

Hayvanlarda Florozis, Teşhis, Tedavi ve Koruma

Bahat COMBA

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 13.10.2011

Kabul Tarihi: 03.12.2011

ÖZET

Flor, metabolizma için gerekli elementlerden biridir, genellikle doğada flor bileşikleri halinde bulunur. Florozis, doğal olarak flor yönünden zengin su kaynakları bulunan ve flor düzeyi yüksek topraklarda yetişen yem bitkilerinin tüketilmesi sonucu veya endüstriyel etkinliklerle çevrenin, su ve yemlerin kontamine olduğu alanlarda görülür. Florozis sonucunda organizmanın yumuşak ve sert dokularında patolojik değişiklikler oluşur. Florozis yalnızca bir sağlık problemi olmayıp aynı zamanda hayvanlarda kilo kaybı da oluşturan ekonomik bir sorundur. Bu nedenle florozisin oluşmasının engellenmesi ve tedavisi gerekmektedir. Bu derlemede florozisin teşhisi, tedavisi ve önlenmesi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Flor, Florozis, Teşhis, Tedavi, Koruma

Diagnosis, Treatment and Prophylaxis in Animals with Fluorosis

SUMMARY

Fluor, one of the essential elements, is required for the metabolism and generally found as flour compounds in nature. Fluorosis occurs when animals consume feed grown in high fluoride containing soils because of fluoride rich water sources. It is also sometimes observed in areas where water and feed are contaminated due to pollution from industrial processes. As a result of fluorosis, pathological changes occur in soft and hard tissues of organism. Fluorosis does not only cause health problems, it also creates economic problems due to productivity losses in animal husbandry. For this reason, fluorosis should be prevented to occur and treated. In this review, diagnosis, treatment and prevention of fluorosis are emphasized.

Key Words

Fluor, Fluorosis, Diagnosis, Treatment, Prophylaxis

GİRİŞ

Flor, kemik ve diş dokusunda önemli etkiye sahip olan ve dışarıdan alınması gerekli bir maddedir. Flor, vücuda gereğinden fazla alındığı durumlarda florozis olarak isimlendirilen flor zehirlenmesi oluşmaktadır.

Ülkemizde, Tendürek Dağı eteklerindeki Ağrı ili Doğubeyazıt ilçesi ve köylerinde, Van ili Çaldıran ve Muradiye ilçeleri ve köyleri ile Isparta ve yöresinde, Eskişehir-Kızılcaören' de endemik florozis görülmektedir (Oto, 2002; Oruç, 2007). Bu doğal faktörler yanında endüstriyel faaliyet gösteren demir-çelik, döküm, alüminyum, cam, seramik, tuğla-kiremit, petrokimya, teflon, böcek ilacı üreten fabrikalar ile petrol rafinerileri, termik santrallerin bulunduğu Muğla ili Yatağan ilçesi ve çevresinde, Konya ili Seydişehir ilçesinde ise endüstriyel florozis vakalarına rastlanılmaktadır (WHO, 1984; Fidancı ve ark., 1998).

Yüzey sularında flor seviyesi genellikle 1 mg/l'nin altındadır. Florürce zengin minerallerle temas eden bu bölgelerin derin yeraltı sularında veya daha sıcak kaynak sularında bu seviye 20-53 mg/l'ye kadar çıkabilmektedir (Atabey, 2005). Yüksek seviyede flor içeren suları ve yemleri tüketen hayvanlarda florozis vakaları görülmektedir. Bu derlemede florozis görülen hayvanlarda teşhis, tedavi ve önleme yöntemleri özetlenmiştir.

FLOROZİS (FLOR ZEHİRLENMELERİ)

Florozis, evcil hayvanlarda ve insanlarda florun uzun süre,

yüksek miktarda alınması sonucu ortaya çıkan, dişlerde lekelenme, aşınma ve daha ileri safhalarda kemiklerde ve eklemlerde çeşitli bozukluklar ile karakterize bir problemdir. Dişlerin aşınarak kullanılamaz hale gelmelerinden dolayı iştahsızlık, verim kaybı, hatta ölümler meydana gelebilir (Kırvar, 1991). İçme suyundaki 1-3 mg/l flor dişlerde solma, beneklenme ve çürüme, 3-4 mg/l flor kemik ve eklemlerde sertlik ve kırılabilirlik, 4-6 mg/l ve üzeri flor ise diz ve kalçalarda deformasyonlar, felç ve topallık meydana getirmektedir (Maheshwari, 2006).

Sulardaki flor içeriği; toprağın jeokimyasal yapısına, iklime, toprak formuna, yağış miktarına, buharlaşmaya, toprağın floru emme ve süzme kapasitesine bağlıdır (Wang ve ark., 2002). Alınan florun miktarı, alının süresi, çözünürlüğü, flora birlikte alınan benzer etkili veya florun etkisini azaltan diğer maddeler, hayvanın türü, yaşı, beslenme düzeyi, genel sağlık durumu, stres ve bireysel farklılıklar flor zehirlenmesini etkileyen faktörler arasında bulunmaktadır (Choubisa, 1999). Florozis, akut ve kronik olmak üzere iki şekilde görülmektedir.

Akut Florozis

Flor tuzları içeren bazı insektisitler, pestisitler, antihelmintikler, sodyum florid tabletleri ve rodentisitlerin fazlaca alınması (Heifetz ve Horowitz, 1984) ya da florlu gazların solunması sonucu meydana gelen akut florozis nadiren görülen bir durumdur. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, dispne, salivasyon artışı, gözyaşı, sık ürinsasyon ve vücut ısısında düşme ile karakterizedir (Şanlı

ve Kaya, 1995).

Kan plazmasında kalsiyumun, inaktif kalsiyum florid şeklinde tutulmasından dolayı sinir sisteminde hassasiyet görülmektedir (Dökmeci, 1985). Sistemik semptomlar değişken ve şiddetli olup 30 dakika içinde başlamakta ve 24 saat devam edebilmektedir. Akut florozis vakalarında florun enzim inhibitörü olarak görev yaptığı hücrede aerobik glikoliz ve sellüler respirasyon bozulmakta, asidoz şekillenebilmekte, şok, koma ve kardiyak aritmi görülmektedir. Ölüm, genellikle solunum sistemindeki felç ya da kalp yetmezliği sonucu meydana gelmektedir (Uslu, 1984; Heifetz ve Horowitz, 1984).

Akut flor zehirlenmesi ruminantlarda ani iştah azalması, kilo kaybı, rumen atonisi, halsizlik, tremor, hiperestezi, kollaps, solunum yetmezliği ve ölümle karakterizedir (Aytuğ ve ark., 1990). Flor bileşiklerinin yüksek miktarda alınması midenin asit ortamında hidroflorik asit şekillenmesine yol açabilir ve böylece mide bağırsak kanalı tahriş olabilir. Ayrıca kanda pıhtılaşma bozukluğu ortaya çıkmakta ve kısa sürede ölüm şekillenebilmektedir. (Blood ve ark., 1983).

500 mg F/kg vücut ağırlığı verilen koyunlarda 1 saat içinde ölüm gerçekleşmektedir. Etkilenen koyunlarda depresyon ve sinirsel semptomlara rastlanılmaktadır. Dispne, salivasyon, sulu lakrimasyon ve kanlı feçes semptomlar arasında sayılabilir (Ersoy ve Bayşu, 1986).

Akut zehirlenmeler yönünden özellikle sodyum floroasetat ve sodyum florür tehlikeli bileşikler olarak kabul edilmektedir. Antihelmintik amaçlarla % 4-5 oranlarında yemlere karıştırılarak verilen sodyum florür şiddetli toksik etki oluşturmaktadır. Akut zehirlenmelere yol açacak ölçülerde alınan sodyum floroasetat ve sodyum florür protoplazma ve enzimlerin aktifliğini sürekli olarak durdurabilmektedir. Flor, moleküler düzeydeki etkisiyle lipaz, fosfataz ve kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek oluşturduğu metabolik bozukluklar nedeniyle de ölüme yol açabilmektedir (Şanlı ve Kaya, 1995).

Kronik Florozis

Normal koşullarda evcil hayvanlar herhangi bir olumsuz etki yapmayacak ölçülerde sürekli olarak yem ve sularla birlikte florlu bileşikleri alırlar. Uzun bir süreçte günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa, florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1995). İskeletin yaygın osteosklerozu ve benekli mine ile belirginleşen kronik flor zehirlenmesine neden olan flor kaynakları: endüstriyel tesis alanlarına yakın kontamine olmuş araziler, yüksek düzeyde flor içeren içme suları, katkı maddeleri ve mineral karışımları ile flor açısından zengin topraklarda yetişen bitkilerdir (Choubisa, 1999).

Fosfor kaynağı olarak kullanılan yumuşak fosfatların tüketilmesiyle de flor zehirlenmesi oluşmaktadır. Flordan arındırılmayan fosfat kayaları florozis için kaynak teşkil etmektedir. Niflumik asit gibi yüksek flor içeren nonsteroidal antiinflamatuvar analjeziklerin uzun süre kullanılması, kronik flor zehirlenmesine neden olabilmektedir (Ammerman ve ark., 1964).

Kronik florozis idrar, kemik ve dişlerdeki flor miktarında artışla karakterizedir. Hayvanlarda ilk belirtiler arasında diş minesindeki lekeli, tebeşirimsi lezyonlar ve aşınma, dış doğru kemik büyümesi (ekzostoz) ve diğer kemik değişiklikleri, iştahın azalması ile sonuçlanan sistemik etkiler yer almaktadır (Sel, 1991).

Hayvan Türlerinin Florozise Karşı Dirençliliği

Florozis olgularının gelişme süreci ve sıklığı bakımından bütün hayvan türleri içerisinde keçilerin bu halojene en duyarlı hayvan türü olduğu bildirilmektedir. Genellikle flora karşı duyarlılık derecesi bakımından hayvan türleri arasında keçi, dana, süt ineği, koyun, domuz, at, eşek ve kümes hayvanları şeklinde azalan bir sıralama yapılmaktadır. 100 ppm flor içeren yiyecekler sığır, koyun ve domuzlarda kronik flor zehirlenmesine yol açarken, aynı maddenin 350 ppm'lik yoğunlukları piliçlerde ve 530 ppm'lik yoğunlukları da yumurta tavuklarında aynı etkiyi göstermektedir (Şanlı ve Kaya, 1995).

Atlarda florozis sığır, koyun ya da domuzlardaki kadar sıklıkla görülmemekte ve atlar floru çoğu çiftlik hayvanından daha fazla tolere edebilmektedir (Shupe ve Olson, 1971).

Floroziste Teşhis

Akut flor zehirlenmelerinin teşhisinde anamnez bilgileri büyük değer taşımaktadır. Ayrıca, hasta hayvanlardan alınan dışkı, idrar ve kan örnekleri flor yönünden analiz edilmelidir.

Florozis, iskelet-kas sisteminin klinik belirtileriyle seyretmektedir. Bu belirtiler, dişlerin renksizleşmesi ve yumuşaması, çiğneme güçlüğü, kemik ekzostozları, topallık ve güç yürüme ile karakterizedir. Dişlerde görülen yumuşama, ameloblastlarda mine formasyonunun zarar görmesi sonucu ortaya çıkan bir tür mine hipoplazisidir (Araş ve ark., 2005). Aynı zamanda bu semptomlara ek olarak anemi, zayıflama, kuvvetten düşme, verim kaybı ve ölüm de görülebilmektedir. (Sansar, 1972; Choubisa, 1999; Patra ve ark., 2000).

Florozisin teşhisinde, semptomlar ve lezyonlar yanında idrardaki flor miktarı tayini en kullanışlı laboratuvar yöntemlerinden biridir. Hayvanlarda, alınan flor ile idrarla atılan flor miktarları arasında pozitif bir ilişki vardır (Xiang ve ark., 2005) ve normal olarak idrarla atılan flor miktarı 5 ppm'den azdır (Fidancı ve ark., 1998). Kronik flor zehirlenmelerinde bu miktar 30 ppm'e kadar çıkabilmektedir (Shupe, 1980). Sağlıklı koyunlardaki idrar flor düzeyi 1.49 ppm (Ergun ve ark., 1987) ve 1.65 ppm (Doğan, 2002; Yaşar, 2003) dolaylarında iken kronik florozisli koyunlardaki idrar flor düzeyi 8.11 ppm (Ergun ve ark., 1987) ve 23.84 ppm (Yaşar, 2003) civarındadır. Florozisli sığırların idrarlarındaki flor seviyesi ise 12.7 ppm'dir (Jones, 1972).

Kandaki flor miktarı da florozisin teşhisinde kullanılan önemli bir laboratuvar bulgusudur. Sağlıklı sığırların, koyunların ve keçilerin kanındaki flor seviyesi 0.2 mg/l'nin altında iken florozis vakalarında bu değer sığırlarda 0.6 mg/l'ye (Blood ve ark., 1983), koyunlarda 0.75 ppm'e (Oto, 2002) ve 0.38 ppm'e (Comba, 2010), keçilerde ise 0.28 ppm'e (Arslan, 2008) kadar çıkabilmektedir.

Florozisin teşhisinde enzim, oksidan ve antioksidan maddeler, vitamin, hormon analizleri ve EKG bulguları da yardımcı olmaktadır. Kronik florozis serbest oksidan radikal oluşumu, antioksidan enzimlerde değişiklik ve lipid peroksidasyonu ile oksidatif stres oluşturabilir, bu durum doku ve organ hasarına sebep olabilmektedir (Doğan 2002, Shanthakumari ve ark., 2004, Zhan ve ark., 2005, David, 2009). Florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum GOT, GPT (Sel, 1991), glutatyon, LSA (Doğan, 2002) aktiviteleri ve serum kalsitonin, parathormon seviyeleri artmakta (Comba, 2010) iken LDH (Sel, 1991) sialik asit, GSH-Px, SOD, MDA (Doğan, 2002) aktiviteleri ile vitamin A, C, E (Yaşar, 2003) ve vitamin D₃, fosfor (Comba, 2010)

düzeyleri azalmaktadır. Sığırlarda T3, T4, proteine bağlı iyot (Cinar ve Selcuk, 2005), koyunlarda proteine bağlı iyot (Bildik ve Camas, 1996), keçilerde total T4 (Arslan, 2008) hormonları florun etkisi ile azalmakta ve hipotroidizm şekillenmektedir. Kronik florozisli koyunların (Donmez ve Cinar, 2003) ve köpeklerin (Kilicalp ve ark., 2004), EKG bulgularında ise sinüs bradikardisi ve P-Q intervalinde gecikme neticesinde kalp atım sayısında bir azalma görülmektedir.

Hematolojik parametrelerdeki değişimlerde florozis teşhisinde önem arz etmektedir. Flor kemiklerde kolayca biriktiğinden, kemik iliği boşluğundaki hematopoetik hücrelerin oluşumunu etkilemektedir (Mythili ve Someswari, 2010). Bu yüzden RBC, Hb ve Hct değerleri farelerde (Karadeniz ve Altintas, 2008; Jaganmohan ve ark., 2010), tavşanlarda (Çetin ve ark., 2004); MCV, MCH, MCHC değerleri ise keçilerde (Kant ve ark., 2009) ve insanlarda (Jaganmohan ve ark., 2010) florun etkisi ile azalmaktadır. Bununla birlikte NaF, WBC'lerin granül formülasyonunu, oksijen tüketimini ve süperoksit üretimini arttırdığından (Eren ve ark., 2005), WBC değerinde azalmaya neden olmaktadır (Guo ve ark., 2003; Çetin ve ark., 2004; Kant ve ark., 2009).

Vertebra ve kaburga biyopsisi de florozis teşhisi için önem taşımaktadır fakat pratik olmamaktadır (Clay ve Suttie, 1987), bu nedenle idrar ve kandaki flor düzeylerinin belirlenmesi teşhis için daha uygundur.

Floroziste Tedavi

Akut flor zehirlenmelerinde damar içi kalsiyum infuzyonları ile iyi sonuçlar elde edilebilmektedir (Aytuğ ve ark., 1990). Floridin toksik etkilerine karşı hayvanların ihtiyaç duydukları normal kalsiyum miktarından daha fazlasının verilmesi florun etkisini azaltmakta ve dışları korumaktadır (Ekambaram ve Paul, 2001).

Tedavi için NaCl-glikoz solüsyonlarının intravenöz uygulamaları, tetaniye karşı ise yine intravenöz kalsiyum glukonat enjeksiyonları yararlı olmakta, floru çöktürmek için % 0.15'lik Ca(OH)₂ solüsyonuyla mide lavajı yapılması gerekmektedir (Goodman ve Gillman, 1980).

Kronik olgularda, parenteral yollarla sık sık kalsiyum verilmesi ve yemlere her gün hayvan başına 30 g alüminyum sülfat eklenmesi florun birikmesini % 22 oranında azaltmaktadır (Allcroft ve Burns, 1969; Aytuğ ve ark., 1991).

Floroziste Koruma

Koruma ve kontrol amacıyla özellikle endüstri kuruluşlarının çevreye yayılan toz ve gaz halindeki baca artıklarının yayılmasını engelleyecek önlemler geliştirilmelidir. Bu tür artıkların en fazla görüldüğü dönemlerde hayvanlar kirlenme olasılığı bulunan alanlardan uzak tutulmalıdır. Flor içeriği 1 ppm'den fazla olan sular hayvanlara içirilmemeli, eğer içirilmesi zorunluluğu varsa bu durumdaki sular daha temiz sularla flor içeriği yarı yarıya seyreltilerek verilmeli ya da pH'ı 6.25-7.5 arasında alüminyum sülfat, kalsiyum hidroksit veya magnezyum ile muamele edilerek flor içeriği sakıncasız hale getirilmelidir (Şanlı ve Kaya, 1995). Hayvanlara verilecek alüminyum sülfat miktarının alınan flor miktarından en az 10 kat daha fazla olması gerekmektedir. Günlük yemlerle birlikte verilen alüminyum sülfat ve klorür, deneysel florozisde ratların kemiklerindeki flor miktarını % 45 oranında azaltabilmektedir (Kaya ve ark., 1995). Florozis saptanan bölgelerde, yersularının flor yönünden rutin analizlerinin

yapılması ve sağlığa elverişli olanların kullanılması gerekmektedir (Bardsen ve ark., 1999).

Alınan florid mide ve bağırsak mukozasından emilir. Midedeki düşük pH hidrojen floridin nüfuz etme yeteneğini arttırdığından emilim çok hızlı olmaktadır. Bağırsaklarda ise alkali ortam olduğundan floridin emilim hızı düşmektedir (Cerklewski, 1997). Diyete CaCO₃, Mg veya Al tuzlarının eklenmesi, mide bağırsak kanalında floru bağlayarak florozis oluşmasını engelleyebilmektedir (Heifetz ve Horowitz, 1984; Şanlı ve Kaya, 1995). Alüminyum florun mide bağırsak kanalında emilimini, zayıfça absorbe edilen Al-F kompleksleri oluşturarak azaltmaktadır (Brudevold ve ark., 1973).

Sulara kimyasal madde ilavesiyle flor çöktürülebilir. Kimyasal madde ilavesinde suya, kil, bentonit, diatom toprağı, kireç, kalsiyum, fosfat, magnezyum ile alüminyum tuzları tek başına veya yardımcı çöktürücülerle eklenir. Bu eklemelerden sonra çöktürme veya filtrasyon ile bunlar sudan ayrılır (Arceivala, 1977). İçme sularına 500-1000 ppm arasında kireç eklenmesi flor miktarını önemli derecede azaltabilmektedir (Blood ve ark., 1983).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Flor gibi dışarıdan alınması gereken eser elementler uygun dozlarda alındığında metabolizma için yararlı olmakta iken, yüksek dozlarda alındığında istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Her ne kadar bu derlemede florozis tedavisinden söz edilmiş olsa da uzun süre yüksek miktarda flora maruz kalan hayvanlarda ve insanlarda geri dönüşü olmayan patolojik bozukluklar oluşmaktadır. Bu nedenle florozis patolojik etkilerinin oluşmasını önlemek için flor rezervlerinin yoğun olduğu bölgelerde yaşayan canlıların içme sularına ve diyetlerine alüminyum sülfat, kalsiyum hidroksit, magnezyum gibi çöktürücü maddeler ile A, C, E, D vitaminleri eklenmelidir. Bununla birlikte flor rezervlerinin yoğun olduğu bölgelere temiz su kaynaklarının sağlanması daha etkili bir yöntem olacaktır.

Flor kontaminasyonu önlenemeyen ve süreklilik gösteren bölgelerde kümes hayvanları gibi ekonomik verimliliği yüksek ve yaşam süresi kısa olan hayvanların yetiştirilmesine ağırlık verilmelidir. Böylelikle florozisten dolayı hayvanlarda oluşacak kilo kayıpları en az seviyeye indirilecek ve bu yolla ülke ekonomisine katkıda bulunulacaktır.

KAYNAKLAR

- Allcroft R, Burns KN (1969).** Alleviation of industrial fluorosis in a herd, *Fluoride*, 2(1), 55-59.
- Ammerman CB, Arrington LR, Shirley RL, Davis GK (1964).** Comparative effects of fluorine from soft phosyoshate, calcium fluoride and sodium fluoride on steers, *J Anim Sci*, 23, 409-413.
- Aras S, Tunç ES, Saroğlu I, Küçükmesmen Ç (2005).** Florozis tanısında hasta hikayesinin önemi (Vaka Nedeniyle) *AÜ Dis Hek Fak Derg*, 32(1), 71-78
- Arceivala S (1977).** Defluoridation methods for small communities, In "Seminar on Problems of high fluoride waters", 10 September, Erzurum, 1977.
- Arslan S (2008).** Florozisli keçilerde tiroit hormonlarıyla flor düzeyleri arasındaki ilişki, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van.
- Atabey E (2005).** Tıbbi Jeoloji, Jeoloji Mühendisleri Odası Yayınları, s 216, Ankara.
- Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S, Gökçen H, Tuncer SD, Yılmaz K (1991).** Sığır Hastalıkları, Tüm Vet Hayv Hiz San Tic Ltd Sti., Yayın No 3, 457-460.
- Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Gökçen H, Türker H (1990).** Koyun Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği, Tüm Vet Hayv Hiz San Tic Ltd Şti, Yayın No 2, 311-313.

- Bardsen A, Klock KS, Bjorvatn K (1999)**. Dental fluorosis among persons exposed to high- and low- fluoride drinking water in Western Norway, *Community Dent Oral Epidemiol*, 27, 259-267.
- Bildik A, Camas H (1996)**. The research of the some specific liver enzyme activities and PBI values in the blood serums of sheep with fluorosis, *Kafkas Univ Fen Bil Derg*, 1:16-23.
- Blood DC, Radostits OM, Henderson JA (1983)**. Fluorine Poisoning, Veterinary Medicine, Sixth Edition, London.
- Brudevold F, Bakhos Y, Gron P (1973)**. Fluoride in human saliva after ingestion of aluminium chloride and sodium fluoride or sodium monofluorophosphate, *Archs Oral Biol*, 18, 699-706.
- Cerklewski FL (1997)**. Fluoride bioavailability-nutritional and clinical aspects, *Nutrition Res*, 17(5), 907-929.
- Choubisa SL (1999)**. Some observations on endemic fluorosis in domestic animals in Southern Rajasthan (India), *Veterinary Research Communications*, 23, 457-465.
- Cinar A, Selcuk M (2005)**. Effects of chronic fluorosis on thyroxine, triiodothyronine, and protein-bound iodine in cows, *Fluoride*, 38(1), 65-68.
- Clay AB, Suttie JW (1987)**. Effect of dietary fluoride on dairy cattle; Growth of young heifers, *J Dairy Sci*, 70, 1241-1251.
- Comba B (2010)**. Kronik florozisin koyunlarda bazı mineral maddeler ve hormonlar üzerine etkilerinin araştırılması, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2010.
- Çetin N, Bilgili A, Eraslan G, Koyu A (2004)**. Tavşanlarda flor uygulamasının bazı kan parametreleri üzerine etkisi, *Erciyes Üniv Sağ Bil Derg*, 13(2) 46-50.
- David LO (2009)**. Fluoride and environmental health: a review, *Rev Environ Sci Biotechnol*, 8, 59-79.
- Doğan İ (2002)**. Florozisli koyunlarda antioksidan maddelerin incelenmesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van.
- Donmez N, Cinar A (2003)**. Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in sheep, *Biol Trace Element Res*, 92(2), 115-122.
- Dökmeçi İ (1985)**. Farmakoloji Kitabı, Edirne Üniv, Farmakoloji Anabilim Dalı, Arkadaş Tıp Yayınları, Beta Basım Yayın AŞ.
- Ekambaram P, Paul V (2001)**. Calcium preventing locomotor behavioral and dental toxicities of fluoride by decreasing serum fluoride level in rats, *Environ Toxicol and Pharmacol*, 9(4), 141-146.
- Eren E, Ozturk M, Mumcu EF, Canatan D (2005)**. Fluorosis and its hematological effects. *Toxicol and Health*, 21, 255-258.
- Ergun H, Rüssel HA, Baysu N, Dundar Y (1987)**. Studies on the fluoride contents in water and soil urine, bone, and teeth of sheep on, *Dtsch Tierärzt Wschr*, 94, 416-420.
- Ersoy E, Baysu N (1986)**. Biyokimya, Ankara Üniversitesi Vet Fak Yayınları, Ankara.
- Fidancı UR, Salmanoğlu B, Maraşlı Ş, Maraşlı N (1998)**. İç Anadolu Bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığına etkileri, *Tr J Vet Anim Sci*, 22, 537-544.
- Guo XY, Sun GF, Sun YC (2003)**. Oxidative stress from fluoride-induced hepatotoxicity in rats. *Fluoride*, 36, 25-29.
- Goodman LS, Gilman A (1980)**. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6 th Edit, Mac Millan Publishing, Co Inc., 1546.
- Heifetz SB, Horowitz HS (1984)**. The amounts of fluoride in current fluoride therapies safety considerations for children, *J Dent Child*, 51 (4), 257-269.
- Jaganmohan P, Narayana Rao SVL, Sambasiva Rao KRS (2010)**. Biochemical and haematological investigations on fluorosis threaten patients at nellore district, Andhra Pradesh, India, *World J Med Sci*, 5 (3):54-58.
- Jones WG (1972)**. Fluorosis in dairy herd, *Vet Res*, 90, 503-507.
- Kant V, Verma PK, Pankaj NK, Kumar J, Kusum, Raina R, Srivastava AK (2009)**. Haematological profile of subacute oral toxicity of fluoride and ameliorative efficacy of aluminium sulphate in goats, *Toxicol Int*, 16, 31-35.
- Karadeniz A, Altintas L (2008)**. Effects of *Panax Ginseng* on fluoride-induced haematological pattern changes in mice, *Fluoride* 41(1), 67-71
- Kaya S, Sanlı Y, Pirinççi, Yavuz H, Baydan E, Demet Ö, Bilgili A (1995)**. Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi Ankara, bölüm 2, 80-85.
- Kırvar E (1991)**: Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, üre ve ürik asit düzeyleri ile ilgili araştırma, Ankara Üniv, Sağlık Bilimleri Ens, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi.
- Kılcalp D, Cinar A, Belge F (2004)**. Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in dogs, *Fluoride*, 37(2), 96-101.
- Maheshwari RC (2006)**. Fluoride in drinking water and its removal meenakshi, *J Haz Mat B*, 137, 456-463.
- Mythili K ve Someswari DK (2010)**. Haematological indices in osteofluorosis in a tinny village, *Bioscan* 5(2), 255-258.
- Oruç N (2007)**. Occurrence and problems of high fluoride waters in Turkey: an overview, *Environ Geochem Health*, 30, 315-323.
- Oto G (2002)**. Muradiye ve Çaldıran yöresinden alınan su ve koyunların kan örneklerindeki flor düzeyine mevsimsel değişimlerin etkisi, YYÜ Sağlık Bil Enst, Yüksek Lisans Tezi, Van.
- Patra RC, Dwivedi SK, Bhardwaj B, Swarup D (2000)**. Industrial fluorosis in cattle and buffalo around Udaipur, India, *Science Total Environ*, 253, 145-150.
- Sansar E (1972)**. Isparta bölgesindeki okul çocuklarında DMF indeksinin tayini, *Diş Hek Derg*, 3, 195-198.
- Sel T (1991)**. Doğu Anadolu Bölgesinde normal ve florozis belirtisi gösteren koyunlarda serum spesifik karaciğer enzimleri ve alkalin fosfataz düzeylerinin araştırılması, Ankara Üniv Sağlık Bil Enst, Doktora Tezi, Ankara.
- Shanthakumari D, Srinivasalu S, Subramanian S (2004)**. Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats, *Toxicology*, 204, 219-228.
- Shupe JL, Olson AE (1971)**. Clinical aspects of fluorosis in horses, *J Am Vet Med Assoc*, 158(2), 167-174.
- Shupe JL (1980)**. Clinicopathologic features of fluoride toxicosis in cattle, *J Anim Sci*, 51(3), 746-758.
- Şanlı Y, Kaya S (1995)**. Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi, 80-85.
- Uslu B (1984)**. Floroziste iskelet gelişmesi, *T Kl Tıp Bil Araşt Derg.*, 2, 37-40.
- Yaşar S (2003)**. Florozisli koyunlarda vitamin ve mineral düzeylerin incelenmesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van.
- Zhan X, Xu Z, Li J, Wang, M (2005)**. Effects of fluorosis on lipid peroxidation and antioxidant systems in young pigs, *Fluoride*, 38, 157-161.
- Wang W, Ribang L, Jian T, Luo K, Yang L, Li H, Li Y (2002)**. Adsorption and leaching of fluoride in soils of China, *Fluoride* 35(2), 122-129
- World Health Organization (1984)**. Fluorine and Fluorides, IPCS International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 36, Geneva,
- Xiang QY, Chen LS, Chen XD, Wang CS, Liang YX, Liao QL, Fan DF, Hong P, Zhang MF (2005)**. Serum fluoride and skeletal fluorosis in two villages in Jiangsu Province, China. *Fluoride* 38(3), 178-184.