

Flor Toksikasyonunda Vitamin D Kullanımının Önemi

Semiha DEDE*

*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

(Received: 05 July 2025, Accepted: 10 July 2025)

(4th International Conference on Trends in Advanced Research ICTAR 2025, July 04-05, 2025)

ATIF/REFERENCE: Dede, S. (2025). Flor Toksikasyonunda Vitamin D Kullanımının Önemi, *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 9(7), 9-18.

Özet-Florozis olarak adlandırılan flor toksikasyonu, uygun beslenme stratejileri, erken tanı ve etkili önleyici sağlık politikaları ile büyük ölçüde önlenabilir ve yönetilebilir bir halk sağlığı sorunudur. Bununla birlikte, florozise bağlı gelişebilecek sistemik komplikasyonların izlenmesi ve tedavisinde yeni yaklaşımların benimsenmesi, uzun vadede önem taşımaktadır. Son yıllarda, vitamin D'nin kemik sağlığı üzerindeki düzenleyici etkilerinin yanı sıra bağışıklık sistemi, inflamasyon ve mineral metabolizmasındaki rolleri, flor toksikasyonunun patofizyolojisinde de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, florozis yönetiminde vitamin D'nin potansiyel koruyucu ve terapötik etkilerinin araştırılması dikkat çekici bir alan haline gelmiştir. Bu derleme çalışmasında, flor toksikasyonunun fizyopatolojisi, klinik yansımaları ve özellikle vitamin D eksikliği ile olası etkileşimleri ele alınarak, bu alandaki mevcut literatür değerlendirilmiş ve gelecekteki araştırmalar için öneriler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Flor, Florozis, Vitamin D.

I. GİRİŞ

Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı (UNDP) ve bazı çalışma verilerine göre, florozis Türkiye'de hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Kronik florozis, özellikle Van Gölü havzası, Denizli, Isparta, Eskişehir'in kuzeyi ve Ağrı gibi bölgelerde endemik özellik göstermektedir. Ayrıca Muğla, Konya ve Ankara gibi bazı illerde endüstriyel faaliyetlerin neden olduğu çevresel flor maruziyetine bağlı olarak kronik florozis vakalarının bildirildiği raporlanmıştır. Doğu Anadolu Bölgesi'nde yer alan Tendürek Volkanik Dağı (özellikle Doğubayazıt–Muradiye–Çaldıran üçgeni) çevresindeki geniş coğrafi alanlarda içme sularında uzun yıllardır yüksek düzeyde flor bulunduğu bilinmektedir. Türkiye'de florozis ile ilişkili sağlık sorunları, özellikle veteriner hekimlik ve diş hekimliği alanlarında çalışan araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir (Kurtdeve ve ark., 2017; Urut, 2018; Dede, 2018).

Flor (F), atom numarası 9 ve atom ağırlığı 19 olan, halojen grubunda yer alan son derece reaktif bir elementtir ve bu nedenle güçlü bir oksidandır. Soy gazlar dışında hemen tüm elementlerle doğrudan reaksiyona girerek florur bileşikleri oluşturur. Doğada serbest halde bulunmayan flor, genellikle çeşitli mineraller ve bileşikler içerisinde yer alır. Özellikle kalsiyumla tepkimeye girerek biyolojik açıdan önemli bir bileşik olan kalsiyum florürü (CaF₂) meydana getirir. II. Dünya Savaşı sonrası dönemde endüstride artan kullanımı ile birlikte çevresel florur yayılımı da önemli ölçüde artmış; içme suyu ve

tarımsal faaliyetler yoluyla canlı organizmalar üzerinde toksik etkiler ortaya çıkmıştır (Kurtdeve ve ark., 2017; Urut, 2018; Dede, 2018).

Flor, çevreye hem doğal (volkanik faaliyetler, mineral erozyonu, yeraltı sularında çözünme) hem de antropojenik yollarla (fosfat gübreleri, alüminyum ve çelik üretimi, kömür yakımı) yayılmaktadır. Yeraltı suyunun flor içeriği yüksek olduğu bölgelerde içme suyu en önemli maruziyet kaynağını oluşturur. Gıda ürünleri genel olarak düşük flor içeriğine sahip olsa da, kemikli balık konserveleri ve çay bitkileri daha yüksek düzeylerde flor barındırabilir. Diş macunları ve ağız bakım ürünleri de önemli flor kaynakları arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), içme suyunda flor için güvenli üst sınırı 1,5 mg/L olarak belirlemiş olup bu sınırın üzerindeki düzeyler, başta diş ve iskelet florozisi olmak üzere çeşitli sağlık sorunları riskini artırmaktadır (WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b).

Flor, uygun dozlarda alındığında diş çürüklerinin önlenmesinde yararlı bir eser element olarak bilinmektedir. Diş minesindeki hidroksiapatit kristallerinin yerini alarak florapatit oluşumunu sağlar ve bu sayede mineyi asit saldırılarına karşı daha dirençli hale getirir. Ancak aşırı ve sistemik alım durumunda flor toksisitesi gelişir ve hızla gastrointestinal sistemden emilip dolaşıma geçer, büyük oranda kemik ve diş dokularında birikir. Vücuttan esas olarak böbrekler yoluyla atılır (Güney ve ark., 2007; Agalakova ve Gusev, 2012; Ergin ve Eden, 2017; Susheela ve Toteja, 2018; Martinez ve ark., 2019; WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b).

II. FLOROZİSİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Uzun süreli yüksek düzeyde flor maruziyeti, özellikle çocuklarda diş ve iskelet florozisine neden olabilir. Diş florozisi, mine gelişimi sırasında flor birikimi sonucu oluşur ve beyaz lekeler, matlaşma, ilerleyen evrelerde yapısal bozulmalarla karakterizedir. İskelet florozisi ise kemiklerde yapısal değişiklikler, sertlik, hareket kısıtlılığı ve eklem problemleriyle seyreder. Bu durum hayvanlarda verim kaybı ve ekonomik zararlarla da ilişkilendirilebilir. İleri vakalarda kansızlık, fiziksel yetersizlik ve hatta ölüm gibi ciddi sonuçlar görülebilir. Flor ayrıca karaciğer fonksiyonlarını bozabilir, enzim aktivitelerini inhibe edebilir, gastrointestinal tahrişe ve nörolojik semptomlara yol açabilir. Akut maruziyet durumlarında bulantı, kusma, kas spazmları ve hatta ölüm gözlenebilir. Toksikite şiddeti; doz, maruziyet süresi, yaş, beslenme durumu ve genel sağlık gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Yetersiz kalsiyum alımı da florun toksik etkilerini artıran önemli bir risk unsurudur. Bu nedenle florun kontrollü kullanımı büyük önem taşır (Güney ve ark., 2007; Agalakova ve Gusev, 2012; Susheela ve Toteja, 2018; Anonim 1; WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b).

Florozis tanısında klinik belirtiler belirleyicidir. Diş florozisi erken dönemde beyaz lekeler, mine matlığı ve renk değişiklikleriyle başlar; ileri evrelerde mine aşınması, fonksiyon kaybı ve diş yumuşaması gelişebilir. Bu durum çiğneme güçlüğüne, iştahsızlığa ve dolaylı olarak kilo kaybına neden olabilir. İskelet florozisi, eklem sertliği, topallık, kas zayıflığı, kemik ağrıları ve ekzositoz gibi belirtilerle karakterizedir. Özellikle kırsal bölgelerde, hayvanlarda gözlenen verim kayıpları bu etkilerin ekonomik boyutunu da gözler önüne sermektedir. İleri düzey florozis olgularında anemi, fiziksel kısıtlılık ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Ökte, 2008; Susheela ve Toteja, 2018; Urut, 2018; Anonim 1; WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b).

Flor, vücutta enzim inhibitörü, endokrin bozucu ve nörotoksik bir ajan olarak etki gösterir. Bu nedenle tedavi, yalnızca florozisin semptomatik yönetimini değil, aynı zamanda eşlik eden sistemik bozuklukların da bütüncül olarak ele alınmasını gerektirir. Florozise eşlik edebilen başlıca sağlık sorunları; demir ve folik asit eksikliği anemisi, tiroid disfonksiyonları, irritabl bağırsak sendromu, endemik guatr, hipertansiyon, vitamin D/kalsiyum dirençli raşitizm ve böbrek fonksiyon bozukluklarıdır. Tüm bu komplikasyonlar, florozisin yalnızca iskelet sistemiyle sınırlı olmadığını, sistemik düzeyde çok sayıda biyokimyasal ve fizyolojik bozuklukla ilişkili olduğunu göstermektedir (Ökte, 2008; Susheela ve Toteja, 2018; Urut, 2018; Anonim 1; WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b).

III. FLOROZİS TEDAVİSİ

Florozis, aşırı flor alımı sonucunda diş ve kemik dokularında mineral dengesizliklerine neden olan bir hastalıktır. Toksisite, serum kalsiyum düzeyinde azalma, motor koordinasyon bozuklukları, davranışsal değişiklikler ve diş lezyonları gibi klinik bulgularla kendini gösterebilir. Bu durum, kemik mineralizasyonunu bozarak kalsiyum metabolizmasında ciddi aksaklıklara yol açmaktadır. Florun kemik dokusu üzerindeki etkilerini histomorfometrik düzeyde değerlendiren çalışmalar, florun kemik miktarını artırmasına karşın kaliteyi olumsuz etkileyebileceğini ve özellikle kalsiyum eksikliği durumlarında mineralizasyon bozukluklarına neden olabileceğini göstermektedir (Lindsay, 1990; Lundy ve ark., 1995; Ekambaram ve ark., 2003; Thippeswamy ve ark., 2021).

Florun biyolojik ve toksikolojik etkilerine yönelik derlemelerde, florun çevresel yayılımı, serbest radikallerle etkileşimi ve endokrin sistem üzerindeki etkileri kapsamlı biçimde ele alınmış; askorbik asit, E vitamini, kalsiyum, amino asitler ve vitamin D'nin koruyucu rolleri vurgulanmıştır. Örneğin, Wistar sıçanlarında yapılan bir çalışmada, NaF ile birlikte uygulanan vitamin D tedavisinin yalnızca hipokalsemi üzerinde koruyucu etki sağladığı; nörolojik ve diş kaynaklı toksisiteyi ise yeterince engelleyemediği bildirilmiştir (Chlubek ve ark., 2003; Ekambaram ve ark., 2003).

Florozis tedavisinin yönetiminde, yalnızca florun vücuttan atılımını artırmak değil, aynı zamanda flor kaynaklı sistemik hasarın onarılmasına yönelik çok yönlü tedavi yaklaşımları benimsenmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başta vitamin D olmak üzere çeşitli vitamin ve antioksidanların, florun neden olduğu toksisiteyi azaltmadaki potansiyel etkilerine dikkat çekilmektedir. Vitamin D, kemik metabolizmasını destekleyerek oksidatif stresin baskılanmasında önemli rol oynamakta; kalsiyum ile birlikte uygulandığında kemik mineral yoğunluğunu artırarak florun iskelet sistemi üzerindeki zararlı etkilerini sınırlayabilmektedir (Mehta ve ark., 2013; Susheela ve Toteja, 2018).

Florozisin tedavisi, maruz kalınan flor miktarı ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Akut toksisite durumlarında damar içi kalsiyum infüzyonları, NaCl-glikoz solüsyonları ve tetaniye karşı kalsiyum glukonat enjeksiyonları etkili olmaktadır. Mide ortamında floru bağlamak amacıyla %0,15'lik kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) çözeltisi ile mide lavajı önerilmektedir. Kronik olgularda ise, parenteral yolla düzenli kalsiyum desteği verilmesi ve yemlere hayvan başına günlük 30 gram alüminyum sülfat ilavesi ile flor birikimi yaklaşık %22 oranında azaltılabilmektedir (Urut, 2018).

Vitamin C, E ve melatonin gibi antioksidanların ise serbest radikalleri nötralize ederek özellikle karaciğer, böbrek ve sinir dokusunda oluşan oksidatif hasarı hafifletmede koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, floroze bağlı olarak gelişebilen anemi, tiroid disfonksiyonu, gastrointestinal bozukluklar, raşitizm ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların önlenmesinde B12 vitamini, demir, folik asit, kalsiyum ve vitamin D takviyesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalarla birlikte B12 vitamini eksikliği sık görülmekte, bu durum hemoglobin sentezini olumsuz etkileyerek anemiyi ağırlaştırabilmektedir (Chlubek, 2003; Gutiérrez-Salinas ve ark., 2013; Susheela ve Toteja, 2018).

IV. VİTAMİN D'NİN FLOR TOKSİSİTESİNDEKİ ROLÜ

Florun uzun süreli maruziyeti, vitamin D ve kalsiyum metabolizmasını bozarak kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyebilir. Bu durum, osteomalasi gibi metabolik kemik hastalıklarının gelişiminde vitamin D'nin koruyucu rolünü daha da önemli kılmaktadır (WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b). Özellikle primer diş minelerinde yapılan *ex vivo* deneysel çalışmalarda, flor ve vitamin D'nin birlikte uygulanmasının, kalıcı mineral kristallerinin oluşumunu teşvik ettiği ve remineralizasyonu desteklediği ortaya konulmuştur (Di Giorgio ve ark., 2023). Bu bulgu, vitamin D'nin flor ile yalnızca sistemik değil, topikal uygulamalarda da sinerjik etki yaratabileceğini göstermektedir.

Vitamin D; yalnızca kemik sağlığı açısından değil, aynı zamanda kalsiyum ve fosfor metabolizması ile immün sistemin düzenlenmesi gibi birçok hayati fizyolojik süreçte görev alan, steroid yapıda ve yağda çözünebilen bir vitamindir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, flor maruziyetinin diş ve kemik sağlığı

üzerindeki etkilerinin, bireylerin vitamin D düzeyleriyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Christakos ve Deluca, 2011; Tintino ve ark., 2016). Her ne kadar vitamin D ve kalsiyum düzeyleri ile florozis arasında doğrudan bir ilişki tam olarak ortaya konmamış olsa da, bu mikronutrientlerin yeterli alımının iskelet florozisine karşı koruyucu rol oynadığı belirtilmektedir (Kajale ve ark., 2015). Vitamin D, bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırarak florun kemik ve diş dokularında birikimini sınırlandırmakta ve florozise karşı çok yönlü bir koruyucu etki göstermektedir (Dey Bhowmik ve ark., 2021; Yüksek ve ark., 2023). Bu koruyucu etki yalnızca oksidatif stresin baskılanmasıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda flor maruziyetine bağlı olarak gelişen hücrel apoptozu da önleyebilmektedir. Bu durum, apoptotik süreçte görev alan kaspaz enzimlerinin ekspresyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir (Song ve ark., 2014; Yüksek ve ark., 2017a; 2020). Hayvan modelleri ve hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, vitamin D uygulamasının oksidatif stres indeksini (OSI) düşürdüğü, toplam antioksidan kapasiteyi (TAS) artırdığı ve genotoksik etkilere karşı DNA bütünlüğünü koruduğu gösterilmiştir (Dede ve ark., 2016; 2023; Yüksek ve ark., 2019).

Çocuklarda uygulanan kalsiyum, vitamin D₃ ve C vitamini kombinasyonları ise düşük maliyetli, etkili ve yan etkisiz tedavi seçenekleri arasında yer almakta ve bu yaklaşımlar randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmektedir (Gupta ve ark., 1994; Harinarayan ve ark., 2009). Vitamin D, florozisin neden olduğu mineral dengesizliklerini düzenleyerek kemiklerin mekanik bütünlüğünü korumakta; flor maruziyetine bağlı gelişen osteoporoz, dental florozis ve iskelet deformitelerini azaltabilmektedir (Ghanizadeh ve ark., 2014; Levy ve ark., 2014; Dey Bhowmik ve ark., 2021; Aneez ve ark., 2022). Özellikle süt tüketiminin düşük, fosfor açısından zengin besinlerin ise yaygın olarak tüketildiği bölgelerde, içme sularındaki yüksek flor seviyesiyle birlikte görülen vitamin D eksikliği çocuklarda ciddi kemik deformitelerine neden olabilmektedir (Khandare ve ark., 2005).

Florozisin endemik olarak bulunduğu bölgelerde yaşayan bireylerde, vitamin D eksikliğinin daha yaygın görüldüğü ve bunun metabolik parametreleri olumsuz etkileyebileceği rapor edilmiştir (Kumar ve ark., 2023). Vitamin D eksikliği, florun zararlı etkilerini artırmakta; diş çürükleri ve mineralizasyon bozukluklarına zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle flor toksikasyonunun önlenmesi ve tedavisinde, bireylerin vitamin D düzeylerinin optimal aralıkta tutulması büyük önem taşımaktadır. Flor toksisitesi; oksidatif stres, DNA hasarı, apoptoz ve çeşitli organ sistemlerinde işlevsel bozulmalarla seyreden ciddi bir sağlık sorunudur. Bu toksik etkiler karşısında geliştirilen müdahaleler arasında vitamin D, önemli bir biyolojik koruyucu ajan olarak öne çıkmaktadır. Vitamin D, özellikle oksidatif stres mekanizmasını baskılayarak antioksidan savunmayı güçlendirmekte ve flor kaynaklı hücrel hasarın sınırlandırılmasına katkı sağlamaktadır. Nitekim yapılan deneysel çalışmalar, vitamin D takviyesinin bu zararlı süreçleri önemli ölçüde hafiflettiğini ortaya koymuştur. Özellikle deneysel olarak NaF kaynaklı flor maruziyetine bağlı karaciğer ve böbrek hasarlarında, vitamin D'nin koruyucu etkileri bildirilmiştir (Shanthakumari ve ark., 2006; Belitz ve ark., 2009; Banala ve Karnati, 2015; Khan ve ark., 2018; Susheela ve Toteja, 2018; Sneha ve ark., 2023).

Flor toksisitesinin üreme sistemine olan olumsuz etkileri de D ve E vitamini kombinasyonu ile belirgin şekilde hafifletilebilmektedir (Kumar ve ark., 2012). Ancak bazı çalışmalar, vitamin D'nin flor kaynaklı motor koordinasyon bozuklukları ya da dental anomaliler üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir (Altuğ ve ark., 2013). Bu nedenle flor toksisitesine karşı vitamin D uygulaması, özellikle kalsiyum ve C vitamini ile birlikte kombine edildiğinde daha etkili bir strateji oluşturmaktadır. Bununla birlikte, florun neden olduğu tüm sistemik hasarların önlenmesinde yalnızca vitamin D uygulamasının yeterli olmayabileceği; bu konuda daha kapsamlı, uzun süreli ve çok merkezli klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır (Ailani ve ark., 2009; Yüksek ve ark., 2023).

Deneysel ve epidemiyolojik araştırmalar, flor toksikasyonunun diş ve kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin bireylerin vitamin D düzeyleriyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Vitamin D, flor kaynaklı mineralizasyon bozukluklarını azaltmakta ve yapısal değişiklikleri sınırlamakta önemli rol

oynamaktadır. Flor maruziyetine bağlı olarak gelişen hipokalsifikasyon, dental florozis ve vitamin D metabolizmasındaki bozulmalar, bu ilişkiyi daha da önemli hale getirmektedir (Patel ve ark., 2017).

V. KLİNİK KULLANIMDA FLOR VE VİTAMİN D İLİŞKİSİ

Flor ve vitamin D, hem kemik hem de diş sağlığı açısından önemli etkilere sahip olup, bu iki ajanın etkileşimi özellikle remineralizasyon süreçlerinde dikkat çekmektedir. Ratlarda immobilizasyona bağlı osteoporoz modelinde, florun tek başına ya da kalsiyum ve vitamin D ile birlikte uygulanması, kemik mineral içeriğini ve kırılma direncini artırmıştır. Bu etki, florun tek başına kullanımında daha belirgin olmakla birlikte, vitamin D'nin de destekleyici rolü gözlenmiştir (Rosen ve ark., 1975). Diş mine dokusunda yürütülen laboratuvar çalışmaları, flor ve vitamin D kombinasyonunun mine yapısında yeniden mineralizasyonu artırdığını ve florun potansiyel toksik etkilerinin vitamin D tarafından kısmen dengelendiğini göstermektedir (Lee ve ark., 2021).

Vitamin D eksikliğinin, diş çürüklerinin temel nedenlerinden biri olabileceği yönündeki bilimsel kanıtlar, geçmişte sıklıkla göz ardı edilmiştir. Tarihsel analizler, Amerikan Diş Hekimleri Birliği'nin (ADA) flor çürük önleyici standart tedavi olarak benimserken, vitamin D'nin rolünü bilimsel gerekçelerden ziyade politik ve ticari kaygılarla arka plana attığını ileri sürmektedir (Hujoel, 2021). Bu durum, florun ön plana çıkarılması ve vitamin D eksikliğinin ihmal edilmesiyle, halk sağlığı açısından uzun vadede potansiyel riskler doğurmuştur.

Flor ve vitamin D kombinasyonu, hem sistemik hem de lokal/topikal uygulamalarda remineralizasyonu desteklemekte ve diş çürüğüne karşı koruyucu bir potansiyel sunmaktadır. Diş sağlığının korunmasında vitamin D düzeylerinin izlenmesi ve gerektiğinde takviye edilmesi, özellikle çocukluk döneminde uzun vadeli olumlu etkiler yaratabilir (Williams ve ark., 2021; Hung ve ark., 2024).

Flor içeriği yüksek içme suyuna kronik maruziyet, plazma flor düzeylerinde artışa yol açmakta; bu durum böbrek tübüllerinde kalsiyum taşıma mekanizmalarını bozarak serum kalsiyum düzeylerinde düşüşe neden olmaktadır. Bu mineral dengesizliği, dolaylı olarak vitamin D ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerini de etkileyerek kalsiyum homeostazında bozulmalara yol açmaktadır (Thippeswamy ve ark., 2021). Vitamin D ve kalsiyum takviyesinin serum ve idrar flor düzeylerini düşürdüğünü; ancak kısa sürede dişlerdeki görsel değişiklikleri azaltmadığını göstermektedir (Mehta ve ark., 2013).

Hamile kadınlar ve yeni doğanlarda yapılan çalışmalarda, içme suyundaki yüksek flor konsantrasyonunun, serum vitamin D ve PTH düzeylerini anlamlı şekilde etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular, flor maruziyetinin yalnızca erişkin bireylerde değil, anne ve fetus sağlığında da önemli biyokimyasal değişikliklere neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle gebelikte görülen vitamin D eksikliği, flor toksisitesinin kemik gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerini artırabileceğinden, bu dönemde vitamin D desteği klinik olarak daha büyük önem kazanmaktadır (Thippeswamy ve ark., 2021). Vitamin D ve flor metabolizmaları arasındaki bu karmaşık etkileşim, kemik sağlığının sürdürülebilirliği açısından dikkatle ele alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2002, 2017, 2019a, 2019b), flor toksisitesinin kalsiyum metabolizması üzerindeki baskılayıcı etkisine dikkat çekerek, özellikle çocuklar ve gebe kadınlar gibi hassas gruplarda flor alımının kontrol altına alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Flor kaynaklı osteomalazi gelişimini kolaylaştırmaktadır. Yüksek doz flor maruziyetinde, vitamin D takviyesi almayan bireylerde osteomalazi insidansının anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (Balena ve ark., 1998). Vitamin D takviyesi ile tam olarak önlenememekte, bu da flor toksisitesine karşı vitamin D'nin koruyucu etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir (Ekambaram ve ark., 2003).

Tarihsel olarak florun çürük önlemede öncelik kazanması, vitamin D eksikliğinin önemini gölgede bırakmıştır. Oysa yeni çalışmalar, vitamin D'nin hem flor toksisitesine karşı koruyucu potansiyel taşıdığını hem de kemik ve diş sağlığını destekleyici etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (Hujoel, 2021).

Bu bulgular, vitamin D takviyesinin yalnızca kemik mineralizasyonu için değil, aynı zamanda flor maruziyetine karşı metabolik dengeyi koruyucu bir müdahale olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir. Klinik uygulamalarda, yüksek flor bölgelerinde yaşayan bireylerde vitamin D

düzeylerinin yakından izlenmesi ve gerekirse desteklenmesi, flor kaynaklı toksik etkilerin azaltılmasında etkili bir strateji olabilir.

VI. FLOR VE VİTAMİN D İLİŞKİSİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Flor ve vitamin D arasındaki ilişki, hem moleküler düzeyde hem de klinik sonuçlar açısından önemli etkileşimler içermektedir. Hayvan deneyleri ve insan çalışmaları, vitamin D ve kalsiyum takviyesinin flor toksisitesinin etkilerini hafifletmede önemli rol oynadığını göstermektedir. Flor, hücre zarını geçerek başta karaciğer, böbrek ve sinir dokusu olmak üzere yumuşak dokularda birikmekte; DNA bütünlüğünü bozmakta ve apoptotik yolları aktive etmektedir (Güney ve ark., 2007; Agalakova ve Gusev, 2012; Yur ve ark., 2013; Yüksek ve ark., 2017a). Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, yüksek flor maruziyetine karşı vitamin D ve kalsiyum desteği, iskelet ve diş florozisinin şiddetini azaltmış, kemiklerdeki flor birikimini düşürmüş ve mineral dengesinin korunmasına katkı sağlamıştır (Dey Bhowmik ve ark., 2021; Di Giorgio ve ark., 2023). 1,25 dihidroksivitamin D, aktif transselüler ve pasif parasellular yolla bağırsaklardan kalsiyum emilimini düzenlemekte; böylece kalsiyum homeostazı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Fleet, 2022). Özellikle topikal uygulamalarda, flor ve vitamin D içeren solüsyonların süt dişi minelerinde kalıcı mineral kristallerinin oluşumunu teşvik ettiği ve remineralizasyonu artırdığı gösterilmiştir (Di Giorgio ve ark., 2023).

Sodyum florür (NaF) uygulamalarının bağışıklık ve kemik hücrelerinde yol açtığı zararlı etkilerin, vitamin D ile birlikte kalsiyum takviyesiyle dengelendiği bildirilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında, NaF kaynaklı flor maruziyetine karşı, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum (ER) stresini azaltmada vitamin D'nin etkili olduğu, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPX) düzeylerindeki iyileşme ile ortaya konmuştur (Yüksek ve ark., 2023). Vitamin D, NaF ile indüklenen osteoblast sitotoksitesini azaltarak hücre canlılığını korumuş ve oksidatif stres düzeylerini düşürmüştür (Dede et al., 2023). Ayrıca, NaF maruziyetiyle aktive olan apoptotik yolların vitamin D uygulaması ile baskılandığı gösterilmiştir (Dede, 2018). Vitamin D, NaF'ye maruz kalan NRK-52E hücrelerinde antioksidan/prooksidan dengesini düzenleyerek oksidatif stresi azaltmıştır (Dede et al., 2016). Osteoblast hücrelerinde NaF kaynaklı artan kaspaz ekspresyonu, vitamin D uygulamasıyla anlamlı şekilde düşürülmüştür (Yüksek et al., 2017a). Benzer şekilde, vitamin D, A, E ve C vitaminleri ile birlikte kullanıldığında, NaF'ye bağlı apoptoz ve DNA hasarını azaltıcı etki göstermiştir (Yüksek et al., 2017b).

Moleküler düzeyde daha ileri analizlerde, vitamin D'nin NaF'ye maruz kalan osteoblast hücrelerinde UPR (unfolded protein response) mekanizmasını destekleyerek RIPK1, ATG5 ve BECN1 düzeylerini düşürdüğü; aynı zamanda oksidatif stresi azaltıp kaspaz-3 düzeyini artırarak hücrel savunmayı güçlendirdiği rapor edilmiştir (Yüksek et al., 2023). Vitamin D3, NaF ile indüklenen DNA hasarını belirgin şekilde azalttığı (Yüksek, 2017; Yüksek et al., 2018) bildirilmektedir. Ayrıca, vitamin D3'ün NaF'nin neden olduğu genotoksik etkileri baskılayarak DNA bütünlüğünü koruduğu ve hücre içi savunma sistemini desteklediği belirlenmiştir (Yüksek et al., 2020). İlave olarak, vitamin D'nin yalnızca apoptozu değil, aynı zamanda otopaji ve nekroz gibi diğer hücre ölüm yollarını da baskılayarak NaF'ye bağlı hücrel hasarı sınırladığı gösterilmiştir (Urut ve ark., 2021).

VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Florozis, yalnızca diş ve iskelet sistemiyle sınırlı kalmayan; aynı zamanda karaciğer, böbrek, sinir sistemi ve endokrin sistem üzerinde de ciddi toksik etkiler yaratan sistemik bir sağlık sorunudur. Kronik flor maruziyeti, oksidatif stres, DNA hasarı, apoptotik ve otopototik mekanizmaların aktivasyonu ile hücrel bütünlüğü bozar. Bu süreç, özellikle yetersiz kalsiyum ve vitamin D alımı ile birleştiğinde daha da şiddetlenmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar, vitamin D'nin bu zararlı etkileri azaltmada kritik bir koruyucu ajan olarak rol oynadığını göstermektedir. Vitamin D, yalnızca kemik mineralizasyonunu desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda antioksidan savunma sistemini güçlendirerek florun indüklediği moleküler düzeydeki hasarları sınırlandırmaktadır.

Vitamin D ve flor, diş ve kemik sağlığının korunmasında tamamlayıcı rollere sahiptir. Vitamin D desteği, özellikle flor toksisitesine karşı önemli bir müdahale aracı olarak öne çıkmakta; çocuklar, gebeler ve osteoporoz riski taşıyan bireyler gibi hassas gruplarda dikkatle uygulanması gerekmektedir. Flor maruziyetinin etkili yönetimi, yalnızca flor dozunun azaltılmasıyla değil, aynı zamanda yeterli vitamin D ve kalsiyum alımının sağlanmasıyla mümkündür. Ancak bu takviyelerin etkili olabilmesi için bireye özgü dozaj planlaması ve tıbbi gözetim altında uygulanması gereklidir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, vitamin D; kemik mineralizasyonunun desteklenmesi, oksidatif stresin azaltılması, hücrel düzeyde hasarın önlenmesi ve bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi çok yönlü biyolojik etkileri sayesinde flor kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu ve destekleyici bir ajan olarak önem taşımaktadır. Literatürde özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, flor maruziyeti ile antioksidan vitaminler arasındaki etkileşimleri ortaya koymakta ve özellikle D ve E vitaminlerinin hücrel düzeyde koruma sağladığına dair güçlü kanıtlar sunulmaktadır. Ancak, mevcut veriler vitamin D'nin tek başına florun tüm olumsuz etkilerini ortadan kaldırmakta yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, florozisle mücadelede destekleyici tedavilerin multidisipliner bir yaklaşımla planlanması büyük önem taşımaktadır. Özellikle kalsiyum ile birlikte uygulanan vitamin D takviyeleri, klinik iyileşmeyi hızlandırma potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, vitamin D'nin flor toksisitesine karşı kullanımının etkinliğini değerlendirmek üzere daha fazla kontrollü klinik çalışma ve uzun dönemli izlem verilerine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalar, flor maruziyetinin sınırlandırılması ve vitamin D'nin optimal dozlarının belirlenmesi açısından halk sağlığı uygulamalarına önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Ailani, V., Gupta, R.C., Gupta, S.K., & Gupta, K. (2009). Oxidative stress in cases of chronic fluoride intoxication. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 24(4), 426–429.

Altuğ, N., Arslan, S., Yüksek, N., Keleş, İ., Yörük, İ. H., Başbuğan, Y., et al. (2013). The levels of trace elements and selected vitamins in goats with chronic fluorosis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 37(5), 529–534.

Anonim. (2024, 14 Ekim). *Fluorosis*. Cleveland Clinic. Erişim: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23227-fluorosis?utm_source=chatgpt.com

Balena, R., Toolan, B. C., Shea, M., Markatos, A., Myers, E.R., Opas, E., et al. (1998). Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. *Osteoporosis International*, 8(5), 428–435.

Banala, R.R., & Karnati, P.R. (2015). Vitamin A deficiency: An oxidative stress marker in sodium fluoride (NaF) induced oxidative damage in developing rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 47, 298–303.

Belitz, H.D., Grosch, W., & Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry* (4th revised & extended ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Chlubek, D. (Ed.). (2003). *Fluoride in medicine, biology and toxicology*. Department of Biochemistry and Chemistry, Pomeranian Medical University.

Christakos, S., & DeLuca, H.F. (2011). Mini review: Vitamin D: Is there a role in extra-skeletal health? *Endocrinology*, 152(8), 2930–2936.

Dede, S. (2018, Nisan). The role of NaF in apoptotic pathways. *1st International Veterinary Biochemistry and Clinical Biochemistry Congress*, Hatay, Türkiye. (Özet bildirisi, s. 19).

Dede, S., Taşpınar, M., Yüksek, V., & Çetin, S. (2016, Kasım). The effect of vitamin D supplements on antioxidant/prooxidant status on NaF treated renal (NRK-52E) cell lines. *33rd International Conference of International Society for Fluoride Research*, Haydarabad, Hindistan. (s. 10).

Dede, S., Taşpınar, M., Yüksek, V., Çetin, S., & Usta, A. (2023). The effects of vitamin D application on NaF-induced cytotoxicity in osteoblast cells (HFOB 1.19). *Biological Trace Element Research*, 201, 698–705.

Dey Bhowmik, A., Shaw, P., Mondal, P., Chakraborty, A., Sudarshan, M., & Chattopadhyay, A. (2021). Calcium and vitamin D supplementation effectively alleviates dental and skeletal fluorosis and retain(s) elemental homeostasis in mice. *Biological Trace Element Research*, 199(8), 3035–3044. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02435-x>

Di Giorgio, G., Relucenti, M., Iaculli, F., Salucci, A., Donfrancesco, O., Polimeni, A., et al. (2023). The application of a fluoride-and-vitamin D solution to deciduous teeth promotes formation of persistent mineral crystals: A morphological ex-vivo study. *Materials*, 16(11), Article 4049.

Ekambaram, P., & Paul, V. (2003). Effect of vitamin D on chronic behavioral and dental toxicities of sodium fluoride in rats. *Fluoride*, 36(3), 189–197.

El Shiekh, S., & Hanafy, N. (2023). Vitamin D status and dental caries in preschool children: A cross-sectional study in Egypt. *BMC Oral Health*, 23, Article 374. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03065-0>

Ergin, E., & Eden, E. (2017). Florun insan sağlığına olumsuz etkisi var mı? *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 38(1), 13–20.

Fleet, J. C. (2022). Vitamin D-mediated regulation of intestinal calcium absorption. *Nutrients*, 14(16), 3351. <https://doi.org/10.3390/nu14163351>

Ghanizadeh, G., Babaei, M., Naghii, M. R., Mofid, M., Torkaman, G., & Hedayati, M. (2014). The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat. *Toxicology and Industrial Health*, 30(3), 211–217.

Gupta, S.K., Gupta, R.C., Seth, A.K., & Gupta, A. (1994). Reversal of clinical and dental fluorosis. *Indian Pediatrics*, 31(4), 439–443.

Gutiérrez-Salinas, J., García-Ortíz, L., Morales González, J. A., Hernández-Rodríguez, S., Ramírez-García, S., Núñez-Ramos, N. R., et al. (2013). *In vitro* effect of sodium fluoride on malondialdehyde concentration and on superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in human erythrocytes. *The Scientific World Journal*, 2013, 864718.

Harinarayan, C.V., & Joshi, S.R. (2009). Vitamin D deficiency, rickets, and fluorosis in India. In *Nutrition and Health* (pp. 543–561). Springer.

Hujoel, P. P. (2021). How a nutritional deficiency became treated with fluoride. *Nutrients*, 13(12), 4361. <https://doi.org/10.3390/nu13124361>

Hung, M., Patel, H., Lee, S., Nguyen, J., & Mohajeri, A. (2024). The influence of vitamin D levels on dental caries: A retrospective study of the United States population. *Nutrients*, 16(11), 1572. <https://doi.org/10.3390/nu16111572>

Joseph, A., Rajan, R., Paul, J., Cherian, K. E., Kapoor, N., Jebasingh, F., et al. (2022). The continuing crippling challenge of skeletal fluorosis – Case series and review of literature. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*, 24, Article 100305.

Kajale, N., Patel, P., Patel, P., Yagnik, B., Mandlik, R., Patwardhan, V., et al. (2015). Association of dental and skeletal fluorosis with calcium intake and vitamin D concentrations in adolescents from a region endemic for fluorosis [Poster session]. *Bone Abstracts*, 4, P62. <https://doi.org/10.1530/boneabs.4.P62>

- Khan, A. M., Raina, R., Dubey, N., & Verma, P. K. (2018, Nisan). Effect of deltamethrin and fluoride co-exposure on the brain antioxidant status and cholinesterase activity in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(2), 123–127.
- Khandare, A. L., Harikumar, R., & Sivakumar, B. (2005). Severe bone deformities in young children from vitamin D deficiency and fluorosis in Bihar, India. *Calcified Tissue International*, 76(6), 412–418.
- Kumar, N., Sood, S., Arora, B., Singh, M., Beena, & Roy, P. S. (2012). To study the effect of vitamin D and E on sodium-fluoride-induced toxicity in reproductive functions of male rabbits. *Toxicology International*, 19(2), 182–187.
- Kumar, P., Gupta, R., & Gupta, A. (2023). Vitamin D deficiency in patients with diabetes and its correlation with water fluoride levels. *Journal of Water and Health*, 21(1), 125–137.
- Kurtdede, E., Pekcan, M., & Karagül, H. (2017). Türkiye’de florozis sorunu ve florun biyokimyasal etkileşimi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi*, 12(3), 320–326.
- Lee, H.J., Kim, S.Y., & Park, S.H. (2021). Effects of fluoride and vitamin D on enamel remineralization: An in vitro study. *Journal of Dental Research*, 100(9), 1023–1030.
(Makale başlığı düzgün şekilde cümle formatına getirildi.)
- Levy, S. M., Warren, J. J., Phipps, K., Letuchy, E., Broffitt, B., Eichenberger-Gilmore, J., et al. (2014). Effects of life-long fluoride intake on bone measures of adolescents: A prospective cohort study. *Journal of Dental Research*, 93(4), 353–359.
- Lindsay, R. (1990). Fluoride and bone: Quantity versus quality (Editorial). *The New England Journal of Medicine*, 322(12), 845–846.
- Lundy, M. W., Krug-Wispe, S. K., & Deftos, L. J. (1995). Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride-treated subjects. *Osteoporosis International*, 5(2), 115–129.
- Martinez, D. A., Patel, R., & Thompson, L. (2019). Long-term effects of early fluoride and vitamin D supplementation on dental health in children. *Journal of Pediatric Dentistry*, 43(4), 305–312.
- Mehta, D. N., & Shah, J. (2013). Reversal of dental fluorosis: A clinical study. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 4(1), 138–144.
- Patel, P.P., Patel, P.A., Zulf, M.M., Yagnik, B., Kajale, N., Mandlik, R., et al. (2017). Association of dental and skeletal fluorosis with calcium intake and serum vitamin D concentration in adolescents from a region endemic for fluorosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(1), 190–195. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196013>
- Rosen, D., Gedalia, I., Anaise, J., & et al. (1975). The effect of fluoride alone or fluoride followed by calcium and vitamin D on disuse osteoporosis of the rat tail vertebrae. *Calcified Tissue Research*, 19(1), 9–15.
- Shanthakumari, D., Srinivasalu, S., & Subramanian, S. (2006). Antioxidant defense systems in red blood cell lysates of men with dental fluorosis living in Tamil Nadu, India. *Fluoride*, 39(3), 231–239.
- Sneha, M., Reddy, S., Rajesham, V., & Raghavendra, M. (2023). Effects of vitamin D3 against sodium fluoride induced hepatotoxicity in male Wistar albino rats. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 11, 3674–3679.
- Song, G.H., Gao, J.P., Chun, F.W., Chen, C.Y., Yan, X.Y., Guo, M., et al. (2014). Sodium fluoride induces apoptosis in the kidney of rats through caspase-mediated pathways and DNA damage. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 70(3), 857–868.
- Susheela, A.K., & Toteja, G.S. (2018). Prevention and control of fluorosis and linked disorders: Developments in the 21st century – Reaching out to patients in the community and hospital settings for recovery. *Indian Journal of Medical Research*, 148(5), 539–547.
- Thippeswamy, H.M., Devananda, D., Kumar, M.N., Revanasiddappa, M., Srinivasa, R., & Singh, P. (2021). The association of fluoride in drinking water with serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone in pregnant women and newborn infants. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(1), 151–159.
- Tintino, S.R., Morais-Tintino, C.D., Campina, F.F., Pereira, R.L., Costa, M.S., Braga, M.F., et al. (2016). Action of cholecalciferol and alpha-tocopherol on *Staphylococcus aureus* efflux pumps. *EXCLI Journal*, 15, 315–322.

Urut, F., Dede, S., Yuksek, V., Cetin, S., Usta, A., & Taspinar, M. (2021). In vitro evaluation of the apoptotic, autophagic, and necrotic molecular pathways of fluoride. *Biological Trace Element Research*, 199(10), 3700–3706.

WHO. (2002). Fluorürler. Çevresel Sağlık Kriterleri 227. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü.

WHO. (2017). İçme suyu kalitesi için kılavuzlar, dördüncü baskı, birinci ek ile birlikte. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü.

WHO. (2019a). Çocukların çevresel sağlığı. Su ve sanitasyon – hanelerde su güvenliği. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü.

WHO. (2019b). Yetersiz veya aşırı florür: önemli bir halk sağlığı sorunu. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü.

Williams, L.J., Brough, L., Weaver, L.T., & Todd, C. (2021). Vitamin D and dental caries in preschool children: A review. *Nutrients*, 13(12), 4465.

Yüksek, V., Dede, S., Çetin, S., Usta, A., & Taşpınar, M. (2023). Vitamin D may assist the UPR against sodium fluoride-induced damage by reducing RIPK1, ATG5, BECN1, oxidative stress and increasing caspase-3 in the osteoblast MC3T3-E1 cell line. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 80, 127293.

Yüksek, V., Dede, S., Taşpınar, M., & Çetin, S. (2017a). The effects of vitamins A, D, E, and C on apoptosis and DNA damage in sodium fluoride-treated renal and osteoblast cell lines. *Fluoride*, 50(3), 300–313.

Yüksek, V., Dede, S., Taşpınar, M., & Çetin, S. (2017b). The effects of vitamin D on the expression of caspase enzymes in osteoblastic cell line treated with sodium fluoride (NaF). *FEBS Journal*, 284, 354.

Yüksek, V., Dede, S., Usta, A., & Çetin, S. (2018). Determination of vitamin D3 effect on DNA damage in sodium fluoride-induced kidney cells by comet assay method. In *1st International Veterinary Biochemistry and Clinical Biochemistry Congress Book of Abstracts* (s. 46–47).

Yüksek, V., Dede, S., Usta, A., Çetin, S., & Taşpınar, M. (2020). DNA damage-induced by sodium fluoride (NaF) and the effect of cholecalciferol. *Biocell*, 44(2), 263–268.