotoksisiteyi oluşturduğu, kalp kasını, böbreği gastroduodenal ülseri, beyini, üreme organlarını, tiroit bezini etkilediğini, biokimyasal değişimler oluşturduğunu bildirmiştir[8].

Bizimde bu çalışmada uyguladığımız flor farelerde sindirim kanalının baktığımız kısımlarında oldukça büyük anomaliler gösteriyordu, bu ve buna benzer verilerle saptadığımız sonuçlar yüksek doz uygulamasının ve sürenin uzunluğuyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak hayvan modelleri ile ilişkili bu çalışma, yüksek doz flor uygulamasının farelerin sindirim kanalındaki organların dokularını yoğun bir biçimde etkilediğini ve dolayısıyla histopatolojik ve metabolik fonksiyonda değişimlere yol açtığını göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. www.wikipedia.org/wiki/Sindirim_sistemi
2. Varol, E.: Çevresel bir Hastalık Olarak Florozis ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi TAF Preventive *Derleme/Rewiev Article TAF Prev Med Bull; 9(3): 233-238 [2010]*
3. Jungueria, C. L., Carneiro, J., Kelley, R.O., *Basic Histology*. Çeviri : Aytekin, Y., Solakoglu, S., Ahıskalı, B., Barış Kitabevi, İstanbul, 270-271 (1998).
4. [www.\(Deltabase histology atlası\)](http://www.deltabase.com)
5. Dede, Ö.: Koroner arter ektazili olgularda kronik flor maruziyetinin araştırılması, uzmanlık tezi, Danışman. Doç. Dr. Ahmet ALTINBAŞ, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı* Isparta, [2006].
6. Çetin, N., Sağmanlıgil, V., Emre, B., Bilgili, A., Toker, M.: Tavşanlarda Akut Flor Zehirlenmesinin Bazı Ekokardiyografik Değerler Üzerine Etkisi, *Turk J Vet Anim Sci* 25 45-49, (2001).
7. Inkielewicz, I. Krechniak, J. Gdańsk, : Fluoride Content In Soft Tissues And Urine Of Rats Exposed To Sodium Fluoride In Drinking Water, *Fluoride* Vol. 36 No. 4 263-266 Research Report 263, (2003).
8. Shashi, A.: Fluoride And Adrenal Gland Function In Rabbits, *Fluoride* Vol. 36 No. 4 241-251 Research Report 241, (2003).
9. Türkaslan, S., Şentut, F.: Fluorozisli dişlere uygulanan seramik veneer restorasyonların klinik değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi, *Diş hekimliği fakültesi dergisi*, Cilt / Volume : 26 Sayı / Number : 1 [2009].

10. Aras, Ş., Şaroğlu, I., Tunç, E.Ş., Küçükeşmen, Ç.:Florozis Tanısında Hasta Hikayesinin Önemi (Vaka Nedeniyle), A.Ü., *Diş Hek. Fak. Derg.*, 32(1) 71-78, [2005].
- 11 Menezes, L.M.B. Maria Cristina Volpato, M.C.Rosalen, P.L. Cury, J.A.: Bone as a biomarker of acute fluoride toxicity, *Forensic Science International* 137 209–214, (2003)
- 12.Karaöz, E., Gülle, K., Mumcu E.F., Gökçimen, A., Öncü, M. : Deneysel Kronik Florozis Oluşturulmuş 2. Kuşak Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Yapısal Değişiklikler. *T Klin Tıp Bilimleri*, 23:129-134 [2003]
13. Fidancı, U.R, Salmanoglu, B., Maraslı, Ş., Maraslı, N.: İç Anadolu Bölgesinde Dogal ve Endüstriyel Florozis ve Bunun Hayvan Sağlığı Üzerindeki Etkileri *Tr. J. of Veterinary and Animal Sicences* 22 537–544,[1998].
- 14.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].
15. Dodurka, H.T., Or, M.E., Kayar, A., Kar, F.: Kapadokya Bölgesi İçme Suyu Kaynaklarında Fluor Düzeyleri ve Bu Bölgenin Koyunlarında Fluorosis ile ilgili Semptomların Saptanması üzerine Araştırmalar, *Turk J Vet Anim Sci*, 26 747-751, (2002).
- 16.Keçeci, H., Özdemir, H.:Elazığ Ve Çevresindeki Sığır Ve Koyunların Kan Serumı, İdrar, Kemik Ve Dişlerindeki Flor Düzeylerinin Araştırılması, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri *Veteriner Dergisi*, Cilt 16, Sayı 2, Sayfa(lar) 187-197, [2002].
- 17.Ersan, Y., Koç, E., Arı, İ., Karademir, B.: Histopathological effects of chronic fluorosis on the liver of mice (Swiss albino), *Turk j Med Sci*, 40(1), Baskıda [2010]
18. Karademir, B., Karademir, G.: Fluoride Levels of Drinking Waters of Farm Animal in Iğdır Province, Turkey *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 15 (6): 919-923, [2009]

19. Karadeniz, A., Şimşek, N., Koç, F., Alp, H.: kronik flor toksikasyonu oluşturulan farelerde testis dokusundaki oksitatif hasar üzerine panas ginsengin koruyucu etkilerinin araştırılması, *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 15 (1): 1-8, [2009].
20. Hatipoğlu, Ş., Pişkin, İ., Emre, B.: Kobayların (*Cavia Porcellus L.*) Akut Flor Zehirlenmesinde Plazma Vitamin-C Düzeyleri, *T Klin Tıp Bilimleri*, 15:54-56, [1995].
21. Çiğdem Küçükeşmen*, Hayriye Sönmez Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi S.D.Ü. *Tıp Fak. Derg.*:15(3)/ 43-53 [2008]
22. Koç, E., Ersan, Y.:Kronik florozis fare (*mus musculus albinos*) yavrularının_Bazı morfolojik parametreleri üzerine etkisi, *Kafkas Üniv. Fen ve Müh. Derg.*, 1(1):38-43[2008].
23. Koptagel, E., mikroteknik ders notları, cumhuriyet.edu.tr.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Sedat YILDIRIM

Doğum Yeri: Göle- Ardahan

Doğum Tarihi: 06.05.1986

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: İstanbul İzzet Ünver Lisesi-2001

Lisans:Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi- 2007

Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Halen devam etmektedir.)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Yayımları (SCI ve diğer)

Diğer konular