



Deneysel Florozis Oluşturulmuş Ratlarda Tedavi ve Koruma Amaçlı Vitamin C ve Vitamin E Uygulamasının Serum Vitamin Düzeyleri Üzerine Etkisi

Ahmet Cihat ÖNER^{1a}, Sedat ÇETİN^{2b}, İbrahim Hakkı YÖRÜK^{3c}, Semiha DEDE^{2d}

1. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

2. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

3. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Van, TÜRKİYE.

ORCID: 0-0001-6614-4347^a, 0-0002-6102-8571^b, 0-0002-0525-0346^c, 0-0001-5744-6327^d

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
07.01.2021	10.05.2021	31.10.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Öner AC, Çetin S, Yörük İ, Dede S: Deneysel Florozis oluşturulmuş Ratlarda Tedavi ve Koruma Amaçlı Vitamin C ve Vitamin E Uygulamasının Serum Vitamin Düzeyleri Üzerine Etkisi. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 16(2): 211-218, 2021. DOI: 10.17094/ataunivbd.855212

Öz: Bu çalışmada, deneysel florozis oluşturulmuş, korunma ve tedavi için vitamin C ve E uygulanmış ratlarda A- D ve E vitamin düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada materyal olarak, 1 aylık Wistar-Albino ratlar kullanıldı. Her biri 8 hayvandan oluşan 9 grup üzerinde çalışıldı. İçme suyu içerisinde hazırlanan sodyum florür (NaF) çözeltileri (150 mg/kg), çalışma süresince ad-libitum olarak uygulandı. Koruma grubuna, 150 ppm NaF içeren su ile birlikte 16 hafta/gün aşırı Vitamin C (100 mg/kg), Vitamin E (300 mg/kg) ve Vitamin C + Vitamin E (100 mg/kg + 300 mg/kg) uygulandı. Tedavi grubuna, 16 hafta süresince 150 ppm NaF içeren su, ad-libitum olarak verildikten sonra 4 hafta süresince normal içme suyu yanında; Vitamin C (100 mg/kg), Vitamin E (300 mg/kg) ve Vitamin C + Vitamin E (100 mg/kg + 300 mg/kg) uygulandı. On altı hafta sonunda ratlardan kan örnekleri alınarak serumları çıkarıldı. Serum Retinol, α -Tokoferol, Vitamin D3, düzeyleri HPLC ile belirlendi. Florozis grubunda tedavi ve koruma amaçlı vitamin C ve E uygulaması ile serum vitamin A ve vitamin D düzeylerinde bir değişikliğin olmadığı, ancak vitamin E seviyesinde azalma olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, florozis olgularında hem korunmada hem de tedavide vitamin E verilmesinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Florozis, Retinol, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E.

The Effect of Vitamin C and Vitamin E Administration for Treatment and Protection on Serum Vitamin Levels in Rats with Experimentally Fluorosis Created

Abstract: This study aimed to determine the vitamins A-D and E levels in rats with experimental fluorosis and in whom vitamins, C and E were administered for prevention and treatment. One-month-old Wistar-Albino rats were used as material in the study. Nine groups of 8 animals each were studied. Sodium fluoride (NaF) solutions (150 mg / kg) prepared in drinking water were administered ad-libitum during the study. Vitamin C (100 mg / kg), Vitamin E (300 mg / kg) and Vitamin C + Vitamin E (100 mg / kg + 300 mg / kg) were administered to the protection group with water containing 150 ppm NaF for 16 weeks / day. Water containing 150 ppm NaF was given ad-libitum for 16 weeks in the treatment group, and then Vitamin C (100 mg/kg), Vitamin E (300 mg/kg) and Vitamin C + Vitamin E (100 mg/kg + 300 mg/kg) were administered along with normal drinking water for 4 weeks. At the end of sixteen weeks, blood samples were taken from the rats and their serums were removed. Serum Retinol, α -Tocopherol, Vitamin D3 levels were determined by HPLC. In the fluorosis group, it was found that there was no change in serum vitamin A and vitamin D levels with the application of vitamins C and E for treatment and protection, but a decrease in vitamin E level. As a result, it was concluded that the administration of vitamin E is effective in both the prevention and treatment of fluorosis cases.

Keywords: Fluorosis, Retinol, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E.

✉ Ahmet Cihat Öner

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

e-posta: ahmetcihatoner@yyu.edu.tr

GİRİŞ

Halojen grubunda yer alan flor, yüksek elektronegatiflik ve reaktifliğe sahiptir. Doğada serbest halde değil, çeşitli birleşikler halinde bulunmaktadır (1). Akut flor toksisitesine oldukça nadir rastlanmaktadır. Yiyeceklerin, kaza sonucu, sodyum florür veya sodyum silikoflorür tuzu ile kontaminasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (2).

Uzun süre yüksek dozda flora maruz kalınması ile insan ve hayvanlarda florozis denilen toksikasyon oluşur (3-6). Floroziste başta diş ve kemik olmak üzere pek çok dokuda hasar olur. Flor büyük çoğunlukla böbrek yoluyla vücuttan atılır Florun kronik toksik etkisi, sert dokularda, iskeletsel floroz ve dental floroz olarak görülür (7,8).

Biyolojik sistemlerde endojen ve ekzojen kökenli stres faktörleri nedeniyle, sürekli olarak serbest radikaller ve diğer oksijen kökenli radikaller üretilmektedir. Bu stres faktörlerine karşı güçlü ve kompleks bir antioksidan sistem mevcuttur (9,10). Flor intoksikasyonundan sonra serbest radikaller önemli ölçüde artar. Florun mitokondri üzerindeki toksik etkisi reaktif oksijen türleri (Reaktif Oxigene Species) (ROS) indüksiyonuna ve antioksidan savunmada zayıflamaya yol açar (11).

Fizyolojik düzeylerde vitamin C serbest radikallerin neden olduğu oksidatif yıkıma karşı hücreleri koruyan, güçlü bir radikal toplayıcıdır. Bu mekanizma ile oksidasyonla artan DNA mutasyonun önlenmesi de dahil hücre koruyucu fonksiyonları yerine getirirler (12).

Vitamin E, normal reproduksiyon, kas işlevleri ve pek çok diğer vücut fonksiyonu için gerekli olan, yağda eriyen bir vitamindir. E vitamini (α -Tokoferol) normal reproduksiyon, kas işlevleri ve pek çok diğer vücut fonksiyonu için gereklidir. Çoğunlukla hücre membranında bulunur ve eğer görevini yapmazsa serbest radikaller membrana, DNA'ya ve diğer hücre komponentlerini etkiler. α -Tokoferol en aktif vitamin E formudur ve güçlü bir biyolojik antioksidandır (12,13).

Vitamin C ve vitamin E bir halka reaksiyonla birlikte fonksiyon yapar. Bu süreçte, oksitlenmiş tokoferil radikali orijinal formuna vitamin C ile döner. Bu sinerji sayesinde bu iki antioksidan vitamin lipozomal membranlar ve LDL'nin oksidasyonunu önlerler (12-14).

Retinol, retina ve retinoik asidi içeren bir grup doymamış organik bileşiği kapsayan bir terim olan A vitamini, insanlar tarafından üretilemediği ve diyetin bir parçası olarak sağlanması gerektiği için temel bir besindir. A vitamini (retinol), hücrelerin ve hücre içi yapıların lipoprotein yapıdaki membranlarının permeabilitesinde ve stabilitesinde önemli rol oynar (15).

Vitamin D bir prohormondur; bitkilerde bulunan ergokalsiferol ya da hayvansal dokularda mevcut kolekalsiferol olarak iki formda bulunur (16). Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerinden başka daha birçok fonksiyonu vardır (17).

Oksidatif strese karşı önleyici ve tedavi edici olarak aralarında vitaminlerin de olduğu, antioksidan maddelerin uygulandığı çalışmalar vardır (8,18). Bu çalışma, deneysel florozis oluşturulan ratlarda tedavi ve koruma amaçlı vitamin C ve vitamin E uygulanmasının serum vitamin A, vitamin D ve vitamin E düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOT

Çalışma, her biri 8 hayvandan oluşan 9 gruba ayrılmış 1 aylık 200–250 g ağırlığında Wistar-Albino ırkı erkek rat kullanılarak yapıldı. Negatif kontrol grubuna içme suyu, pozitif kontrol grubuna sodyum florür (NaF) koruma ve tedavi gruplarına ise Vitamin E ve C uygulandı (Tablo 1). Vitamin E uygulanmasında mısır yağı kullanıldığı için ayrıca mısır yağı grubu da oluşturuldu ve bu gruba 0.2 ml mısır yağı oral olarak verildi. İçme suyu içerisinde hazırlanan NaF çözeltileri (150 mg/kg) (19), çalışma süresince ad-libitum olarak

uygulandı. Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı ile yürütüldü (Karar no: 2017/11).

İdrar Flor Analizi

Bu çalışmada; İdrar flor konsantrasyonları kontrol grubunda 0.79 ppm, NaF toksikasyon grubunda 29.71 ppm'di. Korunma ve tedavi amacıyla vitamin uygulanan gruplarda ise 11.5 - 15.3 ppm olarak saptandı (8).

Koruma grubuna, 150 ppm NaF içeren su ile birlikte 16 hafta/gün, Vitamin C (100 mg/kg), Vitamin E (300 mg/kg) ve Vitamin C + Vitamin E (100 mg/kg + 300 mg/kg) uygulandı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada kullanılan deneme grupları.

Table 1. Trial groups were used in the study.

Kontrol Grupları	Koruma grupları	Tedavi grupları
Normal içme suyu	NaF + Vitamin C	Vitamin C
0.2 ml mısır yağı	NaF + Vitamin E	Vitamin E
150 ppm NaF	NaF + Vitamin C + Vitamin E	Vitamin C + Vitamin E

Tedavi grubuna, 16 hafta süresince 150 ppm NaF içeren su, ad-libitum olarak verildikten sonra 4 hafta süresince normal içme suyu yanında; Vitamin C (100 mg/kg), Vitamin E (300 mg/kg) ve Vitamin C + Vitamin E (100 mg/kg + 300 mg/kg) uygulandı (Tablo 1).

Örnek Alınması ve Serum Vitamin Düzeyi Ölçümü

On altı hafta sonunda ratlardan kan örnekleri alınarak serumları elde edildi. Serum numunelerindeki Vitamin A, D ve E düzeyleri HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi; Agilent 1100 serisi) yöntemi ile yapıldı (20-22).

Serum Ekstraksiyonları

Vitamin A, D ve E analizleri için 200 µl serum plastik tüplere alındı. Üzerlerine 200 µl etanol eklenip 1 dakika vorteksle karıştırıldı. Bunların üzerlerine 800

µl n-hekzan ilave edilip tekrar 1 dakika vortekslendi ve 3000 RPM'de 10 dakika santrüfuj edildi. Oluşan hekzan fazından 600 µl alınarak azot gazı altında kurutuldu. Kalıntı 500 µl metanolde çözündürüldü ve HPLC kolonuna enjekte edildi (20,21).

Sıvı Kromatografisi

Vitamin A, D ve E standartları kullanılarak düzenek analizler için hazır hale getirildi. Daha sonra, hazırlanan ekstraktardan 20 µl alınarak sıvı kromatografisi kolonuna enjekte edildi. Vitamin A, D ve E'lerin tanıları DAD (diode-array detector) dedektörü kullanılarak 325, 265 ve 290 nm dalga boylarında yapıldı. Mobil faz olarak metanol-su (98:2 oranında) 1.5 ml/dak akış hızında kullanıldı. Vitaminlerin ayrılmasında C18 kolonundan (4.6 mm x 25 cm) faydalanıldı (14-16). Analizler Agilent 1100 serisi HPLC cihazı ile gerçekleştirildi. Hesaplamalar vitamin A, D ve E standartlarının pik alan ve konsantrasyonlarına göre yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Grupların normallik testleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildikten sonra gruplar arasındaki farklılıklar Oneway Anova testi kullanılarak analiz edilmiştir. Farklılık tespit edilmesi durumunda hangi grubun farklı olduğu Duncan çoklu karşılaştırma testiyle belirlenmiştir. Bulgular ortalama (X) ± standart error (SE) ile tablo olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizler, SPSS for Windows 22.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Retinol düzeylerinin kontrol grubu ve deneysel florozis grubu ile karşılaştırılması sonucunda hiçbir grupta değişmediği belirlenmiştir (Tablo 2) (P<0.01). Fakat istatistiksel açıdan fark olmasa da retinol düzeyini koruma grubu içerisinde sadece vitamin E uygulamasının azalttığı, mısır ve koruma için birlikte verilen vitamin E+C uygulamasının artırdığı belirlenmiştir.

Tablo 2. Florozis için verilen Vit E ve Vit C uygulamaları sonrası retinol düzeyleri.

Table 2. Retinol levels after Vit E and Vit C administrations given for fluorosis.

Gruplar	Retinol (mean \pm std err)
Kontrol	0.221 \pm 0.018 (a, b, c)
Mısır	0.253 \pm 0.012 (c)
NaF	0.208 \pm 0.010 (a, b, c)
Koruma Vit E	0.178 \pm 0.015 (a)
Koruma Vit C	0.184 \pm 0.015 (a, b)
Koruma Vit C+E	0.238 \pm 0.018 (c)
Tedavi Vit E	0.190 \pm 0.013 (a, b)
Tedavi Vit C	0.187 \pm 0.016 (a, b)
Tedavi Vit C+E	0.229 \pm 0.014 (b, c)

Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel olarak önemli bir farkı gösterir (P<0.01).
(Mean : ortalama , std. err; standart hata)

α -tokoferol düzeyi koruma amaçlı verilen vitamin C ve florozis için uygulanan NaF ile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak (Tablo 3) (P<0.001) önemli oranda azaldığı belirlenmiştir. Korunma amaçlı vitamin C uygulanan grup haricinde, bütün korunma ve tedavi gruplarında kontrol grubuna göre önemli oranda azalan α -tokoferol düzeyleri artmış ve kontrol grubuna yaklaşmıştır.

Tablo 3. Florozis için verilen Vit E ve Vit C uygulamaları sonrası α -Tokoferol düzeyleri.

Table 3. α -Tokoferol levels after Vit E and Vit C administrations given for fluorosis.

Gruplar	α -Tokoferol (mean \pm std err)
Kontrol	3.458 \pm 0.142 (b, c)
Mısır	2.905 \pm 0.187 (a, b)
NaF	2.395 \pm 0.124 (a)
Koruma Vit E	3.743 \pm 0.354 (c)
Koruma Vit C	2.744 \pm 0.318 (a)
Koruma Vit C+E	2.979 \pm 0.240 (a, b)
Tedavi Vit E	3.669 \pm 0.172 (c)
Tedavi Vit C	2.875 \pm 0.152 (a, b)
Tedavi Vit C+E	3.494 \pm 0.208 (b, c)

Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak önemli bir farkı gösterir (P<0.001).
(Mean : ortalama , std. err; standart hata)

Vitamin D3 düzeylerine bakıldığında (Tablo 4) hiçbir uygulamanın kontrol değerlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir (P<0.01). Ancak istatistiksel açıdan fark olmasa da koruma ve tedavi amaçlı verilen vitamin C ile tedavi için verilen Vitamin E uygulamasının Vitamin D3 düzeyini düşürdüğü,

mısır yağı ve tedavi için verilen vitamin E+C uygulamasının ise artırdığı gözlenmiştir.

Tablo 4. Florozis için verilen Vit E ve Vit C uygulamaları sonrası Vit D3 düzeyleri.

Table 4. Vit D3 levels after Vit E and Vit C treatments are given for fluorosis.

Gruplar	Vit D3 (mean \pm std err)
Kontrol	0.031 \pm 0.003 (a, b, c)
Mısır	0.038 \pm 0.002 (c)
NaF	0.030 \pm 0.001 (a, b, c)
Koruma Vit E	0.028 \pm 0.003 (a, b)
Koruma Vit C	0.023 \pm 0.002 (a)
Koruma Vit C+E	0.028 \pm 0.005 (a, b)
Tedavi Vit E	0.024 \pm 0.002 (a)
Tedavi Vit C	0.023 \pm 0.004 (a)
Tedavi Vit C+E	0.033 \pm 0.002 (b, c)

Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak önemli bir farkı gösterir (P<0.01).
(Mean : ortalama , std. err; standart hata)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünyamızın birçok yerinde volkanik aktivitelere ve endüstriyel gelişmelere bağlı olarak toprakta, suda ve bitkilerde flor düzeyi yüksektir. Canlıların yüksek miktarda ki floru su, toprak ya da endüstriyel kaynaklı olarak alması sonrasında genellikle kronik florozis vakıaları görülmektedir (23,24).

Flor'un hücre zarlarını geçtiği ve iskelet ve kalp kası, karaciğer, deri ve eritrositler dahil yumuşak dokulara girdiği bilinmektedir. Kronik F maruziyeti sonrası hayvanların kan, beyin, böbrek, karaciğer ve omuriliklerinde çeşitli değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler arasında anormal davranışlar (25), hiperparatiroidizm (4), tiroid disfonksiyonu ve hipotiroidizm (5), mineral metabolizmasına değişimler (4,26) ve hayvancılıkta düşük verimler (27,28) gibi sonuçlar sayılabilmektedir.

Vitamin C ve vitamin E bir halka reaksiyonla birlikte fonksiyon yaparlar ve oksitlenmiş tokoferil radikali orijinal formuna vitamin C ile dönmektedir. Bu sinerji sayesinde bu iki antioksidan vitamin lipozomal membranlar ve LDL'nin oksidasyonunu önlerler (12-14).

Bu çalışmada önemli antioksidan vitaminler olmasının yanı sıra mikronutrient olarak ta önemli olan vitamin C ve E düzeylerinin, deneysel floroziste hem koruyucu hem de tedavi edici ajan olarak

kullanılmasının serumdaki düzeylerini ne derece etkilediğinin oraya konulması amaçlanmıştır.

Serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki hem insan hem de hayvan florozundaki ilişki kapsamlı bir şekilde araştırılrsa da, çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (29). Florozisde A, C ve E vitaminleri organizmayı serbest radikal oksidasyonundan korumaya yardımcı olur (30).

Farklı araştırmalarda flor toksisitesi üzerinde vitaminlerin etkileri araştırılrsa da (8,31,32) florozis sonrası vitamin düzeylerine ilişkin çalışma az sayıdadır. Altuğ ve ark., (33) keçilerde, Andersen ve ark. (34) domuzlar üzerinde, Reddy ve ark. (35) tavşanlarda, Vatassery ve ark. (32) gine domuzunda, Bouaziz ve ark. (36) yetişkin farelerde, Yıldırım ve ark. (37) ratlarda florozis ve sonrasında vitamin düzeylerini ilişkilendirerek incelemelerde bulunmuştur. Yapılan bu araştırmalarda vitamin düzeyleri ile ilgili sonuçlar değişiklik göstermektedir. Kimi çalışmada vitamin düzeyleri düşük kiminde ise değişmediği bildirilmiştir. Altuğ ve ark. (33) yaptıkları çalışmada florozisli keçilerde vitamin düzeylerini incelemiş α tokoferol düzeyinde istatistiksel bir artış gözlemlerken retinol ve vitamin D3 seviyelerinde istatistiksel bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir.

Yıldırım ve ark. (37) yaptıkları deneysel florozis çalışmasında vitamin A ve vitamin D seviyesinin önemli ölçüde azaldığını, vitamin E seviyesinin ise değişmediğini bildirmişlerdir.

Andersen ve ark. (34) domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada da plazma kalsiyum seviyesinde, paratiroid aktivesinde ve vitamin D düzeyinde değişme olmadığını bildirmiştir. Comba ve Çınar (26) çalışmalarında floroziste vitamin D3 seviyesinde azalma olduğunu ve dışarıdan vitamin D3 takviyesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Vatassery ve ark. (32) florür zehirlenmesinin kronik evresinde serumda yüksek α -tokoferol seviyeleri gözlemlemiştir. Yaşar ve Yur (38) florozisli koyunlarda E vitamini seviyelerinde önemli bir değişiklik tespit etmemişlerdir.

Görüldüğü üzere farklı çalışmalar ve farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Vatassery ve ark. (32) gine domuzunda yaptıkları çalışma ile Altuğ ve ark.'nın (33) florozisli keçilerde yaptıkları çalışmalarda Vit E düzeyinin yükseldiğini bildirirken, Yıldırım ve ark. (37) ile Yaşar ve Yur doğal florozisli koyunlarda (38) Vit E düzeyinin değişmediğini bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada ise uygulanan doz ve süreye bağlı olarak biz NaF uygulaması sonrasında α tokoferol düzeyinde istatistiksel bir azalma olduğu belirlendi.

Yine Vit A ve Vit D düzeyleri ile ilgili olarak Yıldırım ve ark. (37) ve Comba ve Çınar (26) Vit D düzeylerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Altuğ ve ark. (33), Andersen ve ark. (34) Vit A ve Vit D düzeylerinde istatistiksel bir fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda da bu sonuçlara benzer bulgular elde edildi.

Kalsiyum ve D vitamini takviyesinin Florozis tedavisinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Flor'a maruz kalan deneklere Ca ve D vitamini takviyesi ile dişlerde bozulmanın olmadığı, osteoskleroz belirtisinin görülmediği bildirilmektedir (39).

Yapılan bu deneysel çalışmalar sonucunda tedavi için çeşitli denemeler yapılsa da flor alınmasının durdurulması dışında şu anda florozis için tedavi seçeneğinin olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur (40,41).

Çalışmamızda vitamin C ve Vitamin E koruma ve tedavi grupları incelenmiş olup uygulanan vitamin E ve vitamin C'nin farklı etkilerinin olduğu belirlendi. Vitamin C uygulamasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmese de vitamin E düzeyini aşağı çektiği saptandı. Bunun nedeninin vitamin C ve vitamin E'nin antioksidan aktiviteleri sırasında metabolizma farkından kaynaklandığı ve vitamin C aktivitesinin vitamin E'yi yenileme özelliği ile ilişkili olduğu düşünüldü. Vitamin D3 düzeyinde ise NaF uygulamasına bağlı bir azalma olmadığı ancak mısır yağı verilmesi ile istatistiksel olarak farklı olmasa da kontrol grubuna göre yükselme olduğu belirlendi. Bu durum; çalışmada kullanılan NaF'ün uygulama dozu ve süresine bağlı olarak, serum vitamin C ve vitamin

D3 metabolizma süreçlerinin henüz yeterince aktif olmadığını bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada NaF uygulamasına bağlı olarak vitamin A ve D düzeylerinde değişme şekillenmediği fakat Vitamin E düzeyinde azalma olduğu gözlenmiştir. Mevcut çalışmada vitamin E ihtiyacının dışarıdan verilmesi ile korunmada ve tedavide kontrol grubuna yakın değerlere ulaşıldığı ve böylece florozis olgularında hem korunmada hem de tedavide vitamin E verilmesinin etkili olduğu belirlenmiştir. Flor toksikasyonuna karşı tedavi edici ve koruyucu amaçla vitamin E kullanımının, serum vitamin düzeyleri üzerinde yararlı etkilerinin olduğu görülmüştür. Antioksidan vitamin düzeylerindeki artış, flor kaynaklı oksidatif stresin geriletilmesi için önemli bir destek olarak değerlendirilebilir. Bu sonuçların altında yatan mekanizmanın aydınlatılması için, daha detaylı moleküler metotlar ile, farklı vitamin ve mineral düzeyleri açısından çalışmalara ihtiyacın olduğu söylenebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Agalakova N., Gusev GP., 2011. A fluoride-induced death of rat erythrocytes in vitro. *Toxicology in Vitro*, 25, 1609-1618.
2. Elbek Ç., Sabah E., 2001. İnsanda flor toksikolojisi. *A Ü Dış Hek Fak Derg*, 28, 99-104.
3. Dote T., Kono K., Usuda K., Nishiura H., Tagawa T., Miyata K., Shimahara M., Hashiguchi N., Senda J., Tanaka Y., 2000. Toxicokinetics of intravenous fluoride in rats with kidney damage caused by high-dose fluoride exposure. *Int Arch Occup Environ Health*; 73, 90-92.
4. Teotia SP., Teotia M., 1973. Secondary hyperparathyroidism in patients with endemic skeletal fluorosis. *Br Med J*, 1, 637-640.
5. Cinar DA., Selcuk M., 2005. Effects of chronic fluorosis on thyroxine, triiodothyronine, and protein bound iodine in cows. *Fluoride*; 38, 65-68.
6. Kilicalp D., Cinar A., Belge F., 2004. Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in dogs. *Fluoride*, 37, 96-101.
7. Song GH., Gao JP., Wang CF., Chen CY., Yan XY., Guo M., Wnag Y, Huang FB., 2014. Sodium fluoride induces apoptosis in the kidney of rats through caspase-mediated pathways and DNA damage. *J Physiol Biochem*, 70, 857-868.
8. Öner AC., Dede S., Yur F., Öner A., 2020. The effect of vitamin C and vitamin E on DNA damage, oxidative status, and some biochemical parameters in rats with experimental fluorosis. *Fluoride*, 53, 154-163.
9. Lanhance PA., Nakat Zeina BS., Woo-Sik Jeong MS., 2001. Antioxidants: An integrative approach. *Nutr*, 17, 835-838.
10. Miller JK., Slebodzinska EB., 1993. Oxidative stress, antioxidants and animal functions. *J Dairy Sci*, 76, 2812-2823.
11. Kurtde E., Pekcan M., Karagül H., 2018. Florun serbest radikaller, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres ile ilişkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 373-379.
12. Li Y., Schellhorn HE., 2007. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr*, 137, 2171-2184.
13. Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes CJ., Telser J., 2004. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*, 266, 37-56.
14. Moller P., Viscovich M., Lykkesfeldt J., Loft S., Jensen A., Poulsen HE., 2004. Vitamin C supplementation decreases oxidative DNA damage in mononuclear blood cells of smokers. *Eur J Nutr*, 43, 267-274.
15. Tanumihardjo S., Russel RM., Stephensen CB., Gannon BM., Craft NE., Haskel MJ., Lietz G., Schulze K., Raiten DJ., 2016. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) Vitamin A Review, *The Journal of Nutrition Supplement: Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)*. *J Nutr*, 146, 1816-1846.

16. Çimen MBY., Çimen ÖB., 2016. Obezite ve D vitamini, Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 9, 102-112.
17. Turgut CT., Palancıoğlu A., Yaltırık M., 2018. D vitamini ve diş sağlığındaki önemi. Türkiye Klinikleri J Dental Sci, 24, 239-247.
18. Yüksek V., Çetin S., Usta A., Kömüroğlu AU., Dede S., 2017. Effect of some vitamins on antioxidant/prooxidant parameters in sodium fluoride (NaF)-treated cell line (hFOB 1.19). Turkish J Veter Res, 1, 1-6.
19. He LF., Chen JG., 2006. DNA damage, apoptosis and cell cycle changes induced by fluoride in rat oral mucosal cells and hepatocytes. World J Gastroenterol; 12, 1144-1148.
20. Miller KW., Yang CS., 1985. An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α -tocopherol and various carotenoids. Analytical Biochem, 145, 21-26.
21. Zaspel BJ., Csallany S., 1983. Determination of Alpha-Tocopherol in tissues and plasma by high-performance liquid chromatography. Analytical Biochem, 130, 146-150.
22. 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.
23. Ergun HS., Russel-Sinn HA., Baysu N., DüNDAR Y., 1987. Studies on the fluorine content in water and soil, blood urine, bone and teeth of sheep, urine of human in the eastern and western part of Turkey. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 94, 416-420.
24. Choubisa SL., 1999. Some observations on endemic fluorosis in domestic animals in Southern Rajasthan (India). Vet Res Com, 23, 457-465.
25. Choi AL., Sun G., Zhang T., Grandjean P., 2012. Developmental fluoride neurotoxicity: a systemic review and meta-analysis. Environ Health Perspect, 120, 1362-1368.
26. Comba B., Çınar A., 2016. Investigation of effects of fluorosis on some minerals and hormones in sheep. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 63, 223-227.
27. Underwood EJ., 1977. Trace elements in human and animal nutrition. 4th ed. New York: Academic Press Inc; pp. 347-63.
28. Wang YN., Xiao KQ., Liu JL., Dallner G., Guan ZZ., 2000. Effect of long-term fluoride exposure on lipid composition in rat liver. Toxicol, 146, 161-169.
29. Chlubek D., 2003. Fluoride and oxidative stress. Fluoride, 36, 217-228.
30. Chlubek D., Zawierta J., Kazmierczyk A., Kramek J., Olszewska M., Stachowska E., 1999. Effect of different fluoride ion concentrations on malondialdehyde (MDA) formation in the mitochondrial fraction of human placental cells. Bromat Chem Toksykol, 32, 119-122.
31. Ekambaram P., Paul V., 2003. Effect of vitamin D on chronic behavioural and dental toxicities of sodium fluoride in rats. Fluoride, 36, 189-197.
32. Vatassery GT., Ophaug RH, Singer L., 1980. The effect of fluoride intake on the total lipid, cholesterol and vitamin E levels in sera and liver of guinea pigs on high fat diet. Life Sci, 27, 1961-1966.
33. Altuğ N., Arslan S., Yüksek N., Keleş İ., Yörük İH., Başbuğ Y., Aytekin İ., 2013. The levels of trace elements and selected vitamins in goats with chronic fluorosis. Turk J Vet Anim Sci, 37, 529-534.
34. Andersen L., Richards A., Care AD., Andersen HMK., Kragstrup J., Fejerskov O., 1986. Parathyroid glands, calcium, and vitamin D in experimental fluorosis in pigs. Calcif Tissue Int, 38, 222-226.
35. Reddy GB., Khandare AL., Reddy PY., Rao GS., Balakrishna N., Srivalli I., 2003. Antioxidant defense system and lipid peroxidation in patients with skeletal fluorosis and fluoride-intoxicated rabbits. Toxicol Sci, 72, 363-368.
36. Bouaziz H., Croute F., Boudawara T., Soleilhavoup JP., Zeghal N., 2007. Oxidative

- stress induced by fluoride in adult mice and their suckling pups. *Exp Toxicol Pathol*, 58, 339-349.
37. Yıldırım S., Oto G., Comba B., Ekin S., Çınar A., 2017. An investigation of the protective effects of resveratrol on some biochemical parameters and histopathological findings in experimentally-induced chronic fluorosis in rats, *Fluoride*, 50, 365-373.
38. Yaşar S., Yur F., 2008. Antioxidant vitamin and mineral levels in sheep with fluorosis. *Biol Trace Elem Res*, 123, 139-143.
39. Bhowmik AD., Shaw P., Mondal P., Chakraborty A., Sudarshan M., Chattopadhyay A., 2020. Calcium and Vitamin D supplementation effectively alleviates dental and skeletal fluorosis and retain elemental homeostasis in mice. *Biol Trace Element Res*, 199-3035-3044.
40. Sellami M., Riahi H., Maatallah K., Ferjani H., Bouaziz MC., Ladeb MF., 2020. Skeletal fluorosis: don't miss the diagnosis!. *Skeletal Radiol*, 49, 345-357.
41. Srivastava S., Flora S., 2020. Fluoride in drinking water and skeletal fluorosis: a review of the global Impact. *Curr Envir Health Rpt*, 7, 140-146.