

**NORMAL VE FLOROZİS BELİRTİSİ GÖSTEREN KOYUNLARDA SERUM
TRİİYODOTİRONİN (T₃) VE TİROKSİN (T₄) DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI***

Nalan Maraşlı¹

**Research on the levels triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) in normal sheep
and sheep with fluorosis**

Summary: *In this study the serum levels triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) in normal sheep and sheep with fluorosis from Eastern Turkey where endemic fluorosis occurs were investigated.*

For the investigation, 15 normal sheep and 29 sheep with fluorosis were used. Serum T₃ and T₄ levels were measured using radioimmunoassay (RIA).

Serum T₃ and T₄ levels for normal sheep were 136,48 ng/dl and 5,61 µg/dl falling to 80,14 ng/dl and 4,11 µg/dl for sheep with fluorosis respectively.

Statistically the difference between T₃ and T₄ levels in normal sheep and sheep with fluorosis were found to be significant (p < 0,01) and this difference was attributed to the effects of fluorosis.

Özet: *Bu çalışmada Doğu Anadolu Bölgesi'nde görülen endemik florozis nedeni ile normal ve florozisli koyunlarda kan serumunda triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) hormonlarının düzeyleri araştırılmıştır.*

Materyal olarak 15 sağlıklı ve 29 florozisli koyun kullanılmış ve serum T₃ ve T₄ düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Normal koyunların serum T₃ değerleri ortalama olarak 136,48 ng/dl T₄ değerleri ise ortalama olarak 5,61 µg/dl iken florozisli koyunlarda bu değerler sırası ile 80,14 ng/dl ve 4,11 µg/dl olarak saptanmıştır.

* Bu çalışma aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

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

Yapılan istatistik değerlendirmede, normal ve florozisli koyun grupları arasında T_3 ve T_4 düzeyleri açısından önemli bir fark olduğu tespit edilmiş ($p < 0,01$) ve bu farkın florozis etkisi ile meydana geldiği kanaatine varılmıştır.

Giriş

Flor, kimyasal aktivitesinin yüksek oluşu nedeni ile organik ve inorganik maddelerle kolaylıkla birleşebilir. Bu nedenle doğada serbest halde bulunmaz (2).

Hayvanlar için başlıca flor kaynakları, su ve besinlerdir (4,5).

Flor, florürler halinde başlıca mide-barsak kanalı ile kısmen de solunum organları ve deri yolu ile emilmektedir (6). Diyetteki bazı katyonlar (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+2} , Al^{+3}), flor iyonları ile düşük eriyebilirliğe sahip kompleksler oluşturarak flor emilimini azaltabilirler (3, 6,7).

Flor, bütün doku ve organlarda bulunmaktadır (6). Organizmada florun yaklaşık % 95'i inorganik florapatit şeklinde iskelet ve dişlerde depolanır (6). Vücut sıvıları ve yumuşak dokularda saptanan flor değerleri ise oldukça düşük düzeydedir (24). Başlıca atılma yolu olması nedeni ile en yüksek flor değerine sahip yumuşak doku böbreklerdir (6,12,19,24). Flor, böbrekler dışında az miktarda da ter bezleri, meme ve barsaklar kanalı ile atılmaktadır (6).

İnsan ve hayvanlarda, uzun süre flor alınması ile kronik flor zehirlenmesi (florozis) meydana gelmektedir (7).

Florozisten en çok diş ve kemikler etkilenmektedir (4,12,17). Florozisli hayvanlarda, dişlerde lekeler, horizontal sarı-kahverengi çizgiler, aralıklı topallık, artroz, ömür kısalması, mental gerilik, inatçı ishal, deride sertleşme gibi belirtilerin yanısıra canlı ağırlıkta azalma, iştahsızlık, kaşeksi sık rastlanan bulgular arasındadır (5,10).

Ruminantlar, diğer hayvanlara göre florozise karşı daha duyarlıdır (1).

Alman 100 ppm. lik flor düzeyinin büyümeyi yavaşlattığı, 125 ppm. lik düzeyin böbreklerde tahribat yaptığı ve 2,5-5 gr.lik düzeyin ise ölüme sebep olduğu bildirilmiştir (15).

Su ve besinler ile 50 ppm. veya daha fazla miktarda flor alınması tiroid bezinde fonksiyon bozukluklarına sebep olmaktadır (9,15).

Bir halojen olan iyot, tiroid hormonları (T_3 ve T_4) sentezi için gereklidir. Alınan yüksek düzeydeki flor, tiroid bezinde iyot gibi birikmekte ve flor-iyot arasındaki antagonizma sonucu T_3 ve T_4 sentezi inhibe olmaktadır (9,20,26).

İçme sularında yüksek miktarda flor bulunan bölgelerde endemik guatr insidansının artması da bu mekanizma ile açıklanmaktadır (26).

Ülkemizde başlıca Doğu Anadolu Bölgesi, Isparta ve yöresi ile Eskişehir'in Kızılcacören köyünde florozis olgularına rastlanmıştır. Bu yörelerde doğal su kaynakları flordan oldukça zengindir ve yapılan ölçümlere göre sulardaki flor düzeyleri 5,70-12,54 ppm. arasında tespit edilmiştir (4,15,22).

Bu çalışma ile Doğu Anadolu Bölgesi koyunlarında görülen endemik florozis olgusu ile serum T_3 ve T_4 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmanın materyalini, Van ile ve köylerinden temin edilen 15 sağlıklı ve 29 florozisli koyun oluşturmuştur.

Materyal olarak seçilen koyunların aynı yaş, cins, ırk, süt veriminde olmalarına dikkat edilmiştir.

Kan v. Jugularisten usulüne uygun olarak alınmıştır, 2 saat oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 17000 rpm. de 2 dakika santrifüj edilmiş ve serumlar hemen ayrılarak test uygulanıncaya kadar -20°C de (25) derin dondurucuda saklanmıştır.

Serum T_3 ve T_4 düzeyleri, Amerlex-M T_3 (Codes IM. 3000/IM.3001/IM.3004) Amerlex-M T_4 (Codes IM. 3010/IM.3011/IM. 3014) RIA kitleri kullanılarak RIA yöntemi ile tayin edilmiştir. T_3 ve T_4 analizleri için RIA tekniği, spesifik ve duyarlı bir tekniktir.

RIA yönteminin prensibi, bir izotopla işaretli (I^{125}) antijenin işaretlenmemiş antijenle yarışmaya girerek antikorlarla bağlandığı kompetitif bağlanmaya dayanır(11).

Tüm ölçüm ve bulgular sonucunda elde edilen veriler, korelasyon ve regresyon analizleri ile incelenmiş ve istatistik önemleri T-testi kullanılarak (13) saptanmıştır.

Bulgular

Normal ve florozisli koyunların kan örneklerinde T_3 ve T_4 değerleri ve istatistik sonuçlar Tablo I de görülmektedir.

		n	\bar{x}	s	$s\bar{x}$	min.	max.	Farkın önemliliği
T_3	Florozisli	29	80.14	33.67	6.25	45.57	221.24	p<0.01
	Normal	14	136.48	32.76	8.76	91.14	201.81	
T_4	Florozisli	27	4.114	0.765	0.147	2.808	6.864	
	Normal	15	5.611	1.423	0.367	4.056	8.580	

Florozisli ve normal koyunlarda yapılan T_3 ve T_4 değerleri arasındaki korelasyon ve regresyon sonuçları şöyledir:

Florozisli koyunlarda:

T_3 ve T_4 değerleri arasında önemli bir korelasyonun olmadığı bulunmuştur (0,223).

T_3 ve T_4 regresyonu için, istatistik açıdan önem taşımayan $T_3 = 38,7 + 9,39 T_4$ bağlantısı,

T_3 ve T_4 regresyonu için, yine istatistik açıdan önemsiz olan $T_3 = 3,71 + 0.00528 T_4$ bağlantısı elde edilmiştir.

Normal koyunlarda:

T_3 ve T_4 korelasyonu önemli bulunmuştur (0,777).

T_3 ve T_4 regresyonu, istatistik açıdan önemli bulunarak $T_3 = 38,9 + 17,3 T_4$ bağlantısı bulunmuş ve bu formüle göre yapılan hesaplarda % 60,3 doğruluk payı vardır.

T_3 ve T_4 regresyonu da yine istatistik açıdan önemli bulunarak $T_3 = 0,88 + 0.0349 T_4$ bağlantısı bulunmuş ve yine bu formüle göre yapılan hesaplarda % 60,3 doğruluk payı vardır.

Ortalama olarak T_3 değerleri florozisli koyunlarda 80,14 ng/dl, normal koyunlarda 136,48 ng/dl; T_4 değerleri ise florozisli koyunlarda 4,114 µg/dl, normal koyunlarda 5,61 µg/dl olan ve T-testi ile değerlendirilen sonuçlar için gruplar arasında önemli fark bulunmuştur (p < 0,01).

Tartışma ve Sonuç

Flor, hayvansal üretim üzerinde önemli etkisi olan bir iz elementtir. Dış çürümelerine karşı koruyucu etki göstermekle beraber 1-1,5 ppm. den fazla florlu suların içilmesi halinde, flor zehirlenmesi denilen "florozis" ortaya çıkmaktadır. Florozise, volkanik ve deprem bölgelerinde sık rastlanmaktadır. Ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesinde, Ağrı ve Van ili, ilçe ve köylerinde florozis yaygındır (22). Bu bölgede doğal su kaynakları çok olup, flordan oldukça zengindir (5,70-12,54 ppm.) (15,22).

Ergun ve arkadaşları (4), kaynak sularında Batı Anadolu'da 0,18 ppm. flor şaptarken bu değer Doğu Anadolu'da 7,67 ppm'e yükselmiştir. Yine içme suyunda 0,19 ppm iken Doğu Anadolu'da 1,94 ppm flor bulmuşlardır.

Doğu Beyazıt'ta florlu sularla sulanan bitki örneklerinde ortalama 4,66 (kontrol grubundakilerde 0,90) ppm. ve toprakta ortalama 12 (kontrol grubundakilerde ise 0,12) ppm. flor saptanmıştır (14). Şendil ve Bayşu (22), bu bölgede yaşayan hayvanların idrarlarında ise 30,6 ppm. e kadar yükselebilen flor analizleri yapmışlardır. Bu durumda bu bölgedeki insan ve hayvanların, su ve besinleriyle yüksek düzeyde flor almaları ve florozis belirtileri göstermeleri doğal olacaktır.

Yüksek flor düzeyi, tiroid hormonları üzerine etki etmektedir (9,14,15,18,20,23,26).

Hillman ve ark. (9), yaptıkları çalışmada değişik şiddette flor zehirlenmesi görülen süt-ineklerinin kan serumunda T_4 değerlerini 2.21-5.30 $\mu\text{g}/\text{dl}$, T_3 değerlerini de 1.26-1.77 ng/ml bularak, normal değerlerden çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada Doğu Anadolu Bölgesinde florozisin görüldüğü (4,14,15,16,22) Van ili ve çevre köylerinde florozis belirtisi gösteren koyunlarda, serum tiroksin değerleri ortalama olarak 4,114 $\mu\text{g}/\text{dl}$, normal koyunlarda ortalama olarak 5,611 $\mu\text{g}/\text{dl}$, serum triiyodotironin değerleri ise florozis belirtisi gösteren koyunlarda ortalama olarak 80,14 ng/dl , normal koyunlarda ortalama olarak 136,48 ng/dl olarak bulunmuştur.

Elde edilen bulgular incelendiğinde, kontrol grubuna göre florozisli koyunlarda serum tiroksin ve triiyodotironin değerlerinin Hillman ve arkadaşlarının (9) bildirdiği sonuçlarla benzerlik göstererek

düştüğü görülmektedir ($p < 0,01$). Aynı şekilde Zhi-Zhong ve arkadaşları (26), tiroid bezi üzerine flor zehirlenmesi ve iyot eksikliğinin aynı yönde etkisi olduğunu göstermek amacı ile ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada serum T_3 ve T_4 seviyesinin, I^{131} alımının ve tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin düştüğünü bildirmişlerdir.

Koyunlar üzerinde yapılan bu çalışma ile Türkiye'de ilk kez Doğu Anadolu Bölgesi normal ve florozisli koyunların serum T_3 ve T_4 düzeyleri tespit edilmiş ve iki grup arasındaki ilişki araştırılarak Türkiye'nin önemli sorunlarından biri olan florozis ile yine Türkiye sorunları arasında önemli yer tutan tiroid fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Tiroid bezinin fonksiyon bozukluklarının üretimde çeşitli sorunlara yol açabilmesi, veteriner hekimlik açısından bezin önemini daha da artırmaktadır (8).

Türkiye ve özellikle Doğu Anadolu Bölgesinde çok görülen florozis olayında, florun tiroksin ve triiyodotironin hormonları üzerine etkisi fazla aydınlanmamış bir konu olası itibarıyla, araştırma orjinallik ve özel bir önem arz etmektedir.

Araştırma sonuçlarına göre, floroziste tiroid hormonlarının serumdaki düzeylerinin düştüğü dikkate alınarak tiroid hormonlarının hayvanların büyüme ve verimliliği üzerine etkileri de göz önüne alırsa, bölgedeki hayvanların T_3 ve T_4 düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesinin yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır. Ayrıca bölge sularındaki flor düzeyinin düşürülmesi amaçlanmalı, suların flor konsantrasyonu bakımından normal sularla sulandırılması ve flor çöktürecek Ca^{+2} , Al^{+3} veya iyon değiştirici rezinler (15) aracılığı ile suların ve toprağın (21) flordan arıtılması gibi önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. **Ammerman, C.B.** (1980). *Introductory remarks for the symposium on fluoride toxicosis in cattle*. J. Anim. Sci., 51 (3): 744-745.
2. **Atatürk Üniversitesi** (1977). *Seminar on problems of high fluoride waters*. Cento Scientific Programme, Report No: 28. s. 18-22, Erzurum Turkey.
3. **Brudevold, F., Bakhos, Y. and Gron, P.** (1973). *Fluoride in human saliva after ingestion of aluminium chloride and sodium fluoride or sodium monofluorophosphate*. Arch. oral brol. 18: 699-706.
4. **Ergun, H., Rüssel, H.A., Bayşu, N. and Dündar, Y.** (1987). *Studies on the fluoride contents in water and soil, urine, bone and teeth of sheep on Dtsch. tierarztl. wschr., 94: 416-420.*

5. **Ersoy, E. ve Bayşu,** (1986). *Biyokimya*. A.Ü. Vet. Fak. Yay., Ankara.
6. **Goodman, L.S. and Gilman, A.** (1980). *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th Edit. Mac Millan Publishing Co. Inc. p: 1546.
7. **Heifetz, S.B. and Horowitz, H.S.** (1984). *The amounts of fluoride in current fluoride therapies. Safety consideration for children*. J. Dent. Child. p: 257-269.
8. **Hightower, D. and Miller, L.F.** (1969). *Thyroid function tests in veterinary medicine*. I.A. Review. The Southwestern vet. 22: 200-205. Alınmıştır: Ası, T. (1982): Süt ineklerinde süt verimi ve serum T₂ değerleri arasındaki ilişkiler. Doçentlik tezi, 54 sayfa, İstanbul.
9. **Hillman, D., Bolenbough, D.L. and Convey, E.M.** (1979). *Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle*. J. Dairy Sci. 62: 416-423.
10. **Jones, W.G.** (1972). *Fluorosis in dairy herd*. Vet. Res. 90: 503-507.
11. **Kankkunen, C.** (1982). *Radioimmün yöntemin kuram ve uygulaması ile ilgili seminerlerden*. Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul.
12. **Karlson, P. (Çeviri: Telefoncu, A.)** (1988). *Tıp ve Fen bilimciler için biyokimya*. Sermet Matbaası, Kırklareli-Vize XVI + 466.
13. **Kutsal, A., Alban, O. ve Arpacık, R.** (1990). *İstatistik Uygulamalar*. Bizim büro basımevi, Ankara.
14. **Oruç, N.** (1977). *A preliminary study on the effect of water bone fluoride on the fluoride content of soils and plants*. Alınmıştır: Atatürk Üniversitesi (1977). Seminar on problems of high fluoride waters. Cento Scientific Programme, Report No: 28, s. 18-22, Erzurum Turkey.
15. **Oruç, N.** (1977). *Fluoride content of some spring waters and fluorosis in the eastern Anatolia*. Alınmıştır: Atatürk Üniversitesi (1977): Seminar on problems of high fluoride waters. Cento Scientific Programme, Report No: 28, s. 18-22, Erzurum-Turkey.
16. **Öztopçular, N.** (1977). *Evaluation of the chronic fluoride intoxication in the Doğu Beyazıt Regirn from the neurological standpoint*. Alınmıştır: Atatürk Üniversitesi (1977). Seminar on problems of high fluoride waters. Cento Scientific Programme, Report No: 28, s. 18-22, Erzurum-Turkey.
17. **Sarina, V.V.J. and Sway, A.N.** (1983). *Common composition characteristics of fluoride bearing groundwaters-water, air and soil*. Poll. 20: 29-39.
18. **Shashi,** (1988). *Biochemical effects of fluoride on thyroid gland during experimental fluorosis*, Fluoride, 21 (3): 127-130, India.
19. **Shupe, J.L.** (1980). *Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle*. J. Anim. Sci., 51 (3): 746-758.
20. **Stolo, V. et al** (1960). *Effect of fluoride on the biogenesis of thyroid hormones nature*, 188: 855. Alınmıştır: Zhi-Zhong, G., Zhong-Jie, Z., Pei-shi, Y. and Song, P. (1988): Sinerjistic action of iodine-deficiency and fluorine-intoxication on rat thyroid. Chinese Medical Journal 101 (9): 679-684, Guiyang.
21. **Street, J.J. and Elwali, A.M.O.** (1983). *Fluoride solubility in lined acid sandy soils*. Soil Sci. Soc. Amer. J. 47: 483-485.

22. **Şendil, . ve Baysu, N.** (1973). *İnsan ve hayvanlarda Ağrı ili Doğu Bezoyıt ilesi köylerinde görülen flor zehirlenmeleri ve bunu Van ili Muradiye ilesi köylerinde de saptamamızla ilgili ilk teblig.* Ankara Üniversitesi, Vet. Fak. Derg. Cilt: XX, No: 4.
23. **Tiwary, S.N., Singh, C.D.N. and Jha, G.J.** (1979). *Pathology of acute fluorine poisoning in sheep.* Indian Vet. J. 56: 638-640.
24. **Underwood, E.J.** (1966). *The mineral nutrition of livestock.* Printed in Great Britain by the Central Press (Aberdeen) Ltd.
25. **Walters, C.B., Sherlock, J.C., Evans, W.H. and Read, J.O.** (1983). *Dietary intake fluoride in the United Kingdom and fluoride content of some foodstuffs.* J. Sci. Food Agric. 34: 523-528.
26. **Zhi-Zhong, G., Zhong-Jie, Z., Pei-Shi, Y. and Song, P.** (1988). *Sinergistic action of iodine-deficiency and fluorine - intoxication on rat thyroid.* Chinese Medical Journal 101 (9): 679-684, Guiyang.