

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

KRONİK FLOROZİSİN FARE YA VRULARININ BAZI MORFOLOJİK
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Evren KOÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Yard. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

2007

KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Evren KOÇ'un yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Kronik florozisin fare yavrularının bazı morfolojik parametreleri üzerine etkisi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ***birliği*** ile kabul edilmiştir.

...../...../2007

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	:Prof. Dr. Vahit ALİŞOĞLU
Üye	:Yrd. Doç. Dr Yusuf ERSAN
Üye	:Yrd. Doç. Dr. Başaran KARADEMİR

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../2007 tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Vahit ALİŞOĞLU

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 alınmıştır. 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 Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Başaran KARADEMİR'e teşekkür ederim.

Kars - 2007

Evren KOÇ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
SİMGELER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Flor	2
2.2. Canlı Organizmalarda Florun Emilimi	3
2.3. Florun Organizmadaki Etkileri	4
2.3.1. Florun Enerji Metabolizmasına Etkileri	5
2.3.2. Florun Organizma İçerisindeki Koroziv Etkisi	5
2.4. Flor Gereksinmesi	6
2.5. Florun Kullanım Alanları	6
2.6. Florun Doğal Kaynakları	6
2.7. Ülkemizdeki Flor Zehirlenme Alanları	6
2.8. Flor Zehirlenmeleri (Florozis)	7
2.8.1. Akut Flor Zehirlenmesi	7
2.8.2. Kronik Flor Zehirlenmesi	8
2.9. Floroziste Teşhis	9
2.10. Floroziste Tedavi	9
2.11. Flor ölçümü	10

3. MATERYAL VE METOT	11
3.1. Hayvan Materyali	11
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	11
3.3. Florozisin Oluşturulması	11
3.4. Parametrelerin Elde Edilmesi	11
3.5. İstatistik Analizler	11
4. BULGULAR	12
5. TABLOLAR	14
6. GRAFİKLER	23
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	30
8. KAYNAKLAR	33
9. ÖZGEÇMİŞ	37

ÖZET

Bu çalışma ile fare yavrularının bazı morfolojik parametreleri üzerine kronik florozisin etkileri araştırıldı. Bu araştırma 18 erkek ve 18 dişi yetişkin farenin yavruları üzerinde yürütüldü. Fareler 3 gruba ayrıldı (Kontrol, 10 ppm (A) ve 40 ppm (B) F⁻). Bu çalışmanın sonucunda, yavru elde etme süreleri B grubunda Kontrol ve A grubuna göre uzadı (P<0,01). Aynı zamanda fare yavrularının kuyruk uzunlukları B grubunda diğer çalışma gruplarına göre daha az oldu (P<0,01).

Sonuç olarak, kronik florozis yavru alma süresi ve yavruların kuyruk uzunluğunu etkilediği, fakat yavruların ağırlığını, femur uzunluğunu ve kafatası çapını etkilemediği gözlemlendi.

2007, 37 sayfa

Anahtar kelimeler: Kronik florozis, morfolojik parametre, fare.

ABSTRACT

Effects of chronic fluorosis on some morphologic parameters of offsprings of mice were investigated with this study. This study was performed on offsprings of 18 male and 18 female adult mice. The mice were divided in 3 groups (Control, 10 ppm (A) and 40 ppm (B) F⁻). In the results of this study, offspring obtained time were extended in group B versus control group and group A (P<0,01). At that time, tail long of offspring mice were lesser on group B versus other experimental groups (P<0,01).

Consequently, it was observed that chronic fluorosis effected offspring obtained time and tail long of offspring, but the weight, femur length and cranium diameter of offspring were not effected.

2007, 37 page

Keywords: Chronic fluorosis, morphologic parameter, mice.

SİMGELER DİZİNİ

F	: Flor
mm	: Milimetre
ppm	: Milyonda bir kısım
gr	: Gram
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
L	: Litre

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Graplara göre yavru alma sürelerinin şekilsel gösterimi	14
Şekil 2: Annelerin gebelik öncesi ağırlıklarının şekilsel gösterimi	15
Şekil 3: Annelerin gebelik sonrası ağırlıklarının şekilsel gösterimi	16
Şekil 4: Babaların ağırlıklarının şekilsel gösterimi	17
Şekil 5: Yavruların 25.Gün Ağırlık Ortalamalarının şekilsel gösterimi	18
Şekil 6: Yavruların 25.Gündeki kuyruk uzunluklarının şekilsel gösterimi	19
Şekil 7: Yavruların 25.Gündeki kafa çapı uzunluklarının şekilsel gösterimi	20
Şekil 8: Yavruların 25.Gündeki femur uzunluklarının şekilsel gösterimi	21

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Gruplara göre yavru alma süreleri	22
Tablo 2: Annelerin gebelik öncesi ağırlıkları	23
Tablo 3: Annelerin gebelik sonrası ağırlıkları	24
Tablo 4: Babaların ağırlıkları	25
Tablo 5: Yavruların 25.Gün Ağırlık Ortalamaları	26
Tablo 6: Yavruların 25.Gündeki kuyruk uzunlukları	27
Tablo 7: Yavruların 25.Gündeki kafa çapı uzunlukları	28
Tablo 8: Yavruların 25.Gündeki femur uzunlukları	29

1. GİRİŞ

Organik ve inorganik maddeler özellikle hayvansal organizmaların canlılıklarını sürdürebilmeleri ve sağlıklı yaşayabilmeleri için çok önemlidir. Bunların birçoğu organizma tarafından oluşturulamamakta ve belirli oranlarda dışarıdan alınmaktadır. Az veya çok alınmaları durumunda organizmada olumsuz etkiler yapabilmektedirler. Özellikle kemik ve diş yapısında önemli etkilere sahip olan flor da dışarıdan alınması gereken önemli bir inorganik elementtir [1]. Doğada serbest olarak bulunmayan ve çeşitli bileşikler halinde alınan floru normal şartlarda insanlar ve hayvanlar tolerans sınırları çerçevesinde sürekli olarak alırlar [1, 2]. Az alınması durumunda özellikle gelişme çağındaki canlılarda kemik gelişiminde gerileme, diş dayanıklılığının azalması bildirilmekte, fazla alınması durumunda da dişlerde lekeler, kemik periostunda ekzostozlar, ligamentlerin kemiğe yapışma yerlerinde zayıflamalar bildirilmektedir [3]. Florun fazla miktarlarda alınmasına bağlı olarak Akut ve Kronik olmak üzere iki tip flor zehirlenmesi görülmektedir [1, 4]. Akut flor zehirlenmesi ender görülen bir olgu olup aşırı miktarlarda flora maruz kalınması sonucu oluşmaktadır [1]. Kronik flor zehirlenmesi ise alınması gereken miktarın üzerinde florun uzun süre alınmasıyla şekillenmektedir. Çözünabilir flor tuzlarını içeren insektisit ve rodentisit gibi ilaçların ağızdan, florlu gazların solunum yolu ile akciğerler tarafından ya da temas yolu ile deriden alınması gibi [2]. Kronik flor zehirlenmesine “Florozis” denilmektedir [1] ve canlılar için dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisidir [5]. Doğal olarak flor yönünden zengin su kaynakları bulunan ve flor düzeyi yüksek topraklarda yetişen bitkilerin doğrudan ya da dolaylı olarak hayvanlar tarafından tüketilmesi sonucunda oluşan florozis bir sağlık sorunu oluşturmasının yanı sıra hayvanlarda verimin azalmasına da sebep olduğu için aynı zamanda ekonomik bir sorun da teşkil etmektedir [1].

Birçok yerleşim yerinde doğal flor toksikasyonu mevcuttur. Kronik florozisin vücutta birçok metabolik faaliyetleri etkilediği bilinmektedir. Bu araştırmanın amacı ise kronik florozisli farelerin yavrularının bazı morfolojik parametrelerinin ve kronik florozisli ebeveynlerden yavru alma oranlarının ne şekilde etkilendiğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Flor

Yeryüzü kabuğunun yaklaşık 0,3 gr/kg'ını oluşturan flor, yüksek reaktiviteye sahip olup, doğada genellikle hava, toprak, su, bitki ve hayvansal dokularda farklı bileşik ve miktarlarda bulunur. Sulu çözeltilerde ağır metallerle (Fe, Al, Zr, Th, vs.) kolayca bileşikler yapar [3, 6].

Flor elektronegatifliği en yüksek ve kimyasal açıdan da 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 işlem için de gerekli olan bu madde vücutta en fazla kemik ve dişlere yerleşir [2].

Flor organizma için dışarıdan alınması gereken zorunlu bir element olup, genellikle oral olarak alınmaktadır. Solunum ve deri yolu ile de alınması mümkündür [3]. Su ortamlarındaki flor iyonunun kaynağı doğal formasyonlardan kaynaklanabildiği gibi yüksek konsantrasyonda flor içeren elektronik, cam, alüminyum ve demir çelik gibi endüstrilerin atık su deşarjlarından da kaynaklanmaktadır [7]. Florun fazla miktarda alınması sonucu insan ve hayvanlarda oluşan florozis uzun yıllardır bilinmektedir. Florozis insan ve hayvan sağlığı için tehdit oluşturmakta, verimi azaltmakta ve tedavisinden genellikle sonuç alınamamaktadır [3, 8]. Flor iyonu, yüksek konsantrasyonlarında sucul ortam canlı hayatına ve içme sularında standart değerin üzerinde bulunması ile de konsantrasyona bağlı olarak, dişlerde kalıcı lekelere, iskelet sisteminde Florozis hastalığına ve ileri boyutta toksik etkilere sebep olmaktadır [7]. Yetersizliğinde büyüme yavaşlamakta ve diş çürümelerinde artışla karşılaşmaktadır [3].

Doğal yollarla içme sularına karışan flor iyonu [7], yerkabuğunun doğal yapısında genelde florspar (CaF_2), kriyolit (Na_3AlF_6) ve florapatit ($\text{Ca}_{10}\text{F}_2(\text{PO}_4)_6$) bileşikleri şeklinde bulunur [3, 7]. Bu bileşikler, yeraltı suları ile temas ettiğinde çözünerek sulara flor iyonu konsantrasyonunu artırmaktadır [7].

Su dağıtım sistemlerinde flor iyonu, özellikle gelişmekte olan çocukların diş sağlığı açısından çok önemlidir [9]. Bugün dünyanın birçok yerinde su dağıtım sistemlerine yapay olarak flor iyonu verilmektedir [10]. Bazı yerlerde ise flor iyonu fazlalığı söz konusudur. Bu durumda, fazla flor iyonunun giderilerek konsantrasyonun optimum seviyeye düşürülmesi gerekmektedir. Proses atık sularında önemli miktarlarda flor iyonu bulunan endüstriler, özellikle cam ve seramik üretimi, kok kömürü üretimi, elektro kaplama ve elektronik üretimi, çelik ve alüminyum üretimi, ahşap koruyucu üretimi, pestisit ve gübre üretimidir [11]. Çelik üretiminde meydana gelen flor atıkları, çelik yapım ve şekil verme (sintering) proseslerinden kaynaklanır. Alüminyum üretiminde ise boksit cevherini indirgemede katalist olarak kullanılan kriyolit (Na_3AlF_6) atık sularındaki flor iyonunun kaynağıdır. Bu proseste flor gaz halinde atmosfere direkt olarak karışır. Oluşan proses fümelerinin bir ıslak arıtıcıdan geçirilmesi ile flor su ortamına girer. Alüminyum endüstrisi atık sularında flor iyonu konsantrasyonu ortalama 107–145 mg/L arasında değişir. Cam üretimi endüstrisinde ise flor iyonu konsantrasyonu 1000–3000 mg/L arasındadır. Flor iyonu, cam ve kaplama endüstrisi atıklarında pH'a bağlı olarak genelde hidrojen flor (HF) veya flor (F^-) şeklindedir. Elektro kaplama endüstrisinde ise kurşun, kalay ve bunların alaşımlarını içeren fluoborat banyoları kullanılmaktadır. Yıkama suyundaki seyrelmeye bağlı olarak fluoborat (BF_4^-) iyonları hidroliz olarak daha stabil olan bortriflorürlere (BF_3) ve flor iyonuna dönüşür [7].

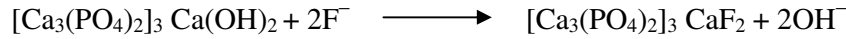
2.2. Canlı Organizmalarda Florun Emilimi

Flor vücuda su, bitkiler, deniz hayvanları ve endüstriyel işlemler sonucu çıkan gazların solunması ile alınmaktadır. Solunum ve ağız yolu ile alınan flor, hızlı bir şekilde %95'e varan oranlarda akciğerlerden ve gastrointestinal kanaldan emilmektedir. Ancak florun bağırsaklardan emilmesinin, flor bileşiklerinin çözünürlüğüne ve alınan flor miktarına bağlı olarak arttığı veya azaldığı, kalsiyum ve demir iyonlarının varlığından etkilendiği saptanmıştır. Kalsiyum iyonları, flor iyonları ile florspar (CaF_2) oluşturarak florun

emilmesini engellerken, flor ise demirin bağırsaklardan emilmesini artırmaktadır [1]. Hayvanlar tarafından alınan florun %96'sı kemik ve dişlerde birikirken, %4'ü diğer dokulara dağılmaktadır [2, 12]. Flor başlıca idrarla atılmakta olup; çok az miktarda ise dışkı, deri, ter [1, 3], salya ve süt ile atılmaktadır. Atılmayan kısım birinci derecede kemik ve dişlerde birikmektedir [1].

2.3. Florun Organizmadaki Etkileri

Flor bileşikleri oral yolla alındığında, hızla gastrointestinal kanaldan emilip, pasif difüzyonla kana geçer. Kan yoluyla vücuda dağılır. Diş ve kemiğin ana yapısıyla birleşerek floroapitit oluşturur [3].



Diş ve iskelet sistemindeki bu bileşim geriye dönüşümlüdür. Eriyebilir haldeki inorganik flor bileşikleri fazla miktarda alındığında; hayvanların midelerinde hidroflorik aside dönüşerek, gastrointestinal kanalı irrite eder. Kan plazmasında aktif haldeki kalsiyumu bağlayıp, inaktif kalsiyum floride dönüştürerek, kanın pıhtılaşma mekanizmasını bozar. Tetani ve hiperestezi ile seyreden sinirsel belirtilere neden olur [3]. Florun birçok enzimin aktivitesini inhibe/aktive ettiği bilinmektedir [13]. Sodyum floroasetat ve sodyum floroasetamid gibi organik florlu bileşikler de, aconitase enziminin etkisiyle ani ölümlere neden olmaktadır. Bu tür zehirler kalıcı etkili olup, myokardiyuma zarar vermekte, dokulardaki sitrat miktarını artırmaktadır. Suda yeterince çözünmeyen bileşikler daha az absorbe olmaktadır [3].

Su; insanlar tarafından içilen en önemli karışımdır. Su ile alınan flor hızlıca hücre zarını geçebilir ve iskelette, kalp kasında, akciğerde, deride ve alyuvarlarda dağılır. Florozis, yüksek flor seviyeleriyle uzun zamanlı su tüketimiyle sonuçlanan önemli bir sağlık problemidir. Bu diş lekelenmesi, sakatlık ve kemik erimesi gibi kemiksel belirtilerle tanımlanmaktadır [14].

Flor oldukça küçük moleküler ağırlığıyla negatif bir iyondur ve ciddi bir hypokalsemia'ya sebep olarak, kalsiyumla birleştiğinde etkisini organizmanın üzerinde göstermektedir. Aynı zamanda Ca^{+2} 'nin hücrelere geçişini artırdığı için kalsiyum iyonofor olarak adlandırılır. Flor zehirlenmesi üzerinde kalsiyum emilimini artırmaya ve kalsiyum metabolizmasını aktive etmeyi amaçlayan çalışmalar bildirilmektedir. [15].

Zehirlenme, sodyum florun, sodyum fluosilicate, fluosilicic asit ve hidrojen florun alınmasıyla sonuçlanır. Akut zehirlenmelerde flor, hayati önem taşıyan gelişmelerden sorumlu enzimlerin gelişmesini engellediği için hücre metabolizmasını durdurarak ölümlerle sonuçlanabilir [16].

Sodyum florür daha çok kemirgenler, solucanlar ve böceklere karşı ilaçlar gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Düşük miktarlarda alındığında, dişte çürüğü önler ve insanlarda kemik erimesi hastalığının tedavisinde kullanılır [15].

2.3.1. Florun Enerji Metabolizmasına Etkileri

Florun engelleme hareketi, hem oksijenik hem de oksijenik olmayan enerji biçimiyle bağlantılı, bağımsız enzim hareketi olan Magnezyum'u etkiler. Flor böylece hücre içi ATP (Adenozin trifosfat)'yi azaltır. Oksijenik yolda; flor elektron geçiş sistemini ve bazı Kreebs enzimlerini engeller [16].

2.3.2. Florun Organizma İçerisindeki Koroziv Etkisi

Florlu bileşikler bu etkiyi genellikle mide-bağırsak kanalında gösterirler. Sodyum florür midedeki hidroklorik asit ile reaksiyona girerek hidroflorik asit ve sodyum klorür meydana getirir. Böylece mide asiditesi yükselir. İncebağırsaklardaki alkali ortamı asit hale getirerek burada da koroziv etkisini sürdürür. Bunun sonucunda flor bileşikleri bu asit ortamda kolaylıkla iyonlarına ayrılarak hızla emilir ve kana geçer. Florun alkali sidikle atılımının hızlı, asit sidikle atılımının ise yavaş olması nedeniyle böbreklerde asit sidikle atılması sırasında alkali sidiklere oranla daha fazla patolojik değişiklik oluşturduğu bildirilmektedir [2].

2.4. Flor Gereksinmesi

Flor vücut için gerekli bir maddedir. Flor toprak, su, hava ile bitkisel ve hayvansal dokularda da değişik miktarlarda bulunan bir halojendir [17, 18]. Günde 1 mg miktarda alınan flor hem vücut hem de diş gelişimi için faydalıdır [18]. Flor alınımında çayın, balığın günlük alınımı ve florlu diş macunlarının kullanımı da önemlidir [19].

2.5. Florun Kullanım Alanları

Son yıllarda flor bileşiklerinin çeşitli endüstri kollarında kullanımının yaygınlaşması ile birlikte insanlarda diş çürüklerinin önlenmesi, osteoporoz ve multiple myeloma sağaltımında , hayvanlarda yem katkı maddesi ve antelmentik olarak, zirai mücadelede ise rodentisit ve insektisit olarak kullanımının artması bu bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı açısından toksikolojik önemini artırmıştır [17].

2.6. Florun Doğal Kaynakları

Bütün gıda maddeleri ve bitkiler farklı miktarlarda flor içermektedir. En yüksek derecede, kıvırcık lahanada (40 mg/kg yaş ağırlık), hindibada [Frenk salatası] (0,3–2,8 mg/kg yaş ağırlık) ve kamelyada (150 ppm) bulunur [3]. Bunların dışında çayın da yüksek konsantrasyonda flor içerdiği bilinmektedir [20]. Kuru çaydaki flor konsantrasyonu 3–300 mg/kg arasındadır [3]. Çay tüketimi bu yüzden önemli miktarda florun vücuda alınmasına neden olmaktadır [20].

Günlük hayatta kullanılan sular eser miktarda flor içermektedir [3]. İçme suyunun önemli kaynakları nehirlerden, kuyulardan ve bataklıklardan gelmektedir [21]. Gıda maddeleri tüzüğüne göre ülkemiz içme sularında bulunması gereken azami flor miktarı 1,5 mg/kg'dır. Yüzeysel sularda flor iyonu konsantrasyonu genelde 0.01 – 0.3 ppm arasında bulunur [3].

2.7. Ülkemizdeki Flor Zehirlenme Alanları

Ülkemiz sularında Ergun ve ark.'ca Van ve Ağrı'da 0.2-17 ppm, Şendil ve Bayşu tarafından, Ağrı-Doğubeyazıt ve Van-Muradiye'de; 10.26-12.54, 5.70-15.20 ppm, Babacan'ca Ağrı'da 3.80-13.68 ppm, Oruç tarafından Ağrı-Doğubeyazıt'ta 6.5-12.5 Van-Çaldıran'da 2.0-7.5 ppm, Fidancı ve ark.'ca Kızılcaören'deki sulara 4.6-9.2 ppm, yine Fidancı ve ark.'ca Beylikova/Kızılcaören'de 4.81±0.14, Kanam/Bayındır'da

2.67±0.74, Akçakent/Yeniyapan'da 0.57±0.08 ve Çiçekdağ/Pöhrek'te 0.42±0.02 ppm düzeyinde flor tespit edilmiştir [8].

2.8. Flor Zehirlenmeleri (Florozis)

Flor endokrin bezler dahil çeşitli organlar için zehirdir. Floroziste, osteoporosis ve osteomalasi gibi çeşitli iskeletsel doku bozuklukları oluşmaktadır [22]. İnorganik flor akut zehirlenme ile çeşitli fiziksel sistemleri bozmaktadır [23]. Flor, enerji işlemi ile ilgili olan çok sayıda fosfatlar ve kinazları ve bir o kadar da ATPaz'ı yavaşlatmaktadır. Florun neden olduğu hücrelerdeki ATP seviyesinin düşmesi ATP hareketine bağlı olarak birçok metabolik süreçler, karbonhidrat metabolizması, proteinler, nükleik asitler, yağlar ve aktif taşımada yıkıcı etkisi vardır [22].

Flor zehirlenmesi, flor alımına bağlı olarak akut ve kronik Florozis olmak üzere iki şekilde görülür [3, 4, 8, 24].

2.8.1. Akut Flor Zehirlenmesi

Akut Florozis kısa süre içinde ve çok yüksek düzeyde flor alınması sonucu [24] oluşabileceği gibi tekrarlayan subletal dozların veya orta derecede toksik dozların alınmasıyla da oluşabilir [2]. Genellikle kazara oluşur [3]. Zehirlenmelerde organizmanın bireysel dayanıklılığı yanında tekrarlayan dozlarda aralıkların sıklığı da önem taşır. Toksisitenin oluşumunda florlu bileşiklerin çözünübilirlikleri oldukça önemlidir. Bu bileşiklerin yem ve sularla sindirim kanalı, inhalasyonla akciğerlerden yada temasla deriden alınması halinde genel zehirlenme değişmediği halde az çok lokal bulgularda değişiklik görülebilmektedir. Zehirlenmenin oluşum hızı ve ilerleyişi alınan doz miktarı, hayvanın türü ve yaşı ile ilgilidir [2]. Kolay çözünebilir flor tuzlarını içeren insektisit, rodentisit ve antelmentik ilaçların ağızdan, solunumla akciğerden ya da temas yoluyla deriden bir defada yüksek dozda veya tekrarlayan subletal dozlarda alınmasıyla akut flor zehirlenmesi oluşabilmektedir [17]. Volkanik patlamalardaki toz ve gazlar, patlamadan hemen sonra akut öldürücü flor intoksikasyonuna sebep olabilir. Hatta 20 km'lik sahada dahi etkili olabilir. Patlamalardan sonra yağmur yağması, ortamların kontaminasyonunu artıracığından intoksikasyon riskini de artırmaktadır [3].

Akut flor zehirlenmesinde başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda florun dağlayıcı, kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini inhibe edici etkisine bağlı olarak oluşan hipokalsemi, hiperkalemi ve hücrel hipoksi sonucu çeşitli

bozukluklar ortaya çıkabilmektedir [9]. Bunların en önemlileri kalpte hipokalsemiye bağlı olarak kalp kasının kasılma yeteneğinde azalma, aritmi, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır [17, 18].

2.8.2. Kronik Flor Zehirlenmesi

Kronik flor intoksikasyonu flor bileşiklerinin normale kıyasla daha yüksek miktarda ve uzun süreli alınması sonucu oluşur. Kemik ve diş lezyonları karakteristiktir [3, 8, 24]. Hastalığın teşhisinde önemli kriterlerdendir [3]. Özellikle dişler açık sarı, yeşil kahverengi, siyah renkte nokta veya çoğunlukla yatay şeritler halinde lekelerle sahip olmakta, tebeşir beyazı bir görünüm almaktadır. Bu dişler kolay aşınmakta, kırılmakta ve yerlerinden kolayca çıkıp dökülmektedirler. Ayrıca dişetlerinde hiperplazi ve kızarıklık görülmektedir. Dişlerden başka bazı kemiklerin kalınlaştığı, kolaylıkla kırıldıkları, kemik iliği hücrelerindeki dejenerasyonlarla ilgili olarak hayvanlarda aplastik anemi geliştiği gözlenmiştir [25].

Üretim aşamalarında florlu bileşiklerin kullanımını gerektiren endüstriyel faaliyetler de çevrenin florla kontaminasyonuna neden olmakta ve buna bağlı olarak gelişen 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 [26, 27, 28, 29].

Kronik florozise duyarlı hayvanlar sırasıyla sığır, koyun, domuz, at, hindi ve diğer kanatlılardır. Endüstriyel flor atıklarıyla kontamine olmuş çayırlarda bahar ve yaz dönemlerinde otlatılan ruminantlarda hastalığın klinik belirtileri kış aylarında da ortaya çıkabilmektedir [3].

Floru canlılar aynı miktarda almalarına rağmen aynı şekilde etkilenmezler. Bunun sebepleri arasında alınan florür miktarı, alınma süresi, suda eriyebilirliği, tür, yaş, beslenme durumu, genel sağlık durumu, stres faktörleri ve bireysel farklılıklar yer almaktadır [24].

2.9. Floroziste Teşhis

Florozis komplike bir hastalık olduğundan teşhis anamnez, klinik muayene bulguları, biyokimyasal ve histopatolojik veriler sonucunda konur [3, 8].

Akut florozisin teşhisi güçtür. Kurşun zehirlenmesi, tetani ve kuduzla karıştırılabilir. Bu nedenle anamnez oldukça önemlidir. Klinik semptomlarla birlikte florun kan, idrar ve gaitadaki konsantrasyonları belirlenerek teşhis konulabilir [3].

Kronik flor zehirlenmesinin başlıca semptomları dişlerdeki ve kemiklerdeki lezyonlardır. Dişlerde açık sarı, yeşil kahverengi veya siyah renkte noktalar oluşur. Bazı kemikler kalınlaşır ve bu kemikler kolaylıkla kırılabilir. İshal, üreme, süt ve yün verimlerinde değişikliklerde olabilir [4].

Kronik florozisin tanısı, anamnez, klinik muayene bulguları, florun kan, idrar, kemik ve dişlerdeki düzeyinin tespiti, radyolojik ve histopatolojik veriler ile gerçekleştirilir [8].

Yumuşak dokulardaki flor düzeyleri düşük miktarda olduğundan florozisin teşhisinde güvenilir sonuçlar vermemektedir [3]. Birçok şartlar altında yumuşak dokulardaki florun yoğunlaşmaları yüzde 1 milyon seviyesinde düşüktür [30]. Florozisin uyarıcı tanısında kalsiyum, fosfor ve vitamin D yetmezliğinden kaynaklanan hastalıklar (osteomalasi, osteoporosis, vs.), kronik kurşun zehirlenmesi, bakır ve mangan yetersizliği dikkate alınmalıdır [3].

2.10. Floroziste Tedavi

Akut vakalarda, sindirim kanalındaki flor kalıntılarını ve midede oluşan hidrojen florun nötralizasyonunu sağlamak amacıyla oral yolla alüminyum tuzları verilir. Tedavi amacıyla alüminyum sülfat, alüminyum klorür veya alüminyum laktat gibi maddeler 50–100 gr uygulanabilir [3].

Kronik olayların tedavisinde ilk önce hayvanların flor kaynaklarından uzaklaştırılması gerekir. Ancak büyük ölçüde pratik değildir. Gerektiğinde parenteral yolla kalsiyum solüsyonları uygulanır [3, 8].

2.11. Flor ölçümü

İnorganik florun materyal içerisindeki durumunu ortaya koymaya yönelik çeşitli teknikler kullanılmaktadır [10, 31, 32, 33, 34]. Kan serum ve plazmasında gaz kromatografi cihazı kullanılarak spektrofotometrik olarak analizlerin yapıldığı bildirilmiştir [31]. Bununla birlikte dünyada daha yaygın ve önerilen ölçüm tekniği ise İyon selektif elektrod (ISE) yöntemi olarak bildirilmektedir [10, 32, 33, 35].

Aluminyumun özellikle düşük seviye flor ölçümlerinde interferenz yaptığı bilinmektedir [36]. Yine Al, Fe, Ca ve Mg gibi minerallerin F ölçümlerinde interferenz yaptıkları bildirilmektedir [3, 37]. Söz konusu bu girişimlerin ortadan kaldırılabilmesi için total ionic strength adjustment buffer (TISAB) solüsyonunun 1/1 oranında ölçümü yapılacak sıvı haldeki numune ile karıştırılarak kullanılması önerilmektedir [3, 9, 29, 30, 31, 36, 37,38, 39].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın başlangıç aşamasında 18 erkek ve 18 dişi yetişkin (60 günlük) fare kullanıldı. Bu fareler doğdukları günden itibaren flor toksikasyonuna tabi tutuldular.

3.2. Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışma grupları, kontrol (0,3 ppm F^-), A (10 ppm F^-), B (40 ppm F^-) olarak belirlendi. Gruplar anaç fareler olarak 6 erkek ve 6 dişi olarak rast gele oluşturuldu.

3.3. Florozisin Oluşturulması

Flor toksikasyonu oluşturabilmek için sodyum florür (Merck 106449) kullanıldı. 1 lt suya 4,44 g NaF (2 gr F^-) çözündürülerek 2000 ppm F^- içiren stok solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan Stok solüsyonu bir hafta süreyle 4–8 °C arasında bekletildi. Stok solüsyon haftada bir yenilendi. Çalışmada fareler için kullanılan 10 ve 40 ppm' lik florlu içme suları bu stok solüsyonların seyreltilmeleri ile hazırlandı. Florlu içme suları; 10 ppm için 25 ml stok solüsyon 5 lt ye tamamlanarak, 40 ppm için 100 ml stok solüsyon 5 lt ye tamamlanarak elde edildi. Kontrol grubunun içme suyu ise içeriğinde 0.3 ppm F^- bulunan çeşme suyu kullanıldı.

Çeşme ve hazırlanan florlu içme sularındaki F^- konsantrasyonu Thermo Elemental – Orion Marka Flormetre ile doğrulandı.

3.4. Parametrelerin Elde Edilmesi

Doğan yavruların 25. günde toplanan morfolojik parametreleri vücut ağırlığı, kuyruk uzunluğu, iki temporal bölge arası mesafe, artikulus genu ve artikulus koksa arasından femur uzunluğu olarak belirlendi. Ağırlık ölçümleri 0,001 gram hassasiyetteki terazi aracılığı ile uzunluk ölçümleri ise 0,01 mm hassasiyetteki dijital kumpas aracılığı ile yapıldı.

3.5. İstatistik Analizler

Grup verileri arasındaki farklılığın istatistik analizleri için One-Way Analyses of Variance (ANOVA) kullanıldı. İstatistik programı olarak Minitab İstatistik programı kullanıldı [40].

4. BULGULAR

Gruplardaki dişi ve erkek farelerin ağırlıkları ölçülerek gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel bir fark olmadığı saptandı (Tablo 2–3, Şekil 2–3). Doğum sonrasında tekrar ağırlık ölçüleri alındı ve istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 4, Şekil 4).

Normal şartlarda olgun erkek ve dişi farelerin birleştirilmesini takiben çiftleşmesi ve akabinde gebe kalma olayının aralıksız şekillenmesi gerekmektedir. Swiss albino farelerin de gebelik süresinin 21 gün olduğu bildirilmektedir [41].

Sunulan bu çalışmada gruplara göre erkek fare verildikten sonra doğum zamanları kontrol grubu 21.67 ± 0.82 , A grubu 22.83 ± 1.47 , B grubunda 24.17 ± 0.75 şeklinde bulunmuştur. Sonuçlardan da gözlemlendiği üzere kontrol ve 10 ppm gruplarındaki hayvanların yavrulama süresi ile 40 ppm grubundaki hayvanların yavrulama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($P < 0.01$) (Tablo 1, Şekil 1).

40 ppm grubunda bulunan 6 dişi gebe farenin yavrulama süreleri beklenenden geç şekillendi. Bu 6 farenin 5'inin yavruları alınabilirken bir dişinin, yavrularını yiyerek öldürdüğü gözlemlendi.

Kuyruk uzunluğu fare gelişiminin önemli göstergelerinden birisidir. Sunulan araştırma bulgularından kuyruk uzunluğu bulgularında kontrol grubu 69.66 ± 3.77 , A grubu (10 ppm) 70.14 ± 2.79 , B grubu (40 ppm) 62.59 ± 3.98 şeklinde tespit edilmiştir (Tablo 6, Şekil 6). Kontrol ve A grubu (10 ppm) verilerinin birbirlerine yakın seyrettiği gözlenmektedir ($P > 0.05$). Fakat her iki grubun verileri ile B grubu (40 ppm) verileri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli gözlenmiştir ($P < 0.01$). Bu durum kronik flor toksikasyonunun kuyruk gelişimini olumsuz yönde etkilediğinin bir göstergesi sayılabilir.

Benzer şekilde ağırlık, kafa çapı ve femur uzunluğu gibi parametreler de fare gelişiminin birer göstergesidir. Fakat sunulan çalışmada elde edilen ağırlık verileri; kontrol grubu 11.22 ± 1.43 , A grubu (10 ppm) 11.52 ± 1.6 , B grubu (40 ppm) 11.36 ± 2.31 (Tablo 5, Şekil 5), kafa çapı verileri; kontrol grubu 10.71 ± 0.42 , A grubu (10 ppm) 11.14 ± 0.3 , B grubu (40 ppm) 10.93 ± 0.31 (Tablo 7, Şekil 7) ve femur uzunluğu verileri; kontrol grubu 17.29 ± 0.47 , A grubu (10 ppm) 17.47 ± 0.8 , B grubu (40 ppm) 17.53 ± 0.98 .

(Tablo 8, Şekil 8) şeklinde bulunmuştur. Bu verilerin analizleri sonucunda ağırlık, kafa çapı ve femur uzunluklarında istatistiki bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$) saptanmıştır. Bunun nedeni ise bu parametrelerin gelişiminin daha geç tamamlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha uzun süreli bir çalışma yapılarak bu parametreler üzerine kronik florozisin etkisi olup olmadığı saptanmalıdır

5. TABLOLAR

Tablo 1: Gruplara göre yavru alma süreleri

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	21	21	24
2	22	22	23
3	21	23	25
4	23	25	25
5	21	24	24
6	22	22	24
Ortalama	21.67	22.83	24.17
Standart Sapma	0.82	1.47	0.75

Tablo 2: Anne farelerin gebelik öncesi ağırlıkları

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	30	29	27.5
2	29.5	27	31
3	27.5	29.5	32
4	32.5	32.5	27
5	28	27.5	29
6	31	30.5	28.5
Ortalama	29.75	29.33	29.17
Standart Sapma	1.86	2.02	1.97

Tablo 3: Anne Farelerin gebelik sonrası ağırlıkları

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	31	30	28.5
2	30	28	31.5
3	28	30.5	33
4	33.5	33.5	28.5
5	29.5	28.5	30
6	32	31.5	29
Ortalama	30.67	30.33	30.08
Standart Sapma	1.94	2.02	1.83

Tablo 4: Baba Farelerin ağırlıkları

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	31	33	26.5
2	29.5	29	32
3	27	31	27.5
4	28.5	28.5	29
5	28	27	31
6	32	29.5	30.5
Ortalama	29.33	29.67	29.42
Standart Sapma	1.89	2.09	2.13

Tablo 5: Yavru farelerin 25.Gün Ağırlık Ortalamaları (Anne gruplarına göre ortalamalar)

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	9.72±0.39	10.94±1.01	8.94±0.53
2	10.34±0.62	11.96±0.74	9.93±0.71
3	10.46±0.54	14.53±0.51	----
4	11.17±0.47	10.16±1.51	12.63±0.57
5	11.98±0.83	11.18±0.68	13.92±0.69
6	13.67±0.97	10.37±0.33	11.36±0.65
Ortalama	11.22	11.52	11.36
Standart Sapma	1.43	1.60	2.31

Tablo 6: Yavru farelerin 25.Gündeki kuyruk uzunlukları (Anne gruplarına göre ortalamalar)

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	65.89±2.67	69.23±2.72	62.89±2.62
2	70.62±2.58	71.33±3.24	56.41±1.59
3	66.69±2.14	74.08±2.25	----
4	68.65±2.05	69.18±3.56	64.89±2.31
5	69.68±2.73	71.22±3.38	66.96±4.76
6	76.45±2.93	65.77±0.90	61.78±2.56
Ortalama	69.66	70.14	62.59
Standart Sapma	3.77	2.79	3.98

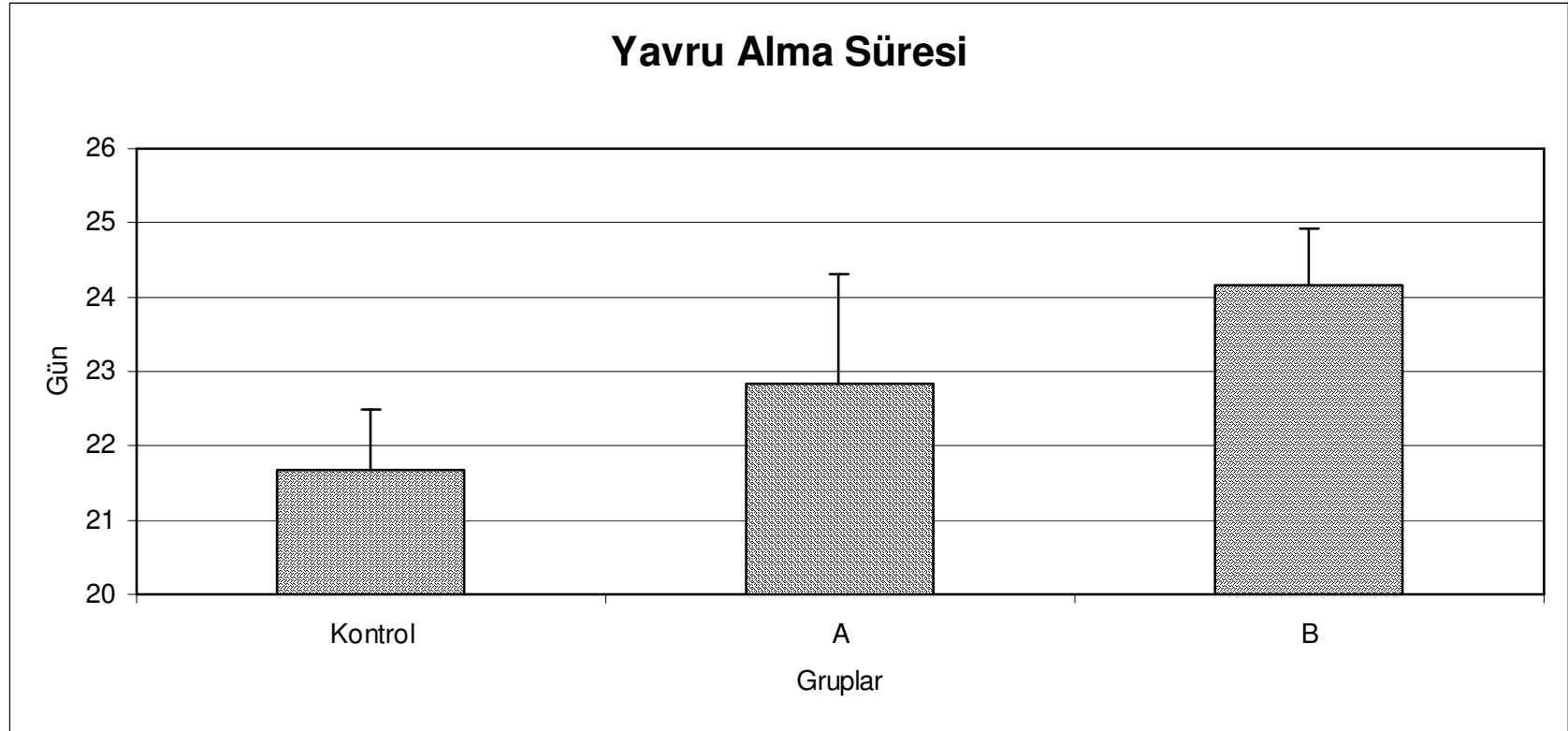
Tablo 7: Yavru farelerin 25.Gündeki kafa çapı uzunlukları (Anne gruplarına göre ortalamalar)

DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	10.21±0.24	11.07±0.30	10.53±0.42
2	10.89±0.36	11.01±0.48	10.88±0.27
3	10.72±0.21	11.72±0.41	----
4	10.22±0.43	10.94±0.45	10.94±0.32
5	10.94±0.46	11.16±0.43	11.39±1.08
6	11.26±0.49	10.94±0.16	10.92±0.38
Ortalama	10.71	11.14	10.93
Standart Sapma	0.42	0.30	0.31

Tablo 8: Yavru Farelerin 25.Gündeki femur uzunlukları (Anne gruplarına göre ortalamalar)

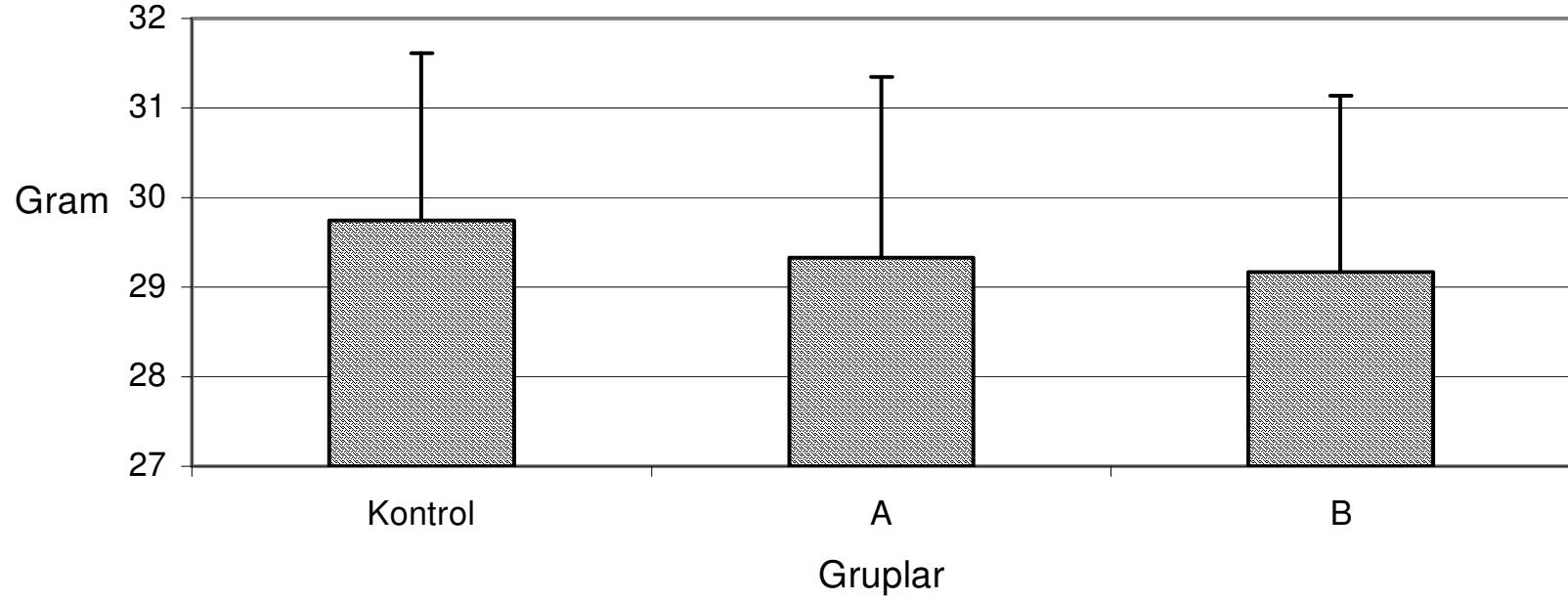
DENEK NUMARASI	GRUPLAR		
	Kontrol	A	B
1	16.70±1.08	17.14±0.54	16.43±0.65
2	17.36±0.34	18.08±0.59	16.69±0.70
3	17.04±0.56	18.68±0.72	----
4	17.24±0.93	16.44±1.18	18.69±1.23
5	17.28±0.80	17.45±0.89	18.27±0.66
6	18.12±0.49	17.01±0.91	17.55±0.94
Ortalama	17.29	17.47	17.53
Standart Sapma	0.47	0.80	0.98

6. GRAFİKLER

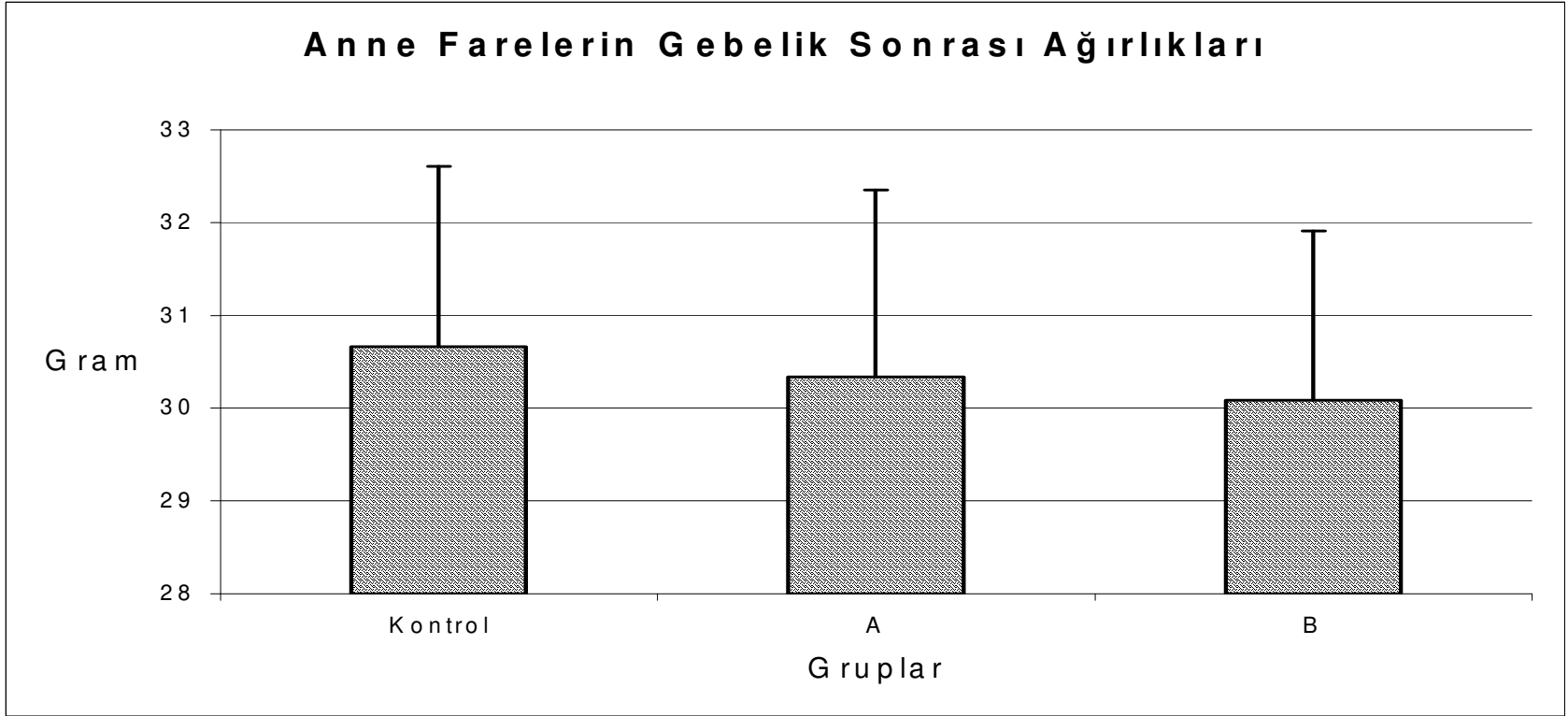


Şekil 1: Gruplara göre yavru alma sürelerinin şekilsel gösterimi.

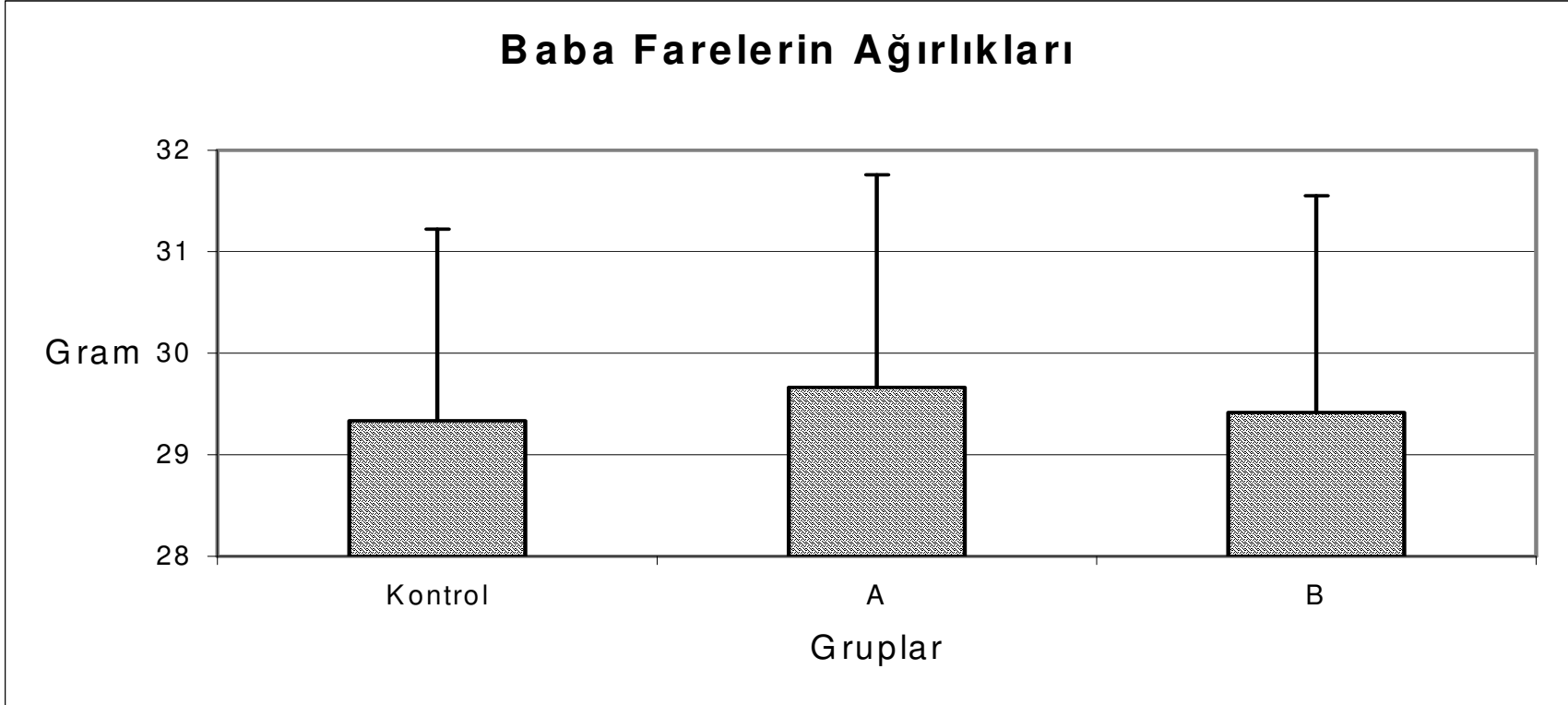
Anne Farelerin Gebelik Öncesi Ağırlıkları



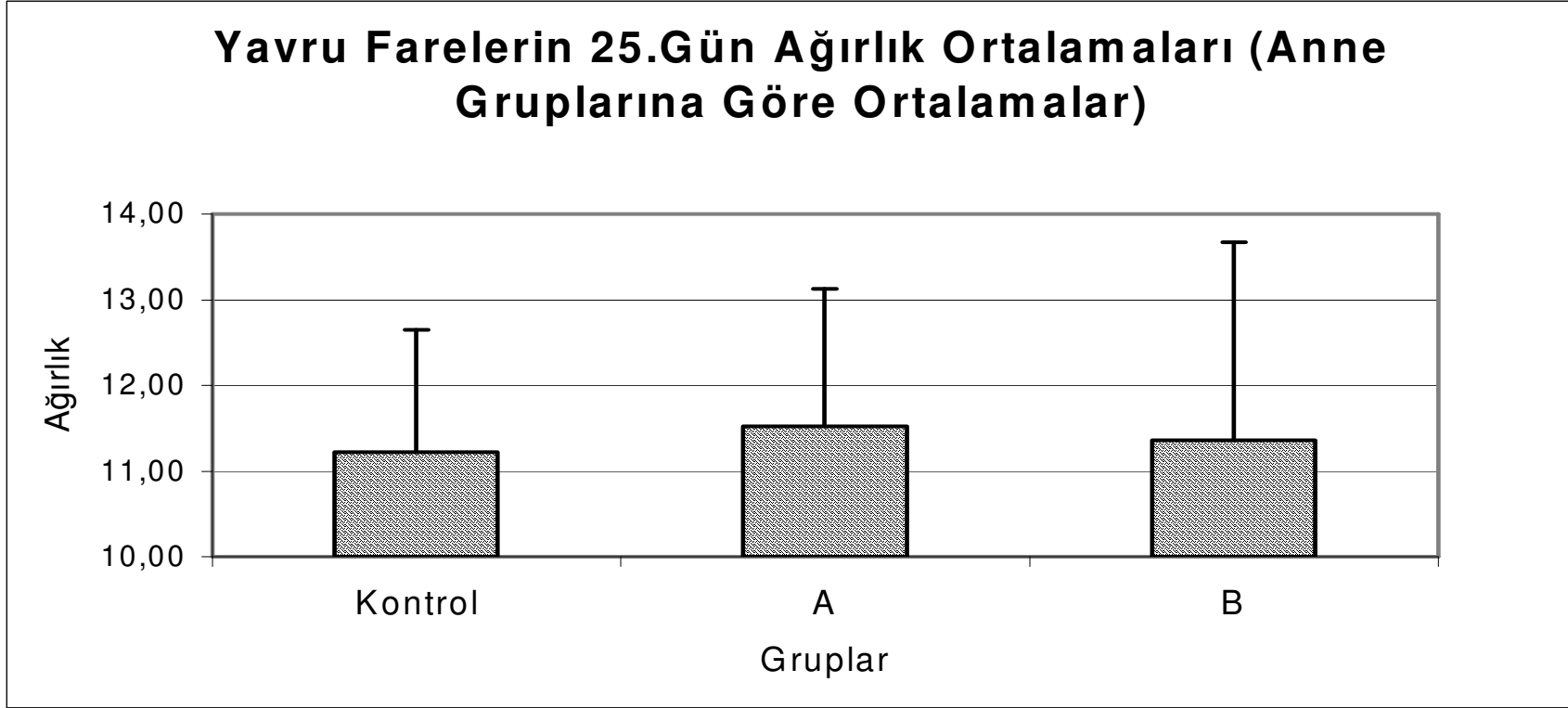
Şekil 2: Anne farelerin gebelik öncesi ağırlıklarının şekilsel gösterimi.



Şekil 3: Anne farelerin gebelik sonrası ağırlıklarının şekilsel gösterimi.

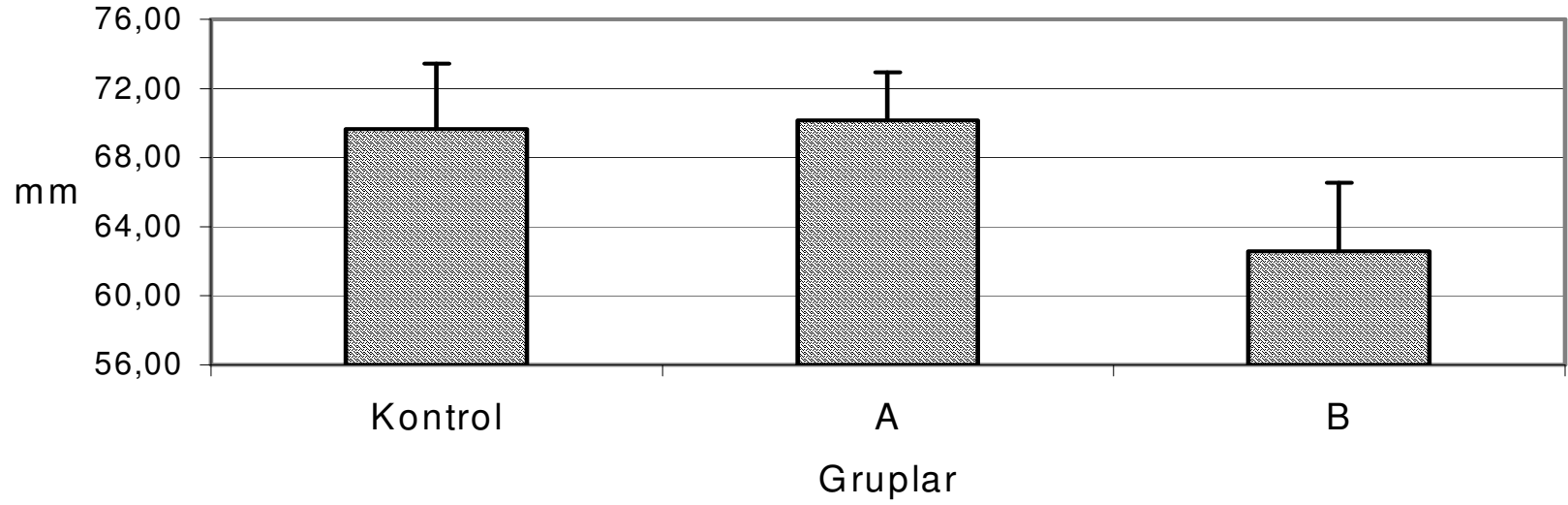


Şekil 4: Baba farelerin ağırlıklarının şekilsel gösterimi.



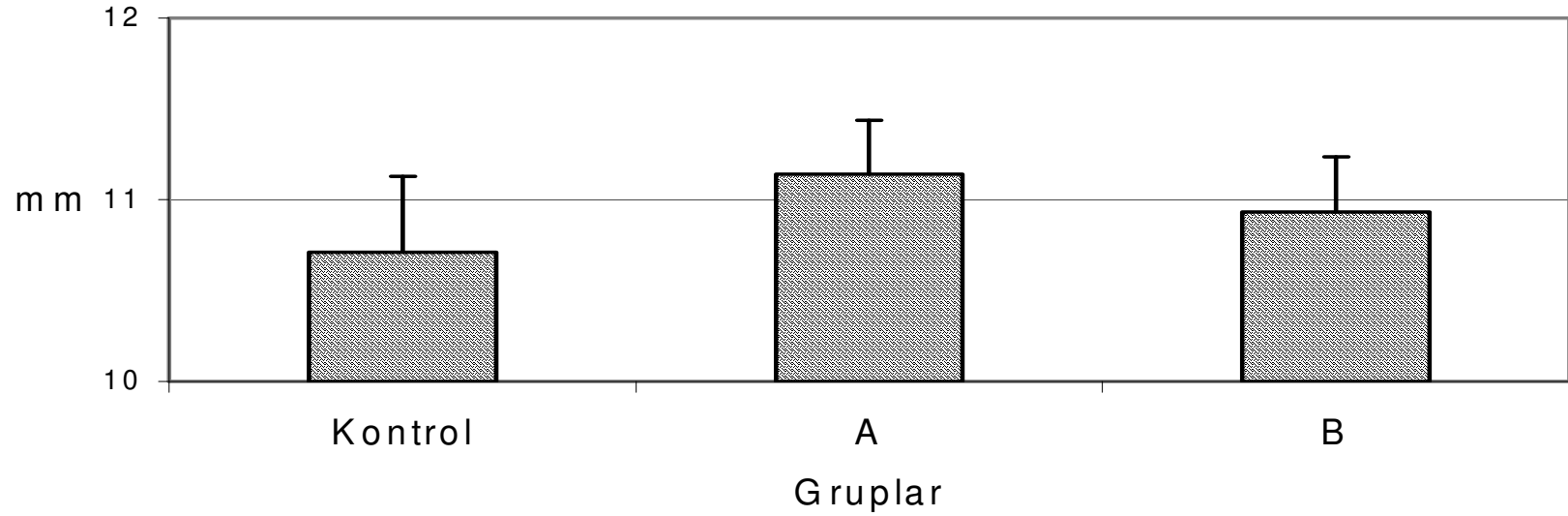
Şekil 5: Yavru farelerin 25.Gün Ağırlık Ortalamalarının şekilsel gösterimi.

Yavru Farelerin 25. Gündeki Kuyruk Uzunluğu (Anne Gruplarına Göre Ortalamalar)



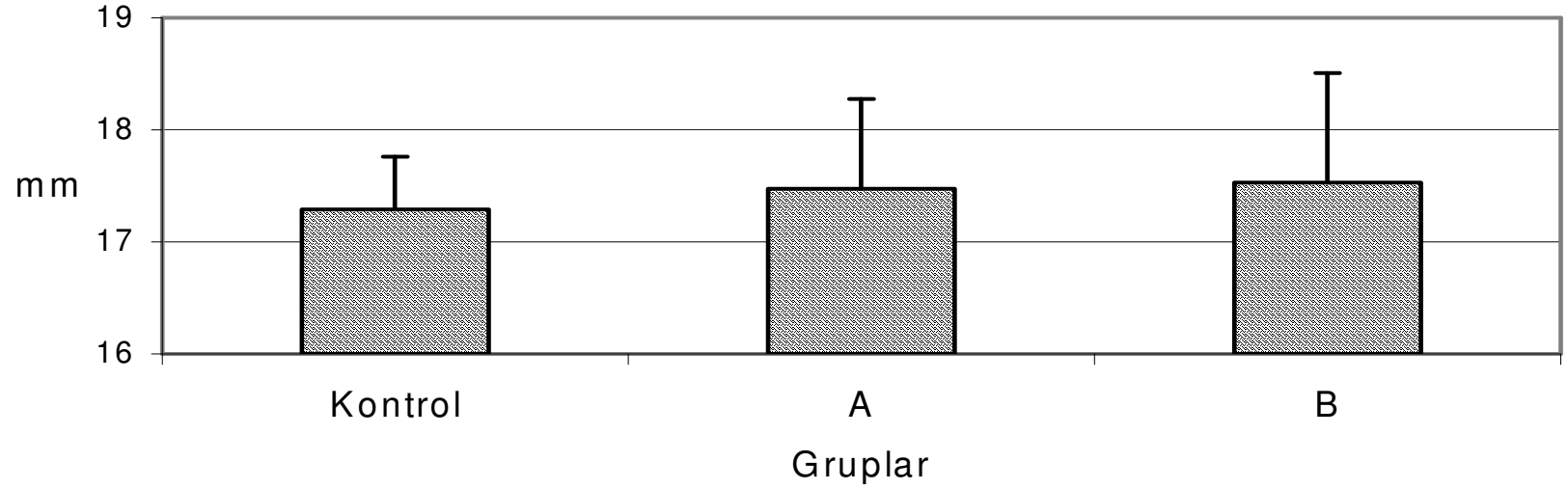
Şekil 6: Yavru farelerin 25.Gündeki kuyruk uzunluklarının şekilsel gösterimi.

Yavru Farelerin 25. Gündeki Kafa Çapı Uzunlukları (Anne Gruplarına Göre Ortalamalar)



Şekil 7: Yavru farelerin 25.Gündeki kafa çapı uzunluklarının şekilsel gösterimi.

Yavru Farelerin 25. Gündeki Femur Uzunluğu (Anne Gruplarına Göre Ortalamalar)



Şekil 8: Yavru farelerin 25.Gündeki femur uzunluklarının şekilsel gösterimi.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Czerny ve ark. (2000) Kronik olarak Amonyum floride (NH_4F) maruz bırakılan ratlarda Qercetin'in lipid metabolizmasının bazı parametrelerine etkisini araştırmış ve elde edilen serumların biyokimyasal testlerinde NH_4F 'ün kontrol grubu ile karşılaştırmasında total lipidlerin %37 artmasına sebep olduğunu, NH_4F 'lü gruptaki kolesterolün serum düzeyinin %29 arttığını, maruz bırakılan gruptaki trigliseridlerin kontrol düzeyini %26 geçtiğini belirtmişlerdir. Homojenize edilen karaciğerlerdeki biyokimyasal testlerde, NH_4F 'ün kolesterol düzeylerini %65, trigliseridlerin düzeyini ise %61 artırdığını belirtmişlerdir. Hepatik mikrozomal parçaların biyokimyasal testlerinde ise kolesterol düzeyinin %27 daha yüksek olduğu fosfolipidlerin miktarının ise az miktar düştüğünü belirtmişlerdir [42].

Çetin ve ark. (2001) Tavşanlarda akut flor zehirlenmesinin bazı ekokardiyografik değerler üzerine etkisini araştırmış ve akut zehirlenme oluşturan subletal dozlardaki florun kardiyomiyopatik etkisine bağlı olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu belirtmişlerdir [17].

Shanthakumari ve ark. (2004) Flor intoksikasyonunun deneysel ratlarda lipidperoksidasyon ve antioksidan durumu üzerine etkilerini araştırmışlar ve flor intoksikasyonu sonucunda lipidperoksidasyon ve antioksidanlarda artış olduğunu belirtmişlerdir [43].

Shashi ve ark. (2002) Tavşan böbreğine florun toksik etkilerini araştırmışlar ve yüksek dozlarda florun doku nekrosisi, renal tüplerde yoğun vakuolizasyon ve böbrek iltihabına neden olduğunu belirtmişlerdir [44].

Akdoğan ve ark. (2002) Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri araştırmış ve içme sularındaki flor arttıkça plazma BUN, CRE düzeyi ve γ -GT, doku MDA aktivitesinde önemli bir artış olduğunu, böbrek dokusundaki antioksidan enzimlerden SOD, GDH-Px, GSH-Rd, CAT, G_6PD 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 [24].

Akdoğan ve ark., (2001) Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanlarda toplam testosteron, kortizol, büyüme hormonu ve flor düzeylerini araştırmış ve denemeler sonucunda, 10 mg/lt miktarda flor içeren su verilen hayvanlarda 21. günde kortizol düzeyinin önemli şekilde ($P<0.01$) düştüğünü, testosteron seviyesindeki düşüşün ve büyüme hormonu seviyesindeki artışın önemli olmadığını, 10 mg/lt flor içeren su verilen hayvanlarda 70. günde kortizol ve büyüme hormonu seviyesindeki düşmenin önemli ($P<0.01$) olduğunu, 40 mg/lt flor içeren su verilen hayvanlarda 21. günde kortizol ve büyüme hormonu miktarlarındaki azalmanın önemli ($P<0.01$) olduğunu, 40 mg/lt flor içeren su verilen hayvanlarda 70. günde testosteron seviyesindeki düşmenin önemli ($P<0.05$), kortizol ve büyüme hormonu düzeyindeki düşmenin çok önemli ($P<0.001$) olduğunu, tür doz ve uygulama sürelerinde vücuttaki flor seviyesinin önemli ölçüde arttığını ($P<0.001$) belirtmişlerdir [18]. Bu çalışmada 40 ppm grubunun kuyruk uzunluğunun kontrol ve 10 ppm'lik gruba göre daha az geliştiği gözlenmiştir. Bunun nedeni de yüksek dozda florun vücutta oluşturduğu yapısal ve biyokimyasal değişikliklerden kaynaklanabileceği kanısındayız.

Tanyıldızı ve ark. (2002), sığır sperması üzerine in vitro florun etkilerini araştırmışlar ve sodyum florun, sığır sperması üzerine in vitro olarak uygulandığında toksik etkilere neden olduğunu ve semen hyalurodinaz aktiviteleriyle, sperm motiliteleri arasında önemli ilişkilerin bulunduğunu belirtmişlerdir [45].

Şireli ve ark. (2004), kobaylarda akut flor zehirlenmesinin nitrik oksit ve methemoglobin oluşumu üzerine etkisini araştırmışlar ve florun uygulanması sonucunda kan nitrik oksit ve methemoglobin düzeyindeki yükselme ile rölatif ilişkili olarak kalsiyum, hemoglobin, hematokrit ve alyuvar değerlerinde azalma belirlemişler. Aynı zamanda akut flor zehirlenmesinde florun iyonaför etkisi ile kan nitrik oksit düzeyinde şekillenen yükselmenin kalsiyum miktarındaki düşüşle ilişkili olmasından dolayı cNOS kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir [15].

Tao ve ark. (2006) Yüksek dozda florun sperm kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve sperm dayanıklılığındaki değişiklik yüzdesinin ve yoğunluk yüzdesinin azaldığını, spermlerdeki anormallik yüzdesinin ise arttığını belirtmişlerdir [46]. Bu çalışmada da diři farelerin yanına erkek farelerin konulmasından itibaren takip edilen doğum süresinin 40 ppm grubunda en geç Őekillenmesinin sebebinin de yüksek dozda florun sperm kalitesi üzerine olan bu olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceği dūřünölmektedir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada yukarıda verilen literatürlerle de uyumlu Şekilde, yüksek dozda flor toksikasyonuna maruz bırakılan farelerin gerek dölleme ve dölleme gerekse de büyüme ve gelişmeleri üzerine olumsuz yönde etkileri olduğu tespit edilmiştir.

8. 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] Pişkin, I., “Kobaylarda akut flor zehirlenmesinin elektrokardiyogram üzerine etkileri”, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*, Ankara, 1-2 (1994).

[3] 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).

[4] Şendil, Ç., 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).

[5] Khandare, A.L., Kumar, P.U., Lakshmaiah, N., “Beneficial effect of tamarind ingestion on fluoride toxicity in dogs”, *Fluoride.*, 33, (1): 33–38 (2000).

[6] Jin, C., Yan, Z., Jianwei, L., Ruodeng, X., Sangbu, D., “Environmental fluoride content in Tibet”, *Environmental Research Section.*, 83, 333-337 (2000).

[7] Beyhan, M., “Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan flor iyonu gideriminin araştırılması”, Doktora Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.*, İstanbul, 1–2 (2003).

[8] Keçeci, H., Özdemir, H., “Elazığ ve çevresindeki sığır ve koyunların kan serumu, idrar, kemik ve dişlerindeki flor düzeylerinin araştırılması”, *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi.*, 16, (2): 187-197 (2002).

[9] Menezes, L.M.B., Volpato, M.C., Rosalen, P.L., Cury, J.A., “Bone as a biomarker of acute fluoride toxicity”, *Forensic Science International.*, 137, 209–214 (2003).

[10] Mansfield, P., “The distribution of urinary fluoride concentration in the UK”, *Fluoride.*, 32, (1): 27-32 (1999).

[11] Stolarska, K., Czarnowski, W., Urbańska, B., Krechniak, J., “Fluoride in hair as an indicator of exposure to fluorine compounds”, *Fluoride.*, 33, (4): 174–181 (2000).

- [12] Inkielewicz, I., Krechniak, J., “Fluoride content in soft tissues and urine of rats exposed to sodium fluoride in drinking water”, *Fluoride.*, 36, (4): 263-266 (2003).
- [13] Chlubek, D., “Fluoride and oxidative stress”, *Fluoride.*, 36, (4): 217-228 (2003).
- [14] Shivashankara, AR., Shankara, YM.S., Rao, S.H., Bhat, P.G., “A clinical and biochemical study of chronic fluoride toxicity in children of kheru thanda of gulbarga district, karnataka, India”, *Fluoride.*, 33, (2): 66–73 (2000).
- [15] Şireli, M., Bülbül, A., “The effect of acute fluoride poisoning on nitric oxide and methemoglobin formation in the guinea pig”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 28, 591-595 (2004).
- [16] Birkner, E., Grucka-Mamczar, E., Machoy, Z., Tamawski, R., Polaniak, R., “Disturbance of protein metabolism in rats after acute poisoning with sodium fluoride”, *Fluoride.*, 33, (4): 182-186 (2000).
- [17] Çetin, N., Sağmanlıgil, V., Emre, B., Bilgici, A., Toker, M., “Tavşanlarda akut flor zehirlenmesinin bazı ekokardiyografik değerler üzerine etkisi”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 25, 45-49 (2001).
- [18] Akdoğan, M., Bilgili, A., Kaya, S., Yarsan, E., Üstüner, E., “Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanlarda toplam testosteron, kortizol, büyüme hormonu ve flor düzeyleri”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 25, 489-494 (2001).
- [19] Kokot, Z., Drzewiecki, D., “Fluoride levels in hair of exposed and unexposed populations in poland”, *Fluoride.*, 33, (4): 196-204 (2000).
- [20] Kalaycı, Ş., Somer, G., “Factors affecting the extraction of fluoride from tea: application to three tea samples”, *Fluoride.*, 36, (4): 267-270 (2003).
- [21] Cao, J., Zhao, Y., Liu, J., Xirao, R., Danzeng, S., “Fluoride concentrations of water sources in tibet”, *Fluoride.*, 33, (4): 205-209 (2000).
- [22] Shashi, A., “Fluoride and adrenal gland function in rabbits”, *Fluoride.*, 36, (4): 241-251 (2003).
- [23] McIvor, M.E., “Acute fluoride toxicity. Pathophysiology and management”, *Drug Saf.*, 5, (2): 79-85 (1990).
- [24] Akdoğan, M., Bilgili, A., Karagöz, E., Gökçimen, A., Eraslan, G., Ustüner, E., “Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 26, 71-77 (2002).

- [25] Dodurka, H.T., Or, M.E., Kayar, A., Kar, F., “Kapadokya bölgesi içme suyu kaynaklarında flor düzeyleri ve bu bölgenin koyunlarında fluorosis ile ilgili semptomların saptanması üzerine araştırmalar” *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 26, 747-751 (2002).
- [26] Chen, X-Q., Machida, K., Isizaki, K., Nisio, N., Ando, M., “Pulmonary effects of sodium fluoride aerosol on rats”, *Fluoride.*, 33, (4): 159–167 (2000).
- [27] 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).
- [28] Fidancı, U.R., Salmanoğlu, B., Maraşlı, Ş., Maraşlı, N., “İç Anadolu bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerine etkileri”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 22, 537-544 (1998).
- [29] Mezghani, I., Elloumi, N., Abdallah, F.B., Chaieb, M., Boukhris, M., “Fluoride accumulation by vegetation in the vicinity of a phosphate fertilizer plant in Tunisia”, *Fluoride.*, 38, (1): 69-75 (2005).
- [30] Inkielewicz, I., Czarnowski, W., Krechniak, J., “Determination of fluoride in soft tissues”, *Fluoride.*, 36, (1): 16-20 (2003).
- [31] Kissa, E., “Determination of inorganic fluoride in blood with a fluoride ion-selective electrode”, *Clin. Chem.*, 33, (2): 253-255 (1987).
- [32] Venkateswarlu, P., “Determination of fluorine in biological materials: a review”, *Adv. Dent. Res.*, 8, (1): 80-86 (1994).
- [33] Fung, K.F., Zhang, Z.Q., Wong, J.W.C., Wong, M.H., “Fluoride contents in tea and soil from tea plantations and the release of fluoride into tea liquor during infusion”, *Environmental Pollution.*, 104, (2): 197-205 (1999).
- [34] Cao, J., Luo, S.F., Liu, J.W., Li, Y., “ Safety evaluation on fluoride content in black tea”, *Food Chemistry.*, 88, 233-236 (2004).
- [35] Harinarayan, C.V., Kochupillai, N., Madhu, S.V., Gupta, N., Meunier, P.J., “Fluorotoxic metabolic bone disease: An osteo-renal syndrome caused by excess fluoride ingestion in the tropics”, *Bone.*, 39, (4): 907-914 (2006).
- [36] Fouskaki, M., Sotiropoulou, S., Kočí, M., Chaniotakis, N.A., “Morpholinoethanesulfonic acid-based buffer system for improved detection limit and stability of the fluoride ion selective electrode”, *Analytica Chimica Acta.*, 478, 77-84 (2003).

[37] Orion ionplus fluoride electrode instruction manuel. Thermo Electron Corporation, USA. (2003).

[38] Tokalıoğlu, Ş., Şahin, U., Kartal, Ş., “Determination of fluoride and some metal ion levels in the drinking waters in Kayseri province”, *Turk. J. Chem.*, 25, 113-121 (2001).

[39] Tokalıoğlu, Ş., Kartal, Ş., Şahin, U., “Determination of fluoride in various samples and some infusions using a fluoride selective electrode”, *Turk. J. Chem.*, 28, 203-211 (2004).

[40] Minitab Reference Manual Release 12 (for windows). Minitab Inc., USA.1998.

[41] [http://erzurum.vet.gov.tr/anasayfa_copy\(4\).htm](http://erzurum.vet.gov.tr/anasayfa_copy(4).htm)

[42] Czerny, B., Put, A., Myśliwiec, Z., Juzyszyn, Z., “The influence of quercetin on some parameters of lipid metabolism in rats chronically exposed to ammonium fluoride”, *Fluoride.*, 33, (1): 27–32 (2000).

[43] Shanthakumari, D., Srinivasalu, S., Subramanian, S., “Effect of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rats”, *Toxicology*, 204, 219-228 (2004).

[44] Shashi, A., Singh, JP., Thapar, SP., “Toxic effects of fluoride on rabbit kidney”, *Fluoride.*, 35, (1): 38-50 (2002).

[45] Tanyıldızı, S., Bozkurt, T., “Investigation Of In Vitro Effects Of Fluoride On Bovine Sperm”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 26, 325-328 (2002).

[46] Tao, X., Rong XU, Z., Wang, Y.Z., “Effects of dietary fluoride levels on growth, serum indexes and antioxidant systems in growing pigs”, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 30, 65–70 (2006).

9. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Giresun ilinin Bulancak ilçesine bağlı Tandır köyünde doğdu. İlköğrenimini kendi köyünde yaptı. Ortaokul ve liseye Bulancak ilçesinde devam etti. 2001 yılında Bulancak Lisesi Fen bölümünü bitirdi. Aynı yıl girdiği ÖSS sınavıyla Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandı ve 27.06.2005 tarihinde bu bölümden mezun oldu. Yine aynı yıl 20.09.2005 tarihinde Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans programını kazandı. Hala aynı program ve enstitüde yüksek lisans yapmaktadır.