

DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE NORMAL VE FLOROZİS BELİRTİSİ GÖSTEREN KOYUNLARDA SERUM SPESİFİK KARACİĞER ENZİMLERİ (GLUTAMAT OKZALASETAT TRANSAMİNAZ, GLUTAMAT PİRUVAT TRANSAMİNAZ, LAKTAT DEHİDROGENAZ) VE ALKALEN FOSFATAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI*

Tevhide Sel¹

Hilal Ergun²

Serum levels of specific liver enzymes (Glutamate Oxalacetate Transaminase, Glutamate Pyruvate Transaminase, Lactate Dehydrogenase) and Alkaline Phosphatase in normal sheep and sheep showing signs of fluorosis in Eastern Anatolia.

Summary: *The activities of serum GOT, GPT, LDH and ALP enzymes were compared between sheep showing signs of fluorosis obtained from the villages of Başeğmez and Soğuksu, Muradiye, Van county and healthy sheep from the same area.*

Blood sera for the investigations were obtained from 27 sheep showing signs of fluorosis and 20 clinically healthy Morkaraman sheep 2 to 3 years old from villages in Van county, eastern Anatolia.

The activities of serum GOT, GPT, LDH and ALP enzymes were measured colourimetrically.

The serum activities of GOT, GPT, LDH and ALP for the normal sheep were 31.23 ± 1.85 units/ml, 20.3 ± 0.61 units/ml, 992.3 ± 44.20 Berger-Broida units/ml and 56.43 ± 4.98 units/L respectively.

The serum activities of GOT, GPT, LDH and ALP for the affected group were 104.57 ± 5.71 units/ml, 27.94 ± 1.02 units/ml, 596 ± 21.11 Berger-Broida units/ml and 52.83 ± 6.00 units/L respectively.

It was seen that fluoride increased serum activities of GOT and GPT ($P < 0.001$), decreased serum activity of LDH ($P < 0.001$), but did not significantly affect serum ALP activity ($P > 0.05$).

1 Dr. Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD, Ankara.

2 Prof. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD, Ankara.

* Aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

* Bu araştırma 1991 X. Ulusal Türk Biyokimya Kongresinde poster olarak sunulmuş ve özeti kongre kitabında yayımlanmıştır.

Özet: Doğu Anadolu Bölgesi Van ili Muradiye ilçesi Başeğmez ve Soğuksu köylerindeki florozis belirtisi gösteren koyunlar ile aynı bölgedeki sağlıklı koyunların serum GOT, GPT, LDH ve ALP enzim aktiviteleri birbirleriyle kıyaslanmıştır.

Araştırmada, Doğu Anadolu Bölgesi Van ili ilçe ve köylerinden sağlanan 2-3 yaşları arasında değişen 27 adet florozis belirtileri gösteren, 20 adet klinik olarak sağlıklı gözükten Morkaraman koyunlarına alınan kan serumları kullanılmıştır.

Serum numunelerinde kolorimetrik yöntemlerle serum GOT, GPT, LDH ve ALP enzimlerinin aktiviteleri tayin edilmiştir.

Normal koyunların serum GOT, GPT, LDH ve ALP aktiviteleri ortalama değerleri sırasıyla 31.23 ± 1.85 ünit/ml, 20.3 ± 0.61 ünit/ml, 992.3 ± 44.20 Berger-Broida ünit/ml ve 56.43 ± 4.98 ünit/L olarak hesaplanmıştır.

Florozis belirtisi gösteren koyunların serum GOT, GPT, LDH ve ALP aktiviteleri ortalama değerleri sırasıyla 104.57 ± 5.71 ünit/ml, 27.94 ± 1.02 ünit/ml, 596.5 ± 21.11 Berger-Broida ünit/ml ve 52.83 ± 6.00 ünit/L olarak hesaplanmıştır.

Florun serum GOT ve GPT aktivitelerini arttırdığı ($P < 0.001$). LDH aktivitesini azalttığı ($P < 0.001$) bulunmuştur. Serum ALP aktivitesinde ise istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tesbit edilmemiştir ($P > 0.05$).

Giriş

Flor, hücrel aktivitede ve mineral teşekkülünde önemli etkilere sahiptir (46). Laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalarda florun tüm çiftlik hayvanları için esansiyel bir element olduğu tesbit edilmiştir (24,25).

Florun dış çürümelerini önleyici etkisi uzun zamandır bilinmektedir (12, 43). İçme sularında 1 ppm konsantrasyonunda florun dış çürümelerini önlemede optimal olduğu kabul edilmiştir (12, 42). İçme sularında 1.5 ppm flor WHO (World Health Organization) tarafından üst sınır olarak kabul edilmiş, bunun üzerindeki miktarların flor zehirlenmesine sebep olacağı bildirilmiştir (6). Fakat sıcak iklimlerde su ihtiyacı ve tüketimi fazla olduğundan daha düşük düzeylerde flor içeren suların alınmasıyla da florozis şekillenebileceği bildirilmektedir (6,12,14). Bu nedenle iklim şartlarına bağlı olarak içme sularındaki optimum flor miktarı sıcak iklimlerde 0.7 ppm, soğuk iklimlerde ise

1.2 ppm olarak tesbit edilmiştir (6,12). Diğer taraftan ister doğal kaynaklardan olsun, ister insan faaliyetlerinden (endüstriyel çalışmalarda çevrenin florla bulaşması) kaynaklansın, yüksek konsantrasyonlarda flor dünyanın bir çok bölgesinde hastalıklara ve bozukluklara neden olmaktadır (42,44,45).

Yüksek miktarda flor alınması sonucu şekillenen flor zehirlenmesi "florozis" diye adlandırılmaktadır (6,10,25,42).

Flor zehirlenmesini etkileyen faktörleri başlıca şöyle sıralayabiliriz; alınan florun miktarı, flor alımın süresi, hayvanın türü, yaşı, beslenme düzeyi, genel sağlık durumu, stres, florla beraber alınan benzer etkili veya florun etkisini azaltan diğer maddeler, alınan florun çözünürlüğü ve bireysel farklılıklardır (34). 1 ppm flor içeren suyu tüketen bir sığır günde 0.01-1.00 mg/Kg flor almış olur, bu sağlık açısından önemli değildir. Ancak 4-5 ppm flor içeren sular dişlerde lekelenmeye neden olur. 50 ppm'in üzerindeki flor ise önemli düzeyde topallık ve laktasyondaki sığırlarda süt üretiminde azalmaya neden olur (24).

Volkanik bölgelerdeki topraklar yüksek miktarda flor içermektedir (45). Toprakta ve suda yüksek miktarlarda flor bulunduran volkanik bölgelerde kronik, endemik florozis olgularıyla karşılaşmaktadır (44,45). Ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesinde Ağrı ve Van illerinin ilçe ve köylerinde de florozis görülmektedir (9,30,39). Bu yöre Tendürek dağının kuzey ve güney yamaçlarında volkanik arazi üzerinde bulunmaktadır (9,30,39) ve sularında yüksek miktarlarda flor bulunan coğrafik bölgelerdendir (45).

Florun enzimler üzerine etkisi flor konsantrasyonuna bağlı olarak değişmekte ve iki şekilde olmaktadır (34,44). Ya doğrudan enzimler üzerine etki etmektedir ya da enzimlerin metalleriyle kompleks oluşturarak etkilerini göstermektedir (44).

Floroziste en çok incelenen enzim serum alkalin fosfatazıdır. Çeşitli araştırmacılar tarafından farklı türlerde floroziste serum ALP düzeyleri araştırılmıştır (2,4,16,27,28,29).

Miller ve Shupe (28) florozisli sığırlarda yaptıkları çalışmada serum ALP aktivitesinde artış bulmuşlar ve bu artışın kemikte biriken flor miktarı ile orantılı olarak arttığını kaydetmişlerdir.

Mohiuddin ve Reddy (29) deneysel florozis oluşturulan koyunlarda yaptıkları bir çalışmada deney süresince ALP aktivitesinde herhangi bir değişim gözlememişlerdir.

Miller ve arkadaşları (27) florozisli sığırların kemiklerinde ALP düzeyine bakmışlar ve ALP aktivitesi osteoflorotik kemiklerde 3.58-6.92 kat daha fazla bir yükselme göstermiştir. ALP aktivitesindeki artışın kemikteki flor konsantrasyonu ile bağlantılı olduğunu tesbit etmişlerdir.

Karaciğer, metabolizmanın merkezi kontrol organıdır. Karaciğerin metabolik aktivitesi ölçülerek fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilebilir. Serum GOT, GPT ve LDH karaciğer için spesifik enzimlerdir (3,7,10,21).

Flor kuvvetli bir enzim inhibitörüdür (15).

Enzim aktivitelerinin tayini özellikle klinik teşhis yönünden önemli bir kriterdir (3,33).

ALP klinik önemi ilk farkedilen enzimlerdendir. En fazla ALP aktivitesine sahip doku kemik dokusudur. Büyümekte olan hayvanlarda yetişkinlere nazaran serum ALP aktivitesinde ki yükseklik yeni kemik teşekkülünden ileri gelmektedir (3,7).

Bu çalışmada Doğu Anadolu Bölgesinde büyük bir sağlık ve ekonomik problem oluşturan florozis kemik ve karaciğer fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun içinde Doğu Anadolu Bölgesinde florozis görülen Van ili Muradiye ilçesi Çaldıran nahiyesi Başeğmez ve Soğuksu köylerindeki (9,30,39) florozis belirtisi gösteren koyunlarda, florun karaciğer üzerine etkisinin derecesi karaciğerin indikatör enzimleri GOT, GPT ve LDH enzim düzeylerine, kemiklerde meydana getirdiği hiperostogenetik etkisi serum ALP aktivitesine bakılarak normal koyun kan serumlarıyla kıyaslanmıştır. Böylece, Doğu Anadolu Bölgesi koyunlarında önemli ekonomik kayıplara sebep olan floroziste, karaciğer enzimlerinin ve kemik yapımını etkileyen enzimlerin durumu memleketimizde ilk defa araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada, Doğu Anadolu Bölgesi Van ili, ilçe ve köylerinden sağlanan 2-3 yaşlarında 27 Adet florozis belirtileri gösteren, 20 Adet klinik olarak sağlıklı gözükken Morkaraman koyunlardan alınan kan serumları kullanılmıştır.

Florozis belirtisi gösteren grubu, Van ili Muradiye ilçesi Çaldıran nahiyesi Başeğmez ve Soğuksu köylerindeki florozis belirtisi gösteren koyunlar oluşturmuştur.

Kontrol grubunu ise Van ili Et ve Balık Kurumu mezbahasına getirilen klinik olarak sağlıklı koyunlar meydana getirmiştir.

Koyunların, Vena jugularisinden alınan kan numunelerinin serumu ayrıldıktan sonra serum GOT ve GPT analizleri aynı gün, LDH ve ALP analizleri ise ilk iki gün içinde yapılmıştır. Serumlar bu süre içinde $+4^{\circ}\text{C}$ 'de (20) muhafaza edilmiştir.

Serum GOT, GPT, LDH ve ALP enzimlerinin aktiviteleri enzim kitleri ile spektrofotometrik (19) olarak ölçülmüştür.

Analizler sonunda elde edilen serum GOT, GPT, LDH ve ALP aktivitelerinin, tesadüf parsellerinde varyans analizi ile F değerleri bulunmuştur (8).

Bulgular

Çalışmalarda elde edilen serum GOT, GPT, LDH ve ALP değerlerine ait bulgular ve istatistik değerlendirmeleri Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir.

Florozis belirtisi gösteren koyunların ortalama GOT ve GPT enzim aktiviteleri normal koyunlara ait değerlerden istatistik bakımdan önemli derecede ($P < 0.001$) yüksek olduğu görülmüştür.

Serum ALP aktivitelerinde iki grup arasında istatistik bakımdan önemli bir değişiklik ($P > 0.05$) görülmemiştir.

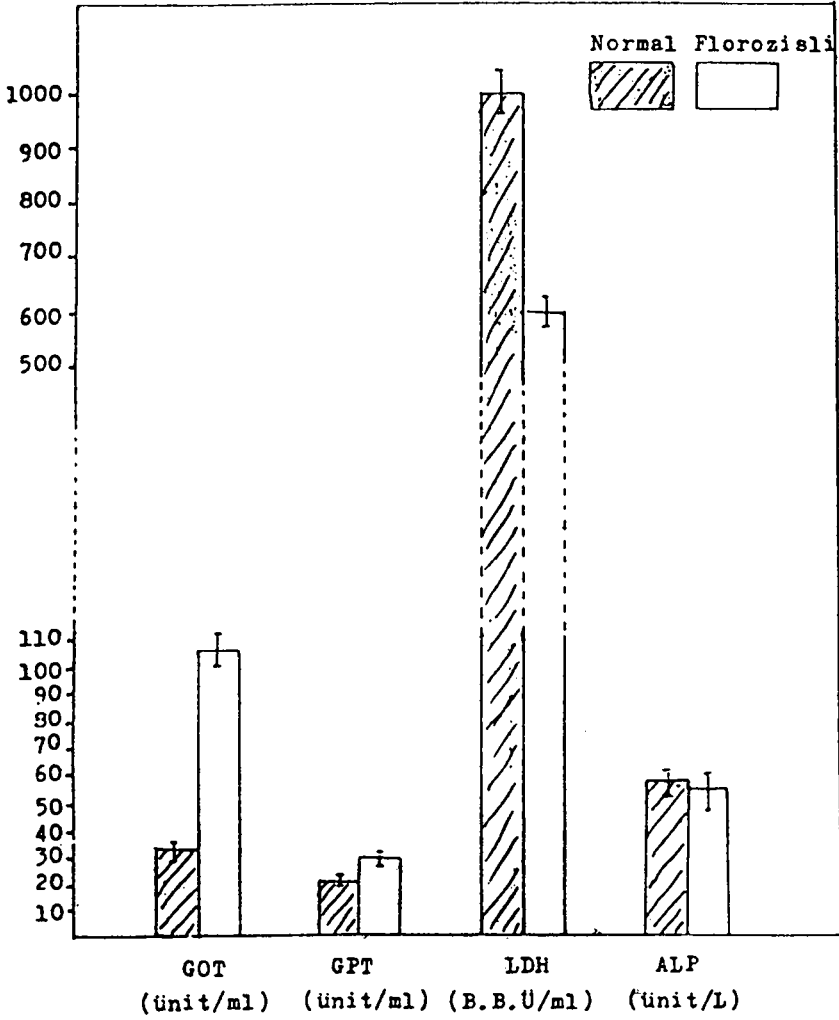
LDH aktivitesinde ise florozis belirtisi gösteren koyunlarda normal gruba göre istatistik bakımdan önemli derecede ($P < 0.001$) azalma göstermiştir.

Tartışma ve Sonuç

Floroziste kemik ve dişlerde şekillenen lezyonlara (11,15,18,22, 26,35,38,42,44) bağlı olarak yem tüketiminde azalma olmaktadır (15,18,22,23). Yem tüketiminin azalması sonucu hayvan kendisi için gerekli enerjiyi endojen kaynaklardan sağlayacaktır. Bu durumda glukoneogenezisin etkili olması olasıdır (7,21,33).

Transaminazlar ile glukoneogenezis arasında paralellik vardır ve glukoneogeneziste artış gösterirler (33). Glukoneogenezis karaciğerde aktiftir (10,21). Glukoneogeneziste karaciğerde lipid birikimi olmaktadır (7).

Karaciğer fonksiyonu için spesifik olan serum GOT, GPT ve LDH enzim aktivitelerinde (3,7,10,21) çalışmamızda florozis belirtisi



Şekil 1. Ortalama serum GOT, GPT, LDH ve ALP aktiviteleri.
 Figure 1. Average serum GOT, GPT, LDH and ALP activities.

gösteren koyunlarda kontrol grubuna göre değişiklikler görülmüştür ($P < 0.001$). Serum ALP aktivitesinde ise istatistiksel olarak önemli bir değişiklik bulunamamıştır ($P > 0.05$).

Kontrol grubu koyunların serum GOT aktivitesi ortalama değer olarak 31.23 ± 1.85 ünit/ml bulunmuştur. Florozis belirtisi gösteren

Tablo 1. Normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum GOT, GPT, LDH ve ALP aktivitelerinin ortalama değerleri ve istatistik önemlilięi.

Table 1. Average values of serum GOT, GPT, LDH and ALP activities and their statistical importance in normal sheep and sheep showing signs of fluorosis.

	Normal Grup			Florozis Belirtisi Gösteren Grup			F
	n	\bar{x}	S \bar{x}	n	\bar{x}	S \bar{x}	
GOT ünit/ml	20	31.23	1.85	27	104.57	5.71	115.04*
GPT ünit/ml	20	20.30	0.61	27	27.94	1.02	34.95*
LDH B.B.Ü/ml	20	992.30	44.20	27	596.50	21.11	76.75*
ALP Ü/L	20	56.43	4.98	27	52.83	6.00	0.19

* P < 0.001

koyunlarda bu değer 104.57 \mp 5.71 ünit/ml olarak oldukça yüksek bir artış göstermiştir (P < 0.001).

Serum GPT aktivitesinde de aynı durum gözlenmiştir. Kontrol grubunda ortalama değer 20.3 \mp 0.61 ünit/ml iken florozis belirtisi gösteren koyunlarda 27.94 \mp 1.02 ünit/ml bulunmuştur.

Araya (4) florozisli sığırlarda serum GOT aktivitesini önemli derecede yüksek bulurken, bazı araştırmacılar (32) ise floroziste transaminaz aktivitesinde bir değişme tesbit etmemişlerdir.

Fazla miktarda flor alındığında karaciğerde akut hepatit ve hafif bir dejenerasyon bildirilmektedir (18).

Çalışmamızdaki transaminaz aktivitesindeki artış bu iki etkinin ortak sonucu olabilir.

Flor kuvvetli bir enzim inhibitörüdür (15). Florun LDH'yı kompetatif olarak inhibe ettiği bildirilmektedir (1). Yapılan deneysel çalışmalar ile LDH'nın inhibisyonunun enzim-NAD-flor kompleksi teşkili sonucu olduğu, florun piruvatın bağlandığı yer için piruvatla yarıştığı gösterilmiştir (1).

Çalışmamızda da serum LDH aktivitesinde önemli düzeyde azalma tesbit edilmiştir (P < 0.001). Serum LDH aktivitesi normal koyunlarda 992.3 \mp 44.20 Berger-Broida ünit/ml, florozis belirtisi gösteren koyunlarda 596.5 \mp 21.11 Berger-Broida ünit/ml dir. Serum

LDH aktivitesindeki azalma, LDH'nın katalitik aktivitesinin inhibisyonu sonucu (1) olabilir.

Serum ALP aktivitesi ise normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda sırasıyla 56.43 ± 4.98 ünit/L, 52.83 ± 6.0 ünit/L olarak hesaplanmıştır.

Florozisle ilgili yapılan çalışmalarda birçok araştırmacı (17,29,32,41) serum ALP aktivitesinde herhangi bir değişiklik bulamazken, bazı araştırmacılar (2,4,5,12,27,27,31) ise serum ALP aktivitesinde yüksek düzeyde artışlar kaydetmişlerdir. Serum ALP aktivitesindeki artışların yüksek flor konsantrasyonlarında olduğu bildirilmektedir (4,27,28).

Florun vücuttaki değişik olaylara etkileri florun alınma yoluna, miktarına ve süresine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (36). Mineral toksisitesinin kontrolü, yetersizliklerine göre özellikle mera şartlarına çok zordur (25).

Çalışmamızda bulunan sonuçlar araştırmanın yapıldığı bölgede normal ve florozisli koyunlarda elde edilen ilk serum GOT, GPT, LDH ve ALP enzim bulgularıdır. Bu çalışmalar sonucunda florozis belirtisi gösteren hayvanlarda serum GOT, GPT ve LDH enzim analizlerinin yapılmasının teşhiste yararlı olabileceği düşünülmektedir. Canlılık olaylarının devamlılığı ve düzenlenmesinde önemli rolü olan enzimler (10,13,21,37,40) üzerine florozisin etkileride göz önünde tutularak bölgedeki hayvanlarda enzim taramalarının yapılması florozisin meydana getirebileceği etkileri izleyebilmek açısından önem taşıyacağı kanaatine varılmıştır.

Doğu Anadolu Bölgesinde önemli ekonomik kayıplara neden olan floroziste probleme köklü bir çözüm getirmek için suların floridan arındırılması gereklidir. Bu amaçla, flor düzeyi düşük yeni kaynak suları bulunmalıdır. Fazla flor içeren sular flor bakımından temiz sularla karıştırılarak flor konsantrasyonu düşürülmelidir.

Numune toplanması ve analizler sırasında araç ve alet imkanı sağlayan 100. yıl Üniversite Rektörlüğü ve Veteriner Fakültesi Dekanlığı'na teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. **Anderson, S.R.** (1981). *Effects of Halides on Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Binding Properties and Catalytic Activity of Beef Heart Lactate Dehydrogenase*. Biochemistry. 20: 464-467.
2. **Anonim** (1969). *Calcium-Fluoride Interactions in Kittens*. Nutrition Reviews. 27 (10): 295-297.

3. **Aras, K., Erşen, G.** (1975). *Klinik Biyokimya*. A.Ü. Diş Hek. Fak. Yayınları, Ankara.
4. **Araya, O., Wittwer, F., Villa, A., Ducom, C.** (1990). *Bovine Fluorosis Following Volcanic Activity in the Southern Andes*. *Vet. Rec.*, 126: 641-642.
5. **Blood, D.C., Henderson, J.A.** (1979). *Veterinary Medicine*. 5th ed. London.
6. **Brouwer, I.D., Backerdirks, O., Debruin, A., Hautvast, J.G.A.J.** (1988). *Unsuitability of World Health Organisation Guidelines for Fluoride Concentrations in Drinking Water in Senegal*. *Lancet*, 30: 223-225.
7. **Cornelius, C.E., Liver Function.** In: **Kaneko, J.J.** (1980). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3rd ed. New York, London, Academic Press, pp. 230-242.
8. **Düzgüneş, O.** (1963). *Bilimsel Çalışmalarda İstatistik Prensipleri ve Metodlar*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası.
9. **Ergun, H.Ş., Russel-Sin, H.A., Bayşu, N., Dündar, Y.** (1987). *Studies on the Fluoride Contents in Water and Soil, urine, Bone and Teeth of Seep and Urine of Human From Eastern and Western Parts of Turkey*. *DTW*. 94 (7): 416-420.
10. **Ersoy, E., Bayşu, N.** (1986). *Biyokimya*. Ankara. A.Ü. Basımevi.
11. **Faccini, J.M., Teotia, S.P.S.** (1974). *Histopathological Assessment of Endemic Skeletal Fluorosis*. *Calcified Tissue Reserach*. 16 (1): 45-57.
12. **Fisher, R.L., Medcalf, T.W., Henderson, M.C.** (1989). *Endemic Fluorosis with Spinal Cord Compression*. *Arch. Intern Med.*, 149: 697-700.
13. **Guyton, A.** (1986). *Tıbbi Fizyoloji*. 7th ed., Merk Yayıncılık. Saunders, İstanbul.
14. **Haumanot, R.T., Fekadu, A., Bushra, B.** (1987). *Endemic Fluorosis in the Ethiopian Rift Valley*. *Trop. Geogr. Med.*, 39 (3): 209-217.
15. **Hillman, D., Bolenbaugh, D.L., Convey, E.M.** (1979). *Hypothyroidism and Anemia Related to Fluoride in Dairy Cattle*. *J. Dairy Sci.*, 62: 416-423.
16. **Hoogstratten, B., Leone, N.C., Shupe, J.L., Greenwood, D.A., Lieberman, J.** (1965). *Effect of fluorides on Hematopoietic System, Liver and Thyroid Gland in Cattle*. *JAMA.*, 192 (1): 112-118.
17. **Jimenez, L.E., Spinks, T.S., Bowley, N.B., Joplin, G.F.** (1983). *Total Body Calcium in Skeletal Fluorosis*. *Lancet*. 25 (1): 1443.
18. **Kessabi, M., Hamlırı, A.** (1986). *Experimental Fluorosis in Sheep Alleviating Effects of Aluminum*. *Vet. Hum. Toxicol.* 28 (4): 300-304.
19. **King, J.** (1965). *Practical Clinical Enzymology*. London. D. Van Nostrand Co. Ltd.
20. **Kramer, J.W.** (1980). *Clinical Enzymology*. In: **Kaneko, J.J.** *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3rd ed. New York, London. Academic Press, pp. 183-186.
21. **Lehninger, A.L.** (1975). *Biochemistry*. 2nd ed., New York, World Publishers Inc.
22. **Maylin, G.A., Eckerlin, R.H., Krook, L.** (1987). *Fluoride Intoxication in Dairy Calves*. *Cornell Vet.* 77: 84-98.
23. **Maylin, G.A., Krook, L.** (1982). *Milk Production of Cows Exposed to Industrial Fluoride Pollution*. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 10: 473-478.

24. **McDowell, L.R.** (1985). *Calcium, Phosphorus and fluorine in Nutrition of Grazing Ruminants in Warm Climates*. Academic Press. pp. 205-212.
25. **McDowell, L.R., Cornad, J.H., Ellis, G.L., Looshi, J.K.** (1983). *Minerals for Grazing Ruminants in Tropical Regions*. Library of Congress Catalog Card Number 84-70238, Gainesvilli.
26. **Milhaud, G.E., Borba, M.A., Krishnaswamy, S.** (1987). *Effect of Fluoride Ingestion on Dental Fluorosis in Sheep*. Am. J. Vet. Res., 48 (5): 873-879.
27. **Miller, G.W., Egyed, M.N., Shupe, J.L.** (1977). *Alkaline Phosphatase Activity, Fluoride, Citric Acid. Ca and P Content in Bones of Cows with Osteoporosis*. Fluoride. 10 (2): 76-82.
28. **Miller, G.W., Shupe, J.L.** (1962). *Alkaline Bone Phosphatase Activity as Related to Fluoride Ingestion by Dairy Cattle*. Am. J. Vet. Res. 23: 24-30.
29. **Mohiuddun, S.M., Reddy, M.V.** (1989). *Heamatological and Biochemical Studies on Fluoride Toxicity in Sheep*. Ind. Vet. J., 66: 1089-1091.
30. **Oruç, N.** (1977). *Fluoride Content of Some Spring Waters and Fluorosis in the eastern Anatolia*. in Seminar on "Problems of High Fluoride Waters" 6-10 September. Erzurum.
31. **Öztopçular, M.** (1977). *Evaluation of the Chronic Fluoride Intoxication in the Doğubeyazıt Region from the Neurological Standpoint*. in Seminar on "Problems of High Fluoride Waters", 6-10 September, Erzurum.
32. **Poey, J., Elsaid, J., Morgan, P., Reggabi, M., Hattab, F.** (1976). *The Biological Balance in Relation to Radiological Status in a Population Living in a Zone of Endemic Fluorosis in Southern Algeria*. European Journal of Toxicology and Environmental Hygiene. 9 (3): 179-186.
33. **Rosen, F., Roberts, N.R., Nichol, C.A.** (1959). *Glucocorticosteroids and Transaminase Activity. 1. Increased Activity of Glutamic-Pyruvic Transaminase in Four Conditions Associated with Gluconeogenesis*. JAMA. 234 (3): 476-480.
34. **Shupe, J.L.** (1980). *Clinicopathologic Features of Fluoride Toxicosis in Cattle*. J. Anim. Sci., 51 (3): 746-758.
35. **Shupe, J.L., Christofferson, P.V., Olson, A.E., Allred, E.S., Hurst, R.L.** (1987). *Relationship of Cheek Tooth Abrasion to Fluoride-induced Permanent Incisor Lesions in Livestock*. Am. J. Vet. Res., 48 (10): 1498-1503.
36. **Stoddard, G.E., Harris, L.E., Bateman, G.Q., Shupe, J.L., Greenwood, D.A.** (1963). *Effects of Fluorine on Dairy Cattle. 1. Growth and Feed Consumption*. J. Dairy Sci., 46: 1094-1102.
37. **Stryer, L.** (1981). *Biochemistry*. 2nd ed., New York, W.H. Freeman and Co.
38. **Suketa, Y., Sato, M.** (1980). *Changes in G-6-P-ase Activity in Liver and Kidney of Rats Treated With a Single Large Dose of Fluoride*. Toxic. Appl. Pharm., 52: 386-390.
39. **Şendil, Ç., Raysu, N.** (1973). *İnsan ve Hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt İlçesi Köylerinde Görülen Flor Zehirlenmesi ve Bunu Van İli Muradiye İlçesi Köylerinde de Saptamamızla İlgili İlk Tebliğ*. A.Ü. Vet. Fak. Dergisi. 20 (4): 474-489.
40. **Töre, İ.R.** (1978). *Enzim Testleri ve Veteriner Kliniğinde Uygulanmaları*. İst. Üniv. Vet. Fak. Derg., 4 (2): 39-62.

41. **Uslu, B., Gögüş, T.** (1981). *Endemic Fluorosis. Hacettepe Bulletin of Medicine-Surgery*, 14 (3-4): 45-54.
42. **Walton, K.C.** (1988). *Environmental Fluoride and Fluorosis in Mammals. Mammal Rev.*, 18 (2): 77-90.
43. **WHO** (1984). *Prevention Methods and Programmes for Oral Diseases. Technical Report Series*. No: 713.
44. **WHO** (1984). *Fluorine and Fluorides, Environmental Health Criteria 36, Geneva.*
45. **WHO** (1986). *Appropriate Use of Fluorides for Human Health*. Edit. J.J. Murray, Geneva.
46. **Yaari, A.M.** (1982). *Effect of Fluoride on Phosphatidylserine-Mediated Calcium Transport. Biochimica et Biophysica Acta*. 686: 1-6.