

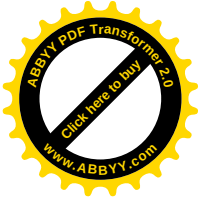
T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK FLOROZİSİN KOYUNLARDA BAZI MİNERAL
MADDELER VE HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Bahat COMBA
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali ÇINAR

VAN- 2010



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK FLOROZİSİN KOYUNLARDA BAZI MİNERAL
MADDELER VE HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Bahat COMBA
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Ali ÇINAR

Üye
Prof. Dr. Ferda BELGE

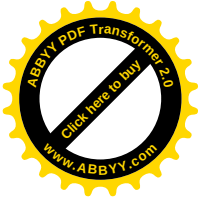
Üye
Prof. Dr. Handan MERT

Üye
Yrd. Doç. Dr. Dide KILIÇALP KILINÇ

Üye
Yrd. Doç. Dr. Muzaffer SELÇUK

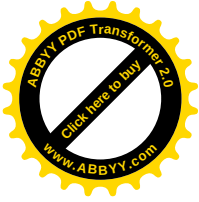
TEZ KABUL TARİHİ

.../.../.....



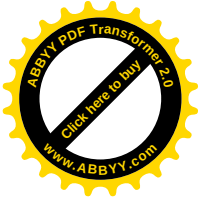
TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında hiçbir desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Ali ÇINAR'a, Arş. Gör. Dr. Leyla MİS'e, Fizyoloji Anabilim Dalımızdaki Öğretim Üyelerine ve Prof. Dr. M. Akif KARSLI'ya, laboratuvar çalışmalarım da yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK' e, YYÜ Merkezi Laboratuvarı çalışanlarına, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, çalışmam süresince bana destek olan eşime ve aileme tüm içtenliğimle teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

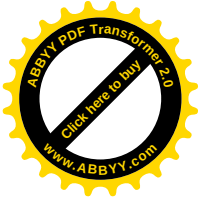
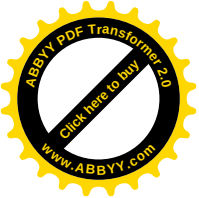


İÇİNDEKİLER

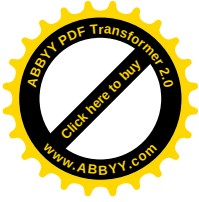
Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VII
Şekiller.....	X
Çizelgeler.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Florun (F) Kimyasal Özellikleri.....	3
2.2. Florun Kaynakları	3
2.3. Florun Kullanım Alanları	4
2.4. Flor Bileşiklerinin Zehirliliği	4
2.5. Florun Metabolizması.....	4
2.6. Florun Birikimi ve Atılması	6
2.7. Florun Farklı Dokulara Etkisi	7
2.7.1. Florun dişlere etkisi (Dental florozis).....	7
2.7.2. Florun kemik dokusuna etkisi (İskelet florozisi).....	10
2.7.3. Kanda flor.....	12
2.8. Florozis (Flor Zehirlenmeleri).....	12



2.8.1. Akut florozis.....	14
2.8.2. Kronik florozis	15
2.9. Floroziste Teşhis.....	18
2.10. Floroziste Tedavi.....	19
2.11. Floroziste Korunma.....	20
2.12. Mineraller.....	21
2.12.1. Kalsiyum (Ca).....	21
2.12.2 Fosfor (P).....	25
2.12.3. Magnezyum (Mg).....	26
2.13. Hormonlar.....	31
2.13.1. Kalsitonin (CT, Antihiperkalsemik hormon).....	31
2.13.2. Parathormon (PTH, Paratiroid hormon, Parathyrin).....	34
2.13.3. D vitamini (Kolekalsiferol).....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Gereç.....	39
3.1.1. Deney grubunun sağlanması.....	39
3.1.2. Kan örnekleri.....	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1 Kullanılan alet ve malzemeler.....	40
3.2.2. Kimyasal maddeler.....	41

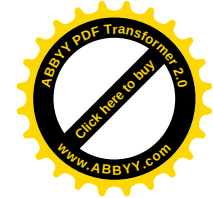
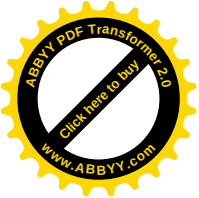


3.2.3. Flor tayini.....	41
3.2.4. Kalsiyum analizi.....	42
3.2.5. Fosfor ölçümü.....	42
3.2.6. Magnezyum tayini.....	43
3.2.7. Kalsitonin analizi.....	43
3.2.8. Parathormon ölçümü.....	43
3.2.9. Vitamin D3 tayini.....	44
3.2.10. İstatistiksel analizler.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
ÖZET.....	63
SUMMARY.....	64
KAYNAKLAR.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	77

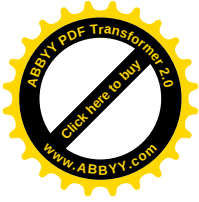


SİMGELER VE KISALTMALAR

μg	:Mikrogram
μmol	:Mikromol
1,25(OH)₂D	:1,25 Dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D	:25 Hidroksikolekalsiferol
Al	:Alüminyum
Ca	:Kalsiyum
Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂	:Hidroksiapatit
CaF₂3Ca(PO₄)₂	:Florapatit
CaF₂	:Kalsiyum Florür
cAMP	:Siklik Adenozin Monofosfat
CCl₂F₂	:Freon
CT	:Kalsitonin
Cu	:Bakır
EDTA	:Etilendiamintetraasetikasit
F	:Flor
FSH	:Folikül Stimule Edici Hormon
HPLC	:Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
İPTH	İntact Parathormon
K	:Potasyum

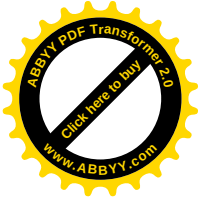


mA	:Miliamper
Mg	:Magnezyum
Mmol	:Milimol
mV	: Milivolt
NaAlF₃	:Kriyolit
NaCl	:Sodyum Klorür
NaF	:Sodyum Florür
NAS	:Amerikan Ulusal Bilim Akademisi
nm	:Nanomol
Nm	:Nanometre
OH⁻	:Hidroksil iyonu
P	:Fosfor
pg	:Pikogram
ppm	:Per percent milion
PTH	:Parathormon
T3	:Triiyodotironin
T4	:Tiroksin
TISAB II	:Toplam İyonik Şiddet Ayarlayıcı Tampon Çözelti
TSH	:Tiroid Sitümüle Edici Hormon
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü



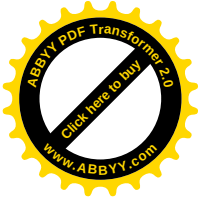
ŞEKİLLER

Şekil 1. Florun organizmada izlediği yollar	6
Şekil 2. Bağırsaklardan Ca emilimi üzerine Vitamin D'nin etkisi	36
Şekil 3. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da plazma F değerleri	46
Şekil 4. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum Ca değerleri	47
Şekil 5. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum P değerleri.....	47
Şekil 6. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum Mg değerleri.....	48
Şekil 7. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum CT değerleri.....	48
Şekil 8. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum İPTH değerleri.....	49
Şekil 9. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum Vitamin D3 değerleri...	49



ÇİZELGELER

Çizelge 1. Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dağılımı.....	22
Çizelge 2. Plazmada kalsiyum, fosfat ve magnezyumun bulunuş şekli.....	22
Çizelge 3- PTH ve CT etkisinin karşılaştırılması.....	35
Çizelge 4. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde Ca analizi için ayarlanan analitik şartlar.....	42
Çizelge 5. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde Mg tayini için ayarlanan analitik şartlar.....	43
Çizelge 6. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar’da bazı mineral maddelerin ve hormonların düzeyleri.....	46



1. GİRİŞ

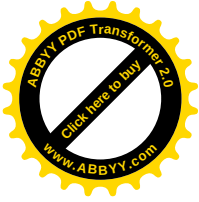
Bir organizmanın fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmesi, canlılığını devam ettirebilmesi ve yaşamsal faaliyetlerini sağlıklı bir şekilde sürdürebilmesi için birçok organik ve inorganik maddeye ihtiyaç vardır. Bu maddelerin normal değerlerde alınması organizma için önemlidir. Normal değerlerin altında veya üzerinde alınmasında ise risk oluşabilmektedir. Organizma organik maddeleri kendisi üretebilirken inorganik maddeleri dışardan almak zorundadır. Organizmanın üretemediği ve dışardan almak zorunda olduğu inorganik maddelerden biri de florudur. Özellikle kemik ve diş dokusunda önemli etkiye sahip olan flor yüksek elektronegatifliği sebebiyle doğada serbest olarak bulunmamaktadır.

Kronik florozis dişlerde benekleşme, horizontal, sarı-kahverengi çizgiler ve aşınma ile kemiklerde osteoskleroz, osteoporoz, omurga, kalça ve dizlerde şekil bozukluğu, artrit ve omuz topallığı gibi klinik belirtiler ile tanınır. Koyun, keçi, sığır gibi geviş getiren hayvanlar, florozise diğer hayvanlardan daha duyarlıdırlar. Buna karşın, domuzlar ve atlar hastalığa karşı kısmen, kanatlılar ise tam dirençlidirler (Altıntaş ve Fidancı, 2000).

Doğal olarak flor yönünden zengin su kaynakları bulunan ve flor düzeyi yüksek topraklarda yetişen yem bitkilerinin hayvanlar tarafından tüketildiği bölgelerde ve endüstriyel etkinliklerle çevrenin, su ve yemlerin kontamine olduğu alanlarda görülen florozis, bir sağlık sorunu oluşturması yanında hayvanların verimlerindeki kayıplar nedeniyle de aynı zamanda ekonomik bir sorun oluşturmaktadır (Patra ve ark., 2000).

Florozis ilk defa 1937 yılında Hindistan'ın Madras eyaletinde tanımlanmıştır (Uslu ve Göğüş, 1981). Dünyada florozis olgularının en sık saptandığı ülke Hindistan'dır. Hindistan' da halkın birkaç milyonunun florozis riskine maruz kaldığı tahmin edilmektedir (Krishnamachari, 1986).

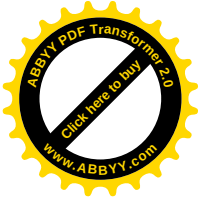
Ülkemizde volkanik yapıya sahip olan ve deprem bölgesi teşkil eden Doğu Anadolu Bölgesinde, Tendürek Dağı eteklerindeki Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi ve köylerinde, Van ili Çaldıran ve Muradiye ilçeleri ve köyleri ile Isparta ve yöresi,



Eskişehir-Kızılcaören endemik florozis görülen yerlerdir. Bu doğal faktörler yanında endüstriyel faaliyet gösteren demir-çelik, döküm, alüminyum, cam, seramik, tuğla-kiremit, petrokimya, teflon, böcek ilacı üreten fabrikalar ile petrol rafinerileri, termik santrallerin bulunduğu Muğla ili Yatağan ilçesi ve çevresinde, Konya ili Seydişehir ilçesinde ise endüstriyel florozis vakalarına rastlanılmaktadır (Maraşlı, 1992; Fidancı ve ark., 1998; Atabey, 2005).

Flor ile kontamine olmuş alanlarda yetiştirilen hayvanlarda büyüme ve gelişmede gerileme, verim kaybı ve patolojik değişikliklerin meydana gelmesine sebep olan yüksek miktarda flor alma tehlikesi ortaya çıkmaktadır (Underwood, 1977; Ersan ve ark., 2010).

Son yıllarda kronik florozisin koyunlarda (Donmez ve Cinar, 2003) ve köpeklerde (Kilicalp ve ark., 2004) EKG; sığırlarda (Cinar ve Selcuk, 2005) ve keçilerde T3, T4 (Arslan, 2008) düzeylerine etkilerini inceleyen araştırmalar yapılmıştır. Ayrıca kronik florozisin bazı antioksidan (Doğan, 2002) ve vitaminler (Yaşar, 2003) üzerine etkilerini de inceleyen araştırmalara da rastlamaktayız. Fakat yapılan literatür taramalarında kronik florozisin koyunlarda kalsiyum, fosfor, magnezyum, kalsitonin, parathormon ve vitamin D düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen yeterli sayıda araştırmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmada Van ve Ağrı illerinde önemli etkiye sahip olan volkanik özellikli Tendürek Dağı' nın eteklerinde yetiştirilen ve beslenen kronik florozisli koyunlarda kalsiyum, fosfor, magnezyum, kalsitonin, parathormon ve vitamin D düzeyinin araştırılması ve literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Florun (F) Kimyasal Özellikleri

Flor, periyodik sistemin VII A grubunda olup, atom ağırlığı 18.998, atom numarası 9, donma sıcaklığı -219.6 °C, kaynama sıcaklığı +188.14 °C, moleküler ağırlığı 38 ve valans değeri 1 olan ve yer kabuğunda %0.027 oranında bulunan bir elementtir (Uslu, 1982; Beyhan, 2003; Atabey, 2005).

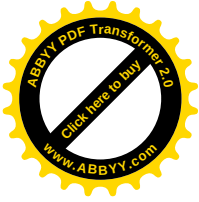
Flor elementi doğada serbest olarak bulunmadığından genellikle maden yataklarında maden filizleri ile birleşmiş olarak bulunur. Doğal flor bileşikleri, florospar ya da florid denilen kalsiyum florür (CaF_2), kriyolit (NaAlF_3) ve flor apatit ($\text{CaF}_2\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$) halinde bulunur (Özdemir, 1981; Kaya ve ark., 1995; Beyhan, 2003; Atabey, 2005).

2.2. Florun Kaynakları

Hayvanlar tarafından alınan fazla florun başlıca kaynakları şu şekilde sıralanabilir (Jones, 1972; Sel, 1991);

- Yüksek düzeyde flor içeren doğal ve endüstriyel kaynaklı suların içilmesi,
- Endüstriyel bölgedeki kirliliklerin rüzgar, yağmur vs. ile bitki örtüsünü kontamine etmesi sonucu, bunlardan hazırlanan yemlerin hayvanlar tarafından tüketilmesi,
- Yeterli düzeyde deflorine edilmemiş yem katkıları ve mineral karışımların verilmesi,
- Yüksek düzeyde flor içeren toprakta yetişen bitkilerin yenmesi.

Flor değişik miktarlarda toprak, su, bitki ve hayvansal dokularda bulunmaktadır (Shupe ve ark., 1984; Kaya ve ark., 1995). Yüzey sularında flor düzeyi genellikle 1 mg/l nin altındadır. Florürce zengin minerallerle temas eden derin yeraltı sularında veya daha sıcak kaynak sularında bu miktar 20–53 mg/l'e kadar çıkabilmektedir (Atabey, 2005). Topraktaki total florür miktarı genellikle 100 ppm'dir. Volkanik bölgelerde bulunan fosfatlı kayaların parçalanmasıyla oluşan toprak 2000–4000 ppm arasında flor



içermektedir. Özellikle Kuzey ve Güney Amerika ülkeleri, Kuzey Afrika, Fas, Çin ve İzlanda gibi ülkelerde fosfatlı kayaların flor oranı % 0.15 olarak bildirilmiştir (Şanlı ve Kaya,1995).

2.3. Florun Kullanım Alanları

İnsanlar tarafından üretilen flor bileşikleri motorlarda soğutucu akışkan, kimya endüstrisinde çeşitli aletlerde uzun ömürlü makine yağı, yalıtkan, yapı malzemesi olarak ve oksitleyici özelliğinden ötürü roket yakıtlarında kullanılmaktadır. Bunlardan başka flor teflon gibi bazı yeni plastik maddelerin yapımında ve soğutma endüstrisinde Freon (CCl_2F_2) şeklinde soğutucu gaz olarak da kullanım alanına sahiptir (Özdemir, 1981). NaF zehirli bileşik olup, fluoroasetat ve fluoroasetamin şeklinde böcek ve fare öldürücü olarak kullanılmaktadır. Diş çürümelerini önlemek amacıyla bazı diş macunlarına da florürler katılmaktadır. Yine flor miktarı az olan içme sularına flor katılmaktadır (Martinez-Mier ve ark., 2003). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği, içme sularında olabilecek en yüksek flor miktarı 1,5 mg/l dir (WHO, 2006).

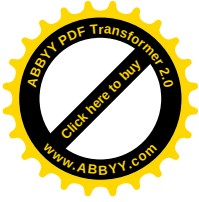
2.4. Flor Bileşiklerinin Zehirliliği

Florürlerin zehirliliği, bileşiğin suda çözünürlüğüne, alınan flor miktarına, flora maruz kalma süresine, hayvan türüne, hayvanın yaşına (gelişmekte olan kemikler çok duyarlıdır), vücuttan atılma hızına, beslenme şekline, stres faktörlerine (soğuk, kuraklık) ve bireysel duyarlılık gibi faktörlere bağlıdır (Kaya, 1998).

Sodyum florür suda kolayca çözünebilmesi nedeniyle zehirlilik bakımından başta gelir. Florürlerin en az zehirli olanı kalsiyum florürdür. Endüstriyel kökenli gaz ve tozlardaki florürler ise fosfat kayalarındaki florürlerden daha zehirlidirler (Fraser ve ark., 1991).

2.5. Florun Metabolizması

Flor vücuda su, bitkiler, deniz hayvanları ve endüstriyel işlemler sonucu çıkan gazların solunması ile alınmaktadır (Maraşlı, 1992). Su ve besinler ile organizmaya alınan florun gastrointestinal kanaldan kana yaklaşık olarak % 80'i basit difüzyon yolu



ile geçer (Fidancı ve ark., 1998). Emilen florun büyük bir kısmı kemik dokusunda depo edilirken bir kısmı da böbreklerden atılır. Kan dolaşımına geçen florun % 90'ı albümine bağlanırken, kalan % 10'luk bölümü biyolojik yönden aktif iyonize floru teşkil etmektedir (Fisher ve ark., 1989). İyon şeklindeki flor önemli bir role sahiptir, kemiklerdeki kalsiyum fosfatla birleşerek florapatiti oluşturmaktadır (Oktay, 1977).

Hayvanlar tarafından alınan florun % 96'sı kemik ve dişlerde birikirken, % 4'ü diğer dokulara dağılmaktadır ve sert dokularda biriken flor mobilize olmamaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995).

Kalsiyum iyonları, flor iyonları ile CaF_2 oluşturarak florun emilmesini engellemektedir (Fisher ve ark., 1989). Florun, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini azaltarak ve kalsiyuma bağlanarak hipokalsemi yapabileceği, şayet kalsiyum alımı da yetersiz olursa sekonder paratiroid hormon artışına yol açabileceği belirtilmiştir (Varol ve Varol, 2010).

Flor, demirin bağırsaklardan emilimini arttırmaktadır (Messer ve ark., 1973). Bakır ve magnezyum içeren gıdalarla az çözünen bileşikler oluşturduğundan flor emilimi azalır (Heifetz ve Horowitz, 1984). Ayrıca Al^{+3} , florun mide bağırsak kanalından emilimini engeller (Goodman ve Gilman, 1980). İnsanlarda Al ve F beraber alındığında tükürük flor miktarı hızla yükselmiştir. Aynı olay hayvanlarda da saptanmıştır (Brudevold ve ark., 1973).

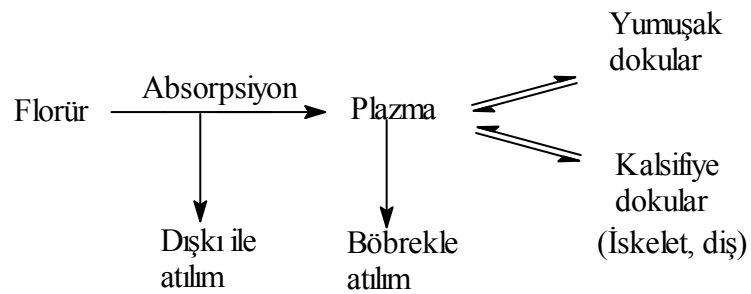
Flor' un deri yolu ile de emiliminin olduğu bildirilmektedir (Brudevold ve ark., 1973). Florun bir diğer emilim yolu akciğerlerle olur ve çok hızlıdır. İnhalasyon yoluyla hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerde yoğun flor solunması şekillenir (Oktay, 1977; Whitford, 1992).

Yapılan çalışmalarda plesanta, flor için bir bariyer oluştursa da (Gedalia ve Shapira, 1989) normal dozun çok üzerinde alınan florun plasental engeli geçebildiği ve yenidoğan yavruların da süt dişlerinde florozis etkilerinin görüldüğü bildirilmiştir (National Research Council, 1993).

2.6. Florun Birikimi ve Atılması

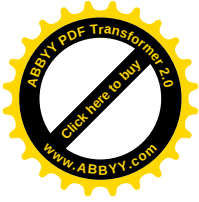
Flor bütün doku ve organlarda bulunurken, vücutta tutulan flor miktarının % 95'i inorganik mineral florapatit halinde iskelet ve dişte depolanır. Vücut sıvıları ve yumuşak dokularda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur (Underwood, 1966; Cerklewski, 1997; Küçükeşmen ve Sönmez, 2008).

Flor başlıca idrarla atılmaktadır (Cerklewski, 1997), bu nedenle floroziste en fazla flor değerine sahip yumuşak doku, böbrek dokusudur (Goodman ve Gilman, 1980; Shupe, 1980). Normal idrarın flor içeriği genellikle 5 ppm'in altında kalmakta ve belirtilen daha yüksek yoğunluklarda flor içeren idrar değerleri, aşırı flor alınmasının bir belirtisi sayılmaktadır. Bir günde idrar yoluyla atılan flor miktarı 0.4 mg' dır. Daha az olarak mide-bağırsak kanalından dışkı ile (0.04 mg/gün), ayrıca ter ve süt yoluyla da atılımı bildirilmiştir (Walton, 1988). Florun organizmada izlediği yollar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Florun organizmada izlediği yollar (Yaşar, 2003).

Meme dokusu, florun süte geçişini sınırlayan biyolojik bir engel görevi yapmakta ve bu nedenle, hayvanlardan elde edilen sütler, yem ve sulardaki flor varlığından hemen hemen hiç etkilenmemektedir. Dolayısıyla, florozisli hayvanlardan elde edilen sütler insanlarda herhangi bir sağlık sorunu yaratmamaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995). Fazla ve az düzeyde florlu su içenlerin sütlerinde F miktarları ortalama 7- 10.9 mg/ml olarak ölçülmüştür (Esala ve Vuori, 1982).



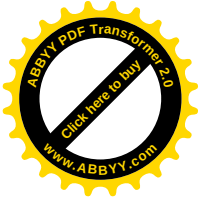
2. 7. Florun Farklı Dokulara Etkisi

2.7.1. Florun dişlere etkisi (Dental florozis)

Normal değerlerde alınan flor, dişleri çürük oluşmasından korur ve daha sağlam kemik oluşmasını hızlandırır (Edmunds ve Smedley, 2005). Florun diş çürümelerini önleyici etkisi çeşitli nedenlere dayanmaktadır. Diş minesi yüzeyindeki plaklarda bulunan oral bakteriler normal metabolizmalarının bir parçası olarak laktik, asetik ve propiyonik asit gibi fermente olabilen organik asitler üretmekte ve bu asitler dişin yapısında bulunan hidroksiapatiti parçalayarak bozmaktadır. Ancak, flor dişin yapısındaki fluoroapatit yapısının çözünabilirliğini azaltarak çürükleri engellemektedir. Floridin çürükleri önlemedeki ilk rolü demineralizasyonu inhibe etmesi ve remineralizasyon oranını artırarak bir kombinasyon oluşturmaktır. Remineralizasyon veya zarar görmüş minenin onarımı floridle sağlanmaktadır. Çünkü florid, apatik kristal büyümesi ve çökmesini stimüle etmektedir (Cerklewski, 1997).

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 (Küçükeşmen ve Sönmez, 2008). 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 florozisin şiddeti değişir (Whitford, 1990).

Yüksek flor düzeyinden en fazla alveolar kemik ve dişler etkilenmektedir (Reddy ve Grobler, 1988; Cerklewski, 1997). Hayvanlarda dişlerde şekillenen lezyonlar, florozisin en spesifik ve karakteristik belirtisidir (Kırvar, 1991). Florozisin şiddeti her diş grubunda farklı olmaktadır. En çok küçük azılar, sonra sırasıyla ikinci büyük azılar, üst kesiciler, kaninler, birinci büyük azılar ve en az olarak ise alt kesici dişlerin etkilendiği görülür (Ergun ve Ozser, 1988). Süt dişlerinde florozis belirtileri görülse de çok azdır. Bunun nedeni olarak plasentanın koruyucu etkisi düşünülmektedir (Bayırlı ve Şirin, 1985).



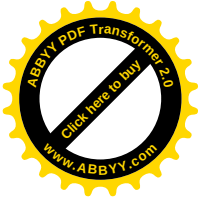
Dişin mine tabakasını şekillendiren ameloblastlar, flora çok duyarlıdır. Plazmadaki flor düzeyinin aşırı artmasıyla, bu hücreler tarafından şekillendirilen matriks bozulmakta ve anormal kalsifikasyon meydana gelmektedir (Maylin ve ark., 1987). Dental florozis dişlerde kalsifikasyonun şekillendiği büyüme çağında görülmektedir (Cerklewski, 1997).

Dişler gelişimleri esnasında flora çok duyarlıdır ve dişlerde şekillenen lezyonlar kalıcıdır. Fakat dişler bir kere şekillenip kalsifikasyonları tamamlandıktan sonra fazla florun çok az etkisi olur. Bu nedenledir ki genç hayvanlar dental floroze daha duyarlıdır (Sel, 1991; Kırvar, 1991). Yaşlılarda kalsifikasyon tamamlandığı için florun etkisi daha azdır. Floroziste dişlerin tipik rengi kaybolur, sarımsı-kahverengi hatta siyah lekeler gözlenir. Dişe dayanıklılık veren mine tabakasında yer yer kayıplar ve hipoplaziler oluşurken, süt dişlerinin dökülmesinden sonra alınan fazla flor dişte gözenekli, lekeli yapının oluşumuna neden olur. Kalıcı dişlerin hepsinde, süt dişlerinin %50 sinde florozis beliren şekli olan lekeler görülmektedir (McDowell, 1985; Brouwer ve ark., 1988).

Ratlar, koyunlar ve domuzlar üzerinde yapılan ve plazma florid konsantrasyonuna bağlı olarak şekillenen dental lezyonları inceleyen bir çalışmada, yapısal farklılıklarına rağmen diş minesinin temel karakteristiğine benzerlik olduğu ve flor alımının diş minesine oluşum esnasında pozitif yönde, oluşum tamamlandıktan sonra ters yönde etki ettiği görülmüştür (Richard, 1990).

Çocuklar üzerinde yapılan bir çalışma da ise flor yoğunluğu ile diş çürüme olayları arasında kantitatif bir ilişki saptanmıştır. İçme suyunda 1.3 ppm civarındaki flor, diş çürümelerinde azalmayı sağlarken aşırı flor alımının diş çürümelerini ortadan kaldırmadığı gözlemlenmiştir (Cerklewski, 1997).

Doğal florlu bölgelerde diş çürüğü oranlarının incelendiği bir araştırmada, nispeten düşük florlu su (0.6-1.5 ppm) içen 9 yaşındaki çocuklardan 114'ünün dişleri muayene edilmiş ve % 4-5 'inde çürük bulunmadığı görülmüştür. Halbuki daha yüksek (0.7-2.5 ppm) florlu su içen aynı yaştaki çocuklardan 122'sinin dişlerinin muayenesinde % 22'sinde çürük olmadığı izlenmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlar ışığında florlu suyun



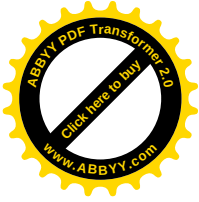
içindeki minerallerin dişlerdeki çürükleri önlemede önemli bir rol oynadığı sonucunu çıkarmışlardır. Ayrıca diş çürüğündeki en fazla azalmanın, içme suyundaki flor miktarının 1 ppm flor olduğu durumlarda görüldüğünü ve bu miktarda florun estetik bakımdan önemli olmayan en hafif florozisi oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (Bayırlı ve Şirin, 1985).

Suttie ve ark. (1985)'nin yaptıkları bir çalışmada, rasyonla ortalama 40 ppm flor alan dişilerden doğan buzağların insisör dişleri ile normal rasyon tüketen dişilerden doğan buzağların insisör dişleri karşılaştırılmış ve flor alan dişilerden doğan buzağların iskeletindeki flor konsantrasyonu 5-8 kez artmış; fakat kaba, histolojik ve radyolojik muayeneler sonunda minenin lekelenmesi, hipoplazisi ve tipik diş florozisi görülmemiştir.

Diş lezyonlarının, içme suyunda en az 5 ppm flor bulunduğu takdirde meydana geldiği; 10 ppm düzeyine kadar florda ileri diş lezyonları oluşmadığı; ciddi sistemik etkilerin 30 ppm düzeylerinde olduğu (Blood ve ark., 1983), florozisli dişlerin, 12300 ppm kadar yüksek konsantrasyonda flor içerdiği bildirilmiştir (Li ve ark., 1988).

Amerika Ulusal Bilim Akademisi (NAS), sığırlarda diş florozisinin tanımlanması için aşağıdaki standartları ileri sürmüştür (Shupe ve Olson, 1971; Bildik, 1992).

0. *Normal etki*: Diş normal şeklini almış ve yarı şeffaftır. Minenin görünümü parlaktır.
1. *Şüpheli etki*: Nedeni tam olarak tayin edilemeyen normalden hafif sapma mevcuttur. Mine, benekli olabilir ama leke bulunmaz, tek veya çift taraflı oyuklar olabilir.
2. *Hafif etki* : İyi ışıkla görülebilen horizontal çizgiler ve mineda hafif lekeler olabilir.
3. *Orta etki*: Mine tebeşir veya benekli görünümündedir. Diş hafifçe aşınabilir ve lekelenabilir.
4. *Belirgin etki*: Dişte lekeler mevcuttur. Hipoplazi ve hipokalsifikasyon belirgindir. Mine çukurlaşabilir; kullanmayla dişin aşınma oranında artma meydana gelebilir.
5. *Şiddetli etki*: Dişte leke, hipoplazi ve hipokalsifikasyon belirgindir. Kullanmayla dişin aşınma oranında aşırı artış olacaktır. Minede çukurlaşma ve erozyon şekillenebilir.



6. Diş eti çizgisi boyunca dişlerin çıkması.

7. Dişlerin dökülmesi.

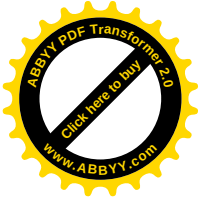
2.7.2. Florun kemik dokusuna etkisi (İskelet florozi)

İskelet sistemi, florun birincil depolanma yeri olduğundan, yararlı ve zararlı etkilerinin en sık gözlemlendiği yerdir. Flor iyonları, hidroksil grubu olarak hidroksifloroapatit şeklinde kemik dokusunun mineral yapısına yerleşir ve bu yapının bileşimini değiştirmektedir (Chachra ve ark., 1999). Bunun 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 florozi, kemiklerde florun aşırı ve orantısız şekilde birikmesi sonucu dayanıklılığının azalması ve daha kırılabilir bir hale dönüşmesidir. İskelet florozinin karakteristik özelliği kemikte kütle ve yoğunluğun azalmasıdır (Tamer ve ark., 2007). 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 (Varol ve Varol, 2010).

Sulardaki florun insan sağlığı üzerindeki etkisi alınan flor miktarına göre değişmektedir. 1–3 mg/l florun dişlerde solma, beneklenme ve çürüme, 3–4 mg/l florun kemik ve eklemlerde sertlik ve kırılabilirlik, 4–6 mg/l ve üzeri florun ise diz ve kalçalarda deformiteler, felç ve topallık meydana getirdiği açıklanmıştır (Meenashi ve Maheshwari, 2006).

Kemiklerde tebeşir görünümüne lezyonlar oluşurken her yaşta iskelet bozuklukları görülebilir. Lezyonlar tek taraflı veya simetrik olarak şekillenir, en çok periostal yüzeyde değişim saptanmıştır. Kronik florozide kemik deformasyonlarında, osteosklerozis, osteoporozis, osteomalasi gibi farklı tipler bulunabilir (Milheud ve ark., 1987). Uslu (1984), şiddetli florozisli hastalarda bütün kemiklerde osteoskleroz ve tipik tebeşir manzarası tespit ettiğini bildirmiştir.

İskelet florozi, osteoklastların sayısında azalma, kortikal kemiğin kalınlaşmasında artış, kemik iliği elementlerinin azalması ve kırıldak kondrositlerinin



yapısındaki düzensizliklerle karakterize olduğu, osteosklerotik değişikliklerin ilk olarak vertebra, pelvis ve kaburgalarda şekillendiği bildirilmiştir (Suttie ve Faltin, 1973). Kemik dokusunda yoğunluk artışı radyolojik olarak saptanırken ekstremitelerde aralıklı ağrılar belirlenmiştir. Semptomlar, flor alımını ve birikimi hızına ve miktarına göre artar; belirginleşip canlının hareketlerini kısıtlar. İleri derecede columna vertebraliste sertlik, kifoz görülür ve paraplejiler şekillenebilir (Choubisa, 1999). Floroziste alt çene, sternum ve metacarpus kemiklerinde şekillenen lezyonlar dıştan palpasyonla da anlaşılabilmekte ve lezyonlu kemiklere yapılan basınçlı palpasyon şiddetli ağrıya sebep olmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995).

İskelet florozisinin radyolojik muayenesinde kemik yoğunluğunda artış ilk oluşan bulgudur. Kemiklerde radyolojik ve histolojik değişikliklerin görülmesi flora maruz kalma süresiyle orantılıdır. Florozis de yeni kemik teşekkülü ve osteoklastik rezorbsiyonun şekillenmesi sekonder olarak parathormon (PTH)'un etkisinin artması sonucudur (Faccini ve Teotia, 1974). Plazmada iyon şeklindeki flor fizyolojik olarak aktif ve önemli bir role sahiptir. Kemik mineralizasyonunun esasını kalsiyum-hidroksiapatit oluşturmaktadır. Plazmada konsantrasyonu artan flor, apatit kristalindeki OH⁻ iyonu ile yer değiştirerek kalsiyum florapatiti oluşturmaktadır (Oktay, 1977; Mjör, 2002). Floroziste ise kalsiyum florapatit kristallerinden Ca mobilizasyonu azaldığı için serum PTH aktivitesinin arttığı bildirilmektedir (Faccini ve Teotia, 1974).

Kemik lezyonlarının, deneysel olarak 27 ppm flor alımında hafif, 49 ppm' de orta şiddette ve 93 ppm' de belirgin olduğu saptanmıştır (Blood ve ark., 1983). Çiftlik hayvanlarında kemik flor düzeyi, kuru kemikte 100-200 ppm iken, süt sığırlarında kemikte 800 ppm (Jones, 1972) normal metatarsus-metacarpus kemiklerinde 273-827 ppm, koyun dişlerinde ise 493-585 ppm olarak saptanmıştır (Ergun ve Ozser, 1988).

Florozisten en fazla aktif olan kemikler etkilenir. Çiğneme ve solunumla görevli olan kemiklerde flor birikimi daha fazla olur. Kemikte büyüme ve damarlanmanın fazla olduğu bölgelerde birikim diğer bölgelere göre fazladır. Flor alımındaki azalma ile lezyonlar normale dönebilir. Ancak floroziste şiddetli kemik lezyonu oluşmuşsa genelde ölüm olacağından normale dönüş gözlenmez (Burns ve Allcroft, 1964).

Otopside, kemiklerde osteoporoz ve osteopetroz şeklinde iki tip bozukluk saptanmakta ve osteoporoz durumunda kemiklerin rengi beyaz tebeşir manzarasına dönüşmektedir. Kalsifikasyonun yetersiz olması nedeniyle kemiklerin ağırlıkları azalmakta ve suya daldırıldıklarında batmamaktadır. Osteopetroz tipindeki kemik bozukluklarında ise tüm iskelet kemikleri mermerimsi bir görünüm almaktadır. Kemik çapları kalınlaşmış ve yoğun dokularda indurasyon gözlenmektedir. Özellikle uzun kemiklerde vertebra ve maksillalarda eksoztozlar oluşmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995).

2.7. 3. Kanda flor

Plazma floru, iyonik ve bağlı form olmak üzere iki şekilde bulunur. Total plazma floru, türlere göre değişiklik gösterir. Bağlı flor yoğunluğu düşük kalmaya meyillidir. Diyetset florun 0.1 ppm' den 1.0 ppm'e yükseltilmesiyle birlikte plazma flor değerinde önemli bir artış olduğu rapor edilmiştir. Kandaki flor miktarı 0.1–0.3 ppm arasında değişir. Çiflik hayvanlarının normal plazma flor seviyeleri 0.2 ppm'in altındadır. Sığırlarda kritik plazma yoğunluğu 0.2 ppm olarak sayılabilir (Kessabi ve Hamliri, 1986).

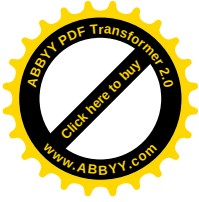
Plazma flor seviyeleri aşırı yükselişe karşı üç mekanizmayla korunur;

- Kemiklerde depolama
- Böbrekler yoluyla atılım
- Absorbe edilen florun fazla hacimdeki vücut sıvılarına dağılması

Plazma flor konsantrasyonu alımdan itibaren 40–60 dk. içerisinde pik değerine ulaşır. Ancak bu durum genellikle geçicidir ve dozlar çok yüksek olmadıkça 6 saat içinde normal fizyolojik değerlere döner (Heifetz ve Horowitz, 1984).

2.8. Florozis (Flor Zehirlenmeleri)

Florozis, evcil hayvanlarda ve insanlarda florun uzun süre, yüksek miktarda flor alınması sonucu ortaya çıkan, dişlerde lekelenme, aşınma ve daha ileri safhalarda kemiklerde ve eklemlerde çeşitli bozukluklar ile karakterize bir problemdir. Dişlerin



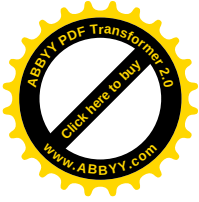
aşınarak kullanılamaz hale gelmelerinden dolayı iştahsızlık, verim kaybı hatta ölümler meydana gelebilir (Kırvar, 1991).

Alınan florun miktarı, alım süresi, çözünürlüğü, florla birlikte alınan benzer etkili veya florun etkisini azaltan diğer maddeler, hayvanın türü, yaşı, beslenme düzeyi, genel sağlık düzeyi, stres ve bireysel farklılıklar flor zehirlenmesini etkileyen faktörler arasında bulunmaktadır (Choubisa, 1999).

Florozis olgularının gelişme süreci ve sıklığı bakımından bütün hayvan türleri içerisinde keçilerin bu halojene en duyarlı hayvan türü olduğu bildirilmiştir. Genellikle flora karşı duyarlılık derecesi bakımından hayvan türleri arasında keçi, dana, süt ineği, koyun, domuz, at, eşek ve kümes hayvanları şeklinde azalan bir sıralama yapılmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda, 100 ppm flor içeren yiyecekler sığır, koyun ve domuzlarda kronik flor zehirlenmesine yol açarken, aynı maddenin 350 ppm'lik yoğunlukları piliçlerde ve 530 ppm'lik yoğunlukları da yumurta tavuklarında aynı etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (Şanlı ve Kaya, 1995).

İçme sularındaki maksimum flor miktarı, iklim şartlarına bağlı olarak değişir. Sıcak bölgelerde ortalama 0.7 ppm, soğuk iklimlerde ise 1.2 ppm F saptanmıştır. Sıcak iklimlerde su ihtiyacı ve tüketimi fazla olduğundan, daha düşük düzeylerde flor içeren suların fazlaca alınmasıyla da florozis şekillenmektedir (Bildik, 1992; Sel ve Ergün, 1992).

Flor zehirlenmesi ile ilgili en eski bulgular volkanik patlamalarla beraber görülmüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde Colorado Springs'de yaşayan insanlarda, 1906'da dişlerde bozukluk ve lekeler görülmüş "Mottled Enema" olarak isimlendirilmiştir (McDowell, 1985). Amerikan Sağlık Servisi' nin 1901'de İtalya'da yaptığı bir sağlık taramasında bazı bölgelerde bulunan yerleşim birimlerinde insanların dişlerinde bozukluklar tespit edilmiştir. İnsanlarda görülen bu diş bozuklukları ile flor arasındaki ilişki ancak 1930'larda Amerika'da ortaya konulmuştur (Shupe ve ark., 1984).



Türkiye’de florozis hakkında yapılan ilk çalışma 1955 yılında Isparta’da Prof. Dr. Pertev Ata tarafından yapılmıştır. Bu bölgede sularda normalden fazla miktarda flor (4,03 ppm) tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarla Ağrı ilinin bazı sınır köylerinde, Van ili Muradiye, Çaldıran ilçesi ve köylerinde sularda 12.5 ppm miktarında flor olduğu anlaşılmıştır (Ergun ve ark., 1987).

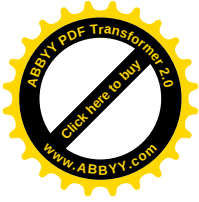
Ülkemizde, Eskişehir’e bağlı Kızılcaören ilçesi ve çevre köylerinde, Isparta bölgesinde, Van ili Çaldıran ve Muradiye ilçesinde (Tendürek Dağı etrafında), Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi köylerinde ve Edirne Habiller köyünde florozis görülmektedir (Uslu, 1982; Atabey, 2005).

Fazla flor alımına bağlı olarak oluşan flor zehirlenmesi akut ve kronik florozis diye ikiye ayrılmaktadır (Heifetz ve Horowitz, 1984).

2.8.1. Akut florozis

Yüksek dozlarda florlu bileşiklerin bir defada alınması ya da florlu gazların solunması sonucu meydana gelen akut florozis nadiren görülen bir durumdur. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, dispne, yoğun salivasyon, gözyaşı, sık ürinasyon ve vücut ısısında düşme ile karakterizedir. Kan plazmasında kalsiyumun, inaktif kalsiyum florid şeklinde tutulmasından dolayı sinir sisteminde hassasiyet (Dökmeci, 1985) reflekslerde aşırı aktivite, sinirlilik, boyunda gerilme, zaman zaman arka ayaklar üzerine kalkma gibi semptomlar görülür (Ata, 1982). Bu semptomlar florun sirkülasyondaki kalsiyumu bağlamasıyla şekillenen *hipokalsemi* sonucudur. Sistemik semptomlar değişken ve şiddetli olup 30 dakika içinde başlamakta ve 24 saat devam edebilmektedir. Akut florozis vakalarında asidoz şekillenebilmekte, koma ve kardiyak aritmi görülmektedir. Ölüm, genellikle solunum sistemindeki felç ya da kalp yetmezliği sonucu meydana gelmektedir (Uslu, 1984).

Flor tuzları içeren bazı insektisitler, pestisitler, antihelmintikler, sodyum florid tabletleri ve rodentisitlerin fazlaca alınması akut florozise neden olabilmektedir. Flor, enzim inhibitörü olarak görev yaptığı hücrede aerobik glikoliz ve sellüler respirasyon



bozulur; şok, koma, konvülsiyon ve aritmi gelişir, sonuçta ölüm şekillenir (Heifetz ve Horowitz, 1984).

İnsanlarda (yaklaşık 70 kg) sodyum florid'in letal dozunun 5-10 g olduğu bildirilmektedir. Flor gazlarının inhalasyonu, şiddetli bronkospazm veya akciğer ödemiyle sonuçlanabilir (Plucinsky ve ark., 1986).

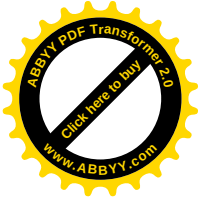
Koyunlarda kg canlı ağırlık başına 15 mg NaF verildiğinde halsizliği takiben enterit, hepatit ve nefrit görülmüştür. Serebrumda da değişiklikler saptanmıştır. Sedimentasyon hızında artış, hemoglobin yüzdesi ve eritrosit sayısında azalma tespit edilmiştir (anemi). Buda eritropoezisin inhibe edildiğini göstermektedir (Sansar, 1972).

Başka bir araştırmada 500 mg F/kg vücut ağırlığı verilen koyunlarda 1 saat içinde ölüm gerçekleşmiştir. Etkilenen koyunlarda depresyon ve sinirsel semptomlara rastlanılmıştır. Dispne, salivasyon, sulu lakrimasyon ve kanlı feçes semptomlar arasında sayılabilir (Ersoy ve Bayşu, 1986).

Akut zehirlenmeler yönünden özellikle sodyum fluoroasetat ve sodyum florür tehlikeli bileşikler olarak kabul edilmektedir. Antihelmintik amaçlarla % 4-5 oranlarında yemlere karıştırılarak verilen sodyum florür şiddetli toksik etki oluşturmaktadır. Akut zehirlenmelere yol açacak ölçülerde alınan sodyum fluoroasetat ve sodyum florür bir protoplazma ve enzim zehiri olarak etkimektedir. Flor, moleküler düzeydeki etkisiyle lipaz, fosfataz ve kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek oluşturduğu metabolik bozukluklar nedeniyle ölüme yol açabilmektedir (Şanlı ve Kaya, 1995).

2.8.2. Kronik florozis

İnsan ve hayvanlarda, uzun süre flor alınması ile kronik flor zehirlenmesi (florozis) meydana gelmektedir (Varol ve Varol, 2010). Normal koşullarda evcil hayvanlar herhangi bir olumsuz etki yapmayacak ölçülerde sürekli olarak yem ve sularıyla birlikte florlu bileşikleri alırlar. Uzun bir süreçte günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa, florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995). İskeletin yaygın osteoskleroza ve benekli

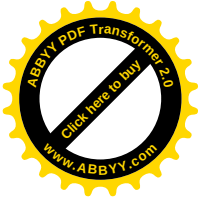


mine ile belirginleşen kronik flor zehirlenmesine neden olan flor kaynakları; endüstriyel tesis alanlarına yakın kontamine olmuş araziler, yüksek düzeyde flor içeren içme suları, katkı maddeleri ve mineral karışımları ile flor açısından zengin topraklarda yetişen bitkilerdir (Choubisa, 1999). Bu gibi kontamine alanlarda yetiştirilen hayvanlarda büyüme ve gelişmede gerileme, verim kaybı ve patolojik değişikliklerin meydana gelmesine sebep olan uzun süre ve yüksek miktarda flor alma sonucunda kronik florozis şekillenmektedir (Underwood, 1977).

Atlarda florozisin, sığır, koyun ya da domuzlardaki kadar sıklıkla görülmediği, atların floru çoğu çiftlik hayvanlarından daha fazla tolere ettiği bildirilmiştir (Shupe ve Olson, 1971; Aytuğ ve ark., 1991). 4 ppm'lik flor içeren suları içen buzağuların tümünde dental florozisin görüldüğünü; buzağularda (<1 yaş) dental florozisin yaygınlığını, yetişkin sığır ve bufalolara oranla daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bunun nedenini, buzağuların floru daha az tolere etmelerine, buzağuların daha hassas ve duyarlı olmalarına ve flor oranı yüksek suları daha fazla tüketmelerine bağlı olduğunu bildirmiştir. Bufalolarda osteodental florozisin şiddeti ve yaygınlığı sığırlara göre daha fazladır. Bunun nedeni de bufaloların genelde ahırda bulunmaları, sularını kuyulardan ve el tulumlarından içmelerinden kaynaklanmaktadır. Buna karşılık sığırlar genelde, meralarda kalırlar ve sularını kanallar gibi az flor içeren yerlerden içerler. Koyun ve keçilerde görülen florozisin ise, sadece çok yüksek flor konsantrasyonlarının alımında meydana geldiği bildirilmiştir (Choubisa, 1999).

Volkanik bölgelerdeki topraklar yüksek miktarda flor içermektedir. Toprak ve suda yüksek miktarlarda flor bulunduran volkanik bölgelerde, endemik florozis olgularıyla karşılaşmaktadır. Ülkemizde, Doğu Anadolu Bölgesinde Ağrı ve Van illerinin ilçe ve köylerinde de florozis görülmektedir. Bu bölge, Tendürek Dağı'nın kuzey ve güney yamaçlarında volkanik arazi üzerinde bulunmakta ve suları yüksek miktarlarda flor ihtiva etmektedir (Sel ve Ergun, 1992).

Fosfor kaynağı olarak kullanılan yumuşak fosfatların tüketilmesiyle de flor zehirlenmesi oluşmaktadır. Flordan arındırılmayan fosfat kayaları da florozis için kaynak teşkil etmektedir. Niflumik asit gibi yüksek flor içeren nonsteroidal



antiinflamatuvar analjeziklerin uzun süre kullanılmasıyla, kronik flor zehirlenmesinin meydana geldiği bildirilmiştir (Ammerman ve ark., 1964).

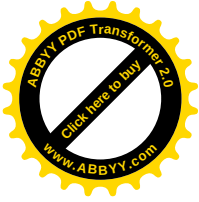
Üretim aşamalarında florlu bileşiklerin kullanımını gerektiren endüstriyel faaliyetler, çevrenin florla kontaminasyonuna neden olmakta ve buna bağlı olarak gelişen kronik flor zehirlenmesine de endüstriyel florozis adı verilmektedir. Demir-çelik ve döküm, alüminyum, cam, seramik, tuğla-kiremit, petro-kimya sanayi iş kollarında faaliyet gösteren fabrikalar, petrol rafinerileri, süperfosfat fabrikaları ve termik santraller endüstriyel florozis olgularında önemli rol oynamaktadır (Fidancı ve ark., 1998).

Yapılan bir çalışmada (Crissman ve ark., 1980), New York'da 1979 yılında alüminyum fabrikası yakınındaki bir sığır çiftliğinde 82 inekten 63'ü kronik florozisten dolayı kesilmiştir. 4 aylık buzağılarda diş florozisi görülmemiş, daha büyük buzağılarda şiddetli diş florozisi görülmüştür. Yeni doğanların kemik külünde 280 ppm, daha yaşlı buzağılarda 2800 ppm flor tespit etmişlerdir.

Suttie ve Faltin'in (1973), yaptıkları çalışmada 14 haftalık 2 grup buzağıya rasyonlarıyla NaF olarak 40 ppm flor verilmiş ve gruplardan biri sınırlı, diğeri serbest besiye tabi tutulmuştur. Sınırlı beslenen grupta, ağırlık artışının az olduğu, iskelet sistemi ile dişlerde ise florun daha fazla biriktiği tespit edilmiştir. Florozisli hayvanlarda; dişlerde lekeler, horizontal sarı-kahverengi çizgiler, aralıklı topallık, inatçı ishal, deride sertleşme ve kıllarda kabalaşma görülmüştür.

Kronik florozisdeki değişiklikler şu şekilde özetlenebilir (Sel, 1991).

- Kimyasal florozis; idrar, kemik ve dişlerdeki flor miktarında artışla karakterizedir,
- Dişlerdeki etkiler; diş minesindeki lekeli, tebeşirimsi lezyonlar ve aşınma,
- Dışa doğru kemik büyümesi (ekzostoz) ve diğer kemik değişiklikleri,
- İştahın ve enerjinin azalması ile sonuçlanan sistemik etkiler.



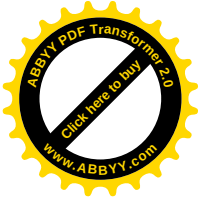
2.9. Floroziste Teşhis

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

Florozis ile ilgili epidemiyolojik incelemelerin yapılması, klinik muayenelerde tipik diş bozuklukları ve kemik deformasyonlarının saptanması, şüpheyeye dayalı bir teşhis sağlamaktadır (Fisher ve ark., 1989). Patra ve ark. (2000), hastalığın iskelet-kas sisteminin klinik belirtileriyle seyrettiğini ve bu belirtilerin, dişlerin renksizleşmesi ve yumuşaması, çiğneme güçlüğü, kemik ekzostozları, topallık ve güç yürüme ile karakterize olduğunu ve aynı zamanda bu semptomlara ek olarak yüksek flor konsantrasyonlarında anemi, zayıflama, kuvvetten düşme, verim kaybı ve ölüm de görülebileceğini bildirmektedir.

Canlı hayvanlardan alınan materyalin laboratuvar muayenesi teşhiste önemlidir (Fisher ve ark., 1989). İdrardaki flor seviyesinin tespiti, teşhis için büyük önem taşımaktadır (Bildik, 1992). İnsan ve hayvanlarda, alınan flor ile idrarla atılan flor miktarları arasında pozitif bir ilişki vardır ve normal olarak idrarla atılan flor miktarı 5 ppm'den azdır. Bu nedenle florozis teşhisinde, semptomlar ve lezyonlar yanında idrarda flor miktarı tayini en kullanışlı laboratuvar yöntemidir (Fidancı ve ark., 1998). Hayvanların idrarlarındaki flor miktarı normal olarak 5-10 ppm olduğu halde, kronik zehirlenmede bu miktar 30 ppm'e kadar çıkmaktadır (Shupe, 1980).

Ergün ve ark. (1987), Türkiye'nin doğusunda florozisli koyunların idrarlarında flor seviyesini ortalama 8.11 ppm, batısında ise normal hayvanlarda 1.49 ppm olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Jones (1972) yaptığı bir çalışmada, florozisli sığırların idrarlarındaki flor seviyesinin 3.3-12.7 ppm arasında değiştiğini bildirmiştir. Suttie ve ark. (1985), normal sığırların idrarla 5 ppm'den daha az flor çıkarttıklarını; idrarlarında 20-30 ppm flor bulunan sığırların kritik seviyede olduklarını; zehirlenme semptomları gösteren sığırların idrarlarında ise 35 ppm flor bulunduğunu tesbit etmişlerdir.



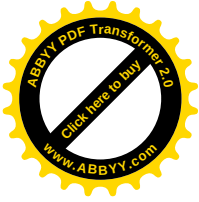
Vertebral ve kaburga biyopsisi de florozisin teşhisi için önem taşımaktadır 5-6 aylık Holştayn buzağılara 1 yıl süreyle kuru madde içinde 0, 30 ve 50 ppm flor verildiğini ve bu sürenin sonunda, vertebral biyopside sırasıyla 402, 2509 ve 3743 ppm flor konsantrasyonları tespit edilmesine rağmen, biyopsilerin pratik olmadığını; bu nedenle idrardaki flor miktarı tayinlerinin teşhis için daha uygun olduğunu bildirmişlerdir (Clay ve Suttie, 1987).

Hayvanların yem ve sularındaki flor miktarlarının bilinmesi, enzim ve hormon analizleri, serum mineral madde konsantrasyonlarının tayini de teşhiste yardımcı olmaktadır. Bazı çalışmalar 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 bazı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (Shanthakumari ve ark., 2004; Zhan ve ark., 2005; David, 2009). Sel ve Ergün (1992), florozis belirtisi gösteren koyunlar ile aynı bölgedeki sağlıklı koyunların serum GOT, GPT, LDH ve ALP enzim aktivitelerini birbirleriyle kıyaslamaları sonucunda, florun serum GOT ve GPT aktivitelerini arttırdığı ve LDH aktivitesini azalttığını saptamalarına karşın ALP aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tesbit edemediklerini bildirmektedirler. Bu çalışmalar sonucunda florozis belirtisi gösteren hayvanlarda serum GOT, GPT ve LDH enzim analizlerinin yapılmasının teşhiste yararlı olabileceğini saptamışlardır.

Bu bilgilerin yanında kandaki flor miktarı da florozisin teşhisinde kullanılan önemli laboratuvar bulgularından biridir. Normal sığırların kanındaki flor seviyesi 0.2 mg/100 ml, idrarda 2-6 ppm'dir. Florla zehirlenen sığırlarda bu değerler, kanda 0.6 mg/dl ve idrarda 16-68 ppm değerlerinde tespit edilmiştir (Blood ve ark., 1983).

2.10. Floroziste Tedavi

Akut flor zehirlenmelerinde damar içi kalsiyum infuzyonları ile iyi sonuçlar elde edilebildiği (Aytuğ ve ark., 1990) ve floridin toksik etkilerine karşı hayvanların ihtiyaç duydukları normal kalsiyum miktarından daha fazlasının verilmesinin dişleri koruduğu bildirilmiştir (Ekambaram ve Paul, 2001).



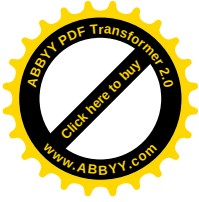
Tedavi için NaCl-glikoz solüsyonlarının intravenöz uygulamaları, tetaniye karşı ise yine intravenöz kalsiyum glukonat enjeksiyonları tavsiye edilirken, floru çöktürmek için % 0.15' lik Ca(OH)_2 solüsyonuyla mide lavajı yapılması gerektiği belirtilmiştir (Goodman ve Gilman, 1980).

Kronik olgularda, parenteral yollarla sık sık kalsiyum verilmesi ve yemlere her gün hayvan başına 30 g 'alüminyum sülfat' eklenmesi tavsiye edilmektedir (Aytuğ ve ark., 1991). Allcroft ve Burns (1969) yaptıkları bir çalışmada alüminyum sülfatın kemiklerde floridin birikmesini % 22 oranında azalttığını ancak istenmeyen düzeyde florun kemiklerde birikmesini önleyemediğini, buna karşın geciktirdiğini bildirmişlerdir.

2.11. Floroziste Korunma

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

Diyete CaCO_3 , magnezyum veya alüminyum tuzlarının eklenmesi, gastrointestinal yolla flor bağlayarak florozis oluşmasını engelleyebileceği bildirilmektedir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Şanlı ve Kaya, 1995). İnsanlarda yapılan bir çalışma da (Brudevold ve ark., 1973) alüminyumun florun gastrointestinal yolla



absorbsiyonunu, zayıfça absorbe edilen Al-F kompleksleri oluşturarak azalttığı bildirilmektedir.

Suya kimyasal madde ilavesiyle flor çöktürülebilir Kimyasal madde ilavesinde suya, kil, bentonit, diatom toprağı, kireç, kalsiyum, fosfat, magnezyum ile alüminyum tuzları tek başına veya yardımcı çöktürücülerle eklenir. Bu eklemelerden sonra çöktürme veya filtrasyon ile bunlar sudan ayrılır (Arceivala, 1977) . İçme sularına 500–1000 ppm arasında kireç eklenmesi flor miktarını önemli derecede azaltabilmektedir (Blood ve Henderson, 1980).

2.12. Mineraller

Normal bir kemik yaklaşık olarak %45 su, %20 protein, %10 yağ ve %25 külden oluşur. Kül kısmında kalsiyum, fosfor ve hidroksil iyonları mevcuttur. Hayvanlarda kalsiyum ve fosforun çoğu kemiklerde 2:1 oranında bulunur. Kemik mineralinin hidroksiapatit olduğu bildirilmektedir. Kemik oluşumu sırasında osteoblastlar alkale fosfataz sentezlerler ve kalsiyum ile fosfor normal oranlarda bulunduğunda kristalleşme olur (Kırvar, 1991).

2.12.1 Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum absorpsiyonu esas olarak diyetteki miktarına bağlıdır ve kanda normal seviyelerinde tutulması için diyetle yeterince alınması gereklidir. Ca'nın organizmadaki temel görevleri şunlardır (Bayşu ve Camaş, 1995);

- Kemik ve diş teşekkülüne katılmak.
- Kapiller damar ve membranların geçirgenliğini azaltmak.
- Kas kontraksiyonunda görev almak.
- Sinir impulslarının naklinde görev almak.
- Bazı enzimlerin (lipaz) aktivasyonunda gereklidir.
- Süt ve kanın pıhtılaşmasında görevi vardır

Kalsiyum vücutta çok miktarda bulunan bir elementtir. Yetişkin bir insanda yaklaşık 1 kg (24.95 mol) kalsiyum bulunur. Total kalsiyumun % 99' u kemiklerde hidroksi apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) şeklinde bulunurken, % 1' i yumuşak doku veya ekstraselüler sıvıda bulunur (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Vücuttaki kalsiyumun % 99' u ve fosfatın % 85' i kemikte yer alır. Geri kalan kalsiyum ve fosfat yumuşak dokulardadır ve her ikisi de sayısız düzenleyici ve metabolik fonksiyonlar için çok önemlidir. Total vücut kalsiyum miktarı 20–25 g/kg arasında değişir, kalsiyum hidroksiapatite (kalsiyum hidroksi fosfat) benzer bir şekilde bağlanır. Kemik rezorpsiyonu süresince kemikler yıkılır ve kemik bileşenleri kana salıverilir. Kana salıverilen kalsiyumun fosfata oranı 1.5/1 dir. Kandaki kalsiyumun % 50' si proteine bağlıdır ki bunun % 70' i albumin fraksiyonudur, diğer % 50' si diffüze (iyonize) olabilir. (Reece, 2008). Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dağılımı Çizelge 1' de gösterilmiştir.

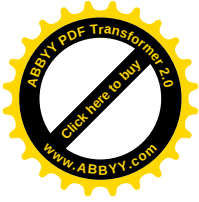
Çizelge 1. Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dağılımı (Kalaycıoğlu ve ark., 2000)

Doku	Nisbi dağılım (%)		
	Kalsiyum	Fosfat	Magnezyum
İskelet	99	85	55
Yumuşak dokular	1	15	45
Ekstrasellüler sıvı	< 0.2	< 0.1	1

Kan plazmasındaki kalsiyumun % 50'si serbest veya iyonize formda, % 40' ı plazma proteinlerine (çoğunlukla albumine) bağlı olarak bulunur. 1 g albumin 0,8 mg/dl Ca bağlar. (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Plazmada kalsiyum, fosfat ve magnezyumun bulunuş şekli Çizelge 2' de gösterilmiştir.

Çizelge 2. Plazmada kalsiyum, fosfat ve magnezyumun bulunuş şekli (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Bulunuş şekli	Totalin yüzdesi		
	Kalsiyum	Fosfat	Magnezyum
Serbest (iyonize)	50	55	55
Proteine bağlı	40	10	30
Kompleks halinde	10	35	15
Total (mg/dl)	8.6–10.3	2.5–4.5	1.7–2.4

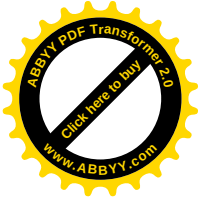


Diyetle alınan Ca'nın %20-30'u duodenum ve jejunumun üst kısmından emilir. Ca'nın ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Anne sütünde 34 mg/dl, inek sütünde 120 mg/dl ve endüstriyel mamalarda ortalama 60 mg/dl Ca bulunur. Kalsiyum düzeyi düşük olmasına rağmen, Ca/P oranının 2 olması ve laktoz içermesi nedeniyle anne sütünden Ca Emilimi yüksek orandadır. Vücut Ca homeostazını sağlayan en önemli mekanizma bağırsaklardan Ca emilimidir. Kalsiyumun bağırsaklardan Emilimini düzenleyen etmenler şu şekilde özetlenebilir (Yurdakök ve ark., 1990).

- Vitamin D: Kalsiyumun bağırsaklardan Emilimini artırır.
- Parathormon: 1,25 Dihidroksikolekalsiferol sentezini artırarak indirekt olarak etkiler.
- Kalsitonin: Normalde etkisizdir; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında 1,25(OH)₂D sentezini artırarak indirekt olarak etkili olur, artırır.
- Seks steroidleri: 1,25(OH)₂D sentezini uyararak indirekt olarak etkiler, artırır.
- Glukokortikoidler: Direkt etki ile bağırsaklardan Ca Emilimini inhibe eder.
- Fitat, oksalat, stearik ve palmitik asit bağırsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır.
- Bağırsak içeriğinin asidik olması Ca Emilimini artırır.

Kemik dokuda Ca metabolizmasına hormonların etkileri şöyle özetlenebilir;

- Vitamin D: Kemikte reseptörü olmamasına rağmen indirekt etkileri mevcuttur. Akut olarak yüksek doz D vitamini osteoklast yapımını uyararak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Düşük dozda ve uzun süreli verildiğinde ise yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak kemik mineralizasyonunu artırır.
- Parathormon: Osteoklastik aktiviteyi uyararak Ca rezorpsiyonunu artırır.
- Kalsitonin: Kalsitoninin en önemli görevi hızlı büyüme, gebelik ve laktasyon döneminde osteoklastik aktiviteyi azaltarak iskeleti korumaktır.
- Prostaglandinler: Prostaglandin E düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır.



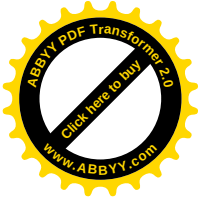
Böbrekte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler incelendiğinde ise sağlıklı bireylerde böbreklerden atılan Ca miktarının çok çeşitli etkenlere bağlı olduğu görülür. Diyetle alınan Ca miktarı idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarlarda Ca alımı idrarla Ca atılımında ani bir azalmaya sebep olmaz. Ancak malabsorbsiyon veya osteomalaziye olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir (Orhan, 2006).

Glomerüllerden ultrafiltre olan kalsiyumun, %50-70'i proksimal nefrondan, %30- 40'ı proksimal tübülün son kısmı ile distal tübülden, %10 kadarı ise distal nefrondan olmak üzere %97-99'u geri emilir. Sitrat, fosfat, glukonat ve sülfat gibi anyonlarla kompleks yapmış Ca'ya göre ultrafiltrattaki iyonize Ca tübül hücreleri tarafından daha kolaylıkla reabsorbe edilebilir. İdrar pH'sı düştükçe anyonlarla kompleks yapmış Ca miktarı azalır (Popovtzer ve ark., 1997)

Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar, idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını artırarak idrarla atılan Ca miktarını artırır. Akut ya da kronik serum P yükselmesi idrarla atılan Ca atılımını azaltırken serum P düzeylerindeki düşme hiperkalsiüri ile sonuçlanır. Hem PTH, hem de vitamin D idrarla atılan kalsiyum miktarını azaltır. Ancak etki mekanizmaları halen tam olarak açık değildir. PTH'nın proksimal ve özellikle distal tübül bölgelerini etkileyen antikalsiürik etki gösterdiği bilinmektedir. PTH etkisiyle proksimal tübülüs hücrelerinde sentez edilen 1,25(OH)2D ise distal tübülüsler üzerindeki bu antikalsiürik etkiyi artırır (Orhan, 2006).

Vitamin D veya PTH' dan herhangi birinin yokluğunda idrarla atılan Ca miktarında artış olabileceği, her ikisinin de eksikliğinde ise hiperkalsiürinin daha da belirginleşeceği bildirilmektedir (Taneli ve Kültürsay, 1987).

Kalsiyum atılımı diurnal ritim gösterir, en yüksek değerlere öğle zamanı ulaşır. Hiperkalsemiye ise PTH sekresyonu azalır, renal kalsiyum atılımı artar, kemikten kalsiyum rezorbsiyonu baskılanır ve 1,25(OH)2D bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır (Orhan, 2006).



2.12.2. Fosfor (P)

Vücudumuzda organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan fosfor'un %85'i kemiklerde bulunurken %15'i hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Serumda P'nin %15'i proteine bağlı iken, %85'i serbest olarak bulunur. Süt, süt ürünleri, et ve tahıllarda yeterli miktarda P bulunur (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

P' nin organizmadaki temel görevleri şunlardır (Bayşu ve Çamaş, 1995);

- Kanın reaksiyonunun korunması.
- Kemik ve diş teşekkülüne katılım.
- Kanın normal Ca konsantrasyonunun korunması.
- Enerjinin hücre aktivitesine transferi.
- Karbonhidrat metabolizmasında görevi vardır.

Fosfor homeostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten P atılımının kontrolüdür. P' nin %70'i proksimal, %30'u distal tübülüslerden reabsorbe edilir.

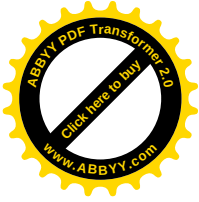
Böbrekten P atılımını etkileyen faktörler şunlardır (Taneli ve Kültürsay, 1987).

- Vitamin D: Tübüler P reabsorbsiyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir.
- PTH: P reabsorbsiyonunu inhibe eder.
- Büyüme hormonu: P reabsorbsiyonunu uyarak atılımını azaltır.

Bağırsaklardan P absorbsiyonunu etkileyen faktörlere gelince 1,25(OH)2D direkt olarak, PTH ise 1,25(OH)2D sentezini artırarak indirekt olarak P emilimini artırır (Taneli ve Kültürsay, 1987).

Kemiklerde P metabolizmasının düzenlenmesine hormonların etkisi şu şekilde olur (Taneli ve Kültürsay, 1987).

- Vitamin D: Akut olarak yüksek dozda verilmesi, kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi kemik mineralizasyonunu uyarır.



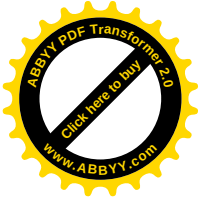
- PTH: Osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemikten P mobilizasyonunu artırır.
- Kalsitonin: Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek, P mobilizasyonunu azaltır.
- Prostaglandinler: Düşük dozlarda kemik oluşumunu, yüksek dozda kemik rezorbsiyonunu uyarır.

Dışkıdaki kalsiyum ve fosfor iki kaynaktan gelir. Bir kısmı sindirilmeyen materyalden gelmiştir ve bağırsaklarda bir değişikliğe uğramadan geçer. Diğer bir kısmı ise bağırsaklardan salgılanır ve dışkı ile atılır. Kalsiyum ve fosforun idrarla atılması sıkı kontrol altındadır. İdrarla atılan fosfor miktarı dışkı ile atılan fosfor miktarından çok daha azdır, ancak idrarla atılan kalsiyum oldukça fazla olabilir. Laktasyonda olan hayvanlarda hem kalsiyum hem de fosfor süt ile atılır, hatta kalsiyum ve fosforun sütteki düzeyi serumdan daha yüksektir. Yüksek süt verimli hayvanların günlük kalsiyum ve fosfor kaybı sırasıyla 2 g/l ve 1 g/l kadardır (Bayşu ve Çamaş, 1995).

İskelet ve vücudun diğer yerlerinde Ca-P ilişkisi ve etkileşimi, bağırsaklarda ki absorpsiyon hızına, paratiroid ve tiroid bezlerinin aktivitelerine etkilidir. Tiroid bezinden salgılanan kalsitonin özellikle genç hayvanlarda hiperkalsemi durumunda kalsiyum seviyelerini düşürür (Bayşu ve Çamaş, 1995).

2.12.3. Magnezyum (Mg)

İnsan vücudunda kalsiyum, sodyum, potasyumdan sonra en çok bulunan hücre içi katyon magnezyumdur. Glikoz kullanımı yağ, protein ve nükleik asit sentezi, adenozin trifosfat (ATP) metabolizması, kas kasılması ve bazı membran taşıma sistemleri gibi 300' den fazla enzimatik reaksiyon ile yakından ilişkilidir (Sürücüoğlu, 1992; White ve Campbell, 1993). Magnezyum kas kontraksiyonunda miyozin ATP'azını inhibe eder. Buna karşılık aktomiyozin adenozin trifosfatazı stimule eder. Magnezyum, hücre büyümesi ve membran yapısının düzenlenmesi, yaraların iyileşmesi, nöromüsküler iletim, miyokard aktivitesi gibi birçok fizyolojik ve biyokimyasal olaylarda görev alır. Mg, kalp mitokondrisinde oksidatif fosforilasyonu stimule etmekte ve kalp membranlarının geçirgenliğini de etkilemektedir. Ayrıca kalpte adenil siklaz ve



Na-K ATP'azın fonksiyonlarına da yardımcı olmaktadır (Sürücüoğlu, 1992; Akyüz ve ark., 1993).

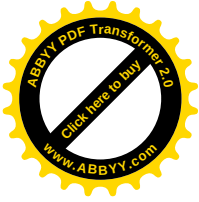
Magnezyum çok yönlü düzeylerde glikoz homeostazisine yardım eden esansiyel bir iyon ve plazma membranlarının glikoz transport sisteminde de bir kofaktördür. Glikoz oksidasyonunda bulunan çeşitli enzimlerin aktivitesinde önemli bir role sahiptir, insülin salınımında da bir rol oynayabilir ve yüksek enerjili fosfat bağlarından enerji transferi mekanizmasını değiştirebilir (Mooradian ve Morley, 1987).

Magnezyum, ATP'nin oluştuğu biyolojik sistemlerin birçoğunda kullanılmak ve enerji için gereklidir. Bunlar; amino asit aktivasyonu, asetat üretimi ve iletimi, kas kontraksiyonu gibi aktivitelerdir. Mg, normal beyin fonksiyonunda da önemlidir. Hücre membranlarından Na ve K'un taşınmasında önemli bir rol oynar (Akyüz ve ark., 1993). Magnezyum aynı zamanda neurokimyasal iletim ve kalsiyum metabolizmasının regülasyonu için gereklidir (White ve Campbell, 1993).

Magnezyum insülinin sekresyonu, bağlanma ve aktivitesinde çok yönlü düzeylerde etki etmektedir. Selüler magnezyum yetersizliği sodyum, potasyum yoğunluk farklılığının sürdürülmesini ve glikoz transportunda yer alan membrana bağlı sodyum-potasyum-adenozin trifosfataz'ın aktivitesini değiştirebilir (Tosiello, 1996).

Mg'nin önemi, transport fonksiyonları ve reseptörlerin sinyal transdüksiyonu, enzim aktivitesi, enerji metabolizması, nükleik asit ve protein sentezine katılmasından kaynaklanır. Biyokimyasal reaksiyonların birçoğunda Mg, kısmen veya bazı durumlarda tam olarak poliaminler, spermin (dört pozitif yük), spermidin (üç yük) veya diamin, putresin tarafından değiştirilir. Bu nedenle Mg ve poliaminlerin her ikisi de membranlarda nükleik asit ve ribozomlarda negatif yüklü grupları etkili biçimde bağlar. Katyonların bu iki tipi DNA, RNA ve protein sentezine karışır (Saris ve ark., 2000).

Pozitif yüklü Mg^{+2} , membranlarda protein ve nükleik asitlerin negatif yüklü gruplarını elektrostatik olarak bağlayabilir. Membran fosfolipidinin baş grubuna bağlanıp, lokal konformasyonu değiştirebilir. Bundan dolayı Mg, antagonistik veya ortak etkilere sahip konsantrasyonlara bağlı olarak Ca ve poliaminler gibi diğer



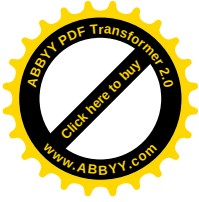
katyonlardaki bağlantıyı etkileyebilir. Genellikle Mg elektriksel etkileri nedeniyle fosfolipaz A2'nin inhibisyonu için membran üzerinde dengeli ve koruyucu bir etkiye sahiptir (Saris ve ark., 2000).

Biyolojik sistemlerde magnezyumun iki büyük rolü vardır. Magnezyum, ATP başta olmak üzere önemli intraselüler anyonik ligandlar ile kelat oluşturabilir. Mg protein ve membran üzerinde bağlanma yeri için kalsiyum ile yarışabilir (Ryan, 1991). Mg dengesi, Mg transportunu etkileyen çeşitli hormonların kontrolü altındadır. Bunlar arasında kalsitonin ve parathormon önemlidir. Noradrenalin ve adrenalin kalp kası hücrelerinde Mg alımını azaltırken, yağ hücrelerinde Mg alımını arttırlar. Mg dengesinde insülinin de etkili olduğu ileri sürülmüştür (Paolisso ve ark., 1990).

Mg'nin renal klirensinin hormonal düzenlenmesi K ile aynıdır. Aldosteron, idrarla K atılımını arttırdığı gibi Mg atılımını da artırır. Renal klirens, Mg dengesinde önemli bir rol oynar. Üriner Mg atılımı Mg eksikliği veya fazlalığını belirlemede kullanışlı bir indekstir (Üstdal ve ark., 1991).

Parathormon (PTH), glomerüler filtratına geçen magnezyumun tübüler reabsorpsiyonunu arttırmaktadır. Magnezyumun intestinal alımı çok düşük olduğu zaman, bu tübüler emilim hemen hemen tam olabilir. Serum magnezyumunun düşük konsantrasyonları, PTH salınımını arttırmakta, böylece magnezyumun üriner kaybında düşme ve kalsiyum plazma düzeyinde bir yükselme ortaya çıkmaktadır. Magnezyum eksikliğinin bir göstergesi nöromusküler fonksiyon bozukluğu, hiperirritabilite, tetani ve konvülziyon değişimleridir (Üstdal ve ark., 1991).

Alınan magnezyumun % 20-30'u proksimal tubuller tarafından, % 50-60'i ise Henle kulpunda reabsorbe edilir. Ekstrasellüler sıvı hacminin artması tuzlu sıvı infüzyonu veya devamlı mineralokortikoid uygulanması sırasında, magnezyum reabsorpsiyonu azalır. Magnezyumun diyetteki azlığında veya paratiroid hormon uygulaması sırasında ise magnezyumun henlenin çıkıcı kolundaki reabsorpsiyonu artar. Magnezyum ve kalsiyum emilimi henle kulpuna paralel olarak meydana gelir, bu açıkça magnezuri ve kalsiuri ile sonuçlanır (Tosiello, 1996).

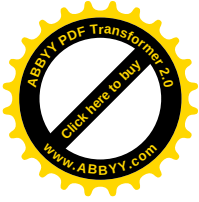


Normal bir insanda Mg balansını sağlamak için gereken günlük Mg alımı 240–480 mg arasında olmalıdır. Mg metabolizmasının regülasyonundan tek bir faktör sorumlu değildir. İnce bağırsaklar Mg emiliminde esas bölgedir. Günlük alınan Mg'nin 1/3'ü renal yolla atılır (Paolisso ve ark., 1990).

Magnezyum için günlük alınması gereken doz erkeklerde 350 mg ve hamile olmayan kadınlarda ise 300 mg' dır. Besinsel magnezyumun % 30'u bağırsaklardan emilir. Yüksek kalsiyum ve fosfat içeren diyet alışkanlığı olanlarda günlük gereksinim 500–600 Mg'ye kadar ulaşmaktadır (Kocaoğlu ve Karan, 1989). Magnezyum, geniş olarak yiyeceklerde dağılmıştır. Besin maddelerindeki magnezyum içeriği farklılıklar gösterir. Deniz ürünleri, et, hububat, fındık ve yeşil sebzeler magnezyum açısından zengin besinlerdir. Magnezyumun en iyi kaynakları bütün tohumlar, değirmenden geçmeyen tahıllar, karaciğer, kabuklu kuruyemiş, baklagillerdir. Balık, et, süt ve meyveler genellikle Mg'nin zayıf kaynaklarıdır. Ayrıca, içilen ve pişirme işleminde kullanılan su ile alınan magnezyumun daha iyi ve daha hızlı emilebileceği belirtilmektedir (Kocaoğlu ve Karan, 1989; Ryan, 1991; Saris ve ark., 2000).

Mg incebarsağın üst kısmından emilir. Diyetteki magnezyumunun çoğu (% 60–70) emilime uğramaz, feçesle atılır. Mg emilimi Ca emilimi gibi, vitamin D'ye bağımlı değildir. Fakat Ca, fosfat, protein ve laktozdan etkilenebilir. Diyette yüksek seviyede Ca, protein ve fosfat bulunması bağırsaklardan emilimi azaltır. Yapılan çalışmalarda düşük Mg içeren diyetteki Mg'nin 3/4'ünden fazlası emilirken, yüksek Mg'li diyetle Mg'nin ancak 1/4'nün emilebildiği gözlenmiştir. Mg'nin bağırsaklar da emilim düzeyi ve mekanizması renal regülasyon ve plazma seviyesi ile ilişkilidir. Plazmadaki Mg'nin çoğu (% 65–70) serbest iyon ve diffüze olabilen kompleksler halindedir. Geri kalanı en çok albumin olmak üzere (% 77), proteinlere (% 23 globulinler) bağlıdır. Oral alınan magnezyumun yaklaşık % 70'i dışkı, % 30'u idrarla atılır (Üstdal ve ark., 1991).

Yetişkin bir insan vücudu 21–28 g Mg'ye sahiptir. Bunun % 60'ı kemikte, % 20'si iskelet kasında, % 19'u diğer hücrelerde ve sadece % 1'i ekstrasellüler boşlukta bulunur (Ryan, 1991; Saris ve ark., 2000).



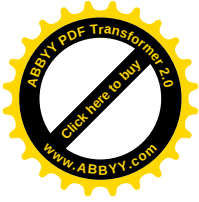
Mg yetersizliğinin fiziksel belirtileri hipokalsemi ve hipokalemi ile ilişkilidir. Besinsel Mg yetersizliği iskemik kalp hastalığı, kongestif kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, kardiyak aritmiler, diabetes mellitusun vasküler komplikasyonları, preeklamsi/eklamsi ve hipertansiyon patogeneğinde önemli bir rol oynar (White ve Campbell, 1993; Saris ve ark., 2000).

Magnezyum yetersizliğinin üç temel nedeni; aşırı üriner kayıp (diüretik terapi, diabetik ketoasidozu), intestinal absorpsiyonda azalma (ciddi diyare, ince bağırsaklar infeksiyonu) ve diyetler alımda azalmadır (uzun süreli parenteral gıda) (White ve Campbell, 1993). Renal yetmezliği olanlarda hipermagnezemi gelişebilir. Toksisitesi açık olarak tanımlanamamıştır. Ancak merkezi sinir sistemini 8–10 mEq/l düzeylerde baskıladığı görülmüştür (American Diabetes Association, 1992).

Magnezyum yetersizliği miyokardiyumda dejenerasyon, infiltrasyon, akut dönemde inflamasyon, yangılı bazı bölümlerde nekrozisla sonuçlanan değişikliklere, fibrillerde kırılma ve vasküler endotel ödeme neden olur (Akyüz ve ark., 1993). Anoreksi, kusma, laterji ve zayıflık magnezyum yetersizliğinin tipik erken semptomlarıdır. Eğer ciddi Mg yetersizliği gelişirse sıklıkla parezis, muskular kramplar, irritabilite, azalan dikkat ve mental konfüzyon oluşur (Saris ve ark., 2000).

Magnezyum eksikliği genellikle daha yaygın besinsel ve metabolik bozukluklarla beraber gelişir. Azalmış emilim, artmış böbrek ya da bağırsak yetmezlikleri magnezyumun dağılımını etkileyebilir. Klinik olarak magnezyum eksikliği sıklıkla alkoliklerde (diyetle az alınması, kusma, azalmış emilim ve/veya artmış böbrek atılımı), diabetiklerde, malabsorpsiyonu olan hastalarda ve uzun süreli intravenöz sıvı tedavisi sırasında görülür (Andreoli ve ark., 1997).

Renal magnezyum-kaybı sonucunda sekonder magnezyum eksikliği gelişebilir. Böbreklerden aşırı magnezyum kaybı intrinsik tubuler bozukluklar (akut ve kronik interstitial nefritler, tubuler nekroz veya bazı ilaçlar vb. gibi etkenlerle oluşan tubuler harabiyet) veya ekstrarenal faktörler (serum fizyolojik, furosemid ve osmotik ajanlar ile sağlanan diürez, digoxsin kullanımı, organik asidüri, hipokalemi gibi) nedeniyle olabilir. Hipomagnezemi de daima hiperkalsiüri görülür zira, magnezyumun tubuler



reabsorbsiyonu kalsiyum tarafından kompetitif olarak inhibe edilmektedir (Kocaoğlu ve Karan, 1989).

2.13. Hormonlar

Flor, metabolizmada bazal metabolik hızı bu da hücresel aktiviteleri değiştirdiği için hastalık oluşumundan sorumlu olabilir. Aktivitelerini değiştirdiği hormonlar arasında Triiyodotironin (T3), Tiroksin (T4) (Cinar ve Selcuk., 2005) Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH), Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), , Parathormon (PTH) ve Kalsitonin (CT) yer alır (Teotia ve ark., 1978).

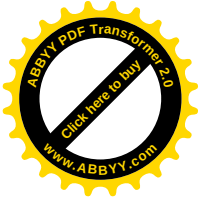
2.13.1. Kalsitonin (CT, Antihiperkalsemik hormon)

Kalsitonin 32 amino asitlik tek bir polipeptitten oluşan, insan vücudunda tiroid bezinin crista neuralis kökenli C hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Hayvanlarda genelde ultimobrankial cisimde üretilir (Yılmaz, 1999).

PTH' nın aksine yapısının tümü biyolojik aktiviteden sorumludur. Bu hormon türler arasında amino asit dizilimleri açısından önemli ayrımlar gösterir. İnsan, sığır ve domuzdaki etkileri birbirine benzer. Klinik uygulamalarda insan CT' sinden 25–100 kat daha güçlü olan alabalık CT' si (salmon-calcitonin) sıklıkla kullanılmaktadır (Noyan, 2005).

CT, salınımını etkileyen en önemli etmen serum kalsiyum düzeyidir. Serum Ca konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda (hiperkalsemi) salınımı artmakta, tersi durumlarda (hipokalsemi) ise salınımı azalmaktadır (Yılmaz, 1999). Serum kalsiyumunun dışında östrojenler, gastrin, glukagon ve sekretinin de CT salgılanmasını stimüle ettiği ve bunlardan da gastrinin en güçlü uyarıcı olduğu bildirilmektedir (Ganong, 1999).

CT, kalsiyum iyonuna PTH sekresyonu sırasında oluşan yanıtı zıt yönde bir yanıt vermektedir. Etkisini çok çabuk gösterir ve bir saatten önce en yüksek düzeye



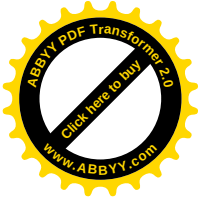
ulaşır. Böylece kandaki kalsiyumun tehlikeli biçimde artması nlenmiř olur. PTH etkisini uzun sürede gösterir ve en yüksek etkisine saatler sonra ulaşır (Yılmaz, 1999).

CT özellikle kemik dokusuna etki eder ve osteoklastların etkinliğini azaltarak, kemik yıkımını çok yavaşlatır. Farmakolojik dozda osteoklastik kemik rezorbsiyonunu hemen hemen tamamen inhibe eder. Böylece kemiklerdeki rezorbsiyonu kısıtladığından kemik dokusundan kalsiyum ve fosfor kaybını önlemekte, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini de azaltmaktadır. Kemik rezorbsiyonundaki bu azalmaya alkalemi ffataz ve piroffataz sentezindeki azalma ile idrar hidroksiprolin atılımındaki azalma eşlik etmektedir. İdrarla hidroksiprolin atılımının azalması CT' nin kemik organik fazının reabsorbsiyonunu inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Osteoklastik rezorbsiyondaki azalmalar, hormon uygulanmasından 15 dakika gibi bir süre sonra ortaya çıkmaktadır (Yılmaz, 1999).

Kemiklerdeki kendilerine özgü reseptörlere bağlanan kalsitonin, PTH' nin aksine osteoblast ve osteoklastların kalsiyuma olan geçirgenliğini azaltarak plazma kalsiyum düzeyini düşürür (Noyan, 2005).

Gastrointestinal sistemde kalsiyum emilimi ile ilgili herhangi bir etkinliği bulunmayan CT, böbreklerde kalsiyum ve fosforun tübüler geri emilimlerini azaltarak renal klirensini arttırıcı bir etki göstermektedir (Noyan, 2005). CT, 25-OH-kolekalsiferol' n D hormona dönüşümünü kısıtlar. D hormonun kan dolaşımında azalımı da böbrek tübüllerinde kalsiyum ve fosfor emilimini dolayısıyla kana geçmesini önler. Böylece dolaylı olarak CT de kan kalsiyum ve fosfor düzeyini düşürür, fakat idrarla çıkarılmasını arttırır (Yılmaz, 1999).

CT' nin böbrekler ve kemikler üzerine olan etkileri, PTH' ya zıt yöndedir. Ancak, kalsiyum homeostazındaki rolü henüz kesin bir biçimde aydınlatılamamıştır. Eksikliği veya fazlalığı ile ilgili herhangi bir patolojik durum gözlenmemiştir. Buna karşılık hiperparatiroidide veya hipoparatiroidide, belirgin patolojik bir tablo ortaya çıkmaktadır (Noyan, 2005).



CT, normal dozlarda verildiğinde mide asiti ve gastrin salınımını azaltırken, yüksek dozlarda bağırsaklardan kalsiyum Emilimini arttırdığı, düşük dozlarda ise kalsiyum taşınımını azalttığı sanılmaktadır (Yılmaz, 1999).

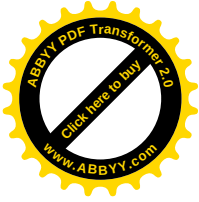
CT, plazma kalsiyum ve fosfat düzeyini hızla azaltarak PTH' nin etkisine zıt bir etki gösterir. Plazma kalsiyum iyonlarının artması durumunda PTH salınımı azalır, bağırsaklar ve böbreklerden kalsiyum iyonlarının Emilimi azalır, dışarı atılması artar. Kemik dokuda CaHPCO_4 çökmesi artar. Bunun sonucunda da kanın fazla kalsiyumu giderilerek normal düzeyi korunmuş olur. Ancak kan kalsiyum düzeyinin aşırı yükseldiği hiperkalsemi durumu söz konusu ise bu önlemler etkili olmaz. Bu kez kanda aşırı artmış kalsiyum düzeyini hızla düşüren ve kan kalsiyum düzeyini normale döndüren CT olaya karışır. Hiperkalsemi tehlikeli sınırlara yaklaştığında CT salınımı da artar. Böylece plazma kalsiyum düzeyi azalır ve hiperkalsemiye karşı vücudu koruyabilir.

CT plazma kalsiyum düzeyini üç yolla azaltır: (Yılmaz, 1999)

1. Osteoklastların etkinliğini azaltarak: Böyle bir durumda kemik yıkımı azalır. Fosfodiesteraz etkin duruma geçer ve bunun sonucunda cAMP düzeyi azalır ve CT ortaya çıkmaya başlar. CT kemik hücrelerindeki kalsiyum iyonlarının aktif olarak hücreler arasına geçmelerini sağlar. Bunun sonucunda hem PTH etkisi, hem de kalsiyumun kemikten kana salınımı için gerekli olan haber ortadan kalkar. Böylece de osteosit ve osteoklastların kemik yıkımlayıcı etkileri azalmış olur. Osteoklastların etkinliğinin azalımı nedeniyle kemik yıkımı azalır. CT bu etkisini 15 dk. içerisinde gösterir.

2. Osteoblastların etkinliğini arttırarak: Burada CT' nin etkisiyle baskı altına alınmış osteoklastların çoğu osteoblastlara dönüşür. Osteoklastlar zamanla tükendiği için, bu etki geçici olup birkaç günden fazla sürmez. CT, bu etkisini 1 saat içinde gösterir.

3. Osteoklastların oluşumunu öneyerek: CT, plazma kalsiyum düzeyine belirgin bir etkisi olmadan osteoklast ve osteoblastların etkinliğini büyük ölçüde azaltır. Bu sebeple kemiğin yenilenme hızı büyük oranda azalmış olur.



2.13.2. Parathormon (PTH, Paratiroid hormon, Parathyrin)

İnsanlarda tiroid bezinin hemen arkasında yer alan ve 4 adet küçük bezden oluşan paratiroid bezlerinden salgılanan PTH' nin molekül ağırlığı 9500 dalton olup, 84 amino asit içeren tek zincirli lineer bir polipeptittir. Yapısı sığır ve domuz PTH' sına çok benzemektedir (Noyan, 2005). Bununla birlikte çeşitli hayvanların PTH' sı bileşimce biraz farklılık gösterir. Sığır ve domuzunkinde, 7 aminoasit birbirinden farklıdır. Somon balığının PTH' sı ise bunların hepsinden daha farklı olduğundan etkisi de daha yavaştır (Yılmaz, 1999). Hangi türde olursa olsun, PTH' nin amino ucundaki ilk 34 amino asit, molekülün biyolojik aktivitesinden sorumludur. 25-34 arasındaki amino asitler hedef hücre reseptörüne bağlanmayı kolaylaştırmaktadır. Molekülün karboksil ucundaki 2/3 kısımlik bölümü ise periferik dokularda yıkımın ve inaktivasyonun geciktirilmesinden sorumludur (Noyan, 2005).

Paratiroid bezler fibrokonnektif doku ile kapsül içine alınmış haldedir. Stroma, kan damarları, sinirler, lenfatikler ve adipoz hücrelerini içerir. Bezlerdeki yağ miktarı %10–50 arasında değişir. Bez büyümesini değerlendirirken, yağ bezleri PTH salgılamadığından yağ miktarını düzeltmek önemlidir. Predominant epitelyal hücre %95 PTH salgılayan esas hücredir. Fonksiyonu belirsiz oksifilik hücreler hücre popülasyonunun %5 veya daha azının oluştururlar. Bu bezdeki esas hücre, PTH sentezi yapma, salgılama, depolama ve dinlenme fazından geçer. Sentez ve salgılama fazları hipoklasemi tarafından aktive edilir (Reece, 2008).

PTH, Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip polipeptid yapıli bir hormondur. İnsanlarda PTH geni insülin ve kalsitonin genlerine yakın olup 11p15 bölgesinde lokalizedir (Kruse, 1995).

PTH'nin sentez ve sekresyonunda majör rolü dolaşımdaki Ca konsantrasyonu oynar. PTH ve Ca arasında sigmoidal ters bir ilişki vardır. Ancak çok yüksek Ca düzeylerinde bile PTH salgılanması tam olarak baskılanamaz (Kruse, 1995). Kalsiyuma benzer şekilde Mg düzeyi ile PTH salgısı arasında da ters bir ilişki olmakla birlikte, kronik hipomagnezemi vakalarında PTH salınımı azalmaktadır (Kurdoğlu ve ark., 1989).

PTH hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığı ile başlıca etkilerini böbrek ve kemik üzerinde gösterir (Kurdoğlu ve ark., 1989). PTH'nın en önemli fonksiyonu, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ile kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu arttırarak hipokalsemiyi önlemektir (Yılmaz,1999).

PTH'nın böbrek üzerindeki etkileri; Ca reabsorbsiyonunu artırmak, sodyum, fosfat ve bikarbonat reabsorbsiyonunu inhibe etmek, 1α -hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını artırmaktır. Yüksek PTH düzeyleri bilinmeyen bir mekanizma ile aminoasidüriye sebep olmaktadır. PTH, ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini artırarak indirekt olarak bağırsaklardan Ca absorbsiyonunu artırmaktadır (Kruse, 1995).

Paratiroid bezlerinden salgılanan paratiroid hormonu (PTH) böbreklerden fosfor Emilimini azaltır, dolayısıyla idrarda fosfor atılımı artar. Serum fosfor seviyeleri ve kemikten kalsiyum mobilizasyon sonucu serum kalsiyum seviyeleri yükselir. Kalsiyum için böbrek eşiği aşılnca idrarla kalsiyum atılabilir. PTH'nın az salınması bunun tersi etki yaratır. Kalsitonin, kalsiyum için PTH tersine işlev yapar ancak fosfor için PTH ile aynı yönde çalışır ve böbrekten fosfor geri Emilimini azaltarak serum fosfor seviyelerini düşürür (Marshall, 1988). PTH ve CT etkisinin karşılaştırılması Çizelge 3' de gösterilmiştir.

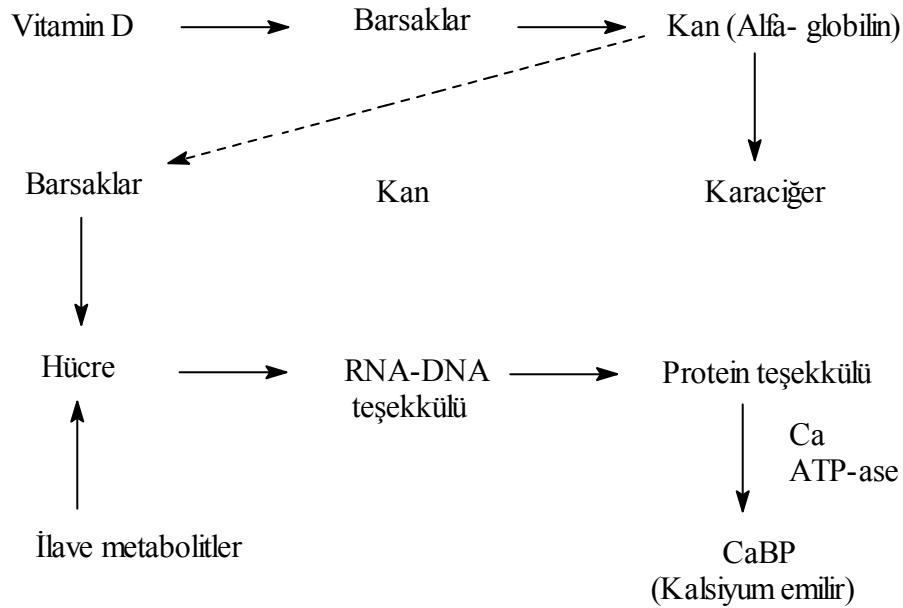
Çizelge 3: PTH ve CT etkisinin karşılaştırılması (Yılmaz, 1999; Noyan, 2005)

Etkiyen	PTH (Parathormon)	CT (Kalsitonin)
Osteoklast etkinliği	Arttırır	Azaltır
Osteoblast etkinliği	Azaltır	Arttırır
Kan Ca düzeyi	Arttırır	Azaltır
Kan fosfat düzey	Azaltır	Azaltır
Böbrekten Ca Emilimi	Arttırır	Azaltır
Kalsitriol (D hormon)	Arttırır	Azaltır
İdrarla Ca^{++} çıkarılması	Azaltır	Arttırır
İdrarla fosfat çıkarılması	Arttırır	Arttırır

2.13.3. D vitamini (Kolekalsiferol)

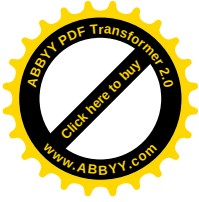
Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290–310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir (Orhan, 2006).

Vitamin D, düşük pH ve sitrat; Ca'nın ince bağırsaklardan emilimini artırır. Şekil 2'de görüldüğü gibi Vitamin D, Ca'nın jejunum'dan emilimini, CaBP (Kalsiyum Bağlayan Protein) teşkil ederek artırır (Bayşu ve Çamaş, 1995).



Şekil 2. Bağırsaklardan Ca emilimi üzerine Vitamin D'nin etkisi (Bayşu ve Çamaş, 1995)

Besinsel okzalik asit veya fitik asit gibi maddeler emilimi önler. Vitamin D böbreğin içinde bulunduğu bir endokrin sistemde, karaciğerde 25-OH-D₃'ten bir hormon [=1.25-(OH)₂ D₃] teşkil eder. Bu hormon Ca ve P'u mobilize eder. Ca ihtiyacı, PTH salgısına, bu da 1.25-(OH)₂ D₃'ü inaktive eden 24-hidroksilaz'ı inhibe ve aktive eden 1-hidroksilaz'ı uyarır. P ihtiyacı ise aksi bir tesir yapar. Plazmada Ca ve P'den



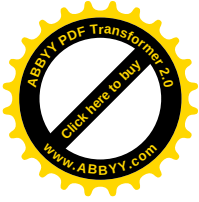
birinin artması, diğerinin azalmasına neden olur. Ca, P ve vitamin D arasındaki oranın uygun olmaması halinde gençlerde “Raşitizm”, yaşlılarda “Osteomalasi” görülür (Karagül ve ark., 2000).

D vitamini, önce karaciğerde 25 hidroksivitamin D'ye {25(OH)D}, daha sonra böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D'ye {1,25(OH)2D} dönüşür. Aktif olan molekül 1,25(OH)2D'dir. Aktif D vitamini, vücutta sentez edilmesi, bir yerde sentez edildikten sonra uzaktaki dokularda reseptörler aracılığıyla etki göstermesi ve “Feed-back” kontrolünün olması gibi özellikleri nedeniyle bir vitamin olmaktan çok bir steroid hormon gibi davranmaktadır (Orhan, 2006).

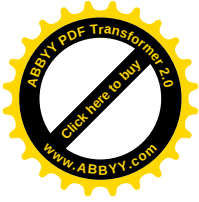
Hem 25 ve hem de 1 alfa hidroksilaz aktivitesi için Mg gereklidir. Mg, ayrıca PTH salgı ve etkisi için gerekli olan cAMP (Siklik Adenozin Mono Fosfat) oluşumunda gereken adenil siklaz aktivitesini artırmaktadır (Orhan, 2006).

25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamin durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (Vieth, 1999). 25(OH)D'nin bir kısmı ise 24 hidroksilaz aktivitesine bağlı olarak 24,25 dihidroksivitamin D'ye dönüşerek inaktive olur. Son yıllarda Asya kökenlilerdeki 25(OH)D düzeyindeki kronik düşüklüğün 24 hidroksilaz aktivitesindeki artışa bağlı olabileceği, buda bu topluluklarda rikets sıklığının daha yüksek olmasının nedeni olarak açıklanabilmektedir (Awumey ve ark., 1998).

Vitamin D zehirlenmelerinden (çocuğun aşırı güneş ışınına maruz kalınması durumunda) koruyucu bir mekanizma olarak, provitamin D3 vitamin D3'e dönüşmekten çok, biyolojik olarak inaktif olan formlara (lumisterol, takisterol) dönüştürülür (Kruse, 1995). Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır. Vitamin D yokluğunda Ca emilimi %10–15 iken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (Vieth, 1999). D vitamini böbreklerden Ca ve P geri emilimini artırmakla birlikte, böbrekler asıl olarak PTH'nın hedef dokusudur. Vitamin D'nin hem osteoblast hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Organizmada Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir (Orhan, 2006).



Organizmada 25(OH)D düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ya da bağırsaklardan Ca Emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1- hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25(OH)2D düzeyi yükselmektedir (Shills ve ark., 1999). Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca mobilize edici etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)2D ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden Ca mobilize edilerek serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır (Orhan, 2006).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney grubunun sağlanması

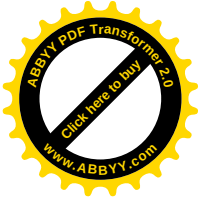
Bu çalışmanın hayvan materyalini Tendürek Dağı eteklerinde yaşayan florozis vakalarının görüldüğü ve su kaynaklarının analizinde flor düzeyi yüksek çıkan Van İli Çaldıran İlçesi Aşağı Yanıktaş, Yukarı Yanıktaş, Kılavuz ve Ağrı İli Doğubeyazıt İlçesi Aşağı Ayrancı köylerinde florlu su içen, klinik olarak kronik florozis semptomlarını gösteren 3–4 yaşlarında Morkaraman ırkı 50 koyun Deneme (Kronik Florozisli) Grubu' nu oluştururken, Kontrol (Sağlıklı) Grubu' nu ise Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Çiftliği' nde florozis belirtisi göstermeyen aynı yaşlarda ve aynı ırktan sağlıklı 25 koyun oluşturdu.

Diş florozisi belirtilerini gösteren koyunlarda palpe edilebilir kemik ekzostozları, mandibular defektler, kaburga anomalileri, metakarpal ve metatarsal defektler ile tırnak deformiteleri, topallık ve zayıflık gibi florozise ait klinik bulgulara bakıldı.

Koyunlar, mevsimsel poliöstrik hayvanlar oldukları için gebelik ve süt verme dönemlerinde çalışılan parametrelerin değişiklik göstereceği dikkate alınarak kan numuneleri Ağustos ayı içerisinde alındı.

3.1.2. Kan örnekleri

Kan, Florozisli ve Kontrol Grubu' na ait koyunların vena jugularislerinden usulüne göre alındı. Hormon ve mineral analizleri için antikoagülsiz sarı kapaklı jelli plastik vaküteynir tüpüne (serum elde etmek amacıyla) 5 ml; flor analizleri için mor kapaklı K3EDTA' lı vaküteynir tüpüne (plazma elde etmek amacıyla) 2 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri soğuk zincir muhafazasında ivedilikle ilgili laboratuara getirildi.



Soğutmalı santrifüjde $+4^{\circ}\text{C}$, 2500 devirde 10 dk santrifüj edilerek analiz metoduna bağlı olarak serumları ve plazmaları çıkarıldı ve numaralandırılıp ependorf tüplere konuldu. Analizleri yapılana kadar numuneler -20°C ' de muhafaza edildi.

3.2.Yöntem

3.2.1. Kullanılan alet ve malzemeler

İyonometre (Orion 720 A)

Flor elektrotu (Orion 96 09 00 BN)

Otoanalizör (DPC -IMMULİTE 2000)

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Agilent 1100 serisi, Germany)

HPLC kolonu (C-18, 250x4,6 mm, Supelco, USA)

HPLC için outosample vialleri (vidalı kapaklı, supelco 27078, 860076)

Millipore vakum pompası

Azot gazı tankı

Manyetik karıştırıcı (IKAMAG)

Santrifüj (Nüve)

Derin dondurucu (Ariston)

Vorteks (NM 110, Nüve)

Hassas terazi

Polietilen beher,

Balon joje,

Mezür

Otomatik pipet

Ependorf tüp

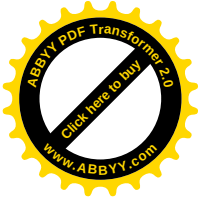
Otomatik pipet ucu

Plastik santrifüj tüp

Tüp (Sarı kapaklı jelli vakuteynır tüpü)

Tüp (Mor kapaklı K3 EDTA' lı vakuteynır tüpü)

Vakuteynır iğnesi



3.2.2. Kimyasal maddeler

TISAB II solusyonu (Total ionic strength adjustment buffer / Toplam iyonik şiddet

ayarlayıcı tampon çözelti (Orion 940909)

0,1 M sodyum florid standart solusyonu (Orion 940906)

100 ppm sodyum florid standardı (Orion 940907)

Elektrot dolum sıvısı (Orion 900061)

Ca standartı (Merck 101121123)

Mg standartı (Merck 101121128)

Kalsitonin kiti (Katalog numarası: L2KCL2) (Immolute 2000) (Siemens)

Parathormon kiti (Katalog numarası: L2KPP2) (Immolute 2000) (Siemens)

Vitamin D₃ (cholecalciferol) standardı (Fluka)

Etanol (Merck, absolut)

Metanol (HPLC Grade, Merck)

n-Hekzan (Merck)

3.2.3. Flor tayini

Prensip: Flor iyonlarının flor elektrotu yardımıyla ölçülmesi esasına dayanır. Flor tayini spesifik flor elektrodu kullanılarak literatürlerde belirtildiği şekilde yapıldı (Singer ve Ophaug, 1977; Kissa, 1987; Kristinsson ve ark. 1991; Duly ve ark., 1995; Oto, 2002; Shi ve ark., 2003; Arslan, 2008).

Flor ölçümünde çalışma standartlarının hazırlanması: 1×10^{-2} mol/l (190 ppm), 1×10^{-3} mol/l (19 ppm), 1×10^{-4} mol/l (1.9 ppm), 1×10^{-5} mol/l (0.19 ppm), 1×10^{-6} mol/l (0.019 ppm)' lik standartlar 0.1 molar sodyum florid stok standardından, 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 ve 5 ppm'lik standartlar ise 100 ppm sodyum florid stok standardından deiyonize su ile seyreltilerek hazırlandı. Hazırlanan çalışma standartları çalışma prosedüründe belirtildiği gibi her biri eşit hacimde TISAB II ile manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı ve bu standartlara karşı gelen mV değerleri iyonometrede okundu. Bulunan değerler ile kalibrasyon eğrisi çizildi.

Flor tayini: Deneme ve Kontrol Grubu her koyundan alınan plazma örneklerine eşit hacimde (1/1 oranında) TISAB II solüsyonu eklendikten sonra manyetik karıştırıcı ile 1 dk. karıştırıldı. Flor elektrotu ile mV cinsinden değerleri iyonometrede okundu. İyonometrede okunan bu değerler, daha önce kalibrasyon eğrisi çıkarılan standart değerler ile bilgisayar ortamında hesaplanarak ppm biriminde bulundu.

3.2.4 Kalsiyum analizi

Numunelerin hazırlanması ve okunması: Kalsiyum analizi için serum örnekleri 1:8 oranında distile su ile seyreltilerek, gaz kontrol ünitesi ile bilgisayardan oluşan Thermo Solaar AA&Series Spectrometresi' nde Çizelge 4' te belirtilen şartlar sağlanarak yapıldı.

Çizelge-4. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi' nde Ca analizi için ayarlanan analitik şartlar (Morton ve Roberts, 1993).

Element	Dalga Boyu (nm)	Lamba Akımı (mA)	Bandpass (nm)	Yakıt Akış Hızı (l/dk)	Yakıt türü	Hava Hızı (l/dk)
Ca	422.7	6	0.5	4-4.41	Nitrousokside Acetylene	2

Testin yapılışı: 1000 ppm' lik hazır standart Ca çözeltisi (Merck) kullanıldı. Stok çözeltiden 0.5, 1, 2, 4, 8 ppm' lik standartlar hazırlandı. Bu standartlara göre cihaz tarafından kalibrasyon eğrisi çizildi ve formüle edildi. Sonuçlar mg/l cinsinden okundu. Elde edilen değerler sulandırma katsayısı ile çarpıldı ve mg/dl' ye çevrilerek esas sonuçlar bulundu.

3.2.5. Fosfor ölçümü

Modular P 800 otoanalizöründe fotometrik yöntemle yapıldı.

Testin Prensibi:

Numune boşaltma ile üç nokta yöntemine dayanmaktadır.

- Numune ve R₁ ilavesi (boş reaktif: sülfürik asit 0.36 mol/l; deterjan)
- R₂ (fosfat reaktifi), (Amonyum molibdat: 3.5 mmol/L; sülfürik asit: 0.36 mmol/l; sodyum klorit: 150 mmol/l) ilavesi ve reaksiyonun başlaması:

İnorganik fosfat, sülfirik asidin mevcudiyetinde amonyum molibdat ile $(\text{NH}_4)_3(\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12})$ formülüne sahip bir amonyum fosfomolibdat kompleksi oluşturur.

3.2.6. Magnezyum tayini

Numunelerin hazırlanması ve okunması: Magnezyum analizi için serum örnekleri 1:8 oranında distile su ile seyreltilerek, gaz kontrol ünitesi ile bilgisayardan oluşan Thermo Solaar AA&Series Spectrometresi' nde Çizelge 5' te belirtilen şartlar sağlanarak yapıldı.

Çizelge-5. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi' nde Mg tayini için ayarlanan analitik şartlar (Morton ve Roberts, 1993).

Element	Dalga Boyu (nm)	Lamba Akımı (mA)	Bandpass (nm)	Yakıt Akış Hızı (l/dk)	Yakıt türü	Hava Hızı (l/dk)
Mg	285.2	4	0.5	1.6	Hava-C ₂ H ₂	4.5

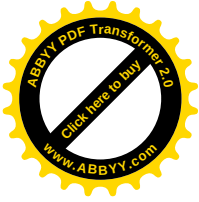
Testin yapılışı: 1000 ppm' lik hazır standart Mg çözeltisi (Merck) kullanıldı. Stok çözeltiden 0.5, 1, 2, 4, 8 ppm' lik standartlar hazırlandı. Bu standartlara göre cihaz tarafından kalibrasyon eğrisi çizildi ve formüle edildi. Sonuçlar mg/l cinsinden okundu. Elde edilen değerler sulandırma katsayısı ile çarpıldı ve mg/dl' ye çevrilerek esas sonuçlar bulundu.

3.2.7. Kalsitonin analizi

Kalsitonin analizi, Immulite 2000 analizöründe (Siemens), Immulite 2000 kiti kullanılarak (Katalog Numarası: L2KCL2) “enzim işaretli immünometrik kemilüminesans” yöntemi ile belirlendi.

3.2.8 Parathormon ölçümü

İntact Parathormon (İPTH) ölçümü, Immulite 2000 analizöründe (Siemens), Immulite 2000 kiti kullanılarak (Katalog Numarası: L2KPP2) “enzim işaretli immünometrik kemilüminesans” yöntemi ile belirlendi.



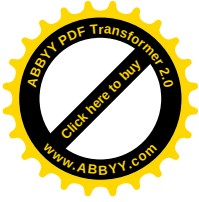
CT ve İPTH ölçümleri: İmmulite 2000 analizörü reagent ve bit (bilye) olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Ölçümü yapılacak olan hormonun antijenlerini içeren boncuklar gode denilen plastik küvetlere konuldu, boncukların üzerine çalışılacak olan serum, CT için 50 µl, İPTH için 75 µl koyuldu (antijen antikor kompleksinin bağlantısı reagent tarafından sağlanır). Bu antijen antikor kompleksi 1 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra bağların güçlenmesini sağlayan substrat antijen antikor kompleksine eklendi. Sonra bu kompleks santrifüj edilerek patolojik bağların ortamdan uzaklaştırılması sağlandı. Lenometrede 3 noktada hesaplama yapıldı ve sonuçlar elde edildi.

3.2.9. Vitamin D3 tayini

Ekstraksiyon ve HPLC analizleri: Serum numunelerindeki Vitamin D3 (cholecalciferol) düzeyleri Miller ve Yang (1985) ile Reynolds ve Judd (1984)' un belirttiği ekstraksiyon metotları adapte edilerek belirlendi.

Bu amaçla her bir numune için 200 µl serum plastik tüplere alındı. Üzerlerine proteinleri çöktürmek amacıyla 200 µl etanol ilave edildi ve 1 dakika süre ile vortekste karıştırıldı. Daha sonra 800 µl hekzan eklenerek homojenize edildi ve tekrar 1 dakika vorteksle karıştırıldı. Homojenat 2000 RPM' de 10 dakika süre ile santrifüj edildi ve oluşan lipofilik faz alındı. Hekzan uygulama işlemi iki kere yapıldı ve toplanan fazlar azot gazı akışı altında kurutuldu. Kalıntı 250 µl metanolde çözdürüldü ve HPLC kolonuna enjekte edildi.

Vitamin D3 düzeylerinin HPLC ile ayırımında C18 kolonu, (25 cm x 4.6 mm) metanol-su (98:2) mobil fazı ile 1.5 ml/dak. akış hızında kullanıldı. Tanılar deidore dedektörü ile 265 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. (Reynolds ve Judd, 1984). Değişik konsantrasyonlarda hazırlanmış olan stok vitamin D3 çözeltilerinin pik alanları ölçülerek çalışma grafiği çizildi. Numunelerdeki vitamin D3 miktarları çalışma grafiğinin doğru denklemi yardımıyla belirlendi.



3.2.10. İstatistiksel analizler

Üzerinde çalışılan her bir parametre bakımından bağımsız iki grup (Kontrol ve Florozisli) ortalamaları arasındaki farkın önemliliğini test etmek için t testi (independent) kullanıldı. İstatistik analizlerin yapılmasında SAS istatistik programından yararlanıldı (SAS, 1998).

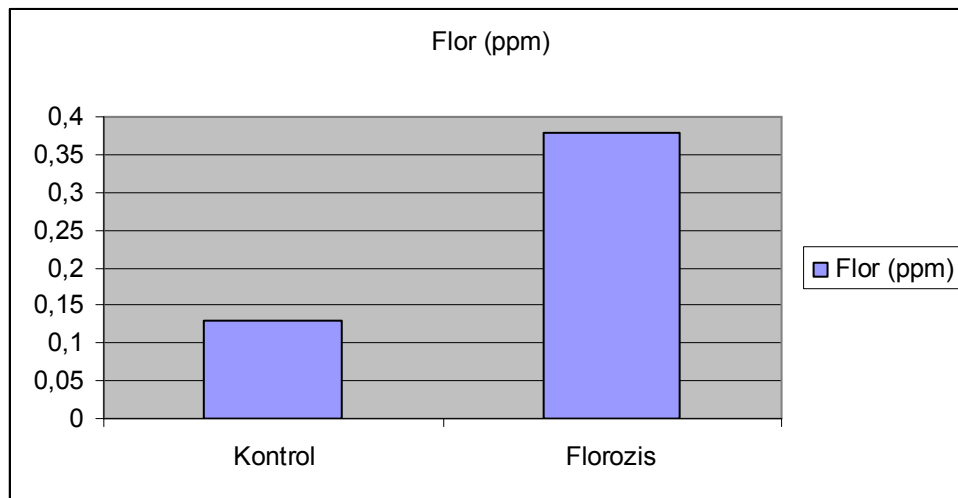
4. BULGULAR

Bu çalışmada kronik florozisin koyunlarda, flor (F), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), kalsitonin (CT), parathormon (İPTH) ve vitamin D (vit D3) üzerine etkisine bakıldı. İskelet sisteminin kemik mineral yoğunluğu üzerine etki eden bu mineral maddeler ve hormonların kronik floroziste etkileşimleri araştırıldı. Çalışmadan elde edilen değerler ve istatistiksel sonuçlar Çizelge 6 ile Şekil 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9’ da verildi.

Çizelge 6. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar’ da bazı mineral maddelerin ve hormonların düzeyleri

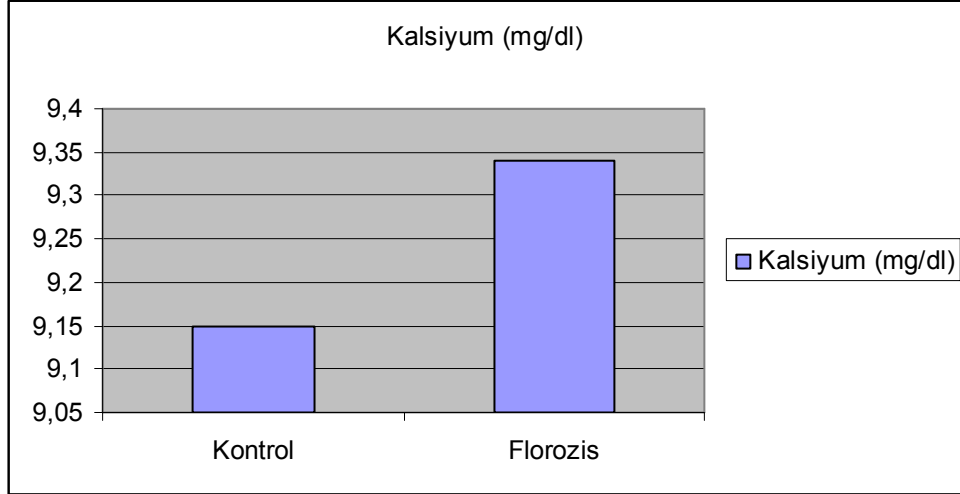
Parametreler	N	Sağlıklı (Kontrol) X ± SE	n	Kronik Florozisli X ± SE	P
Flor (ppm)	25	0.13± 0.02	50	0.38±0.04	<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	25	9.15±0.17	50	9.34±0.37	ÖS
Fosfor (mg/dl)	25	6.23±0.32	50	2.28±0.21	<0.001
Magnezyum (mg/dl)	25	2.44±0.18	50	2.51±0.34	ÖS
Kalsitonin (pg/ml)	25	165.13±12.53	50	192.28±15.35	<0.01
İntact Parathormon (pg/ml)	25	7.41±0.21	50	16.20±1.39	<0.001
Vitamin D3 (µg/ml)	25	0.033±0.005	50	0.023±0.004	<0.001

ÖS: Önemsiz



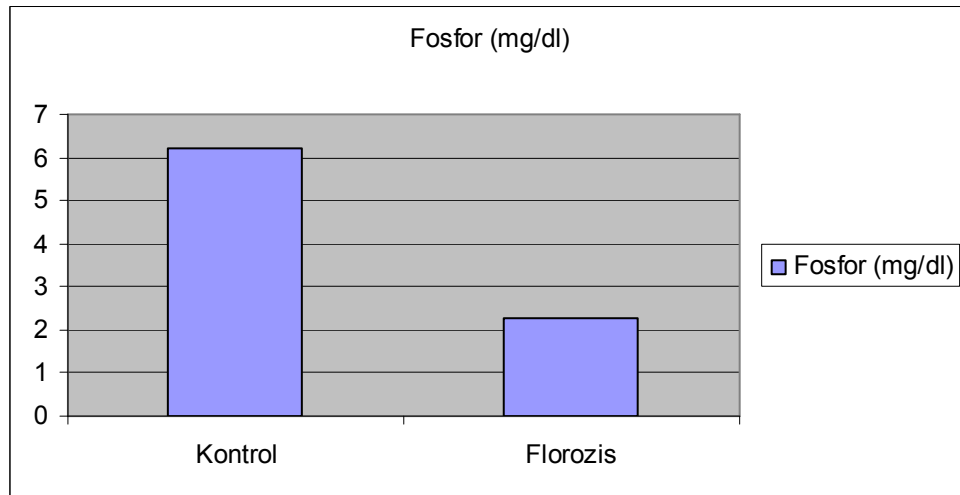
Şekil 3. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar’ da plazma F değerleri (ppm).

Şekil 3'te görüldüğü gibi Kontrol Grubu'nda plazma flor düzeyi, 0.13 ± 0.02 ppm olarak bulunurken, Kronik Florozisli Grup'ta 0.38 ± 0.04 ppm olarak saptandı ($p < 0.001$).



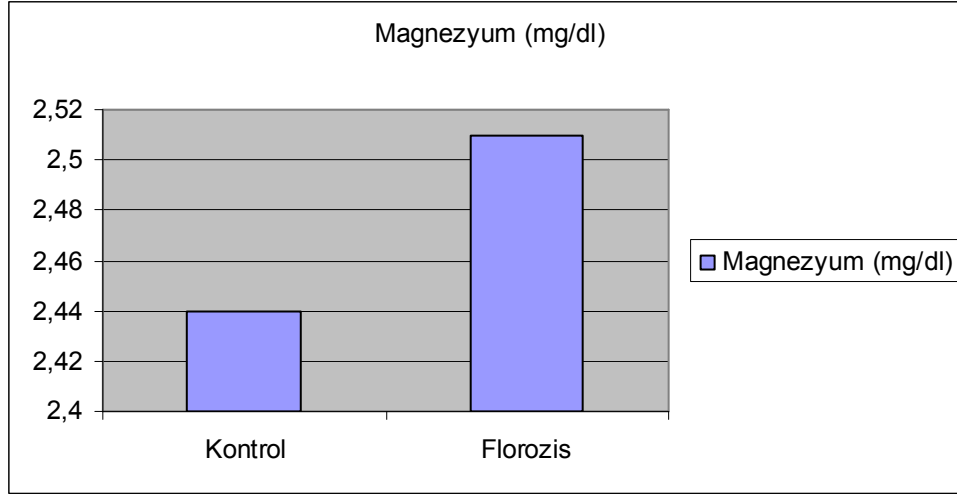
Şekil 4. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum Ca değerleri (mg/dl).

Serum Ca düzeyi Kontrol Grubu'nda, 9.15 ± 0.17 mg/dl olarak bulunurken Kronik Florozisli Grup'ta 9.34 ± 0.37 mg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında fark istatistiksel açıdan önem arz etmemektedir (Şekil 4).



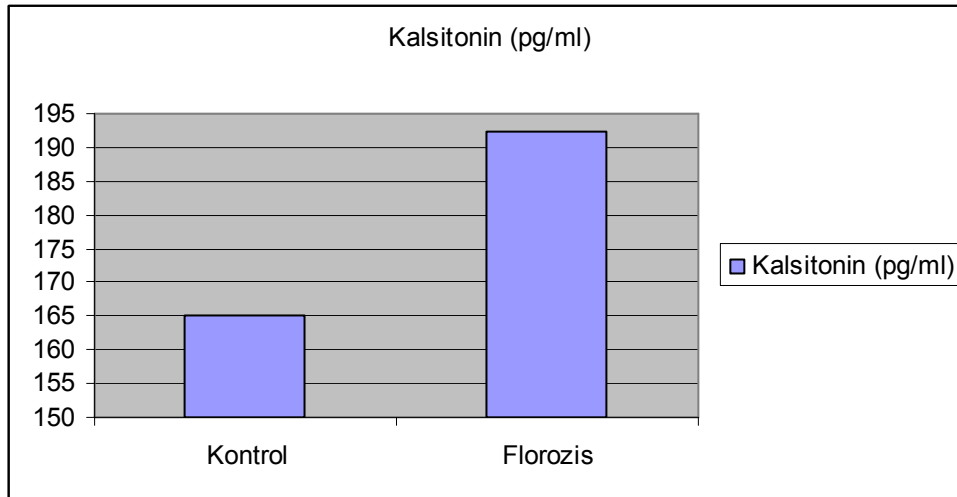
Şekil 5. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum P değerleri (mg/dl).

Serum P düzeyi Kontrol Grubu'nda, 6.23 ± 0.32 mg/dl iken, Kronik Florozisli Grup' ta 2.28 ± 0.21 mg/dl olarak bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 5).



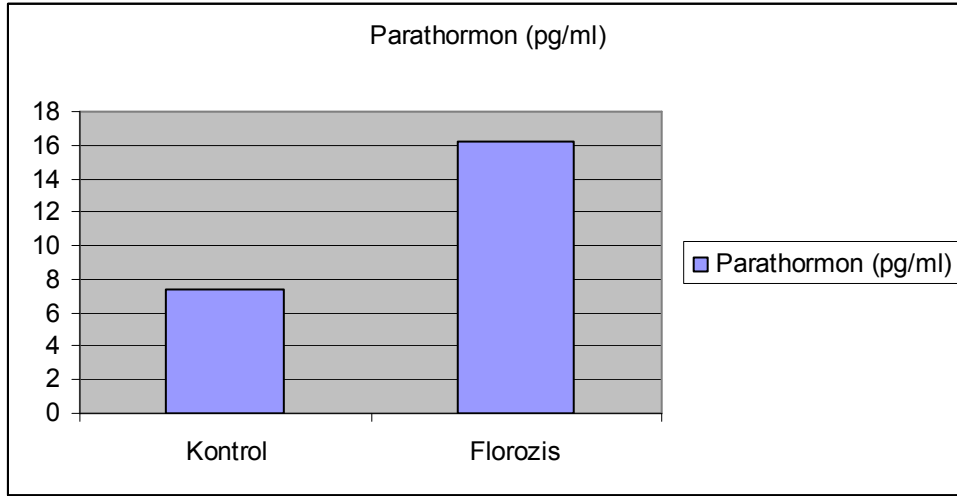
Şekil 6. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum Mg değerleri (mg/dl).

Serum Mg düzeyi, Kontrol Grubu' nda 2.44 ± 0.18 mg/dl olarak bulunurken, Kronik Florozisli Grup' ta 2.51 ± 0.34 mg/dl olarak saptandı (ÖS) (Şekil 6).



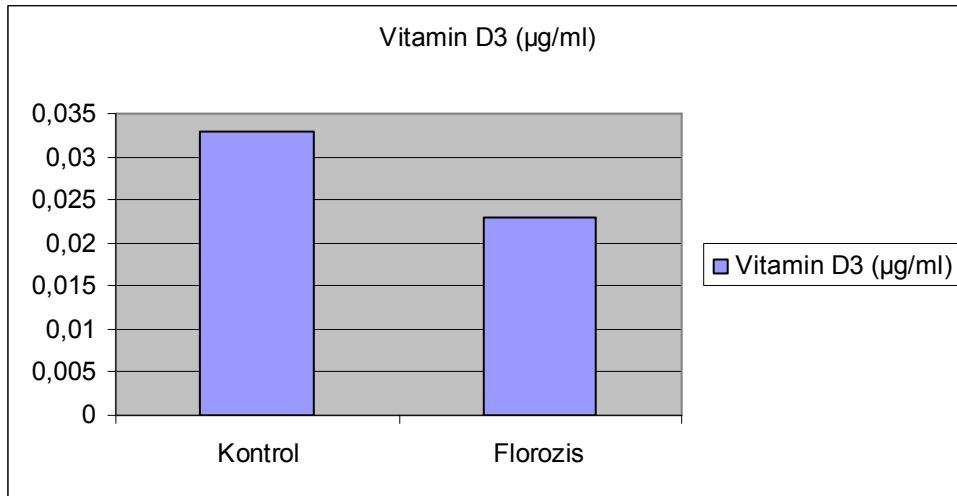
Şekil 7. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar' da serum CT değerleri (pg/ml).

Serum CT düzeyi, Kontrol Grubu'nda 165.13 ± 12.53 pg/ml olarak bulunurken Kronik Florozisli Grup' ta saptanan değer (192.28 ± 15.35 pg/ml), istatistiksel bakımdan $p < 0.01$ düzeyinde önemli bulundu (Şekil 7).



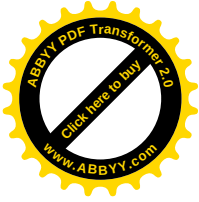
Şekil 8. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar’ da serum İPTH değerleri (pg/ml).

Serum İPTH düzeyi, Kontrol Grubu’ nda 7.41 ± 0.21 pg/ml olarak bulunurken, Kronik Florozisli Grup’ ta 16.20 ± 1.39 pg/ml olarak saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 8).



Şekil 9. Sağlıklı ve Kronik Florozisli Koyunlar’da serum Vitamin D3 değerleri (µg/ml).

Kontrol Grubu’ nda serum Vitamin D3 düzeyi, 0.033 ± 0.005 µg/ml olarak bulunurken Kronik Florozisli Grup’ ta 0.023 ± 0.004 µg/ml olarak ve istatistiksel bakımdan $p < 0.001$ önemlilikte düşük bulundu (Şekil 9).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

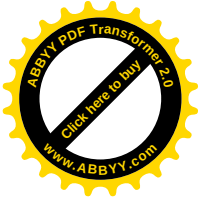
Endemik florozis Dünya’da ve Türkiye’de canlılar için bir sağlık sorunu oluşturmalarının yanında hayvanlarda verim kayıplarına sebep olması nedeniyle de önem taşımaktadır. Doğal yollarla oluşan kronik florozis Türkiye’de ya volkanik arazilerde ya da florid rezervlerinin yakınında bulunan bölgedeki su ve bitkilerin flor içerikleri ile toprak yapısı neticesinde oluşmaktadır (Fidancı ve ark.,1998). Bazı araştırmacılar (Doğan, 2002; Yaşar, 2003; Cinar ve Selcuk, 2005), florozisin antioksidan enzim ve vitaminler ile bazı hormon seviyelerinin üzerine etkilerini incelemişlerdir.

Bu çalışmada doğal yolla şekillenen Kronik Florozisli Koyunlar’ da serum Ca, P, Mg ile CT, İPTH ve Vitamin D₃ seviyelerinin belirlenmesi ve birbirleri ile etkileşimlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışma ile doğal yolla oluşan Kronik Florozisli Koyunlar’ ın kemik gelişimi üzerine etkili hormonlar bu bölgede (Van-Ağrı) ilk defa çalışılmış olup, kemik gelişimi üzerine etkili mineraller ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu yönü ile bu çalışma yapılan benzer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Bu çalışmada, kan numuneleri alınan koyunların 3-4 yaşlarında olmasına ve uzun süredir bu bölgede bulunmasına dikkat edildi. Ağız muayenelerinde dental florozis şekillendiği ve klinik muayenede sistemik florozisin belirtileri olan topallık ve kemik ekzositozları görüldü.

Florozisin tanısında, idrar, plazma, içme suları ve kemik külünde flor seviyelerinin ölçümü güvenli bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Şendil ve Bayşu, 1973). Türkiye’de doğal florozis çeşitli bölgelerde yoğun bir şekilde görülmektedir.

Daha önce yapılan incelemeler neticesinde sularda flor seviyesi, Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi ve bazı köylerinde 10.26–12.54 ppm, Van-Muradiye ilçesi ve köylerinde ise 5.70–15.20 ppm olarak tespit edilmiştir (Şendil ve Bayşu, 1973). Van’ın Çaldıran ilçesinden alınan su numunelerinde flor oranını Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında sırasıyla 1.78, 1.59, 2.03 ve 2.38 ppm olarak, Muradiye ilçesinde ise 0.29 ppm, 0.34 ppm, 0.55 ppm ve 0.55 ppm olarak bildirilmiştir. (Oto, 2002).



İdrarda flor tespiti amacıyla değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı hayvanların idrar flor düzeyleri 0.59-1.45 ppm arasında değişiklik göstermektedir. Muğla-Yatağan bölgesinde, sağlıklı koyun idrar flor seviyesi 1.45 ppm, endüstriyel florozisin etkisine yakalanan koyunlarda ise bu değer 5.33 ppm olarak bildirilmiştir (Fidancı ve Sel, 2001). İç Anadolu bölgesinde, Fidancı ve ark., (1998)' nin yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubu koyunlarının idrar flor düzeyini 1 ppm, Kızılcaören'de, florid rezervlerinin bulunduğu bölgedeki koyunlardan alınan idrar örneklerinin 12.5 ppm flor içerdiğini tespit etmişlerdir. Elazığ ve çevresinde sağlıklı koyun idrar flor düzeyi 0.59 ppm olarak ölçülmüştür (Keçeci ve Özdemir, 2002).

Doğu Anadolu bölgesinde Kars ve çevresinde Tuj ırkı koyunların normal idrar flor seviyeleri 0.9 ppm olarak bildirilmiştir (Başaran, 2003). Van-Muradiye ilçesinde ve Ağrı ilinde yapılan bir çalışmada (Ergün ve ark., 1987), normal koyun idrar flor düzeyini 1.4 ppm, florozisli koyunların idrar seviyelerini 8.13 ppm, insan idrarlarında 4.3 ppm flor ve koyun kemik külünde 3374-5149 ppm flor tespit etmişlerdir. Yaşar'ın (2003) yaptığı çalışmada kontrol grubundaki koyunların idrar flor düzeyleri 1.65 ppm, florozisli koyunların idrar flor düzeyleri 23.84 ppm olarak saptanmıştır.

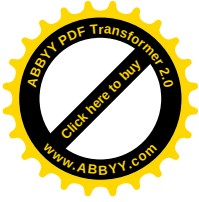
Plazma flor seviyelerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, koyun ve keçilerde normal plazma florid düzeyinin 0.10 mg/l olduğu, florid toksikasyonunda bunun 1.3 mg/l'ye kadar yükselebileceği bildirilmiştir (Bennis ve ark., 1993). Polonya'da yapılan bir çalışmada sağlıklı Polonya Merinoslarında serum florid konsantrasyonunun 6.24 ± 0.10 $\mu\text{mol/l}$ (0.11 ppm), sağlıklı Siyah Başlı Mutton koyunlarında ise 5.50 ± 0.13 $\mu\text{mol/l}$ (0.10 ppm) olduğu, flor bileşikleriyle kirli endüstriyel bölgelerde Polonya Merinos koyunlarında 7.98 ± 0.82 $\mu\text{mol/l}$ (0.15 ppm), Siyah Başlı Mutton koyunlarında ise 7.03 ± 0.58 $\mu\text{mol/l}$ (0.13 ppm) olarak bulunduğu bildirilmiştir (Suska ve Janiak, 2006). Patra ve ark. (2000) kontrol grubu sığırlarda serum florid konsantrasyonunu 0.046 ± 0.001 ppm olarak bulmuşlardır.

Oto (2002) endemik florozisin görüldüğü Çaldıran ve Muradiye ilçelerinde koyunlarda plazma flor düzeyini 0.44-0.93 ppm arasında tespit etmiştir. Van'ın Çaldıran ilçesinden alınan kan plazmasında flor düzeylerini Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında sırasıyla 0.55 ppm, 0.48 ppm, 0.53 ppm ve 0.93 ppm, Van ili Muradiye

ilçesinde 0.52 ppm, 0.44 ppm, 0.51 ppm ve 0.75 ppm olarak bulmuştur. Arslan (2008) Ağrı ili ilçeleri ve köylerinde yaptığı çalışmada florozisli keçilerin ortalama florid konsantrasyonunu 0.24 ± 0.01 ppm olarak, kontrol grubu keçilerde ise plazma flor miktarını 0.11 ± 0.004 ppm olarak saptamıştır. Florozisli ve kontrol grubu keçilerin plazma flor değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiki açıdan çok önemli farklılığın olduğu belirlenmiştir. Köy gruplarına göre keçilerde plazma flor düzeyleri Ayrancı köyünde 0.18 ± 0.02 ppm, Alıntepe köyünde 0.34 ± 0.04 ppm, Gölyüzü köyünde 0.19 ± 0.003 ppm, Yılanlı köyünde 0.48 ± 0.05 ppm ve Çiftlik köyünde 0.19 ± 0.06 ppm olarak tespit edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada ise Kontrol Grubu Koyunlar' ın plazma flor düzeyleri 0.13 ± 0.02 ppm iken, Kronik Florozisli Koyunlar' ın plazma flor düzeyleri 0.38 ± 0.04 ppm olarak saptandı. Bu değer bu bölgede yapılan çalışmalarda (Oto, 2002; Arslan, 2008) bildirilen kronik florozisli koyunların plazma flor örnekleri için bildirilen düzeylere yakındır.

Kronik flor zehirlenmelerinde kemik ve dişlerde bozukluklar şekillendiği bilinmektedir (Blood ve ark., 1983; Kaya ve ark., 1995; Tamer ve ark., 2007). Lezyonların önce dişlerde ortaya çıktığı, dişler üzerinde sarı yeşilimsiden siyaha kadar değişen renkte lekeler şeklinde yatay veya vertikal çizgiler halinde pigment birikimleri olduğu, zehirlenmenin derecesine göre beneklenmelerin dişin her iki yanında olduğu bildirilmiştir. Benekli kesimlerde dişlerin çok kolay aşındığı, dişlerin zamanından önce döküldüğü, çiğneme güclüğü nedeniyle hayvanların yemden yeteri kadar yararlanamadığı ve zayıf kaldığı saptanmıştır. Kemiklerdeki bozukluklar nedeniyle hayvanlarda ağrı, tutuk yürüyüş ve topallığın görüldüğü, ilerlemiş olgularda kemiklerin deforme olduğu, kalınlaştığı, üzerinde ekzostozların meydana geldiği, kemiklerin çabuk kırılabildiği rapor edilmiştir (Aytuğ ve ark., 1990; Dwivedi ve ark., 1997; Schultz ve ark., 1998). Dwivedi ve ark. (1997), Hindistan'ın Unnao bölgesinde flordan etkilenmiş mandalarda yaptıkları bir çalışmada florotik mandaların tümünde diş lezyonlarının şekillendiğini, hayvanların %28.17'sinde topallık, %8.45'inde kemik ekzostozları ve %76'sında zayıflamanın görüldüğünü tespit etmişlerdir.



Kronik floroziste diş lezyonları ve periostal hiperostosis doğrudan flor etkisi ile meydana gelirken, iştahsızlık ise dişlerdeki bozukluktan dolayı, dolaylı olarak meydana gelmektedir (Blood ve Henderson, 1980).

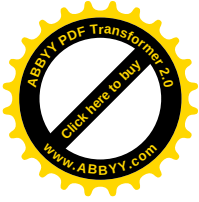
Deneyssel olarak yapılan bir çalışma da (Milheud ve ark., 1987), 1 yaşındaki koyunlara günlük 3.5 mg/kg NaF içme sularına katıldığında 4. ay sonunda dental florozis şekillendiği görülürken, başka bir çalışmada ise (Başaran, 2003) günlük 4 mg/kg dozunda NaF verilerek 38. hafta sonunda dental florozis şekillendiği bildirilmiştir.

Uslu (1984), kronik florozin iskelet sisteminde osteosklerozis, ekzositoz, membran ve ligamentlerde kalsifikasyon meydana getirdiğini ve çalışmasında florozin diş ve kemik gelişmesinde doğrudan bir gerilemeye sebep olmadığını, ancak gerilemenin, floroze bağlı bir beslenme yetersizliğine sebep olabileceğinin anlaşıldığını belirtmiştir.

Mansfield (1999), yapmış olduğu çalışmada idrar flor konsantrasyonu 4 ppm seviyesine çıktığında sistemik florozin şekillendiğini belirtmiştir.

Kırvar (1991) çalışmasında, normal koyunlarda serum Ca değerlerini % 9.2 mg serum fosfor değerini ise % 6.68 mg olarak, Van ili, ilçe ve köylerinde florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum Ca değerlerini ise % 10.2 mg, serum fosfor değerini % 4.8 mg olarak saptamıştır. Serum P düzeylerini florozisli koyunlarda, normal koyunlara göre daha düşük olarak bulmuştur.

Yapılan benzer bir çalışmada florozisli koyunlarda serum Ca değerleri 16.47 mg/dl iken, normal koyunlarda 16.23 mg/dl, serum fosfor değerleri 15.44 mg/dl, florozisli koyunların serum fosfor değerleri ise 1.44 mg/dl olarak saptamıştır (Yaşar (2003). Serum Ca değerleri için iki grup arasında istatistiksel önem saptanamazken ($p \geq 0.05$), serum fosfor değerleri açısından iki grup arasındaki istatistiksel farkın önemli olduğunu belirtmiştir ($p < 0.001$).



Çeliker (2003) tarafından deneysel florozis oluşturulmuş Tuj ırkı koyunlarda yapılan çalışmada kontrol grubu serum Ca değerini 9.36 mg/dl, florozisli koyunlarda ise 10.04 mg/dl olarak bulmuştur ($p<0,01$). Kontrol grubu koyunlarda serum Mg değerini 1.80 mg/dl, florozisli koyunlarda ise 1.92 mg/dl olarak saptamıştır ($p<0,05$).

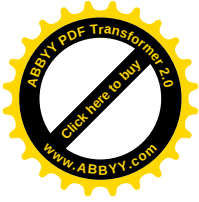
Florozisli koyunlarda yapılan bir çalışmada (Maraşlı ve ark., 1995), serum Mg düzeyleri kontrol grubunda 1.78 mg/dl, florozisli grupta 1.91 mg/dl bulunurken iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Yapılan benzer bir çalışmada da (Mittal ve ark. 1987) serum Mg değerleri için benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ise kontrol grubundaki koyunlarda serum Ca, P ve Mg değerleri sırasıyla, 9.15 ± 0.17 , 6.23 ± 0.32 , 2.44 ± 0.18 mg/dl iken Kronik Florozisli Koyunlar' daki serum Ca, P ve Mg değerleri sırasıyla 9.34 ± 0.37 , 2.28 ± 0.21 , 2.51 ± 0.34 mg/dl olarak tespit edildi. Kronik Florozisli Koyunlar' daki serum P düzeyi Sağlıklı Koyunlar' a göre daha düşük bulunmuştur. İki grup arasındaki P değerleri ($p<0.001$) arasında istatistiksel önem bulunurken, Ca ve Mg değerleri arasındaki farkta önem saptanmamıştır.

Serum P düzeylerinin normal koyunlara göre florozisli koyunlarda düşük bulunması, parathormonun fazla salgılanması ile ilgili olabilir. Bu durumda idrarla P atılımı artar.

Bilindiği gibi floroziste, kanda flor konsantrasyonu artmakta ve kemikte floroapatit şeklinde birikmektedir. Böylece florozisli koyunlarda başlangıçta Ca düzeylerinin daha düşük olması, parathormonun salınımını stümile eder ki buda bağırsaklardan daha fazla Ca emilmesini ve kemiklerden immobilizasyonunu sağlar. Bu durumda serum Ca düzeylerini yükseltebilir.

Paratiroid bezinden salgılanan parathormon (PTH) böbreklerden fosfor emilimini azaltır, dolayısıyla idrarda fosfor atılımı artar. Serum fosfor seviyeleri ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyum seviyeleri yükselir. Kalsiyum için böbrek eşiği aşıldıkça idrarla kalsiyum atılabilir. PTH'nın az salınması bunun tersi etki yaratır. Kalsitonin, kalsiyum için PTH tersine işlev yapar ancak fosfor



için PTH ile aynı yönde çalışır ve böbrekten fosfor geri emilimini azaltarak serum fosfor seviyelerini düşürür (Marshall, 1988).

Florozise maruz kalan canlıların parafoliküler hücreleri veya CT sekresyonları üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sundström (1971) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, kısa zamanlı flor tedavisi ile serum kalsitonin seviyesinde herhangi bir değişiklik bulamazken, uzun süreli uygulanan NaF tedavisinin hiperparatiroidizm ile sonuçlanan etkisinin, kemik dokuları üzerine floridin sekonder bir etki göstererek kalsitonine bağlandığını belirtmiştir. Rantanen ve ark. (1972)'nin yaptığı çalışmada, floride maruz kalan dişi domuzlarda, kemiğin kortikal kısmının yenilenmesinde bir gecikme olduğu ve bu etkinin gerçekleşebilmesi için de sağlıklı tiroid bezlerinin olması gerektiği vurgulanmıştır.

Persson ve Luthman (1974), sığır PTH' sını koyunlara intravenöz yolla enjekte ettikten hemen sonra önemli hipokalsemi görmüşler, enjeksiyondan 15-20 dk. sonrasında ise hiperkalsemik yanıt şekillendiğini saptamışlardır.

Hipokalsemi oluşturan tüm faktörlerin, serum PTH seviyesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Gow ve ark., 1991). Bununla birlikte, bir başka araştırmada ise koyunlarda oluşturulan stresin 10 dk. içerisinde serum PTH seviyesini düşürdüğünü tespit etmişlerdir (Balabanova ve ark., 1986).

Gupta ve ark. (2001)'nin yaptığı bir çalışmada yüksek florid içeren içme suları 200 çocuğa verilmiş ve serum Ca seviyeleri fizyolojik sınırlar içinde seyrederken, serum PTH seviyesinde artış görülmüştür.

Wheeler ve ark. (1988), florozis endemik görüldüğü bir bölgede yaptıkları çalışma sonucunda, koyunların serum PTH seviyesinde bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, Teotia ve ark. (1978), yüksek flor alanlarında yaşayan ve iskelet florozisi gösteren 7 hastada ve düşük flor bölgesine giden, çeşitli parametrelerde değişiklik gösteren 2 hastadan birinde serum CT

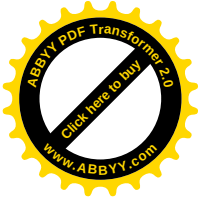
seviyesinde yükselme bulmuşlardır. Günlük flor alınımları 9 mg/gün olan hastaların tümünde CT yüksek bulunmuş, bireylerin 4' ünde yüksek PTH ve 2' sinin radyografisinde sekonder hiperparatiroidizm görülmüştür. Bu çalışmada florozisli hastalarda plazma Ca konsantrasyonları normal sınırlar içinde, fakat idrar Ca konsantrasyonları kontrol gruplarında daha düşük bulunmuş olup, diyet Ca alımı yeterli olarak hesaplanmıştır. Vitamin D eksikliği bulunamamıştır. Bu çalışmadaki CT artışı düzenli bulunurken, İPTH artışı düzensiz olarak bildirilmiştir, bunun nedeni olarak bireysel farklılıklar olabileceği düşünülmüştür. İskelet florozisi üzerine yapılan başka bir çalışmada Krishnamachari (1986), hastaların bir kısmında yüksek CT bulmuştur.

Tokar ve ark. (1989)' nın yaptıkları çalışmada, flor üretimi üzerine çalışan işçilerin kanında CT konsantrasyonlarının yüksek olduğunu rapor etmiş ve tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinin uyarıldığını göstermişlerdir. 2002' de Huang ve ark.nın yaptıkları çalışmada 50 erkek florid işçisinde serum PTH ve CT konsantrasyonlarının önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Sharifian ve ark., 2008), aliminyum kabı üretiminde çalışan işçilerde serum PTH ve Ca ile idrar F seviyelerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda işçilerin serum Ca seviyesi normal sınırlar içinde, PTH düzeyleri normal seviyelerin çok üzerinde, idrar F seviyeleri 2.258 ± 1.426 mgF/g ölçülmüştür. İşçilerin çalışma sürelerine bağlı olarak serum PTH miktarlarında pozitif bir ilişki görülmüş ve uzun süre flora maruz kalanlarda yüksek PTH olduğu belirtilmiştir.

Junxiang ve ark. (2009), flora maruz kalan 60 işçiyi serum flor seviyelerine göre yüksek florlu grup, (idrara $F > 4.0$ mg/L; serum $F > 0.20$ mg/L) ve düşük florlu grup (2.0 mg/L $<$ idrara $F \leq 4.0$ mg/L; 0.10 mg/L $<$ serum $F \leq 0.20$ mg/L) olmak üzere 2 gruba ayırmışlar, flora maruz kalmayan 30 kişilik grubu kontrol grubu olarak seçmişlerdir. Florlu her iki gruptaki serum kalsitonin seviyesini kontrol grubuna göre ($p < 0.05$) oranında yüksek bulmuşlardır.

Ratlarda enjeksiyon uygulaması ile verilen NaF'nin hiperparatiroidizme neden olduğu görülmüştür (Yates ve ark., 1964). Hiperparatiroidizmin direkt ya da kalsitonini bağlayarak, floridin kemik dokuları üzerine sekonder etki ettiği düşünülmüştür (Rich ve



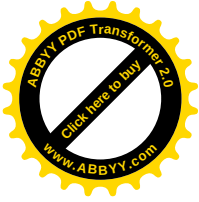
Feist, 1970). Levy ve ark. (1970), 5 ay boyunca 50 mg/l dozunda floridi maymunların içme sularına katmışlar, kemik alveollerinin PTH ya karşı artan bir direnç oluşturduğunu ispatlamışlardır.

Henüz bir haftalık kuzuların içme sularına 90 mg/L dozunda verilen florid ile kan PTH seviyelerinde artış görülürken (Faccini ve Care, 1965), 1 aylık olduklarında ise paratiroid bezlerinde, dikkate değer yapısal değişikliklerde bir büyümenin olduğu tespit edilmiştir. Paratiroid bezindeki bu hiperaktivite, daha stabil mineral sistemin örneğin florapatitin, rezorbsiyonun normal sürecine direnç şeklinde açıklanmış ve bunun sonucunda normal serum kalsiyum konsantrasyonlarını korumak için PTH seviyesinde bir artışı gerektirdiği savunulmuştur (Faccini, 1969).

Chavassieux ve ark. (1991), koyunları kalsiyum ilavesi olmadan 1–5 mg/kg/gün dozunda NaF ile 45 gün boyunca beslemişler. Çalışmalarının sonunda, serum kalsiyum ve fosfor seviyesinde önemli bir azalma ve serum PTH seviyesinde bir artış rapor etmişlerdir. Her iki gruptaki serum PTH ortalaması 45 gün sonunda, deneye başlamadan önceki değerden en az iki kat yüksek bulunmuştur.

Faccini (1969) ile Chavassieux ve ark. (1991)' nın çalışmaları floride bir hipokalsemik yanıtı göstermiş, hipokalsemiye yanıtıda PTH sekresyonundaki artış ile takip etmiştir.

Hayvanlar üzerine yapılan uzun zamanlı iki çalışmada (Andersen ve ark., 1986; Turner ve ark., 1997), yüksek konsantrasyonlu kalsiyum ve vitamin D alınımlı, floride maruz kalanlarda kalsiyum homeotazisi veya paratiroid fonksiyonları üzerine floridin olumsuz etkisini ortadan kaldırmıştır. Fakat diğer bir çalışmada düşük kalsiyum durumunda değişik bir paratiroid yanıt bulunmuştur. Li ve Ren (1997), içme sularına 2 ay boyunca 100 mg/L florid eklenen ve düşük kalsiyum diyeti ile beslenen ratlarda osteomalasi, osteoporos, kemik yıkımlanmasında hızlanma, artan serum alkalin fosfataz, artan osteokalsin, ve artan PTH sergilenmiştir. Yeterli kalsiyum diyeti ile flor tedavili hayvanlar 2 ay sonra sadece osteoblastik aktivitede az bir artış fakat 1 yıl sonra serum alkalin fosfataz aktivitesinde yükselme ve kemik trabeküllerin genişlemesinde bir artış görülmüştür.

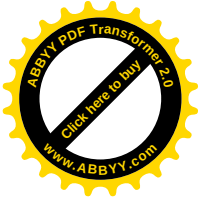


Bir çalışmada (Rosenquist ve ark., 1983), 5-51 haftalık erkek Wistar ratların içme sularına 50 mg/l dozunda flor katılmış, hayvanların yarısına 16 hafta boyunca kalsiyum eksik diyet verilmiştir. Kontrol grubu hayvanların içme sularına 0,5 mg/L nin altında flor katılmıştır, 35. haftada flor tedavili ratlarda ortalama serum immunreaktive PTH’ da önemli olmayan azalma görülmüş. 51. haftada flor katılmayan kalsiyum eksik diyetli ratlarda, flor tedavili ratlara göre yüksek PTH görülmüş. Bütün gruplar normal serum kalsiyum konsantrasyonunda bulunmuş, çalışmanın sonunda, fazla olmayan dozlarda kullanılan florun paratiroid aktivitesini artırmadığını ve çok büyük değişimlerin oluşmasını önlediği şeklinde açıklanmıştır.

Tuj ırkı koyunlarda deneysel yolla kronik florozis oluşturularak yapılan bir çalışmada (Başaran, 2003) flor vermeye başlanmadan önceki serum PTH değeri ortalama 6.77 pg/ml, serum CT değeri ortalaması, 0.011 pg/ml iken, kronik florozis şekillendikten sonraki serum PTH seviyesi 2.49 pg/ml’ye düşmüş, serum CT değeri 0.027 pg/ml’ye yükselmiştir. Floroziste PTH aktivitesinde görülen bu azalma ve CT aktivitesindeki artma, serum kalsiyumundaki artıştan dolayı kaynaklanmıştır. Bu durumun hiperkalsemi ile sonuçlanacağından özellikle doğum sonrası dönemde yüksek süt verimine bağlı olarak gözlenen kalsiyum eksikliği ve bu eksikliğe bağlı olarak gelişebilecek sorunlar (süt humması, gebelik toksemisi gibi) ile Ca homeostazisi bakımından önemlidir şeklinde açıklanmıştır.

Bununla birlikte PTH ve CT seviyelerinin yaşa bağlı olarak da azalıp arttığı ifade edilmiştir. İnsan ve ratlarda yapılan bir çalışmada (Chen ve ark., 1988) insanda yaşa bağlı olarak CT seviyesinde düşme gözlenmesinin nedeni C hücrelerinin salgılama kapasitesindeki azalmaya bağlanmıştır.

Hayvan vücudunun % 1.4-2.6’sı Ca, % 0.75-1.10’u anorganik P’dir. Total vücut Ca’nın % 99’u, P’ nin de % 80’i iskelet sisteminde “hidroksiapatit” -3 Ca₃(PO₄)₂. Ca(OH)₂ şeklinde bulunur. Ca, ince bağırsaklardan emilir. Emilimi, düşük pH, sitrat ve vitamin D varlığı artırır. Vitamin D, Ca’nın jejunum’dan emilimini, CaBP (Kalsiyum Bağlayan Protein) teşkil ederek artırır (Bayşu ve Çamaş, 1995).

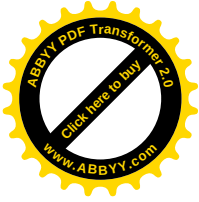


Vitamin D, böbreğin de içinde bulunduğu bir endokrin sistemde, karaciğerde 25-OH-D₃'ten bir hormon [=1.25-(OH)₂ D₃] teşkil eder. Bu hormon Ca ve P'yi mobilize eder. Ca ihtiyacı, PTH salgısına, bu da 1.25-(OH)₂ D₃'ü inaktive eden 24-hidroksilaz'ı inhibe ve aktive eden 1-hidroksilaz'ı uyarır. P ihtiyacı ise aksi bir tesir yapar. Plazmada Ca ve P'den birinin artması, diğerinin azalmasına neden olur. Ca, P ve vitamin D arasındaki oranın uygun olmaması halinde gençlerde "Raşitizm", yaşlılarda "Osteomalasi" görülür (Karagül ve ark., 2000). Flor verilen hastalarda kalsiyum emiliminin ve plazma kalsiyum düzeylerinin azaldığı, fekal kalsiyum atılımının ise arttığı bildirilmiştir (Dökmeci, 1985).

D vitaminleri florozis'in zararlı etkilerini hafifletebilmektedir (Marshall, 1988). Diyetteki bazı katyonlar [kalsiyum, magnezyum, demir(II), alüminyum(III)] flor iyonlarıyla düşük eriyebilirliğe sahip kompleksler oluşturarak flor emilimini geciktirirler. Kalsiyum iyonları florun bağırsaklardan emilmesini etkiler. Besinlerdeki yüksek kalsiyum içeriği zor eriyen ve iyi emilmeyen CaF₂ oluşumundan dolayı florun emilimini engeller ve kalsiyum iyonlarının kemik ve dişlerde mobilize olmasına sebep olur (Mokrzynski ve Machoy, 1994).

Tiwari ve ark. (2004), gebe dişi ratlara gebeliğinin 11. haftasından doğuma kadar ki sürede kalsiyum eksik diyet ve içme sularına 50 mg/L dozunda yüksek florid vermişlerdir. Ratların yeni doğan yavrularında düşük serum kalsiyumu, yüksek alkalin fosfataz, yüksek Vitamin D metabolitleri (25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃), ve düşük vücut kemik mineral dansitesi (bütün kemiklerde eksik mineralizasyonun kanıtı) rapor edilmiş; sonra azalan dozlarda yavrulara düşük kalsiyum, yüksek florid diyeti verilmiştir. Yavruların duodenal mukozalarında gen diziminde de spesifik değişimler, vitamin D genlerinin diziliminde bir azalma, kalsiyum duyarlı reseptörlerin genlerinin diziliminde bir değişim görülmüştür. Gen dizilimindeki değişimler diyetle kalsiyumun depolanması ve emiliminin azalana kadar verilmesi süresince devam etmiştir.

Hindistan'ın Bihar şehrinin köylerinde yapılan bir çalışmada (Khandere ve ark., 2005), içme sularında flor oranı 7.9 ppm olan florozisli köyde yaşayan 240 genç birey ile 0.6 ppm flor bulunan köyde yaşayan 1443 genç bireyin kan serumunda bazı biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Çalışma grubuna katılan florozisli çocukların

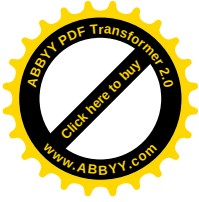


%50' sinde dental florozis, %20' sinde de iskelet florozisi gözlenmiştir. Florlu su içenlerin idrar flor seviyeleri oldukça yüksek bulunurken, serumlarındaki, Vitamin 25 OHD₃ seviyesi düşük; alkalen fosfataz, PTH oranı yüksek bulunmuş, serum kalsiyum, fosfor, kreatin, Cu ve Mg seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışma grubundaki çocuklarda şiddetli kemik deformitelerinin (risket) gözlemlendiği belirtilmiştir.

Bu araştırmada Kontrol Grubu Koyunlar' da serum CT seviyesi 165.13±12.53 pg/ml, serum İPTH düzeyi 7.41±0.21 pg/ml, ve serum Vit D3 miktarı 0.033±0.005 µg/ml bulunurken, Kronik Florozisli Koyunlar' da serum CT seviyesi 192.28±15.35 pg/ml, serum İPTH düzeyi 16.20±1.39 pg/ml, serum Vit D3 miktarı da 0.023±0.004 µg/ml olarak bulunmuştur. Serum İPTH ve Vitamin D3 parametrelerindeki değişim p<0.001, serum CT değerindeki değişim ise p<0.01 düzeyinde istatistiki önem taşımaktadır.

Yapılan bu çalışma da mevsimsel östrus gösteren koyunlardan alınan kan örnekleri üreme dönemleri göz önünde bulundurularak alınmıştır. Şubat-Mart döneminde doğum yaptıkları ve laktasyon sürelerinin 4–5 ay olduğu göz önünde bulundurulduğunda Temmuz ayı sonunda laktasyon dönemleri sona ermektedir. Bu sebeple toplanan kan örnekleri Ağustos ayında alınmıştır. Buna rağmen, güneş ışınlarının etkisi dahilinde Kronik Florozisli Grup' ta Vitamin D seviyesinin Kontrol Grubu' ndan düşük bulunması dikkat çekicidir. Bunun olabilecek nedenleri arasında, Ca'nın diyetle yetersiz alınması veya bağırsaklardan kronik florozise bağlı olarak yeterince emilememesi vitamin D'nin seviyesinde sekonder olarak azalmaya neden olmuş olabilir. Azalan Vit D₃ sonucunda 1,25 OHD₃ üretimi artar. Bunun sonucunda hızlı bir şekilde 25 OHD₃ depoları boşalır ve uzun süreli fazla flor alımı sekonder Vit D eksikliğini yaratabilir. Bununla birlikte, uzun süreli devam eden F alımı (Lantz ve ark., 1987) ve oluşan sekonder hiperparatiroidizm sonucunda kemiğin aşırı rezorbsiyonu, böbrek taşları, sık görülen idrar yolu enfeksiyonları ve renal işlevde azalma olabileceği bildirilmiştir (Noyan, 2005).

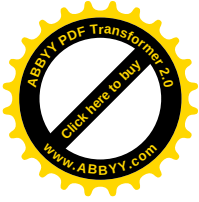
Greenberg (1986) yaptığı bir çalışmada, farelere 280 gün boyunca günde 1.9 mg/kg floridin içme suyuyla verilmesinden sonra böbrek histolojisindeki değişikliklerini incelemiştir. Bu çalışmada yaklaşık 45 gün sonra glomerüllerde kollajen



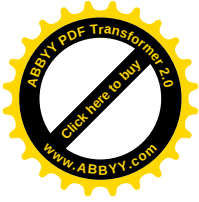
oranın arttığını tespit etmiştir. Ayrıca bowman kapsülünün kalınlığında artış, tübüllerde ödematöz değişiklikler ve yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu da gözlemiştir. Yapılan diğer bir çalışmada (Singh ve ark., 2001) Hindistan’da içme suyu flor miktarı 3.5-4.9 mg/l arasında olan endemik bir bölgede yaşayan 18700 den fazla kişiyi incelemişler ve belirgin iskelet florozisi olan hastalarda 4.6 kat daha fazla böbrek taşı oluştuğunu tesbit etmişlerdir.

Nitekim güneş ışınlarından faydalanılamadığı kış mevsiminde ya da laktasyon döneminde kaybedecekleri fazla Ca, rasyonlarına ilave edilmediği takdirde kemiklerden karşılanacağı için, hipokalsemi, osteosklerozis, ekzositoz ve osteomalasinin şiddetinin artacağı düşünülmüştür. Gerçekten de yapılan bir çalışmada (Orhan, 2006) kışın örtünme nedeniyle 25(OH)D düzeyleri çok düşen ve D vitamini alamayan kişilerin kemikleri PTH ve 1,25(OH)2D gibi “osteotropik” hormonların saldırısına maruz kalmakta, yazın D vitamini düzeyleri normale dönse de, bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bununla birlikte yapılan diğer bir araştırmada (Altıntaş ve Fidancı, 2000) yüksek miktardaki flor böbrek fonksiyonlarını değişik düzeyde etkileyebileceği, buna yanıt olarak böbreğin glomerular filtrasyon hızını arttırarak yanıt verebileceği, idrar flor miktarına göre bazı serum proteinlerinde önemli değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir.

Sonuçta, endemik olarak görülen kronik florozis, içme sularından ve bitkilerden yüksek dozlarda alındığından dolayı kandaki yüksek flor hızlı bir şekilde kalsiyumla birleşerek CaF_2 bileşiğini oluşturmaktadır. Oluşan bu bileşik ile kandaki serbest Ca seviyesi düşmektedir. Azalan kan Ca seviyesini normal seviyesine getirmek için PTH hormonu salgılanması artmaktadır. Artan Ca seviyesini düşürmek için tiroid bezinin C hücreleri uyarılmakta ve CT miktarı da artmaktadır. Bunun neticesinde artan PTH ve CT, kan serumunda Ca, P, Mg seviyelerini bir dengede tutmak için birbirleri ile adeta yarışmaktadır. Azalan Vit D3 miktarı Ca’nın bağırsaklardan değil PTH etkisi ile kemiklerden karşılanmasını predispose kılmaktadır ve fosforun atılmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda Ca/P oranı yükselmekte ve kemiklerde zayıflık, topallık ve kolay kırılmalar şekillenmektedir.



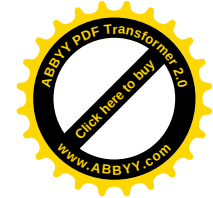
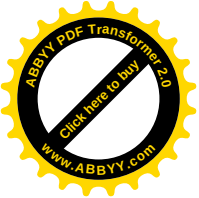
Florozisin sağaltımı tam anlamıyla kesinlik kazanmadığından dolayı, yüksek oranda flor içeren bölgelerde bulunanların, deflorine içme sularını kullanmaları, hayvanların yemlerine kalsiyum karbonat, magnezyum veya alüminyum bileşikleri gibi flor çöktürücüleri katmaları, beraberinde vitamin C ve vitamin E ilavesi ile florozisin kötü etkilerini hafifletmeleri ve hayvanları stresten korumaları tavsiyeleri yanında, PTH ve CT aktivitesini azaltmak amacı ile uygun dozlarda, Ca, P, Mg ve vitamin D preparatlarının hayvanlara enjeksiyon yolu ile ya da rasyonlarına ilave edilerek uygulanmasını önermekteyiz.



ÖZET

Comba B, Kronik florozisin koyunlarda bazı mineral maddeler ve hormonlar üzerine etkilerinin araştırılması, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2010. Bu çalışmada; kronik florozisin koyunlarda plazma flor (F), serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), kalsitonin (CT), parathormon (İPTH) ve vitamin D (vit D₃) üzerine etkileri araştırıldı. Araştırmada hayvan materyali olarak 3–4 yaşlarında 50 adet Kronik Florozisli ve 25 adet Sağlıklı Morkaraman Koyunu kullanıldı. Kronik Florozisli ve Sağlıklı Koyunlar' ın plazma F seviyeleri spesifik flor elektrodu ile; serum Ca, P ve Mg ölçümü spektrofotometrik yolla; serum CT ve İPTH analizi enzim işaretli immünometrik kemilüminesans yöntemi ile; serum vitamin D₃ ölçümü HPLC metodu ile belirlendi. Kronik Florozisli ve Sağlıklı Koyunlar' da plazma F düzeyleri 0.38 ± 0.04 , 0.13 ± 0.02 ppm; serum Ca seviyeleri 9.34 ± 0.37 , 9.15 ± 0.17 mg/dl; P miktarları 2.28 ± 0.21 , 6.23 ± 0.32 mg/dl; Mg düzeyleri 2.51 ± 0.34 , 2.44 ± 0.18 mg/dl; CT seviyeleri 192.28 ± 15.35 , 165.13 ± 12.53 pg/ml; İPTH miktarları 16.20 ± 1.39 , 7.41 ± 0.21 pg/ml ve vitamin D₃ düzeyleri 0.023 ± 0.004 , 0.033 ± 0.005 µg/ml olarak sırasıyla bulundu. Endemik florozisli bölgede uzun süre yaşayan insan ve hayvanlarda Ca, P, Mg ve vitamin D eksikliğine bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Sonuç olarak, kronik florozis şekillendikten sonra dişlerde ve iskelet sisteminde dönüşü olmayan patolojik bir durum söz konusu olduğundan, bu bölgede yaşayanlara temiz su kaynakları verilmeli, aksi durumda florun dişler ve kemikler üzerindeki olumsuz etkisini önlemek için uygun dozlarda Ca, P, Mg ve vitamin D ilavesi yapılmalıdır.

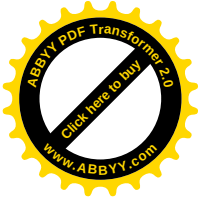
Anahtar Sözcükler: Kronik florozis, kalsiyum, parathormon, Vitamin D, koyun.



SUMMARY

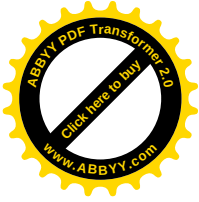
Comba B, Investigation effects on some mineral matters and hormones of chronic florozis in sheep, Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences Ph. D Thesis in Department of Phisiology, Van, 2010. This study was carried out to determine the effects of chronic florozis on plasma flor (F), serum calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), calcitonin (CT), parathyroid hormone (İPTH) and vitamin D (vit D₃) in sheep. 50 sheep with chronic florozis and 25 healthy Morkaraman sheep, aged 3-4 year-old were utilized in the study. Plasma F levels with spesific flor electrode, serum Ca, P and Mg levels were determined using spectrophotometry; serum CT and İPTH levels were determined using enzyme-labeled two-site chemiluminescent immunometric assay and serum Vitamin D3 level were analysed with HPLC method. Plasm F levels 0.38 ± 0.04 , 0.13 ± 0.02 ppm; serum Ca levels 9.34 ± 0.37 , 9.15 ± 0.17 mg/dl; P levels 2.28 ± 0.21 , 6.23 ± 0.32 mg/dl; Mg levels 2.51 ± 0.34 , 2.44 ± 0.18 mg/dl, CT levels 192.28 ± 15.35 , 165.13 ± 12.53 pg/ml; İPTH levels 16.20 ± 1.39 , 7.41 ± 0.21 pg/ml and vitamin D3 levels 0.023 ± 0.004 , 0.033 ± 0.005 µg/ml were for sheep with chronic florozis and healthy sheep, respectively. Secondary hyperparathyroidism develops in people and animals who are living for a long time in region with endemic florozis due to Ca, P, Mg and vitamin D defficiencies. In conclusion, clean water should be given to animal and people who live in this region because irreversible pathological situation occurs after choronic florozis develops. Otherwise, Ca, P, Mg and vitamin D supplementations has to be given at proper doses to prevent negative effects of flor on teeth and bones.

Key Words: Chronic fluorosis, calcium, parathyroidhormone, vitamin D, sheep.



KAYNAKLAR

- Akyüz F, Ekin Ö, Erden M (1993). Evaluation of serum magnesium, zinc, copper and ascorbic acid levels in patients with hypertension and atherosclerotic heart disease, *Türk J Med Res.*, 11(6), 273–276.
- Allcroft R, Burns KN (1969). Alleviation of industrial fluorosis in a her, *Fluoride*, 2(1), 55-59.
- Altıntaş A, Fidancı UR, (2000). Doğal ve endüstriyel florozisli koyunlarda böbrek fonksiyonu ve serum protein elektroforezi, *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 47(2), 105-114.
- American Diabetes Association (1992). Magnesium supplementation in the treatment of diabetes, *Diabetes Care*, 15(8), 1065–1067.
- Ammerman CB, Arrington LR, Shirley RL, Davis GK, (1964). Comparative effects of fluorine from soft phosphate, calcium fluoride and sodium fluoride on steers, *J Anim Sci.*, 23, 409-413.
- Andersen L, Richards A, Care AD, Andersen HM, Kragstrup J, Fejerskov O (1986). Parathyroid glands, calcium, and vitamin D in experimental fluorosis in pigs, *Calcif Tissue Int*, 38(4), 222–226.
- Andreoli TE, Benett JC, Carpenter CCJ (1997). *Cecil Essentials of Medicine*, WB Saunders Company, Philadelphia.
- Arceivala S (1977). Defluoridation methods for small communities, In Seminar on “Problems of high fluoride waters”, 10 September, Erzurum.
- Arslan S (2008). Florozisli keçilerde tiroit hormonlarıyla flor düzeyleri arasındaki ilişki, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Doktora Tezi*, Van
- Ata P (1982). *Konservatif Diş Tedavisi*, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fak. Yayınları, 54, 144-153.
- Atabey E (2005). *Tıbbi Jeoloji*, Jeoloji Mühendisleri Odası Yayınları, s 216, Ankara.
- Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, Kumar R, Bell NH (1998). Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study, *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1), 169–73.
- Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Gökçen H, Türker H (1990). Koyun Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği, *Tüm Vet Hayv Hiz San Tic Ltd Şti*, Yayın No 2, 311-313.
- Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S, Gökçen H, Tuncer SD, Yılmaz K (1991). *Sığır Hastalıkları*, Tüm Vet Hayv Hiz San Tic Ltd Sti., Yayın No 3, 457-460.



Balabanova S, Hartmann J, Töllner U, Nowak R (1986). Effect of stres on calcium homeostasis in sheep, *Hormone Res.*, 24, 302-306.

Bardsen A, Klock KS, Bjorvatn K (1999). Dental fluorosis among persons exposed to high- and low- fluoride drinking water in western Norway, *Community Dent Oral Epidemiol.*, 27, 259-267.

Başaran B (2003). Deneysel kronik florozis oluşturulmuş tuj ırkı koyunlarda serum paratiroid hormon ve kalsitonin tayini, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kars.

Bayırlı GŞ, Şirin Ş (1985). Restoratif Tedavi, İstanbul Ün Diş Hekimliği Yayınları, No 3347.

Bayşu N, Çamaş H (1995). Biyokimya, Kafkas Üniversitesi, Fen Ed Fak Yayınları No 1, Kars.

Beyhan M (2003). Atık çamurlar ve dogal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması, YTÜ, Fen Bilimleri Enst, Doktora Tezi.

Bennis A, Kessabi M, Hamliri A, Farge FL, Braun JP (1993). Plasma biochemistry of adult goat with chronic fluoride poisoning in Morocco, *Fluoride*, 26(4), 241-246.

Bildik A (1992). Florosisli koyunlarda kan serumundaki iyot değerleri ile bazı sipesifik karaciğer enzimleri aktivitelerinin araştırılması, Yüzüncü Yıl Ün Fen Bilimleri Enst, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van.

Blood DC, Henderson JA (1980). *Veterinary Medicine*. 5th Ed, Ballie're Tindall, Cassell, London.

Blood DC, Radostits OM, Henderson JA (1983). *Fluorine Poisoning*. *Veterinary Medicine*, Sixth Edition, London.

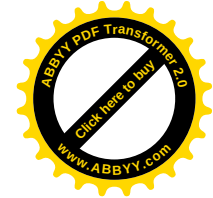
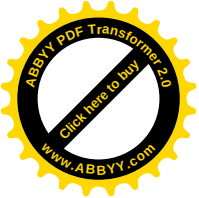
Brouwer ID, Backerdirks O, Debruin A, Hautuast JG (1988). Unsuitability of world health organization guidelines for fluoride cencentrations in drinking water in Senegal, *Lancet*, 30, 223–225.

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

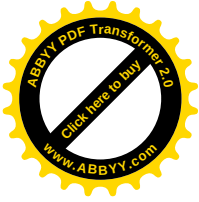
Burns KN, Allcroft R (1964). Fluorosis, *Vet Rec*, 76(18), 507-509.

Cerklewski FL (1997). Fluoride bioavailability-nutritional and clinical aspects, *Nutrition Resarch.*, 17(5), 907-929.

Chachra D, Turner CH, Dunipace AJ, Grynpsas MD (1999). The effect of fluoride treatment on bone mineral in rabbits, *Calcif Tissue Int*, 64, 345–351.



- Chavassieux P, Pastoureau P, Boivin G, Chapuy MC, Delmas PD, Meunier PJ (1991). Dose effects on ewe bone remodeling of short-term sodium fluoride administration a histomorphometric and biochemical study, *Bone*, 12(6), 421–427.
- Chen CJ, Anast CS, Brown EM (1988). Effects of fluoride on parathyroid hormone secretion and intracellular second messengers in bovine parathyroid cells, *J Bone Miner Res.*, 3(3), 279-288.
- Choubisa SL (1999). Some observations on endemic fluorosis in domestic animals in Southern Rajasthan (India), *Veterinary Research Communications*, 23, 457–465.
- Cinar A, Selcuk M (2005). Effects of chronic fluorosis on thyroxine, triiodothyronine, and protein-bound iodine in cows, *Fluoride*, 38(1), 65–68.
- Clay AB, Suttie JW (1987). Effect of dietary fluoride on dairy cattle; Growth of young heifers, *J Dairy Sci*, 70, 1241–1251.
- Crissman JW, Maylin GA, Krook L (1980). New York State and US, Federal fluoride pollution standards do not protect cattle health, *Cornell Vet*, 70, 183–192.
- Çeliker D (2003). Deneysel kronik florozis oluşturulmuş Tuj ırkı koyunlarında serum Ca, Mg, Zn, Fe, Cu değerlerinin araştırılması, *Kafkas Üniv, Sağlık Bil Enst, Doktora Tezi*, Kars.
- David LO (2009). Fluoride and environmental health: a review, *Rev Environ Sci Biotechnol*, 8, 59–79.
- Doğan İ (2002). Florozisli koyunlarda antioksidan maddelerin incelenmesi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi*, Van.
- Donmez N, Cinar A (2003). Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in sheep, *Biological Trace Element Research*, 92(2), 115–122.
- Dökmeci İ (1985). *Farmakoloji Kitabı*, Edirne Üniv, Farmakoloji Anabilim Dalı, Arkadaş Tıp Yayınları, Beta Basım Yayım AŞ.
- Duly EB, Luney SR, Trinick TR, Murray JM, Comen JEA (1995). Validation of an ion selective electrode system for the analysis of serum fluoride ion, *Journal of Automatic Chemistry*, 17(6), 219–223.
- Dwivedi SK, Dey S, Swarup D (1997). Hydrofluorosis in Water Buffalo (*Bubalus bubalis*) in India, *The Science of The Total Environment*, 207, 105–109.
- Edmunds WM, Smedley PL (2005). Fluoride in natural waters, in: Selinus O (ed) *Essentials of Medical Geology*, Burlington MA, Elsevier Academic Press, 301–329.



Ekambaram P, Paul V (2001). Calcium preventing locomotor behavioral and dental toxicities of fluoride by decreasing serum fluoride level in rats, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 9(4), 141–146.

Ergun H, Ozser S (1988). Effects of fasting on plazma thyroxine (T₄) levels and body weight in calves fed with normal and low energy rations, *Ank Üniv Vet Fak Derg*, 35(1), 16–23.

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

Ersan Y, Koç E, Arı I, Karademir B (2010). Histopathological effects of chronic fluorosis on the liver of mice (Swiss albino), *Türk J Med Sci*, 40, 1.

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

Esala BS, Vuori E (1982). Effects of maternal fluoride intake on breast milk fluorine content, *Br J Nutr.*, 48, 201-204.

Faccini JM (1969). Fluoride-induced hyperplasia of the parathyroid glands, *Proc R Soc Med* 62(3), 241.

Faccini JM, Care AD (1965). Effect of sodium fluoride on the ultrastructure of the parathyroid glands of the sheep, *Nature*, 207(4), 1399–1401.

Faccini JM, Teoita SPS (1974). Histopathological assessment of endemic skeletal fluorosis, *Calcified Tissue Res.*, 16(1), 45–47.

Fidancı UR, Salmanoğlu B, Maraşlı Ş, Maraşlı N (1998). İç Anadolu Bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığına etkileri, *Tr J of Vet and Animal Sciences*, 22, 537–544.

Fidancı UR, Sel T (2001). The Industrial fluorosis caused by a coal-burning power station and its effects on sheep. *Tr J Vet Anim Sci*, 25, 735-741.

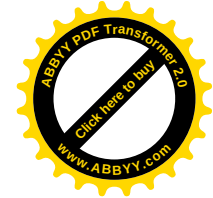
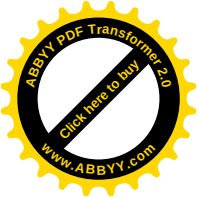
Fisher RL, Medcalf TW, Henderson MC (1989). Endemic fluorosis with spinal cord compression, *Arch Intern Med.*, 149, 697-700.

Fraser CM, Bergeron JA, Mays A, Aiello SE (1991). *The Merc Veterinary Manual A Handbook pf Diagnosis, Therap and Disease Prevention and Control Fort he Veterinarien*, Published by MERC&Co, USA.

Ganong WF (1999). *Tıbbi Fizyoloji, Çeviri, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği*, 19. Baskı, Ankara.

Gedalia I, Shapira L (1989). Effect of prenatal and postnatal fluoride on the human deciduous dentition, A literature review, *Adv Dent Res*, 3, 2, 168-76.

Goodman LS, Gilman A (1980). *The Pharmalogical Basis of Therapeutics*. 6 th Edit, Mac Millan Publishing, Co Inc., 1546.



Gow CB, Wilkinson M, Silvapulle MJ, Moore GMP (1991). Fluid balance, electrolyte profiles and plasma parathyroid hormone concentrations in ewes treated with epidermal growth factor, *J Endocrinol.*, 135, 91–101.

Greenberg SR (1986). Response of the renal supporting tissues to chronic fluoride exposure as revealed by a special technique, *Urol Int*, 41, 91–94.

Gupta SK, Khan TI, Gupta RC, Gupta AB, Gupta KC (2001). Compensatory hyperparathyroidism following high fluoride ingestion biochemical correlation, *Indian Pediatrics*, 38, 139–146.

Heifetz SB, Horowitz HS (1984). The amounts of fluoride in current fluoride therapies safety considerations for children, *J Dentistry for Children*, 257–269.

Huang Z, Li K, Hou G, Shen Z, Wang C, Jiang K, Luo X (2002). Study on the correlation of the biochemical indexes in fluoride workers in Chinese, *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 20(3), 192–194.

Jones WG (1972). Fluorosis in dairly herd, *Vet Res*, 90, 503–507.

Junxiang M, Mingfeng L, Yu'e S, Jun T, Fuqiang L, Kejian L (2009). Serum osteocalcin and calcitonin in adult males with different fluoride exposures, *Fluoride* 42(2), 133–136.

Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000). *Biyokimya*. 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım Ltd Şti., Ankara.

Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T (2000). *Klinik Biyokimya*, Medisan, Ankara.

Kaya (1998). *Veteriner Klinik Toksikoloji*, 1. Baskı, Ankara.

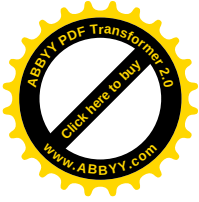
Kaya S, Şanlı Y, Pirinçci İ, Yavuz H, Baydan E, Demet Ö, Bilgili A (1995). *Veteriner Klinik Toksikoloji*, Medisan Yayınevi, Ankara, 80-85.

Keçeci H, Özdemir H (2002). Elazığ ve çevresindeki sığır ve koyunların kan serumu, idrar, kemik ve dişlerdeki flor düzeylerinin araştırılması, *Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Derg*, 16(2), 187–197.

Kessabi M, Hamli A (1986). Experimental fluorosis in sheep alleviating effects of aluminum, *Vet HumToxicol.*, 28(4), 300–304.

Khandare AL, Harikumar R, Sivakumar B (2005). Severe bone deformities in young children from vitamin d deficiency and fluorosis in Bihar-India, *Calcif Tissue Int*, 76, 412–418.

Kırvar E (1991). Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, üre ve ürik asit düzeyleri ile ilgili araştırma, *Ankara Üniv, Sağlık Bilimleri Ens, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi*.



Kilicalp D, Cinar A, Belge F (2004). Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in dogs, *Fluoride*, 37(2), 96-101.

Kissa E (1987). Determination of inorganic fluoride in blood with a fluoride ion-selective electrode, *Clin Chem*, 33(2), 253-255.

Kocaoğlu Ş, Karan A (1989). Magnezyum eksikliği, *Yeni Tıp Dergisi*, 6(3), 1-7.

Kristinsson J, Gunnarsson E, Johannesson P, Palsson PA, Pormar H (1991). Blood plasma levels of fluoride in icelandic sheep, *Buvisindi Icel Agr Sci.*, 5, 81-85.

Krishnamachari KA (1986). Skeletal fluorosis in humans: A review of recent progress in the understanding of the disease, *Prog Food Nutr Sci*, 10(3-4), 279-314.

Kruse K (1995). Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism, In "Clinical Paediatric Endocrinology" Ed. Brook CGD, 3th ed, Oxford, Backwell Science Ltd. 712-43.

Kurdoğlu G, Günay S, Sökücü S (1989). Beslenme ve Beslenme Bozuklukları. İçinde "Pediatri" Yazar Neyzi O, İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 395-401.

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

Lantz O, Jouvin MH, De Vernejoul MC, Druet P (1987). Fluoride-induced chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 10, 136-139.

Levy BM, Dreizen S, Bernick S, Hampton JK (1970). Studies on the biology of the periodontium of marmosets IX. Effect of parathyroid hormone on the alveolar bone of marmosets pretreated with fluoridated and nonfluoridated drinking water, *J Dent Res* 49(4), 816-821.

Li G, Ren L (1997). Effects of excess fluoride on bone turnover under conditions of diet with different calcium contents in Chinese, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 26(5), 277-280.

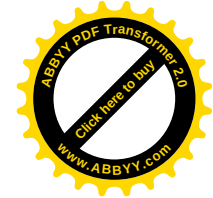
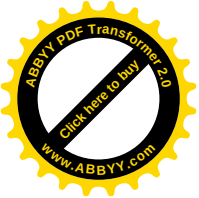
Li Y, Dupinace AJ, Stookey GK (1988). Genotoxic effects of fluoride, A Controversial Issue, *Mutation Res.*, 195, 127-136.

Mansfield P (1999). Molecular mechanism of action of fluoride on bone cells, *J Bone And Mineral Res.*, 13(11), 1660-1667.

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

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

Marshall WJ (1988). Clinical chemistry, Lippincott, Gower, London.



Martinez-Mier EA, Soto-Rojas AE, Ureria-Cirett JL, Stookey GK, Dunipace AJ (2003). Fluoride intake from foods, beverages and dentifrice by children in Mexico. *Commun Dent Oral Epidemiol*, 31, 3, 221-30.

Maylin GA, Eckerlin RH, Krook L (1987). Fluoride intoxication in dairy calves, *Cornell Vet*, 77, 84-98.

McDowell LR (1985). Calcium, phosphorus and fluorine in nutrition of grazing ruminants in warm climates, *Academic Pres.*, 205–212.

Meenashi, Maheshwari RC (2006). Fluoride in drinking water and its removal, *J of Haz Mat*, 137, 456-463.

Messer HH, Armstrong WD, Singer L (1973). Influence of fluoride intake on reproduction in mice, *J Nutr.*, 103, 1319–1326.

Milheud GE, Borba MA, Krishnaswamy S (1987). Effect of fluoride ingestion on dental fluorosis in sheep, *Am J Vet Res*, 48(5), 873–879.

Miller KW, Yang CS (1985). An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α -tocopherol and various carotenoids, *Analitical Biochemistry*, 145, 21–26.

Mittal RL, Sidhu SS, Khokhar SS (1987). Role of copper in skeletal changes in fluorosis, An experimental study in rabbits, *Fluoride* 20(3), 104–108.

Mjör IA (2002). Pulp-dentin biology in restorative dentistry, China: Quintessence Publishing Co, Inc, 1-37.

Mokrzynski S, Machoy Z (1994). Fluoride incorporation into fetal bone, *Fluoride* 27(3), 151–154.

Mooradian AD, Morley JE (1987). Micronutrient status in diabetes mellitus, *Am J Clin Nutr*, 45, 877–895

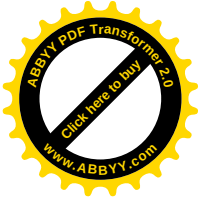
Morton S, Roberts DJ (1993). University of Bristol Unicam AAS Methods, Manual Issue, 2 (05/93).

National Research Council (1993). Commission on Life Sciences, Health effects of ingested fluoride, Washington DC, National Academy Press, 19-49.

Noyan A (2005). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan, Ankara.

Oktay C (1977). Effect of high fluoride containing drinking water on skeleton and dental age in seminar on “problems of high fluoride waters”, 6–10 September, Erzurum.

Oto G (2002). Muradiye ve Çaldıran yöresinden alınan su ve koyunların kan örneklerindeki flor düzeyine mevsimsel değişimlerin etkisi, YYÜ Sağlık Bil Enst, Yüksek Lisans Tezi, Van.



Orhan MF (2006). Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum.

Özdemir İ (1981). Genel Anorganik ve Teknik Kimya, Tüdev yayınları, 643-647.

Paolisso G, Scheen A, Onofrio FD, Lefebvre P (1990). Magnesium and Glucose homeostasis, *Diabetologia*, 33, 511–514.

Patra RC, Dwivedi SK, Bhardwaj B, Swarup D (2000). Industrial fluorosis in cattle and buffalo around Udaipur, India, *The Science of the Total Environment* 253, 145–150 (Elsevier, India).

Persson J, Luthman J (1974). Some acute metabolic effects of parathyroid hormone in sheep, *Acta Vet Scand*, 15, 381–397.

Plucinsky MC, Riley WM, Prorok JJ, Alhadeff JA (1986). Total and lipid associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement, *Cancer*, 58, 2680–2685.

Popovtzer MM, Knochel JP, Kumar R (1997). Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity, In Schrier RW (ed) “Renal and electrolyte disorders” fifth edit, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 241–319.

Rantanen, NW, Alexander JE, Spencer GR (1972). Interaction of fluoride, calcium, phosphorus, and thyroidectomy on porcine bone, *Am J Vet Res* 33(7), 1347–1358.

Reddy J, Grobler SR (1988). The relation of the periodontal status to fluoride levels of alveolar bone and tooth roots, *J Clin Periodontal*, 15, 217–221.

Reece O (2008). Dukes Veteriner Fizyoloji, Çeviri Editörü, Yıldız S, Medipres matbaacılık Ltd, Sti., Malatya.

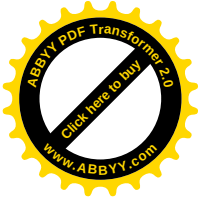
Reynolds SL, Judd HJ (1984). Rapid procedure for the determination of vitamins a and d in fortified skimmed milk powder using high-performance liquid chromatography, *Analyst*, 109, 489-492.

Rich C, Feist E (1970). The action of fluoride on bone, In: TL Vischer, ed. Fluoride in Medicine, Hans Huber, Bern, pp 70-87.

Richard A (1990). Nature and mechanism of dental fluorosis in animals, *J Dent Res.*, 69,701–705.

Rosenquist JB, Lorentzon PR, Boquist LL (1983). Effect of fluoride on parathyroid activity of normal and calcium-deficient rats, *Calcif Tissue Int.*, 35(4-5), 533-537.

Ryan MF (1991). The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview, *Ann Clin Biochem*, 28, 19–26.



Sansar E (1972). Isparta bölgesindeki okul çocuklarında DMF indeksinin tayini, Diş Hek Derg, 3, 195–198.

Saris NEL, Mervaala E, Khawaja AJ, Lwewnstam A (2000). Magnesium an update on physiological, clinical and analytical aspects, Clinica Chimica Acta, 294, 1–26.

SAS (1998). SAS Instute Inc, Cary, NC, USA.

Schultz M, Kierdorf U, Sedlacek F, Kierdorf H (1998). Pathological bone changes in the mandibles of wild of red deer (cervus elaphus l.) exposed to high environmental levels of fluoride, J Anat., 193, 431–442.

Sel T, (1991). Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum spesifik karaciğer enzimleri ve alkale fosfataz düzeylerinin araştırılması, Ankara Üniv Sağlık Bil Enst, Doktora Tezi, Ankara.

Sel T, Ergun H (1992). Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum spesifik karaciğer enzimleri (Glutamat okzalasetat transaminaz, glutamat piruvat transaminaz, laktat dehidrogenaz) ve alkale fosfataz düzeylerinin araştırılması, AÜ Vet Fak Derg, 39(1–2), 30–40.

Shanthakumari D, Srinivasalu S, Subramanian S (2004). Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats, Toxicology, 204, 219–228.

Sharifian A, Momeni Vr, Shahriaran S, Aminiana O (2008). Serum calcium and parathyroid hormone levels in aluminum potroom workers exposed to fluoride emissions, Fluoride 41(4), 314–316.

Shi SX, Zhu ZG, Suo R, Wang C (2003). Rapid method for the determination of trace fluoride and activation of ion-selective, Electrode Analytical Sci, 19, 671–673.

Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross CA (1999) eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 9th edition, Baltimore, Williams & Williams, 329–45.

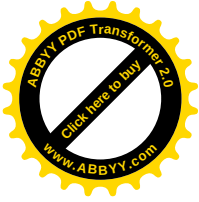
Shupe JL (1980). Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle, J Anim Sci, 51(3), 746–758.

Shupe JL, Olson AE (1971). Clinical aspects of fluorosis in horses, Journal of The American Veterinary Medical Association, 158(2), 167–174.

Shupe JL, Olson AE, Peterson HB, Low JB (1984). Fluoride toxicosis in wild ungulates, Jauma, 185(11), 1295–1300.

Singer L, Ophaug RH (1977). Determination of fluorine in blood plasma, Analytical Chemistry, 49(1), 38.

Singh PP, Barjatiya MK, Dhing S, Bhatnagar R, Kothari S, Dhar V (2001). Evidence suggesting that high intake of fluoride provokes nephrolithiasis in tribal populations, Urol Res, 29(4), 238–244.



Sundström B (1971). Thyroidal C-cells and short term, experimental fluorosis in the rat, *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 79(4), 407–409.

Suska M, Janiak M (2006). Relationship between cellular adenine nukleotide concentrations in erythrocytes and serum fluoride levels in two breeds of sheep, *Fluoride* 39(1), 60–64.

Suttie JW, Clay AB, Shearer TR (1985). Dental fluorosis in bovine temporary teeth, *Am J Vet Res*, 46(2), 404–408.

Suttie JW, Faltin EC (1973). Effects of sodium fluoride on dairy cattle, influence of nutritional state, *Am J Vet Res*, 34(4), 479–483.

Sürücüoğlu MS (1992). Kardiyovasküler hastalıklarda mineral ve iz elementlerin önemi, *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 21(1), 71–82.

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

Şendil Ç, Bayşu N (1973). İnsan ve hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunu Van ili Muradiye ilçesi köylerinde de saptamamızla ilgili ilk tebliğ, *AÜ Vet Fak Derg*, 20(4), 474–485.

Tamer MN, Köroğlu BK, Arslan Ç, Akdoğan M, Köroğlu M, Çam H, Yıldız M (2007). Osteosclerosis due to endemic fluorosis, *Science of The Total Environment*, 373, 43–48.

Taneli B, Kültürsay N (1987). Rahitiste idrar kalsiyum, fosfor ve kreatinin değerlerinin diagnostik anlamlılığı, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(26), 1195–1200.

Teotia SP, Teotia M, Singh RK, Taves DR, Heels S (1978). Endocrine aspects of endemic skeletal fluorosis, *J Assoc Physicians, India*, 26(11), 995–1000.

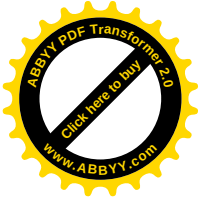
Tiwari S, Gupta SK, Kumar K, Trivedi R, Godbole MM (2004). Simultaneous exposure of excess fluoride and calcium deficiency alters VDR, CaR, and Calbindin D 9 k mRNA levels in rat duodenal mucosa, *Calcif Tissue Int*, 75(4), 313–320.

Tokar VI, Voroshnin VV, Sherbakov SV (1989). Chronic effects of fluorides on the pituitary-thyroid system in industrial workers in Russian, *Gig Tr Prof Zabol*, (9), 19–22.

Tosiello L (1996). Hypomagnesemia and diabetes mellitus A review of clinical implications, *Arch Intern Med.*, 10, 1143–1148.

Turner CH, Garetto LP, Dunipace AJ, Zhang W, Wilson ME, Grynpas MD, Chachra D, McClintock R, Peacock M, Stookey GK (1997). Fluoride treatment increased serum IGF-1, bone turnover and bone mass but not bone strength in rabbits, *Calcif Tissue Int.*, 61(1), 77–83.

Underwood EJ (1966). *The Mineral Nutrition of Livestock*, Printed in Great Britain by Central Press(Aberdeen)Ltd.



Underwood EJ (1977). Trace Elements in Human Animal Nutrition. Fourth Edition, Academic Press, New York.

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

Uslu B (1984). Floroziste iskelet gelişmesi, T K1 Tıp Bil Araşt Derg., 2, 37-40.

Uslu B, Göğüş T (1981). Endemic fluorosis, Hacettepe Bulletin of Medicine / Surgery, 14, (3-4).

Üstdal M, Paşaoğlu H ve Muhtaroglu S (1991). Biyokimya, su ve elementler, Erciyes Üniversitesi Yayınları, No 16, Kayseri.

Varol E, Varol S (2010). Çevresel bir hastalık olarak florozis ve insan sağlığı üzerine etkisi, TAF Prev Med Bull, 9(3), 233-238.

Vieth R (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety, Am J Clin Nutr., 69(5)842-56.

Walton KC (1988). Enviromental fluoride and fluorosis in mammals, Mammal Rev, 18, 77-90.

Wheeler SM, Turner AD, Brock TB (1988). The effect of 30 mg/L fluoride in drinking water on ewes and their lambs and current bone levels of sheep in NSW Australia, Fluoride, 21(2), 60-68.

White JR, Campbell RK (1993). Magnesium and diabetes, a review, The Annals of Pharmacotherapy, 27(6), 775-780

Whitford GM (1990). The physiological and toxicological characteristics of fluoride, J Dent Res, 69, 539-44.

Whitford GM (1992). Acute and chronic fluoride toxicity, J Dental Res, 71, 1249-1254.

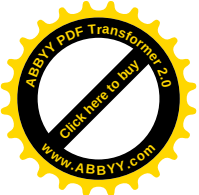
World Health Organization (2006). Guidelines for drinking-water quality, third edition, Geneva, , p, 221-459.

Yaşar S (2003). Florozisli koyunlarda vitamin ve mineral düzeylerin incelenmesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van.

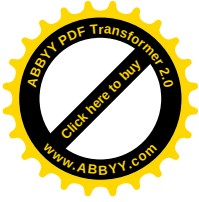
Yates C, Doty S, Talmage RV (1964). Effects of sodium fluoride on calcium homeostasis, Proc Soc Exp Biol Med, 115, 1103-1108.

Yılmaz (1999). Hormon ve Üreme Fizyolojisi, Feryal Matbaacılık, 1. Basım, Ankara.

Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu Ş, Yordan N, Coşkun T (1990). D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, Katkı Pediatri Dergisi 11(4), 345-86.



Zhan X, Xu Z, Li J, Wang, M (2005). Effects of fluorosis on lipid peroxidation and antioxidant systems in young pigs, *Fluoride*, 38, 157-161.



ÖZGEÇMİŞ

Bahat COMBA, 1981 yılında Amasya ili Merzifon ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Merzifon’ da tamamladı. Akdeniz Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesinde 1999 yılında başladığı yüksek öğrenimini 2004 yılında tamamladı. 2004 yılı sonunda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesinde Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2007 Şubat döneminde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde doktora eğitimine başladı. Halen yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’ nda görev yapmaktadır. Evli ve bir kız çocuğu vardır.