

KRONİK FLOROZİSİN FARE (*MUS MUSCULUS ALBINOS*) YAVRULARININ BAZI MORFOLOJİK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ⁽¹⁾

EVREN KOÇ¹, YUSUF ERSAN²

¹ Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Kars - TÜRKİYE

² Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars - TÜRKİYE

YAYIN KODU: 2008-09A

Özet

Bu çalışmada kronik florozisin fare yavrularının bazı morfolojik parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. Fareler 3 gruba ayrılarak bir gruba 10 ppm (A), diğerine 40 ppm (B) flor (F-) içme sularına ilave edilerek verildi. Kontrol grubuna ise içerisinde 0.3 ppm F- bulunan çeşme suyu verildi. Florun 40 ppm ile kontamine edilen farelerden yavru elde etme süreleri 10 ppm flor ile muamale edilenlere ve kontrol grubuna göre önemli derecede uzamıştır ($P < 0,01$). Bu en yüksek flor konsantrasyonu aynı zamanda fare yavrularının kuyruk uzunluklarını diğer çalışma gruplarına göre önemli derecede kısaltmıştır. ($P < 0,01$). Denenen konsantrasyonların vücut ağırlığını, femur uzunluğunu ve kafatası çapını etkilemediği gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Kronik florozis, morfolojik parametreler, Mus.*

EFFECT OF CHRONIC FLUOROSIS ON SOME MORPHOLOGIC PARAMETERS OF MICE (*MUS MUSCULUS ALBINOS*) OFF SPRINGS

Abstract

Effects of chronic fluorosis on some morphologic parameters of mice offsprings were investigated in this study. Two concentrations of fluor (F-) as 10 (A) and 40 ppm (B) were tested on two group of mice by incorporating them into drinking water of mice. Control group was exposed to drinking water which include 0.3 ppm fluor as a normal ingredient. The time to give birth a offspring were extended by 40 ppm fluor in comparison to 10 ppm fluor and control ($P < 0,01$). This highest concentration of fluor also significantly shortened the tail length of offspring in comparison to other experimental groups ($P < 0,01$). However, treated fluor concentrations did not significantly affect body weight, femur length and cranium diameter of offspring.

Keywords: *Chronic fluorosis, morphological parameters, mouse.*

(1) Bu çalışma 2007 yılında Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur

GİRİŞ

Hayvansal organizmalarda özellikle kemik ve diş yapısında önemli etkilere sahip olan flor dışarıdan besin ile alınması gereken önemli bir inorganik elementtir. Flor su, bitkiler, deniz hayvanları ve endüstriyel işlemler sonucu çıkan gazların solunması ile alınmaktadır. Solunum ve ağız yolu ile alınan flor, hızlı bir şekilde %95'e varan oranlarda akciğerlerden ve gastrointestinal kanaldan [1]. Hayvanlar tarafından alınan florun %96'sı kemik ve dişlerde birikirken, %4'ü diğer dokulara dağılmaktadır [2, 3]. Flor başlıca idrarla atılmakta olup; çok az miktarda ise dışkı, deri, ter [1, 4], salya ve süt ile atılmaktadır. Atılmayan kısım birinci derecede kemik ve dişlerde birikmektedir [1].

Bütün gıda maddeleri ve bitkiler farklı miktarlarda flor içermektedir. En yüksek derecede, kıvırcık lahanada (40 mg/kg yaş ağırlık), hindibada [Frenk salatası] (0,3–2,8 mg/kg yaş ağırlık) ve kamelyada (150 ppm) bulunur [4]. Bunların dışında çayın da yüksek konsantrasyonda flor içerdiği bilinmektedir [5]. Kuru çaydaki flor konsantrasyonu 3–300 mg/kg arasındadır [4]. Çay tüketimi bu yüzden önemli miktarda florun vücuda alınmasına neden olmaktadır [5].

Doğada serbest olarak bulunmayan ve çeşitli bileşikler halinde alınan floru normal şartlarda insanlar ve hayvanlar tolerans sınırları çerçevesinde sürekli olarak alırlar [1, 2]. Az alınması durumunda özellikle gelişme çağındaki canlılarda kemik gelişiminde gerileme, diş dayanıklılığının azalması bildirilmekte, fazla alınması durumunda da dişlerde lekeler, kemik periostunda ekzostozlar, ligamentlerin kemiğe yapışma yerlerinde zayıflamalar bildirilmektedir [4]. Florun fazla miktarlarda alınmasına bağlı olarak akut ve kronik olmak üzere iki tip flor zehirlenmesi görülmektedir [1, 6]. Akut flor zehirlenmesi ender görülen bir olgu olup aşırı miktarlarda flora maruz kalınması sonucu oluşmaktadır [1]. Akut flor zehirlenmesinde başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda florun bağlayıcı, kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini inhibe edici etkisine bağlı olarak oluşan hipokalsemi, hiperkalemi ve hüresel hipoksi sonucu çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilmektedir [7]. Bunların en önemlileri kalpte hipokalsemiye bağlı olarak kalp kasının kasılma yeteneğinde azalma, aritmi, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları şeklinde

ortaya çıkmaktadır [8, 9]. Kronik flor zehirlenmesi ise alınması gereken miktarın üzerinde florun uzun süre alınmasıyla şekillenmektedir. Flor, çözünebilir flor tuzlarını içeren insektisit ve rodentisit gibi ilaçların ağızdan, florlu gazların solunum yolu ile akciğerler tarafından ya da temas yolu ile deri vasıtasıyla alınabilmektedir [2]. Özellikle dişler açık sarı, yeşil kahverengi, siyah renkte nokta veya çoğunlukla yatay şeritler halinde lekelerle sahip olmakta, tebeşir beyazı bir görünüm almaktadır. Bu dişler kolay aşınmakta, kırılmakta ve yerlerinden kolayca çıkıp dökülmektedirler. Ayrıca diş etlerinde hiperplazi ve kızarıklık görülmektedir. Dişlerden başka bazı kemiklerin kalınlaştığı, kolaylıkla kırıldıkları, kemik iliği hücrelerindeki dejenerasyonlarla ilgili olarak hayvanlarda aplastik anemi geliştiği gösterilmiştir [10].

Birçok yerleşim yerinde doğal flor toksikasyonu mevcuttur. Kronik florozisin vücutta birçok metabolik faaliyetleri etkilediği bilinmektedir. Bu araştırmanın amacı ise kronik florozisli farelerin yavrularının bazı morfolojik parametrelerinin ve kronik florozisli ebeveynlerden yavru alma oranlarının ne şekilde etkilendiğini ortaya koymaktır.

MATERYAL VE METOT

1. Hayvan Materyali

Araştırmanın başlangıç aşamasında 18 erkek ve 18 dişi yetişkin (60 günlük) fare (*Mus musculus* var. *Albinos*) kullanıldı. Bu fareler doğdukları günden itibaren flor toksikasyonuna tabi tutuldular.

2. Çalışma gruplarının oluşturulması

Deney grupları, kontrol olarak 0,3 ppm flor içeren çeşme suyu,ile birlikte 10 ve 40 ppm flor olacak şekilde belirlendi. Gruplar anaç fareler olarak 6 erkek ve 6 dişi olarak rasgele oluşturuldu.

3. Florozisin Oluşturulması

Flor toksikasyonu oluşturabilmek için sodyum florür (Merck 106449) kullanıldı. Bir litre suda 4,44 g sodyum florür (NaF) (2 gr F⁻) çözülerek 2000 ppm flor içeren stok çözelti hazırlandı. Hazırlanan Stok solüsyonu bir hafta süreyle 4–8 °C arasında bekletildi. Stok solüsyon haftada bir yenilendi. Çalışmada fare-

ler için kullanılan 10 ve 40 ppm' lik florlu içme suları bu stok solüsyonların seyreltilmeleri ile hazırlandı. Florlu içme suları; 10 ppm için 25 ml stok solüsyon 5 lt ye tamamlanarak, 40 ppm için 100 ml stok solüsyon 5 lt ye tamamlanarak elde edildi. Kontrol grubunun içme suyu ise içeriğinde 0.3 ppm F^- bulunan çeşme suyu kullanıldı. Kronik florozisin oluşturulabilmesi için deney gruplarına 90 gün süreyle 0,3 ppm, 10 ppm ve 40 ppm dozlarında NaF içeren içme suyu verildi ve bu süre sonunda erkek ve dişi fareler çiftleşmeye bırakıldılar.

4. Parametrelerin Elde Edilmesi

Doğan yavruların 25 ve 50. günde toplanan morfolojik parametreleri vücut ağırlığı (gram), kuyruk uzunluğu (milimetre) (mm), iki temporal bölge arası mesafe (milimetre), artikulus genu ve artikulus koxa arasından femur uzunluğu (milimetre) olarak belirlendi. Ağırlık ölçümleri 0,001 gram (gr) hassasiyetteki terazi (Denver instrument – APX200) aracılığı ile uzunluk ölçümleri ise 0,01 milimetre hassasiyetteki dijital kumpas (Digital caliper) aracılığı ile yapıldı.

5. İstatistik Analizler

Grup verileri arasındaki farklılığın istatistik analizleri için tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA), gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesi için ise Tukey testi kullanıldı. İstatistik programı olarak Minitab İstatistik programı kullanıldı [11].

BULGULAR VE TARTIŞMA

Gruplardaki dişi ve erkek farelerin ağırlıkları ölçülerek gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel bir fark olmadığı saptandı. Dişi farelerin doğum sonrasındaki vücut tekrar ağırlığı bakımından da gruplar arasında istatistiksel fark ortaya çıkmamıştır (Tablo 1).

Bu araştırmada gruplara göre erkek fare verildikten sonra yavru alma süreleri kontrol grubu $21,67 \pm 0,82$, 10 ppm grubu $22,83 \pm 1,47$, 40 ppm grubunda $24,17 \pm 0,75$ gün olarak bulunmuştur. Sonuçlardan da gözlemlendiği üzere kontrol ve 10 ppm gruplarındaki hayvanların yavrulama süresi ile 40 ppm grubundaki hayvanların yavrulama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($P < 0,01$) (Tablo 1).

40 ppm grubunda bulunan 6 dişi gebe farenin yav-

rulama süreleri önemli derecede uzamıştır. Bu 6 farenin 5'inin yavruları alınabilirken bir dişinin, yavrularını yiyerek öldürdüğü gözlemlendi. İstatistiksel değerlendirme yapılırken de 40 ppm grubu $n=5$ olarak değerlendirildi.

Kuyruk uzunluğu fare gelişiminin önemli göstergelerinden birisidir. 25. günde elde edilen kuyruk uzunluğu bulgularında kontrol grubu $69,66 \pm 3,77$, A grubu (10 ppm) $70,14 \pm 2,79$, B grubu (40 ppm) $62,59 \pm 3,98$ (mm) şeklinde tespit edilmiştir (Tablo 2). Kontrol ve A grubu (10 ppm) verilerinin birbirlerine yakın seyrettiği gözlenmektedir ($P > 0,01$). Fakat her iki grubun verileri ile B grubu (40 ppm) verileri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli olduğu gözlenmiştir ($P < 0,01$). 55. günde elde edilen kuyruk uzunluğu verilerinde ise kontrol grubu $91,37 \pm 2,83$, A grubu (10 ppm) $89,39 \pm 2,19$ ve B grubu (40 ppm) $86,22 \pm 3,44$ (mm) şeklinde bulundu ve istatistiksel olarak ta kontrol grubu ile A grubu arasında bir fark olmadığı ancak B grubu verilerinin bu iki grup verilerine göre farklı olduğu saptanmıştır ($P < 0,01$) (Tablo 3). Bu durum kronik flor toksikasyonunun kuyruk gelişimini olumsuz yönde etkilediğinin bir göstergesi sayılabilir.

Benzer şekilde ağırlık, kafa çapı ve femur uzunluğu gibi parametreler de fare gelişiminin birer göstergesidir. Fakat sunulan çalışmada denenen flor konsantrasyonlarının yavru farelerin ağırlıkları üzerine etkisinde 25. gün verilerinde A grubu (10 ppm) $11,52 \pm 1,6$ ve B grubu (40 ppm) $11,36 \pm 2,31$, kontrol grubu $11,22 \pm 1,43$ (mm), 55. gün verilerinde A grubu (10 ppm) $24,44 \pm 2,98$ ve B grubu (40 ppm) $26,39 \pm 1,85$, kontrol grubu $22,59 \pm 2,47$ (mm) olarak bulunmuştur. Yapılan istatistik analizler sonucunda 25. gün (Tablo 2) ve 55. gün ağırlık verilerinde fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 3).

25. gün ölçümleri kafa çapı; kontrol grubu $10,71 \pm 0,42$, A grubu (10 ppm) $11,14 \pm 0,3$, B grubu (40 ppm) $10,93 \pm 0,31$ (mm) ve femur uzunluğu; kontrol grubu $17,29 \pm 0,47$, A grubu (10 ppm) $17,47 \pm 0,8$, B grubu (40 ppm) $17,53 \pm 0,98$ (mm) (Tablo 2), 55. gün ölçümleri kafa çapı; kontrol grubu $12,27 \pm 0,74$, A grubu (10 ppm) $12,83 \pm 0,40$, B grubu (40 ppm) $12,81 \pm 0,32$ (mm), femur uzunluğu; kontrol grubu $21,11 \pm 1,02$, A grubu (10 ppm) $21,57 \pm 0,85$, B grubu (40 ppm) $21,75 \pm 0,97$ (mm) şeklinde bulunmuştur. Bu verilerin analizleri sonucunda ağırlık, kafa çapı ve

Flor konsantrasyonu (ppm)	Anne farelerin gebelik öncesi ağırlıkları (gr)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)* 29,75 ± 1,86a
10	29,33 ± 2,02a
40	29,17 ± 1,92a
	Baba Farelerin ağırlıkları (gr)
	(Ort. ± S.S)*
0,3 (kontrol)	29,33 ± 1,89a
10	29,67 ± 2,09a
40	29,42 ± 2,13a
	Anne farelerin doğum sonrası ağırlıkları (gr)
	(Ort. ± S.S)*
0,3 (kontrol)	30,67 ± 1,94a
10	30,33 ± 2,02a
40	30,08 ± 1,83a
	Gruplara göre yavru alma süreleri
	(Ort. ± S.S)*
0,3 (kontrol)	21,67 ± 0,82a
10	22,83 ± 1,47a
40	24,17 ± 0,75b

Tablo 1. Florun farklı konsantrasyonlarının vücut ağırlığına ve yavru alma süresine etkisi

*Aynı sütunda aynı harfle belirtilen ortalamalar birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir (P > 0,01).

Flor konsantrasyonu (ppm)	Yavru farelerin 25. gündeki kuyruk uzunlukları (mm) (anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	69,66±3,77a
40	70,14±2,79a
	62,59±3,98b
	Yavru farelerin 25. gün ağırlık ort. (Anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	11,22±1,43a
40	11,52±1,60a
	11,36±2,31a
	Yavru farelerin 25. Gündeki kafa çapı uzunlukları (mm) (Anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	10,71±0,42a
40	11,14±0,30a
	10,93±0,31a
	Yavru farelerin 25. Gündeki femur uzunlukları (mm) (Anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	17,29±0,47a
40	17,47±0,80a
	17,53±0,98a

Tablo 2. Florun farklı konsantrasyonlarının vücut ağırlığı, kuyruk, kafa çapı ve femur uzunlukları üzerine etkisi (25. gün)

*Aynı sütunda aynı harfle belirtilen ortalamalar birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir (P > 0,01).

Flor konsantrasyonu (ppm)	Yavru farelerin 55. Gündeki kuyruk uzunlukları (mm) (Ort. ± S.S)*
0,3 (kontrol)	91,37±2,83a
10	89,39±2,19a
40	86,22±3,44b
	Yavru farelerin 55. gün ağırlık ort. (gr) (Anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	22,59±2,47a
40	24,44±2,98a
	26,39±1,85a
	Yavru farelerin 55. Gündeki kafa çapı uzunlukları (mm) (Anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	12,27±0,74a
40	12,83±0,40a
	12,81±0,32a
	Yavru farelerin 55. Gündeki femur uzunlukları (mm) (Anne gruplarına göre ort.)
0,3 (kontrol)	(Ort. ± S.S)*
10	21,11±1,02a
40	21,57±0,85a
	21,75±0,97a

Tablo 3. Florun farklı konsantrasyonlarının vücut ağırlığı, kuyruk, kafa çapı ve femur uzunlukları üzerine etkisi (55. gün)

*Aynı sütunda aynı harfle belirtilen ortalamalar birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir (P > 0,01).

femur uzunluklarında istatistiki bir farklılığın olmadığı saptanmıştır. Bunun nedeni ise bu parametrelerin gelişiminin daha geç tamamlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha uzun süreli bir çalışma yapılarak bu parametreler üzerine kronik florozisin etkisi olup olmadığını saptanmalıdır.

Çetin ve ark. (2001), tavşanlarda akut flor zehirlenmesinin bazı ekokardiyografik değerler üzerine etkisini araştırmış ve akut zehirlenme oluşturan subletal dozlardaki florun kardiyomiyopatik etkisine bağlı olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu belirtmişlerdir [8].

Shanthakumari ve ark (2004), flor intoksikasyonunun deneysel ratlarda lipidperoksidasyon ve antioksidan durumu üzerine etkilerini araştırmışlar ve flor intoksikasyonu sonucunda lipidperoksidasyon ve antioksidanlarda artış olduğunu belirtmişlerdir [12].

Shashi ve ark (2002), tavşan böbreğine florun toksik etkilerini araştırmışlar ve yüksek dozlarda florun doku nekrosisi, renal tüplerde yoğun vakuolizasyon ve böbrek iltihabına neden olduğunu belirtmişlerdir [13].

Akdoğan ve ark. (2002), flor zehirlenmesi oluşturmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri araştırmış ve içme sularındaki flor arttıkça plazma BUN, CRE düzeyi ve γ -GT, doku MDA aktivitesinde önemli bir artış olduğunu, böbrek dokusundaki antioksidan enzimlerden SOD, GDH-Px, GSH-Rd, CAT, G6PD aktivite düzeylerinin doza bağımlı olarak değişkenlik gösterdiğini ve bu enzim aktivitelerinde kontrole göre; 10 ppm'lik grupta anlamlı bir yükselme, 40 ppm'lik grupta ise anlamlı bir düşüş bulunduğunu belirtmişlerdir [14].

Akdoğan ve ark. (2001), litresinde 10 mg flor içeren su verilen tavşanlarda 21. günde kortizol düzeyinin 70. günde ise kortizol ve büyüme hormonu seviyesinin önemli derecede azaldığını, 40 mg/lt flor içeren su verilen hayvanlarda ise 21. günde kortizol ve büyüme hormonu miktarının 70. günde ise kortizol ve büyüme hormonu düzeyinin önemli derecede azaldığını göstermiş olup vücuttaki flor seviyesinin önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir [9]. Elde ettiğimiz veriler 40 ppm grubunun kuyruk uzunluğunun kontrol ve 10 ppm'lik gruba göre daha az geliştiğini göstermiştir. Bu sonuç su ile yüksek dozda alınan florun vücutta oluşturduğu yapısal ve biyokimyasal değişikliklerden kaynaklanabileceği kanısındayız.

Tanyıldızı ve Bozkurt (2002), sığır sperması üzerine in vitro florun etkilerini araştırmışlar ve sodyum florun, sığır sperması üzerine in vitro olarak uygulandığında toksik etkilere neden olduğunu ve semen hyalurodinaz aktiviteleriyle, sperm motiliteleri arasında önemli ilişkilerin bulunduğunu belirtmişlerdir [15].

Şireli ve Bülbül (2004), koyalarda akut flor zehirlenmesinin nitrik oksit ve methemoglobin oluşumu üzerine etkisini araştırmışlar ve florun uygulanması sonucunda kan nitrik oksit ve methemoglobin düzeyindeki yükselme ile rölatif ilişkili olarak kalsiyum, hemoglobin, hematokrit ve alyuvar değerlerinde azalma belirlemişler [16].

Tao ve ark. (2006), yüksek dozda florun sperm kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve sperm dayanıklılığındaki değişiklik yüzdesinin ve yoğunluk yüzdesinin azaldığını, spermlerdeki anormallik yüzdesinin ise arttığını belirtmişlerdir [17]. Bu çalışmada da dişi farelerin yanına erkek farelerin konul-

masından itibaren takip edilen doğum süresinin 40 ppm grubunda en geç şekillenmesinin sebebinin de yüksek dozda florun sperm kalitesi üzerine olan bu olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada yukarıda verilen literatürlerle de uyumlu şekilde, yüksek dozda flor toksikasyonuna maruz bırakılan farelerin gerek dölleme ve dölleme gerekse de büyüme ve gelişmeleri üzerine olumsuz yönde etkileri olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

[1] **Oto, G.** 2002. Muradiye ve Çaldıran Yöresinden Alınan Su ve Koyunların Kan Örneklerindeki Flor Düzeyine Mevsimsel Değişimlerin Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*, Van, 4–5s.

[2] **Pişkin, I.** 1994. Kobaylarda Akut Flor Zehirlenmesinin Elektrokardiyogram Üzerine Etkileri. *Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 1-2s.

[3] **Inkielewicz, I., Krechniak, J.** 2003. Fluoride Content in Soft Tissues and Urine of Rats Exposed to Sodium Fluoride in Drinking Water. *Fluoride*. 36, (4): 263-266.

[4] **Keçeci, H.** 2001. Elazığ Çevresindeki Koyun ve Sığırların Kan Serum, İdrar, Kemik ve Dişlerindeki Flor Düzeylerinin Araştırılması. *Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*, Elazığ, 1–13s.

[5] **Kalaycı, Ş., Somer, G.** 2003. Factors Affecting the Extraction of Fluoride From Tea: Application to Three Tea Samples. *Fluoride*. 36, (4): 267-270.

[6] **Şendil, Ç., Bayşu, N.** 1973. İnsan ve Hayvanlarda Ağrı İli Doğubeyazıt İlçesi Köylerinde Görülen Flor Zehirlenmesi ve Bunu Van İli Muradiye İlçesi Köylerinde de Saptamamızla İlgili İlk Tebliğ. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 4, 474-489.

[7] **Menezes, L.M.B., Volpato, M.C., Rosalen, P.L., Cury, J.A.** 2003. Bone as a Biomarker of Acute Fluoride Toxicity. *Forensic Science International*. 137, 209–214.

[8] **Çetin, N., Sağmanlıgil, V., Emre, B., Bilgici, A., Toker, M.** 2001. Tavşanlarda Akut Flor Zehirlenmesinin Bazı Ekokardiyografik Değerler Üzerine Etkisi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 25, 45-49.

[9] Akdoğan, M., Bilgili, A., Kaya, S., Yarsan, E., Üstüner, E. 2001. Flor Zehirlenmesi Oluşturulmuş Tavşanlarda Toplam Testosteron, Kortizol, Büyüme Hormonu ve Flor Düzeyleri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 25, 489-494.

[10] Dodurka, H.T., Or, M.E., Kayar, A., Kar, F. 2002. Kapadokya Bölgesi İçme Suyu Kaynaklarında Flor Düzeyleri ve Bu Bölgenin Koyunlarında Fluorosis İle İlgili Semptomların Saptanması Üzerine Araştırmalar. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 26, 747-751.

[11] Minitab 1998. Reference Manual Release 12 (for windows). *Minitab Inc.*, USA.

[12] Shanthakumari, D., Srinivasalu, S., Subramanian, S. 2004. Effect of Fluoride İntoxication on Lipidperoxidation and Antioxidant Status in Experimental Rats. *Toxicology*. 204, 219-228.

[13] Shashi, A., Singh, JP., Thapar, SP. 2002. Toxic Effects of Fluoride on Rabbit Kidney. *Fluoride*. 35, 38-50.

[14] Akdoğan, M., Bilgili, A., Karagöz, E., Gökçimen, A., Eraslan, G., Ustüner, E. 2002. Flor Zehirlenmesi Oluşturulmuş Tavşanların Böbrek Dokusunda Yapısal ve Biyokimyasal Değişiklikler. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 26, 71-77.

[15] Tanyıldızı, S., Bozkurt, T. 2002. Investigation Of In Vitro Effects Of Fluoride On Bovine Sperm. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 26, 325-328.

[16] Şireli, M., Bülbül, A. 2004. The Effect of Acute Fluoride Poisoning on Nitric Oxide and Methemoglobin Formation in the Guinea Pig. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 28, 591-595.

[17] Tao, X., Rong XU, Z., Wang, Y.Z. 2006. Effects of Dietary Fluoride Levels On Growth, Serum İndexes and Antioxidant Systems in Growing Pigs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 30, 65-70.