

Florozisli koyunlarda serum lipid profili*

Sanem ERKAN, Ulvi Reha FİDANCI

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 06110 Dışkapı/Ankara

Özet: Yüksek miktarda flor alınması sonucu şekillenen flor zehirlenmesi “Florozis” olarak adlandırılmaktadır. Bu çalışmada yurdumuzda doğal florozis gözlenen Van ili Çaldıran ilçesinde yetiştirilen ve doğal florozisli Morkaraman ırkı koyunlarda trigliserid, toplam kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-C), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) ile yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) düzeylerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Van ili Çaldıran İlçesi Aşağı Yanıktaş, Yukarı Yanıktaş ve Kılavuz köylerinde, iki yaş civarında, klinik muayenede florozis teşhisi konulan 16 baş koyundan idrar ve kan örnekleri alınmıştır. İdrar flor düzeyleri 5 ppm’in üzerinde ölçülen bu koyunlar çalışmanın deneme (florozis) grubunu oluşturmuştur. Yine Van ilinde florozis gözlenmeyen merkez bölgeden, klinik olarak sağlıklı 13 baş koyundan da aynı örnekler sağlanmış ve kontrol grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki koyunların idrar flor düzeyleri 5 ppm’in altındadır. Serum örneklerinde lipid profili başlığı altında incelenen trigliserid, toplam kolesterol ve HDL-C düzeyleri ölçülmüştür. LDL-C ve LDL-C düzeyleri ise hesaplanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak, endemik florozis gözlenen koyunlarda serum lipid profilinin etkilendiği, trigliserid, toplam kolesterol, VLDL-C ve LDL-C düzeylerinde artış gözlenirken ($p \leq 0.05$), HDL-C düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p \geq 0.05$). Kronik florozis olguları ile kronik böbrek yetmezliği olgularında lipid profiline ilişkin olarak elde edilen sonuçların benzerliği, florun lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin böbrekler üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler : Doğal florozis, koyun, lipid profili, trigliserit, kolesterol

Serum lipid profile in sheep with fluorosis

Summary: Fluor poisoning due to receiving high amount of fluor is called Fluorosis. Fluorosis is endemic in Van and Agri cities which are volcanic lands of Eastern Anatolia region. In our study triglyceride, total cholesterol, very low density lipoprotein (VLDL-C), low density lipoprotein (LDL-C) and high density lipoprotein (HDL-C) levels were examined in Morkaraman sheep with natural fluorosis raised in Van Caldiran. According to clinical investigation, samples were taken for the purpose of the study from the 16 sheep with fluorosis raised in the Yaniktas and Kılavuz towns of Van province Caldiran district. Sheeps mentioned above included in the trial group with the urine fluor level more than 5 ppm. Thirteen control group animals were chosen from the central district of Van as there is not any evidence and history of fluorosis. Urine fluor level of control group was below 5 ppm. In sera of the animals’ triglyceride, total cholesterol and high density lipoprotein levels were determined. Very low density lipoprotein and low density lipoprotein levels were calculated from an equation. In conclusion, as a consequence of raise in triglyceride, total cholesterol, VLDL-C and LDL-C fraction ($p \leq 0.05$) lipid profile was altered. In HDL-C levels no significant changes was observed ($p \geq 0.05$). Similarity of altered lipid profile in both renal failure and chronic fluorosis made us think that these results were because of kidney damage due to high fluoride levels.

Key words: Natural fluorosis, sheep, lipid profile, triglyceride, cholesterol

Giriş

Yüksek miktarda flor alınması sonucu şekillenen flor zehirlenmesi “Florozis” olarak adlandırılmaktadır. Genellikle doğal flor bileşiklerinin uzun süre normalin üzerindeki miktarlarda alınması sonucunda kronik florozis ortaya çıkmaktadır. Kronik florozis oluşumunda toprak, su ve bitkilerin doğal olarak içerdikleri flor konsantrasyonu önemli rol oynamaktadır. Ayrıca endüstriyel faaliyetlerin bunlar üzerindeki etkileri de üzerinde durulması gereken önemli bir diğer faktördür (5,10,11,22,33).

Doğal faktörlere bağlı olarak şekillenen kronik florozis olgularına dünyada ve Türkiye’de bir çok yörede endemik olarak rastlanmaktadır (6,9,10,23,33). Türkiye’de Doğu Anadolu Bölgesinde, volkanik arazi yapısına sahip Van ve Ağrı iline bağlı ilçelerde florozis yaygın şekilde görülmektedir (3,6,23,27). Florit rezervlerinin bulunduğu bölgelerde de doğal florozise rastlanmakta olup, doğal florozis ve florit rezervleri arasındaki ilişki ilk kez Fidancı ve Ark. (10) tarafından araştırılmıştır. Fidancı ve Ark. (10) İç Anadolu bölgesinde florit rezervlerinin bulunduğu Eskişehir-Beylikova/Kızılcaören köyü ile

* Aynı başlıklı yüksek lisans tezinden özetlenmiştir. Tez çalışmasında etik kurallara uyulmuştur.

Kırşehir-Kaman/Bayındır köyünde su, toprak ve bitki örneklerinde florozis oluşturabilecek düzeyde flor, koyunlarda florozis ve idrar örneklerinde yüksek flor iyon konsantrasyonu saptamışlardır. Kızılcaören ve Bayındır'da doğal florozisin, florit rezervlerine bağlı olarak su, toprak ve bitkilerin yüksek flor içeriğinden kaynaklandığı kabul edilmiştir. Eskişehir/Beylikova-Kızılcaören köyünde gözlenen florozis olgularında bölgedeki florit rezervine bağlı olarak toprağın yapısının önemli rol oynadığı bildirilmektedir (9,10).

Doğal faktörler yanında insan etkinliklerine bağlı olarak çevrenin sürekli florla bulaşması sonucu endüstriyel florozis de şekillenebilmektedir. Üretim aşamalarında florlu bileşiklerin kullanımını gerektiren endüstriyel faaliyetler de 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 işkollarında faaliyet gösteren fabrikalar, petrol rafinerileri, süperfosfat fabrikaları ve termik santraller endüstriyel florozis olgularında önemli rol oynamaktadır (10,11,21,25,33). Türkiye'de endüstriyel florozis olgularının belirlenmesi yönündeki ilk veriler de Fidancı ve Ark. (10) ve Fidancı ve Sel (11) tarafından ortaya konmuştur. Araştırmacılar Seydişehir'de alüminyum fabrikası ve Muğla/Yatağan'da termo-elektrik santrali çevresinde florozis gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Seydişehir ve Yatağan'da gözlenen florozisin hava yolu ile çevreye yayılan gaz ve partikül şeklindeki flor bileşiklerine bağlı olarak geliştiği kaydedilmiştir. Bu verilere göre; Türkiye'de endüstriyel florozisin önümüzdeki yıllarda çok daha ciddi boyutlara ulaşabileceği ileri sürülmüştür.

Yurdumuzda florozisli hayvanlarda lipid profilinin bütünüyle ele alındığı çalışmalar mevcut değildir. Bu çalışmada toplam kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C), çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-C) ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) düzeylerinin florozis olgularında incelenmesi, yüksek flor düzeylerinin lipid profilindeki etkilerinin gösterilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod

Araştırmada hayvan materyali olarak Van ilinde yetiştirilen 2 yaş civarındaki Morkaraman ırkı 29 koyun kullanılmıştır. Endemik florozis gözlenen Van ili Çaldıran İlçesi Aşağı Yanıktaş, Yukarı Yanıktaş ve Kılavuz köylerinde yetiştirilen klinik olarak florozis belirtileri gözlenen koyunlar ile Van ilinde florozis gözlenmeyen merkez bölgedeki klinik olarak sağlıklı koyunlardan idrar ve kan örnekleri alınmıştır. İdrar flor düzeyleri 5 ppm'in üzerinde ölçülen klinik florozisli 16 koyun deneme (florozis) grubunu, 5 ppm'in altında ölçülen 13 sağlıklı koyun ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Kan örnekleri vakumlu tüplere alınıp oda

ısısında bekletilerek 2000-3000 ppm'de 3 dakika süreyle +4 °C de santrifüj edilmiş ve serum örnekleri analizler gerçekleştirilinceye kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Analizlerin tümü Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. İdrar örneklerinde flor düzeyleri iyon selektif elektrot kullanılarak potansiyometrik olarak belirlenmiştir (8,26). İdrar örneklerinde flor düzeyleri ölçümünde "Total Ionic Strength Adjustment Buffer – TISAB" kullanılmıştır. Standart eğri çizilmesi ve standart eklemelerde kullanılan 1000, 100 ve 10 ppm'lik standart flor solüsyonları, sodyum florür (NaF) kullanılarak hazırlanmıştır. Serum örneklerinde lipid profili başlığı altında incelenen trigliserid, toplam kolesterol ve HDL-C düzeyleri ticari kitler kullanılarak otoanalizörde ölçülmüştür. VLDL-C ve LDL-C düzeyleri ise hesaplanarak bulunmuştur (12). Sağlıklı ve florozisli koyunlara ait sonuçların istatistik değerlendirilmesinde t-Testi kullanılmıştır (18).

Bulgular

Van ilindeki sağlıklı (Kontrol) ve florozisli koyunlardan alınan idrar örneklerindeki flor düzeyleri Tablo 1 ve serum örneklerinde ölçülen/hesap edilen trigliserid, toplam kolesterol, VLDL-C, LDL-C ve HDL-C düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Sağlıklı ve florozisli koyunlarda idrar flor düzeyleri (ppm)

Table 1: Urine fluoride levels of healthy sheep vs with fluorosis (ppm)

Testler	Sağlıklı n=13 x ± Sx	Florozisli n=16 x ± Sx	t	Sig.
Flor (ppm)	1.65 ± 0.34	48.70 ± 10.60	- 4.16	p ≤ 0.001

Tablo 2: Sağlıklı ve florozisli koyunlarda serum lipid düzeyleri (mg/dl)

Table 2: Serum lipid levels of healthy sheep vs with fluorosis (mg/dl)

Testler	Sağlıklı n=13 x ± Sx	Florozisli n=16 x ± Sx	t	Sig.
Trigliserid (mg/dl)	23.92 ± 1.96	33.50 ± 3.89	- 2.04	P ≤ 0.05
Kolesterol (mg/dl)	55.30 ± 2.48	67.81 ± 2.72	- 3.33	P ≤ 0.01
VLDL-C (mg/dl)	4.69 ± 0.36	6.69 ± 0.77	- 2.16	P ≤ 0.05
LDL-C (mg/dl)	11.23 ± 0.97	27.1 ± 1.69	- 7.65	p ≤ 0.001
HDL-C (mg/dl)	39.38 ± 2.54	34.0 ± 1.54	1.88	P ≥ 0.05

Florozisli koyunlarda serum trigliserid, toplam kolesterol, LDL-C ve VLDL-C düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Trigliserid ve VLDL-C değerlerindeki farklılıklar $p \leq 0.05$ düzeyinde istatistik önem gösterirken, toplam kolesterol değerinde $p \leq 0.01$ ve LDL-C değerinde ise $p \leq 0.001$ düzeyinde istatistik olarak önemli bulunmuştur. Florozisli koyunlarda LDL-C düzeyi sağlıklı koyunlara ait değer iki katından fazladır. HDL-C yönünden gruplar arasında gözlenen fark istatistik olarak anlamlı değildir.

Tartışma ve Sonuç

Doğal faktörlere bağlı olarak şekillenen kronik florozis olgularına dünyada ve Türkiye’de bir çok yörede endemik olarak rastlanmaktadır. Yurdumuzda Van ilinde, volkanik arazi yapısına sahip Muradiye ve Çaldıran ilçelerinde insan ve hayvanlarda doğal florozis görülmektedir (6,22,23,27).

Florozisdeki belirtiler ve lezyonlar yanında teşhiste kullanılan en kullanışlı laboratuvar yöntemi, idrarda flor miktarı analizidir. 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 (9,33). Bu çalışmada da florozisin kesin tanısı için hayvanlarda idrar flor düzeyleri kullanılmıştır. Sağlıklı koyunlarda ortalama idrar flor düzeyi 1.65 ± 0.34 ppm ve klinik olarak florozisli gruba dahil olan koyunlarda ise ortalama idrar flor düzeyi 48.70 ± 10.60 ppm’dir. Sağlıklı ve florozisli koyunların idrar flor düzeyleri arasındaki fark istatistik olarak $p \leq 0.001$ düzeyine önemlidir.

Gündüz ve Mert (13) Bandırma Koyunculuk ve Araştırma Enstitüsü’nde bulunan Dorset, Lincoln, Hampshire, Siyah Baş Alman ve Border Irkı etçi koyunlarda trigliserid düzeylerini $22.3 \pm 3.0 - 22.7 \pm 2.1$ % mg arasında; toplam kolesterol düzeylerini $66.3 \pm 4.3 - 94.6 \pm 3.5$ % mg ve HDL-kolesterol düzeylerini $42.6 \pm 5.9 - 60.7 \pm 2.9$ % mg arasında bildirirken, aynı koyunlarda lipoprotein elektroforezine göre VLDL’yi yüzde $8.90 \pm 1.4 - 18.6 \pm 6.7$ arasında; LDL’yi yüzde $22.7 \pm 1.6 - 29.6 \pm 2.3$ arasında ve HDL’yi de yüzde $57.2 \pm 4.3 - 64.4 \pm 2.9$ arasında bulmuşlardır. Kaneko ve Ark (15) koyunlarda kolesterol düzeyini $52-76$ mg/dL olarak bildirmektedir. Kurt ve Ark. (17) Adıyaman bölgesinde merada yetiştirilen ve klinik olarak sağlıklı Morkaraman koyunlarda ortalama trigliserid değerini 36.88 ± 19.41 mg/dL, toplam kolesterol değerini 74.48 ± 22.33 mg/dl, VLDL düzeyini 7.68 ± 4.39 mg/dl, LDL düzeyini ise 35.6 ± 15.15 mg/dl olarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmadan sağlanan sonuçlarla karşılaştırıldığında sadece kontrol grubundaki hayvanların kolesterol değerleri Gündüz ve Mert (13) ve Kaneko ve Ark. (15) bildirimleri ile uyumludur.

Çeşitli düzeylerde ve farklı sürelerle flora maruz bırakılan hayvanlarda lipid metabolizmasının etkilendiği görülmektedir. Hillmann ve Ark. (14) florozisli sığırlarda kolesterol seviyelerinde azalma tesbit etmişlerdir. Buna karşın Yur ve Ark (34), kontrol grubu ile florozisli koyunlarda serum lipoprotein seviyeleri yönünden istatistik olarak önemli farklılık bulamamışlardır. Ancak Maraşlı (20) Van ili Çaldıran ilçesindeki florozisli koyunlarda kolesterol düzeyinin önemli ölçüde arttığını bildirmektedir. Maraşlı (20) sonuçlarına göre florozisli koyunlarda kolesterol değerleri 68.92 ± 3.65 mg/dl ve sağlıklı koyunlarda 55.23 ± 2.78 mg/dl olarak ölçülmüştür. Aynı bölgede gerçekleştirilen bu araştırmanın sonuçları Maraşlı’nın (20) bildirimleri ile benzerlik göstermektedir. Aynı araştırmacıya göre florozisde serum toplam lipid ve serbest yağ asitleri düzeyleri ise önemli derecede azalmaktadır.

Bu çalışmada trigliserid seviyesi klinik olarak sağlıklı grupta 23.92 ± 1.96 mg/dl iken florozisli grupta 33.50 ± 3.89 mg /dl ve kolesterol düzeyleri de sırası ile 55.30 ± 2.48 ve 67.81 ± 2.72 mg/dl olarak ölçülmüştür. Florozisli hayvanlarda trigliserid ve kolesterol seviyelerinde istatistik olarak önemli artışlar gözlenmiştir ($p \leq 0.05$ ve $p \leq 0.01$). Ancak, araştırmadan sağlanan sonuçlar Hillmann ve Ark. (14) ile Yur ve Ark. (34) bildirimleri ile uyumsuzdur. Kolesterol seviyeleri, kalıtsal faktörler, gıdalar, yaşam tarzı, yaş, diyabet, bazı böbrek ve tiroid hastalıkları ve stres gibi bir çok sebebe bağlı olarak yükselebilir. Maraşlı’nın (20) bildirdiği üzere florozisde kolesterol düzeyindeki yükselme tiroid metabolizmasının etkilenme derecesi ile birlikte değerlendirilebilir.

Bu çalışmada VLDL-C ve LDL-C seviyeleri florozisli grupta bir artış göstermiştir. VLDL-C kontrol grubunda 4.69 mg/dl \pm 0.36 mg/dl ve florozisli grupta 6.69 ± 0.77 mg/dl ve LDL-C klinik olarak sağlıklı koyunlarda 11.23 ± 0.97 mg/dl ve florozisli grupta 27.10 ± 1.69 mg/dl olarak saptanmıştır. HDL-C florozis görülmeyen koyunlarda 39.38 ± 2.54 mg/dl ve florozisli koyunlarda ise 34.0 ± 1.54 mg/dl olarak ölçülmüştür. Ancak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında florozisli Morkaraman koyunlarda VLDL-C ($p \leq 0,05$) ve LDL-C ($p \leq 0.001$) istatistik olarak önemli derecede yüksektir. Florozisde HDL-C düzeyi azalmış olmasına rağmen gruplar arasındaki fark önemli değildir ($p \geq 0.05$).

Bu durum koyunlarda diğer araştırmacılar tarafından bildirilen toplam serum lipoproteinlerinin büyük fraksiyonunun HDL olduğu verisi ile uyumsuzdur. Gündüz ve Mert (13)’in yaptıkları çalışmada da HDL büyük oranda bulunmuş, bunu LDL ve VLDL izlemiştir.

Florozisde böbrekler önemli bir hedef organ olup, florun neredeyse tamamı böbrek yoluyla atılmaktadır

(1,30,31). Hayvan modelleri ile ilişkili çalışmalarda yüksek doz florun sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik ve metabolik fonksiyonlarda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (16). İdrar flor düzeylerine ve florozisin tipine bağlı olarak böbrek fonksiyonları farklı derecelerde etkilenmektedir. Bireysel olarak, florun böbrekle atılmasındaki düşüş de florozisin klinik belirtilerinin ortaya çıkışında etkili olabilir. Çünkü, böbrek fonksiyon bozukluğu florun plazmadaki yarı ömrünü uzatmakta ve düşük konsantrasyonlarda flor alınsa da kronik zehirlenme şekillenmektedir (3).

Diğer taraftan endemik florozis gözlenen bölgelerde yapılan çeşitli çalışmalarda, böbrek fonksiyonları ile flor toksisitesi arasında da ilişki kurulmuştur (19,24). Deneysel akut ve kronik florozis çalışmalarında böbrek fonksiyon bozuklukları, glomerular ve tübüler fonksiyon bozuklukları rapor edilmiştir (24,30,31).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar ile lipid profili arasındaki ilişkinin ortaya konulduğu çalışmalarda toplam kolesterol, VLDL ve LDL-C'ün arttığı, HDL-C'ün ise azaldığı, akut renal yetmezlik teşhisi konan hastalarda ise önemli bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (2,4,32). Üremik hastalarda da genellikle toplam kolesterol seviyelerinin normal veya hafif arttığı, VLDL, LDL seviyelerinin yüksek ve HDL-C seviyesinin ise azalmış olduğu bildirilmiştir (7,29). Şentürk ve Ark. (28) da kronik renal yetmezlik tanısı konmuş köpeklerde, akut renal yetmezlik tanılı köpeklere göre serum toplam kolesterolün ve LDL-C düzeylerinin önemli düzeyde yüksek ($p \leq 0.01$) ve HDL-C değerinin de önemli düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır ($p \leq 0.05$). Çeşitli türlerde florozis olgularında ve kronik böbrek yetmezliği olgularında lipid profiline ilişkin olarak elde edilen sonuçlar birbirine benzemekte ve bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile uyum göstermektedir. Araştırmacıların bu parametrelere ilişkin olarak böbrek fonksiyonlarını ileri sürmeleri, florozisli koyunlarda benzer yöndeki değişimlerin florun böbrekler üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşüncesini ortaya koymuştur (28).

Sonuç olarak, endemik florozis gözlenen bölgelerde doğal yollarla alınan yüksek flor lipid profilini önemli derecede etkilemekte, trigliserid, toplam kolesterol, VLDL-C ve LDL-C düzeylerinde artışa neden olmaktadır. HDL-Kolesterol değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Florozisli koyunlarda lipid profilindeki değişikliklerin böbrek fonksiyonları ile birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Akdoğan M, Bilgili A, Karaöz E, Gökçimen A, Eraslan G, Üstüner E (2002): Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler. Turk J Vet Anim Sci, 26, 71-77.
2. Akmal M, Kasım SE, Soliman, AR, Massry SG (1990): Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. Kidney Int, 37, 854-858.
3. Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T, Duru Ö, Başatan A (2000): Doğal ve Endüstriyel Florozisli Koyunlarda Böbrek Fonksiyonu ve Serum Protein Elektroforezi. Ankara Üniv Vet Fak Derg 47, 105-114.
4. Diamond JR, Karnovsky MJ (1992): A putative role of hypercholesterolemia in progressive glomerular injury. Annu Rev Med, 43, 83-92.
5. Eckerlin RH, Maylin, GA, Krook, L (1986): Milk production of cows fed floride contaminated feed. Cornell Vet, 76, 403-414.
6. Ergun HS, Russel-Sinn, HA, Bayşu, N, Dündar Y (1987): Studies on the floride contents in water and soil, urine, bone and teeth of sheep and urine of human from eastern and western parts of Turkey. DTW, 94, 416-420.
7. Eskioçak S, Dörtok H, Alvr M, Cengiz K (1995): Kronik Böbrek Yetmezliğinde Plazma Lipid ve Apolipoprotein Düzeylerinin İncelenmesi ve Klinik Önemi. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 1, 40-43.
8. Eyde, B. (1982): Determination of floride in plant material with a ione-selective electrode. Fresenius Z Anal Chem, 311, 19-22.
9. Fidancı UR, Bayşu N, Ergun H (1994): The fluoride content of water sources in Kızılcaören Village in Eskişehir. Tr J of Medical Sciences, 20, 15-17.
10. Fidancı UR, Salmanoğlu B, Maraşlı Ş, Maraşlı N (1998): İç Anadolu Bölgesinde Doğal ve Endüstriyel Florozis ile Bunun Hayvan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. Turk J Vet Anim Sci, 22, 537-544.
11. Fidancı UR, Sel T (2001): The Industrial Fluorosis Caused By a Coal-Burning Power Station and its Effects on Sheep. Turk J Vet Med Anim Sci, 25: 735-741.
12. Friedewald Q, Levy RI, Fredrickson, DS (1972): Estimation Of The Concentration Of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma. Withous Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem, 18, 499-502.
13. Gündüz H, Mert N (1997): Farklı Irklardaki İthal Etçi Koyunlarda Serum Lipoprotein Düzeyleri. YYÜ Vet Fak Derg, 8, 25-27.
14. Hillman D, Bolenbaugh DL, Convey, EM (1979): Hypothyroidizm and anemia related to fluoride in dairy cattle. J Dairy Sci, 62, 416-423.
15. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (2008): Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6th Ed. Academic Press, Amsterdam
16. Karaöz E, Gülle K, Mumcu EF, Gökçimen A, Öncü M (2003): Deneysel Kronik Florozis Oluşturulmuş 2. Kuşak Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Yapısal Değişiklikler. T Klin Tıp Bilimleri, 23, 129-134.
17. Kurt D, Yokuş B, Çakır DÜ, Denli O (2008): Investigation Levels of Certain Serum Biochemistry Components and Minerals of Pasturing Akkaraman Sheeps in Adiyaman Province. Dicle Univ Vet Fak Derg, 1, 34-37.
18. Kutsal A, Alpan O, Arpacık R (1990): İstatistik Uygulamalar. Ankara
19. Liu YQ (1993): Promative action of sodium fluoride on precancerous lesions of hepatocellular carcinoma induced

- by diethylnitrosamine (DEN) in rats-stereologic study of enzyme histochemistry. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, **22**, 299-301.
20. **Maraşlı Ş** (1992): *Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum total lipid, kolesterol ve serbest yağ asitleri düzeylerinin araştırılması*. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
21. **Mason RW, Reid RND, Brown PG** (1989): *Superphosphate and its effect on bone fluoride concentrations in sheep*. Australian vet journal, **66**, 120-121.
22. **McDowel LR** (1985): *Calcium, phosphorus and fluorine in nutrition of grazing ruminants in warm climates*. Academic Press. 205-212. Academic Press, New York.
23. **Oruç N** (1977): *Fluoride content of some spring waters and fluorosis in the eastern anatolia*. In: Seminar on "Problems of hing fluoride waters". 6-10 September, Erzurum, Turkey. CENTO Scientific Programme, Report no 28, 43-55.
24. **Reggabi M, Khelfat K, AoulMT, Azzouz M, Hamrour S, Alamir B, Naceur J, Iklef F, Ghouini A, Poey J, Denine R, Merad R, Drif R, Elsair J** (1984): *Renal functions in residents of endemic fluorosis area in southern Algeria*. Fluoride, **17**, 35-41.
25. **Riet-Correa F, Carmen MM, Schild AL, Oliviera JA, Zenebon O** (1987): *Dental lesions in cattle and sheep due to industrial pollution caused by coal combustion*. Veterinary Bulletin, **57**, 600.
26. **Srinivasan K, Rechnitz AG** (1968): *Activity measurements with a fluoride selective membran electrode*. Anal Chem, **40**, 509-517.
27. **Şendil Ç, Bayşu N** (1973): *İnsan ve hayvanlarda Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunu Van İli Muradiye ilçesi köylerinde de saptamamızla ilgili ilk teblig*. AÜ Vet Fak Derg, **10**, 474-489.
28. **Şentürk S, Çetin, M, Gölcü E, Udum D** (2003): *Akut Ve Kronik Böbrek Yetmezliğine Sahip Köpeklerde Lipid Profiline Değerlendirilmesi*. UÜ Vet Fak Derg, **22**, 13-17.
29. **Tonbul HZ, Selçuk Y, Kaya H, San A, Akçay F**. (1997): *Hipertansif ve Normotensif Kronik Üremik Hastalarda Lipid Profili*. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi **4**, 274-278.
30. **Usuda K, Kono K, Dote T, Nishiura K, Miyata K, Nishiura H, Shimara M, Sugimoto K** (1998): *Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephrotoxicity*. Arch Toxicol, **72**, 104-9.
31. **Usuda K, Kono K, Dote T, Nishiura K, Tagawa T** (1999): *Usefulness of the assessment of urinary enzyme leakage in monitoring acute fluoride nephrotoxicity*. Arch Toxicol, **73**, 346-51.
32. **Vaziri ND, Wang XQ, Liang K** (1997): *Secondary hyperparatiroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure*. Am J Physiol (Renal Physiol) **273**, 925-930.
33. **WHO (World Health Organization)** (1984) *Fluorine and Fluorides*. IPCS International programme on chemical safety, environmental health criteria 36, Geneva.
34. **Yur F, Mert N, Dede S, Değer Y, Ertekin A, Gündüz Mert H, Yaşar S, Doğan İ, Işık A** (2008): *Florozisli Koyunlarda Serum Lipit Fraksiyonları ve Doku Antioksidan Düzeylerinin Araştırılması*. XI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 26-29 Haziran 2008 Kuşadası-Aydın

Geliş tarihi: 24.05.2010 / Kabul tarihi: 23.12.2010

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Ulvi Reha Fidancı

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

06110 Dışkapı/Ankara

E-Posta : fidanci@ankara.edu.tr