

# Deneysel Kronik Florozis Oluşturulmuş 2. Kuşak Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Yapısal Değişiklikler

THE STRUCTURAL CHANGES IN SECOND GENERATION AT THE RATS KIDNEY AND LIVER TISSUES WHICH HAVE EXPERIMENTALLY ACQUIRED CHRONIC FLUOROSIS

Erdal KARAÖZ\*, Kanat GÜLLE\*\*, Ethem F. MUMCU\*\*\*, Alpaslan GÖKÇİMEN\*\*\*\*, Meral ÖNCÜ\*\*\*\*\*

- \* Prof.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,  
\*\* Araş.Gör.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,  
\*\*\* Prof.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD,  
\*\*\*\* Yrd.Doç.Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ISPARTA

## Özet

**Amaç:** Flor insanın gerek yeme, gerekse soluk alma yoluyla maruz kaldığı potent anyonlardan biridir. Her iki yolla da vücut dokularıyla etkileşime girer ve eğer aşırı miktarlarda tüketilirse primer olarak dental ve iskelet sistemlerinde olmak üzere birçok doku ya da organda ciddi hasarlara neden olur.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 3 dişi ve 1 erkek olacak şekilde Wistar albino cinsi sıçanlar (n=24) fertilizasyon için 24 saat süreyle aynı kafese kondu. Ertesi gün vajinal tıkaç görülen dişi sıçanlar (n=12) ayrılarak gebeliğin ilk günü kabul edildi. Gebe sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Grup I (kontrol) 0.07 ppm flor, Grup II 100 ppm flor ve Grup III teki hayvanlar 150 ppm florlu su içecek şekilde düzenlendi. 21. günün sonunda elde edilen yavrulara ve anne sıçanlara laktasyon dönemi süresince aynı miktarlarda florlu su içirildi. Ergin hale gelen yavrular 1. kuşağı oluşturuyordu. Aynı deneysel metot ile 2. kuşak yavrular elde edildi. Olgun hale gelinceye kadar gelişme dönemi süresince tüm 2. kuşak yavrular florlu su içtiler ve 3. ayın sonunda hayvanlar sakrifiye edildi. Bu çalışmada ağırlıkları 180-200 gr. arasında değişen wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Daha sonra tüm sıçanların karaciğer ve böbrek dokuları çıkartıldı. Doku örnekleri formalin içinde tespit edilip, yükselen alkol serileri ve ksilenden geçirildikten sonra parafine gömüldü. 4-6µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere rutin hematoxilen-eozin boyama yöntemi uygulandı. Dokular ışık mikroskobu altında incelenip görüntüldü.

**Bulgular:** Böbrek ve karaciğer dokularında, kontrol ve deney grupları arasındaki histopatolojik bulgular belirgin farklar gösterdi. Böbrek dokusunda tübüllerde dejeneratif değişiklikler ve anormal kromatinli düzensiz çekirdekler gözlemlendi. Diğer yandan karaciğer dokusunda portal alanda safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis, lobül periferinde anormal fokal hücrel infiltrasyon, sinüzoidal kapillerde dilatasyon ve hepatosit çekirdeklerinde heterokromazi gözlemlendi.

**Sonuç:** Hayvan modelleri ile ilişkili bu çalışma, yüksek doz flor uygulamasının sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik ve metabolik fonksiyonda değişimlere yol açtığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Flor toksisitesi, Karaciğer, Böbrek, Sıçan

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:129-134

T Klin J Med Sci 2003, 23

## Summary

**Purpose:** Fluoride is considered as one of the potent anions to which man is exposed either due to ingestion or to inhalation. In either case, fluoride interacts closely with body tissues to produce chronic disease states primarily referable to the dental skeletal systems, when consumed in excess quantity.

**Materials and Methods:** In this study, at the start of the experiment, 24 (Wistar albino) rats in 6 groups, each with 1 male and 3 females were animal subject. The rats of each group were housed in a cage for fertilization during a night. In the following day, the females of each group were examined by the vaginal palpation to identify whether they are pregnant or not. All the pregnant rats of (n=12) 12 were divided into 3 groups. Group 1 received commercial spring water which include 0.07 ppm, Group 2 received 100 ppm, while Group 3 received 150 ppm, fluoride in the same spring water in the drinking water during the gestation periods. The rats had labour at the 21 day, and the mother rats were kept to receive the fluoridated water at the same levels during the lactation period. Of the adult rats of first generation, were chosen to kept in 6 groups of cages and subjected to the same experimental procedure. The experiment was lasted with the same number of rats in each group until obtaining the second generation rats in the respective groups. All the mature rats of second generation who received the fluoridated water during all the growing periods until they get mature were killed at the end of 3 months. These rats were albino adult male rats of wistar strain weighing from 180 to 200g. Then, all the rats were cut and tissue samples were taken from kidney. Tissue samples were fixed in a buffered formaline, processed through graded of alcohols and xylene, and embedded in paraffin blocks. Tissue sections of 4-6µm were made at multiple levels. Sections were routinely stained with heamatoxylin-eosine. Mouted slides were examined and photographed under a light microscope.

**Results:** Histopathological examination kidney and liver sections showed clear differences between controls and experimental animals. Renal histological changes consisted of degenerative changes in renal tubule cells, irregularly shaped nuclei with margined chromatin. On the other hand, we have observed fibrosis in the portal area of liver tissue and proliferation in bile ducts, abnormal focal cellular infiltration in the periphery of lobe, dilatation in sinusoidal capillaries and heterochromatisme in the nuclei of hepatocytes which occurred much more severe proportional to higher dose.

**Conclusions:** Results form related animal experiments previously performed in our study indicate that long term fluorid treatment at these doses can induce a series of functional changes, metabolism disorders and histopathological changes in rats kidney and liver tissues.

**Key Words:** Fluoride toxicity, Liver, Kidney, Rat

Flor insanın gerek yeme, gerekse soluk alma yoluyla maruz kaldığı potent anyonlardan biridir. Tüm elementler içinde en elektronegatif olanıdır. Çoğu elementlerle birleşerek (metal ve metal olmayan) iyonik karakterde florürler oluştururlar ve biriken bir toksindir. Flor toksisitesindeki klinik tablo da birikmiş florun sonucudur (1,2). Hem oral yolla hem de inhalasyon yoluyla alınan flor, iki yolla da vücut dokularıyla etkileşime girer ve eğer aşırı miktarlarda tüketilirse primer olarak dental ve iskelet sistemlerinde olmak üzere birçok doku ya da organda ciddi hasarlara neden olur.

Flor, öncelikli olarak, toprakaltı su tabakasından ağızdan su alımı yoluyla insan vücuduna girer. Çevresel flor suda çok çözünür olduğu için mide ve bağırsaklardan kolaylıkla emilir ve hızlı bir şekilde ve özellikle kemik dokusu tarafından alınır. Flor, iyon formunda kolaylıkla membranları geçer. Kronik floroziste kemik (iskelet sistemi florozisi) ve dişlerin (dental florozis) primer olarak tutulumu, bu dokuların başka anyonlarla değiş tokuş yaparak flor iyonlarını almaları nedeniyledir (3).

Florun ağızdan tek ve yüksek doz alınmasını takiben başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda akut florozis tablosu oluşur. Bu organlarda akut yüksek doz florun kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli mitokondriyal enzim sistemlerini baskılayıcı etkilerine bağlı olarak oluşan kalsiyum seviyesinde düşme, potasyum seviyesinde artma ve hücre düzeyinde kullanılabilir oksijen azalması sonucu çeşitli anormallikler ortaya çıkabilmektedir (1-3).

Kronik florozis, yavaş ve ilerleyici bir olaydır. Kronik flor toksisitesi esas olarak diş ve kemik dokularında gözlenir. Fakat, son yıllarda gerçekleştirilen birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda böbrek, karaciğer, endokrin bezler (hipofiz, tiroid ve paratiroid), kas, testis ve sinir dokusunu içeren yumuşak doku ve organlarda kronik florozisin neden olduğu metabolik, fonksiyonel ve yapısal hasarlar rapor edilmiştir (1-8).

Karaciğer, metabolizmanın merkezi kontrol organıdır. Böbrekler ise, florozisin önemli bir hedef organı olup, florun neredeyse tamamı böbrek yoluyla atılır. (2-4,9-15). Deneysel kronik florozisin sıçan böbrek ve karaciğer dokularındaki histopatolojik etkilerini araştırmak için bir hayvan modeli geliştirildi. Mevcut çalışmada farklı dozlarda florun 2. kuşak hayvanların karaciğer ve böbrek dokularındaki olası yapısal değişiklikler araştırıldı.

### Materyal ve Metod

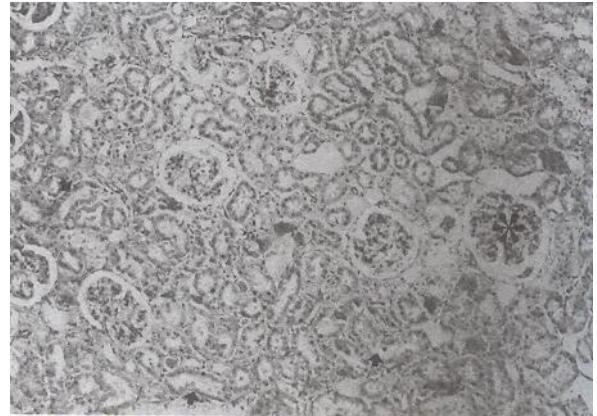
Bu çalışmada 3 dişi ve 1 erkek olacak şekilde Wistar albino cinsi sıçanlar (n=24) fertilizasyon için 24 saat süreyle aynı kafese kondu. Ertesi gün vajinal tıkaç görülen dişi sıçanlar (n=12) ayrılarak gebeliğin ilk günü kabul edildi. Gebe sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Grup I (kontrol) 0.07

ppm flor, Grup II 100 ppm flor ve Grup III'teki hayvanlar 150 ppm florlu su içecek şekilde düzenlendi. 21. günün sonunda elde edilen yavrular 1. kuşağı oluşturuyordu. 3. ayın sonunda bu hayvanlardan 2. kuşak yavrular elde edildi. Deneye başlangıçtan itibaren her grup yukarıda belirtilen dilüsyonlarda florlu su içti (laktasyon dönemleri dahil). 2. kuşak hayvanlardan her grup için 6'şar hayvan 3. ayın sonunda sakrifiye edildi. Böbrek ve karaciğer dokuları uygun teknikler kullanılarak çıkartıldı ve rutin histolojik takipler yapıldı.

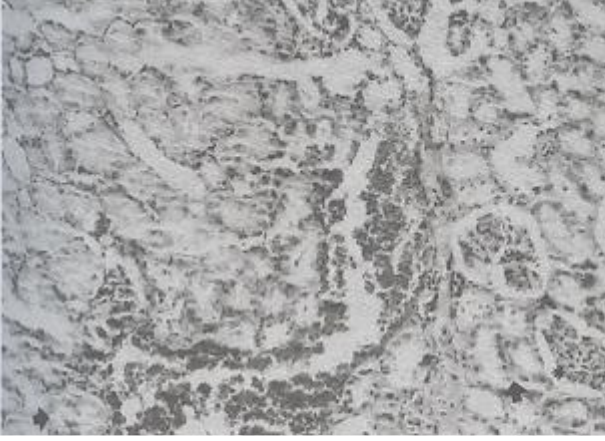
### Bulgular

0.07 ppm florlu su içmiş kontrol grubu hayvanların karaciğer ve böbrek dokuları incelendiğinde histolojik açıdan herhangi bir değişim gözlenmedi. Kronik florozis oluşturulmuş 2. kuşak sıçanların böbrek ve karaciğer dokularının mikroskopik incelenmesinde önemli yapısal değişiklikler saptandı. Işık mikroskopik düzeyde yapılan incelemede, içme sularına 150 ppm flor ilave edilen grupta histopatolojinin daha ağır olduğu gözlemlendi.

100 ppm ve 150 ppm florlu su içen deney grubu hayvanların böbrek dokusundaki başlıca yapısal değişiklikler; yaygın hiperemik damarlar, fokal interstisyel bağ dokusu artışı, küçük-orta büyüklükte yaygın kistler, glomerular atrofi, damar duvarlarında kalınlaşma, lümenlerinde tiroid benzeri eozinofilik materyal bulunan atrofik tübüller ve karışık hücre infiltrasyonları şeklinde izlendi (Şekil 2,3,5). Bazı tübüllerin lümeninde kalsifik sferül oluşumlar (taş-kalkulus oluşumundan önceki aşama) gözlemlendi (Şekil 6). Ayrıntılı mikroskopik incelemelerde ise, eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik çekirdekli nekroza giden tübül epitel hücreleri dikkati çekti. Birçok tübül epitel hücresinde karyomegali ve çekirdekçik belirginleşmesi saptandı (Şekil 4a,b,5).



**Şekil 1.** Kontrol grubuna ait sıçan böbrek dokusunun korteksinden geçen kesitin normal histolojik görünümü. Yıldız: glomerulus,oklar: tübüller (H-E;x240).



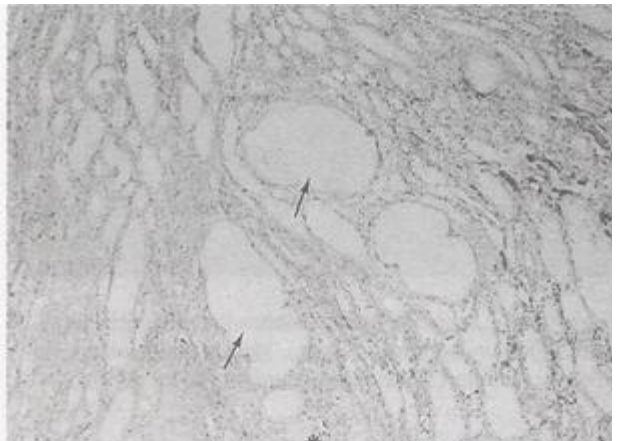
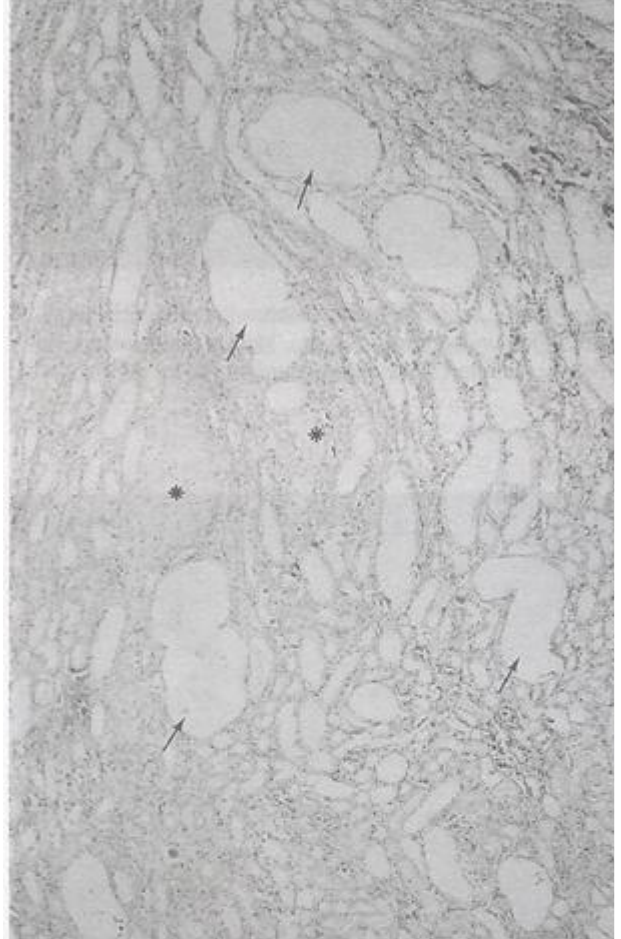
**Şekil 2.** 100 ppm florlu su içmiş 2. kuşak deney grubuna ait böbrek dokusunun histolojik kesiti. Atrofik glomerullar (yıldız) ve tübüller (kalın oklar) görülüyor. İnce oklar, nekroza giden tübül epitel hücrelerini göstermekte (H-E;x240).



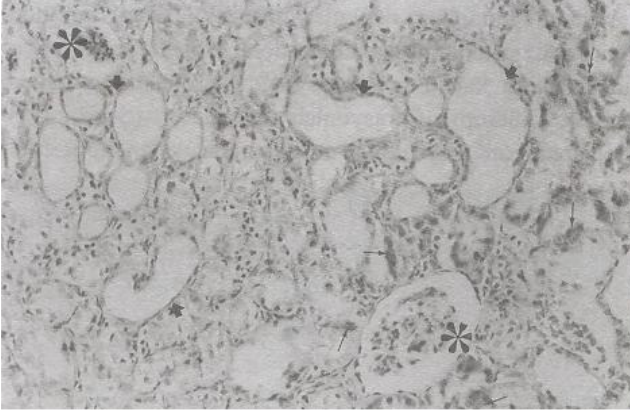
**Şekil 3.** 100 ppm flor deney grubuna ait bölgede kortikomedullar bileşkesinden bir görünüm izlenmekte. Tübüller (oklar) dilate olmuş ve kistik yapılara dönüşmekte (H-E;x240).

Kronik deneysel florozis (100 ppm ve 150 ppm flor) oluşturulmuş 2. kuşak hayvanların karaciğer doku örneklerinin mikroskopik incelenmesinde ise hayvanların

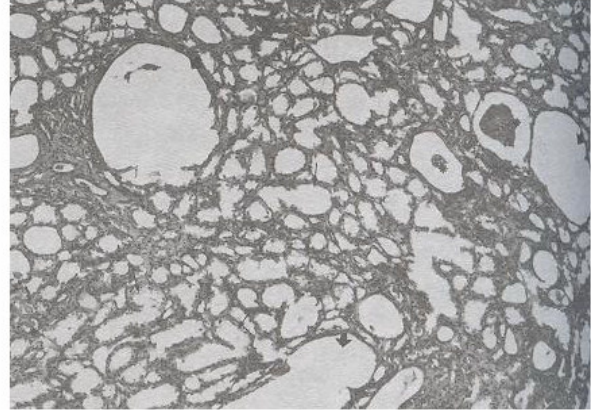
tümünün karaciğer dokularının etkilendiği görüldü. Florozisli sıçanların karaciğer doku örneklerinde, portal alanda safra kanalı proliferasyonu, bağ dokusu artışı ve karışık hücre infiltrasyonları saptandı (Şekil 8,9). Hepatositlerin ayrıntılı incelenmesinde, sitoplazmik



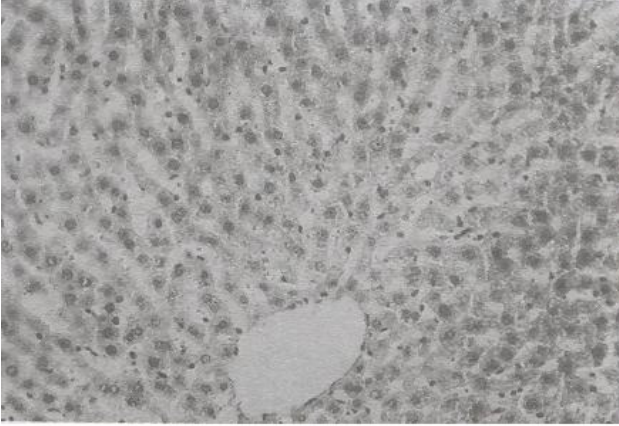
**Şekil 4.a b.** Deney süresince 150 ppm florlu su içmiş 2. kuşak deney grubuna ait mikroskopik görünüm. a) Yaygın hemorajik alanlar, orta düzeyde kistik yapılar (oklar) ve tübüller arası bölgede bağ dokusu artışı (yıldız) izleniyor. b) daha büyük büyütmede kistik yapılara dönüşmüş tübüller (oklar ve fibrozis alanları (yıldız) görülmektedir (H-E; a.x48, b.x120).



**Şekil 5.** 150 ppm flor, 2.kuşak hayvanın böbrek korteksinden geçen histolojik kesitte, glomerular atrofi (yıldız), kistler (kalın oklar) ve nekroze tübül epitel hücreleri (ince oklar) izleniyor (H-E; x240).



**Şekil 6.** 150 ppm 2. kuşak deney grubunda, böbrek medullasında kalsifik sferül oluşumlar (taş-kalkulus oluşumundan önceki aşama) (yıldız), dejenere (ince oklar) ve kistik yapılarla dönüşmüş tübüller (kalın oklar) görülüyor (H-E; x120).



**Şekil 7** Kontrol grubuna ait sıçan karaciğer dokusunun normal histolojik görünümü izlenmekte. (H-E; x240).



**Şekil 8.** 100 ppm flor almış 2. kuşak deney grubuna ait sıçanın karaciğer dokusunun histolojik görünümü. Portal alanda safra kanal (yıldız) proliferasyonu ve periportal alanda nekroza giden hepatositler (oklar) izlenmekte (H-E; x120).

vakuolizasyon, granüler dejenerasyon, hepatomegali, kromatin yoğunlaşması ve çekirdekçik belirginleşmesi başlıca yapısal değişikliklerdi (Şekil 10,11). Bundan başka, yaygın şekilde eozinofilik sitoplazmalı ve heterokromatik çekirdekleriyle karakterize nekroza giden hepatositler dikkati çekti (Şekil 8,11).

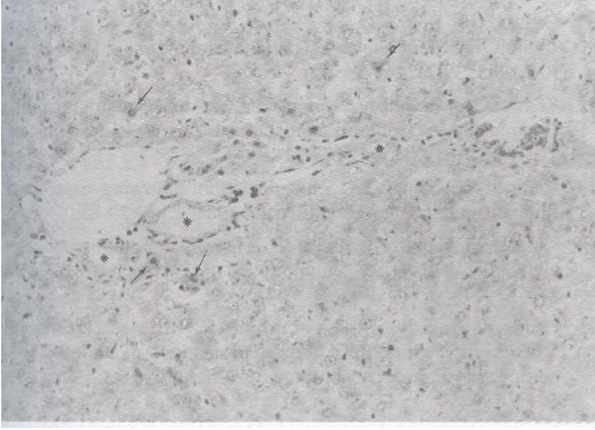
### Tartışma

Flor, esas olarak kemik ve dental dokular olmak üzere birçok doku ya da organın metabolizmasını etkileyen toksik bir elementtir. Karaciğer ve böbrek florun önemli hedef organlarından (14).

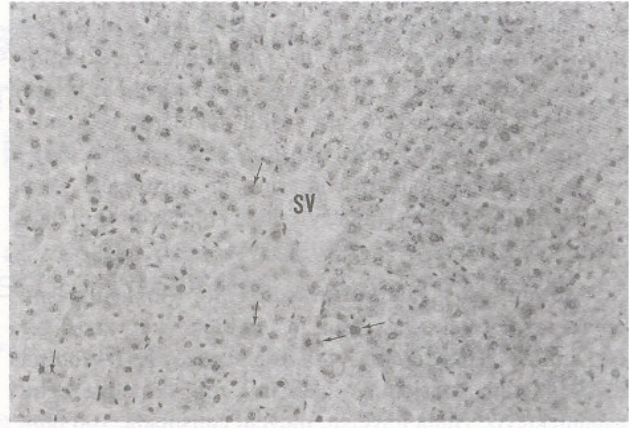
Böbrek, florun vücuttan atılımı için ana organdır. İnsan (16) ve deney hayvanlarında (9) böbrek yetmezliğinde florun, serum düzeylerinin yükseldiği rapor

edilmiştir. Flor iyonu böbreklerde filtre edilirken, böbrekler büyük miktarda flora maruz kalırlar. Normal insanlarda böbrek kalsifiye dokularla birlikte flor hemostazisi görevini görür. Endemik florozis bölgelerinde yapılan çalışmalarda, böbrek fonksiyonlarıyla çevresel flor toksisitesi arasında ilişki kurulmuştur (7,10,17-20). Deneysel akut (15,21,22) ve kronik (4,10,13,14) florozis çalışmalarında böbrek fonksiyon bozuklukları rapor edilmiştir. Reggabi ve ark. (17), glomerular ve tübüler fonksiyon bozukluklarını rapor etmiştir. Welsh ve ark (23), iki osteoflorozis olgusunda ciddi renal yetmezlik bulguları saptamışlardır.

Akut ve kronik flor uygulamasının böbrek dokusunda neden olduğu harabiyetin patogeneğinde oksidatif stres ve hücre membran lipid bileşimindeki değişikliklerin rolü



**Şekil 9.** Aynı deney grubuna ait kesitte, daha büyük büyütmede portal alanda safra kanal (yıldız) proliferasyonu ve piknotik çekirdekleri, eozinofilik sitoplazmaları ile karakterize nekroze hepatositler (oklar) gözleniyor (H-E; x240).



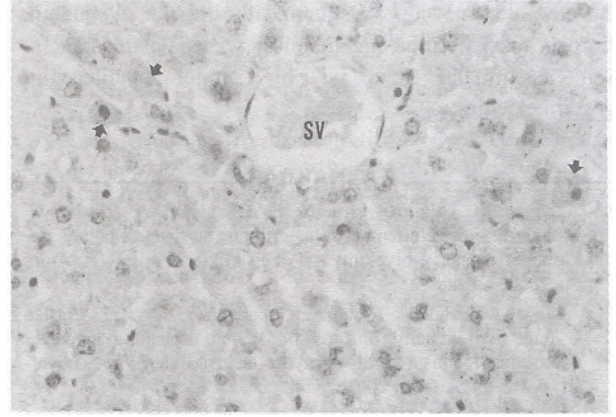
**Şekil 10.** 150 ppm florlu su içmiş 2. kuşak deney grubunda, santral ven çevresinde artmış sayıda nekroze giden hepatositler (oklar) izleniyor (H-E; x240).

olduğunu bildiren kanıtlar vardır (3,4,10,21,22,24). Ayrıca, bu araştırmalarda flor uygulamasının bir sonucu olarak böbrek dokusunda lipid peroksidatif hasarın bir göstergesi olan MDA (TBARS) düzeyleri artmıştı (4,10,24).

Uzun yıllardır flor toksisitesi ile böbrek taşı oluşumu arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Önceleri, endemik florozis bölgelerinde yaşayanlardan elde edilen böbrek taşlarının flor içeriğinin, non-endemik bölgede yaşayanlarınkine oranla daha fazla olduğu bildirilmişti (25). Ancak, endemik florozis bölgelerinde böbrek taşı oluşum sıklığının daha fazla olduğunu bildiren kesin kanıtlar yoktu. Fakat, yakın zamanda gerçekleştirilen epidemiyolojik bir çalışmada, endemik florozis bölgesinde böbrek taşı oluşum sıklığının non-endemik bölgeye oranla 4-6 kat daha fazla olduğu bildirildi (10). Bu çalışmanın belki de en ilginç bulgusu olarak, 2. kuşak florozisli sıçanların böbrek tübüllerinin lümenlerinde kalkulus (taş) oluşumları gözlemlendi. Bu sonuç, teorik olarak endemik bölgelerde florun taş oluşumunu kolaylaştırabileceği olasılığını desteklemektedir.

Karaciğer de aşırı miktarda flor uygulamasına maruz kalındığında önemli bir hedef organdır. Flor uygulanmasının karaciğerde fonksiyonel ve yapısal düzeyde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (2). Buna ek olarak, yüksek doz ve uzun süreli flor tedavisi sonrası, tavşan karaciğer hücrelerinde ince yapı düzeyinde mitokondriyal şişme, endoplazmik retikulum sisternalarında genişleme ve RNA granüllerinde azalma saptanmıştır (26).

Karaciğer doku örneklerinin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesinde ise, parankima ve stromada belirgin histopatolojik değişiklikler saptandı. İnsan ve deney hayvanlarında gerçekleştirilen birçok çalışma ile, kronik iskeletal ve dental floroziste gözlenen tüm



**Şekil 11.** Deney süresince 150 ppm 2. kuşak deney grubuna ait sıçanın karaciğer dokusunun daha büyük büyütmedeki histolojik görünümü. Heterokromatik ve piknoz gösteren çekirdekleriyle karakterize eozinofilik sitoplazmalı karaciğer parankim hücreleri (oklar) görülmekte (H-E; x480).

bulguların patogenezi açıklanabildi. Ancak, aşırı flora maruz kalmış yumuşak doku ve organlarda gözlenen fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin patogenezi açık değildi. Bununla birlikte, son zamanlarda yumuşak dokularda gözlenen bu değişikliklerden lipid peroksidatif hasarın rolü olabileceğini bildiren kanıtlar yayımlandı (6,19,25,27-30). Öncelikle, yüksek doz florun esas olarak fosfolipitler olmak üzere membran lipitlerinde önemli oranda azalmaya neden olduğu bildirildi (6,19,27). Bu azalmadan, uzun süreli yüksek doz flor uygulamasından dolayı hücre membranlarına saldıran serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonun sorumlu olduğu düşünüldü (6,25,28). Serbest oksijen radikallerinin üretilmesi ve eliminasyonu (antioksidan savunma enzimlerince) arasındaki dengenin bozulması, hücre membran hasarıyla sonuçlanır. Bu da, enzim aktivitesi, reseptörler, transmitterler, geçirgenlik ve iyon kanalları

gibi birçok hücre işlevini etkileyebilmektedir. Şimdilerde gerçekleştirilen birkaç çalışmada ise, flora bağlı membran lipid bileşimindeki değişimlerin yanı sıra çeşitli dokularda bazı antioksidan enzim (SOD ve GSHPx gibi) aktivitelerinde azalma ve lipid peroksidatif hasarın bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeylerinde bir artma olduğu rapor edildi (2,4-6,27-29).

Mevcut çalışmada, uzun süreli flor kullanılmasını takiben 2. kuşak hayvanların böbrek ve karaciğer dokularında gözlediğimiz hücresel düzeydeki yapısal değişikliklerde oksidatif hasarın rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Buna ilaveten, mevcut çalışmada, 100 ppm ve 150 ppm flor ilave edilmiş su içen 2. kuşak sıçanlarda fiziksel ve mental gelişim geriliği ile karakterize kronik florozis bulguları gözlemlendi.

Sonuç olarak, şimdiye kadar yayınlanmış tüm çalışmaların sonuçları yalnızca 1. kuşak denekleri kapsıyordu. Bu nedenle, mevcut çalışmanın ilk bulguları, endemik florozis toksisitesinin engellenmesi ve tedavisini amaçlayan araştırmalar için iyi bir model olabileceğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

- Akdoğan M, Bilgili A, Karaöz E, Gökçimen A, Eraslan G, Üstüner E. Flor zehirlenmesi oluşturulmuş tavşanların böbrek dokusunda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler. Turk J.Vet. Anim Sci 2000; Ağustos.
- Akdoğan M, Bilgili A, Karaöz E, Gökçimen A, Yarsan E, Eraslan G. İçme suyu ile belirli dozlarda flor verilen tavşanların karaciğer dokusundaki yapısal ve biyokimyasal değişiklikler. Fırat University J. Health Sciences 2001; Eylül.
- Krishnamachari K.A. Skeletal fluorosis in humans: A review of recent progress in the understanding of the disease. Progress in food and Nutr.Sci 1986; 10:279-314.
- Guan ZZ, Xiao KQ, Zeng XY, Long YG, Cheng YH, Jiang SF, Wang YN. Changed cellular membrane lipid composition and lipid peroxidation of kidney in rats with chronic fluorosis. Arch Toxicol 2000; 74 (10):602-8.
- Guan ZZ, Wang YN, Xiao KQ, Dai DY, Chen YH, Liu JL, Sindelar P, Dallner G. Influence of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain. Neurotoxicol Teratol 1998; 20 (5):537-42.
- Wang YN, Xiao KQ, Liu JL, Dallner G, Guan ZZ. Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver. Toxicology 2000; 5:146(2-3):161-9.
- Liu YQ. Promotive action of sodium fluoride on precancerous lesions of hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine (DEN) in rats-stereologic study of enzyme histochemistry. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 1993; 22(5): 299-301.
- Shashi A, Thapar SP. Histopathology of myocardial damage in experimental fluorosis in rabbits. Fluoride 2001; 34:43-50.
- Turner CH, Owan I, Brizendine EJ, Zhang W, Wilson ME, Dunipace AJ. High fluoride intakes cause osteomalacia and diminished bone strength in rats with renal deficiency. Bone 1996; 19(6): 595-601.
- Singh PP, Barjatiya MK, Dhing S, Bhatnagar R, Kothari S, Dhar V. Evidence suggesting that high intake of fluoride provokes nephrolithiasis in tribal populations. Urol Res 2001; 29(4): 238-44.
- Daston GP, Rehnberg BF, Carver B, Kavlock RJ. Toxicity of sodium fluoride to the postnatally developing rat kidney. Environ Res 1985; 37(2): 461-74.
- Kassabi M, Braun JP, Burgat-Sacaze V, Benard P, Rico AG. Comparison of sodium and stannous fluoride nephrotoxicity. Toxicol Lett 1981; 7(6):463-7.
- Kanwar KC, Singh M. Zinc depletion following experimental fluorosis in mice. Sci Total Environ 1981; 22(1):79-83.
- Kessabi M, Hamliri A, Braun JP. Experimental fluorosis in sheep: alleviating effects of aluminum. Vet Hum Toxicol 1986; 28(4):300-4.
- Usuda K, Kono K, Dote T, Nishiura K, Miyata K, Nishiura H, Shimara M, Sugimoto K. Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephrotoxicity. Arch Toxicol 1998; 72(2): 104-9.
- Parsons V, Choudhury AA, Was JAH, Vernon A. Renal excretion of fluoride in renal failure and after transplantation. Br Med J 1975; 1:128-30.
- Reggabi et al. Renal functions in residents of endemic fluorosis area in southern Algeria. Fluoride 1984; 17:35-41.
- Jolly SS, Sharma OP, Garg G, Sharma R. Kidney changes and kidney stones in endemic fluorosis. Fluoride 1980; 13:10-6.
- Kumari DS, Rao PR. Red cell membrane alterations in human chronic fluoride toxicity. Biochem. Int 1991; 23:639-48.
- Kumari DS, Rao PR. Erythrocyte glutathione metabolism in human chronic fluoride toxicity. Biochem Int 1991; 23(2):349-57.
- Usuda K, Kono K, Dote T, Nishiura K, Tagawa T. Usefulness of the assessment of urinary enzyme leakage in monitoring acute fluoride nephrotoxicity. Arch Toxicol 1999; 73(6): 346-51.
- Soni MG, Kachole MS, Pawar SS. Alternation in drug metabolising enzymes and lipid peroxidation in different rat tissues by fluoride. Toxicol Lett 1984; 21:167-72.
- Welsch M, Bloach JG, Stephan D, Bloch R, Imbs JL. Iatrogenic fluorosis 1990; Therapie 45(5): 419-22.
- Yank K, Chen J, Wang G, Liu S. Study on the antagonistic action of selenite on fluoride-induced lipid peroxidation and on the changes of trace elements in rat. Wet Sheng Yen Chiu 1998; 27(3): 201-4.
- Guan Z.Z., Yu Y.L., Zhuang Z.J. Studies on the DNA and RNA content of the heart, liver and kidney of rats with chronic fluorosis. Chin. J. Prev Med 1987; 21:90-1.
- Zhan C, Huo D. Ultrastructural findings in liver, kidney, thyroid gland and cardiac muscle of rabbits following sodium fluoride administration. Fluoride 1998; 21:32-8.
- Sindelar P, Guan ZZ, Dallner G, Ernster L. Plasmalogens inhibit lipid peroxidation in liposomal system. Free Radic. Biol. Med 1999; 26:318-24.
- Rice-Evans C.R. Formation of free radicals and mechanisms of action in normal biochemical processes and pathological states. Free Radical damage and its control 1994; 131-53.
- Machoy-Mokrzynska A, Put A, Ceglecka M, Mysliwiec Z. Influence of essential phospholipids (EPL) on selected biochemical parameters of lipid metabolism in rats chronically exposed to ammonium fluoride vapours. Fluoride 1994; 27:201-4.
- Sharma A, Chinoy N.J. Role of free radicals in fluoride-induced toxicity in liver and kidney of mice and its reversal. Fluoride 1998; 31:26.

**Geliş Tarihi:** 23.10.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Erdal KARAGÖZ  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji AD, İSPARTA