

Flor Zehirlenmesi Oluşturulmuş Tavşanlarda Toplam Testosteron, Kortizol, Büyüme Hormonu ve Flor Düzeyleri

Mehmet AKDOĞAN

S.D.Ü.Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta - TÜRKİYE

Ali BİLGİLİ, Sezai KAYA, Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Ebru ÜSTÜNER

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.03.2000

Özet: Bu çalışmada, subkronik olarak (70 gün) içme suyu ile verilen florun (1, 10 ve 40 mg/L) Yeni Zelanda ırkı erkek tavşanlarda toplam testosteron, kortizol ve büyüme hormonu (BH) seviyelerine etkisi incelenmiştir. Kontrol ve deney gruplarından 0., 21. ve 70. günlerde kan alınarak toplam testosteron, kortizol, BH ve flor düzeyi ölçülmüştür. Denemeler sonucunda, 10 mg/L miktarda flor içeren su verilen hayvanlarda 21. günde kortizol düzeyinin önemli şekilde ($p<0,01$) düştüğü, testosteron seviyesindeki düşüşün ve büyüme hormonu seviyesindeki artışın önemli olmadığı; 10 mg/L flor içeren su verilen hayvanlarda 70. günde kortizol ve BH seviyesindeki düşmenin önemli ($p<0,01$) olduğu; 40 mg/L flor içeren su verilen hayvanlarda 21. günde kortizol ve BH miktarlarındaki azalmanın önemli ($p<0,01$) olduğu; 40 mg/L flor içeren su verilen hayvanlarda 70. günde testosteron seviyesindeki düşmenin önemli ($p<0,05$), kortizol ve BH düzeyindeki düşmenin çok önemli ($p<0,001$) olduğu; tür doz ve uygulama sürelerinde vücuttaki flor seviyesinin önemli ölçüde arttığı ($p<0,001$) ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Tavşan, flor zehirlenmesi, testosteron, kortizol, büyüme hormonu

Total Testosterone, Cortizol, Growth hormone and Fluorine Levels in Fluorine Intoxicated Rabbits

Abstract: In this study, the effects of fluorine given subchronically (70 days) in drinking water (1, 10, 40 mg/L) were assessed in New Zealand male rabbits and their effects on total testosterone, cortisol and growth hormone (GH) levels were determined. Blood samples were taken from control and experimental groups after 0, 21 and 70 days and total testosterone, cortisol, GH and fluorine levels were measured. As a result, in animals given 10 mg/L fluorinated water, on the 21st day there was a statistically significant ($p<0,01$) drop in the cortisol levels and it was found that the drop in the testosterone levels and the rise in the GH levels were statistically insignificant. In animals given 10 mg/L fluorinated water, the drops in the cortisol and GH levels on the 70th day were statistically significant ($p<0,01$). In animals given 40 mg/L fluorinated water, the drops in the cortisol and GH levels on the 21st day were statistically significant ($p<0,01$). Also, on the 70th day the drop in the testosterone levels was statistically significant ($p<0,05$) and the drop in the cortisol and GH was very significant ($p<0,001$). Fluorine levels significantly rose during the study ($p<0,001$), depending on the species, doses and duration of application.

Key Words: Rabbit, fluorine intoxication, testosterone, cortisol, growth hormone

Giriş

Flor vücut için gerekli bir maddedir. Flor toprak, su, hava ile bitkisel ve hayvansal dokularda da değişik miktarlarda bulunan bir halojendir. Günde 1 mg miktarda alınan flor hem vücut hem de diş gelişimi için faydalıdır (1, 2, 3, 4).

Son yıllarda flor bileşiklerinin çeşitli endüstriyel alanlarda kullanımının yaygınlaşması ile birlikte insanlarda diş çürüklerinin önlenmesi, osteoporoz ve multiple myeloma sağaltımında, evcil hayvanlarda yem katkı maddesi ve antelmintik olarak, zirai mücadelede ise rodentisit ve insektisit olarak kullanımının artması bu

bileşiklerin (florospar (CaF_2), kriyolit ($\text{AlF}_3 \cdot 3\text{NaF}$), spatit [$\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_4$], topaz, tourmalin, mika, sodyum florür, sodyum florosilikat, sodyum floroasetat floroasetamid vb.) insan ve hayvan sağlığı ile toksikolojik yönden önemini artırmıştır (5, 6, 7, 8, 9). Kolayca çözünebilir flor tuzlarını içeren insektisit, rodentisit ve antelmintik ilaçların ağızdan, solunarak akciğerlerden ya da temas yolu ile deriden bir defada fazla miktarlarda veya tekrarlanarak az miktarlarda devamlı alınmasıyla akut veya kronik flor zehirlenmesi oluşabilmektedir (10, 11, 12, 13, 14).

İnsanlarda ve hayvanlarda akut flor zehirlenmesinde başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda florun dağılayıcı, kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini baskılayıcı etkilerine bağlı olarak oluşan kalsiyum seviyesinde düşme, potasyum seviyesinde artma ve hücresel düzeyde kullanılabilir oksijen azalması sonucu çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (12, 15, 16, 17, 18). Bunların en önemlileri kalpte kalsiyum düzeyinde düşmeye bağlı olarak kalp kasının kasılma yeteneğinde azalma, atım düzensizlikleri, sistolik ve diyastolik bozukluklardır (19, 20, 21). Kronik flor zehirlenmesinde ise, akut flor zehirlenmesinde ortaya çıkan bozukluklara ilaveten, özellikle kemik, böbrek, tiroid bezi, hipofiz, hipotalamus, testisler ve dişlerdeki bozukluklar dikkat çekmektedir. Ayrıca, kıl örtüsünde bozulma, sperma üretiminde ve süt veriminde azalma oluşur (7, 22).

Bu çalışmada deneysel olarak subakut ve subkronik flor zehirlenmesi oluşturulan tavşanlarda florun hipofiz, hipotalamus ve testis üzerine olan zehirli etkilerinin araştırılması için plazma toplam testosteron, kortizol, BH ve flor düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

A- Kimyasal maddeler ve kitler:

1. Sodyum florid (NaF) (Merck, Art No:6441).
2. Testosteron (Boehringer Mannheim, Cat. No:177 60 61).
3. Kortizol (Boehringer Mannheim, Cat. No: 1 288 946).
4. Büyüme hormonu (Diagnostic Systems Laboratories, Cat. No: DSL-1900).
5. Flor standartları:
 - a. 0,1 M Sodyum Florid Standardı (Orion Cat. No:94 09 06).

b. 100 ppm Sodyum Florid Standardı (Orion Cat. No:94 09 07).

6. TISAB II (Orion Cat. No:94 09 09).

7. Hayat Danone Suyu, Danonesa Sabancı Gıda ve İçecek San. ve Tic. A.Ş. 80745 4. Levent-İstanbul (pH=8): İçerdiği anyon ve katyon miktarları aşağıdaki gibidir:

Ca =51 mg/L	F ⁻ = 0,07 mg/L
Mg =9 mg/L	HCO ⁻ =179 mg/L
Na =2,3 mg/L	SO ₄ ⁻ = 8,2 mg/L
K =0,4 mg/L	Cl ⁻ =2,9 mg/L
SiO ₂ = 4,3 mg/L	NO ₃ ⁻ =3,4 mg/L

Toplam = 272 mg/L

B- İçme Sularının Hazırlanması:

1. Stok 5000 ppm'lik sodyum florid solüsyonu: 4,4204 g tartılarak bir balon jöjeye alınan NaF deiyonize su ile çözdürülerek, toplam hacmi 100 ml'ye tamamlandı. Bu stok çözelti, kahverengi şişede bir hafta süreyle buzdolabında +4C° de muhafaza edildi. Stok çözelti her hafta yeniden taze olarak hazırlandı.
2. Kontrol grubunun içme suyu: Kimyasal maddeler bölümünde özellikleri belirtilen Hayat Danone Suyu'na haftalık olarak hazırlanan NaF stok solüsyonundan 0,83 ml ilave edilerek flor miktarı 1 ppm olacak şekilde günlük hazırlandı.
3. I. Deney grubunun 10 ppm flor içeren içme suyu: Hayat Danone Suyu'na haftalık olarak hazırlanan NaF solüsyonundan 8,37 ml ilave edilerek flor miktarı 10 ppm olacak şekilde günlük olarak hazırlandı.
4. II. Deney grubunun 40 ppm flor içeren içme suyu: Hayat Danone Suyu'na haftalık olarak hazırlanan NaF stok solüsyonundan 33,48 ml ilave edilerek flor miktarı 40 ppm olacak şekilde günlük olarak hazırlandı.

C- Flor ölçümünde numune ve çalışma standartlarının hazırlanması:

1. Flor ölçümünde numunenin hazırlanması: Plazma eşit hacimde v/v TISAB II ile karıştırılarak hazırlandı.
2. Flor ölçümünde çalışma standartlarının hazırlanması: 0,1 ppm, 0,5 ppm, 1,0 ppm, 2,0 ppm, 5 ppm ve 10

ppm'lik standartlar 100 ppm Sodyum Florid Stok Standardından deiyonize su ile seyreltilerek hazırlanan çalışma standartları her biri eşit hacimde TISAB II ile karıştırılarak okumaya hazırlandı.

3. 0,1 M Sodyum Florid Standard'ı okuma dışında referans florid elektrodun saklanması için kullanıldı.

D - Hayvan materyali:

Çalışma, 3,5±0,3 kg ağırlığında 6 aylık, erkek, Yeni Zelanda ırkı 21 tavşanda gerçekleştirildi. Tavşanların hepsi deney aşamasından önce 15 gün süre ile deney aşamasında kontrol grubuna verilen 1 ppm'lik flor içeren suyla ve Korkuteli Yem Fabrikası'ndan temin edilen tavşan geliştirme pellet yemi ile beslendi. Hayvanlar her birinde 7'şer tavşan bulunacak şekilde üç gruba ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1'de verilen Grup 1 kontrol grubu, Grup II ve III ise deney grubu olarak tutuldu. Çalışma süresini oluşturan 70 gün boyunca Grup 1'e içme suyu olarak içerisinde 1 ppm, Grup II'ye 10 ppm ve Grup III'e 40 ppm flor içeren su serbestçe verildi. Grup I, II ve III içerisinde 1 ppm düzeyinde flor bulunan su 15 gün süreyle verildi; 15. günden sonraki ilk gün deneysel çalışmanın 0. günü olarak kabul edildi ve her üç gruptan (Grup I, II, III) 0., 21. ve 70. günlerde kulak venasından herhangi bir anestezi uygulanmaksızın K₃EDTA'lı tüplere 2'şer ml kan alındı. Kan örnekleri 15 dk. oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dk. süreyle santrifüj edildi. Plazmaları başka bir deney tüpüne aktarıldı ve analiz edilinceye kadar derin dondurucuda (- 15 °C) saklandı.

E - Biyokimyasal metotlar:

- Testosteron ölçümü:** Plazmada testosteron tayini Electro Chemi Luminecence (ECL) yöntemiyle in vitro olarak Hitachi Boehringer Mannheim ELECSYS 2010 Immunoassay analizörü kullanılarak yapıldı ve sonuçlar otomatik olarak elde edildi.
- Kortizol ölçümü:** Plazmada kortizolün ELISA yöntemiyle in vitro tayininde Boehringer Mannheim'in Immuno Diagnostic Kiti ile çalışan Boehringer Mannheim ES 600 ELISA analizörü kullanıldı ve

sonuçlar otomatik olarak elde edildi.

- Büyüme Hormonu ölçümü:** Plazmada büyüme hormonunun Diagnostic Systems Laboratories USA Immunoradiometric Assay (IRMA) Kiti ile ölçümünde ISOCOMP-I Gamma Counter USA marka Gamma sayıcı kullanıldı ve sonuçlar manuel olarak elde edildi.
- Flor ölçümü:** Plazmada Flor (F⁻) iyonu ölçümü Orion Model SA 720 kombine flor elektrodu ile pH/mV cinsinden okundu. Sonuçlar, semilogaritmik kağıda kaydedilen standartların dijital olarak pH/mV değerlerinin kalibrasyon eğrisi kullanılarak manuel olarak elde edildi.

İstatistiki yönden gruplar arasındaki farklılıklar SPSS 7.50 paket programında nonparametrik Kruscal Wallis testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Kontrol ve deney gruplarındaki tavşanlardan 0., 21. ve 70. günlerde elde edilen plazma toplam testosteron, kortizol, büyüme hormonu ve flor düzeyleri Tablo 2 ile Şekil 1, 2 ,3, 4' de verilmiştir. Tablo ve Şekillerden kontrol grubu (Grup I) ile 10 ppm miktarda flor verilen çalışma grubunun (Grup II) 21. günündeki değerleri karşılaştırıldığında, toplam testosteron düzeyinde istatistiksel anlamda önemsiz bir azalma ($p>0,05$) gözlenirken, kortizol düzeyinde önemli bir azalma ($p<0,01$), büyüme hormonu düzeyinde önemsiz bir artış ($p>0,05$) ve flor düzeyinde ise önemli ($p<0,01$) bir artış tespit edilmiştir. Öte yandan, kontrol grubu ile 40 ppm miktarda flor verilen çalışma grubunun (Grup III) 21. günündeki değerleri karşılaştırıldığında, toplam testosteron düzeyinde istatistiksel anlamda önemsiz ($p>0,05$) bir azalma gözlenirken, kortizol düzeyinde önemli ($p<0,01$) bir azalma, büyüme hormonu düzeyinde önemli ($p<0,05$) bir azalma ve flor düzeyinde ise önemli ($p<0,001$) bir artış tespit edilmiştir.

Ayrıca, kontrol grubu ile 10 ppm miktarda flor verilen çalışma grubunun (Grup II) 70. günündeki değerleri

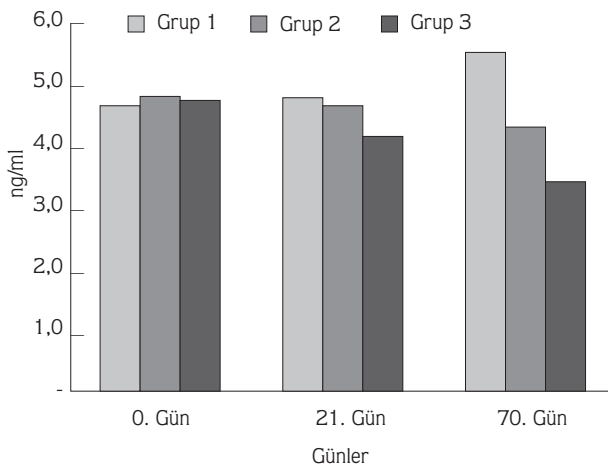
Gruplar	Flor uygulaması	Kan alma süreleri / gün		
Grup I (Kontrol grubu)	İçme suyu ile 1 ppm flor	0	21	70
Grup II	İçme suyu ile 10 ppm flor	0	21	70
Grup III	İçme suyu ile 40 ppm flor	0	21	70

Tablo 1. Kontrol ve deney grupları ile verilen flor miktarları.

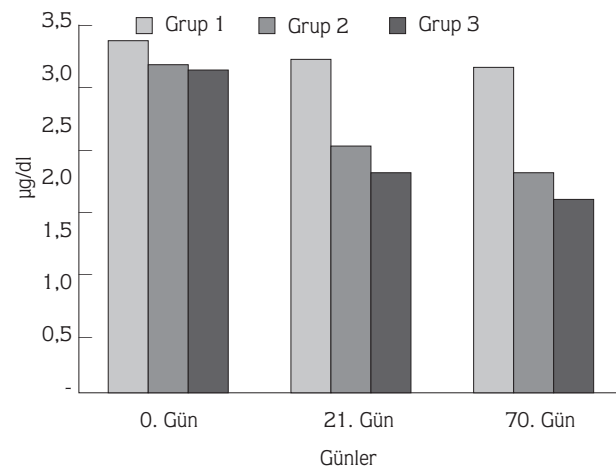
	Dönemler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Büyüme Hormonu (ng/ml)	0.gün	9,75±0,92	9,94±0,86	10,84±1,68
	21. gün	11,00±0,085	11,84±1,53	9,54±1,29 *
	70. gün	12,14±1,28	9,05±1,26 **	7,85±1,07 ***
Toplam testosteron (ng/ml)	0.gün	4,63±1,14	4,80±0,88	4,74±0,90
	21. gün	4,73±1,23	4,64±0,83	4,12±0,83
	70. gün	5,49±1,65	4,26±0,76	3,35±0,70 *
Kortizol (µg/dl)	0.gün	3,30±0,33	3,08±0,56	3,01±0,60
	21. gün	3,11±0,31	2,31±0,48 **	2,05±0,48 **
	70. gün	3,04±0,40	2,04±0,46 **	1,81±0,35 ***
Flor (ppm)	0.gün	0,056±0,013	0,053±0,16	0,057±0,011
	21. gün	0,061±0,012	0,129±0,034 **	0,170±0,051 ***
	70. gün	0,067±0,016	0,145±0,024 **	0,220±0,071 ***

Tablo 2. Gruplardaki plazma büyüme hormonu, toplam testosteron, kortizol ve flor düzeyleri.

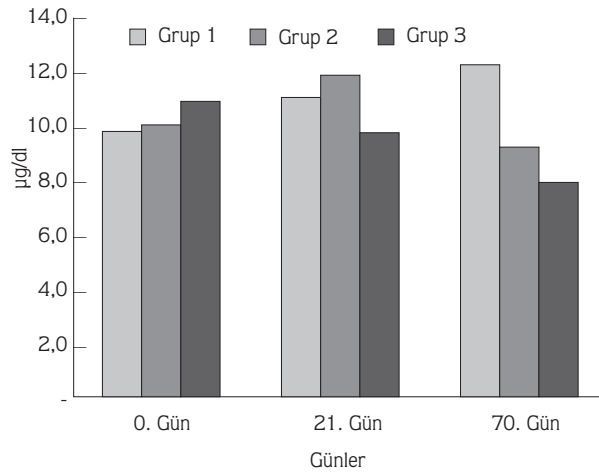
* Aynı satırdaki gruplar arası farklılık istatistik olarak önemlidir ($p<0,05$).



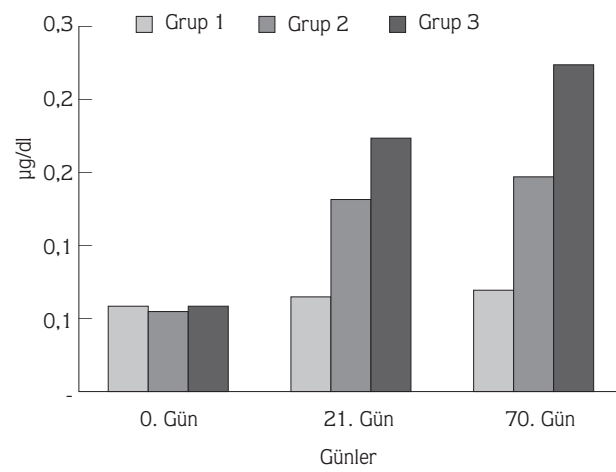
Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarında plazma toplam testosteron düzeyleri.



Şekil 2. Kontrol ve deney gruplarında plazma kortizol düzeyleri.



Şekil 3. Kontrol ve deney gruplarında plazma büyüme hormonu düzeyleri.



Şekil 4. Kontrol ve deney gruplarında plazma flor düzeyleri.

karşılaştırıldığında, toplam testosteron düzeyinde istatistiksel anlamda önemsiz ($p>0,05$) bir azalma gözlenirken, kortizol düzeyinde önemli ($p<0,01$) bir azalma, büyüme hormonu düzeyinde önemli ($p<0,01$) bir azalma ve flor düzeyinde önemli ($p<0,01$) bir artış tespit edilmiştir. Yine, kontrol grubu ile 40 ppm miktarda flor verilen çalışma grubunun (Grup III) 70. günündeki değerleri karşılaştırıldığında, toplam testosteron düzeyinde istatistiksel anlamda önemli ($p<0,05$) bir azalma gözlenirken, kortizol düzeyinde ise önemli ($p<0,001$) bir azalma, büyüme hormonu düzeyinde de önemli ($p<0,001$) bir azalma ve flor düzeyinde ise önemli ($p<0,001$) bir artış tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Vücut için gerekli elementlerden birisi olan flor tabiatı yaygın şekilde bulunur ve özellikle bazı su ve kayalar zengin flor kaynağıdır. Vücut için temel iz elementlerden birisi olarak değerlendirilir. Diş çürüklerinin önlenmesinden, zirai mücadelede kullanılan bir insektisit ve rodentisit olmasına kadar çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Flor ile meydana gelen akut, ya da kronik nitelikli zehirlenme olayları kemik, diş ve çeşitli yumuşak dokulardaki yapısal ve görevsel bozukluklarla karakterizedir. Gerçekten de yapılan deneysel çalışmalarla (2, 3, 7, 23, 24) florozis olgularında özellikle testosteron ve kortizol düzeylerinde azalma ve hipofiz bezinde değişiklikler ortaya konulmuştur.

Das ve Susheela tarafından yapılan çalışmada (25), kemik florozis olaylarında plazma ve idrar glukokortikoid düzeyleri tespit edilmiştir. Tavşanlarda yapılan bu çalışmada 10 mg/kg dozda flor (NaF) 24 ay süresince verilmiş ve elde edilen sonuçlar yüksek dozda ve uzun süreyle kullanılan florun kontrol grubuna göre plazma kortizol seviyelerini önemli şekilde azalttığını ortaya koymuştur. Yapılan çalışmada ise özellikle 70. günde kontrol grubunda $3,04\pm 0,40$ µg/dl kortizol seviyesi ölçülürken 10 ppm flor verilen Grup II'de $2,04\pm 0,46$ ve 40 ppm flor verilen Grup III'de $1,81\pm 0,35$ µg/dl olarak kortizol seviyesi tespit edilmiştir. Bu sonuçlar yüksek düzeyde florun plazma kortizol seviyelerinde azalmaya neden olduğu ortaya konulan Das ve Susheela tarafından yapılan çalışma (25) ile uygunluk göstermektedir. Florozis olayı ile birlikte kortizol seviyesinde ortaya çıkan azalma, florun hipofize yönelik etkileri ve hipofizin baskılanması sonucu adrenal bezin faaliyetlerinin azalması ile açıklanmaktadır.

Susheela ve Jethanandani yaptıkları çalışmada (26), iskelet florozisi olan hastalarda dolaşımdaki testosteron düzeyleri belirlenmiştir. Çalışma, endemik bölgelerde yaşayan ve fazla miktarlarda flor alan ancak klinik bir belirti göstermeyen kişiler ile endemik olmayan bölgelerde yaşayan ve sularıyla 1 ppm'den daha düşük miktarda flor alan bireylerde gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda fazla miktarda flor alan bireylerde plazma testosteron seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Testosteron seviyesindeki azalma florun özellikle testislerde Leydig hücreleri üzerine olan etkileriyle açıklanmaktadır. Testosteron sentezi ve salgılanması hipotalamus, hipofiz ve testisi kapsayan ilişkiler sonucunda oluşmaktadır. Diğer taraftan, Tokar ve Sarchenko tarafından yapılan çalışmada da (27) florozis olayının hipofiz hormonları (FSH ve LH) ve testosteron seviyesi üzerine olan etkileri insanlarda araştırılmıştır. Toplam 41 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda fazla miktarda flor alımının özellikle FSH ve testosteron seviyelerini azaltıcı yönde etkisinin olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucu elde edilen veriler gerçekten de fazla miktarlarda flor verilen tavşanlarda plazma testosteron seviyelerinde kontrol grubuna göre önemli oranda azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu azalma özellikle dozun artması ve sürenin uzaması ile daha belirgin olmaktadır. Bu yönden değerlendirildiğinde, plazma toplam testosteron düzeyleri (ng/ml olarak) 21. günde kontrol grubunda $4,73\pm 1,23$, II. Grupta $4,64\pm 0,83$ ve III. Grupta $4,12\pm 0,83$ olarak belirlenmiştir, 70. günde testosteron düzeyleri ise kontrol grubunda $5,49\pm 1,65$, II. Grupta $4,26\pm 0,76$ ve III. Grupta ise $3,35\pm 0,70$ olarak tespit edilmiştir. Bu şekliyle değerlendirildiğinde elde ettiğimiz sonuçların literatür verileriyle (26, 27) de uygunluk gösterdiği anlaşılabacaktır.

Florun hipofiz bezi üzerine olan etkileri plazma BH düzeylerinde de değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan çalışmada gerek 21. günde gerekse 70. günde kontrol grubuna göre 10 ppm ve 40 ppm flor verilen deneme gruplarında önemli azalma olduğu tespit edilmiştir. Buna göre BH düzeyleri (ng/ml olarak) 21. günde kontrol gruplarında $11,00\pm 0,85$, Grup 1'de $11,84\pm 1,53$ ve Grup 3'de $9,54\pm 1,29$ olarak belirlenir ve 70. günde ise Grup 1'de $12,14\pm 1,28$, Grup 2'de $9,05\pm 1,26$ ve Grup 3'de $7,85\pm 1,07$ olarak ölçülmüştür. Elde edilen verilerdeki azalma istatistiksel olarak da gruplar arasındaki farklılığın önemli olduğunu ortaya koymuştur. Keza, Hara tarafından yapılan çalışmada (28) da florozis olayının

tiroid metabolizması ve BH üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular TSH yanında BH hormonu düzeylerinde de azalmanın olduğunu ve yine fazla miktarda flor alan grupta hipofiz bezinin ağırlığında da azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu şekliyle değerlendirildiğinde çalışma sonunda fazla miktardaki florun BH düzeylerinde azalmaya sebep olduğu şeklindeki bulgular Hara tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzerlik içindedir.

Çalışma sonunda elde edilen veriler, alınan miktarına göre florun subakut dönemde ve özellikle subkronik dönemde, hipofiz bezinin etkilendiği; bunun sonucu olarak da dolaşımdaki BH ve kortizol seviyesinin azaldığı, hipofiz bezi ve Leydig hücrelerine olan etkisi neticesinde de plazma testosteron seviyesinin düştüğünü ortaya çıkartmıştır.

Kaynaklar

- Underwood, E.J. Fluorine. In: Trace elements in human and animal nutrition, 2nd Ed., Academic Press.; New York. 1962.
- Anon. Fluorine and fluorides. Environmental Health Criteria No: 36. WHO, Geneva, pp: 1-136.1984.
- Anon. Review of Fluoride: Benefits and risks. Report of the Ad. Hoc. Subcommittee on fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs, Public Health Service. Washington, DC, Dept. of Health and Human Services. 1991.
- Murray, J.J. Ed. Appropriate use of Fluorides for human health. Geneva, WHO. 1986.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P. and Hodge, H.C. Fluoride. In: Clinical toxicology of commercial products 5th Ed.: Tracy, T.M. Williams and Wilkins, Baltimore. London 1984.
- Hathaway, G.J., Proctor, N.H. and Hughes, J.P., Fluorides. In: Proctor and Hughes' Chemical Hazards of the Workplace. 4th edition. Ed: Gloria, J. Hathaway Von Nostrand Reinhold. New York 1996.
- Kaya, S. ve Akar, F. Metaller ve diğer inorganik ve radyoaktif maddeler. İçinde: Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji Es.: Kaya, S., Pirinçi, İ. ve Bilgili, A. Medisan Yayınevi, Yayın No: 35, Ankara.1998.
- Anermann, E. Fluoride uptake in humans. Fluoride, 1973; 6: 78-83.
- Banks, R.E. and Goldwhite H. Fluorine chemistry. In: Handbook of experimental pharmacology. Ed.: Smith, F.A. New York, Springer Verlag, Vol. 20, Part 1, pp.: 608.1966.
- Abukurah, A.R., Moser, A.M., Baird, C.L., Randall, R.E., Setter, J.G. and Blanke, R.V. Acute sodium fluoride poisoning. J.A.M.A. 1972; 222 (7): 816-817.
- Hall, L.L., Smith, F.A. and Hodge, H.C. Plasma fluoride levels in rabbits acutely poisoned with sodium fluoride. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972; 139: 1007-1009.
- Yolken, R., Korecny, P. and McCarty, P. Acute fluoride poisoning. Pediatrics 1976; 58 (1): 90-93.
- Davis, R.K. Fluorides: A critical review, V. Fluoride intoxication in laboratory animals. J. Occup. Med., 1961; 3: 593-601.
- Whitford, G.M. Acute and chronic fluoride toxicity. J. Dental Res. 1992; 71: 1249-1254.
- Hirano, S., Ando, M. and Kanno, S. Inflammation responses of rat alveolar macrophages following exposure to fluoride. Arch. Toxicol. 1999; 73: 310-315.
- Varner, J.A., Jensen, K.F., Horvath, W. and Isaacson, R.L. Chronic administration of aluminium-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: Alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. Brain Res.1998; 784: 284-98.
- Usuda, K., Kono, K., Dote, T., Nishiura, K., Miyata, K., Nishiura, H., Shimahara, M. and Sugimoto, K. Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephrotoxicity. Arch. Toxicol. 1998; 72: 104-109.
- Rigalli, A., Morosano, M. and Puche, R.C. Bioavailability of fluoride administered as sodium fluoride or sodium monofluorophosphate to human volunteers. Arzneimittelforschung. 1996; 46: 531-533.
- Morgan, J.P., Emy, R.E., Allen, P.D., Grosman, W. and Ghatmhey, J.K. Abnormal intracellular calcium handling. A major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium. Circulation. 1980; 81 (Suppl. 111): 21-23
- Strubelt, O. The pathophysiological profile of the acute cardiovascular toxicity of sodium fluoride. Toxicology, 1982; 2483-49: 313-323.
- Çetin, N., Sağmanlıgil, V., Emre, B., Bilgili, A. ve Toker, M. Tavşanlarda akut flor zehirlenmesinin bazı ekokardiyografik değerler üzerine etkisi. TÜBİTAK Türk Veterinerlik ve Hayvancılık Dergisi. (Basımda).
- Boillat, M.A., Garcia, J. and Velebit, L. Radiological criteria of industrial fluorosis. Skeletal Radiol., 1981; 5: 161-165.
- Briggs, G.M. and Philips, P.H. Development of fluoride toxicosis in rabbits. S.E.B.M. 1952; 80: 30-33.
- Davison, A.W. Uptake, transport and accumulation of soil and airborne fluorides by vegetation. In: Fluorides-Effects on vegetation, animals and humans, Salt Lake City, Utah, Paragon Press, pp.: 61-84.1984.
- Das, T.K. and Susheela, A.K. Effect of chronic fluoride toxicity on glucocorticoid levels in plasma and urine. Fluoride.1991; 24: 23-28.
- Susheela, A.K. and Jethanandani, P. Circulating testosterone levels in skeletal fluorosis patient. Clin. Toxicol. 1996; 34: 183-189.
- Tokar, V.I. and Sarchenko, O.N. Effect of inorganic fluorine compounds on the functional state of the pituitary-testis system. Probl. Endokrinol. 1997; 23: 104-107.
- Hara, K. Studies on fluorosis, especially effects of fluoride on thyroid metabolism. J. Dent. Health (Tokyo). 1980; 30: 42-57.