

SULARDAKİ YÜKSEK FLORİD İÇERİĞİNİN FARKLI VÜCUT BÖLÜMLERİNE ETKİSİ

Effect of High-Fluoride Water on Different Body Parts in Human

Ümit DEMİREL¹, Tuncay DELİBAŞI², Gamze AREN³

Makale Gönderilme Tarihi: 14/03/2012

Makale Kabul Tarihi: 29/03/2012

ÖZ

Flor elementi içme suyu sistemlerine yağmurlarla, flor içeren kayalar ve topraklardan eriyerek zeminden yer altı sularına akar. Florid kirliliği çeşitli endüstriyel atıklar ve yayılımlarla da su kaynaklarına bulaşır. Türkiye dahil dünyanın bazı bölgelerinde yeraltı sularının yüksek konsantrasyonda flor elementini ile kontaminasyonu halk sağlığı açısından toksisite riski oluşturmaktadır. Çeşitli yiyecek ve su kaynaklarındaki artan flor oranlarına yönelik yayınlar değerlendirildiğinde, insan ve hayvanlarda flor elementinin vücut sistemlerinin gelişim ve fonksiyonlarının bozulması arasında bir bağlantının olup olmadığının değerlendirilebileceği çalışmaların yürütülmesi acildir.

Anahtar kelimeler: *Florid, toksik etki, yeraltı suları*

ABSTRACT

Fluoride can enter public water systems from natural sources, including runoff from weathering of fluoride containing rocks and soils and leaching from soil into groundwater. Fluoride pollution from various industrial discharges and emissions can also contaminate water supplies. Underground water in some regions of the world including Turkey is contaminated with high concentration of fluoride and resulting toxicity creates a major public health problem. In view of reports of increased fluoride levels in many foods and water supplies, it is urgent that further studies be conducted to examine whether there is a link in animals and humans between fluoride and disturbances of the development and function of the human body systems.

Keywords: *Fluoride, toxic effect, underground water*

¹ SB İstanbul Lepra Hastanesi

² SB Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği

³ İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D.

Giriş

Flor(F) elementi insan vücudunda hücre fonksiyonlarının yerine getirebilmesi için ihtiyaç duyulan eser elementlerden biri olup (1). İnsan vücudundaki toplam miktarı 2-3 g dır. Normal koşullarda beslenme ile 1-3 mg/gün düzeyinde alınmaktadır (2). Plazma sıvısı, flor elementinin vücutta dağılımında ve vücuttan atılmasında rol oynayan biyolojik sıvı bölümüdür. Literatürde plazma sıvısındaki normal değerleri 0.008-0.045 ppm aralığında olacak şekilde oldukça farklı değerlerde belirtilmektedir (3,4). Sert doku, insan vücudunda flor elementinin biriktiği en önemli yapıdır. Yaklaşık vücuttaki miktarının %90'ı diş ve kemiklerde, diğer kalan bölümü ise damardan zengin yumuşak dokularda depolanmaktadır (5). Böbrekler, floridin vücuttan atılmasındaki başlıca yol olup diğerleri ter, dışkı, tükürük ve anne sütü olarak belirlenmiştir (5,6). Temel florid kaynağı sudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), içme sularında 1,5 ppm kadar flor elementine müsaade etmekte, bunun üzerindeki miktarın florid zehirlenmesine yol açacağını bildirmektedir (7). Bununla birlikte günlük su alımının arttığı iklim şartları, diyabet gibi bazı hastalık durumlarında bu değerler daha aşağı çekilir. İçme suyunda bulunan flor elementi suyun renk, koku ve tadını değiştirmediğinden sadece laboratuvar çalışması ile değeri saptanabilir (8). Ayrıca hazır gıdalar, meyve suları ve bazı katı besinlerinin tüketimi, florid diş macunu, diş bakım ürünleri, diş tedavisinde kullanılan bazı diş dolgu maddeleri ve bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da bireyin günlük "florid" doz alımına katkıda bulunmaktadır (8.9.10.11). Değişik gıda maddelerinin florid içeriği değerleri incelenmiş ve sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Gıda maddelerindeki florid içeriği değerleri kg/ppm (12,13).

Çeşitli gıda maddelerinde bulunan florid miktarı	
Kaynak	Florid miktarı kg/ppm
Çay	32, 0
Kurutulmuş yosun	326.0
Sardalya balığı	11
Karides	4.5
Tavuk eti	1.5
Yumurta	1.3
Sığır eti	1.2
İspanak	1.0
Maydanoz	0.9
Buğday ekmeği	0.8
Tereyağı	1.5
Kırmızı şarap	1.05
Beyaz şarap	2.02
Soya fasulyesi	1, 4
Diyet Pepsi Kola	0.46
Pepsi Kola	0 32
Peynir	1,7
Hazır elma suyu	1.04
Beyaz üzüm suyu	2.04
Kuru üzüm	2.34
Patates cipsi	1.06

Yılda kişi başına 1250 bardak çay tüketimiyle dünya sıralamasında birinciliğe ulaşan Türkiye'de her gün toplam 245 milyon bardak çay tüketilmektedir (14). Yapılan bir çalışmaya göre bir su bardağı demlenmiş Rize Çayı çayı ile 0,0786 mg florid alınabileceği ve günde aynı şekilde 10 su bardağı çay içebilen bir kişinin yaklaşık olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği dozda florid alabileceği görülmektedir. Günlük floridden zengin diğer gıdaların da tüketimi düşünülecek olursa günlük doz kolayca ayarlanabilir (15). Florid madenlerinin bulun-

duğu bölgeler, volkanik alanlar ve özellikle pH'ı yüksek termal suların bulunduğu bölgelerdeki yer altı,/yer üstü su kaynaklarında da yüksek oranda florid saptanmıştır (16,17). Ayrıca alüminyum, çelik, seramik, tuğla, fosfat gübresi gibi çeşitli endüstriyel faaliyetler ile atmosferdeki florid değerleri normalin üzerine çıkmakta ve sağlık açısından sorun yaratabilmektedir. Bunun yanında pestisit kullanımı gibi bazı tarım faaliyetleri sonucu flor elementine maruz kalmaktayız (18).

Flor Elementinin Patolojik Etkileri ve Florozis Hastalığı

Çeşitli yollarla vücuda giren flor elementi günlük optimal doz aşıldığında, aşılın dozun miktarına ve alım süresine göre vücutta çeşitli sistemik etkilerin ortaya çıktığı florozis oluşur. Dünya Sağlık Örgütü raporunda Türkiye'nin de içinde bulunduğu 25 ülkede endemik florozis görüldüğünü bildirmiştir (19). Ülkemizde florozis hastalığı konusunda, 1918 yılında ilk çalışmayı Isparta yöresinde yapan Dr. Besim Zühtü'nün bu yöre insanların dişlerinde görülen florozis belirtilerine "Isparta lekesi" adını verdiği belge bugün Şikago Üniversitesi İslam Araştırmaları merkezinde bulunmaktadır. Bu konudaki geniş çaplı çalışmalar 1955 yılında Isparta yöresinde başlanmış olup ülkemizin diğer riskli bölgelerini içine alacak şekilde günümüze kadar devam etmektedir (20).

Florozis hastalığı üç ana sınıfa ayrılarak incelenir:

A - Diş Florozisi (Dental fluorosis)

Diş florozisi yüksek flor elementi alımının toplumda en yaygın görülen yan etkisidir. Sürme öncesi dönemde minenin oluşumu sırasında yüksek doz flor elementine maruz

kalınması sonucu mine hipomineralizasyonu gelişmesiyle oluşan kalıcı bir hastalıktır (21,22).

Bugüne kadar diş florozisi konusunda başta Ağrı-Tendürek dağı ve Isparta ili olmak üzere ülkemizin bazı bölgelerinde birçok çalışma yapılmıştır (23). Ü. Demirel ve arkadaşlarının ülkemizde Van ili Çaldıran ilçesinde insan popülasyonu üzerinde yaptıkları "diş florozisi" araştırması ile bu bölgede diş florozisi hastalığının varlığı tespit edilmiştir (24).



Şekil 1. Van ili Çaldıran ilçesinde insan popülasyonu üzerinde yapılan "diş florozisi" çalışmalarından (Ü. Demirel ve ark) (24).

Termal su kaynakları bakımından ülkemiz dünyada 7. sırada yer almaktadır. Jeotermal sular yüksek oranda karbonat, bor, sodyum, kükürt, arsenik, cıva, kurşun, flor ve hidrojen içerirler (25). Ülkemizde Aydın ili Buharkent ilçesinde yapılan çalışma ile bu bölgede diş florozisi tespit edilmiştir (20).



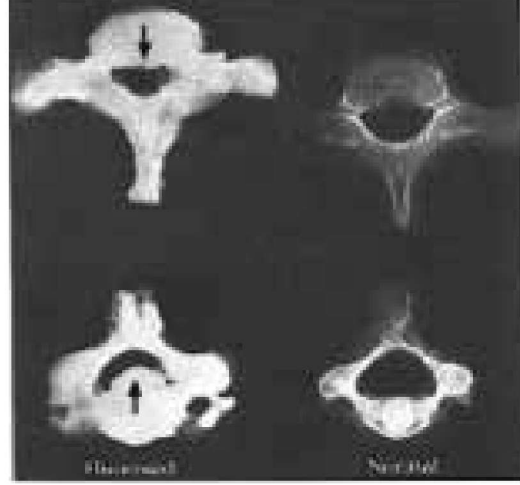
Şekil 2. Aydın ili Buharkent ilçesi termal su kaynağının bulunduğu bölgede insan popülasyonu üzerinde yapılan “diş florozisi” çalışmalarından (Ü. Demirel, T. Delibaşı) (20).

Uzun süre fazla miktarda flor elementine maruz kalınması sonucu diş dokusu dışında vücudun diğer sistemleri de etkilenir. Sağlık çalışanları fazla florid alımının çoğunlukla dental florozisine neden olduğunu bilirler. Oysa Hindistan ve Çin’de yapılan son çalışmalar florid değerleri normal kabul edilen bölgelerde var olan florid değerinin diş dokuları dışında diğer dokular üzerinde de etkili olup yan etkiler oluşturduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (26).

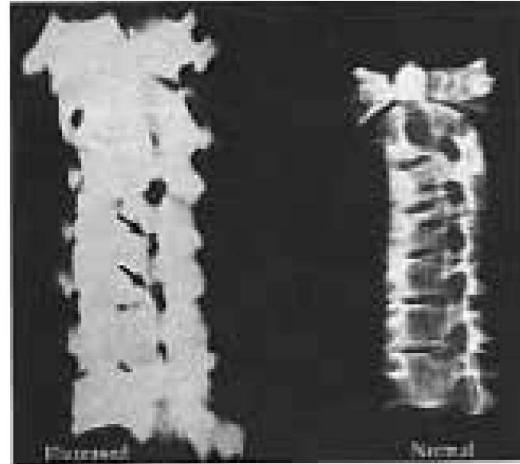
B -İskelet Florozisi (Skeletal fluorosis)

İskeletsel florozis hastalığında kemik dokusundaki değişiklikler: Flor elementi kortikal doku ile karşılaştırıldığında süngerimsi kemik dokusunda birikir. Kemiklerin içerisindeki bu değişiklikler radyografide de görülebilir. Yüksek düzeyde florid alınması sonucu oluşan hastalık tablosu; boyun omurları, pelvis, diz ve omuz eklemlerinde saptanır. Aynı zamanda el ve ayaklardaki küçük eklemler de etkilenir. İskeletsel florozis hastalığı yetişkinler ile birlikte gençlerde de görülür. Hastaların genel şikâyetleri boyun, sırt ve eklemlerde ağrı ve flor elementinin yoğun olarak biriktiği süngerimsi kemiklerin yoğun olduğu bölgelerde sertlik (rijidite) şeklindedir (27). Joly SS ve arkadaşlarının

yaptıkları çalışma ile sağlıklı bireyler ile florozis hastalığı olan bireylerin vertebraları ve kemik dokusunun özellikleri karşılaştırılmıştır (27,28,29).



Şekil 3. “Normal ve florozisli kişilerin vertebralarının karşılaştırılması”. Florozis hastalığında vertebra kanalında daralma ve vertebra kemik hacminde artış görülmektedir (28).



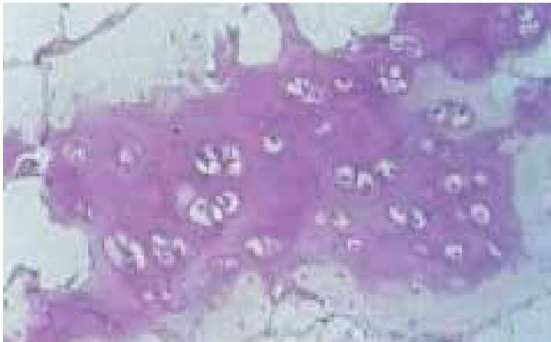
Şekil 4 . “Normal ve florozisli kişilerin vertebral kolonlarının karşılaştırılması”. Florozis hastalığında vertebralardaki (intervertebral foramen) daralma görülmektedir (28).

a) Florozis hastalığında kemik dokusu özelliğindeki yapısal değişiklikler

- Kemik kitle ve yoğunluğunda artış
- Kemik yüzeyinde ekzositoz
- Osteoid katmanda artış ve kemik yüzeyinde rezorpsiyon
- Trabeküler kemik hacminde, kortikal porozite de ve periosteositik laküner yüzeyde artış
- Kemik dokusunun çapında ve kemik dokusundaki beneklenmesinde artış
- Kortikal kemik yerine süngersi kemik dokusu trabeküllerinin içerisinde mineralize olmayan kıkırdak oluşumun yerleşmesi

b) Florozis hastalığında kemiğin biyokimyasal yapısındaki değişiklikler

- Kollejen miktarında azalma
- Kemiğin kollejen dokusundaki lizin ve prolin hidroksilasyonunda azalma
- Kollejen dokusundaki öncü çapraz bağların azalması
- Kortikal kemiğin aksine süngerimsi kemik dokusundaki glikosaminoglikan ve proteoglikan değişimi
- Kortikal kemiğin aksine süngerimsi kemiğin içeriğindeki dermatan sülfatın artışı (kemiğin gelişim sürecinde dermatan sülfatta artış görüldüğünden olgunlaşmış kemikte seyrek görülür) (27,28,29).

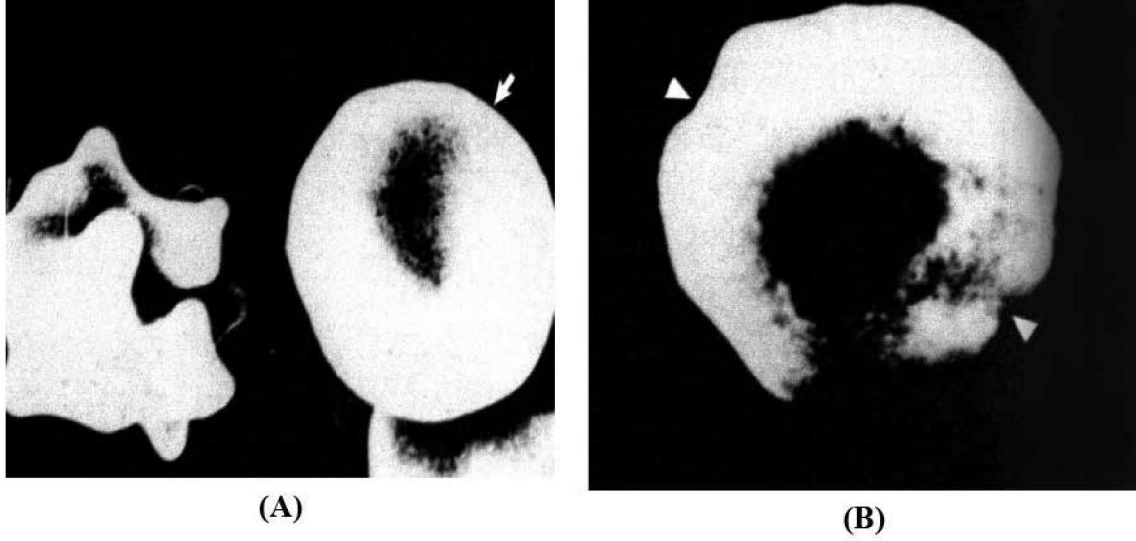


Şekil 5. Kıkırdak doku lezyonları kortikal kemikte görülmez fakat süngerimsi (kankeulous) kemikte görülür (27).

C - İskelet dışı Florozis (Non skeletal Fluorosis)

I -Florozis Hastalığında Kırmızı Kan Hücreleri

Florid diğer organ, doku ve hücrelerin yanında eritrosit membranında da birikmektedir. Böylelikle eritrosit membranı içerdiği kalsiyumunu kaybeder ve plazma kalsiyum düzeyi artar. Sonuçta eritrosit membranı bükülerek dalgalı hale gelir. RBC(eritrosit) yalancı ayaklı amip haline gelerek farklılaşır ve eritrositler RBC(ekinoz) olarak adlandırılır. Akut florid zehirlenmesi ve uzun süre fazla florid alınması sonucu ekinozların kan dolaşımındaki sayıları artar. Normalde ömrü 120-130 gün olan eritrositlerin aksine, ekinozlar makrofajlar tarafından yenilip dolaşımdan yok edilirler. Yani florid zehirlenmesinde ekinozlar gerekli sürede tam olarak yaşayamazlar. Bu durumda da florid zehirlenmesinde dolaşımdaki hemoglobin seviyesindeki düşüklüğe bağlı olarak kansızlık tablosu ortaya çıkar. Burada dikkat edilecek nokta ekinozların safra tuzları ve sodyum barbitüratlar gibi belirli kimyasallar tarafından da üretilebileceğinin unutulmamasıdır (27,30). Yapılan bir araştırmaya göre normal sağlıklı bireyler ile florozis hastalığına sahip bireylerin eritrosit yapılarında farklılık tespit edilmiştir (27).

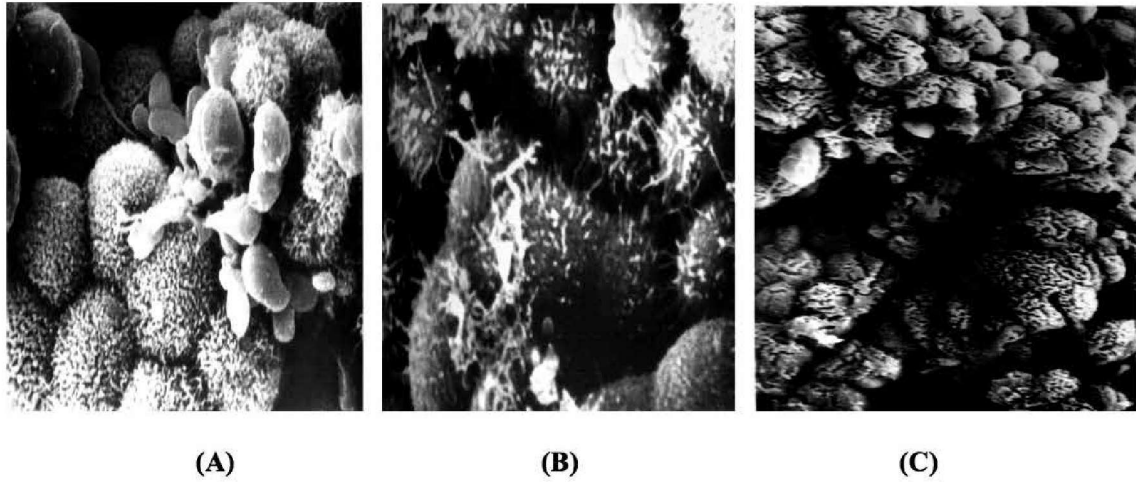


Şekil 6. (A) Elektron mikroskobunda normal düzgün kenarlı kırmızı kan hücre görüntüsü (B) Kalsiyum kaybını ifade eden dalgalı kenarlı kırmızı kan hücresi (flor zehirlenmesi) (27).

II -Florozis Hastalığında Gatsro-İntestinal Mukoza

Yapılan çalışmalarda içme sularında florid değerinin normal olduğu bölgede yaşayan sağlıklı bireyler ile flor elementinin

yüksek olduğu bölgede yaşayan bireylerin mide mukozası elektron mikroskobunda incelenmiş ve sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (27,31,32,33).



Şekil 7. Mide mukozası yüzeyinin elektron mikroskobunda görünümü (27).

A-Sağlıklı bireyde mikrovilus ve mukus damlacıkları ile birlikte normal kolumnner hücre yüzeyleri

B- İçme suyunda 1,2 mg/L flor içeren bölgede yaşayan bir kişinin gastrik mukozası; Kolumnner hücre yüzeyinde mikrovilus azalması ya da kayıpları ve mukus damlacıklarının yok olması

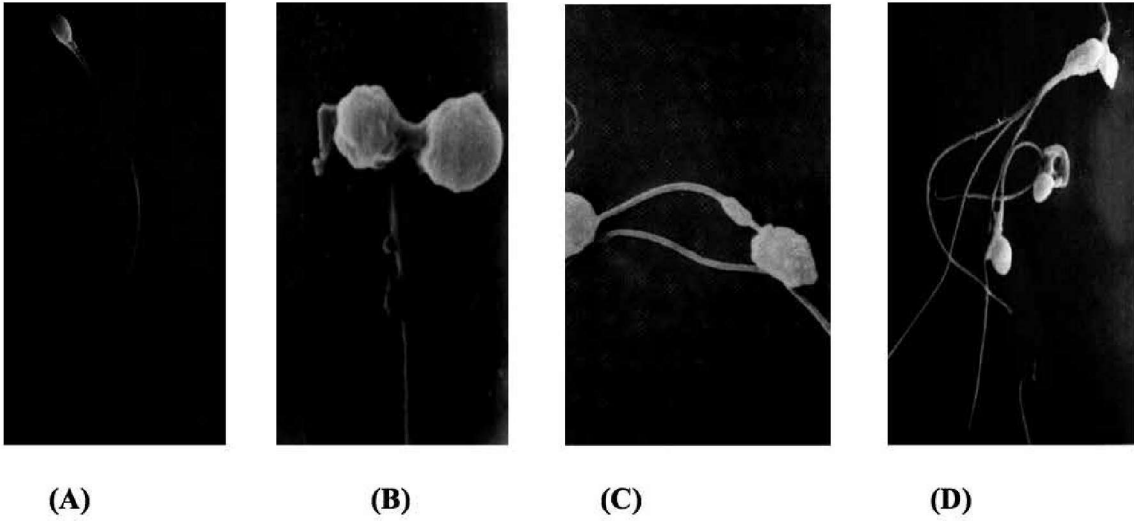
C- İçme suyunda 3,2 mg/L flor içeren bölgede yaşayan bir kişinin gastrik mukozası ve mikrovilus kaybı ile birlikte çatlak toprak görünümü ve mukus kaybı

Çeşitli kaynaklardan alınan flor elementinin “non-ülser peptit” sendromuna yol açtığını yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır.

Bu durumda ortaya çıkan başlıca şikayetler; kusma, iştah kaybı mide ağrısı, midede şişkinlik hissi aralıklarla gözlenen diyare ve izleyen dönemde kabızlık olarak tanımlanmıştır (31,32,33).

III -Florozis Hastalığında Sperm Anomalileri

Yapılan araştırmalarda içme sularında florid değerinin normal olduğu bölgede yaşayan sağlıklı bireyler ile flor elementinin yüksek olduğu bölgede yaşayan bireylerin sperm yapıları incelenmiş ve sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (27,34,35).



Şekil 8. A -Sağlıklı bireyde normal sperm

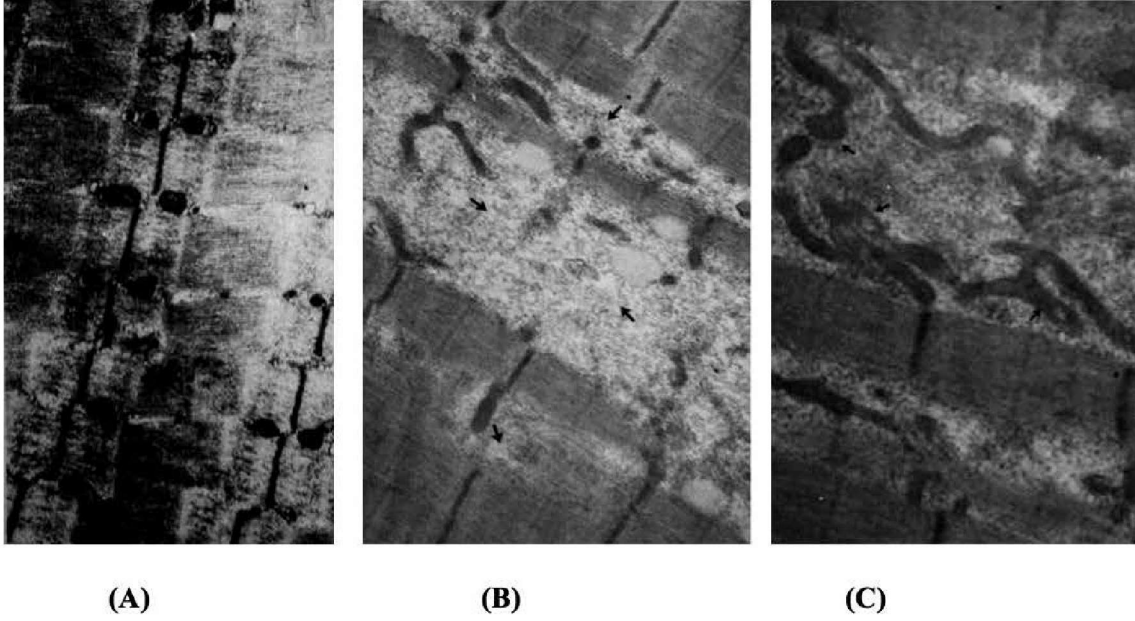
B - Flor elementinin yüksek olduğu bölgede yaşayan infertil bir erkek hasta sperminin gövdesi ve anormal başı

C - Flor elementinin yüksek olduğu bölgede yaşayan infertil bir erkek hastanın iki başlı spermi

D - Flor elementinin yüksek olduğu bölgede yaşayan infertil bir erkek hastanın sperminin çok başlı yapısı ve sarmal şeklindeki kuyruğu (27,34,35).

IV -Florozis Hastalığında İskelet Kası

Yapılan çalışmalarda içme suyunun florid değerinin normal olduğu yerlerde yaşayan sağlıklı bireyler ile florid değerinin yüksek olduğu bölgede yaşayan bireylerin iskelet kası lif yapısı karşılaştırılmıştır ve elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (27,36).



Şekil 9. A -Sağlıklı bireyde baldır kasının elektron mikroskopunda görünümü (Aktin ve miyozin filamentleri kas lifinin çatısını oluşturmaktadır).

B -Flor elementinin yüksek olduğu bölgede yaşayan bir insanın iskelet kas lifindeki aktin ve miyozin filamentlerindeki yaygın dejeneratif değişiklikler görülüyor

C -Flor elementinin yüksek olduğu bölgede yaşayan bir insanın iskelet kas lifindeki aktin ve miyozin filamentleri ile kas mitokondrisindeki yaygın dejeneratif değişiklikler görülüyor (27,36).

V - Yüksek Dozda Flor Elementine Maruz Kalınması ile Tiroid Bezinin İşlev Bozukluğu Arasındaki İlişki

İçme sularında florid değerinin normal olduğu bölgelerde yaşayan sağlıklı bireyler ile florid değerinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayan bireylerin tiroid bezi hormon değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (27,37,38,39,40).

Yapılan çalışmalar yüksek düzeyde flor elementine maruz kalınmasının tiroid bezin-

de işlev bozukluğu yarattığını göstermiştir (37,38,39).

İyot eksikliği olmayan fakat florozisin endemik olarak görüldüğü Hindistan'ın Delhi şehri gecekondü bölgesinde yaşayan 7-18 yaş aralığındaki 90 çocuğun T4 (FT4), T3 (FT3), (TSH) hormon değerlerine bakıldığı bir çalışmada; 49 çocukta (% 54.4) iyi tanımlanmış hormonal dengesizlik saptanmış geri kalan 41 tanesinin hormonal değerleri sınır değerinde bulunmuştur (40).

Bu çalışmada dış florozisi görülsün ya da görülmesin gerek içme suyu vasıtasıyla gerekse diğer kaynaklardan yüksek düzeyde florid alan 90 çocuğun tiroid hormonlarında düzensizlik görülmüştür. Bu düzensizlik geç dönemde de fark edilebilir. Bu yüzden serbest T4 (FT4), T3 (FT3) ve TSH değerlerinin uygulanacak bir tedavi için önemi büyüktür.

Kullanılan kaynaklardaki florid miktarını azaltarak tiroid hormonlarında yaşanan dengesizlik durumunun düzeltilmesi ile endemik

florosis hastalığının görüldüğü bölgelerde sağlanabilir (27,40).
yaşayan çocuklara daha sağlıklı bir gelecek

Tablo 2. İçme suyu, İdrar ve Serum örneklerinde Flor değerleri (40).

90 çocuğun yaşadığı endemik florosis bölgesinden alınan içme suyu örneklerindeki flor değerleri; 1 mg/L ile 14,3 mg/L (ortalama 4,37 mg/L) değerindedir.
Aynı 90 çocuğun "serumlarında" 0,02 ile 0,41 mg/L (ortalama 0,14 mg/L) flor tespit edilmiştir.
Aynı 90 çocuğun "idrarlarında" 0,41 ile 12,8 mg/L (ortalama 3,96 mg/L) flor tespit edilmiştir.

90 çocuktan 49 tanesinde (% 54,4) iyi edilmiş olup geri kalan 41 tanesinin hormonal dengesi tanımlanmış hormonal dengersizlik tespit edilmiştir. Hormonal değerleri sınır değerindedir.

Tablo 3. 49 çocuğun hormonal değerleri (40).

49 çocuğun hormonal değerleri aşağıda belirtilmiştir.
Kategori 1: TSH değeri yüksek, T4 (FT4), ve T3 (FT3) değerleri normal (%46,9)
Kategori 2: TSH ve T4 (FT4) değerleri normal fakat T3 (FT3) değeri yüksek (%32,7)
Kategori 3: TSH ve T3 (FT3) değerleri yüksek fakat T4 (FT4) değeri normal (%14,3)
Kategori 4: T3 (FT3) değeri normal, TSH değeri yüksek fakat T4 (FT4) değeri düşük (%4,1)
Kategori 5: FT4 değeri normal, TSH değeri yüksek, T3 (FT3) değeri düşük (%2,0)

Sonuç

Günümüzde bir çok devlet yönetimi giderek artan bir biçimde yol açtığı sağlık sorunlarından ötürü içme sularındaki florid oranlarının azaltılması yoluna gitmektedirler "Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı(EPA) ile Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanının(HHS)'nin" 2011 yılında yaptıkları ortak basın açıklamasına göre "şimdiye kadar içme sularında maksimum florid miktarı 0,7 ile 1,2 ppm /L değer aralığında olmasına rağmen 2011 yılı Ocak ayında yapılan açıklamaya göre maksimum florid değeri bundan böyle 0.7 ppm /L olarak regüle edilmiştir. Yani maksimum değer

daha aşağıya çekilmiştir (41). Bunla birlikte yapılan çalışmalar, dünyada ve ülkemizde florosis hastalığının görüldüğü bölgelerin giderek artmakta olduğunu göstermektedir. Bu artışın sebepleri tanımlanacak olursa (27,28);

1. Nüfusun artmasına bağlı olarak su tüketiminde görülen artış
2. Bilinçsiz, gelişigüzel ve belirli bir denetim gözetilmeksizin su kuyularının açılıp kullanılması
3. Her türlü su kaynağının çıktığı yerde lokal kullanılmak yerine, uzun mesafeler kat ederek uzak yerlere taşınması
4. Toplumlar için yalnızca içme suyu florid değerine bakılması yerine günlük total

florid alımı hesabının yapılmıyor olması

5. Dünya nüfusunda kötü beslenmeye bağlı olarak florozis hastalığının artışında eğilim; klinik çalışmalar özellikle üçüncü dünya ülkelerinde protein, kalsiyum, C ve D vitaminlerinden fakir diyet uygulamalarının florozis hastalığını artırmakta olduğunu göstermiştir.

6. Sanayi faaliyetlerinin artması ve buna bağlı gelişen sanayi atıkları (27,28).

Gerek dünyada gerekse ülkemizde florozis hastalığı konusunda yapılacak daha geniş boyutlu çalışmalar bizlerin bu hastalığa karşı tutumumuza yeni bakış açısı geliştirmemize katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Whitford GM. Health effects of ingested fluoride. Washington: National Academy Press, 1993, p.199.
- Boivin G, Meunier PJ. Fluoride and bone: toxicological and therapeutic aspects. In: Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, et al., The metabolic and molecular basis of acquired disease. Balliere London: Tindall, 1990, p.1803-23.
- Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. Fluoride in dentistry. 2nd ed, Copenhagen: Munksgaard, 1996.
- Venkateswarlu P. Determination of total fluorine in serum and other biological materials by oxygen bomb and reverse extraction technique. Anal Biochem, 1975; 68: 512-21.
- Mellberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry. Chicago: Quintessence Publishing, 1983.
- Whitford G. The Metabolism and toxicity of fluoride. 2nd ed, Switzerland: Karger, 1996.
- World Health Organization. Guidelines for drinking water equality. Geneva: World Health Organisation, 1984, p.249.
- World Health Organization Expert Committee on oral health status and fluoride use. Fluorides and oral health. WHO Technical Report Series No. 846. Geneva: WHO, 1994.
- Egemen A, Akflit S. Flor ve çocuk sağlığındaki yeri. Ege Pediatri Bülteni, 1997; 4: 65-84.
- Orten JM, Neuhaus OW. Human biochemistry nutrition. Saint Louis: Mosby, 1975, p.549-51.
- Whitford GM. Health effects of ingested fluoride. Washington: National Academy Press, 1993.
- USDA National Fluoride Database of selected beverages and foods, 2004. <http://www.fortcollinswa.org/pages/fluoride.htm>, Erişim Tarihi: 25-09-2012.
- Rao GS. Annual review of nutrition. In: Ensminger ME, Ensminger AH. Food and nutrition Encyclopedia. Florida: CRC Press, 1994, p.115-36.
- Türkiyede çay tüketimi. <http://www.finanstrend.com/haber/62464/turkiye-cay-tuketiminde-dunya-lideri>, Erişim tarihi: 25-09-2012.
- Kalayci Ş, Somer G. Factors affecting the extraction of fluoride from tea: application to three tea samples. Fluoride, 2003; 36(4): 267-70.
- Crimp R, Cronin S, Charley D, Oppenheimer C, Bani P. Dental fluorosis attributed to volcanic degassing on Ambrym, Vanuatu. Cities on Volcanoes 4th Conference Quito, Ecuador. Abstract book, 2006; 23-27.
- Fawell J, Bailey K, Chilton J, Dahi E, Fewtrell L, Magara Y. Fluoride in drinking-water. World Health Organization (WHO) drinking water quality series, London: WHO, 2006.
- Susheela AK. Fluoride toxicity ISFR,

Delhi, India.1985, p.1-16.

19. World Health Organization (WHO), Water sanitation and health. Fluorosis, Geneva, WHO, 2011. http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/fluorosis/en/, Erişim tarihi: 26-09-2012.

20. Demirel Ü, Delibaşı T. Medical geology and fluorosis problem within the context of medical geology in Turkey. *Medical Geology Newsletter*, 2010; 17: 27-29.

21. Evans, RW, Darvell, BW. Refining the estimate of the critical period for susceptibility to enamel fluorosis in human maxillary central incisors. *J Public Health Dent*, 1995; 55: 238-49.

22. Fejerskov O, Manji F, Baelum RJ. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. *J Dent Res*, 1990; 69: 692-721.

23. Oruc N. Occurrence and problems of high fluoride waters in Turkey. *Environ Geochem Health*, 2008; 30(4): 315-23.

24. Demirel Ü. Flor elementinin canlılar üzerine etkisi ve Kapadokya bölgesinde florozis gerçeği. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı bildiriler kitabı, 2009; 186-99. http://www.jmo.org.tr/resimler/ekler/4fe5a851b42e219_ek.pdf, Erişim tarihi: 22-09-2012.

25. Enerji Hammadde Etüt ve Arama Daire Başkanlığı 2011 yılı faaliyet raporu. Ankara, 2011, s.41. http://www.mta.gov.tr/v2.0/daire-baskanliklari/enerji/images/2011_faaliyet.pdf, Erişim tarihi: 22-09-2012.

26. Report from the XXVIIIth Conference of the International Society for Fluoride. Toronto, Canada, 2008, p.173-76. http://www.fluorideresearch.org/413/files/FJ2008_v41_n3_p173-176.pdf, Erişim tarihi: 26-09-1012.

27. Susheela AK. Fluorosis: An easily preventable disease through practice of interventions. *Doctor's Handbook*. New Delhi: WHO Country Office, 2005, p.7-14.

28. Joly SS, Sing BM, Mathur OC, Malhotra KC. Epidemiological clinical and

biochemical study of endemic dental and skeletal fluorosis in Punjab. *British Med J*, 1968; 4: 427.

29. Shusheela AK, Jha M. Fluoride ingestion and its influence on glucosaminoglycans in cancellous and cortical bones – A structural and biochemical study. *Fluoride*, 1982; 15(4): 191-98.

30. Susheela AK, Suresh KJ. Fluoride toxicity: erythrocyte membrane abnormality and echinocyte formation. *Studies in Environmental Science*, 1986; 27: 231-39. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166111608718478>, Erişim tarihi: 24-09-2012.

31. Susheela AK, Kumar A, Bhatnagar M, Bahadur R. Prevalence of endemic fluorosis with gastro-intestinal manifestation in people living in some North-Indian villages. *Fluoride*, 1993; 26(2): 97-104.

32. Das TK, Susheela AK, Gupta IP, Tandon RK, Ghosh P, Deka RC. Toxic effect of chronic fluoride ingestion on the upper gastrointestinal. *Tract J Gastroenterol*, 1996; 31: 333-37.

33. Dasarathy S, Das TK, Gupta IP, Susheela AK, Tandon RK. Gastroduodenal manifestations in patients with skeletal fluorosis. *J Gastroenterol*, 1996; 31(3): 333-37.

34. Susheela AK, Jethanandani P. Circulating testosterone levels in skeletal fluorosis patients, *J Toxicol Clin Toxicol*, 1996; 34: 2.

35. Chanemouga S: To study the effect(s) of fluoride contamination of drinking water on human semen statu and sperm ultra structure. Department of Obstrectics and Gynaceology, MD Thesis, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, 1998.

36. Sesikeran B, Krishnamurthy D, Harinarayana Rao S, Ramachandran EP, Raja Reddy D. Studies on skeletal muscle biopsies in endemic skeletal fluorosis. *Neurol India*, 2000; 48(2): 187-88.

37. Gupta SK, Khan TI, Gupta RC. Compensatory hyperparathyroidism following high fluorine ingestions - a clinico-biochemical correlation. *Indian Pediatr*, 2001; 38:139-46.

38. Jooste PL, Weight MJ, Kriek JA, Louw AJ. Endemic goiter in the absence of iodine deficiency in schoolchildren of the Northern Cape Province of South Africa. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53: 8-12.

39. Desai VK, Solanki DM, Bansalm RK. Epidemiological study on goitre in endemic fluorosis district of Gujarat. *Fluoride*, 1993; 26(3): 187- 90.

40. Susheela AK, M Bhatnagar M, Vig K, Mondald NK. Excess fluoride ingestion and thyroid hormone derangements in children living in Delhi, India. *Fluoride*, 2005; 38(2): 98-108.

41. United States Department of Health and Human Services (HHS.gov). HHS and EPA announce new scientific assessments and actions on fluoride-Agencies working together to maintain benefits of preventing tooth decay while preventing excessive exposure, 2011. <http://www.hhs.gov/news/press/2011pres/01/20110107a.html>, Erişim tarihi: 25-09-2012.

Yazışma Adresi:

Ümit DEMİREL

Sağlık Bakanlığı

İstanbul Lepra Hastanesi

GSM: 05336431619

E-mail: umitdemirel2002@yahoo.com