



دراسة نسجية وفسلجية لتأثير فلوريد الصوديوم في الأعضاء التناسلية الذكرية والغدة الدرقية لذكور الجرذان البيض

إطروحة تقدمت بها
نجاه مطر عربي السلامي

إلى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل
وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه – فلسفة
في علوم الحياة / علم الحيوان

بإشراف

أ.د. كريم حميد رشيد أ.م.د. عبدالهادي صلال محمد

شوال - 1428

تشرين الأول - 2007



**HISTOLOGICAL & PHYSIOLOGICAL STUDY ON THE
EFFECT OF SODIUM FLUORIDE ON MALE
REPRODUCTIVE ORGANS AND THYROID GLAND OF
ALBINO RATS**

**ATHESIS
SUBMITTED BY
NAJAT MUTAR ARAIBI AL-SALAMI**

**TO THE COUNCIL OF COLLEGE OF SCIENCE
UNIVERSITY OF BABYLON
IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN BIOLOGY / ZOOLOGY**

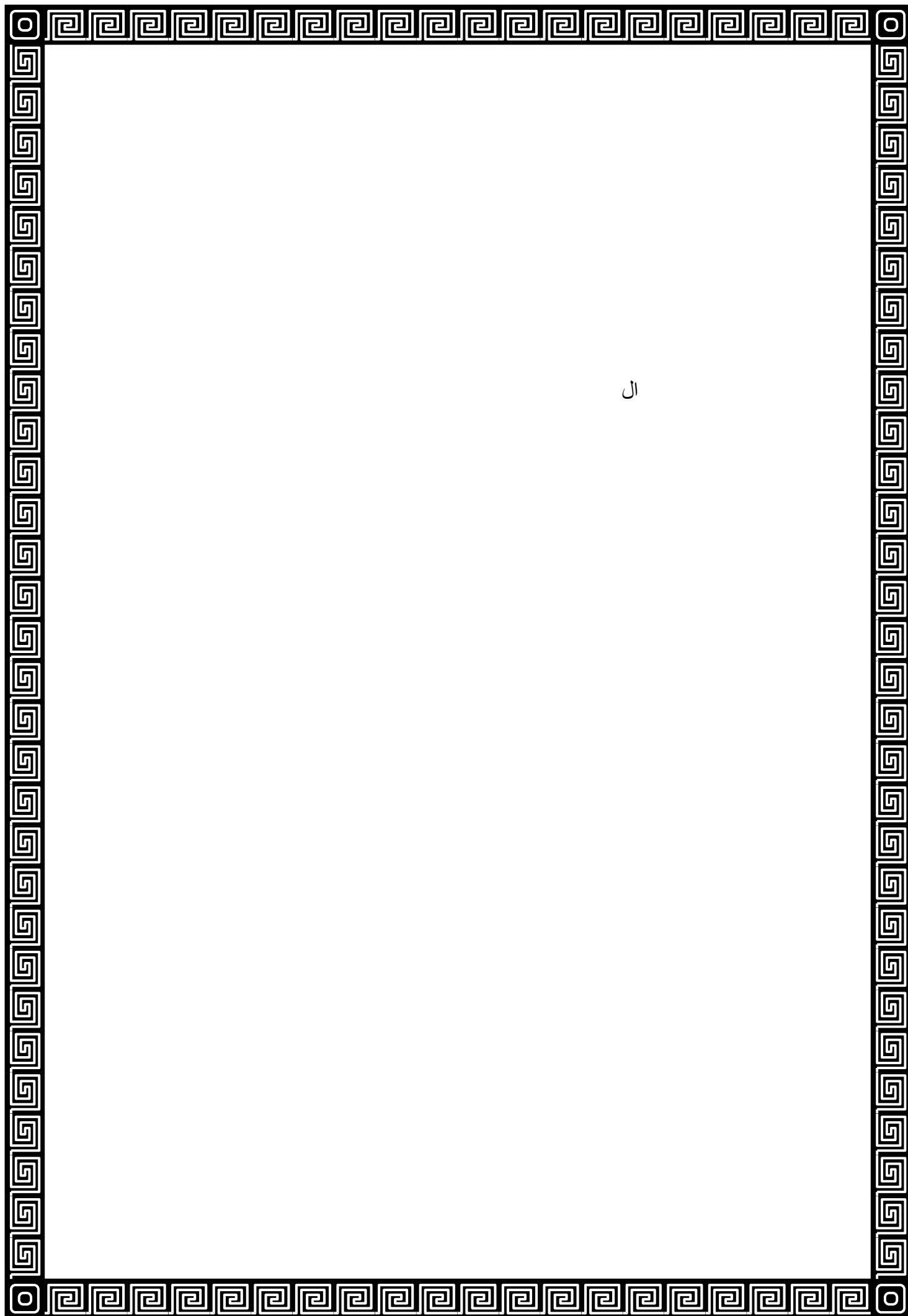
Supervised by

**Prof. Dr.
Kareem H. Rasheed**

**Assist.Prof.Dr.
Abdul-Hadi S. Mohamed**

October-2007

Shawal-1428



ال

بسم الله الرحمن الرحيم

((مَنْ عَمِلَ صَالِحاً مَنْ ذَكَرَ أَوْ أَنْشَى وَهُوَ مُؤْمِنٌ
فَلَنَحْيِيَنَّهُ حَيَوةً طَيِّبَةً وَلَنَجْزِيَنَّهُمْ أَجْرَهُمْ بِأَحْسَنِ مَا
كَانُوا يَعْمَلُونَ)) .

صدق الله العلي العظيم
(سورة النحل – الآية 97)

﴿الاهداء﴾

الى من هي كانت لله أتقى وكانت أفضل الخلق عفة ونزاهة....

الى كريمة الرسول (ص) والتي جعل منها سلالة الباقية وسره

المحفوظ....

سيدتي فاطمة الزهراء (ع)

اهدي جهدي المتواضع هذا

الباحثة

شكر وتقدير

((ولئن شكرتم لأزيدنكم))

الحمد لله رب العالمين , وصلى الله على سيد المرسلين وحبيب اله العالمين أبي القاسم محمد (صلى الله عليه واله وسلم) , والصلاة التامة على أهل بيت العصمة ومعدن الرسالة ومهبط الوحي .

يطيب لي وأنا على مشارف إنهاء دراستي أن أتقدم بالشكر والتقدير إلى أستاذي الفاضلين الدكتور كريم حميد رشيد والدكتور عبد الهادي صلال محمد لإشرافهما ودعمهما المستمرين واقتراحاتهما العلمية القيمة ولما بذلا من جهد في متابعة هذه الرسالة وإتمامها .

كما أتقدم بشكري وتقديري إلى قسم علوم الحياة وعمادة كلية العلوم – جامعة بابل لدعمهم المستمر في إكمال دراستي وشكري أيضاً إلى رئاسة جامعة الكوفة لأعطائها الاجازة الدراسية لإكمال الدراسة والعمادة كلية الطب – جامعة الكوفة ورئاسة فرع التشريح والأنسجة وعمادة كلية التربية للبنات في الجامعة نفسها المذكورة في أعلاه ورئاسة قسم علوم الحياة لتفضلهم جميعاً بالمساعدة وتسهيل المهام .

كما أتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى الدكتور يحيى كاظم السلطاني – كلية الطب – جامعة الكوفة والدكتور أحمد حميد الأعزام – كلية الطب – جامعة الكوفة على تقديمهما المساعدة لإنجاز هذا البحث .

وأكد شكري إلى زميلتي الدكتورة ظافرة جعفر عبد علي لما بذلته من جهود في إنجاز البحث ومساعدتي على تحليل النتائج إحصائياً .

كما أتوجه بشكري الجزيل إلى زميلتي الدكتورة زينب شنيور – كلية التربية للبنات والأنسة بسعاد عبدزید كلية العلوم – جامعة الكوفة لمساندتها لي طوال مدة الدراسة والبحث .

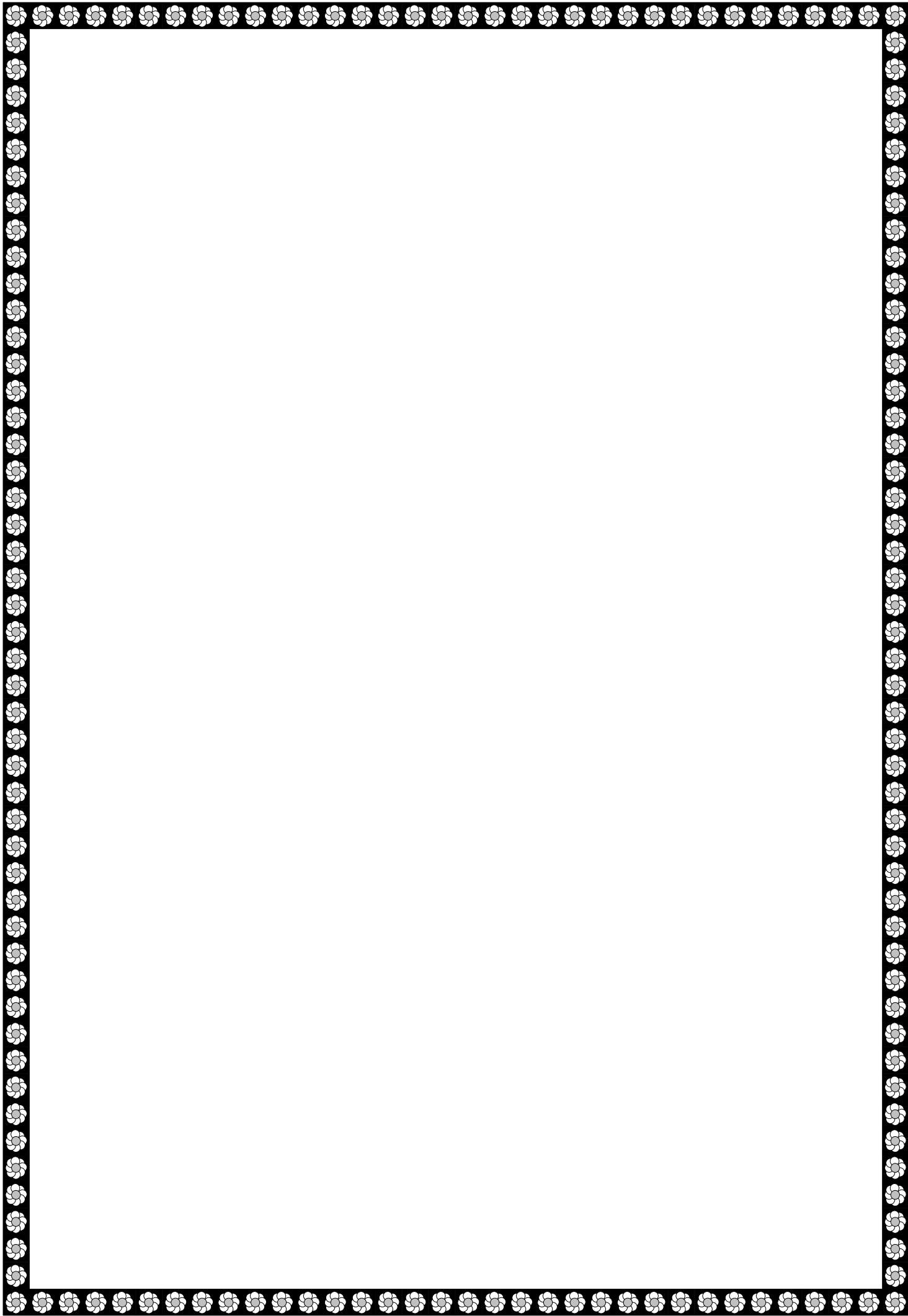
كما اشكر جميع زملائي طلبة الدكتوراه د. جاسم حميد طاهر – المعهد الفني – كوفة و د. يعرب سعد عبد الجليل و د. صاحب يحيى و د. حسين جاسم .

واشكر أيضاً زميلتي الأنسة ندى عبدالامير الخاقاني لجهودها المتميزة في طباعة الرسالة وإنجازها بالشكل المطلوب .

وأخيراً أتقدم بأسمى معاني الشكر والامتنان لجميع أفراد عائلتي زوجي وأخوتي وأخواتي.

والله ولي التوفيق

الباحثة نجاة



الخلاصة

تم اجراء الدراسة الحالية في البيت الحيواني لكلية التربية للبنات – جامعة الكوفة من تشرين الثاني 2004 لغاية تشرين الاول 2006 . تضمنت الدراسة تقويماً للتأثيرات التي تحدثها ثلاثة تراكيز مختلفة من فلوريد الصوديوم اضيفت مع ماء الشرب, وثلاث جرعات اخرى حقنت في اجسام ذكور الجرذان السليمة , في انسجة الجهاز التكاثري الذكري والغدة الدرقية وبعض معايير الدم الوظيفية ومستوى هرموني الشحمون الخصوي والتايروكسين في الجرذان . وقد تم تقدير الجرعة نصف المميتة لفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد وكانت 133.3 ملغم/كغم . واطهرت نتائج الدراسة ما يأتي :-

- 1- عدم وجود فروق معنوية في النسب المئوية للتغير في اوزان الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب . وكان الانخفاض معنوياً ($P<0.05$) في اوزان الحيوانات المحقونة بالجرعتين (12 و 24 ملغم/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة .
- 2- زيادة في اوزان الاعضاء التكاثرية للحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبالتركيز 125 جزءاً بالمليون وكانت الزيادة معنوية ($P<0.01$) في اوزان الغدة القلبية والبصلية الاحليلية مقارنة بمجموعة السيطرة وحصل انخفاض معنوي ($P<0.01$) في اوزان كل من البربخ وغدة الموثة والغدة التلازنية والبصلية الاحليلية في الحيوانات المحقونة بالجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم وفي اوزان الحويصلة المنوية في الجرعة (6 و 12 و 24) ملغم/كغم مقارنة بمجموعة السيطرة .
- 3- أدت المعاملة بفلوريد الصوديوم الى حدوث انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني وفي التراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب وفي الجرعة (12 و 24 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة وكان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) في معدل قطر رأس البربخ وبالتراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون لمجموعة ماء الشرب وبالجرعة (12 و 24 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة . كما حصل انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة لرأس البربخ وغدة الموثة وبالتراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون وارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة للحويصلات المنوية وبالتراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب . اما لمجموعة الحقن فقد أظهرت انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة

لنبيبات رأس البربخ والحوصلات المنوية عند الجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) . اما معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لغدة الموثة فقد أظهرت انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) عند الجرعة (12 و 24 ملغم/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة .

4- سجلت الدراسة زيادة معنوية ($P<0.01$) في النسب المئوية لكل من سليفات النطف وخلايا النطف الأولية عند التركيز (500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب بينما كانت الزيادة المعنوية لسليفات النطف عند الجرعة (24 ملغم/كغم) والخلايا النطفية الأولية بالجرعتين (6 و 12 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة . كما حصل انخفاض معنوي ($P<0.01$) في النسب المئوية لأرومات النطف عند التراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) عند الجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة .

5- احدثت المعاملة بفلوريد الصوديوم انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصى عند الجرعة (24 ملغم/كغم) بطريقة الحقن فقط بينما كان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) في معدلات تركيز النطف لكل ملغم من وزن البربخ لمجاميع الحيوانات المعاملة بطريقتي (ماء الشرب والحقن) ولكل من التركيز الثاني والثالث مقارنة بمجموعة السيطرة .

6- سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) بمستوى هرمون الشحمون الخصوي عند التركيز (500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب وعند الجرعتين (12 و 24 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة . وكان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) في مستوى هرمون الثايروكسين في المجاميع المعاملة بطريقة الحقن فقط وللجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة .

7- حصل انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل حجم الجريبات الدرقية عند التركيز (500 جزء بالمليون) وحجم الغروان عند التراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) . وعند الجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) كذلك حصل انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة للجريبات الدرقية في التراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) وعند الجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة .

8- كما احدثت المعاملة بفلوريد الصوديوم العديد من التغيرات المرضية في النسيج الظهاري المبطن للنبيبات الناقلة للمني والنبيب المكون لرأس البربخ وكذلك الانسجة الضامة المحيطة بكل منهما . كما شملت التغيرات النسيجية المرضية الخلايا الظهارية المبطننة للجريبات الدرقية والغراون .

- 9- احدثت المعاملة بفلوريد الصوديوم انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل تركيز خضاب الدم لكل من مجموعة ماء الشرب عند التراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) ومجموعة الحقن عند الجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة .
- 10- حصول انخفاض معنوي ($P<0.01$) في حجم الخلايا المرصوص عند التركيز (500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب وعند الجرعة (12 و 24 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة .
- 11- حصول ارتفاع معنوي ($P<0.01$) في معدل ترسيب كريات الدم الحمر عند التركيز (500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب وعند الجرعة (6 و 12 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن .
- 12- سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض عند التراكيز (250 و 500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب. وعند الجرعة (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة .
- 13- سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في اعداد كريات الدم الحمر عند التركيز (500 جزء بالمليون) لمجموعة ماء الشرب وعند الجرعة (12 و 24 ملغم/كغم) لمجموعة الحقن مقارنة لمجموعة السيطرة .

Summary

The current investigation was carried out in the animal house of the College of Education for girls/University of Kufa from November 2004 to October 2006. It included the evaluation of the effects of three different percents from sodium fluoride added to drinking water of male rats and three other doses injected into the bodies of healthy male rats, on the histology of male reproductive system, the thyroid gland, some of the functional blood parameters and the level of testosterone and thyroxin hormones in the rats.

The subcutaneous injection **LD₅₀** of sodium fluoride was assessed and found to be 133.3 mg NaF/kg and the following findings were attained:

1-There was no significant differences in the percentages of changes in weights of sodium fluoride treated animals by drinking water. There was a significant decrease at the level ($P<0.05$) in weights of the treated animals of (12 & 24) mg/kg doses (injection group) as compared with the control group.

2-There was increase in the weights of the reproductive organs of sodium fluoride-treated animals by drinking water in (125 ppm) concentrations. There was a significant increase at the level ($P<0.01$) in the preputial and bulbourethral glands weights as compared with the control group. There was a significant decrease ($P<0.01$) in weights of the epididymis, prostate, coagulate and bulbourethral glands in the two concentrations (12 & 24 mg/kg) and in the weights of seminal vesicles for three concentrations (6, 12 & 24 mg/kg) as compared with the control group.

3-A significant decrease ($P<0.01$) in the average of the diameters of seminiferous tubules in concentrations (250 & 500 ppm) in the drinking water group and in concentrations (12 & 24 mg/kg) in injection group as compared with the control group. There was also a significant decrease ($P<0.01$) in the average of tubules diameters of head epididymis in

concentrations (125, 250 & 500 ppm) in drinking water group and in two concentrations (12 & 24 mg/kg) in injection group as compared with the control group.

There was also significant decrease ($P<0.01$) in the rate of height of the epithelial cells which are lined the tubules of epididymal head and prostate gland in concentrations (125, 250 & 500 ppm), and height of epithelial cells lining the seminal vesicles in two concentrations (250 & 500 ppm) in drinking water group. In injection group, there was a significant decrease ($P<0.01$) in the rate of height of the epithelial cells lining the tubules of epididymal head and seminal vesicles in concentrations (6, 12 & 24 mg/kg), while in concentrations (12 & 24 mg/kg) in prostate gland as compared with control group.

4-There was a significant increase ($P<0.01$) in the percentage of spermatogonia and primary spermatocytes in concentration (500 ppm) for drinking water group. While the significant increase in spermatogonia in concentration (24 mg/kg) and primary spermatocytes in concentrations (6 & 12 mg/kg) for injection group as compared with the control group. Also, there was a significant decrease ($P<0.01$) in the percentage of spermatids in concentrations (250 & 500 ppm) and (6, 12 & 26 mg/kg) as compared with the control group.

5-The treatment with the sodium fluoride has been resulted in a significant decrease ($P<0.01$) in the rate of the perm concentration for each milligram of testis weight in concentration (24 mg/kg) by injection only. While there was a significant decrease ($P<0.01$) in the rate of the sperm concentration for each milligram of epididymal weight for the two groups (drinking water and injection) for the last two highest concentrations as compared with the control group.

6-There was a significant decrease ($P<0.01$) in the level of testosterone in concentration (500 ppm) and in concentrations (12 & 24 mg/kg) as

compared with the control group. There was also a significant decrease ($P<0.01$) in the thyroxin level after injection with three concentrations (6, 12 & 24 mg/kg) as compared with the control group.

7- There was a significant decrease ($P<0.01$) in the rate of volume of thyroid follicle in concentration (500 ppm) and the volume of colloid in concentrations (250 & 500 ppm) and concentrations (6, 12 & 24 mg/kg). There was also a significant decrease in the rate of height of epithelial cells lining the thyroid follicle in concentrations (250 & 500 ppm) and (6, 12 & 24 mg/kg) as compared with the control group.

8- The treatment with the sodium fluoride has been resulted in many pathological changes in the epithelial tissue that is lined the seminiferous tubules and the epididymal tubules of the head of epididymis and the interstitial tissues. The histopathological changes also included the epithelial cells lining the thyroid follicle and the colloid.

9- There was a significant decrease ($P<0.01$) in the rate of the hemoglobin concentration in drinking water group in concentrations (250 & 500 ppm) and in (6, 12 & 24 mg/kg) of injection group.

10- There was a significant decrease ($P<0.01$) in the packed cells volume in concentration (500 ppm) and (12 & 24 mg/kg) as compared with the control group.

11- There was a significant increase ($P<0.01$) in the erythrocyte sedimentation rate in concentration (500 ppm) and (6 & 12 mg/kg).

12- The treatment with the sodium fluoride caused a significant decrease in the total number of white blood cells in concentration (250 & 500 ppm) and (6, 12 & 24 mg/kg) as compared with the control group.

13- The treatment with the sodium fluoride caused a significant decrease ($P<0.01$) in the red blood corpuscles numbers in concentration (500 ppm) and (12 & 24 mg/kg) as compared with the control group.

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة باطلاعنا على هذه الأطروحة الموسومة (دراسة نسجية وفسلجية لتأثير فلوريد الصديوم في الأعضاء التناسلية الذكرية والغدة الدرقية لذكور الجرذان البيض). وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وكل ما يتعلق بها وذلك بتاريخ 7 / 1 / 2007 ووجدنا أنها جديرة بالقبول بدرجة (إمتياز) لنيل درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة/الحيوان

التوقيع :

رئيس اللجنة : د. إسماعيل كاظم عجام

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : كلية الزراعة- جامعة بابل

التاريخ :

التوقيع :

العضو : د. حيدر كامل زيدان

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم – جامعة بابل

التاريخ :

التوقيع :

العضو : د. يحيى كاظم السلطاني

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : كلية الطب- جامعة الكوفة

التاريخ :

التوقيع :

العضو : فارس ناجي عبود

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم – جامعة بابل

التاريخ :

التوقيع :

العضو : د. عدنان وحيد البديري

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : كلية الطب- جامعة القادسية

التاريخ :

التوقيع :

العضو (المشرف): د. كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : كلية العلوم – جامعة بابل

التاريخ :

التوقيع :

العضو (المشرف): د. عبد الهادي صلال محمد

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان :

التاريخ :

مصادقة مجلس كلية العلوم/ جامعة بابل

التوقيع :

الاسم :

المرتبة العلمية :

العنوان :

توصية الأستاذين المشرفين

نشهد ان إعداد هذه الاطروحة جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل دكتوراه فلسفة علوم في علوم الحياة / حيوان .

اسم المشرف : د. كريم حميد رشيد

اسم المشرف : د. عبدالهادي صلال محمد

المرتبة العلمية : استاذ

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل

العنوان : المعهد الفني / كوفة

التوقيع :

التوقيع :

التاريخ : 2007 / /

التاريخ : 2007 / /

توصية رئيس القسم

إشارة الى التوصية في أعلاه المقدمة من الأستاذين المشرفين أحيل هذه الاطروحة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها

الاسم : د. كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل

التوقيع :

التاريخ : 2007 / /

قائمة المختصرات

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
c-AMP	Cyclic adenosine monophosphate
CSF	Crippling Skeletal Fluorosis
DNA	Deoxy ribonucleic Acid
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid
EPA	Environmental Protection Agency
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
FSH	Follicular stimulating hormone
Hb	Hemoglobin
IDD	iodine deficiency disorder
LD ₅₀	Lethal dose 50
NAS	National Academy of Science
NRC	National Research council
NTP	National Toxicology program
PCV	Packed Cell Volume
PHS	Public Health Service
RER	Rough Endoplasmic reticulum
SMA1	Sperm mitochondrial activity index
T3	Triiodothyronine
T4	Tetraiodothyronine (Thyroxine)
TPO	Thyroid peroxidase
TRB	Thyroid receptor binding
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
WHO	World Health Organization

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة بالعربية	III-I
قائمة المحتويات	VII-V
قائمة الجداول	VIII
الفصل الأول	
1- المقدمة	3-1
الفصل الثاني	
2- استعراض المراجع	4
1-2: الفلورايد	6-4
2-2: مصادر الفلورايد	8-6
3-2: امتصاص وتوزيع وطرح الفلورايد	12-8
4-2: التصفية الكلوية	13-12
5-2: الفلورايد في الدم	14-13
6-2: التأثيرات العامة للفلورايد	19-14
7-2: التأثير المسرطن للفلورايد	20-19
8-2: التأثير في الجهاز العصبي	22-21
9-2: تأثير الفلورايد في الصبغانيات	23-22
10-2: تأثير الفلورايد في الجهاز التكاثري والخصوبة	29-23
1-11-2: الغدة الدرقية	31-29
2-11-2: التركيب النسجي للغدة الدرقية	32-31
3-11-2: صنع وإفراز ونقل هرمون الدرقية	34-32
4-11-2: الاختلالات الوظيفية للدرقية	35-34
5-11-2: تأثير الفلورايد في الغدة الدرقية	37-35
الفصل الثالث	
3- المواد وطرائق العمل	38
1-3: المواد	38
1-1-3: تهيئة الحيوانات المختبرية	38
2-1-3: عنصر الفلور	38
3-1-3: المواد الكيميائية	40-39
4-1-3: الأجهزة المستخدمة	40
5-1-3: الكواشف ومحاليل المستعملة	41
1-5-1-3: كواشف ومحاليل تقدير مستوى هرمون الدرقين في مصل الدم	41
2-5-1-3: كواشف ومحاليل تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي في مصل الدم	41
6-1-3: المحاليل	41
1-6-1-3: محاليل التحضيرات النسجية	42-41
2-6-1-3: محاليل عد النطف	42
2-3: طرائق العمل	42
1-2-3: تصميم التجارب	43-42

44	2-2-3: تعيين الجرعة نصف المميتة LD ₅₀ لفلوريد الصوديوم
44	3-2-3: التضحية بالحيوانات وجمع عينات الدم
47-45	4-2-3: تقييم الهرمونات
48	1-5-2-3: جمع العينات
49-48	2-5-2-3: تحضير المقاطع النسجية
49	6-2-3: فحص المقاطع النسجية
50-49	1-6-2-3: الدراسة النسجية الوظيفية للأعضاء التكاثرية
50	2-6-2-3: الدراسة النسجية الوظيفية للغدة الدرقية
51	7-2-3: دراسة الصفات الوظيفية للدم
51	1-7-2-3: تقدير تركيز خضاب الدم
51	2-7-2-3: حساب حجم الخلايا المرصوص
52-51	3-7-2-3: معدل ترسيب كريات الدم الحمر
52	4-7-2-3: التعداد الكلي لخلايا الدم البيض
53-52	5-7-2-3: حساب أعداد كريات الدم الحمر
54-53	8-2-3: دراسة تركيز النطف
الفصل الرابع	
55	4- النتائج
55	1-4: تعيين الجرعة نصف المميتة LD ₅₀ لفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد
56	2-4: التغيرات الوزنية
56	1-2-4: التغيرات في أوزان الجسم
58	2-2-4: التغيرات في معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الجنسية اللاحقة (مجموعة ماء الشرب)
59	3-2-4: التغيرات في معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الجنسية اللاحقة (مجموعة الحقن)
61	3-4: التغيرات الحاصلة في أنسجة خصى وبرابخ الذكور المعاملة (مجموعة ماء الشرب)
61	1-3-4: التغيرات الحاصلة في أقطار النبيبات الناقلة للمني ونبيبات رأس البربخ
61	2-3-4: التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ
62	3-3-4: التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لغدة الموثة والحويصلات المنوية
63	4-4: التغيرات الحاصلة في أنسجة خصى وبرابخ الذكور المعاملة (مجموعة الحقن)
63	1-4-4: التغيرات الحاصلة في أقطار النبيبات الناقلة للمني ونبيبات رأس البربخ
63	2-4-4: التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ
64-63	3-4-4: التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لغدة الموثة والحويصلات المنوية
65	5-4: التغيرات في النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف (مجموعة ماء الشرب)
66	6-4: التغيرات في النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف (مجموعة الحقن)

67	7-4: التغيرات الحاصلة في تركيز النطف في النبيبات الناقلة للمني في الخصية والبربخ
68	8-4: التغيرات في مستوى هرمون الشحمون الخصوي والثايروكسين
69	9-4: التغيرات في معايير الغدة الدرقية
70-69	1-9-4: التغيرات في حجم الجريبات وحجم الغروان وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (مجموعة ماء الشرب)
70	2-9-4: التغيرات في حجم الجريبات وحجم الغروان وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (مجموعة الحقن)
71	10-4: التغيرات النسجية
72-71	1-10-4: التغيرات النسجية في الخصى
73-72	2-10-4: التغيرات النسجية في البربخ
74-73	3-10-4: التغيرات النسجية في الغدد اللاحقة
75-74	4-10-4: التغيرات النسجية في الغدة الدرقية
الفصل الخامس	
92	5- المناقشة
93-92	1-5: تأثير فلوريد الصوديوم في وزن الجسم
95-93	2-5: تأثير فلوريد الصوديوم في أوزان الخصى والبرابخ والغدد اللاحقة
98-95	3-5: تأثير فلوريد الصوديوم في هرمون الشحمون الخصوي
100-98	4-5: التغيرات النسجية في الأعضاء التناسلية الذكرية وعملية نشأة النطفة
102-100	5-5: التغيرات الحاصلة في تركيز النطف في خصى وبرابخ الذكور المعاملة
105-102	6-5: تأثير فلوريد الصوديوم في الغدة الدرقية
105	7-5: تأثير فلوريد الصوديوم في بعض الصفات الوظيفية للدم
107-105	1-7-5: تأثير فلوريد الصوديوم في تركيز خضاب الدم وحجم الخلايا المرصوص وأعداد كريات الدم الحمر
108-107	2-7-5: تأثير فلوريد الصوديوم في معدل ترسيب كريات الدم الحمر
109-108	3-7-5: تأثير فلوريد الصوديوم في العدد الكلي لخلايا الدم البيض
110	الاستنتاجات والتوصيات
	المصادر
111	المصادر العربية
133-112	المصادر الأجنبية

المقدمة Introduction

الفلورين عنصر نشط كيميائياً يتواجد طبيعياً في القشرة الأرضية والماء والطعام على هيئة أيون سالبة الشحنة (F^-) ، ولا يوجد في الطبيعة بوصفه عنصراً حراً. يقع الفلورين في المرتبة الثالثة عشرة ما بين العناصر في وفرتها بالقشرة الأرضية ، وهناك كميات قليلة من الفلور تتواجد في الماء و الهواء والنباتات والحيوانات . يتعرض الإنسان إلى كميات قليلة من الفلور عن طريق تنفس الهواء وشرب الماء وتناول الطعام . الفلورين هو العنصر الأكثرسمية في عائلة الهالوجينات وهو الثاني بعد الزرنيخ في مقياس السمية . الفلورين غاز أصفر فاتح يكون مع الهيدروجين فلوريد الهيدروجين الذي يكون حامض الهيدروفلوريك عند ذوبانه في الماء . يتواجد فلوريد الهيدروجين بوصفه جسيمات ذائبة في السحب والضباب والمطر والندى تنتقل في الهواء الرطب مع تيارات الهواء حتى تترسب مطراً حامضياً أو ضباباً حامضياً في المسطحات المائية وتمتزج هذه الجسيمات بسهولة مع الماء (Glasser , 1996) . يطلق الفلورين بوصفه ملوثاً من المعادن المنصهرة ومصانع الزيوت والسيراميك ومحطات احتراق الفحم ومواقد حرق القمامة وغيرها وهو المسؤول عن عدد من حالات الموت الناتج من الهواء الملوث بهذا العنصر . يتواجد الفلورين في الطبيعة مرتبطاً مع المعادن مكوناً فلوريدات . تقع الفلوريدات في ضمن المواد العشرين الأولى من 275 مادة سامة تعد أكثر تهديداً لصحة الإنسان (Whitford , 1990). إن الأضرار التي تنتج بسبب التعرض إلى الفلوريدات تعتمد على عوامل عديدة منها نوع الفلوريد ومدة التعرض ومقدار التراكيز التي تصل إلى الجسم من هذا العنصر (Heifetz , and Horowitz , 1984). إن التركيز المقبول للفلورايد في ماء الشرب هو واحد ملغرام/لتر وإن التراكيز التي تكون أعلى من اثنين ملغرام/لتر تكون مضرّة للإنسان . توصي منظمة الغذاء والتغذية بفلورة مخازن المياه العامة عندما تكون مستويات الفلوريد الطبيعية أقل من 0.7 ملغرام / لتر . وإن أغلب الدراسات عدت معدل كمية الفلوريد المأخوذة من ماء الشرب الذي يفلوره الإنسان هي واحد ملغرام/لتر. من ناحية أخرى يتعرض الإنسان إلى مصادر وأنواع عديدة من الفلوريدات من أوساط بيئية وحياتية مختلفة . إن معدل ما يتعرض له الشخص من فلوريدات سمية ذات مصادر غذائية هو 2.7 ملغرام / يوم . والفلوريدات سُموم تراكمية تتكون بصورة تدريجية مع التناول المستمر للفلوريد من جميع مصادره وإن حقيقة كون الفلوريد يتجمع في الجسم ، قاد إلى فرض قانون في الولايات المتحدة لضبط أعلى مستوى تلوث بمكونات الفلوريد في مخازن الماء المقيس بواسطة وكالة حماية

البيئة (EPA) Environmental Protection Agency لمنع حالة مرضية معروفة هي التسمم الهيكلي بالفلور (Crippling Skeletal Fluorosis (CSF) ، وقد حددت بأربعة ملغرام / لتر على افتراض أن الإنسان يحتفظ بنصف هذه الكمية ، لذلك فإن الأربعة ملغرام / لتر تعد غير ضارة . وفي سنة 1991 سجلت الوثائق الحكومية بأن المدن التي لا تضيف الفلور الى ماء الشرب تتسلم واحد ملغرام من الفلوريد يوميا ، إما المدن التي تضيف الفلور فتتسلم 3.7 ملغرام / يوميا . وأن مستويات الفلور العالية التي تعد أعلى من الطبيعي نستطيع أن نجدها في الماء أو مزارع المناطق التي تمتلك تربة تحتوي على كميات كبيرة من هذا العنصر . كما إن المركبات غير العضوية وبالأخص فلوريد الصوديوم NaF يشكل مصدر خطر على صحة الإنسان والحيوان . وهو من الفلوريدات القلوية alkaline fluorides الأكثر أهمية . ويحضر فلوريد الصوديوم بشكل مسحوق أبيض بلوري من معادلة المحاليل المائية كحامض الهيدروفلوريك مع كاربونات الصوديوم أو هيدروكسيد الصوديوم . والفلوريدات القلوية هي أملاح نموذجية ، لها درجات غليان وانصهار عالية وسريعة الذوبان في الماء . و الفلوريدات القلوية جميعها باستثناء الليثيوم تمتص فلوريد الهيدروجين لتكوين الفلوريدات الحامضية من نوع MH_2 حيث ان M هو عنصر قلوي (McDonagh , 2000) فلوريد الصوديوم هو أول مركب أستعمل في فلورة مياه الشرب في الولايات المتحدة عام 1950 . وهو كثير الاستعمال في صهر المعادن وتوجد تقارير عديدة عن حصول التسمم العرضي الناتج عن فلوريد الصوديوم، ويحصل التسمم بسبب اختلاط المواد الصالحة للشرب بمستحضرات فلوريد الصوديوم المستعملة منزلياً لآبادة الحشرات والفطريات والقوارض . وان التأثيرات الظاهرة لمستويات الفلوريد العالية جذبت انتباه العلماء لاسيما بعد الحرب العالمية الثانية بسبب ازدياد تلوث المناطق الزراعية بالفلورين الناشئ عن التطور الصناعي علاوة على استخدام الأسمدة الفوسفاتية . كما أن الفلور الذي يعمل على حماية الأسنان من أخطار التسوس يجعل أطباء الأسنان حريصين على تحذير مراجعيهم بعدم ابتلاعه أثناء الغررة أو حتى في تنظيف الأسنان بالفرشاة والمعجون لاحتواء هذه المواد على عنصر الفلور . وان اغلب البحوث تناولت التأثيرات في الأسنان والعظام ومنها حالة مرضية تسمى (التسمم المزمن بالفلور) Fluorosis الناتج عن اخذ الفلوريد من منتجات ذات تراكيز عالية من الفلور . وهذه الحالة المرضية تؤثر في الكبار والصغار من النساء والرجال على حد سواء ويظهر هذا المرض بثلاثة أنواع هي تسمم الأسنان بالفلور Dental fluorosis والتسمم الهيكلي بالفلور Skeletal fluorosis والتسمم

. اللاهيكلي بالفلور (Robinson,et al.,1990). Non - Skeletal fluorosis . تضمنت الدراسة الحالية تأثير إضافة ثلاثة مستويات من فلوريد الصوديوم NaF الى ماء الشرب (125 , 250 , 500) جزء بالمليون لذكور الجرذ الامهق وكذلك ملاحظة تأثير ثلاث جرعات من فلوريد الصوديوم عن طريق الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection (6 , 12 , 24) ملغرام / كيلوغرام في وزن الجسم والجهاز التناسلي الذكري وبعض معايير الدم وكذلك دراسة التغيرات النسجية في الغدة الدرقية لدى هذه الحيوانات وقد تضمنت الدراسة الأهداف الآتية :

- 1- دراسة التغيرات في أوزان كل من جسم الحيوان والأعضاء التكاثرية (الخصى والبرابخ) والغدد اللاحقة (الموثة والحويصلة المنوية والتلازنية والقلبية والبصلية الاحليلية) .
- 2- التغيرات التركيبية (النسجية والوظيفية) في الأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة بها .
- 3- التغيرات النسجية والوظيفية في الغدة الدرقية .
- 4- دراسة بعض الصفات الوظيفية للدم تضمنت تركيز خضاب الدم (Hb)Hemoglobin وحجم الخلايا المرصوص (PCV) packed cells volume وأعداد كريات الدم الحمر والخلايا البيض .
- 5- دراسة التغيرات في مستوى هرموني الشحمون الخصوي (Testosterone) وهرمون الغدة الدرقية (Tetra-iodothyronine -T4) او الثايروكسين (Thyroxine) .

Literature Review

استعراض المراجع

Fluoride

1-2: الفلوريد

الفلوريد من العناصر التي تؤدي إلى منع تسوس الأسنان Tooth decay بشكل عام عند تناولها وامتصاصها خلال الجهاز الهضمي وبخاصة في مرحلة تكون الأسنان ، وبشكل موضعي عندما توضع على سطوح الأسنان . وان استعمال الفلوريد بشكل موضعي يقوي الأسنان إذ يترسب مع الأملاح المكونة لسطح السن مكوناً طبقة صلبة قوية مقاومة للتسوس . والفلوريد الموضعي موجود في معاجين الأسنان وبعض أنواع غسولات الفم أو على هيئة هلام (gel) أو شبه سائل يوضع على الأسنان من قبل طبيب الأسنان . وأما الشكل الآخر فيؤخذ عن طريق الجهاز الهضمي إذ يصل عن طريق الدم إلى السن وأثناء مرحلة التكون ويترسب في طبقات السن جميعها التي تشكل في فترة تناول الفلوريد فيكسب السن الصلابة التي تحميه طوال العمر ، وان تناول الفلوريد عن طريق الفم يؤثر أيضاً في الأسنان موضعياً عن طريق اللعاب الذي يحيط الأسنان طوال الوقت ويساعد على ترسيب الفلوريد على الأسنان ويؤدي إلى مقاومة الأسنان للتسوس . ويتخلل الفلوريد الطبقة الجرثومية التي تتكون على الأسنان فيساعد على إعادة الأملاح والمعادن إلى سطح الأسنان مقاوماً بذلك تأثير الطبقة الجرثومية الحمضية التي تحاول إذابة سطح السن . وقد وجد الباحثون أن الفلوريد يمنع التسوس بعدة تفاعلات أهمها :

- 1- يقلل من ذوبان مادة المينا التي تكسو الأسنان في الوسط الحمضي محولاً الهيدروكسي اباتيت أو أملاح الأسنان إلى فلورو اباتيت أي أملاح مفلورة غير ذائبة .
 - 2- يمنع الجراثيم والبكتيريا الموجودة في الطبقة الجرثومية من تكوين الأحماض .
 - 3- يساعد على إعادة المعادن والأملاح إلى سطح السن في المناطق المتأثرة بالأحماض وهذا من أهم فوائد الفلوريد حيث انه يقوي الأسنان ويساعد على شفاء المناطق التي يبدو فيها النخر الأبيض الذي يمثل بداية التسوس (شط، 2006) .
- ويستفيد الشخص من الفلوريد كثيراً عندما تكون الأسنان في مراحل التكون وقبل ظهورها في الفم عند مراحل العمر المبكرة . وجد أن اخذ الفلوريد من خلال فلورة المياه يقلل من نخر الأسنان عند الأطفال والبالغين . ويظهر أن الفلوريد المستهلك من الماء له تأثير شامل في ظهور أسنان الأطفال ، علاوة على التأثير الموضعي (السطحي) عند البالغين والأطفال بعد الظهور (Mornstad, 1975).

وأشار Depaola (1999) إلا أن هناك دراسات طبية عديدة أجريت في دول مختلفة للفترة ما بين عامي (1950 و 1980) أوضحت بان إضافة الفلوريد إلى مخازن الماء بتراكيز (0.7 – 1.2 ملغم/لتر) يقلل من تسوس الأسنان اللبنية في الاطفال بنسبة (40-50 %) و الأسنان الدائمة بنسبة (50-60 %) وعلى الرغم من أثر الفلوريد في منع تسوس الأسنان فان آلية تأثيراته لم تدرك بصورة كاملة . يندمج الفلوريد أصلاً مع المينا خلال نمو السن وينتج عن ذلك مينا أكثر مقاومة للحمض . كما أشار الا أن الفلوريد يعمل على إعادة المعادن للمينا عندما تزال جزئياً بواسطة الأحماض العضوية من خلال تفاعله مع الفوسفات . وبوجود الفلوريد فان المينا المعادة لها المعادن تحتوي على فلوريد اكثر وتكون أكثر مقاومة لعملية إزالة المعادن . كما وجد انه في الكتل اللعابية المرافقة لأخذ الكميات المثالية للفلوريد أن هذا العنصر يثبط إنزيمات البكتريا Cariogenic bacteria مؤدياً إلى قلة إنتاج الحامض بواسطة هذه البكتريا .

تؤيض بكتريا تنخر الاسنان Cariogenic bacteria المتواجدة في صفرة الأسنان السكريات وتحولها إلى مواد تذوب مينا الأسنان وتخترق هذه البكتريا الطبقات العميقة من السن وتصل إلى مركز اللب الدقيق مما يؤدي الى الم شديد ووجوب اقتلاع السن (Centers for disease control and prevention 1999) وأثبت Butler وجماعته (1990) في دراسة قاموا بها، ان الفلوريد علاوة على كونه عاملاً مسؤولاً عن تقليل تسوس الأسنان فانه يعمل أيضاً بوصفه عاملاً تكاثرياً (Proliferative agent) إذ وجد انه عنصر مساعد فاعل وقوي عندما أعطي للجرذ داخل المعدة وسبب زيادة في عدد خلايا لطخات باير في اللفائفي والعقد اللمفية المسارية و عدد خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضادة IgA, IgG .

درست سمية فلوريد الصوديوم عند اعطائه كعلاج للأورام الخبيثة Malignant neoplasia ولوحظت تأثيرات الفلوريد المعطى إلى أكثر من 70 مريضاً يعانون من أمراض خبيثة ولمدد خمسة أشهر الى ستة اشهر ، وان بعض الحالات كانوا أطفالاً يعانون من سرطان الدم وبعمر (3-6.5) سنة بينما كان الآخرون بالغين وبضمنهم أشخاص كبار السن . كانت الجرعة التي أعطيت للأطفال هي (20-50 ملغم) من فلوريد الصوديوم أي (9-22.5 ملغم) فلوريد لأربع مرات يومياً في حين كانت جرعة البالغين هي (80 ملغم) فلوريد الصوديوم أي (36.3 ملغم) فلوريد ولأربع مرات يومياً، وأعطيت هذه المواد عن طريق الفم مع مضاد للحموضة يحتوي (4%) اوكسيد الألمنيوم على شكل أقراص مغلفة لمنع تهيج المعدة . وشملت المعايير المدروسة كلا من النمو والتطور في الأطفال والمينا الملوثة وهيجان الأسنان الدائمة وتكون الدم ووظيفة الكبد ونسبة الألبومين/كلوبيولين وتراكيز سكر الدم والكوليسترول .

أظهرت الفحوصات بعد الوفاة عدم وجود تدمير حشوي ينسب إلى الفلوريد في حين لوحظ انخفاض في ضغط الدم في المرضى (Black et al, 1985) .

2-2 : مصادر الفلوريدات Sources of Fluorides

الفلوريدات Fluorides مركبات مزدوجة من الفلورين Fluorine وعنصر آخر . يكون الفلورين في الطبيعة مرتبطاً مع الكالسيوم والمغنيسيوم مكوناً فلوريد الكالسيوم وفلوريد المغنيسيوم الذي يكون أقل سمية من فلوريد الصوديوم وفلوروسيليكات الصوديوم Na_2SiF_6 Sodium fluorosilicate بـ (20-25) مرة . كما أن فلوريد الصوديوم أسرع ذوباناً في الماء من فلوريد الكالسيوم (Glasser, 1996) .

توجد الفلوريدات طبيعياً في القشرة الأرضية مع الصخور والفحم والطين والتربة . وتتحرر الفلوريدات في الهواء بشكل نفايات تذروها الرياح ويتحرر فلوريد الهيدروجين إلى الهواء من المواد المحتوية على الفلور ومنها المعادن والفحم والطين عندما تسخن في درجات حرارة عالية . ويتحرر من الفحم المحترق والأسمدة الفوسفاتية ومصاهر الألمنيوم والزجاج والقرميد ومعامل الفلين والمصانع البلاستيكية .

ان اكبر مصدر طبيعي لفلوريد الهيدروجين والفلوريدات الأخرى المتحررة إلى الهواء هو الانفجارات البركانية . ويؤخذ الفلوريد من التربة ويتجمع في النباتات أو يترسب في أجزاء النبات العليا مع الغبار ، وان كمية الفلور التي تأخذها النباتات تعتمد على نوع النبات وطبيعة التربة وكمية الفلور وشكله في التربة ، فنباتات الشاي مثلاً يتجمع الفلور فيها في الأوراق وتعد عائلة الشاي هي الأكثر تراكماً لعنصر الفلوريد (Levy, and Guha, 1999 ; Lung et al) (2003) وان الفلوريد الطبيعي ناتج من الماء والتربة الملوثة من معاملة الأرض بالمواد البتروكيميائية والأسمدة غير المسيطر عليها، واستعمال المبيدات وتلوث المياه الجوفية من فضلات المناطق الصناعية (Glasser, 1996) .

كما إن التركيز الطبيعي للفلوريد في المياه الجوفية يعتمد على كثير من العوامل منها الخصائص الكيميائية والفيزيائية للماء الذي يجهز تلك المنطقة وقوام التربة ومسامية الصخور ودرجة الحرارة والأس الهيدروجيني وعمق الآبار، وتوجد المياه الجوفية التي تحتوي على تركيز عال من عنصر الفلور في مناطق عديدة من العالم ، إذ تشمل أجزاء كبيرة من أفريقيا والصين والشرق الأوسط وجنوب آسيا (الهند وسيريلانكا) ، وأكثر المناطق شهرة بأنها تمتاز بالتركيز العالي للفلور تمتد على طول الشق الشرقي لأفريقيا من إرتريا إلى ملاوي . وهناك شريط آخر يمتد من تركيا مروراً بالعراق وإيران وأفغانستان والهند وشمال تايلاند والصين كما توجد مناطق مماثلة تحتوي على الفلوريد في الأمريكتين واليابان . ومن أهم المصادر الطبيعية

للتلوث بالفلور، صخور الفوسفات التي تستخدم في تصنيع الأسمدة الفوسفاتية (Glasser, 1996). إن محتويات الأرض الزراعية من عنصر الفلور تعتمد على الأصل الجيولوجي ووسائل التسميد وقد أشار كلا من Merriman و Hobbs (1962) ، إلى أن التربة تعد عالية المحتوى بالفلور إذا كان مستواه يتراوح بين 2000 و 4100 جزء بالمليون ، وتعدّ واطئة المحتوى إذا كان مستواه يتراوح بين 300 و 600 جزء بالمليون ، مما يجعله ينعكس على تراكيز الفلور في المزروعات إذ وجد أن المزروعات التي تنمو في النوع الأول من التربة احتوت (27 - 735) جزءاً بالمليون خلال فصل الصيف وعلى (50 - 1812) جزءاً بالمليون خلال فصل الشتاء، أما مزروعات النوع الثاني من التربة فقد احتوت على (11 - 122) جزءاً بالمليون خلال فصل الصيف و(12 - 220) جزء بالمليون خلال فصل الشتاء . كما سجلت تراكيز عالية من الفلور في النباتات الجافة وصلت إلى (1900) جزء بالمليون (Underwood, 1971 ; Warren, and Levy, 2003). تستقر الفلوريدات وتخزن في النباتات الصالحة للأكل، عند استعمال سماد السوبر فوسفات وان مستويات الفلوريد في السوبر فوسفات تصل (3%)، وتزداد هذه المستويات في الكرفس Celery بسبب المستويات العالية للسوبر فوسفات المستعملة خلال النمو، كما ان الشاي يظهر مستويات عالية من الفلوريد ويعدّ واحداً من المصادر الرئيسة للفلوريد الممتص . وان متوسط تركيز الفلور في أوراق الشاي المزروع في تايوان كان 7.04 و 7.76 و 5.37 وعلى التوالي (Lung .et al, 2003). أن محتوى الشاي من الفلوريد هو (0.1 إلى 4.2) جزء بالمليون وكمعدل حوالي (3) جزء بالمليون وان كوب الشاي (200) مليلتر معمول بماء لا يحتوي فلوريد ، يحوي حوالي 0.6 ملغم كما أن تناول الشاي والقهوة المحتويين على كميات كبيرة من الفلوريد يكون في بعض الحالات ضاراً للصحة . علاوةً على ذلك يوجد عنصر الفلور في الخضروات والفاكهة ومحاصيل أخرى (Levy and Guha –Chowdhury, 1999). أما تراكيز الفلور في المياه فتعتمد هي الأخرى على طبيعة التربة إذ تصل في بعض المناطق إلى (15) جزء بالمليون وتزداد إلى (40) جزء بالمليون نتيجةً للتبخّر (Harvey, 1952) ففي تنزانيا ازداد المستوى الطبيعي للفلوريد إلى (95) ملغم/لتر حيث تتواجد الصخور الغنية بالمعادن التي تحتوي على عنصر الفلور . وتعد مياه الشرب هي المسهم الأكبر في المقدار الداخل إلى الجسم يومياً من الفلوريد . كما ان المستوى المقبول في ماء الشرب هو واحد جزء بالمليون ، وتعتمد المستويات المقبولة على المناخ وحجم المياه الداخلة واحتمالية اخذ عنصر الفلور من مصادر أخرى . وتنصح منظمة الصحة العالمية بان يضاف الفلوريد إلى مخازن المياه العامة عندما تكون مستويات الفلوريد الطبيعي اقل من (0.7) ملغم/لتر ، وان اغلب الدراسات التي لها علاقة

بالمؤسسات الحكومية والصناعية عدت معدل الكمية التي يأخذها الناس من الفلوريد عن طريق الماء المتفلور هي واحد غم/لتر وان 96% من دول العالم لا تمتلك ماء متفلور وان 4% تجهز بماء متفلور وتشمل أمريكا 62% ، وبريطانيا 10% وأستراليا ونيوزلندا وأوروبا 2% ودول أخرى. وهناك العديد من الدول التي أوقفت التجهيز بالماء المتفلور وذلك لان سمية هذه المادة أصبحت معروفة (World Health organization WHO, 2002 ; Heller, 1997) .

يعرض تنظيف الأسنان بمعجون يحتوي على عنصر الفلور مرتين باليوم الشخص إلى (2) ملغم من ايون الفلوريد الفعال F^{-} في الأقل . كما أن بعض عصائر الفواكه تحتوي على أكثر من (6.7) ملغم/لتر من الفلوريد ومصدره بقايا مبيدات الذباب والفطريات والأعشاب . كما أن الأشخاص الذين يتناولون أدوية تحتوي على فلورين سوف يتعرضون تلقائياً إلى جرعة سمية من الفلوريد يومياً (Whitford, 1996 ; Pendrys, 1995) .

2-3 : امتصاص الفلوريد وتوزيعه وطرحه

Absorption, Distribution and Excretion of Fluoride

يمتص الفلورين بسرعة في الجسم وان تحديد مقدار الفلورين الممتص تعد عملية صعبة وذلك لأنه عند تنفس الهواء المحتوي على فلوريد الهيدروجين أو أبخرة الفلور فان الفلور يدخل مجرى الدم بسرعة خلال الرئتين ، وعند ملامسة حامض الهيدروفلوريك Hydrofluoric acid للجلد فان اغلبه يعبر بسرعة من خلال الجلد إلى الدم . وبصورة عامة فان أغلب الفلور المبتلع عن طريق الماء أو الغذاء يدخل مجرى الدم بسرعة خلال الجهاز الهضمي, وتعتمد الكمية التي تصل مجرى الدم على عوامل عديدة منها كمية الفلور المبتلعة وكمية الفلوريد الذائبة في الماء ونوع الشراب أو الطعام ، بينما تؤثر العوامل الأخرى مثل العمر والجنس والحالة الصحية في ايون الفلوريد بعد تواجده في الجسم (Agency for Toxic substances and Disease Registry, 2001) . وإن امتصاص الفلوريد الداخل للجهاز الهضمي يتأثر بعدد من العوامل منها الطبيعة الكيميائية والفيزيائية للفلوريد المبتلع وخصائص العناصر الأخرى وكميتها الموجودة في الطعام . تمتص أملاح الفلوريد الذائبة بسرعة وبصورة كاملة تقريباً من الجهاز الهضمي بالانتشار البسيط (Carlson et al ., 1960) . أما المواد غير الذائبة أو الذائبة بصورة ضئيلة مثل فلوريد الكالسيوم والكريوليت Cryolite فتكون قليلة الامتصاص, كما إن الفلوريد الذي يؤخذ عن طريق الغذاء يمتص حالاً من القناة الهضمية على شكل جزيئة فلوريد الهيدروجين بوساطة الامتصاص absorption . وان بعض الفلوريدات أكثر ذوباناً في المعدة بسبب الأس الهيدروجيني المنخفض, وبذلك يتكون فلوريد الهيدروجين . كما أن هذا المركب

Whitford,) , يخترق الأغشية المخاطية بسهولة ويمتص على نحو أفضل من أيون الفلوريد (, 1990) .

يكون امتصاص الفلوريد الذائب في أجهزة جسم الانسان سريعاً وشاملاً ويبلغ 97% عند أعلى تركيز لفلوريد البلازما وتكتمل عملية الامتصاص خلال عشر دقائق من التعرض . وبعد الامتصاص يتوزع الفلوريد خلال أنسجة الجسم عن طريق دوران الدم وتكون عملية وصوله للدم سريعة ، كما ان مستويات الفلوريد في البلازما لا يمكن قياسها في اقل من (40) دقيقة . كما وجد أن امتصاص الفلوريد وطرحه عن طريق البول كان سريعاً (Torra, 1998) . ان الطريقة الرئيسية لطرح الفلوريد هي عن طريق البول ، وبعض الطرح يحصل عن طريق العرق Sweat والبراز، ويظهر الفلوريد في اللعاب Saliva . كذلك يعبر الفلوريد الى المشيمة ونادراً ما يطرح في الحليب . ويطرح الفلوريد بسرعة في البول بعد الامتصاص وان أعلى معدل لطرحه يلاحظ بعد (2-4) ساعات من اخذ الفلوريد بشكل جرعة فموية واحدة لمركب الفلوريد الذائب ، بينما يطرح الفلوريد المحقون بسرعة اكبر ., Czarowski et al (1996) . وهناك عوامل عديدة تؤثر في طرح الفلوريد عن طريق البول منها كمية الفلوريد المتناولة والأس الهيدروجيني للبول وكفاءة الكلتيين . يوجد الفلوريد في البول بشكلين هما ايون الفلوريد وفلوريد الهيدروجين وان التوازن بين ايون الفلوريد وفلوريد الهيدروجين يعتمد على الأس الهيدروجيني كما تحدث إعادة امتصاص فلوريد الهيدروجين في النبيبات الكلوية ونتيجةً لذلك تكون كمية هذا المركب اكبر في البول الحامضي ., Whitford and Pashley (1984) . وينتشر حوالي (90%) من ايون الفلوريد عن طريق النبيبات الكلوية (Gilman, et al, 1985) .

تختلف نسبة الفلوريد المطروح في البراز اعتماداً على طبيعة الغذاء والحالة الصحية. كما أن الفلوريد الموجود في البراز عائد إلى مصدرين هما الفلوريد المبتلع الذي لم يتم امتصاصه والفلوريد الممتص الذي يعاد طرحه إلى الجهاز الهضمي (Spencer et al, 1981) . وان كمية الفلوريد المطروحة في البراز في الأشخاص الذين لم يتعرضوا إلى الفلوريد ولم يتناولوا ماء شرب محتو على الفلور تكون دائماً اقل من (0.2) ملغم/يوم (National Academy of Science NAS, 1971) ، أما كمية الفلوريد المطروح بالتعرق Sweat فتكون قليلة ، وفي حالة التعرق الزائد فان أكثر من (50%) من الفلوريد الكلي المطروح، يفقد بواسطة التعرق Perspiration , وان اقل من 1% من الفلوريد يفقد مع اللعاب (Carlson et al, 1960); (Ericsson, 1968). كما أن مستويات الفلوريد باللعاب يمكن أن تصل إلى حوالي (65%) من مستويات البلازما (Ekstrand et al, 1977) . ولا يمثل اللعاب طريق الطرح الرئيس لان

أغلب الفلوريد يعاد دورانه في الجسم, ومن جهة أخرى فان محتوى اللعاب من الفلوريد ضروري للاحتفاظ بمستوى الفلوريد في التجويف الفمي .

أما مايخص تركيز الفلوريد في حليب المرأة فانه مشابه لتركيزه في البلازما, وان مستويات الفلوريد في حليب المرأة اقل مما في الحليب البديل وبما أن جزء من الفلوريد يطرح في الحليب فان الأطفال الرضع ربما يتعرضون للتسمم المزمن عن طريق الرضاعة من أمهات تعرضن لتسمم مزمن بهذا العنصر . (Ekstrand et al ., 1981)

من خلال الدراسة التي قام بها Theur (1971) وجد إن الفلوريد يمكن ان يعبر المشيمة ، إذ قام بقياس مستوى الفلوريد في أوعية رحم الأم وشریان الحبل السري ووریده عند إجراء عملية قيصرية . ولم يجد أي فرق معنوي بين مستوى دم الأم ودم الجنين .

وبصورة عامة يحتوي البول على 50 - 70% من الفلور الممتص بينما يحتوي البراز على 5 - 10% ، وان مدى الطرح الكلي يكون (50 - 100%) ، مما يؤدي إلى مدى واسع من التغيرات في تقدير كميات الفلور الذي يخزن في الجسم (Public Health Service 1991) ((PHS), .

يقترّب تركيز الفلوريد في البول من تركيز الفلوريد في ماء الشرب مما يعني قلة الاحتفاظ بالفلوريد (في العظام خاصة) مع التقدم بالعمر , ويطرح أغلب الفلور مع البول ولكن يترسب بعضه الآخر في العظام والأسنان (ATSDR,2001) . وان العلاقة بين تركيز الفلوريد في ماء الشرب وبول الإنسان المعرض باستمرار إلى الفلوريد هي علاقة خطية (Torra., 1998) . أكدت بيانات عن التفلور الهيكلي المزمن Skeletal fluorosis ومستويات الفلور المرتفعة بعد التعرض المهني لفلوريد الهيدروجين ونفايات الفلور ، أن الفلور يصل إلى العظم وبصورة خاصة المناطق المعرضة إلى تعظم أو تكلس نشط . (ATSDR, 2001) . وان البقاء الطويل الأمد وتراكم الفلوريد يقتصر أولاً على النسيج المتكلس في العظام والأسنان (Bawden, 1992) . وجد أن أكثر من 50% من الفلوريد المبتلع يترسب في الأسنان والعظام عند الأطفال ، أما عند البالغين فان نسبة الفلوريدات المترسبة هي 20% وان معدل نسبة الفلور في أسنان الإنسان يقل مع تقدم العمر فمن الواضح إن المحتوى الكلي للأسنان والعظام من الفلوريد يزداد ولكن بمعدلات اقل طوال الحياة ، ومقدار المترسب منه يعتمد على التركيز المعرض له ومدة التعرض إذ إن مدد التعرض المستمرة للفلوريد تؤدي إلى زيادة احتباسه في العظم ، في حين ينخفض تركيز الفلوريد في العظم عند إيقاف التعرض للفلور . إن تركيز الفلوريد في الأنسجة الرخوة يعتمد على تركيزه في الدم ، وان معدلات توزيعه تحدد بمقدار ما يصل من الدم لتلك الأنسجة (Iinkielewicz, 2003) . كما ان فلوريد الصوديوم NaF يمتص بصورة كاملة ،

وقد تبين بأنه يتركز في بعض الأعضاء منها العظم والدرقية والابهر وربما الكلية . ويترسب الفلوريد على الأرجح في الهيكل العظمي والأسنان ودرجة خزنه في العظام ترتبط بمقدار ما يؤخذ وكذلك العمر (Gilman et al ., 1985) . وهناك العديد من العناصر التي تؤثر في امتصاص الفلوريد وطرحه وقد تناول هذا الموضوع الباحثان Ellenhorn و Barceloux (1988) ووجدوا أن امتصاص فلوريد الصوديوم يقل عند تناول أملاح الكالسيوم والحليب ومضادات الحوامض Antiacids . كذلك وجد أن اخذ كميات عالية من الكالسيوم تقلل امتصاص الفلوريد في الكلاب (Greenwood, 1961) . وكذلك في الجرذان (Wang and Muhler, 1960) . وجد الباحث Ericsson (1968) بأن كلوريد الصوديوم يقلل من الامتصاص الهيكلي للفلوريد وأن وجود الايونات المرتبطة بقوة بالفلوريد ، وبالمقارنة مع الكالسيوم والفوسفات والمغنيسيوم فإن الألمنيوم هو الأكثر تأثيراً في خفض امتصاص الفلوريد لذلك فإن المرضى الذين يأخذون مضاد حموضة محتوي على ألمنيوم يقل عندهم امتصاص الفلوريد إلى حوالي 40% (Rigalli et al ., 2001) . كما لاحظ (Hahn and Guenter, 1986) ، أن الألمنيوم يحمي الجسم ضد التسمم بالفلوريد في الديكة وذلك بتكوينه مركب مستقر بـ Al^{+3} بين الألمنيوم والفلوريد F^{-} ، وبذلك يزداد طرح الفلوريد عن طريق البراز . كما وجد Dai وجماعته (1994) ، أن الفلوريد يزيد من امتصاص الألمنيوم في الجهاز الهضمي لذكور الدجاج ويتراكم في العظم عندما أعطيت الحيوانات كميات متوازية من الفلوريد والألمنيوم . وذكر كلا من Cerklewesck (1997) و Turner (2001) أن هناك عناصر غذائية تثبط امتصاص الفلوريد ومنها الكالسيوم إذ أنه يكون مركبات غير ذائبة مع الفلوريد مما يقلل من امتصاص الفلوريد المأخوذ بالوجبة الغذائية نفسها . ومن جهة أخرى فإن امتصاص الفلوريد قد يكون بشكل فوسفات أحادية الفلور Monofluorophosphate ، والذي لا يتأثر بالكالسيوم مثلما يتأثر فلوريد الصوديوم .

4-2 : التصفية الكلوية Renal clearance

- علاوة على ايض الفلوريد وترسيبه بالعظام فإن طرح الفلوريد في البول مرتبط بالآلية التنظيمية لفلوريد البلازما ، وهناك جملة من النقاط يجب ان تؤخذ بنظر الاعتبار منها :
- أن الفلوريد جميعه في البلازما يرشح ترشيحاً دقيقاً Ultrafiltration من خلال الجسيمات الكلوية Renal corpuscles .
 - وان طرح الفلوريد المشع في البول يعتمد على الترشيح الكبيبي Glomerular filtration وإعادة الامتصاص Reabsorption من النبيبات المتلوية للكلية .

- كما أن إعادة الامتصاص اغلبها غير فعالة Passive .
- وان طرح الفلوريد يزداد عندما يزداد تركيزه في البلازما .
- والطرق التي تزيد من معدل جريان البول تزيد من تصفية الفلوريد (مثلاً إعطاء المدررات التنافذية Osmotic Diuretics ، والمحاليل عالية التوتر Hypertonic أو العقاقير المدررة Diuretic drugs (National Research Council, 1977) .
- ان نصف الفلوريد الممتص عند البالغين يطرح بوساطة البول ، وان طرح اليومي لايون الفلوريد يتطلب ترشيحاً كيبياً وذلك بالاعتماد على الأس الهيدروجيني ، وإعادة الامتصاص لايون الفلوريد من النبيبات الملتوية للكلية (Ekstrand et al, 1977) .
- تبين وجود علاقة ثابتة بين الفلوريد الممتص والفلوريد المطروح في البول عند التجهيز بالفلور، من ناحية أخرى فإن بعض الفلوريد المطروح ينتج من الفلوريد الذي يتحرر خلال عملية تشكيل العظم Bone remodelling . وهكذا فان معدلات طرح ربما تزداد قليلاً مع تقدم العمر ولكن لا توجد اختلافات بالجنس في طرح عن طريق البول (Hanhijarri,1975) . ويعود طرح الفلوريد في البول في الأشخاص المصابين بالتفلور الهيكلي المزمن إلى شدة المرض وطول مدة التعرض، كما إن نسبة طرح الزائد تستمر لسنوات بعد توقف التعرض . أما عند الأشخاص الأصغر سناً الذين تنشط عندهم عملية أيض المعادن فان نسبة الفلوريد المطروح تكون اقل من الكمية الممتصة مما هي عند الأشخاص البالغين .

وقام الباحثان Zipkin و Links (1957) ، بفحص تراكيز الفلوريد في بول الأطفال والأشخاص البالغين قبل وبعد اعطائهم ماء مفلور . وبعد أسبوع واحد وصلت مستويات الفلوريد البولي إلى واحد ملغرام/لتر عند الأشخاص البالغين بالمقارنة مع الأطفال حيث كانت 0.6 ملغ/لتر وان الضعف في الترشيح الكبيبي للفلوريد وجد عند الأشخاص الذين يعانون من داء السكري Diabetes mellitus وعدم كفاءة القلب اذ يحصل انخفاض في تصفية الفلوريد عند الأشخاص فوق عمر 50 سنة وهذا يشير إلى إن الأشخاص في مرحلة الكهولة هم أكثر تعرضاً للتسمم بالفلوريد .

5-2 : الفلوريد في الدم Fluriode in blood

يعمل الدم كوسط ناقل للفلوريد وان ما يقارب من 75% من فلوريد الدم موجود في البلازما أما المتبقي فيكون موجود في كريات الدم الحمر (Haddad and Winchester,1983) . وان مستويات فلوريد البلازما الكلي، التي سجلت في بحوث قبل 1965 تختلف عن المستويات التي سجلت حديثاً ، وان السبب في الاختلافات يعود الى الطرائق

التحليلية. ويعود تركيز ايون الفلوريد في البلازما إلى كمية الفلوريد الموجود في ماء الشرب إذ وضح هذه العلاقة الترابطية عدد من الباحثين منهم (Ekstrand et al ., 1990; Singer and Ophaug, 1979).

كما وجد أن عمر النصف half – life لتواجد الفلوريد في البلازما يزداد مع زيادة الجرعة من 2-9 ساعات . ويزداد تركيز ايون الفلوريد في البلازما مع التقدم بالعمر لنفس الجرعة المأخوذة من هذا العنصر ، والتفسير لهذه الظاهرة هو أن الامتصاص يكون أسرع في عظام الأطفال مقارنة بكبار السن، وبسبب تراكم الفلوريد في الهيكل العظمي ، فان الكميات الزائدة ربما تطلق من عمليات إعادة بناء العظم إلى البلازما في الأشخاص الأكبر سناً .

وهناك دراسات عديدة قام بها باحثين لتحديد مستويات الفلوريد في البلازما أو المصل ومنها دراسة قام بها (Taves , 1966) على صغار يتناولون ماء متفلور وكان معدل تركيز فلوريد المصل هو (13) ملغم/لتر وكذلك على أشخاص بالغين يشربون ماء تركيز الفلوريد فيه (0.18) ملغم/لتر ، ظهر أن معدل تركيز ايون الفلوريد في البلازما هو (10.4 %) ملغم/لتر. ووجد Husdan وجماعته (1976) أن معدل تركيز ايون الفلوريد في مصل أشخاص أصحاء يعيشون في مناطق يكون فيها مستوى الفلوريد في ماء الشرب هو 0.06 ملغم/لتر هو 9.8 مايكروغرام/لتر .

وهناك خمس حالات لأشخاص يعيشون في مناطق يكون مستوى الفلوريد في ماء الشرب هو (0.15) ملغم/لتر فقد وجد أن تركيز فلوريد البلازما عندهم يتراوح من 27 إلى 99 مايكروغرام/لتر . بينما يصل مستوى فلوريد البلازما في الاشخاص الذين يعيشون في مناطق ذات ماء شرب قيم الفلوريد فيه (3.8) ملغم/لتر إلى قيم تتراوح بين (57) إلى (277) مايكروغرام/لتر هذه التغيرات واضحة الدلالة على ضرورة القيام بدراسات على مستويات فلوريد الدم في الاشخاص الذين يعيشون في المناطق ذات التراكيز المختلفة للفلوريد .

6-2 : التأثيرات العامة للفلوريد General Effects of fluoride

وجد بأن الفلوريد مادة سامة تتراكم في الجسم عندما تستهلك بكميات كبيرة ويجب الحذر منها خوفاً من احتمالية التسمم الحاد بها، وأن اقل جرعة تستطيع أن تحدث أعراض مهددة للحياة هي 5 ملغم/كغم من وزن الجسم . وان الأعراض المرافقة للتسمم الحاد تتضمن ألماً في البطن ودواراً وتقيؤاً وأعراضاً أخرى مثل الإسهال وزيادة إفراز اللعاب وانفعالات عصبية وضعف عام (Whitford, 1996) . وأن اغلب حالات التسمم بالفلور تأتي من الابتلاع العرضي لمبيدات الحشرات أو مبيدات القوارض . وان للفلور العديد من الآليات لإحداث التسمم إذ يعمل الفلوريد المبتلع موقعياً على الطبقة المخاطية للأمعاء . وفي المعدة يتكون حامض

الهيدروفلوريك الذي يؤدي إلى تهيج معدي - معوي, وأن الجهاز الهضمي هو أول الأعضاء وأكثرها تأثراً إذ يمتص الفلوريد حالاً ويتحد بأيونات الكالسيوم وربما يؤدي إلى انخفاض الكالسيوم hypocalcemia في مصل الدم والأسنان والعظام (World Health Organization 1984) والفلوريدات هي سموم شائعة لها القابلية على تحويل ايض الخلايا عن طريق تثبيط إنزيمات معينة ، إذ تعطل الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation وتحلل السكريات glycolysis وتعيق عمل النواقل العصبية neurotransmission (WHO, 1984). كما يثبط الفلور عمل إنزيمات مضخة الصوديوم والبوتاسيوم Na^+ / K^+ - ATPase مما يؤدي إلى ارتفاع البوتاسيوم hyperkalemia في الدم بإطلاق البوتاسيوم خارج الخلية .

وللفلور أثر في تثبيط إنزيم الاستيل - كولين استريز acetyl cholinesterase المسؤول جزئياً عن زيادة اللعاب والتقيؤ والإسهال وربما تنشأ النوبات القلبية من انخفاض كل من الكالسيوم والمغنيسيوم . ويتبع التسمم الحاد عجز في العديد من الأعضاء وربما يؤدي ذلك إلى الوفاة بسبب عجز في التنفس أو عجز في القلب . وقد تحدث الوفاة نتيجة ابتلاع كميات تبلغ على الأقل 2 غرام لدى البالغين و16 ملغم/كغم للأطفال وإن أعراض التسمم ربما تظهر بالجرعة (3-5) ملغم/كغم كما أن الجرعة السمية المقدرة للفلوريد المبتلع هي (5-10) ملغم/كغم والجرعة المميتة المقدرة هي (5-10) غم أي (32-64) ملغم/كغم للبالغين و(500) ملغم لدى الأطفال الصغار (Shulman and Well ., 1997). وسجلت الجمعية الأمريكية لمراكز السيطرة السمية (24087) حالة تسمم في العام 2002 نتيجة لاستخدام معجون الأسنان المحتوي على عنصر الفلوريد . وإن حالة موت واحدة سجلت نتيجة لابتلاع معجون الأسنان المحتوي على فلوريد في العام نفسه. إن الأطفال تحت عمر ست سنوات والذين يبتلعون أكثر من 50% من معجون الأسنان المستعمل المحتوي على (1000 - 2000) مرة تركيز أعلى من تركيز الفلوريد الموجود في الماء المتفلور (Centery for Disease Control and Prevention, 1999) أكثر تسمماً بهذا العنصر. إن ابتلاع الأطفال للفلوريد من مستحضرات تنظيف الأسنان وغسل الأسنان يكون خطراً على النمو والصحة العامة (George, 1981). كما أوضح David (1978) بأن الفلوريد يسبب هرم جسم الإنسان قبل أوانه. وثبت بأن الفلوريد يستنزف احتياطي الطاقة وقابلية خلايا الدم البيض على تحطيم الأجسام الغريبة بعملية البلعمة Phagocytosis . وقد وجد بأن (0.2) جزء بالمليون من الفلوريد يحفز تكوين Superoxide في خلايا الدم البيض الثابتة ويثبط عملية البلعمة, وأن كمية الفلوريد التي هي بحدود واحد جزء

بالمليون ربما تخفض بشدة وظيفة خلايا الدم البيض في تحطم الخلايا البلعية (Gabler, 1985).

ويحفر الفلوريد استهلاك الأوكسجين في خلايا الدم البيض ، كما تثبط هذه العملية عندما تعترض خلايا الدم البيض أي عوامل غريبة في الدم (Robert,1981). وللفلوريدات تأثيرات في الكلتيين أيضاً ووجد بان التعرض إلى المستويات العالية من الفلوريد سببت عدم كفاءة الكلية وحدوث خمج للأنسجة البينية للنفرون interstitial nephritis . (ATSDR, 2001) وفي دراسة قام بها Shi (2005) وجد أن للفلوريد تأثيرات عكسية في كلية الجرذ ظهرت في تركيز (5) جزء بالمليون فلوريد في ماء الشرب وهذا يعد اقل تركيز على الرغم من أن الجرذ يعد أكثر مقاومة للتسمم بالفلوريد ومن الملاحظ أن تأثيرات الفلوريد في الكلية يكون أسوأ مع إعطاء الكافئين إذ وجد Brinker (2006) عند إعطاء ذكور جرذ Sprague – Dawley فلوريد الصوديوم مع الكافئين Caffeine في ماء الشرب لمدة (50) يوماً وبالجرع (4.9) ملغم من فلوريد الصوديوم/كغم من وزن الجسم مع (3) ملغم كافئين/كغم من وزن الجسم ، حصول تغيرات في وظائف الكلية ثبتت في مستوى الكرياتينين واليوريا والبروتين والكالسيوم . وحصول تغيرات إنزيمية كذلك .

وقام Allmand (1976) بإطعام الحيوانات عنصر الفلوريد بتركيز واحد جزء بالمليون ووجد بأنه في حالة وجود الألمنيوم بتركيز اقل من (20) جزء بالمليون ، فإن الفلوريد قادر على رفع مستويات cyclic adenosine monophosphate (cAMP) مما يثبط معدل هجرة خلايا الدم البيض ويؤدي الى تثبيط قابلية هذه الخلايا على تحطيم الكائنات الحية المرضية .

وهناك تأثير لايونات الفلوريد في فاعلية إنزيمات البنكرياس إذ أشار Chlubek وجماعته (2003) إلى تأثير الفلوريد في فاعلية الإنزيم المضاد للأكسدة في بنكرياس الجرذ enzyme anti oxidative خلال تعرضها إلى فلوريد الصوديوم في ماء الشرب مدة (4) اشهر وقد استنتج من خلال هذه الدراسة أن الفلوريد يؤدي إلى :

1- ارتفاع في مستوى سكر الدم hyperglycemia للجرذان غير مصحوب بإنتاج جذور حرة في البنكرياس .

2- ربما لا يكون ارتفاع مستوى سكر الدم بسبب تحطم البنكرياس الذي تأثر بايونات الفلوريد وإنما يعود السبب إلى عوامل مؤثرة خارج هذه الغدة .

3- تثبيط إنزيم Superoxide dismutase البنكرياس قد يعود إلى التأثير المباشر للفلوريد في هذا الإنزيم . كما وجد كلا من Rigalli (1995) وmenoyo (2005)

بان للفلوريد تأثير مثبطا في إفراز هرمون الأنسولين عندما أعطي على شكل فلوريد صوديوم فمويأ orally للجرذان التي منعت عن الطعام ونتج عن ذلك انخفاض فوري لمستويات الأنسولين وتبعته زيادة في مستوى السكر في بلازما الدم . وهذه الظواهر لوحظت عندما كانت تراكيز الفلوريد في البلازما (5-15) مايكرومول . كذلك وجد أن هذه الظواهر ترجع إلى مستوياتها الطبيعية بعد مدة (4-5) ساعات بعد إزالة الفلوريد من البلازما والأنسجة الرخوة .

وان الفلوريد يرتبط في المعدة مع ايونات الهيدروجين ليكون حامض الهيدروفلوريك الذي يسبب الدوار والتقيؤ والإسهال وألم البطن . وأن 2% من محلول فلوريد الصوديوم يؤدي إلى تحطم الخلايا الظهارية ويسبب التهابات معدية – معوية ويعود هذا الالتهاب إلى التأثير السمي في الأوعية الدموية الشعرية . ويظهر اغلب التآكل الظهاري في المعدة عند تحول الفلوريد ألابوني إلى حامض الهيدروفلوريك بفعل الحامض المعدي . وبسبب تحول فلوريد الصوديوم المبتلع إلى حامض الهيدروفلوريك في المعدة يحدث التقيؤ مما يؤثر في المريء والفم والشفاه والعيون . ووجد ان أكثر من 90% من الفلوريد المبتلع يكون بشكل حامض الهيدروفلوريك (Ellenhorn, and Barceloux, 1988) . وان المركبات جميعها التي تحرر الفلور باستثناء الفوسفات أحادية الفلور monofluorophosphate تكون فلوريد الهيدروجين عند امتزاجها مع حامض الهيدروكلوريك HCl في المعدة . وثبت بان جزيئة فلوريد الهيدروجين غير المتأينة تسبب تهيج بطانة المعدة إذا كانت التراكيز عالية ، كما أنها تحدث تأثيرات عكسية تركيبية ووظيفية في بطانة المعدة في الجرذان والكلاب بالتراكيز (190) ملغم/لتر . كما تشمل هذه التأثيرات فقدان الطبقة المخاطية وتقشرأ غير منتظم للخلايا الظهارية وتآكلا واسعا للطبقة المخاطية المعدية (Whitford, 1990) . وظهر أن الأضرار العيانية لوحظت في الطبقة المخاطية لمعدة ذكور الجرذ وإناثها المعاملة مدة (6) اشهر بفلوريد الصوديوم بتركيز (300) ملغم/لتر (National Toxicological Program (NTP), 1990) وشملت الأضرار فرط تنسج منتشر diffuse hyperplasia في النسيج الظهاري المخاطي ورافقها تخر خلوي Cellular necrosis .

يوجد ايون الفلوريد في مصل دم الإنسان بشكلين هما ايون الفلوريد اللاعضوي inorganic ، وآخر مرتبط مع جزيئة عضوية (Halton et al ., 1984) . وان القابلية السمية للأخير غير معروفة . ويعمل الفلوريد اللاعضوي بوصفه مثبطا إنزيميا لأنه يكون معقدات Metal – fluoride phosphate complexes . تتداخل مع نشاط الإنزيمات التي تتطلب ايونا معدنيا كعامل مساعد فضلاً عن أن الفلوريد ربما يتداخل مباشرة مع الإنزيمات أو

المادة الأساس Substrate . وانه مثبط عام لعضيات إنتاج الطاقة في الخلية لاسيما عملية تحلل السكريات glycolysis (ATSDR, 2001). درس Soni (1984) تأثير سمية فلوريد الصوديوم بالتراكيز (5 و 10) ملغم/كغم في بعض الأعضاء في الجرذان ، ووجد إن الجرعة القليلة رافقتها زيادة في بيروأكسدة الدهون Lipid peroxidation للأعضاء المدروسة مثل الكبد والكلى والرئات والأمعاء والخصى . أما في الجرعة العالية فقد وجد أن أكسدة الدهون استمرت في الكلى والأمعاء ولكنها انخفضت في الكبد والرئات والخصى .

كما وجد Jain (1989) في دراسته لأكسدة الدهون لأغشية كريات الدم الحمر للإنسان , التي حضنت في محاليل الكلوكوز العالي التوتر Hypertonic أن أكسدة الدهون كانت أسرع عند استعمال الكلوكوز وحده ، ولكن عندما حضنت الكريات الحمر مع ايونات الفلوريد ثبتت هذه العملية .

وفي دراسة حديثة قام بها Chlubek وجماعته (2003) لوحظ ارتفاع مستوى سكر الدم في الجرذان المعرضة إلى 50-100 جزء بالمليون فلوريد في ماء الشرب خلال أربعة اشهر . كما تطرقت الدراسة إلى تأثير الفلوريد في مضاد الأكسدة لغدة البنكرياس Pancreatic antioxidant . ولاحظ Schivarajashankara وجماعته (2001) بان الجرذان التي تسلمت (100) جزء بالمليون فلوريد الصوديوم في ماء الشرب لأربعة اشهر ازدادت عندها مستويات الكلوتاينون (GSH) والفاعلية العالية للإنزيم المضاد للأكسدة (Major GSH-px (antioxidative enzyme في كريات الدم الحمر والدماغ والكبد ولكن انخفضت فاعلية إنزيم SOD (Superoxide dismutase) في كريات الدم الحمر . وفي دراسة أخرى للباحث نفسه على الأطفال المعرضين للفلوريد وجد انخفاضاً في مستويات الإنزيم GSH وزيادة في فاعلية إنزيم px - GSH وقلّة نشاط إنزيم الدسميوتز (SOD) لكريات الدم الحمر . و لوحظت زيادة معنوية في إنزيم SOD وإنزيم px - GSH في الكبد للجرذان التي أعطيت (50, 100, 150) جزءاً بالمليون فلوريد في ماء الشرب (Guo et al ., 2003) .

وجد Su وجماعته (2003) أن التسمم بحامض الهيدروفلوريك أو أملاح الفلوريد يسبب انخفاض كالسيوم الدم Hypocalcemia وانخفاض المغنيسيوم Hypomagnesemia وارتفاع البوتاسيوم Hyperkalemia وبعدها يحدث خلل في الإيقاع القلبي Cardiac dysrhythmias .

تمتص الغدة النخامية عنصر الفلورين بكميات تفوق مرات عديدة الكميات التي تمتصها الأنسجة الرخوة الأخرى ولذلك فان الخطورة تكون استثنائية لان الغدة النخامية هي الغدة

المسيطرة على عمل الغدد الصم الأخرى . وان الفلوريد له تأثير أيضاً في الغدة الصنوبرية التي تنتج الميلاتونين Melatonin وقد ثبت تأثير هذه الغدة في الأشخاص الذين ظهرت عليهم اضطرابات في النوم بسبب خلل في إنتاج الميلاتونين (Luke, 1994).

ودرس تأثير فلوريد الصوديوم في الأرانب بطرق عديدة . واستعمل فيها (2%) من المحلول المائي لفلوريد الصوديوم بوصفه غسولاً للعين ، إذ سبب عيوباً في النسيج الظهاري للقرنية وظهرت مناطق متتخرة في الملتحمة وان الحقن تحت الملتحمة أو داخل الفسح الأمامية سبب وذمة القرنية Corneal Odema والتهاب حاد في العين ونزفاً في القرنية (Grant, iris, 1986).

7-2 : التأثير المسرطن للفلوريد Carcinogenic effect of fluoride

هناك دراسات عديدة لتحديد التأثير أو الفعل المسرطن لفلوريد الصوديوم ومنها دراسة (Maurer et al ., 1990) . إذا تم إعطاء فلوريد الصوديوم بالغذاء للجرذان من سلالة Sprague – Dawley وبالجرع (4, 10, 25) ملغم/كغم من وزن الجسم مدة (99) يوماً وظهر أن 30% من الجرذان انخفض فيها الوزن وخاصة عند الجرعة (25) ملغم/كغم . وظهرت سمية الفلوريد بالأسنان والعظام والمعدة وان خطورة هذه التغيرات كانت مرتبطةاً بمقدار الجرعة ومدة التعرض وان النتائج المستحصلة من هذه الدراسة أشارت إلى أن فلوريد الصوديوم غير مسرطن في جرذان Sprague – Dawley على الرغم من التأثير السمي الواضح . ان استهلاك الإنسان للفلوريد زاد من المعدل العام لحالات الوفاة بالسرطان وان الناس الذين يعيشون في مناطق مفلورة يكون معدل الوفاة بالسرطان أعلى مما في المناطق غير المفلورة وقد ظهر وجود ترابط بين الفلورة والسرطان (Tohyama, 1997) .

واستنتج بان إعطاء فلوريد الصوديوم في ماء الشرب إلى الجرذان من سلالة F344/N وبالكميات من (0.2 - 4.5) ملغم فلوريد/كغم/يوم لمدة أكثر من سنتين سبب زيادة غير معنوية في حدوث أورام في التجويف الفمي وأورام في الغدة الدرقية في الذكور National Toxicology program 1990 (NTP) كما أثبتت دراسات أخرى أن الأشخاص الذين يعيشون في مناطق مفلورة ربما يعانون من زيادة في مخاطر التحطم الجيني وحدث السرطان ، فقد وجد كلا من Proctor وGamble (1993) بان حدوث النمو السرطاني cancerous growth في الأنسجة الفمية يزداد بزيادة التعرض للفلوريد . فالفلورة تزيد من حدوث السرطان الفموي . وقد ظهرت بيانات بزيادة معدل حدوث السرطان في التجويف الفمي والبلعوم بنسبة 30-50% في المناطق المفلورة .

وعند تفسير قابلية الفلوريد على تطفير الجين Mutagenicity وجد أن فلوريد الصوديوم يثبط تركيب كل من البروتين والحمض النووي منقوص الأوكسجين DNA في خلايا اللبائن المزروعة . فالفلوريد يستطيع أن يتفاعل مع عناصر في الخلية ومن ثم يؤثر في فاعلية الإنزيم الضروري لصنع أو تركيب الحمض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين DNA أو ايض الكروموسوم ، أو انه يستطيع أن يمنع عمليات التمايز differentiation أو الايض الخلوي . وان العديد من الدراسات الوبائية تناولت مسألة الارتباط بين ماء الشرب المفلور والسرطان ، وأشارت انه لا يوجد مثل هذا الارتباط (Kenji, 1997, Fluoride, 1989). من ناحية أخرى ان جميع البحوث ذات الصلة بالدراسات البيئية ذكرت أن معدل حدوث السرطان يتراوح بين 10 - 20% . كما أن برنامج التسمم العالمي للاختبار الحيوي للسرطان توصل إلى تحديد تأثير الفلور في ماء الشرب في إحداث السرطان في الحيوانات (NTP, 1990, Bucher et al., 1991).

8-2 : التأثير في الجهاز العصبي Effect On Nervous System

تظهر التأثيرات الحياتية للفلور (حتى عند المستويات المنخفضة) ، نتيجة لتراكم الفلوريدات في الدماغ مما يؤثر في السلوك الذي يرتبط مباشرة بتركيز الفلوريد في مصل الدم (Muellenix et al., 1995) . وأجريت دراسات قام بها (Ding, 1992) لوحظ فيها بان مستويات الفلوريد من (1-3) جزء بالمليون تؤثر في الجهاز العصبي مباشرة بدون إن تحدث تشوهات أولية من ضمنها التفلور الهيكلية Skeletal fluorosis . وان الباحثين الصينيين يمتلكون اكبر مصدر معلومات عن الفلوريد ومنها تأثيره في فهم الأطفال وإدراكهم من خلال دراسات أجريت توضح بان الأطفال في المناطق المفلورة Fluorosis regions هم اقل ذكاءاً من الأطفال في المناطق غير المفلورة (Lixs et al., 1995 ; Ibid, 1995) . وتبين هذه الدراسات أن تأثير الفلور في الذكاء قد يظهر مبكراً أي في المراحل الجنينية من النمو والتي يكون فيها نمو الجهاز العصبي وتمايزه أكثر سرعة، وان نمو أنسجة الدماغ يكون حساساً للفلوريد . وأوضحت دراسات أخرى أجريت على الجرذان المعرضة إلى (100) جزء بالمليون فلوريد مدة ستة أسابيع ولغاية عمر ثلاثة أشهر أن مستويات الفلوريد ازدادت في النخاع المستطيل medulla oblongata وفي كلا الجنسين وكذلك في قرن آمون hippocampus في الإناث مع اضطرابات سلوكية معنوية لوحظت على الجرذان وينعكس ذلك على الانسان اذ ظهرت اضطرابات حركية وعجز بالفهم أو الإدراك وعدم القدرة على التعلم وهذا ما أشار إليه Mullenix وجماعته (1995) من أن الفلوريد يغير مزاج الإنسان وسلوكه وهناك حقيقة معروفة بان مركبات الفلوريد أضيفت إلى ماء الشرب للسجناء أو الأسرى وذلك لمنع التذكر في

الحرب العالمية الثانية . كما وجد بان الرغبة للمخدرات مثل الكحول والكوكائين ازدادت بوساطة عامل الفلوريد . وكما هو معروف فان الكالسيوم عنصر ضروري للخلايا جميعها إذ نحتاجه للموازنة الوظيفية ، وان الفلوريد (إذا وجد) يؤثر في الكالسيوم وينجم عن ذلك استنفاده من الجسم ، وان التأثير الواضح لايون الكالسيوم هو في الجهاز العصبي . فإذا انخفض ايون الكالسيوم بالدم فان الجهاز العصبي يصبح سريع التهيج (American Dietetic Association, 2001; Singh and Jolly, 1970) وفي دراسة لملاحظة تأثير التراكيز العالية للفلوريد في وظائف المخ في الفأر وجد Sun (2000) بان القابلية على التعلم والتذكر للمجموعة المعرضة إلى تراكيز عالية من الفلور تكون اقل معنوياً من مجموعة السيطرة ، بينما يكون نشاط إنزيم الكولين استريز Cholinestrase للمجموعة المعرضة أعلى معنوياً من مجموعة السيطرة ، وهذا يدل على أن تراكيز الفلور العالية في ماء الشرب تقلل من نشاط الجهاز العصبي للفأر ، ويؤدي الفلور الى حدوث تسمم في الجهاز العصبي (Mullenix, 1995; Vani and Reddy, 2000) . وبعد أخذ الفلوريد فان شدة التأثير في السلوك ازدادت مباشرة مع مستويات الفلوريد في البلازما وتراكيز الفلوريد في مناطق الدماغ الخاصة . ففي دراسة على جرذان Sprague – Dawley قارن فيها بين السلوك ومستويات الفلوريد في مصل الدم والدماغ بعد إعطائها فلوريد الصوديوم خلال المدة الأخيرة من الحمل وعند الفطام او للبالغين . إذ تسلمت الأمهات قبل الولادة حقنات تحت الجلد من فلوريد الصوديوم بجرعة (0.13) ملغم/كغم في أيام الحمل (14-18) أو (17-19) وتسلمت الفطيمات Weanling ماء شرب يحتوي على فلوريد بالتراكيز (0, 75, 100, 125) جزءاً بالمليون مدة ستة أسابيع او (20) أسبوعاً . أما البالغات بعمر ثلاثة اشهر فقد استلمن ماء شرب يحتوي على فلوريد (100) جزءاً بالمليون مدة ستة اسابيع . وعندما أخضع السلوك للاختبار ، وجد أن الفلوريد سبب ضعفاً سلوكياً مرتبطاً بالجنس حيث إن الذكور أكثر تحسناً للتعرض قبل الولادة بـ (17-19) يوم . في حين كانت الإناث أكثر تحسناً بتعرض الفطيمات والبالغات عند مقارنتها بالامهات . لاحظ (Wang, 2005) تأثيرات التسمم بالفلور والزرنيخ في القدرات الذهنية ونمو الأطفال الذين يعيشون في مناطق ذات مستويات متوطن فيها زرنخ وفلور عالية واستنتج بان للتعرض إلى الزرنخ العالي أو الفلوريد أو كليهما تأثيرات سلبية في القدرات الذهنية ونمو الأطفال .

9-2 : تأثير الفلوريد في الصبغيات Effect of fluoride on chromosomes

يسبب فلوريد الصوديوم تحولات شكلية وانحرافات كروموسومية وتبدلات الكروماتيد الشقيق Sister chromatid ووضعاً غير مبرمج للحامض النووي الرايبوزي منقوص

الأوكسجين DNA في خلايا جنين الهامستر السوري . كما وجد بان فلوريد الصوديوم يسبب انحرافات كروموسومية في المراحل المختلفة من دورة حياة الخلية (Marilyn, 1989) . واستنتج Khalil, (1995) بان التأثيرات الجينية للفلوريد في خلايا نقي العظم المزروعة والمعاملة مع تراكيز مختلفة لفلوريد البوتاسيوم وفلوريد الصوديوم ,مدداً مختلفة (12, 24, 36) ساعة والتي شملت الانحرافات وعدد الانكسارات في صبغانيات نواة الخلية كانت ذات تأثير مطفر ضعيف ولكلا الشكلين من الفلوريد . كما لاحظ كلا من DQ و Ywa (1995) و Miao وجماعته (2003) بان التعبير الجيني Expression of gene يتغير في الخلايا البانية للعظم Osteoblasts بعد معاملتها بالفلوريد مدة أسبوعين خارج الجسم الحي *in vitro* . فالفلوريد الزائد يؤثر في تصنيع البروتين في الخلايا البانية للعظم بتحفيزها لتعبير الجينات الموجودة فيها ، ووجد جين جديد نتيجةً التعرض المستمر للفلوريد .

10-2 : تأثير الفلوريد في الجهاز التكاثري والخصوبة

Effect of Fluoride on Reproductive System and Fertility

تحتاج تأثيرات الفلوريد في التكاثر إلى دراسات إضافية لكون البيانات المتيسرة غير كافية ،وهناك العديد من الدراسات التي سجلت انخفاض في إعداد النطف وحجم المنى (semen volume) عند الإنسان فوق (50) سنة وهذا ربما يظهر انخفاضاً في الخصوبة بينما تحدث زيادة حادة في سرطان الجهاز التناسلي الذكري بالعمر نفسه ومن هذه الدراسات (Ortiz –Perez- et al ., 2003, Mihill, 1992) وأجريت الدراسات على الجرذ والفار وخنزير غينيا إذ سجلت تأثيرات سلبية في الخصوبة شملت قلة عدد النطف وتغيرات نسيجية للنبيبات ناقلة المنى وخلايا ليدك وانخفاض لمعايير الخصوبة بشكل عام .

أظهرت دراسات أخرى على الجرذ حدوث تغيرات في السلوك الطبيعي وقلة النشاط الطبيعي في الجرذان المعرضة إلى الفلور مدة (6) أسابيع أو (60) يوماً . هذه الدراسات أثبتت أن تعرض الأمهات إلى (11.4) ملغرام فلوريد /كغم/باليوم سبب انخفاضاً في عدد الأجنة مع تغيرات هيكلية ولم تشخص تأثيرات تطويرية أخرى للفلوريد في المواليد (, Freni 1994) ووجد (ATSDR, 2001) ان حالات العقم عند النساء تزداد مع الفلورة Fluoridation وسجل علماء الأغذية والأدوية علاقة وثيقة بين نقص معدلات الخصوبة عند النساء بين أعمار (10- 49) سنة وزيادة مستويات الفلور . كما لوحظت حالات مشابهة في اغلب الحيوانات وعلى الرغم من التعرض المستمر لماء الشرب المفلور في مدن المملكة المتحدة عام (1940) إلا إن الدراسات الموجودة تعد غير كافية لتقدير أي خطر تطوري أو تكاثري. ولوحظت تأثيرات فلوريد الصوديوم في النمو الجنيني للجرذ عندما أعطي فلوريد

الصوديوم إلى إناث حوامل عن طريق ماء الشرب يوميا خلال مدة الحمل وللتراكم (250,175,100,25,10,0) جزء بالمليون. ولم تلاحظ تغيرات سلوكية أو أعراض سريرية على الام وقد لوحظ استهلاك اقل للماء من الأمهات في المجموعة (250,175) جزءاً بالمليون عند مقارنتها مع إناث السيطرة . أما استهلاك الغذاء فقد انخفض عند تركيز (250) جزءاً بالمليون, كما انخفض وزن الإناث الحوامل . وإن متوسط عدد الأجنة الحية للإناث في كل المجاميع المعاملة مشابهة لمجموعة السيطرة . كما أن الانخفاض المعنوي في عدد الغرسات في المجموعة المعاملة بـ (250) جزء بالمليون من الفلور له علاقة بالعدد المنخفض للأجسام الصفراء في هذه المجموعة ولا توجد جرعة لفلوريد الصوديوم لها علاقة بزيادة عدد الأجنة المشوّهة . أما في الجرعة المعطاة فقد لوحظ أن فلوريد الصوديوم ليس له تأثير في نمو العظام وتطورها خاصة عظم القص (Collins,1995) .

ووجد Zhu وجماعته (2000) أن إعطاء ذكور الجرذ (150) ملغم / لتر فلوريد الصوديوم في ماء الشرب يحدث انخفاضاً معنوياً في عدد النطف وحركتها كذلك لوحظت زيادة في محتويات بيروكسيدات الدهون لكل من المصل والخصى .

لاحظ Chinoy وجماعته (1992) تأثير وظائف بعض الغدد الجنسية اللاحقة والنطف بالجرعة (10) ملغم /كغم من وزن الجسم والمعدة عن طريق الفم لذكور الجرذ (*Rattus norvegicus*) يومياً مدة (30 و 50) يوماً وان المعاملة بالجرعة المذكورة سببت تغيرات تركيبية وإيضية في النطف أدت إلى انخفاض في حركة النطف وانخفاض في مؤشر نشاط مقدرات النطف (SMAI) *Sperm mitochondrial activity index* كذلك انخفاض حيوية النطف عند مقارنة نسبة النطف الحية الى الميتة *live : dead ratio* فضلاً عن تغيرات في الدهون الفوسفاتية لغشاء النطفة مما يؤثر في تفاعل مستلمات الهرمون ووظائفها كذلك وجد انخفاض معنوي في مستويات البروتين في نطف ذيل البربخ *epididymus* والاسهر *vas deferens* والحويصلة المنوية *seminal vesicle* والموثة *prostate* بعد إعطاء فلوريد الصوديوم ويعود سبب ذلك إلى تغير ايض البروتين نتيجة تداخل ايونات الفلوريد وتراكم الكلايكوجين في الاسهر وقلة الفركتوز في الحويصلات المنوية والاسهر فضلاً عن اختزال ايض السكريات في هذه الأعضاء . اقترح (Zhao et al., 1995) بان للفلوريد بعض التأثيرات الضارة في الجهاز التكاثري وان اعطاء فلوريد الصوديوم الى ذكور الجرذان عن طريق ماء الشرب وبالجرع (200,100) ملغم/لتر مدة 6,4,2 أسابيع يحدث تأثيراً في مستويات هرمون الشحمون الخصوي في المصل وكولسترول الخصى وكولسترول الكبد, وأظهرت النتائج انخفاضاً في هرمون الشحمون الخصوي في المصل مع مرور الوقت

بينما لم يتأثر كولسترول الخصى, وحصل انخفاض في كولسترول الكبد في الأسبوع الرابع والسادس عندما قورن ذلك مع مجموعة السيطرة .

واستنتج Chinoy (1994) بان المعاملة بفلوريد الصوديوم سببت انخفاضا في جميع المعايير التي درست ماعدا كولسترول الخصى الذي يدل على أن صنع الاندروجين ربما لم يتأثر بالمعاملة بفلوريد الصوديوم . كذلك أظهرت الدراسات أن التماثل للشفاء في الحيوانات المعرضة للفلور يكون أسرع بعد المعاملة بفيتامين e مقارنة بالمعاملة بالكالسيوم . وجد Elbetieha وجماعته (2000) أن تعرض ذكور الفار من سلالة Swiss balb/c إلى فلوريد الصوديوم وعن طريق ماء الشرب بالتراكيز (300,200,100) جزء بالمليون لمدة (4) و (10) أسابيع يؤثر في الخصوبة بالتراكيز الثلاث للمدة الأطول فقط إذ حصل انخفاض معنوي في الخصوبة ولم يحدث تأثير عند المدة (4) أسابيع كما أن عدد مواقع الغرسات implantation والأجنة الحية انخفض في الإناث التي تزوجت مع ذكور معاملة بفلوريد الصوديوم وبتراكيز (200) جزء بالمليون مدة (10) أسابيع كذلك حصلت زيادة معنوية في أوزان كل من الحويصلات المنوية والغدد القفلية في الفئران التي عرضت إلى (200) أو (300) جزء بالمليون من فلوريد الصوديوم مدة (4) أسابيع ولكن لم تحصل زيادة معنوية حين كانت مدة التعرض (10) أسابيع .

وأن التأثيرات المثبطة للفلوريد في الجهاز التكاثري في الحيوانات شملت عملية تكوين النطف Spermatogenesis

(Susheela and ; Chinoy and Sequeira, 1989 ; Kourk and Sing, 1980 Kumara, 1991) وقلة حركة النطف وكثافتها وتأثيراته السلبية في الايض الخصوي (Chinoy et al ., 19997) . ويوجد القليل من المصادر التي تتحدث عن تأثير الفلوريد في الهرمونات الجنسية للإنسان . إذ سجل كلا من Tokar و Savcheako (1977) انخفاضا في مستويات الشحمون الخصوي بالمصل عند مرضى التفلور الهيكلي المزمن, في حين ذكر Chinoy وجماعته (1992) انه لا توجد اختلافات في تركيز هرمون الشحمون الخصوي في مصل الذكور في المناطق المفلورة وغير المفلورة .

وفي دراسة تجريبية قاما بها كلا من Chinoy و Naryana (1994) لاحظا انخفاض طفيف في تركيز هرمون الشحمون الخصوي في بلازما الجرذان التي أعطيت فلوريد الصوديوم عن طريق الفم بتركيز (10) ملغم / كغم /من وزن الجسم يوميا مدة (50) يوما كذلك قلت أقطار خلايا ليدك وأقطار أنويتها في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة, ولاحظ (Neelam et al ., 1987) زيادة حالات العقم بين الرجال

الذين يعيشون في مناطق التفلور. كما أوضح كلا من Reddy و 1986 Yiamonyiannis وجماعته (1969) زيادة في العجز الجنسي impotence عند الرجال في المناطق المفلورة في تركيا .

وبدراسة تأثير فلوريد الصوديوم في ماء الشرب وبتراكيز (0, 25, 100, 175, 250) جزء بالمليون في الجرذ لثلاث أجيال واستهلاك الطعام والماء وقياس أوزان الجسم وملاحظة الأعراض السريرية وفي أوقات منتظمة , لوحظ انخفاض الماء المستهلك عند التراكيز (175, 250) جزء بالمليون ويرجع سبب ذلك إلى قلة الاستساغة ولم يؤثر في التكاثر . كذلك لم تلاحظ تأثيرات تراكمية في الولادات الثلاث ولم تتأثر مؤشرات التزاوج والخصوبة والبقاء . فضلا عن عدم تأثير وزن الأعضاء المدروسة مقارنة مع وزن الجسم وان فلوريد الصوديوم لحد تركيز (250) جزءاً بالمليون لم يؤثر في الجهاز التكاثري للجرذ (Collins et al., 2001) . كما أن المعلومات الكمية المستحصل عليها في دراسة Sprando وجماعته 1998 () أكدت بأن جرعة فلوريد الصوديوم (0 و 25 و 100 و 175 و 200) لم تؤثر سلباً في تركيب الخصية أو عملية تكوين النطف في الجرذ حيث إن النبيتات ناقلة المني تشغل (88%, 87%, 89%, 88%, 88%) على التوالي من حجم الخصية الكلي بينما كانت الفسحة البينية interstitial space تشغل (9.3%, 11.7%, 10.2%, 9.8%, 9.9%) من حجم الخصية الكلي على التوالي .

أظهرت دراسة كلا من Chinoy و Sequeira (1989) وجود تأثير لفلوريد الصوديوم وبالجرعتين (10, 20) ملغم /كغم من وزن الجسم مدة (30) يوماً في أنسجة وخلايا الخصى والأسهر والحوصلة المنوية وعدم انتظام الخلايا الظهارية المنشأة للنطف في النبيتات وانسلاخها مع قلة المني وانعدام النطف في تجويف النبيب وعدم تأثر أقطار خلايا ليدك وانويتها . وظهر راس البربخ تغيرات اقل من الذيل وحدث تغلط pyknosis في انوية الخلايا الظهارية المبطن للبربخ مع انعدام النطف في التجويف, فضلا عن نقصان في ارتفاع الخلايا وتغلط الانوية وانسلاخ الخلايا وانعدام النطف في ذيل البربخ وظهر النسيج الظهاري للأسهر تغلظاً بالانوية nuclear pyknosis وتراكم الأهداب الثابتة stereocilia وحاتم الخلايا الظهارية وزيادة سمك الصفيحة الأصلية lamina propria كما لم تتأثر الحويصلات المنوية والموثة بالمعاملة . وان الانقطاع عن المعاملة سبب شفاء واسترجاعاً واضحاً في التركيب النسيجي لهذه الأعضاء . درست العلاقة

بين العقم والتركيب النسيجي للخصى بعد إعطاء جرعة مختلفة من فلوريد الصوديوم إلى ذكور الفئران albino mice بإعطاء (100) جزء بالمليون عن طريق ماء الشرب في

المجموعة الأولى و (500) و (1000) جزء بالمليون في المجموعتين الثانية والثالثة لمدة شهر واحد للمجموعة الأولى وشهرين للمجموعة الثانية وثلاثة اشهر للمجموعة الثالثة . المجموعة الثانية والثالثة توقفت بهما عملية النضج والتمايز للخلايا النطفية وأظهرت المقاطع النسجية لخصى المجموعة الثالثة حدوث تنخر للنبيبات ناقلة المني مع توقف تام لعملية تكوين النطف (Kour and Sing , 1980) . درس كلا من Kumar و Susheela (1995) تأثيرات التسمم المزمن للفلوريد في البرابخ ونسج النطف في الأرانب اذ أعطيت الأرانب 10 ملغم فلوريد الصوديوم / كغم من وزن الجسم يوميا لمدة (20, 23) شهراً , أدت المعاملة إلى ارتفاع مستوى الفلوريد في المصل معنويا في مدتي التعرض كليهما وفقدان الأهداب الثابتة وانخفاض معنوي في ارتفاع النسيج الظهاري العمودي الطبقي الكاذب للبربخ ولوحظت زيادة في قطر كل من رأس البربخ وذيله خلال مدة (23) شهراً فقط, إن الانخفاض في ارتفاع الخلايا الظهارية وقطر النبيبات الخصوية كان معنويا فقط لمدة التعرض (23) شهراً . أما النطف فكانت طبيعية في تجويف نبيبات الخصى وكذلك في رأس البربخ وذيله في المجموعة المعاملة مدة (20) شهراً فيما تجزأت النطف الموجودة في البربخ للحيوانات المعاملة مدة (23) شهراً كما أن أوزان رأس البربخ وذيله في الأرانب المعاملة مدة (23) شهراً , أظهرت انخفاضاً معنوياً فضلاً عن اختزال عدد الحبيبات الإفرازية في هذه الأعضاء .

لاحظ Shashi (1990) التغيرات النسجية المرضية في خصى الأرانب وعلاقتها بعدم الخصوبة بعد إعطائها جرعات مختلفة من فلوريد الصوديوم بالخصى تحت الجلد subcutaneous وبجرع (5, 10 , 20 , 50) ملغم/ كغم/ باليوم مدة (100) يوم . حصل انخفاض في نضج الخلايا النطفية وتمايزها وزيادة في كمية النسيج البيني في خصى الأرانب المعاملة . وتوقفت عملية تكوين النطف في مجموعة الجرعة العالية وحصل تنخر necrosis للنبيبات المنوية كما درس Sashi (1992) تأثير الفلوريد في ابيض الدهون في خصى الأرانب التي أعطيت الجرعة نفسها في أعلاه بمدة التعرض نفسها. أظهرت الحيوانات المعاملة وبالأخص التي حقنت (50) ملغم / كغم / يوم تراكم غير طبيعي للدهون في الخصى وان الزيادة في تركيز أصناف الدهون كلها ما عدا الأحماض الدهنية الحرة في الخصى كانت مرتبطة مباشرة مع الزيادة في جرعة الفلوريد. أما ما يخص تأثير الفلوريد في الهرمونات التكاثرية في ذكور الإنسان فقد وجد Ortiz –Perez (2003) أن التعرض للجرع العالية من الفلوريد (3-27) ملغم/ يوم أحدثت تأثيرات تكاثرية دون السريرية Subclinical , إذ حدث التأثير السمي لكل من خلايا سرتولي والخلايا المغذية للمناسل gonadotrophs . وكانت النتائج المستحصلة من هذه الدراسة عند مقارنتها بمجموعة الأفراد المعرضين إلى

جرع منخفضة (2-13) ملغم/يوم هي زيادة بالهرمون المنبه للجريبات (FSH) Follicular Stimulating Hormone ونقصاً في الانهيبين B inhibin وهرمون الشحمون الخصوي الحر وهرمون البرولاكتين prolactin ولم تلاحظ في هذه الدراسة تشوهات في النطف . أجريت دراسة قام بها كلا من Tokar و Savchenko (1977) على الغدة النخامية ظهر من خلالها تأثير اقل باستعمال الطريقة المناعية الإشعاعية لدراسة مقادير هرمونات الدم ومنها الشحمون الخصوي والهرمون المنبه للجريبات والهرمون اللوتيني LH لمرضى يعانون من التفلور المزمن وبالمقارنة مع أفراد أصحاء إذ وجدوا أن هرمون الشحمون الخصوي انخفض مع زيادة الهرمون المنبه للجريبات عند الأشخاص المرضى . أما الهرمون اللوتيني فازداد فقط عند مرضى التفلور المزمن الذين تعرضوا إلى مركبات الفلورين أكثر من (15) سنة . في الوقت نفسه لوحظ بان فلوريد الصوديوم تأثيراً في الجهاز التكاثري الذكري والخصوبة. ووجد أن كلاً من حامض الاسكوريك Ascorbic acid والكالسيوم عوامل علاج Therapeutic agents لحالات التسمم بالفلوريد وأظهرت تحسناً ملحوظاً عندما أعطيت مع فلوريد الصوديوم أو بمفردها ; Chinoy, et al ., 1995 ; Zhang, et al., 1990) ; Chinoy, et al ., 1997 Narayana and Chinoy, 1994; كما تبين بان لفيتامين E و D معا تأثيراً ايجابياً لحالات تسمم الجهاز التكاثري الذكري بفلوريد الصوديوم أكثر مما تعطى وحدها (Chinoy and Sharma, 1998) من جهة أخرى وجد أن التوقف عن المعاملة بفلوريد الصوديوم لم يساعد على إحداث شفاء كامل . ولكن إعطاء حامض الاسكوريك بجرعة (15) ملغم /يوم أو فوسفات الكالسيوم (25) ملغم/يوم إلى الفئران المعاملة بفلوريد الصوديوم بجرعة (10) ملغم فلوريد الصوديوم / كغم أظهر شفاء تاماً . وان استرجاع الوضع الطبيعي يكون أكثر وضوحاً في الحيوانات المعاملة في كل من حامض الاسكوريك والكالسيوم معا (Chinoy and Sharma, 2000) .

1-11-2 : الغدة الدرقية Thyroid gland

تتكون الغدة الدرقية في الإنسان والحيوانات المختبرية من فصين يقعان أمام الحنجرة على جانبي الرغامى Trachea وتتصل بوساطة برزخ 1sthus ممتدة فوق السطح الأمامي للرغامى . وتوجد الغدة الدرقية في الفقرات جميعها ولكنها مختلفة بالشكل والموقع التشريحي وأشكال الجريبات الدرقية . وللغدة الدرقية القدرة على خزن افرازاتها بكمية اكبر من أي غدة صماء أخرى, وهذه تنعكس في تركيبها النسيجي إذ تتألف الغدة من تجمعات من

جريبات دائرية أو بيضوية مختلفة الأحجام, تملأ الفسح بين الجريبات بنسيج ضام كثير الأوعية الدموية ويحتوي على قليل من الخلايا اللمفية وخلايا منسجة histocysts . تحتوي الفسح بين الجريبات وكذلك المنطقة القاعدية للجريبات على خلايا بيضوية تحتوي على العديد من الحبيبات تمتلك نواة شكلها غير منتظم يطلق عليها الخلايا جنب الجريبات parafollicular أو تسمى الخلايا الصافية C cells وهي مسؤولة عن إفراز الكالسيتونين واصلها جنينيا من العرف العصبي neural crest . وان الجريبة الدرقية هي وحدة مجهرية مبطنة بنسيج ظهاري افرازي يتكون من طبقة واحدة من خلايا مكعبة cuboidal cells أو عمودية واطئة low columnar تحتوي تجاويف الجريبات على كلوبولين متجانس ومادة جيلاتينية ذات لون اصفر ضارب للحمرة amber colored . يطلق على إفراز الدرقية الغروان colloid وهو الذي يعطي للغدة خصوصيتها النسجية الأكثر تميزا .

والغروان هو الناتج الافرازي المخزون للنسيج الظهاري وتختلف كثافته في الغدد المختلفة وفي الجريبات المختلفة للغدة نفسها وان كمية الغروان متغيرة في الغدد غير الطبيعية وربما تزداد أو تقل بالطرق التجريبية المسيطر عليها .

وعند مقارنة جريبات الدرقية في الحيوانات الراقية primates تكون هذه الجريبات كبيرة مع تواجد كثيف للغروان, وان خلايا الجريبة تكون ظهارية مكعبة واطئة low cuboidal بينما تكون جريبات الغدة الدرقية في القوارض صغيرة تقريبا وغالبا ما تبطن بخلايا مكعبة واطئة . وتحتوي الغدة الدرقية للجرذ على حوالي 100,000 جريبة, تختلف في الحجم وتقع الجريبات الأكبر قرب محيط الغدة أما الصغيرة منها فتقع وسط الغدة (Pineda 2003,) .

إن تطور نظام الدرقية متشابه في الإنسان والقوارض لكن يوجد اختلاف في مرحلة التطور عند الولادة . فالجرذان تولد ونظام الدرقية يكون غير كامل وان وظيفة محور النخامية الدرقية hypothalamic – pituitary- thyroid axis تبدأ عند الولادة وتكتمل في الأسبوع الرابع من العمر . بينما في الإنسان فان هذا المحور يتطور قبل الولادة من الأسبوع الرابع إلى الأسبوع الخامس وخلال الأسبوع 30 و 35 من الحمل (Fisher and Neepa et al .,; 2003 klein,1981)

وان المدة التي يحصل فيها تطور وظهور β -Thyroid receptor TR تختلف بين الأنواع ففي الجرذ يحصل التطور عند منتصف الحمل إلى نهايته (معدل الحمل ثلاثة أسابيع) وفي الأغنام يظهر خلال الثلثين الأخيرين من الحمل (معدل الحمل في الأغنام عشرون أسبوعاً

(ونصف) وما بين الأسبوع العاشر والسادس عشر للحمل في الإنسان (معدل الحمل هو تسعة وثلاثون أسبوعاً) (Fisher and Brow, 2000) وان الخاصية الأكثر وضوحاً للغدة الدرقية هي قابليتها لتركيز كميات كبيرة من اليودين أي أن كمية اليود داخل الغدة ربما تصل إلى 50 أو عدة مئات من المرات أكبر مقارنة بكميته في بلازما الدم . وان اليودين هو الذرة الأساسية لجزيئة هرمون الدرقية إذ إن الغدة لا تتمكن من صنع هرموناتها بدون الكميات الكافية من اليود في الدم . وخلال مدد نقص اليود فإن الغدة النخامية تفرز كميات زائدة من الهرمون المحفز للدرقية TSH, مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الخلايا الظهارية الإفرازية . ويحصل تضخم hypertrophy لخلايا الدرقية أي أنها تزداد بالحجم ويزداد الانقسام الخيطي لهذه الخلايا او يحدث فرط تنسج hyperplasia ومن ثم تكبر الغدة محاولة سد الانخفاض الحاصل في تركيز الهرمونات المفرزة من هذه الغدة وتفقد الغروان وتزداد الخلايا الظهارية في الارتفاع, وان جدران الجريبات تصبح منطوية, وتزداد الاوعية الدموية فضلاً عن زيادة وزن الغدة الدرقية بصورة عامة ويطلق مصطلح الدراق Goiter على الأنواع المختلفة من تضخم الدرقية, وهذه التغيرات الشكلية تشير الى زيادة نشاط الغدة excitation وكما هو معروف فان الهرمون المحفز للدرقية TSH هو العامل الذي يحدث هذه التغيرات واذا كان تحفيز النخامية لم ينجح في ارجاع افراز الغدة الى المستوى الطبيعي, فان الغدة سوف تدخل مرحلة الإجهاد مما يعرض الغدة الدرقية الى الخمج, وان الخلايا الافرازية للغدة الدرقية يقل ارتفاعها وتنحطم بعض الخلايا وتصاب الغدة بالضمور (atrophy). وعند توفر اليود بكميات كافية يقل تحفيز الغدة النخامية (Turner and Bagnara, 1976) .

2-11-2: التركيب النسيجي للغدة الدرقية (Histological structure of thyroid gland)

تتكون الغدة الدرقية من جريبات follicles يتراوح حجمها من (20-250) مايكروميتر تحوي الغروان الذي تنتجه خلايا الجريبات الدرقية. تكون خلايا الجريبات الدرقية مكعبة الشكل الى عمودية بسيطة مجهزة بشبكة كثيفة من الاوعية الدموية الشعرية بين الجريبات وداخلها . يحتوي سايتوبلازم الخلايا الجريبية على خويطات ونبيبات دقيقة تتكون بواسطة الشبكة الاندوبلازمية الخشنة RER . ومعقد كولجي كبير الحجم لصنع الكميات الكافية من البروتينات وبالاخص الكلوبولين الدرقي Thyroglobulin الذي يطرح الى التجويف الجريبي . تحوي الحدود الفاصلة بين الجانب التجويفي للخلايا الجريبية والغروان العديد من الامتدادات الزغبية الدقيقة microvilli. وتشمل العناصر النسيجية للغدة الدرقية في

الجرذ كلاً من الخلايا الجريبية وخلايا المصاحبة (C clear) والغروان والنسيج البيني الذي يتغير لدرجة كبيرة خلال النمو من الولادة الى حد 120 يوم من عمر الجرذ . ويزداد النسيج الحشوي خلال الاشهر الأربعة الأولى من عمر الحيوان وبمقدار (13.3, 30.8, 39, 34) مرة على التوالي في الجرذ (Conde et al., 1991). يتأثر المظهر النسيجي للغدة الدرقية بمستوى هرمون محرض الدرقية TSH من النخامية الغدية adenohypophysis (Collins and Capen, 1980) . ويرتبط مغذي الدرقية Thyrotropin بالمستلمات الموجودة على الجزء القاعدي للخلايا الجريبية . وينشط انزيم Adenylate cyclase مع تكوين cyclic AMP ويزيد معدل التفاعلات الكيميائية الحياتية لصنع هرمونات الدرقية وافرازها . وان احد الاستجابات الأولية للخلايا الجريبية الى هرمون محرض الدرقية هو التكوين التدريجي للعديد من الاقدام الوهمية السائتوبلازمية للخلايا الجريبية وان استمرار تكوين هذه الاقدام الوهمية يعتمد على مستوى الهرمون المحرض للدرقية وتتبعه زيادة الإدخال الخلوي endocytosis للغروان واطلاق هرمونات الدرقية التي خزنت داخل تجويف الجريبات . وإذا كان إفراز الهرمون المحرض للدرقية يبقى لساعات أو أيام، فان الخلايا الجريبية تصبح أكثر عمودية، اما التجاويف الجريبية ستكون اصغر وتبدو كفراغات اشبه بالشقوق slit – like نسبة الى زيادة الإدخال الخلوي للغروان . وكاستجابة للتحفيز الطويل الامد للخلايا الجريبية بوساطة الهرمون المحرض للدرقية ونتيجة نقص اليود فان كلا الفصين الجانبيين للغدة يتضخمان بصورة متماثلة وان الفصوص المخمجة تكون صلبة ومظهرها احمر غامق بسبب احتقان الاوعية الدموية ما بين الجريبات وهذا التضخم للدرقية يكون نتيجة فرط التنسج للخلايا الجريبية مع تكوين الامتدادات الحليمية داخل تجويف الجريبات .

يتقدم الإدخال الخلوي للغروان endocytosis بسرعة اكبر من صنع الغروان مسببا استنزافه تصاعديا، وتصبح الجريبات اصغر من الحالة الطبيعية، وربما يحصل تحفيز جزئي للجريبات نتيجة فقدان الغروان وان خلايا الجريبات الدرقية المتضخمة تكون عمودية مع سائتوبلازم حامضي غامق الصبغة ونواة صغيرة كثيرة الكروماتين وتقع غالبا في الجزء القاعدي من الخلية . ونتيجة للنقص في مستوى الهرمون المحرض للدرقية فان الجريبات تصبح كبيرة ومتوسطة والغروان كثيف الصبغة بسبب النقص في معدل الإدخال الخلوي للغروان . وان سطح خلايا الجريبات المقابل للتجويف يكون مسطحا ويكون شكل الخلايا الجريبية مكعباً بسيطاً وتوجد فجوات للإدخال الخلوي endocytotic vacuoles بالسطح البيني ما بين الغروان والخلايا الجريبية . وتكون الخلايا الاقل عدداً في الغدة الدرقية هي

الخلايا الجنب الجريبية parafollicular cells او الخلايا الصافية clear cells التي تشكل المجموعة الثانية من خلايا الغدة الدرقية في اللبائن . هذه الخلايا متميزة عن الخلايا الجريبية بانها تقع في ضمن جدار الجريبة مباشرة تحت الغشاء القاعدي او بشكل مجاميع خلوية ما بين الجريبات وان الخاصية المميزة لهذه الخلايا عند مقارنتها بالخلايا الجريبية هي وجود الحبيبات الإفرازية المحددة بغشاء تحتوي على الكالسيونين (Pineda, 2003)

2-11-3 : صنع وإفراز ونقل هرمون الدرقية

(Thyroid Hormone Synthesis, Secrtion and Transport)

تصنع جريبات الدرقية هرموني T4 و T3 الثايروكلوبيولين وهو كلايكوبروتين glycoprotein يتألف من 134 من الحامض الاميني الثايروسين وهو واحد من جزيئات البداية الاساسية لصنع هرمونات الدرقية . تملأ الجريبات بالخلايا الظهارية التي تملك في اغشيتها القاعدية sodium - iodide symporter والتي تركز اليود من الدم. ينقل اليود حالا من داخل الخلية الى الغشاء البلازمي القمي ومن ثم إلى تجويف الجريبة . وان إنزيم (Thyroid peroxidase (TPO هو بروتين غشائي متمم, يوجد في الغشاء البلازمي القمي للخلايا الظهارية ويحفز التفاعلات المتعاقبة لتكوين هرمونات الدرقية وان (TPO) هو أول مؤكسد للايوديد iodide إلى الايودين iodine وهو يرتبط مع الثايروسين الموجود على الثايروكلوبيولين لتكوين الثايروسين احادي اليود moniodotyrosine والثايروسين الثنائي اليود diiodotyrosine. في النهاية يقوم TPO بربط اثنين من الثايروسين المؤدين لتكوين T3 و T4 وفي القوارض والانسان ينشطر الارتباط الببتيدي بين هرمونات الدرقية والثايروكلوبيولين بمساعدة إنزيمات . كما إن الغروان المحتوي على هرمون الدرقية يدمج بعد ذلك ذاتيا في السطح القمي للخلايا الظهارية بعملية الإدخال الخلوي وتمتد الاجسام الحالة Lysosomes التي تحتوي انزيمات حالة hydrolytic enzymes مع جسيم مبلعم endosomes وتطلق الهرمونات (Capen , 1996) . وان هرمونات الدرقية التي تنطلق الى الدم ترتبط باحد البروتينات الرابطة الثلاثة وهي TBG Thyroxine binding globulin و Albumin و Tranthyretin وتختلف الطبيعة الكيميائية لهذه البروتينات الرابطة المشتقة من الكبد وان توزيع هرمونات الدرقية الى هذه البروتينات يختلف بين الأنواع المختلفة من الحيوانات .

ففي الانسان يكون البروتين الرابط الرئيس هو Thyroxine – binding globulin اما في القوارض فان البروتين الرابط هو الالبومين (Kaneko, 1989) وفي الانسان البالغ يكون عمر نصف الثايروكسين في المصل هو من (5-9) ايام و T3 هو يوماً واحداً بالمقارنة

مع الجرد حيث عمر نصف الثايروكسين في المصل هو (0.5-1) يوم والهرمون T3 هو (0.25) يوم (Dohler et al ., 1979) يؤدي المعدل العالي لإنتاج هرمون الدرقية في القوارض إلى حصول اختلافات في شكل الجريبات الدرقية بين الأنواع المختلفة (Hill et al., 1998).

تنتج الغدة الدرقية في الإنسان والجرذ هرمون الثايروكسين أكثر من T3 حوالي (10-30) مرة وان Triiodothyronine(T3) يشتق من الثايروكسين T4 خلال عملية إزالة اليود بمساعدة إنزيم deiodinase (Turner and Bagnara, 1976).

وان 80% تقريبا من T3 في الإنسان و 60% في القوارض يشتق من الثايروكسين بمساعدة إنزيم deiodinase خارج الدرقية (Bianco et al ., 2002). وان سرعة إنتاج الهرمون المحرض للدرقية TSH في القوارض تكون عالية مما يؤدي إلى حصول اختلافات في شكل الجريبات ما بين القوارض والإنسان, فضلا عن الاختلافات الناتجة عن الجنس في الجرذان . وتكون مستويات الهرمون المحرض للدرقية متشابهة تقريبا في الرجال والنساء إلا أنها تختلف بين ذكور الجرذان وإناثها إذ تكون أعلى في الذكور مقارنة بالإناث البالغة, علاوة على ذلك فان ارتفاع خلايا الجريبات الدرقية يكون متشابهة في الإنسان عند الرجال والنساء ولكن غالبا ماتكون اعلى في ذكور الجرذ مما في الاناث (Capen, 1996)

4-11-2 : الاختلالات الوظيفية للدرقية (Thyroid Dysfunctions)

توجد ثلاث حالات من الاضطرابات الوظيفية للغدة الدرقية في الانسان البالغ هي :

1- قصور الدرقية دون السريري Subclinical hypothyroidism
هو ارتفاع طفيف في تركيز الهرمون المحرض للدرقية مع وجود تراكيز طبيعية لهرمون T3 الحر وهرمون T4 في المصل ويرافق ذلك ظهور أعراض أو بدون أعراض (Ross, 2000).
. وان انتشار قصور الدرقية غير الحاد يزداد مع العمر ولكلا الجنسين.

2- قصور الدرقية الواضح overt hypothyroidism
هو الصنف الأكثر شيوعا وفيه يكون تركيز الهرمون المحرض للدرقية في المصل مرتفعاً مع انخفاض في تركيز T4 الحر في المصل . وان السبب الرئيس لهذا النوع من القصور الدرقي هو مستويات اليود غير الكافية او قلة اليود المتناول . ومن جهة اخرى فان المناطق التي يكون فيها اليود المتناول كافياً , فان السبب الاكثر شيوعا لقصور الدرقية هو مرض هاشيماتو Hashimotos thyroiditis وهو مرض المناعة الذاتية الذي يتسبب بوساطة الأجسام المضادة إلى TPO Thyroid peroxidase . كذلك الإشعاع أيضا يسبب قصور الدرقية . وان النساء أكثر عرضة لأمراض المناعة الذاتية من الرجال .

3- تضخم الدرقية Thyrotoxicosis او Hyperthyroidism

يتميز بزيادة مستوى T3 و T4 في المصل مع انخفاض في مستوى الهرمون المحرض للدرقية في المصل . وان السبب الاكثر شيوعا لتضخم الدرقية هو مرض كرافز Graves disease (إنتاج أجسام مضادة إلى مستلمات الهرمون المحرض للدرقية) .
وجد أن الأعمار ما بين (20- 49) هي الأكثر عرضة لمرض كرافز (Krassas and Perros, 2003) كما أن الهرمون المحرض للدرقية هو المسؤول عن تنشيط العديد من البروتينات خصوصاً نوع G في الجسم . وان ارتباط الهرمون المحرض للدرقية بالمستلم الخاص به ينشط بروتين G الذي يحفز أنظمة الاستجابة ومن ثم يصبح غير فاعل بسرعة, وإن النتيجة النهائية لعملية انتقال الإشارات في الغدة الدرقية تكون منبهاً لصنع هرمون الدرقية ونموها . تسلك الفلوريدات Fluorides مسلك الهرمون المحرض للدرقية في قابليتها لتنشيط هذه البروتينات . وتعرف الآن بوصفها منشطات عامة للبروتين G والمقصود بها قدرتها على تنشيط البروتين G كله في الجسم . ومن ناحية أخرى لا ينظم الإنتاج بنظام التغذية العكسية الطبيعي للدرقية . ونتيجة لذلك فان وظيفة الغدة الدرقية علاوة على الية التغذية العكسية تتعرقل على نحو خطير . وان الفلوريدات لا تسبب فقط تنشيط مستلمات الهرمون المحرض للدرقية لتسبب تهيجاً كبيراً برفع او زيادة cyclic AMP (cAMP), كما تسبب نقصاناً في مستلمات الهرمون المحرض للدرقية مما يحصل بسببها قصور الدرقية .

(Andreas, ; 1999 Mikhaile et al ., 1996 ; Pierre et al ., 1958)

2-11-5: تأثير الفلوريد في الغدة الدرقية (Effects of Fluoride on Thyroid gland)

لم تدرس تأثيرات الفلوريد في الغدد الصم بالتفصيل في اغلب البحوث التي استعرضت في (WHO, 2002) و (ATSDR, 2003) . وقد استنتج من بيانات سجلت في مجلة ATSDR (2003) بأن للفلوريد تأثيرات سلبية في بعض الغدد الصم . إن التسمم بالفلور Fluorosis وكما هو معروف ناتج من زيادة الفلور في ماء الشرب ولاحظ Ren وجماعته (1989) ظهور حالة التسمم بالفلور في احدى المناطق التي ظهرت فيها حالات الدراق المتوطن endemic goiter (اضطراب نقص اليود iodine deficiency disorder) وتبين أيضاً بأن زيادة اليود في الماء والطعام تحدث دراقاً في كل من المناطق الطبيعية ومناطق التسمم بالفلور المتوطن (endemic fluorosis). في الصين لوحظت التأثيرات المحتملة للفلورين في إحداث الدراق (Yang et al ., 1994 ; YU et al ., 1988) وعلاوة على وجود

الفلورين في المياه الجوفية فان التلوث بالفلور الناتج من احتراق الفحم يبدو انه العامل الاخر للتسمم المزمن بالفلور في الصين . وان الملاحظات عن التأثيرات الدقيقة للفلورين في الغدة الدرقية حتى الان ما تزال مثيرة للجدل

(Yang et al . 1994 Zhao et al . 1992 ; YU et al . 1988 ; Baum et al .,1981) وان احد الأسباب المحتملة لذلك هو حصول تداخل في كميات اليود المختلفة المأخوذة مع الفلورين في تأثيرها في الغدة الدرقية (Buergi et al .,1984). وقد وجد بان الاستجابة لليود والفلورين ازدادت في الفار وكان هذا مشابها لما وجد في الانسان; (Zhu et al 1988)
(Zho et al . 1992)

وفي دراسة أجراها Zhao وجماعته (1992) لملاحظة تأثيرات جرعة مختلفة لليود والفلورين في الغدة الدرقية والتسمم بالفلور في الفار, وجد انه في حالة نقص اليود وزيادته يستطيع كلاهما إحداث الدراق goiter . علاوة على ذلك فان الفلورين يؤثر ايضا في تغيرات الدرقية التي تحدث بواسطة نقص اليود او زيادته, وظهر الفلورين بعد 100 يوم من المعاملة بعض التأثيرات المحفزة في الدرقية في حالات نقص اليود وتأثيراً مثبطاً في حالات زيادة اليود . وبعد 150 يوم انعكست تأثيرات الفلورين في الدرقية بالمقارنة مع 100 يوم من المعاملة . ومن ناحية اخرى فان الاختلاف في اليود المأخوذ ايضا زادت التأثيرات السمية للفلورين الزائد على القواطع incisors والعظام وان معدل ودرجة تسمم القواطع بالفلور وكمية الفلور بالعظام ازدادت معنوياً في مجموعة (نقص اليود وزيادة الفلور) عن مجموعتي (اليود الطبيعي وزيادة الفلور) و (اليود الزائد وزيادة الفلور) ومن هذا استنتج بان كلا من نقص اليود وزيادته يحدثان دراقاً علاوة على تغيرات وظيفية أخرى ونسجية مرضية في الغدة الدرقية للفار . وان تأثيرات اليود والفلورين على كل من الدراق والتسمم بالفلور هي تأثيرات متبادلة على فئران التجربة ويعتقد بصورة عامة ان الفلورين لا يؤثر سواء في وظيفة الدرقية او تركيبها في تركيز (واحد) جزء بالمليون في الماء الذي يستعمل لمنع تسوس الاسنان (Buergi et al . 1984) .

ولكن في حالة زيادة الفلورين المأخوذ بكمية كبيرة كتلك التي تؤخذ في مناطق التسمم المتوطن بالفلور او في حالات المعاملة بالفلوريد فان افراز الثايروكسين و T3 من الدرقية سوف يتأثر . فقد حصل نقصاً في مستوى ثايروكسين المصل وزيادة مستوى الهرمون المحرض للدرقية في مناطق التسمم المتوطن بالفلور (YU et al . 1985) . كذلك وجد YU وجماعته (1985) انخفاضاً في مستوى الثايروكسين والـ T3 في مصل الجرذ الذي اعطي (50) جزءاً بالمليون فلوريد في ماء الشرب . قارن Bachinskii وجماعته (1985) مستوى

الهرمون المحرض للدرقية وهرمونات الدرقية في المناطق ذات التركيز العالي من الفلورين في الماء (حوالي 2.3) جزء بالمليون ومناطق السيطرة واحد جزء بالمليون ووجد ان الناس الأصحاء الذين يعيشون في مناطق عالية الفلور يتناولون يود اعالى وعندهم نقص في مستوى T3 وزيادة في مستوى الهرمون المحرض للدرقية .

واثبت كلا من McLaren و Atlanta (1976) بان وظيفة الدرقية تتأثر عند تناول فلورين اعالى من (5) ملغم/اليوم. ومن ناحية ثانية وجد Hara (1980) بان تراكيز الفلورين في الماء (1,5,10,50,100,200) جزء بالمليون تخفض T3 المصل و واحد جزء بالمليون تزيد من تركيز الثايروكسين في الجرذان التي أعطيت طعاماً قياسياً يحوي فلوريد بمقدار (34.5) جزءاً بالمليون . وعندما اعطيت الجرذان طعام يحوي فلوريد قليل (0.3) جزء بالمليون فان انخفاض T3 بالفلوريد في الماء تلاشى ولكن كانت زيادة الثايروكسين عندما كان تركيز الفلوريد في الماء واحد جزء بالمليون مشابهة لتلك التي ظهرت في الجرذان التي أعطيت غذاء قياسي . وقد توصل Mahmood (1996) في دراسة الى ملاحظة تأثير فلوريد الصوديوم في أنسجة الغدة الدرقية لخنزير غينيا إلا أن التركيز القليل لفلوريد الصوديوم اظهر فجوات الغروان Collid وبزيادة التركيز حصل نضوب في الغروان من الجريبات وانكماش في الجريبات مع تقطع بالغشاء القاعدي للجريبات ورافقتها وذمة وتحطم بالخلايا الظهارية للجريبات مع زيادة في أوعية الجريبة وتحطم الدهون في النسيج الضام بين الجريبات . وان نقص اليود يزيد من سمية الفلوريد والعكس بالعكس . وهذا ما توصل اليه عدد من البحوث الصينية التي أشارت إلى أن تراكيز الفلوريد (0.91) جزءاً بالمليون سببت زيادة في نقص اليود عند الأطفال . وهكذا فان التعرض للفلوريد يزيد من تأثير اليود المنخفض ومن ثم زيادة في حدوث أمراض الدرقية (Anon,2005; Ruis et al 2005). ومن ناحية أخرى

تبين أن التعرض الطويل الأمد للفلوريد بوجود اليود الكافي في الغذاء أو بعدم وجوده يشكل خطر معنوياً على وظيفة الغدة الدرقية (Ge, 2005) إذ أظهرت أنوية الخلايا الظهارية للجريبات تحطماً في الحامض النووي المنقوص الاوكسجين DNA . كذلك وجد Ge (2005) بان أشرطة الحامض النووي المنقوص الاوكسجين (DNA) في أنوية خلايا دماغ الجرذ حصل لها تحطم في المجموعة التي أعطيت فلور عالي مع يود منخفض أعلى من المجموعة التي أعطيت فلوراً عالياً أو يوداً منخفضاً . وقد لاحظ Bobek (1976) عند إعطاء الجرذ فلوريد بتراكيز (1.0,0.1) ملغم /كغم يومياً لكل جرذ مدة شهرين حصول تأثيرات في مستوى الثايروكسين وهرمون T3 في الدم إذ حصل نقص في مستوى الثايروكسين ومستوى الـ T3 في

البلازما, كما حصل انخفاض في قيم معامل التأثير وكسين الحر . ومن هذه الملاحظات استنتج بان إعطاء الفلوريد باستمرار للجردز ربما يؤثر في الغدة الدرقية .

Materials and Methods

3- المواد وطرائق العمل

1-3 المواد : Materials

1-1-3 : تهيئة الحيوانات المختبرية Preparations of the laboratory animals

أجريت الدراسة في البيت الحيواني لكلية التربية للبنات / جامعة الكوفة .
استعمل في هذه الدراسة (120) جرذاً أمهق ذكراً (Rattus rattus) albino rats من سلالة (Sprague Dawley) بعمر (ثلاثة شهور ونصف) ، تراوح معدل أوزانها ما بين (210 _ 270 غراماً) تم الحصول على الحيوانات التي أخضعت للدراسة من مزاجرة ذكور مع إناث وبعد حدوث الحمل توبعت الإناث الحوامل حتى حصول عملية الولادة والتمكن من تهيئة أجيال جديدة استعملت لإنجاز البحث . وضعت الذكور في أقفاص بلاستيكية مغطاة بأغطية معدنية مشبكه ومحكمة , فرشت الأقفاص بنشارة خشب نظيفة , وتمت العناية بنظافة الأقفاص وتبديل نشارتها مرتين في الأسبوع . أخضعت الحيوانات في جميع مراحل الدراسة الحالية إلى ظروف مختبرية متماثلة من حيث التهوية والإضاءة (14 ساعة) وحرارة (22 – 28 درجة مئوية) وقد زودت الحيوانات بالماء والعليقة بشكل مستمر *ad libitum*.

2-1-3 : عنصر الفلور

أضيف عنصر الفلور على هيئة فلوريد الصوديوم Sodium fluoride الذي يمتلك وزن جزيئي (42.00) بشكل مسحوق بلوري ذي لون ابيض عديم الرائحة Odorless (NIOSH , 1994) إلى ماء الشرب لأربع مجاميع من ذكور الجرذ البالغة وبتراكيز (, 500 0.0 , 125 , 250) جزء بالمليون أو ما يقابلها (0.0 , 125 , 250 , 500) ملغرام /لتر ماء كما تم القيام بتجربة أخرى استعمل فيها فلوريد الصوديوم لمعاملة مجموعة تجريبية ثانية وذلك بإعطائها عن طريق الحقن تحت الجلد Subcutaneously وبالاعتماد على الجرعة نصف المميتة LD₅₀ . اذ حقنت أربع مجاميع من ذكور الجرذ البالغة وباستعمال محاقن نبيذة بالجرع التالية . تمثلت المجموعة الأولى بمجموعة السيطرة اذ تم حقنها بمحلول الملح الفسيولوجي (0.9 %) . حقنت المجموعة الثانية بالجرعة (6) ملغرام/ كيلو غرام من وزن الجسم وحقنت المجموعة الثالثة بالجرعة (12) ملغم/كغم من وزن الجسم أما المجموعة الرابعة فحقنت بالجرعة (24) ملغم/كغم من وزن الجسم اعتماداً على وزن كل حيوان بواقع مرتين في الأسبوع وعلى مدى ثلاثة أسابيع .

3-1-3 : المواد الكيميائية . Chemical Materials

3-1-3 : المواد الكيميائية

شملت عدة الاختبار الجاهز (Kit) التي تضمنت المواد الأساسية في مقياس مستوى هرموني الثايروكسين (الدرقين) Tetraiodothyronine T4 وهرمون الشحمون الخصوي Testosterone والمواد المستعملة الخاصة بالتحضيرات النسجية ومعايير الدم والمجهزة من شركات عالمية مختلفة :

جدول (1-3) يوضح المواد الكيميائية المستعملة في تجربة البحث والشركات المنتجة لها .

المادة	الشركة المصنعة
Total thyroxine (T4) Immunoassay test kit .	Biocheck , Inc. England
Testosterone Immunoassay test kit	Biocheck , Inc. England
صبغة الهيماتوكسلين Hematoxylin stain	BDH – chem. . Ltd pool , England
صبغة الايوسين Eosin stain	Riedle – de – Hean . Germany
صبغة جنشن البنفسجية	Fluka , AG , Buchs , Switzer land
أيثانول Ethanol	Fluka , AG , Buchs , Switzer land
أيثر Ether	Riedle – de – Hean . Germany
او كسيد الزئبق Mercuric oxide	Fluka , AG , Buchs , Switzer land
بلسم كندا Canada balsam	Merk , Darmstadt , Germany
شمع البارافين Paraffin wax	BDH – chem. . Ltd pool , England
كلوريد الصوديوم Sodium chloride	Fluka , AG , Buchs , Switzer land
فلوريد الصوديوم Sodium fluoride	Fluka , AG , Buchs , Switzer land
سترات الصوديوم Sodium citrate	BDH – chem. . Ltd pool , England
كبريتات الصوديوم Sodium sulphate	BDH – chem. . Ltd pool , England
Aqueous sulphate cupper كبريتات النحاس المائية	Randox lab – franc
كلوريد الحديدك Ferric chloride	BDH – chem. . Ltd pool , England
زايلين Xylene	BDH – chem. . Ltd pool , England
حامض الخليك الثلجي glacial acetic acid	BDH – chem. . Ltd pool , England
Saturated aqueous picric acid حامض البكريك المائي المشبع	Merk , Darmstadt , Germany
جليسرول Glycerol	BDH – chem. . Ltd pool , England
فورمالين Formalin	BDH – chem. . Ltd pool , England
فينول Phenol	BDH – chem. . Ltd pool , England

BDH – chem. . Ltd pool , England	Hb -Reagent	كاشف خضاب الدم
----------------------------------	-------------	----------------

4-1-3 : الأجهزة المستخدمة Instruments

استعمل العديد من الأجهزة الكهربائية واليدوية والإلكترونية لإنجاز الدراسة الحالية وشملت ما يأتي :

جدول (2-3) يوضح الأجهزة المستعملة والمصادر المنتجة لها .

<u>الشركة المصنعة</u>	<u>نوع الجهاز</u>
Organon Teknike system (Australia)	(Eliza) Spectrophotometer جهاز المطياف الضوئي
Universal , Hettach – Germany	Centrifuge جهاز الطرد المركزي (المنبذة)
Hb-meter-Optima-Erma, Inc., Japan	جهاز قياس تركيز خضاب الدم
Hawksley , England by Hawksley & Sons limited	Micro- Haematocrit Reader (PCV) جهاز قياس مكثاس الدم
Memmert , Germany	Electric oven فرن كهربائي
Photox , England	Hot plate صفيحة ساخنة
Olympus , Japan	Dissecting -microscope مجهر تشريح
Reichert Neovar	Compound -microscope مجهر مركب
Graticules , Ltd England	Ocular micrometer المقياس العيني والمقياس الدقيق للمسرح
Deneleny , England	Vortex mixer جهاز رج الانابيب
Oska , Japan	R.B.Cs counter عداد كريات الدم الحمر
CND – Japan	Electric sensitive balance ميزان الكتروني حساس
Sartorius AG , Gottingen , Germany	ميزان قياس الوزن

5-1-3 : الكواشف والمحاليل المستعملة Reagents and solutions used

1-5-1-3 : كواشف تقدير مستوى هرمون الدرقين في مصل الدم ومحاليله

- 1- صفيحة ذات معايير دقيقة تحوي 96 حفرة مغطاة بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد الدرقين مستخلصة من الأغنام .
- 2- محاليل قياسية لهرمون الدرقين مختلفة التراكيز وذات دلالة وبوحدات ($\mu\text{g/dl}$)
- 3- كاشف الإنزيم الرابط Enzyme conjugate Reagent (جسم مضاد موسوم بالإنزيم Horseradish peroxidase) .
- 4- كاشف المادة الأساس TMB Reagent .
- 5- محلول إيقاف التفاعل (INHCl) Stop solution .
- 3-5-2 : كواشف تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي في مصل الدم ومحاليله
- 1- صفيحة ذات معايير دقيقة تحتوي 96 حفرة مغطاة بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد هرمون الشحمون الخصوي Testosterone مستخلصة من الأرانب
- 2- محاليل قياسية لهرمون الشحمون الخصوي مختلفة التراكيز وذات دلالة وبوحدات ng/ml .
- 3- كاشف الإنزيم الرابط Testosterone - HRP conjugate Reagent (جسم مضاد موسوم بالإنزيم Horseradish peroxide) .
- 4- كاشف المادة الأساس TMB Reagent .
- 5- محلول إيقاف التفاعل (INHCl) Stop solution .
- 3-6-1 : المحاليل Solutions .
- 3-6-1-1 : محاليل التحضيرات النسجية Histological preparation solution
- 1- مثبت باون Bouin's fixative :
حضر المثبت بمزج (75) مللتر من حامض البكريك المائي المشبع مع (25) مللتر من الفورمالين تركيز (40%) مع (5) مللتر من حامض الخليك الثلجي .
- 2- صبغة هيماتوكسولين هارس Harris – Heamatoxylin stain :
حضرت هذه الصبغة بمزج (20) غرام من شب البوتاسيوم Potassium alum مع (1) غرام من صبغة الهيماتوكسولين و (5) غرامات من اوكسيد الزئبق ، وتمت أذابتها في (200) مللتر من الماء المقطر ثم أضيف للمزيج (10) مللتر من الكحول الايثيلي المطلق .
- 3- صبغة الايوسين الكحولية Eosin stain :

حضرت الصبغة بإذابة (0.5gm) من الصبغة في (100) مللتر من كحول ايثيلي (70%)
إيثانول ,

4- لاصق ماير :

حضر بمزج (5) مللترات من الألبومين (زالال البيض) مع (5) مللترات من الكليسرين
وإضافة قليل من بلورات الثايمول لمنع التعفن .

3-1-2-6 : محاليل عد النطف Spermatzoal count solutions .

الفورمالين الملحي Formal saline :

حضر بإضافة (10 ml) من الفورمالين تركيز (40%) مع (90 مل) من المحلول
الفيسيولوجي Normal saline .

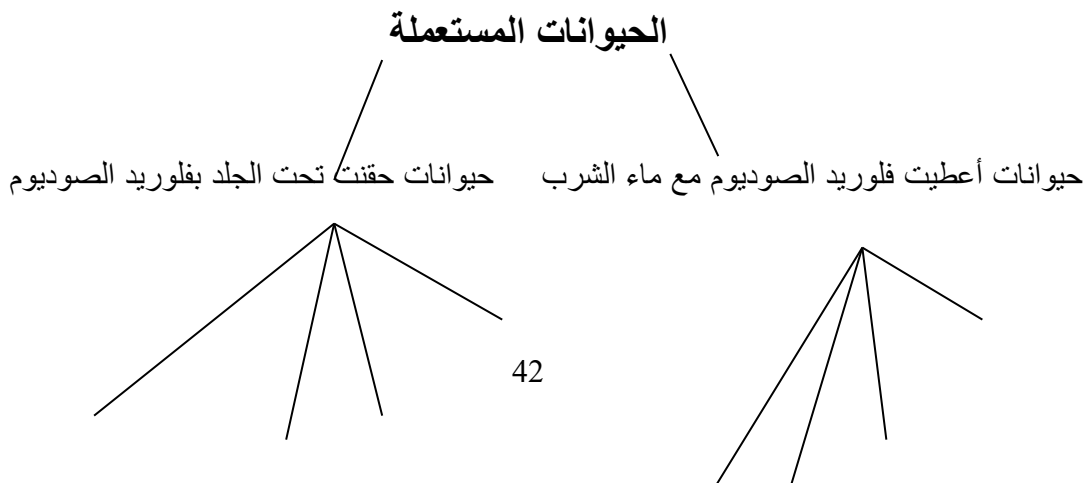
3-2 : طرائق العمل Methods

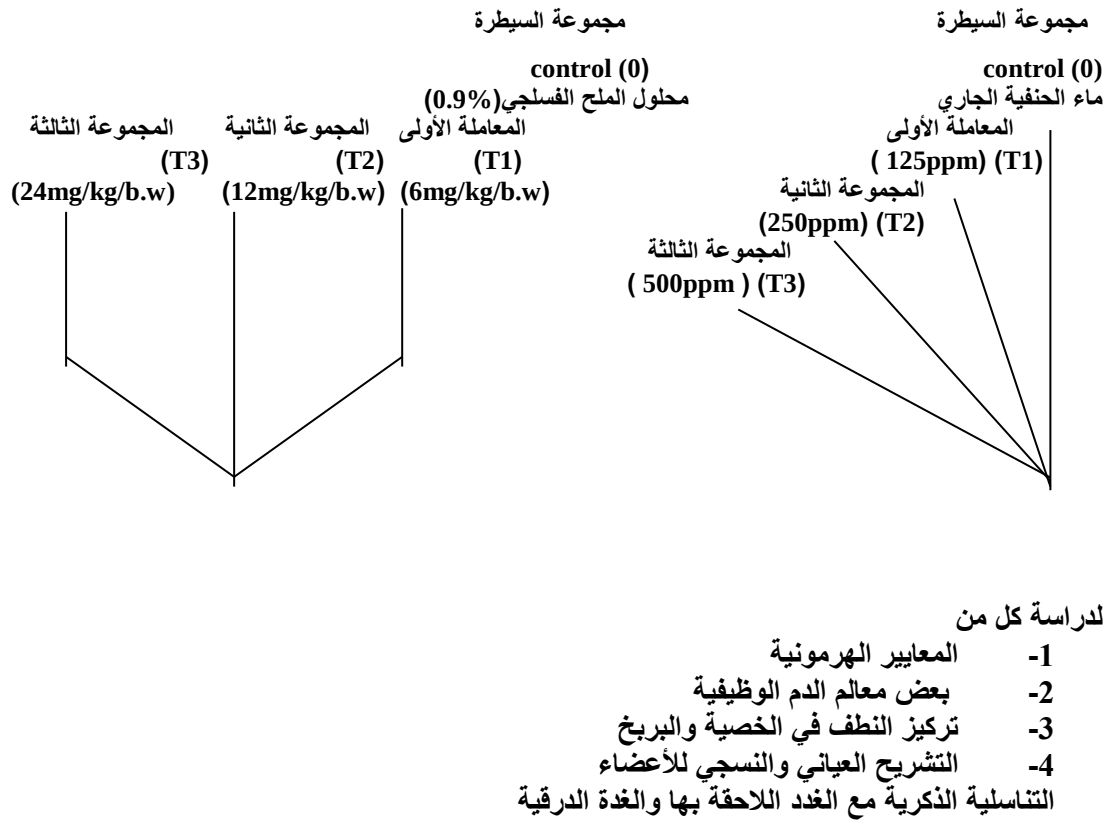
3-2-1 : تصميم التجارب Experimental design

استخدم في هذه الدراسة 120 ذكرا من جرذان بالغة اختيرت عشوائياً ووضعت في
الأقفاس الخاصة بها بمعدل ثلاثة ذكور في كل قفص لمجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة
بفلوريد الصوديوم . كما استخدم (36) جرذاً لتعيين الجرعة نصف المميتة LD₅₀ .
شملت الدراسة مجموعتين من الحيوانات ، مجموعة معاملة بفلوريد الصوديوم الذي
أعطى للحيوانات مع ماء الشرب وبالتراكيز التالية (0 , 125 , 250 , 500) جزء بالمليون
ولمدة (10) أسابيع .

أعطيت المجموعة الثانية فلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد Subcutaneously
وبالجرع (0 , 6 , 12 , 24) ملغرام/كيلوغرام من وزن الجسم ولمدة ثلاثة أسابيع .
سجلت أوزان حيوانات المجموعة الأولى كل ثلاثة أيام وعند انتهاء مدة التجربة .
أما المجموعة الثانية والتي جرعت بطريقة الحقن تحت الجلد فقد سجلت أوزانها يومياً وفي
نهاية التجربة.

تصميم التجربة Experimental design





2-2-3: تعيين الجرعة نصف المميتة لفلوريد الصوديوم في جرذان

Sprague Dawley

Determination of lethal dose fifty (LD₅₀) for sodium fluoride in Sprague Dawley rats

بعد أن تم تحضير سلسلة من التراكيز التصاعدية لتعيين الجرعة نصف المميتة , أختير (36) ذكراً بالغاً وبصورة عشوائية وكانت بعمر (ثلاثة شهور ونصف) قسمت الحيوانات إلى ست مجاميع , تضم كل مجموعة ست حيوانات . فبعد أن قيست أوزان الحيوانات كلاً على

انفراد وحضرت التراكيز التي أعطيت للحيوانات بطريقة الحقن تحت الجلد (subcutaneously) بالاعتماد على وزن كل حيوان , ومقدار ما يأخذه الحيوان من محلول فلوريد الصوديوم بنسبة (واحد مليلتر من المحلول لكل 100 غرام من وزن الجسم) .

حقنت المجاميع الست تحت الجلد بالجرع الآتية (75 , 100 , 125 , 150 , 175 , 200) ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي . تمت مراقبة الحيوانات وملاحظة الاعراض السريرية وحالات الوفيات بعد مرور (24) ساعة . حسب الجرعة المميتة بالاعتماد على معادلة بيرنس وكاربر .

$LD_{50} = \text{Biggest dose} - \sum (a \times b) / n$ (Behrens and Karber 1953) .

حيث إن $a =$ الفرق في الجرع بين كل اثنتين من المجاميع المتتالية .

$b =$ معدل الحيوانات الميته لكل جرعتين متتاليتين .

$n =$ عدد الحيوانات في المجموعة .

3-2-3 : التضحية بالحيوانات وجمع عينات الدم

Animal Sacrificing and Blood collecting samples

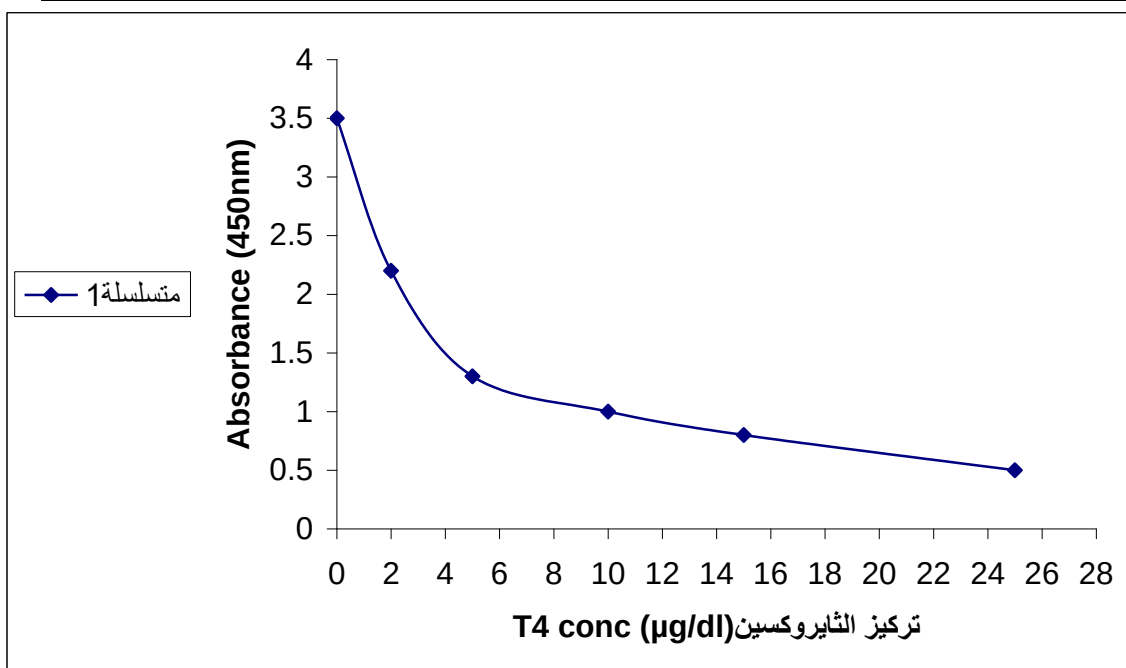
بعد تسجيل أوزان حيوانات التجربة قبل المعاملة وبعدها باستعمال ميزان حساس ، تم تخدير الحيوانات باستعمال مادة ثنائي اثيل أثير ($(C_2H_5)_2O$) Diethyl ether ، ثم سحب الدم من القلب مباشرة عن طريق طعنة القلب (Heart Puncture) وقبل فتح التجويف البطني للحيوان تم وضع جزء من عينة الدم في أنبوبة مانعة للتخثر حاوية على مادة ethylene diamine tetracetic acid (EDTA) المانعة للتخثر لقياس معايير الدم الوظيفية والجزء المتبقي نقل إلى أنابيب اختبار خالية من مانع التخثر ثم نقلت الأنابيب هذه إلى جهاز المنبذة لغرض الحصول على المصل الذي تم نقله إلى أنابيب أخرى نظيفة ومعقمة وتم حفظها بدرجة (-20)°م درجة مئوية لحين نقلها إلى المختبر الخاص بقياس الهرمونات ، وهما كل من هرموني الدرقين T4 وهرمون الشحمون الخصوي .

3-2-4 : تقييم الهرمونات

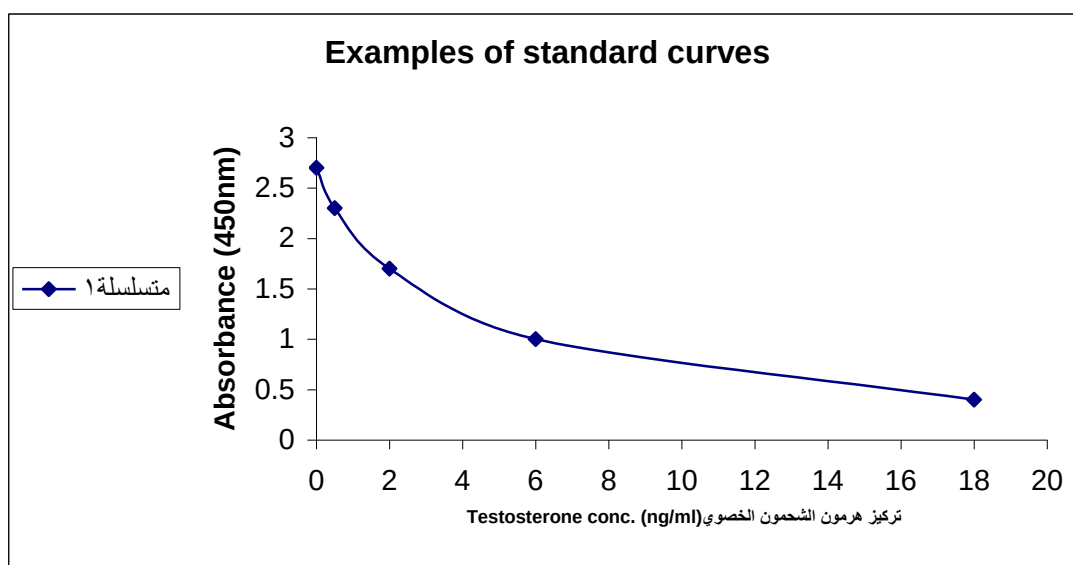
شملت الدراسة تقدير مستويات هرموني الدرقين (T4) Thyroxine وهرمون الشحمون الخصوي Testosterone في مصل الدم . واستعملت طريقة الاختبار المناعي للممتص المرتبط إنزيمياً (ELISA) Enzyme Linked Immuno Sorpment Assay التي وصفت من قبل Wistom (1976) في تقدير مستوى الهرمونات في المصل ، وقد قرأت الامتصاصية على طول موجي 450 نانوميتر تتضمن هذه الطريقة الخطوات الآتية :

- 1- يضاف 25-100 مايكرو لتر (μl) من المحاليل القياسية ذات الدلالة وبتراكيز وحدات مختلفة والنموذج والسيطرة في حفر الصفيحة ذات المعايير الدقيقة .
- 2- يضاف (100) مايكرو لتر من كاشف الإنزيم الرابط (الإضافة نفسها لطرائق عمل الهرمونات) .
- 3- يتم الخلط لمدة (10 - 30) ثانية وهذه الخطوات مهمة جداً لإتمام الخلط في هذه المجموعة .
- 4- يتم الحضان في درجة حرارة الغرفة (18-25) درجة مئوية أو في الحاضنة في ضمن هذه الدرجة من (60-120) دقيقة.
- 5- يتم إزالة الخليط المحضون من الحفر بواسطة النقر بالإصبع أو بأجهزة خاصة لسحب هذا الخليط .
- 6- تغسل الصفيحة ذات المعايير الدقيقة خمس مرات بالماء المقطر (عدد مرات الغسل متشابهة في كل طرائق عمل هذه الهرمونات) .
- 7- وضع الصفيحة ذات المعايير الدقيقة بشدة على ورقة مجفف أو ممتصة Paper towels or absorbent paper لإزالة قطرات الماء المتبقية .
- 8- يضاف (100) مايكرو لتر من المادة الأساس (إضافة ثابتة في كل طرائق العمل) ثم يمزج بلطف للمدة من (خمس – عشر ثواني) .
- 9- الحضان في درجة حرارة الغرفة وفي مكان مظلم لمدة 20 دقيقة (الوقت ثابت في كل طرائق العمل).
- 10- يضاف (100) مايكرو لتر من محلول إيقاف التفاعل (Stop solution INHCl).
- 11- بلطف لمدة 30 ثانية. إن هذه المرحلة مهمة جداً ويجب عملها بالضبط لإتمام تغيير كل اللون الأزرق إلى اللون الأصفر .
- 12- يتم قراءة الامتصاصية على طول موجي 450 نانوميتر وخلال (15) دقيقة .
- 13- يتم ترتيب المنحنى القياس بواسطة رسم العلاقة بين الامتصاصية والتراكيز القياسية ذات الدلالة وبوحدات مختلفة لكل هرمون .
- 14- يتم استخراج قيمة مستوى كل هرمون من المنحنى القياسي الخاص بكل هرمون كما هو في الشكلين الاتيين :

Examples of standard curves



الشكل رقم 1-



الشكل رقم 2-

5-2-3 : الدراسة النسجية Histological study

تضمنت الدراسة ما يأتي :

1-5-2-3 : جمع العينات Collection of specimens

بعد تخدير الحيوان وفتح البطن أزيلت الأعضاء التكاثرية الذكرية (الخصى والبرابخ) والغدد اللاحقة (الموثة Prostate و الحويصلة المنوية Seminal vesicle و الغدد التلازنية Coagulating glands والقلفية Preputial والبصلية الاحليلية Bulbourethral إذ أزيلت منها الأنسجة الدهنية المحيطة بها ، ثم جففت باستعمال ورق ترشيح وبعدها سجلت أوزانها بواسطة ميزان الكتروني حساس . وبعد ذلك وضعت بالمحلول الفسيولوجي Normal saline ونقلت إلى مثبت محلول باون Bouin's fixative, كما أخذت الغدة الدرقية Thyroid gland بعد أن عزلت من الرغامي والعضلات المحيطة بها ووضعت في محلول باون للتثبيت .

وكانت مدة التثبيت للأعضاء المذكور في أعلاه هي (24) ساعة .

2-5-2-3 : تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Sections

استخدمت الخصى والبرابخ اليمنى وغدد الموثة و الحويصلة المنوية و التلازنية والقلفية والاحليلية البصلية والغدة الدرقية لتحضير المقاطع النسجية بالاعتماد على طريقة بانكروفت (1982) Stevens , Bancroft . غسلت الأعضاء المذكورة بكحول ايثيلي (50%) ثم بكحول (70%) لمرات عديدة بعد التثبيت ، ثم أمرت بسلسلة من التراكيز التصاعدية للكحول الايثيلي لإتمام عملية الانكاز Dehydration مدة ساعة ونصف لكل تركيز .

50% → 70% → 80% → 90% → 95% → 100%

أعقبت عملية الانكاز، امرار الأعضاء بمزيج من كحول ايثيلي مطلق 100% وزايلين بنسبة (1:1) ولمدة ساعة . أكملت عملية الترويق Clearing بوضع الأعضاء في الزايلين Xylene وبتغييرين لمدة ساعة ونصف لكل تغيير . بعد ذلك أنجزت عملية التشريب Infiltration بشمع البارافين وتمت العملية تدريجياً بامرار النماذج بمزيج من الزايلين وشمع البارافين الذائب وبالنسب (1:3) ، (2:2) ، (3:1) ، ومن ثم التشريب بشمع البارافين فقط وبدرجة انصهار (58-56°C) مدة ساعتين داخل الفرن الكهربائي (Oven) . واخيراً أجريت عملية الطمر Embedding بشمع البارافين ، إذ تم إعداد قوالب حديدية خاصة للطمر وتركت محفوظة في الثلاجة لحين عمل المقاطع .

حضرت مقاطع مستعرضة وطولية متسلسلة Serial sections للنماذج المختلفة وبسمك (6) مايكروميتر باستعمال جهاز المشراح الدوار Rotary microtome وحملت على شرائح زجاجية بواسطة لاصق ماير .

ثم لونت جميع المقاطع باستعمال ملون هارس هيماتوكسولين - ايوسين Harris Hematoxylin - Eosin . ثم أجريت عملية التحميل Mounting باستعمال مادة كندا بلسم Canada Balsam وتمت تغطية الشرائح النسجية بالغطاء الزجاجي Cover slip.

2-3-6 : فحص المقاطع النسجية Examination of histological sections

تم فحص الشرائح النسجية باستعمال المجهر المركب Compound microscope وسجلت القياسات المختلفة باستعمال المقياس الدقيق للعدسة العينية Ocular micrometer بعد معايرته بالمقياس الدقيق للمسرح Stage micrometer . ولغرض توضيح نتائج الدراسة النسجية تم اخذ صور فوتوغرافية لبعض المقاطع وباستعمال المجهر نفسه وكاميرا منفصلة من نوع Digital لهذا الغرض .

3-2-6-1 : الدراسة النسجية الوظيفية للأعضاء التكاثرية Histophysiological study of the reproductive organs .

لقد تم فحص الشرائح النسجية للأعضاء التناسلية الخصى والبرابخ (الرأس فقط) .

أولاً: دراسة التركيب النسجي للخصية Study of the histological structure of the testis

شملت الدراسة حساب التغيرات في أعداد سليفات النطف (Spermatogonia) والخلايا النطفية الأولية (Primary spermatocytes) وارومات النطف (Spermatids) . وقد أنجزت هذه العملية باستعمال ستة مقاطع مستعرضة للنبيب ناقل المنى لكل شريحة من الشرائح (أي بمعدل 12 مقطعاً مستعرضاً لكل حيوان) وبحسب طريقة (Didolker & Roychewdhury , 1980) . ثم قيس أقطار (20) نبيباً ناقلاً للمنى اختيرت عشوائياً باخذ معدل القطرين الأفقي والعمودي .

ثانياً : دراسة التركيب النسجي للبربخ Study of the histological structure of the Epididymis .

تمت دراسة التركيب النسجي للبربخ وذلك بقياس ارتفاع الخلايا المبطنة لراس البربخ وبزاوية مقدارها (90) درجة باستعمال المقياس العيني بعد معايرته مع المقياس الدقيق للمسرح ، كما تم قياس أقطار النببيات في راس البربخ بحيث سجلت (20) قراءة لكل حيوان .

ثالثاً : دراسة التركيب النسجي لغدة الموثة والحويصلة المنوية Study of the histological structure of the prostate gland and the seminal vesicle

تمت دراسة التركيب النسيجي لغدة الموثة والحوصلة المنوية وذلك بقياس ارتفاع الخلايا المبطنة لكل منهما.

2-6-2-3 : الدراسة النسيجية الوظيفية للغدة الدرقية

Histophysiological Study of the thyroid gland

لقد تم فحص الشرائح النسيجية التي تم تحضيرها للغدة الدرقية . وقد اختيرت شريحتان منها لكل حيوان وبصورة عشوائية وتم اجراء الخطوات الآتية :

- 1- حساب أقطار جريبات الغدة الدرقية thyroid follicles ولعشرة جريبات من كل شريحة ومن ثم تم استخراج معدل أقطار الجريبات .
- 2- حساب أقطار الغروان Colloid داخل الجريبات ومن ثم استخراج معدل كمية المادة الغروانية .
- 3- حساب حجم كل من جريبات الدرقية والغروان باستخدام معادلة حجم الكرة ($\frac{3}{4}$ نق³)
- 4- حساب ارتفاع خلايا الجريبات Follicular cells .

7-2-3 : دراسة الصفات الوظيفية للدم Study of the functional properties of the blood

1-7-2-3 : تقدير تركيز خضاب الدم

Estimation of the hemoglobin concentration in the blood

تم تقدير تركيز خضاب الدم لكل عينة من العينات بحسب طريقة (Cynmethaemoglobin) وذلك باستعمال كاشف خضاب الدم (Hemoglobin reagent) وهو عبارة عن محلول درايبكن (Drabkin's solution) الذي وضع منه (5ml) في أنبوبة اختبار معقمة وجافة ثم أضيف إليها (0.02ml) من الدم المسحوب باستعمال ماصة ساهلي (Sahli's pipette) ثم تركت الأنبوبة مدة (10) دقائق بدرجة حرارة الغرفة ، بعدها تم حساب تركيز خضاب الدم لكل عينة من العينات باستعمال جهاز تقدير خضاب الدم

(Hemoglobin meter) وبطول موجي مقداره (540nm) نانوميتر (Dacie and Lewis , 1984) .

2-7-2-3 : حساب حجم الخلايا المرصوص

Packed Cell Volume (Haematocrit)(PCV).

تم حساب حجم كريات الدم الحمر المعبرة بالنسبة المئوية لحجم الدم الكلي في العينة بطريقة المكداص الصغرى Microhaematocrit التي هي أكثر شيوعاً في معظم المختبرات ، إذ ملئت الأنابيب الشعرية المطلية بمضاد التخثر للدم . تغلق النهايات الفارغة للأنابيب باستعمال الطين الصناعي . ثم وضعت الأنابيب الشعرية داخل الأخاديد الموجودة في المنبذة الخاصة ذات السرعة العالية بحيث يكون موضع النهاية المغلقة إلى الخارج الوقت الكافي للتنبيذ هو ثلاث دقائق يمكن تعيين مكداص الدم عن طريق قراءة ارتفاع الخلايا المرصوصة والارتفاع الكلي لعينة الدم .

3-7-2-3 : معدل ترسيب كريات الدم الحمر Erythrocytes sedimentation rate

تم حساب معدل ترسيب كريات الدم الحمر باستعمال كاشف معدل ترسيب كريات الدم الحمر Erythrocytes sedimentation rate reagent وهو عبارة عن (0.105) محلول مولاري لسترات الصوديوم مضاف إلى لتر واحد من الماء المقطر. وتتلخص طريقة العمل بسحب ((0.5) مللتر من محلول سترات الصوديوم بواسطة ماصة مدرجة ومن ثم اضيف المحلول إلى انبوبة اختبار بسعة (5) مللتر اضع إليها (2) مللتر من الدم المسحوب ثم رجت الانبوبة منعاً لتكسر كريات الدم الحمر , بعدها سحب المزيج بواسطة ماصة وسترجرين Westergrens pipette إلى العلامة (0) , ثم علقت الماصة على حامل خاص مدة ساعة كاملة ثم قرأ معدل الترسيب (Dacic and Lewis , 1984) .

3-7-2-4 : التعداد الكلي لخلايا الدم البيض Total leucocytes count

تم سحب الدم بواسطة الماصة ذات الخرزة البيضاء والخاصة بعد خلايا الدم البيض إلى العلامة (0.5) ثم سحب سائل التخفيف (Diluting fluid) بالماصة نفسها إلى العلامة (11) ، بعدها رجت الماصة رجاً خفيفاً ، وتم التخلص من بعض القطرات بإنزالها على ورقة ترشيح لتجنب الأخطاء ، ثم تم السماح لقطرة من المزيج بالانتشار بين شريحة العد الخاصة وغطاء الشريحة . وبعد مدة خمس دقائق تم فحص الشريحة تحت القوة (10x) وعدت الخلايا الدموية البيض داخل أربعة مربعات كبيرة (أي 64 مربعاً صغيراً) ، ثم استخرج عدد خلايا الدم البيض في المليمتر المكعب الواحد على وفق المعادلة الآتية :

$$\text{Total number of white blood cells in mm}^3 = n \times 0.4/1 \times 20$$

- حيث n تمثل عدد خلايا الدم البيض في أربعة مربعات كبيرة .
- $0.4/1 =$ تمثل حجم 4 مربعات رأسية .
- $20 =$ تمثل مقدار التخفيف .
- ومن الجدير بالذكر أن سائل التخفيف هو (0.02) من حامض الخليك الثلجي الذي يتكون من :
- 1- حامض الخليك الثلجي (1-2) مليلتر.
 - 2- 1% من المحلول المائي لصبغة جنشن البنفسجية (Gential violet) .
 - 3- ماء مقطر (100) مليلتر.
 - 4- يرشح السائل الناتج باستمرار لمنع تكون الخمائر والاعفان (فرهاد وقنبر ، 1986) .
- 3-2-5 : حساب أعداد كريات الدم الحمر**

تم سحب الدم بوساطة الماصة ذات الخرزة الحمراء الخاصة بعد كريات الدم الحمر إلى العلامة 0.5 ، ثم سحب سائل التخفيف إلى العلامة (101) وبعد أن رج المزيج وتم التخلص من بضع قطرات من الدم المخفف ، تم السماح لقطرة من الدم المخفف بالانتشار بين شريحة عدد الخلايا الدموية وغطائها . ثم تركت الشريحة لكي تستقر الكريات الدموية الحمر وتتوزع داخل المربعات (80) مربعاً صغيراً ، ثم فحصت الشريحة تحت القوة (10X) وبعدها عدت كريات الدم الحمر داخل (80) مربعاً صغيراً تحت قوة التكبير (40X) . واستخرج عدد كريات الدم الحمر على وفق المعادلة الآتية :-

$$\text{Number of RBC in mm}^3 = n \times 400 / 80 \times 200$$

- حيث n تمثل عدد خلايا الدم الحمر في خمسة مربعات متوسطة .
- $400 =$ حجم السائل فوق كل مربع صغير (مليمتر مكعب).
- $80 =$ عدد المربعات الصغيرة التي عدت فيها كريات الدم الحمراء .
- $200 =$ تمثل مقدار التخفيف .
- علماً أن سائل التخفيف المستعمل هو محلول هايم (Hayem's solution) المكون مما يأتي :
- | | |
|-----------------|------------|
| كلوريد الزئبق | نصف غرام . |
| سلفات الصوديوم | 5 غرامات . |
| كلوريد الصوديوم | 1 غم . |
| ماء مقطر | 200 مل . |
- (فرهاد وقنبر ، 1986) .

3-2-8 : دراسة تركيز النطف Study of sperm concentration

أولاً : حساب تركيز النطف في الخصية : درس تركيز النطف في الخصية اليمنى وذلك بعد تقطيعها إلى قطع صغيرة جداً بوساطة مشروط حاد بعد إضافة (9.8ml) من الفورمالين الملحي Formal saline وأضيفت إليه قطرتان من صبغة الايوسين ، وتم هرسها بشكل جيد حتى تتمزق النبببات المنوية جميعها في الخصية وتخرج جميع محتوياتها من النطف ، اخذت بعد ذلك قطرة من المحلول المتجانس ووضعت على عداد الكريات الدموية Haemocytometer chamber . وقد سمح بعد ذلك للسائل بالانتشار تحت غطاء الشريحة عن طريق الخاصية الشعرية وتركزت مدة خمس دقائق لتستقر النطف على مربعات الشريحة ثم حُسبت أعداد النطف في 80 مربعاً صغيراً موزعة على المربعات المتوسطة الركنية والوسط (خمس مربعات متوسطة) ثم اخذت قراءتان لكل عينة واستخرج معدلها . ولغرض استخراج أعداد النطف يتم تطبيق المعادلة الآتية :

$$\text{Total Number of sperms} = (N/80) * 4000 * 1000 * 10$$

إذ تمثل

N = مجموع القراءات في خمسة مربعات متوسطة .

80 = عدد المربعات الصغيرة في خمسة مربعات متوسطة.

4000 = لمعرفة عدد النطف في (مليمتر مكعب) الواحد من المحلول .

1000 = لمعرفة عدد النطف في (السنتيمتر مكعب) الواحد من المحلول .

10 = محلول التخفيف .

وبعد قسمة العدد الكلي للنطف على وزن الخصية الكلي نستخرج عدد النطف بالملغرام من وزن الخصية . (Sakamoto and Hashimoto , 1986) .

ثانياً : حساب تركيز النطف في البربخ (Epididymal sperm concentration)

أخذ البربخ بالكامل (الرأس + الجسم + الذيل) واتبعت الخطوات نفسها في حساب تركيز النطف في الخصية واستعملت المعادلة نفسها في حساب عدد النطف في الخصية لحساب عدد النطف في البربخ ولكل ملغرام من وزن البربخ . واستخدم المجهر الضوئي في فحص العينات جميعها بقوة تكبير (40X) .

التحليل الاحصائي :

تم تحليل النتائج احصائيا باستخدام نظام SPSS وتمت مقارنة النتائج مع السيطرة وفيما بينها باستخدام تحليل التباين ANOVA (Analysis Of Variance) .

1-4: تعيين الجرعة نصف المميتة لفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد Determination of subcutaneous LD₅₀ of sodium fluoride

أظهرت نتائج إعطاء جرعة متتالية من فلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد حصول موت الحيوانات كما هو مبين في الجدول (1-4) . سببت الجرعة (175 و 200) ملغم/كغم ظهور اعراض سمية وموتاً للجرذان جميعها خلال (24) ساعة من الحقن . بينما اظهرت الجرعة (125 و 150) ملغم/كغم الاعراض السمية نفسها وحصول موت لثلاثة حيوانات للجرعة 125 ملغم/كغم واربعة حيوانات للجرعة 150 ملغم/كغم اما الجرعة (75 و 100) ملغم/كغم فكانت الاعراض السمية اقل حدة كذلك لم تلاحظ حالات موت في كلا الجرعتين تميزت الاعراض السمية بفقدان الشهية وبنزف في العين والانف وبفقدان التوازن . كانت الجرعة نصف المميتة لفلوريد الصوديوم كما قدرت هي 133.3 ملغم/كغم .

الجدول (1-4) تعيين الجرعة نصف المميتة LD₅₀ لفلوريد الصوديوم بالحقن تحت الجلد لذكور الجرذان من سلالة Sprague Dawley وبحسب طريقة (Behrens and Karber, 1953)

Dose Naf (mg/kg)	n	nd	a	b	a×b	Σ(a×b)
75	6	0	25	0	0	400
100	6	0	25	0	0	
125	6	3	25	1.5	37.5	
150	6	4	25	3.5	87.5	
175	6	6	25	5	125	
200	6	6	25	6	150	

n : عدد الحيوانات في كل مجموعة .

nd : عدد الحيوانات الميتة في كل مجموعة .

a : الفرق في الجرعة بين كل مجموعتين متتاليتين .

b : معدل الحيوانات الميتة لكل مجموعتين متتاليتين .

2-4: التغيرات الوزنية .

1-2-4 : التغيرات في اوزان الجسم

Changes in the body weights

لقد أظهرت نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود فروق معنوية في النسب المئوية للتغير في اوزان الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم وعن طريق ماء الشرب في التراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون وقد لوحظ انخفاضاً مع زيادة التركيز ولكن لم يصل الى مستوى المعنوية , كما هو موضح في الجدول **a (2-4)** وقد أظهرت نتائج التحليل الاحصائي للنسب المئوية للتغير في الوزن بطريقة الحقن تحت الجلد في الجرعة الثالثة (24) ملغم/كغم (10.25 $\pm$ 12.61-) حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في وزن الحيوان بعد المعاملة مقارنة بنقطة بدء التجربة وقد تبين ان هناك انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) عند مقارنة الجرعتين الثانية والثالثة (12 و 24) ملغم/كغم مع السيطرة وعند مقارنة الجرعة الثالثة مع الثانية , كما هو مبين في الجدول **b (2-4)** .

الجدول a (2-4) النسب المئوية للتغير في أوزان الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقتي (ماء الشرب)

معدل النسب المئوية للتغير في الوزن المعدل $\pm$ الخطأ المعياري	التراكيز (جزء بالمليون) السيطرة (صفر)
15.21 $\pm$ 50.22	
12.14 $\pm$ 53.02	125
11.73 $\pm$ 47.13	250
10.25 $\pm$ 32.96	500

الجدول b (2-4) النسب المئوية للتغير في أوزان الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقتي (الحقن تحت الجلد)

معدل النسب المئوية للتغير في الوزن المعدل $\pm$ الخطأ المعياري	الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم) السيطرة
21.63 $\pm$ 65.90	
7.15 $\pm$ 47.32	6 ملغم/كغم
ab 3.75 $\pm$ 18.81	12 ملغم/كغم
abc 10.25 $\pm$ -12.61	24 ملغم/كغم

a : ($P < 0.05$) تمثل فرقاً معنوياً مع مجموعة السيطرة .

b : ($P < 0.05$) تمثل فرقاً معنوياً مع المجموعة المعاملة الأولى .

c : ($P < 0.05$) تمثل فرقاً معنوياً مع المجموعة المعاملة الثانية .

n : 15 لكل مجموعة في الجدول a (2-4) و 6 لكل مجموعة في الجدول b (2-4)

4-2-2 : التغيرات في معدل اوزان الخصى والبرابخ والغدد الجنسية اللاحقة (مجموعة ماء الشرب) Changes in the testicular , epididymal and accessory sex gland weights rate (drinking water group)

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي حصول انخفاضاً لم يرتق الى مستوى المعنوية في معدل اوزان الخصى والبرابخ والغدد اللاحقة للجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبالتركيزين (250 و 500) جزء بالمليون , كما اظهرت النتائج حصول زيادة اعتيادية في معدل اوزان الأعضاء في التركيز (125) جزءاً بالمليون وكانت الزيادة معنوية ($P<0.01$) في معدل اوزان الغدد القفية والغدد البصلية الاحليلية فقط مقارنة مع مجموعة السيطرة . وتبين من خلال الجدول (3-4) ان الانخفاض في معدل اوزان الغدة البصلية الاحليلية فقط كان معنوياً ($P<0.01$) عند التركيز 250 جزءاً بالمليون مقارنة مع التركيز (125) جزءاً بالمليون , وكذلك عند التركيز 500 جزءاً بالمليون مقارنة مع التركيز (125) جزءاً بالمليون

الجدول (3-4) تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب في أوزان الخصى والبرابخ والغدد اللاحقة ملغم/100 غرام من وزن الجسم (mg/100gm body weight) (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

معدل وزن الغدة البصلية الاحليلية	معدل وزن الغدة القلبية	معدل وزن الغدة التلازنية	معدل وزن الحوصلة المنوية	معدل وزن غدة الموثة	معدل وزن البربخ	معدل وزن الخصية	التراكيز (جزء بالمليون)
المعدل $\pm$ الخطأ المعياري							ملغم/100 غم من وزن الجسم
4.01 $\pm$ 15	29.6 $\pm$ 13.8	7.9 $\pm$ 30	34 $\pm$ 140	75 $\pm$ 295	36 $\pm$ 176	120 $\pm$ 409	السيطرة (صفر)
5.21 $\pm$ 20 a	35.6 $\pm$ 8.73 a	8.90 $\pm$ 33	33 $\pm$ 165	37 $\pm$ 301	42 $\pm$ 204	106 $\pm$ 424	125
3.76 $\pm$ 14 b	27.4 $\pm$ 9.21 b	8.72 $\pm$ 25	42 $\pm$ 148	75 $\pm$ 294	35 $\pm$ 172	82 $\pm$ 383	250
3.97 $\pm$ 12.5	24.9 $\pm$ 9.25	4.58 $\pm$ 23	18 $\pm$ 140	57 $\pm$ 275	42 $\pm$ 169	92 $\pm$ 378	500

a : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الأول .

n = 15

3-2-4 : التغيرات في معدل اوزان الخصى والبرابخ والغدد الجنسية اللاحقة (مجموعة الحقن)

Changes in the testicular , epididymal and accessory sex gland weights rate (injection group)

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد بصورة عامة انخفاضاً في معدل اوزان الاعضاء التكاثرية الذكرية والغدد اللاحقة بها الا ان هذا الانخفاض لم يصل الى مستوى المعنوية في معدل اوزان الخصى والغدد القلبية وللجرع (6 و 12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . وكان الانخفاض معنوياً (P<0.01) في معدل أوزان كل من البرابخ وغدة الموثة والغدد التلازنية والبصلية الاحليلية عند الجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . اما معدل اوزان الحويصلة المنوية فقد حصل لها انخفاض معنوي (P<0.01) وللجرع الثلاث (6 و 12

و (24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . وعند المقارنة بين مجاميع المعاملة كانت هناك فروق معنوية ($P<0.01$) عند الجرعة (24) ملغم/كغم في معدل وزن البربخ مقارنة مع الجرعة (6) ملغم/كغم , وفي معدل وزن الحويصلة المنوية عند الجرعة (24) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعتين (6 و 12) ملغم/كغم واوزان الغدة التلازنية عند الجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعة (6) ملغم/كغم .

الجدول (4-4) تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد في أوزان الخصى والبرابخ والغدد اللاحقة ملغم/100 غرام من وزن الجسم .
(المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم)	معدل وزن الخصية	معدل وزن البربخ	معدل وزن غدة الموثة	معدل وزن الحويصلة المنوية	معدل وزن الغدة التلازنية	معدل وزن الغدة القلبية	معدل وزن الغدة البصلية الاحليلية
ملغم/100 غم من وزن الجسم							
السيطرة	38±446	101±344	350 ± 69	21±176	42.93± 5.42	3.04±33	4.32±28
6 ملغم/كغم	21±441	95±283	46 ± 297	33±142	3.27±37.80	8.61±29	7.40±22
12 ملغم/كغم	97±414	34±200	48±258	17±128	6.02± 25.61	6.42±28	4.07±21 a
24 ملغم/كغم	409±117	45±189	46±249	36± 93	6.35± 20.37	6.27±28	5.16±20 a

a : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى .

c : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الثانية .

n = 6

3-4 : التغيرات الحاصلة في انسجة خصى وبرابخ الذكور المعاملة (مجموعة ماء الشرب)

Changes in the tissues of testes and epididymes of treated males (drinking water group).

1-3-4: التغيرات الحاصلة في اقطار النبيبات الناقلة للمني ونبيب رأس البربخ

Changes in the diameters of seminiferous tubules and tubule of head of epididymes.

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي حصول انخفاضاً في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني بتأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وكان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) عند التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة الا انه لم يرتق الى مستوى المعنوية عند التركيز (125) جزءاً بالمليون عند مقارنته مع مجموعة السيطرة . كذلك كان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) عند التركيز (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع المجاميع المعاملة بالتركيز (125) جزء بالمليون عند مقارنة المجاميع مع بعضها كما هو موضح في الجدول رقم (4-5) . اما الانخفاض في معدل قطر نبيب رأس البربخ فقد كان معنوياً ($P<0.01$) عند التراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . كذلك لوحظت فروقات معنوية ($P<0.01$) في معدل اقطار نبيبات رأس البربخ عند مقارنة التراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون بعضها مع بعض .

2-3-4 : التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ .

Changes in the height of epithelial cells lining the epididymis head .

سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لنبيب رأس البربخ وبالتراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما وجدت فروق معنوية ($P<0.01$) عند مقارنة التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون مع التركيز (125) جزءاً بالمليون .

3-3-4 : التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية لغدة الموثة والحويصلات المنوية .

Changes in the height of epithelial cells lining the prostate and seminal vesicles .

يتضح من الجدول (4-5) حصول انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنه لغدة الموثة وبالتراكيز (125 و 250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . وكذلك كان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) عند التركيز (500) جزء بالمليون مقارنة مع التركيز (125 و 250) جزء بالمليون . اما الانخفاض في معدل ارتفاع الخلايا المبطنه للحويصلات المنوية فقد كان معنوياً ($P<0.01$) في المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم وبالتراكيز (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة وبالتراكيز (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع التركيز (125) جزء بالمليون .

الجدول (4-5) يوضح تأثير فلوريد الصوديوم في اقطار النبيبات الناقلة للمني في الخصية ورأس البربخ وارتفاع الخلايا الظهارية لنبيب رأس البربخ وغدة الموثة والحويصلات المنوية بالميكرومتر (μm) (المجموعة ماء الشرب) . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

الارتفاع الخلايا الظهارية للحويصلات المنوية	ارتفاع الخلايا الظهارية لغدة الموثة	ارتفاع الخلايا الظهارية في نبيب رأس البربخ	قطر نبيب رأس البربخ	اقطار النبيبات الناقلة للمني في الخصية	التراكيز (جزء بالمليون)
مايكرومتر (μm)					
2.22 $\pm$ 17.4	2.2 $\pm$ 23.2	1.94 $\pm$ 23.1	33 $\pm$ 205	9.6 $\pm$ 233	السيطرة (صفر)
3.71 $\pm$ 17.8	2.04 $\pm$ 19.8 a	1.82 $\pm$ 20.8 a	7.3 $\pm$ 173a	18.0 $\pm$ 230	125
1.15 $\pm$ 12.8 ab	1.57 $\pm$ 17.68 a	0.79 $\pm$ 20.4 ab	14 .1 $\pm$ 131 ab	7.9 $\pm$ 15 ab	250
0.23 $\pm$ 10.1 ab	0.59 $\pm$ 14.8 abc	0.63 $\pm$ 19.2 ab	10.2 $\pm$ 131 abc	5.3 $\pm$ 199 ab	500

a : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الأول .

4-4 : التغيرات الحاصلة في أنسجة خصى وبرابخ الذكور المعاملة (مجموعة الحقن)

Changes in the histology of testis and epididymis of treatment modes (injection group)

4-4-1: التغيرات الحاصلة في اقطار النبيبات الناقلة للمني والنبيبات البربخية

أظهر التحليل الإحصائي لنتائج الدراسة الحالية حصول انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني بتأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق الحقن تحت الجلد عند الجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم يصل الانخفاض الى مستوى المعنوية عند الجرعة (6) ملغم/كغم . الجدول (4-6) . كما وجدت فروقات معنوية ($P<0.01$) عند مقارنة الجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم مع الجرعة (6) ملغم/كغم , الا انه لم يلاحظ فرق معنوي في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني عند مقارنة الجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم مع بعضهما . كما اوضحت النتائج حصول انخفاض في معدل قطر نبيب رأس البربخ وكان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) عند الجرعة (12 و 24) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة وكذلك مع الجرعة 6 ملغم/كغم .

4-4-2 : التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنية لرأس البربخ .

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي حصول انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنية لنبيب رأس البربخ وبالجرع (6 و 12 و 24) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما كان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) عند الجرعة (24) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع الجرعة (6 و 12) ملغم/كغم من وزن الجسم عند مقارنة المجاميع بعضها مع بعض. (الجدول 4-6)

4-4-3 : التغيرات الحاصلة في ارتفاع الخلايا الظهارية لغدة الموثة والحويصلات المنوية .

سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم وبطريقة الحقن تحت الجلد انخفاضاً معنوياً في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنية لغدة الموثة عند الجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم يرتق الانخفاض الى مستوى المعنوية عند الجرعة (6) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما اظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنية للحويصلات المنوية عند الجرعة (6 و 12 و 24) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما كان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) عند الجرعة (24) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع الجرعة (6) ملغم/كغم من وزن الجسم .

الجدول (4-6) يوضح تأثير الفلوريد في اقطار النبيبات الناقلة للمني في الخصية ورأس البربخ وارتفاع الخلايا الظهارية لنبيب رأس البربخ وغدة الموثة والحويصلات المنوية بالمايكروميتر (μm) لمجموعة الحقن . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم)	اقطار النبيبات الناقلة للمني في الخصية	اقطار النبيبات في راس البربخ	ارتفاع الخلايا الظهارية في نبيبات راس البربخ	ارتفاع الخلايا الظهارية لغدة الموثة	ارتفاع الخلايا الظهارية للحوصلات المنوية
مايكرومتر (μm)					
مجموعة السيطرة	6.8±251	18.7±224	1.03 ± 23.24	0.74±22.28	2.20±17.45
6 ملغم/كغم	6.2±244	18.3 ±214	1.24±20.70 a	1.03 ±20.35	0.54±11.45 a
12 ملغم/كغم	10.6±227 ab	15.1±147 ab	0.88±20.41	1.05±12.45 a	0.64±10.80 a
24 ملغم/كغم	6.4±219 ab	22.4±135 ab	1.59±17.44 abc	2.62±12.75 a	1.48±9.04 ab

a : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى .

c : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الثانية .

5-4 : التغيرات في النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف (مجموعة ماء الشرب)

Changes in the percentage of spermatogenic cells

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود فروقات معنوية في معدل النسب المئوية لسليقات النطف وخلايا النطف الاولى وارومات النطف للمجموعة المعاملة بالتركيز 125 جزءاً بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . واستمرت الزيادة في معدل النسبة المئوية لسليقات النطف وخلايا النطف الاولى للمجاميع المعاملة بالتركيز (250 و 500) جزءاً بالمليون وكانت الزيادة معنوية (P<0.01) في النسب المئوية لسليقات النطف وخلايا النطف الاولى في التركيز

500 جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما حصل انخفاض معنوي في معدل النسب المئوية لأرومات النطف في المجاميع المعاملة بالتركيز (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالتركيز 125 جزءاً بالمليون كما هو موضح في الجدول (7-4) .

الجدول (7-4) تأثير فلوريد الصوديوم NaF في معدل النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف Spermatogenic cells (مجموعة ماء الشرب) . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

النسبة المئوية لأرومات النطف Spermatids	النسبة المئوية لخلايا النطف الأولية Primary Spermatocysts	النسبة المئوية لسليقات النطف Spermatogonia	التركيز (جزء بالمليون)
1.2 $\pm$ 57	1.12 $\pm$ 24.1	0.38 $\pm$ 18.1	السيطرة (صفر)
1.86 $\pm$ 55	0.51 $\pm$ 25.7	1.0 $\pm$ 19.3	125
ab 2.32 $\pm$ 50.4	1.26 $\pm$ 27.9	1.3 $\pm$ 20.7	250
ab 2.76 $\pm$ 49.5	a 2.16 $\pm$ 29.3	a 2.0 $\pm$ 21.2	500

- a : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .
- b : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الأول .
- c : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الثاني .

6-4 : التغيرات في النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف (مجموعة الحقن)

Changes in the percentage of spermatogenic cells (injection group)

أظهر التحليل الإحصائي لنتائج الدراسة الحالية حصول زيادة معنوية (P<0.01) لمعدل النسبة المئوية لسليقات النطف بتأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق الحقن تحت الجلد عند الجرعة (24) ملغم/كغم بينما لم ترتق الزيادة الى مستوى المعنوية عند الجرعتين (6 و 12) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة. كما لوحظ فرق معنوي (P<0.01) في معدل النسبة المئوية لخلايا سليقات النطف عند الجرعة (24) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعة (6) ملغم/كغم كما هو موضح في الجدول (8-4) . وبين معدل النسبة المئوية لخلايا النطف الأولية ارتفاعاً معنوياً (P<0.01) نتيجة المعاملة بفلوريد الصوديوم عند الجرعتين (6 و 12)

ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما لم يرتق الارتفاع الى مستوى المعنوية عند الجرعة (24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . وحصل انخفاض معنوي ($P<0.01$) في النسبة المئوية للخلايا النطفية الأولية عند الجرعة (24) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعة (6 و 12) ملغم/كغم , كما هو مبين في الجدول (4-8) . كما سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل النسبة المئوية لارومات النطف عند الجرعة (6 و 12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة .

الجدول (4-8) تأثير فلوريد الصوديوم في معدل النسب المئوية للخلايا المنشأة للنطف Spermatogenic cells (مجموعة الحقن) . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم)	النسبة المئوية لمنسبات النطف Spermatogenia	النسبة المئوية لخلايا النطف الأولية Primary Spermatocyts	النسبة المئوية لأرومات النطف Spermatids
مجموعة السيطرة	4.77±17.90	1.25±21.02	1.70±59.08
6 ملغم/كغم	8.54±18.72	a 1.61±28.39	3.17±49.72
12 ملغم/كغم	1.99 ±21.43	a 0.94±28.19	a 2.42±50.56
24 ملغم/كغم	ab 3.14 ± 26.06	bc 3.99 ± 23.39	a 6.22± 50.48

a : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى .

c : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الثانية .

4-7 : التغيرات الحاصلة في تركيز النطف في النسيببات الناقلة للمني في الخصية والبربخ.

أظهرت النتائج حصول انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل عدد النطف لكل ملغم من وزن الخصى لمجموعة الذكور المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن وبالجرعة (24) ملغم/كغم فقط مقارنة بمجموعة السيطرة في حين لم يرتق الانخفاض إلى مستوى المعنوية عند الجرعتين (6 و 12) كما هو موضح في الجدول (4-10), كذلك لم يصل الانخفاض إلى مستوى المعنوية في معدل عدد النطف لكل ملغم من وزن الخصى للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وللتراكيز الثلاث بينما كان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) في معدلات تركيز النطف لكل ملغم/كغم من وزن البربخ لمجاميع الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم وبطريقتي التجريع (ماء الشرب والحقن) ولكل من التركيز الثاني والثالث , لكل منهما مقارنة بمجموعة السيطرة , والتركيز الثالث مقارنة مع التركيز الأول, كما في الجدول (4-9) و (4-10) .

جدول (4-9) تأثير فلوريد الصوديوم في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصية والبربخ (مجموعة ماء الشرب) . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري) .

التراكيز (جزء بالمليون)	معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصية	معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن البربخ
السيطرة (صفر)	1612 $\pm$ 5697	26886 $\pm$ 93866
125	3098 $\pm$ 5742	18072 $\pm$ 77346
250	2147 $\pm$ 4756	a 6842 $\pm$ 53119
500	1503 $\pm$ 4343	ab 16675 $\pm$ 38103

جدول (4-10) تأثير فلوريد الصوديوم في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصية والبربخ (مجموعة الحقن) . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري) .

الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم)	معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصية	معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن البربخ
السيطرة	1705 $\pm$ 5980	24081 $\pm$ 90113
6 ملغم/كغم	3034 $\pm$ 5602	31267 $\pm$ 71474
12 ملغم/كغم	2052 $\pm$ 4510	a 30382 $\pm$ 50474
24 ملغم/كغم	ab 1716 $\pm$ 3332	ab 22594 $\pm$ 30406

a : ($P < 0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P < 0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة التركيز الأول .

8-4 : التغيرات في مستوى هرمون الشحمون الخصوي والتايروكسين

Changes in the testosterone and thyroxin level .

سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم وعن طريق ماء الشرب انخفاضاً معنوياً ($P < 0.01$) في مستوى هرمون الشحمون الخصوي بتركيز 500 جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة و125 جزء بالمليون . اما هرمون التايروكسين فقد سجل انخفاضاً لم يصل الى مستوى المعنوية في التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون كما هو موضح في الجدول (4-11) . . اما المعاملة بفلوريد الصوديوم وعن طريق الحقن تحت الجلد فقد سبب انخفاضاً معنوياً ($P < 0.01$) في مستوى هرمون الشحمون الخصوي عند الجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . وبمقارنة المجاميع المعاملة كانت هنالك فروق معنوية ($P < 0.01$) عند الجرعة (12) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعة (6) ملغم/كغم وكذلك الجرعة (24) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعة (6 و 12) ملغم/كغم كذلك أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً في

مستوى هرمون الثايروكسين عند الجرعة (6 و 12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما كان الانخفاض في مستوى هرمون الثايروكسين معنوياً ($P<0.01$) عند الجرعة (12 و 24) ملغم/كغم مقارنة مع الجرعة (6) ملغم/كغم , كما هو موضح في الجدول (4-12) .

جدول (4-11) تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب على مستوى هرموني الشحمون الخصوي والثايروكسين . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري) .

التركيز (جزء بالمليون)	هرمون الشحمون الخصوي (ng/ml)	هرمون الثايروكسين T4 ($\mu\text{g/dl}$)
السيطرة (صفر)	0.005 ± 0.01	0.04 ± 0.126
125	0.005 ± 0.01	0.07 ± 0.125
250	0.008 ± 0.0098	0.06 ± 0.106
500	$ab \ 0.008 \pm 0.0072$	0.02 ± 0.086

a : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى

جدول (4-12) تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم وبطريقة الحقن تحت الجلد على مستوى هرموني الشحمون الخصوي والثايروكسين . (المعدل $\pm$ الخطأ المعياري) .

الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم)	هرمون الشحمون الخصوي (ng/ml)	هرمون الثايروكسين T4 ($\mu\text{g/dl}$)
السيطرة	0.001 ± 0.01	0.045 ± 0.15
6 ملغم/كغم	0.005 ± 0.0097	$a \ 0.0057 \pm 0.096$
12 ملغم/كغم	$ab \ 0.002 \pm 0.0071$	$ab \ 0.0005 \pm 0.0093$
24 ملغم/كغم	$abc \ 0.002 \pm 0.0027$	$ab \ 0.0008 \pm 0.0023$

a : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P<0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى .

4-9 : التغيرات في معايير الغدة الدرقية :

Changes in the thyroid gland parameters .

4-9-1 : التغيرات في حجم الجريبات وحجم الغروان وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (مجموعة ماء الشرب)

Changes in the follicles and colloid volume and the height of epithelial cells in drinking water group.

سببت معاملة الحيوانات بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في معدل حجم الجريبات الدرقية وللتركيز (500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . في حين لم يرتق الانخفاض الى مستوى المعنوية عند التركيزين (125 و 250) جزءاً بالمليون بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وكان هنالك فرق معنوي ($P<0.01$) في معدل حجم الجريبات الدرقية عند التركيز (500) جزء بالمليون مقارنة مع التركيز (250) جزءاً بالمليون . اما مايخص معدل حجم الغروان فقد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي نقصاناً معنوياً ($P<0.01$) عند التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة بمجموعة السيطرة في حين لم يكن النقص معنوياً في حجم الغروان عند التركيز 125 جزءاً بالمليون مقارنة بمجموعة السيطرة . وكان الانخفاض معنوياً ($P<0.01$) في ارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات الدرقية عند التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة بمجموعة السيطرة . (جدول 4-13) .

2-9-4 : التغيرات في حجم الجريبات وحجم الغروان وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (مجموعة الحقن)

Changes in the follicles and colloid volume and the height of epithelial cells in the injection group.

أما فيما يتعلق بمجموعة الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد فقد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في حجم الجريبات وحجم الغروان وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات عند الجرعة (6 و 12 و 24) ملغم/كغم مقارنة بمجموعة السيطرة . (جدول 4-14) .

جدول (4-13) تأثير فلوريد الصوديوم في معدل حجم الجريبات ملغم³ وحجم الغروان ملغم³ وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (مايكروميتر) ماء الشرب .
(المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

ارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات مايكروميتر	حجم الغروان Colloid ملغم ³	حجم الجريبات Follicle ملغم ³	التراكيز (جزء بالمليون)
2.2±9.55	151329 ± 180425	310871 ± 399068	مجموعة

السيطرة			
125	577378 ± 301268	98789 ± 107785	1.63 ± 8.85
250	251518 ± 281121	a 50740 ± 34882	a 1.27 ± 7.89
500	89708 ± 166577	16513 ± 20981 a	a 1.53 ± 7.45
	ac		

a : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

c : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الثاني .

جدول (4-14) تأثير فلوريد الصوديوم في معدل حجم الجريبات ملم³ وحجم الغروان ملم³

وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (مايكروميتر) مجموعة الحقن.

(المعدل ± الخطأ المعياري)

الجرع (ملغم / كغم من وزن الجسم)	حجم الجريبات Follicle ملم ³	حجم الغروان Colloid ملم ³	ارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات مايكروميتر
السيطرة	293242 ± 369564	143606 ± 199003	10.23 ± 2.03
6 ملغم/كغم)	a 189654 ± 200240	a28327 ± 19439	a 8.30 ± 2.13
12 ملغم/كغم)	ab83195 ± 90908	a 20165 ± 16025	a 7.2 ± 2.41
24 ملغم/كغم)	a 112757 ± 143738	a16233 ± 22992	a 7.15 ± 1.27

a : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى .

10-4 : التغيرات النسيجية Histological changes

1-10-4 : التغيرات النسيجية في الخصى

Histological changes in the testis

أظهر الفحص المجهرى للمقاطع النسجية للخصى المصبوغة بصبغة الهيماتوكسلين – ايوسين حصول تغيرات في النبيبات الناقلة للمني والنسيج البيني ومن ضمنها خلايا ليديك Leydig cells في الجرذان التي عرضت إلى تراكيز مختلفة من فلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبالحقن تحت الجلد (الصورة 1 و 2) . فالمجاميع التي أعطيت فلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب عند التركيز 125 جزءاً بالمليون أظهرت تفجياً Vacuolation قليلاً في بعض النبيبات الناقلة للمني. كذلك لوحظ اختزال طفيف لنطف بعض النبيبات الناقلة للمني. خلايا ليديك كانت موجودة بشكل طبيعي . أظهرت المقاطع النسجية لخصى المجاميع المعاملة بالتركيز 250 جزءاً بالمليون زيادة في عدد النبيبات الناقلة للمني المحتوية على فجوات في ضمن النسيج الظهاري المبطن للنبيب . وكذلك زيادة في عدد النبيبات المحتوية على أعداد قليلة من النطف في تجاويها . كذلك لوحظ ضمور قليل لخلايا ليديك . أما خصى الحيوانات المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون فقد أظهرت زيادة واضحة في عدد الفجوات في النسيج الظهاري المبطن لأغلب النبيبات الناقلة للمني مع حصول تحطم جزئي أو تام لخلايا النبيبات . وظهرت بعض النبيبات مكونة من طبقة واحدة من الخلايا الجرثومية . وقد ظهرت أغلب النبيبات خالية من النطف . كذلك عانى النسيج الضام حول النبيبات الناقلة للمني من تحلل في أغلب العناصر المكونة له من خلايا وألياف كذلك لوحظ تواجد قليل لخلايا ليديك في بعض الأماكن وانعدامها تماماً في أماكن أخرى . أما المقاطع النسجية لخصى الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن (الصورة 2-) فقد أظهرت المجموعة المعاملة بالجرعة (6 ملغم/كغم) حصول تفجي في عدد من النبيبات الناقلة للمني أكثر مما لوحظ في مجموعة ماء الشرب وللتركيز الأول كذلك لوحظ اختزال في نطف عدد من النبيبات . وقد أظهرت المجاميع المعاملة بالجرعة (12 ملغم/كغم) تغيرات أوضح وأكثر تأثراً مما في الجرعة الأولى إذ حصل تحطماً لخلايا النسيج الظهاري المبطن لعدد من النبيبات . كذلك لوحظ انسلاخ للأغشية القاعدية لبعض منها , واحتواء تجاويها بعض النبيبات على نطف وخلايا متحطمة من جدار النبيب وقلة مكونات النسيج الضام بين النبيبات interstitial tissue . أما المجاميع المعاملة بالجرع (24 ملغم/كغم) فهي الأكثر تأثراً إذ ظهرت الفجوات في أغلب النبيبات الناقلة للمني وحصل انسلاخ في عدد كبير منها وظهر انعدام النطف في تجاويها مع تحطم واضح لمكونات النسيج النببي وضمور تام لخلايا ليديك في أغلب الأماكن .

4-10-2 : التغيرات النسجية في رأس البربخ

Histological changes in the epididymal head .

أظهرت المقاطع النسجية للبربخ في المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة تغيرات تعتمد على مقدار الجرعة وطريقة التجريع (الصورتان 3 و 4). أظهرت النبيبات البربخية للمجاميع المعاملة بالتركيز الأول وفي طريقتي التجريع كليهما انخفاضاً في أعداد النطف لبعض النبيبات مقارنة مع مجاميع السيطرة بينما ظهرت اغلب النبيبات طبيعية وممتلئة بالنطف . اما المجاميع المعاملة بالتركيز الثاني فقد أظهرت اختزلاً واضحاً في أعداد النطف في تجاويف اغلب النبيبات البربخية وانعدامها في بعض منها . ولوحظ انعدام للأهداب الساكنة stereocilia في النبيبات للمجاميع المعاملة بطريقة الحقن بينما كانت موجودة في نبيبات المجاميع المعاملة عن طريق ماء الشرب . وقد لوحظ ظهور فجوات في النسيج الضام بين النبيبات . أظهرت المجاميع المعاملة بالتركيز الثالث لمجاميع ماء الشرب تسطحاً في النسيج الظهاري المبطن لبعض أجزاء النبيبات واحتواء تجاويفها على حطام خلايا متحللة مع النطف وانعدام الأهداب الساكنة في اغلب النبيبات . أما المجاميع المعاملة بالجرعة الثالثة في مجموعة الحقن تحت الجلد فقد أظهرت تحطماً جزئياً أو تحطماً تاماً في جدار اغلب النبيبات البربخية التي أظهرت انسلاخاً في الخلايا الظهارية وأغشيتها القاعدية مع ظهور حطام خلايا داخل تجاويف النبيبات . كذلك لوحظت مساحات فارغة في النسيج البيني المحيط بالنبيبات البربخية .

3-10-4 التغيرات النسجية في الغدد اللاحقة

Histological changes in the accessory glands

1-3-10-4 غدة الموثة Prostate gland

لم تظهر المقاطع النسجية للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبالتراكيز (125 و 250 و 500 جزء بالمليون) وبالجرعتين 6 و 12 ملغم/كغم بالنسبة لمجموعة الحقن أي ختلاف عن مجموعة السيطرة ولكن حصل انخفاض في النسيج الظهاري العمودي البسيط Simple columnar epithelium المبطن للغدة وتفكك النسيج الضام المحيط بأسناخ غدة الموثة ولمجموعة الحقن بالجرعة 24 ملغم/كغم (الصورة - 7).

2-3-10-4 الحويصلة المنوية Seminal vesicle

لم تظهر المقاطع النسجية للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبالتراكيز (125 و 250 و 500 جزء بالمليون) وبالجرع (6 و 12 و 24 ملغم/كغم) اختلافاً عن مجاميع السيطرة وتكون البطانة الظهارية لهذه الغدة عبارة عن نسيج عمودي بسيط Simple columnar epithelium (الصورة - 8).

4-3-10-4 الغدة التلازنية Coagulating gland

لم تلاحظ اختلافات نسيجية في الغدة التلازنية للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم وبطريقتي التجريع عند مقارنتها بمجاميع السيطرة اذ تظهر أسناخ الغدة مبطنة بنسيج ظهاري عمودي بسيط Simple columnar epithelium (الصورة -9).

5-3-10-4 الغدة القلفية Preputial gland

لم تلاحظ اختلافات نسيجية في الغدة القلفية للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم وبطريقتي التجريع عن مجاميع السيطرة اذ ان البطانة الظهارية للغدة عبارة عن نسيج ظهاري طبقي حرشفي Stratified squamous epithelium (الصورة -10).

6-3-10-4 الغدة البصلية الاحليلية Bulbourethral gland

لم تلاحظ اختلافات نسيجية في الغدة البصلية الاحليلية للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم وبطريقتي التجريع عن مجاميع السيطرة اذ ظهرت أسناخ الغدة مبطنة بنسيج ظهاري عمودي بسيط Simple columnar epithelium (الصورة -11).

4-10-4 : التغيرات النسيجية في الغدة الدرقية

Histological changes in the thyroid gland .

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للغدة الدرقية للمجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم في كلتا طريقتي التجريع (ماء الشرب والحقن) , تغايرات واضحة على نطاق الجريبات الدرقية والغروان (الصورتان- 5 و 6) . ففي المجاميع المعاملة بالتركيز الأول عن طريق ماء الشرب كانت الجريبات الدرقية مشابهة في تركيبها ونشاطها للجريبات الموجودة في مقاطع الغدة الدرقية لمجموعة السيطرة إذ لوحظت فجوات في محيط الكتلة الغروانية لكل منهما مع تقارب في أحجام اغلب الجريبات . بينما في مجموعة الحقن وفي الجرعة الأولى لوحظ ظهور الفجوات المحيطة بالغروان أيضاً ولكن كان حجم الجريبات اقل مما في مجموعة السيطرة والتركيز الأول لمجموعة ماء الشرب . أما المجاميع المعاملة بالتركيز الثاني فقد لوحظ اختفاء الغروان في عدد من الجريبات لمجموعة الحقن واختزال حجومها مقارنة مع السيطرة ومجموعة ماء الشرب أما التركيز الثالث فقد سبب اختزالاً واضحاً في حجم الغروان وكذلك تسطحاً في الخلايا الظهارية المبطنة لأغلب الجريبات الدرقية في مجموعتي التجريع كلتيهما مع اختزال واضح في حجوم الجريبات لمجموعة الحقن .

صورة (1) : التركيب النسيجي لخصى ذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب ويظهر فيه :

(A) مقطع مستعرض في خصى مجموعة السيطرة تظهر فيه النبيبات الناقلة للمني بمظهرها الطبيعي مع مجاميع خلايا ليدك (الاسهم) في النسيج البيني .

(B) مقطع مستعرض في خصى الجرذان المعاملة بالتركيز 125 جزءاً بالمليون يظهر اختزلاً ضعيفاً للنطف في بعض النبيبات الناقلة للمني مع قليل من الفجوات (الاسهم) في النسيج الظهاري المبطن للنبيب مع فراغات بينية بين النبيبات .

(C) مقطع مستعرض في خصى الجرذان المعاملة بالتركيز 250 جزءاً بالمليون يظهر فيه زيادة الفجوات في عدد من النبيبات الناقلة للمني واختزال النطف في عدد من تجاوييف النبيبات , وزيادة فجوات النسيج البيني Interstitial tissue .

(D1) مقطع مستعرض في خصى الجرذان المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون يوضح ظهور الفجوات في اغلب النبيبات الناقلة للمني (الاسهم) , مع اختزال النطف أو انعدامها في عدد كبير منها وانفصال اغلب العناصر المكونة للنسيج البيني وتحطمها مع اختفاء خلايا ليدك في اغلب الأماكن .

(D2) يظهر تحطم فجوي تام (الأسهم) لبعض النبيبات الناقلة للمني مع اختفاء للنطف داخل تجاوييفها .

هيماتوكسلين – ايوسين (D2 , A) : 400 X

(D1 , C , B) : 100 X

صورة (2) : التركيب النسيجي لخصى ذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد ويظهر فيه :

- (A) مقطع مستعرض لخصى مجموعة السيطرة يوضح تجمعات خلايا لديك .
- (B) مقطع مستعرض في خصى الجرذان المعاملة بالجرعة (6 ملغم/كغم) يظهر اختزلاً في اعداد النطف في تجاويف بعض من النبيبات الناقلة للمني .
- (C) مقطع مستعرض في خصى الجرذان المعاملة بالجرعة (12 ملغم/كغم) توضح ظهور فجوات في النسيج الظهاري المبطن لعدد من النبيبات مع تحطم وانسلاخ في النسيج الظهاري لبعض منها (الاسهم) وانعدام تجاويها من النطف , مع تفكك العناصر المكونة للنسيج البيني (1t) وقلة خلايا لديك .
- (D) مقطع مستعرض في خصى الجرذان المعاملة بالجرعة (24 ملغم/كغم) (D1+D2+D3) تظهر زيادة في عدد النبيبات المحتوية على الفجوات (الاسهم) وحصول تحطم وانسلاخ في عدد منها مع اختفاء النطف في تجاويها وتفكك النسيج البيني مع اختفاء خلايا لديك في اغلب الأماكن .

هيماتوكسلين – ايوسين (A , B , C , D2 , D3) : 400 X

(D1) : 100 X

صورة (3) : التركيب النسيجي لرؤوس براخ ذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب .

(A) مقطع مستعرض لرأس البربخ لمجموعة السيطرة يظهر فيه النيبات البربخية مبطنة بنسيج ظهاري عمودي بسيط Simple columnar epithelium وممتلئة تجاويها بالنطف **(B)** مقطع مستعرض لرأس البربخ للمجموعة المعاملة بالتركيز 125 جزءاً بالمليون يظهر اختزلاً في أعداد النطف في تجاوي عدد من النيبات البربخية .

(C2+C1) مقطع مستعرض لرأس البربخ للمجموعة المعاملة بالتركيز 250 جزءاً بالمليون يظهر اختزلاً في أعداد النطف في تجاوي بعض النيبات وانعدامها في بعض آخر منها ووضوح الأهداب الساكنة Stereocilia (الاسهم) مع ظهور فجوات في النسيج البيني(الاسهم) .

(D) مقطع مستعرض لرأس البربخ للمجموعة المعاملة بفلوريد الصوديوم بتركيز 500 جزء بالمليون تظهر تسطحاً في النسيج الظهاري المبطن لبعض مناطق النيبات البربخية (الاسهم) مع ظهور ركام خلايا ميتة مع النطف في تجاويها وظهور فجوات في النسيج البيني (الاسهم) .

هيماتوكسلين – ايو سين (A , B , C1) : 100 X

(D , C2) : 400 X

صورة (4) : التركيب النسيجي لرؤوس براخ ذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد :

- (A) مقطع مستعرض لرأس البربخ في مجموعة السيطرة.
- (B) مقطع مستعرض لرأس البربخ في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (6 ملغم/كغم) توضح اختزلاً في نطف بعض النبيبات البربخية .
- (C2+C1) مقطع مستعرض لرأس البربخ في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (12 ملغم/كغم) يظهر اختزلاً واضحاً في نطف عدد كبير من النبيبات البربخية وانعدام الأهداب الساكنة Stereocilia مع ظهور فجوات في النسيج النبيبي وتحطم في بعض النبيبات (الاسهم).
- (D2 + D1) مقطع مستعرض لرأس البربخ في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (24 ملغم/كغم) يظهر تحطماً وانسلاخاً لبعض مناطق الجدار في عدد كبير من النبيبات البربخية (الاسهم) مع خلو التجاويف من النطف وظهور ركام خلوي داخلها مع زيادة كبيرة في فجوات النسيج النبيبي .

هيماتوكسلين – ايوسين (A , B , C1) : 100 X

(D2 , D1 , C2) : 400 X

صورة (5) : التركيب النسيجي للغدة الدرقية لذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب .

(A) مقطع مستعرض للغدة الدرقية لذكور مجموعة السيطرة توضح المظهر الطبيعي للجريبات الدرقية ممثلة بالغروان Colloid (C) وظهور الفجوات (الأسهم) في محيط الكتلة الغروانية دلالة على نشاط الغدة.

(B) مقطع مستعرض للغدة الدرقية للمجموعة المعاملة بالتركيز 125 جزء أ بالمليون يظهر مشابهاً لمجموعة السيطرة بوجود الفجوات (الأسهم) في محيط الكتلة الغروانية .

(C1 + C2) مقطع مستعرض للغدة الدرقية للمجموعة المعاملة بالتركيز 250 جزء أ بالمليون يظهر فيه اختزال في حجم الغروان لبعض الجريبات وتسطح في الخلايا الظهارية المبطنة لبعض منها بينما كانت الأغلبية من الجريبات مشابهة لما في مجموعة السيطرة .

(D1 + D2) مقطع مستعرض للغدة الدرقية للمجموعة المعاملة بالتركيز 500 جزء أ بالمليون يظهر تسطح الخلايا الظهارية المبطنة لأغلب الجريبات (الأسهم) مع اختزال في حجم الغروان او انعدامه في بعض منها (C) .

هيماتوكسولين – ايو سين (A , B , C2 , D2) X 400

(C1 , D1) X 100

صورة (6) : التركيب النسيجي للغدة الدرقية لذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد .

- (A) مقطع مستعرض للغدة الدرقية لمجموعة السيطرة .
- (B) مقطع مستعرض للغدة الدرقية للحيوانات المعاملة بالجرعة (6 ملغم/كغم) ويظهر فيه وجود الفجوات في محيط الكتلة الغروانية (الاسهم) مع حصول نقص في حجم الجريبات والغروان لعدد من الجريبات .
- (C) مقطع مستعرض للغدة الدرقية للذكور المعاملة بالجرعة (12 ملغم/كغم) ويظهر فيه ضمو في حجوم عدد كبير من الجريبات وخلو عدد من الجريبات من الغروان وتسطح نسيجها الظهاري .
- (D) مقطع مستعرض للغدة الدرقية للذكور المعاملة بالجرعة (24 ملغم/كغم) ويظهر فيه تسطح النسيج الظهاري لأغلب الجريبات الدرقية (الأسهم) مع اختزال في حجم الغروان واختفائه في بعض منها (C) .

هيماتوكسليين – ايو سين 400 X

صورة (7):

(A): مقطع مستعرض لغدة الموثة Prostate لمجموعة السيطرة يوضح أسناخ الغدة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة ومحاطة بنسيج ضام كثيف Dense connective tissue

(D1): مقطع مستعرض لغدة الموثة لمجموعة ماء الشرب المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون لم يظهر اختلافا نسيجيا عن مجموعة السيطرة اذ تظهر الاسناخ مبطنة بظهارة عمودية بسيطة .

(D2): مقطع مستعرض لغدة الموثة لمجموعة الحقن المعاملة بالجرعة (24 ملغم/كغم) يظهر انخفاضاً في ارتفاع الخلايا الظهارية العمودية المبطنة لاسناخ الغدة (الاسهم) مع حصول تفكك في النسيج الضام المحيط بالاسناخ .

هيماتوكسليين ايو سين(A): 100X

400X : (D1&D2)

صورة (8):

(A): مقطع مستعرض للحويصلة المنوية Seminal vesicle لمجموعة السيطرة تظهر اسناخ غدة الحويصلة المنوية مبطنة بظهارة عمودية بسيطة (الاسهم) .

D1 : مقطع مستعرض للحويصلة المنوية لمجموعة ماء الشرب المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون تظهر اسناخ الغدة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة مشابهة لمجموعة السيطرة (الاسهم).

D2 : مقطع مستعرض للحويصلة المنوية لمجموعة الحقن المعاملة بالجرعة 24 ملغم/كغم تظهر اسناخ الغدة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة مشابهة لمجموعة السيطرة (الاسهم).

هيماتوكسلين ايو سين 400X

صورة (9):

(A): مقطع مستعرض للغدة التلازنية Coagulating gland لمجموعة السيطرة تظهر اسناخ الغدة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة (الاسهم) .

D2 : مقطع مستعرض للغدة التلازنية لمجموعة الحقن المعاملة بالجرعة 24 ملغم/كغم تظهر اسناخ الغدة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة مشابهة لمجموعة السيطرة (الاسهم).

هيماتوكسولين ايوسين (A): 100X

(D2): 400X

صورة (10):

(A): مقطع مستعرض للغدة القلبية Preputial gland لمجموعة السيطرة يظهر عنبات الغدة مبطنة بظهارة مطبقة حرشفية Stratified squamous epithelium (الاسهم) .

D1 : مقطع مستعرض للغدة القلبية لمجموعة ماء الشرب المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون يظهر تشابها في تركيبه النسيجي لمجموعة السيطرة (الاسهم).

D2 : مقطع مستعرض للغدة القلبية لمجموعة الحقن المعاملة بالجرعة 24 ملغم/كغم تظهر عنبات الغدة مبطنة بظهارة مطبقة حرشفية مشابهة لمجموعة السيطرة (الاسهم).

هيماتوكسولين ايوسين (A & D1): 400X

(D2): 100X

صورة (11):

(A): مقطع مستعرض للغدة البصلية الاحليلية Bulbourethral gland لمجموعة السيطرة يظهر اسناخ الغدة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة وتكون الخلايا متطاولة وذات نواة مسطحة أو كروية الشكل وتقع قرب قاعدة الخلية (الاسهم) .

D1 : مقطع مستعرض للغدة البصلية الاحليلية لمجموعة ماء الشرب المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون يظهر مثابها في تركيبه النسجي لمجموعة السيطرة (الاسهم).

D2 : مقطع مستعرض للغدة البصلية الاحليلية لمجموعة الحقن المعاملة بالجرعة 24 ملغم/كغم لم يظهر اختلافا في تركيبه النسجي عن مجموعة السيطرة (الاسهم).

هيماتوكسلين ايوسين (A): 100X

(D1&D2): 400X

11-4 : تأثير فلوريد الصوديوم في بعض الصفات الوظيفية للدم

Effect of sodium fluoride on some functional properties of blood .

1-11-4 : تأثير فلوريد الصوديوم في تركيز خضاب الدم (مجموعة ماء الشرب)

Effect of sodium fluoride on hemoglobin concentration (drinking water group).

أظهرت النتائج حصول انخفاض معنوي ($P<0.01$) في تركيز خضاب الدم نتيجة المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب عند التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . الا انه لم تلاحظ فروق معنوية عند التركيز (125) جزء أ بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما وجدت فروق معنوية ($P<0.01$) في تركيز خضاب الدم في المجموعة المعاملة بالتركيز (500) جزء بالمليون عند مقارنتها بالتركيزين (125 و 250) جزء بالمليون . وكما هو موضح في الجدول (4-15) .

4-11-2 : تأثير فلوريد الصوديوم في حجم الخلايا المرصوص .

Effect of sodium fluoride on packed cell volume (PCV)

أما ما يخص حجم كريات الدم الحمر نسبة الى حجم الدم الكلي (حجم الخلايا المرصوص) فقد اظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) للمجموعة المعاملة بفلوريد الصوديوم وعن طريق ماء الشرب عند التركيز (500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم يكن الانخفاض معنوياً عند التركيزين (125 و 250) جزء أ بالمليون . (الجدول 4-15) .

4-11-3 : تأثير فلوريد الصوديوم في معدل ترسيب كريات الدم الحمر .

Effect of sodium fluoride on erythrocytes sedimentation rate (ESR)

أظهر معدل الترسيب ارتفاعاً معنوياً ($P<0.01$) نتيجة المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب عند التركيز (500) جزء بالمليون فقط عند المقارنة مع مجموعة السيطرة . في حين اظهرت المجموعة المعاملة بالتركيز (250) جزء أ بالمليون زيادة لم ترتق الى المعنوية مقارنة مع مجموعة السيطرة . وعند مقارنة المعاملات بعضها مع بعض أظهرت المجموعة المعاملة بالتركيز (250 و 500) جزء بالمليون ارتفاعاً معنوياً ($P<0.01$) عند مقارنتها مع المجموعة المعاملة بالتركيز (125) جزء أ بالمليون كما اظهرت المجموعة المعاملة بالتركيز (500) جزء بالمليون زيادة معنوية ($P<0.01$) عند مقارنتها بالمجموعة المعاملة بالتركيز (250) جزء بالمليون . (الجدول 4-15) .

4-11-4 : تأثير فلوريد الصوديوم في أعداد كريات الدم الحمر .

Effect of sodium fluoride on blood corpuscles count numbers

أظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في أعداد كريات الدم الحمر نتيجة المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبالتركيز (500) جزء بالمليون فقط مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما أظهرت المجموعة المعاملة بالتركيز (500) جزء بالمليون

انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في أعداد كريات الدم الحمر مقارنة مع التركيزين (125) و (250) جزء بالمليون على التوالي عند مقارنة المجاميع المعاملة مع بعضها مع بعض . (الجدول 4-15) .

4-11-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في العدد الكلي لخلايا الدم البيض .

Effect of sodium fluoride on total number of white blood cells

أظهرت نتائج الدراسة , انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض نتيجة المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب عند التركيزين (250) و(500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما لوحظت فروق معنوية ($P<0.01$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض عند التركيزين (250) و(500) جزء بالمليون مقارنة مع المجموعة المعاملة بالتركيز (125) جزءاً بالمليون فقط . الجدول (4-15) .

جدول (4-15) تأثير فلوريد الصوديوم في معايير الدم (مجموعة ماء الشرب) .
(المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

التركيز (جزء بالمليون)	تركيز خضاب الدم Hb غم/ديسليتر	حجم الخلايا المرصوص %PCV	معدل ترسيب كريات الدم الحمر مللتر/ساعة ESR	العدد الكلي لخلايا الدم البيض ملم ³ $\times 10^3$	أعداد كريات الدم الحمر ملم ³ $\times 10^3$
مجموعة السيطرة	0.63 $\pm$ 14.9	4.71 $\pm$ 39.16	0.40 $\pm$ 1.83	0.95 $\pm$ 5.33	0.75 $\pm$ 6.35
125	1.19 $\pm$ 13.93	3.55 $\pm$ 36.66	0.51 $\pm$ 1.33	1.2 $\pm$ 5.35	0.61 $\pm$ 6.06

0.72±5.92	0.97±3.75 ab	0.51±2.33 b	3.72±33.50	a 1.75 ±13.13	250
0.57±4.05 abc	1.57±3.15 ab	0.63±3.00 abc	6.85 ± 31.83 a	1.65± 11.23 abc	500

a : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الأول .

c : (P<0.01) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالتركيز الثاني .

12-4 : تأثير فلوريد الصوديوم في بعض صفات الدم الوظيفية (لمجموعة الحقن تحت الجلد)

Effect of sodium fluoride in some functional properties of the blood .

1-12-4 : تأثير فلوريد الصوديوم في تركيز خضاب الدم

Effect of sodium fluoride on hemoglobin concentration (subcutaneous injection group).

سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد انخفاضاً معنوياً

(P<0.01) في تركيز خضاب الدم عند الجرعة (6) و (12) و (24) ملغم/كغم مقارنة مع

مجموعة السيطرة وبمقارنة المجاميع المعاملة بعضها مع بعض أظهرت المجموعتان المعاملتان

بالجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم فروقاً معنوية ($P<0.01$) مقارنة مع المجموعة المعاملة بالجرعة (6) ملغم/كغم . (الجدول 4-16) .

4-12-2 : تأثير فلوريد الصوديوم في حجم الخلايا المرصوص .

Effect of sodium fluoride on packed cell volume (PCV)

كما سجلت نتائج التحليل الإحصائي انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في حجم كريات الدم الحمر نسبة إلى حجم الدم الكلي (حجم الخلايا المرصوص) عند المعاملة بفلوريد الصوديوم بالجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم يكن الانخفاض معنوياً للجرعة (6) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة. (الجدول 4-16) .

4-12-3 : تأثير فلوريد الصوديوم في معدل ترسيب كريات الدم الحمر .

Effect of sodium fluoride on erythrocytes sedimentation rate (ESR)

كما أظهرت نتائج المعاملة بفلوريد الصوديوم بالحقن تحت الجلد زيادة معنوية ($P<0.01$) في معدل ترسيب كريات الدم الحمر في المجاميع المعاملة بالجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم تظهر أي زيادة معنوية في المجاميع المعاملة بالجرعة (6) ملغم/كغم كما أظهرت المجموعة المعاملة بالجرعة (24) ملغم/كغم فقط زيادة معنوية ($P<0.01$) مقارنة بالمجموعة المعاملة بالجرعة (6) ملغم/كغم ولم تظهر أي فروقات معنوية أخرى بين المجاميع عند المقارنة مع بعضها البعض . (جدول 4-16) .

4-12-4 : تأثير فلوريد الصوديوم في أعداد كريات الدم الحمر .

Effect of sodium fluoride on blood corpuscles numbers

وفيما يتعلق بأعداد كريات الدم الحمر فهي الأخرى تأثرت بالمعاملة بفلوريد الصوديوم وحصل لها انخفاض معنوي و ($P<0.01$) وبالتركيزين (12) و (24) ملغم/كغم فقط مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم تتأثر المجموعة المعاملة بالتركيز (6) ملغم/كغم حيث لم تظهر أي فرق معنوي مقارنة مع السيطرة . كما اظهر التركيز ان (12) و (24) ملغم/كغم انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) مقارنة مع التركيز (6) ملغم/كغم عند مقارنة المجاميع بعضها مع بعض.

4-12-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في العدد الكلي لخلايا الدم البيض .

Effect of sodium fluoride on total number of white blood cells

كما أظهرت نتائج الدراسة , انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض وللجرع الثلاث (6) و (12) و (24) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما أظهرت المجاميع المعاملة بالجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم فقط انخفاضاً معنوياً ($P<0.01$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض مقارنة مع المجموعة المعاملة بالجرعة (6) ملغم/كغم عند مقارنة المجاميع المعاملة بعضها مع بعض . (جدول 4-16) .

جدول (4-16) تأثير فلوريد الصوديوم في معايير الدم (مجموعة الحقن)
(المعدل $\pm$ الخطأ المعياري)

الجرع ملغم/كغم من وزن الجسم	تركيز خضاب الدم Hb غم/ديسليتر	حجم الخلايا المرصوص PCV	معدل ترسيب كريات الدم الاحمر مللتر/ساعة ESR	العدد الكلي لخلايا الدم البيض ملغم $\times 10^3$	أعداد كريات الدم الاحمر ملغم $\times 10^6$
مجموعة السيطرة	1.24 $\pm$ 15.93	6.62 $\pm$ 39.33	0.40 $\pm$ 1.20	1.20 $\pm$ 7.63	0.91 $\pm$ 6.70
6 ملغم/كغم	1.32 $\pm$ 12.75 a	1.90 $\pm$ 33.50	0.51 $\pm$ 1.33	0.94 $\pm$ 5.31 a	0.33 $\pm$ 5.94
12 ملغم/كغم	1.10 $\pm$ 10.6 ab	4.10 $\pm$ 28.00 a	0.51 $\pm$ 2.00 a	1.02 $\pm$ 3.85 ab	1.15 $\pm$ 4.30 ab
24	1.80 $\pm$ 10.65	5.6 $\pm$ 29.20	0.75 $\pm$ 2.20	1.20 $\pm$ 3.50	1.3 $\pm$ 3.50

Results

الفصل الرابع : النتائج

ملغم/كغم	ab	a	ab	ab	ab
----------	----	---	----	----	----

a : ($P < 0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن مجموعة السيطرة .

b : ($P < 0.01$) تمثل فرقاً معنوياً عن المجموعة المعاملة بالجرعة الأولى .

1-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في وزن الجسم Effect of sodium fluoride on body weight .

أثبتت نتائج الدراسة الحالية احتفاظ حيوانات المجاميع المعاملة بالفلوريد المضاف إلى ماء الشرب كفلوريد الصوديوم بحيويتها ونشاطها مع بقاء أوزان أجسامها في ضمن معدلات مقاربة لما سجل في مجموعة السيطرة زيادة على خلوها من الأعراض السريرية وقد بدت مؤشرات للانخفاض بالوزن بزيادة التركيز على الرغم من أنها لم تصل إلى مستوى المعنوية . أما الحيوانات المعاملة بطريقة الحقن فقد أبدت انخفاضاً معنوياً في أوزانها عند الجرعتين (12 , 24) ملغم/كغم وبدت على الحيوان مظاهر الخمول وقلة النشاط . وجاءت هذه النتائج متفقة مع عدد من الدراسات (Sprando ,et al. 1998 ; Chinoy and Patel , 2001) إن عدم حصول انخفاض معنوي في الوزن في المعاملة الأولى يدل على تحمل الجرذ لتراكيز عنصر الفلور المضافة إلى ماء الشرب لمدة (10) أسابيع قبل حدوث تغيرات في وزن الجسم . لقد سبق أن أشير إلى قابلية تحمل الفئران لنسب عالية من الفلور في طعامها إذ إنها لم تظهر أي تغير معنوي في أوزان أجسامها (Taiyeb,1977) . قد يعزى عدم حصول الانخفاض في وزن الجسم إلى انخفاض في الامتصاص المعوي للفلورايد وتحمل الحيوانات معدلات عالية من الفلور , إذ أشار Rigalli وجماعته (2001) إلى أن التراكيز العالية للفلورايد في التجويف المعوي تمنع من امتصاصه . كما أن سبب حصول انخفاض في الامتصاص المعوي للفلورايد هو وجود عناصر أخرى مع الفلوريد تعطى بالوجبة الغذائية نفسها منها الكالسيوم والمغنيسيوم إذ من المعروف عن هذه العناصر أنها تكون مركبات غير ذائبة مع الفلوريد وتقلل من امتصاصه بواسطة الأمعاء عند تواجده بالوجبة الغذائية نفسها Ellenhorn and (Barceloux, 1988) . وان الفلور المرتبط مع الكالسيوم والمغنيسيوم أقل سمية من فلوريد الصوديوم (Ursel 2001 ; Glasser , 1996) . كما وجد بان فلوريد الصوديوم هو المركب الوحيد من بين مركبات الفلور , الذي يتأثر امتصاصه بوجود الكالسيوم والمغنيسيوم . ومما يؤكد ذلك أن التأثيرات السمية للفلورايد تزداد خطورتها عند الأشخاص الذين يعانون من نقص الكالسيوم والمغنيسيوم وكذلك فيتامين C . وينصح بإعطاء ماء الكلس Limewater (كربونات الكالسيوم) ومحلول كلوريد الكالسيوم أو الحليب لمعالجة حالات الابتلاع غير المتعمد للفلورايد وذلك ليحصل ارتباط أكثر لايون الفلوريد يليها غسل المعدة بأي من السوائل المذكورة (Robert and Atkins , 2006). وبالمقارنة مع الكالسيوم فان الألمنيوم هو الأكثر شيوعاً في خفض امتصاص الفلوريد ، إذ وجد إن المرضى الذين يتعاطون مضاد حموضة يحتوي على الألمنيوم انخفض عندهم امتصاص الفلوريد إلى 40% وان نسبة الاحتفاظ به كانت صفراً

(EHC , 1984) . كما وجد أن الألمنيوم يحمي من التسمم بالفلوريد بتكوينه مركب معقد مستقر بين الألمنيوم AL^{+3} والفلوريد F^{-} وبواسطته يزداد طرح الفلوريد عن طريق البراز (Hahn and Guenter , 1986) . من جهة أخرى وجد أن أملاح الكلورايد chloride salts تحفز امتصاص الفلوريد (Cerklewski , 1997) . كذلك يمكن إرجاع سبب عدم حصول تأثيرات في وزن الجسم الى مقدار الجرعة التي عوملت بها الحيوانات وكذلك مدة التعرض . فقد ذكر في اغلب الدراسات عن التأثيرات التي يحدثها الفلور وغيره من المواد الملوثة ، ان هنالك عدداً من العوامل التي تحدد التأثيرات المؤذية منها مقدار الجرعة المتناولة ومدة التعرض للمادة والطريقة التي يتعرض لها الإنسان أو الحيوان والمواد الكيميائية الأخرى التي يتعرض لها . ولهذا فقد استنتج بان إعطاء فلوريد الصوديوم بالتركيز (25 و 100 و 175) جزءاً بالمليون مع ماء الشرب لذكور الفئران أو إناثها وكذلك الجرذان من سلالة F₃₄₄ مدة سنتين لم يظهر تأثيرات معنوية عكسية في بقاء الحيوانات أو في أوزانها أو أوزان اغلب الأعضاء الداخلية مقارنة مع حيوانات السيطرة (NTP , 1990) واستنتج من هذه الدراسة إن فلوريد الصوديوم لا يمتلك أي تأثير مسرطن تحت هذه الحالات . وفي دراستنا الحالية لم تظهر أي مؤشرات لإحداث أورام سرطانية في الأعضاء التي درست في ضمن نطاق التراكيز التي تعاطاها الحيوان من فلوريد الصوديوم مع ماء الشرب والمدة الزمنية المحددة وهذا من الممكن أن يكون سبباً في عدم إحداث تغيرات في أوزان جسم الحيوانات إذ لم تظهر تغيرات نسجية تدل على حصول فرط تنسج . إن حصول انخفاض معنوي في أوزان الذكور التي أعطيت فلوريد الصوديوم بطريقة الحقن وبالجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم تدل على إن طريقة التعرض للفلورايد كان لها تأثير واضح في الوزن على الرغم من أن مدة التعرض كانت اقصر من مجموعة ماء الشرب . وهذا يؤيد العديد من الدراسات التي توصلت إلى تحديد العوامل التي تحدث تأثيرات سلبية للمواد الكيميائية . ومنها الفلوريد (Glasser , 1996 ; Kenji , 1997) .

2-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في أوزان الخصى والبرابخ والغدد اللاحقة

Effect of sodium fluoride on testes , epididymis and accessory glands weights .

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي مؤشرات للتأثيرات السلبية لفلوريد الصوديوم الذي أعطي للحيوانات عن طريق ماء الشرب في أوزان أعضائها الذكرية والغدد اللاحقة بها عند التركيزين (250 و 500) جزء بالمليون في حين لم يكن لفلوريد الصوديوم أي تأثير سلبي في أوزان هذه الأعضاء عند التركيز (125) جزءاً بالمليون إذ كانت الزيادة طبيعية . إن الزيادة الحاصلة في أوزان هذه الأعضاء للحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب

وبالتركيز (125) جزء بالمليون ضمن المدة الزمنية لهذه التجربة ,التي كانت (10) أسابيع كانت زيادة مؤقتة وربما تزول مع استمرار التعرض لفلوريد الصوديوم إذ بدت مؤشرات الانخفاض في أوزان الأعضاء التكاثرية عند التركيز (250) جزء بالمليون واستمرت بالتركيز (500) جزء بالمليون على الرغم من أنها لم تصل الى مستوى المعنوية . إن نتائج هذه الدراسة جاءت متفقة مع العديد من الدراسات السابقة (Brain et al. , 1983)

(Elbetieha et al. ,2000;) إذ سجلت زيادة في أوزان الغدد اللاحقة للفئران التي عرضت الى (200) جزءاً بالمليون من فلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وكانت الزيادة معنوية في أوزان الغدد القلبية والحوصلة المنوية .

كما أظهرت الدراسة التي قام بها (البرزنجي 1978) انخفاضاً في معدلات أوزان الخصى والبرابخ والغدد اللاحقة عند التراكيز (250 و 500) جزء بالمليون من فلوريد الصوديوم عن طريق الغذاء . كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض ملموس في أوزان الأعضاء التكاثرية والغدد اللاحقة بها في ذكور الجرذان التي أعطيت فلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد عند الجرعة (6 , 12 , 24) ملغم/كغم . قد يعلل انخفاض أوزان الخصى والبرابخ الى الانخفاض الملاحظ في أقطار النبيتات الناقلة للمني والنبيتات البربخية والتي تعد وحدة البناء والوظيفة لكل من الخصية والبربخ . كما قد يكون سبب الانخفاض في أوزان برابخ الذكور المعاملة هو الاختزال المعنوي في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة لراس البربخ وهو مما لوحظ في كلا المجموعتين المعاملتين بماء الشرب والحقن تحت الجلد . كما إن سبب الانخفاض في أوزان الغدد اللاحقة قد يعود الى الاختزال المعنوي في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة لهذه الغدد ومنها الموثة والحوصلات المنوية .

إن التغيرات والتأثيرات المرضية التي سببها فلوريد الصوديوم في كل من الأنسجة الخصوية والبربخية ربما كان لها الأثر في انخفاض أوزان هذه الأعضاء . وقد يرجع الانخفاض في أوزان الأعضاء التكاثرية إلى التأثيرات التي يحدثها فلوريد الصوديوم وباستمرار التعرض وزيادة التركيز على عملية تكوين النطف ومن ثم الاختزال في تركيز النطف واضعاف الخصوبة (Fertility) (Naryana and Chinoy , 1994 ; Kour and Singh , 1980) . كما أن الانخفاض في أوزان الغدد اللاحقة قد يكون سببه الاختزال الحاصل في مستوى هرمون الشحمون الخصوي , الذي كان اختزاله معنوياً في بلازما الذكور المعاملة بطريقة الحقن تحت الجلد , إذ إن الغدد اللاحقة الذكرية تعتمد على هرمون الشحمون الخصوي , وذلك لأنه يؤدي دوراً مهماً في حصول هذه الغدد على اكتمال تركيبها النسيجي وكذلك في أدائها لوظائفها الإفرازية (Turner and Bagnara , 1976) فالغدد القلبية التي هي غدد دهنية محورة يعتمد

حجمها ووظيفتها على وجود الاندروجينات . وان هذه الغدد مسؤولة عن التصرف العدائي للحيوان من خلال إطلاقها الفيرومون pheromone المثير للعداء وان انخفاض وزن الغدة القلفية الذي سجل في الدراسة الحالية دلالة على انخفاض نشاطها العدائي اذ لوحظت مظاهر الخمول على الذكور المعاملة بفلوريد الصوديوم بزيادة التراكيز . فقد لاحظ كلا من Jones و Nowell (1973) بأن الفئران المعزولة التي تكون أكثر عدوانية تمتلك غدة قلفية اكبر وزناً من الفئران الموجودة بشكل مجاميع . كذلك وجد بأن الفئران المعزولة تمتلك مستويات عالية من الشحمون الخصوي (Hucklebridge *et al.* , 1972) . إن حجوم الغدد اللاحقة بالجهاز التنكاثري الذكري وأوزانها تتأثر بمستوى هرمون الشحمون الخصوي لذلك فان انخفاض أوزان الغدد اللاحقة في الدراسة الحالية يمكن إرجاعه بصورة أساسية إلى الانخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي الذي تفرزه خلايا ليديك في النسيج البيني للخصية فقد وجد أن أوزان الغدد اللاحقة انخفض معنوياً بعد ستة أيام أو ثمانية من عملية الإخصاء Castration التي أجريت لذكور الجرذ (Yamasaki *et al.*, 2001) .

3-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في هرمون الشحمون الخصوي

Effect of sodium fluoride on testosterone .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً في مستويات هرمون الشحمون الخصوي لذكور الجرذان من سلالة Sprague – Dawely , المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب بتركيز 500 جزء بالمليون وكان الانخفاض معنوياً في مستوى الهرمون في مصل الحيوانات المعاملة بطريقة الحقن عند الجرعتين (12 و 24) ملغم/كغم . وقد جاءت نتائج الدراسة الحالية متفقة مع دراسات سابقة أجريت على الحيوانات المختبرية (Zhao *et al* , 1995) وكذلك على الإنسان إذ سجل (Tokar and savcheako , 1977 ; Susheela and Jethanandami , 1996) انخفاضاً معنوياً في مستوى هرمون الشحمون الخصوي في مصل الاشخاص المصابين بالتسمم الهيكلي المزمن بالفلور وكذلك الأشخاص الذين يتناولون ماء يحوي فلوراً بالتركيز نفسه الذي يتناوله الأشخاص المصابون بالتسمم ولكن لم تظهر عليهم أعراض سريرية للمرض وقد استنتج من بعض الدراسات بان الفلوريد بتركيز واحد جزء بالمليون سبب انخفاضاً في مستوى هرمون الشحمون الخصوي خارج الجسم الحي (Fluoride , 1993) إن هذا الانخفاض في مستويات هرمون الشحمون الخصوي يمكن تفسيره من عدة جوانب إذ إن عملية صنع هرمون الشحمون الخصوي وإنتاجه ناتجتان من سلسلة تفاعلات كيميائية معقدة تشترك فيها تحت المهاد والغدة النخامية والخصية . إن الانخفاض في هرمون الشحمون الخصوي في المصل , الذي لوحظ في الدراسة الحالية ربما يكون سببه تحطم خلايا ليديك

Leydig cells الذي يسببه الفلوريد . فقد وجد (Zhavoronkov and Strochova , 1981) انخفاضاً في كمية (rRNA) والوزن الجاف لخلايا ليدك في الفئران التي عوملت بالفلوريد . كما سجل (Narayana and Chinoy , 1994) اختزالاً في أقطار خلايا ليدك وأقطار أنويتها في خصى الجرذان المعاملة بالفلوريد وإن التغيرات الحاصلة في أقطار خلايا ليدك مرتبطة مع مستويات الاندروجين وهذا يدل على أن جرعة الفلوريد تتداخل مع عملية تكوين السيترويدات (Narayana and Chinoy , 1994) كذلك سجل Kumar و Susheela (1995) انخفاضاً في أعداد خلايا ليدك وأقطار أنويتها في خصى الأرانب التي أعطيت فلوريد الصوديوم بتركيز (10) ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً لمدة (23) شهر . وقد أظهرت دراسات المجهر الإلكتروني تحطماً في سايتوبلازم خلية ليدك , واتساع صهاريج المتقدرات مع قلة القطيرات الدهنية والشبكة الاندوبلازمية الملساء , مع غزارة الأجسام الحالة المحتوية على بقايا المتقدرات المنحلة . وفي الدراسة الحالية أظهرت المقاطع النسجية تحلاً للنسيج البيني وشمل التحلل الخلايا البينية ومنها خلايا ليدك خاصة في المقاطع المأخوذة من خصى الذكور المعاملة بالتركيز (500) جزء بالمليون من فلوريد الصوديوم وعن طريق ماء الشرب وكذلك بالحقن تحت الجلد وبالجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم من وزن الجسم . وربما يكون سبب انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي هو التأثير الذي يحدثه الفلوريد في الغدة النخامية فقد سجلت دراسة قام بها Kojik (1980) انخفاضاً في وزن الغدة النخامية في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم كما ذكر كلا من Das و Susheela (1991) إن القصور في وظيفة الغدة النخامية خلال التعرض المزمن للفلورايد قد يكون سببه قلة إنتاج الغدة الأدرينالية للكورتزول بسبب عدم كفاءتها إذ ظهر انخفاض في القشرانيات السكرية glucocorticoids في مصل الأرانب المعاملة بفلوريد الصوديوم (10) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة (18) شهراً . كما ثبت من خلال دراسة (Pushpalath et al , 2005 ; Ghosh , 2002) أن الجرذان المعرضة الى فلوريد الصوديوم حصل لها انخفاض في عملية تكوين السيترويدات ومن ثم انخفاض في عملية تكوين الحيامن . كما أن الفلوريد ربما يؤثر في تصنيع الهرمون اللوتيني (LH) وإفرازه أو في تنظيم تغذيته العكسية . فقد ذكر (Shude et al , 1989) عدم حصول تغيرات في مستويات الهرمون LH في الجرذان التي أعطيت فلوريد الصوديوم وبالتراكيز (100 و 150) جزء بالمليون . ولكن بالتراكيز العالية من فلوريد الصوديوم ربما يكون تأثيره في مستويات الهرمون اللوتيني أكثر فاعلية . إن المستويات المنخفضة لهرمون الشحمون الخصوي , التي لوحظت في الدراسة الحالية وفي كلا طريقتي المعاملة ربما هي المسؤولة عن الضمور الذي لوحظ في الخصى , إذ إن عملية تكوين النطف تتطلب مستويات عالية من هرمون الشحمون الخصوي .

وقد لوحظ في الدراسة الحالية حصول تفجي Vacoulation للنسيج الظهاري للنبيبات المنوية وانخفاض في أوزان الخصى للحيوانات المعاملة بالتراكيز العالية من فلوريد الصوديوم . ومن المحتمل ان يكون سبب انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي هو الفعل المؤثر للفلورايد في تثبيط إنزيمات 3β - and - 17β - hydroxysteroid . dehydrogenase التي تسهل عملية تصنيع الاندروجينات , Ghosh *et al* , 2005 , Naryana Pushpalatha *et al* , 1994 , Chinoy , 2002) وربما يرجع سبب الانخفاض في هرمون الشحمون الخصوي الى الخل الذي يحدثه الفلوريد في نظام تصنيع البروتينات ومنها اختزال الحامض النووي الرايبوزي الرايبوسومي rRNA في خلايا ليدك والجزء القاعدي من خلايا سرتولي . فمن المعروف أن خلايا سرتولي تشكل جزءاً من الحاجز الدموي الخصوي Hematotesticular barrier إذ إن الفلوريد يهاجم هذه الخلايا مسبباً نقصاً في rRNA لهذه الخلايا . من جهة أخرى فان خلايا سرتولي تنتج البروتين الرابط للاندروجينات Androgen binding protein (ABP) بتأثير من الهرمون المحفز للجريبات FSH وهذه البروتينات لها قابلية عالية على الارتباط بهرمون الشحمون الخصوي وتحافظ على تواجده داخل النبيبات الناقلة للمني في الخصية (Zahvoronkov & Strochova , 1981). وقد يكون سبب الانخفاض في هرمون الشحمون الخصوي ناتجاً من الاضطرابات في الغدة الدرقية التي سببها الفلوريد ومنها حالة نقص الدرقية hypothyroidism إذ من المعروف أن نقص الدرقية يترافق مع اضطرابات في ايض الهرمونات السيترويدية علاوة على عدم الخصوبة (Gerasimos and Pontikide , 2004) .

4-5 : التغيرات النسجية في الأعضاء التناسلية الذكرية وعملية نشأة النطف

Histological changes in the male reproductive organs & Spermatogenesis.

شملت هذه التغيرات في الدراسة الحالية اختزلاً في أقطار النبيبات الناقلة للمني والنبيبات البربخية وكذلك اختزلاً في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنه لنبيبات راس البربخ بتأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم وفي كلا الطريقتين (ماء الشرب والحقن تحت الجلد) . إن نتائج الدراسة جاءت متفقة مع دراسات عديدة (Kumar and Susheela , 1995 , Shashi , 1990) . وقد يكون سبب هذا الاختزال التأثير الذي سببه فلوريد الصوديوم في انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي في بلازما الذكور المعاملة , الذي لاحظناه من خلال الدراسة الحالية لان نمو الأنسجة الخصوية وتطورها يعتمدان اعتماداً كلياً على الاندروجينات لاسيما هرمون الشحمون الخصوي الذي تنتشر مستقبلاته في الظهارة الجرثومية المبطنه للنبيبات الناقلة للمني

(Turner and Bagnara , 1976) . كما أن الوظائف الطبيعية للبربخ تعتمد بالدرجة الأساس على توفر هرمون الشحمون الخصوي . وأظهرت النسب المئوية لسليفات النطف Spermatogonia والخلايا النطفية الأولية Primary spermatocytes ارتفاعاً معنوياً بتأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم بينما أظهرت النسب المئوية لارومات النطف Spermatids والنطف Spermatozoa انخفاضاً معنوياً. إن هذه التغيرات في نسب الخلايا المنشئة للنطف Spermatogenic cells , التي ظهرت في الدراسة الحالية ربما يكون سببها التأثير الذي أحدثته المعاملة بفلوريد الصوديوم في خفض مستوى هرمون الشحمون الخصوي والذي انعكس بصورة سلبية على عملية نشأة النطف لاسيما المراحل الأخيرة لهذه العملية إذ إن الانقسام الخيطي لسليفات النطف وتكوين الخلايا النطفية الأولية قد لا يحتاج الى تحفيز هرموني , في حين ان الانقسام الاختزالي للخلايا النطفية الأولية إلى خلايا نطفية ثانوية ومن ثم تكوين ارومات النطف يتطلبان وجود هرمون الشحمون الخصوي (Turner , 1997 , Ganong and Bagnara , 1976) وهذا ما يفسر حصول زيادة في النسب المئوية لسليفات النطف والخلايا النطفية الأولية نتيجة توقف الانقسام الاختزالي بتأثير الانخفاض الحاصل في مستوى هرمون الشحمون الخصوي . كما قد يكون سبب الانخفاض في النسب المئوية لارومات النطف هو تأثير الفلوريد في خلايا سرتولي , التي لها أثر مميز في عملية نشأة النطف وتمايزها في المراحل الأخيرة وهذا التأثير ربما يكون انخفاضاً في إعدادها أو تأخر نضوجها أو تأثرها نسيجياً (Ortiz et al 2003) كما قد يكون لتأثير فلوريد الصوديوم في خفض مستوى هرمون البرولاكتين Prolactin أثر في توقف عملية نشأة النطف داخل الأنسجة المكونة للخصية . إن لهرمون البرولاكتين أثراً مهماً في زيادة عدد مستقبلات الهرمون المحفز للخلايا البينة (ICSH) , ومن ثم تحفيز عملية تصنيع هرمون الشحمون الخصوي في الأنسجة الخصوية (Ortiz et al , 2003). لقد أحدثت المعاملة بفلوريد الصوديوم العديد من التأثيرات والتغيرات النسجية في خصى الذكور المعاملة وبرابخها وإن المقاطع النسجية للخصى والبرابخ أظهرت هذه التأثيرات وبالتراكيز الثلاثة لفلوريد الصوديوم وبطريقتي المعاملة (ماء الشرب والحقن تحت الجلد) وإن حدة التأثيرات كانت أكثر شدة مع تزايد الجرعة المستعملة وتضمنت هذه التأثيرات حصول توقف في عملية النمو النببي وعدم انتظام الخلايا الظهارية المنشأة للنطف وانسلاخها وتنخر النببيات الناقلة للمني مع ضمور خلايا ليدك واختفاءها في اغلب المقاطع النسجية وبالأخص في التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم . إن هذه النتائج كانت متفقة مع دراسات سابقة عديدة (البرزنجي 1977; Sharpe , 1987; Narayana Shashi , 1990 ; and Chinoy, 1994) . إن النتائج المستحصلة من الدراسة الحالية يمكن إرجاعها إلى أسباب

عدة منها التأثير الذي يحدثه الفلوريد في الغدة النخامية إذ وجد أن الفلوريد يسبب انخفاضاً في وزن الغدة في الجرذان المعاملة (Kojik , 1991) . إن محتويات الغدة النخامية من الفلور تصبح عالية في المناطق الملوثة بهذا العنصر (Demole and Held , 1963) . كما أن الخلايا القاعدية والحامضية للغدة تعاني من انحطاط تركيبى وظيفي نتيجة حقن محلول فلوريد الصوديوم تحت الجلد (Zhavoronkov and Edemskii , 1974) لذلك فإن كميات فلوريد الصوديوم المضافة , التي تسبب انخفاضاً في عمليات تركيب هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية وإفرازها وبدرجات مختلفة تتناسب مع كميات الفلور , قد تكون سبباً في التغيرات التركيبية في الخصى , فهي تشير بوضوح الى تدهور وظيفي . إن هرمون الغدة النخامية المحفز للخلايا البينية (ICSH) ضروري لديمومة الصفة التركيبية – الوظيفية لخلايا ليديك التي تتولى تركيب الهرمونات الذكرية وإفرازها في حين يعتمد تطور النبيبات الناقلة للمني على هرمون الغدة النخامية المحفز للحويصلات FSH. إن هرموني الغدة النخامية المذكورين والهرمونات الذكرية التي تفرزها الخلايا البينية ضرورية لوظيفة تكوين الحيامن (Sharp, 1987) إن التغيرات المحتملة في تركيب هرمونات الغدة النخامية وإفرازها وهرمون الشحمون الخصوي سبب تثبيط الأفعال الابتنائية لهذه الهرمونات ومن ثم ظهور العديد من التغيرات الانحلالية في الظهارة الجرثومية المولدة وكذلك في النسيج الظهاري المبطن للنبيبات البربخية المكونة لراس البربخ وذيله. إن التغيرات النسجية الحاصلة في خصى ذكور الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم وبرابخها التي كانت جميعها تشير الى حدوث توقف في عملية نشأة النطف وباستمرار التعرض للفلورايد يمكن تفسيرها بأن مدة التعرض الطويلة الى الفلوريد تؤدي الى اختراق الفلوريد للحاجز الدموي الخصوي blood – testis barrier مسبباً تثبيط عملية نشأة النطف ومن ثم توقفها إذ إن الحاجز الدموي الخصوي يحافظ على التدرج التركيزي المنخفض للفلورايد في الخصية هو في اغلب الحالات (10-20%) من تركيزه في البلازما (Susheela & Kumar, 1991) .

5-5 : التغيرات الحاصلة في تركيز النطف في خصى وبرابخ الذكور المعاملة

Changes in concentration of the sperms in testes and epididymis of the treated males .

لقد أحدثت المعاملة بفلوريد الصوديوم وفي كلا طريقتي المعاملة انخفاضاً في تركيز النطف داخل النبيبات الناقلة للمني والنبيبات البربخية وكان هذا الانخفاض معنوياً. قد يعزى هذا الانخفاض الى تأثير فلوريد الصوديوم في إفراز مغذيات المناسل من الفص الأمامي للغدة النخامية مما يؤدي الى تثبيط إنتاج هرمون الشحمون الخصوي ومن ثم تأثيره في عملية نشأة

النطف ومن ثم انخفاض تركيز النطف داخل النبيبات الناقلة للمني , إذ تعد مغذيات المناسل المنظم الرئيس لعملية نشأة النطف (Susheela and Jethanandani , 1996 ; Shude *et al*, 1989) أو قد يكون التأثير مباشرة في خلايا ليدك المنتجة لهرمون الشحمون الخصوي إذ ظهر من خلال دراسات سابقة أن فلوريد الصوديوم تأثيراً سلبياً في أقطار خلايا ليدك وأقطار أنويتها . (Naryana and Chinoy , 1994) وكذلك أعدادها (Kumar and Susheela , 1995). وفي الدراسة الحالية لم يلاحظ ظهور خلايا ليدك في اغلب المقاطع النسجية في التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم. إن التغيرات النسجية التي ظهرت في النسيج الخصوي والبربخي كانت مؤشراً واضحاً في التأثير في عملية نشأة النطف ومن ثم في تركيز النطف في الخصى والبرابخ . كما قد يفسر انخفاض تركيز النطف في الخصى والبرابخ للذكور المعاملة بفلوريد الصوديوم بالتغيرات التركيبية والتشوهات التي يحدثها فلوريد الصوديوم في النطف وقد لوحظ من دراسات عديدة منها تأثيره في تركيب النطف وايضاها إذ سبب اختزلاً في إنزيم acrosin و acrosomal hyaluronidase وسبب تحطماً بالاكروسوم وفقدان الأسواط ومن ثم سبب هبوطاً في حركتها وقلة أعدادها في النبيبات البربخية . (Naryana & Chinoy , 1994) كذلك للفلورايد تأثير في نشاط متقدرات النطف Mitochondria وتغيرات في الدهون الفوسفاتية لأغشية النطف (Chinoy *et al* , 1997) . وربما يكون سبب الانخفاض في تركيز النطف في الخصى والبرابخ هو تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم في خلايا سرتولي Sertoli cells . إذ إن فلوريد الصوديوم سبب اختزلاً في الحامض النووي الرايبوسومي rRNA لخلايا سرتولي ومن ثم حصل النقص في محتوى ارومات النطف من rRNA وكذلك في الوزن الجاف للارومات وهذه التغيرات تشير الى حصول خلل في نظام تصنيع البروتينات لهذه الخلايا عند التعرض للفلورايد (Zhavoronkov and Strochova , 1981) كما أن خلايا سرتولي كما هو معروف مسؤولة عن حضن ارومات النطف وتمايزها . ومن المحتمل إن يرجع الانخفاض المعنوي في تركيز النطف الى التأثيرات المرضية لفلوريد الصوديوم التي تؤثر في تركيز النطف والنسب المئوية للنطف الحية داخل النبيبات الناقلة للمني والنبيبات البربخية . (Pushpalath *et al* , 2005 ; Zakrzewska *et al* , 2002) كما وجد (Susheela and Jethanandani , 1996) اختزلاً معنوياً في أعداد النطف عند الأشخاص المصابين بالتسمم الهيكلي المزمن بالفلور Skeletal fluorosis وقد يعزى سبب الانخفاض في تركيز النطف في البربخ خاصة الى البروتينات Stress proteins في المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم , التي تسبب تغيرات تركيبية ووظيفة في النطف ووجد (Chinoy *et al* , 1995) انخفاضاً معنوياً في مستويات البروتين لعالق النطف في راس البربخ والاسهر Vas

deferens والحوصلة المنوية والموثة بعد إعطاء فلوريد الصوديوم , الذي قد يكون سببه تغير ايض البروتين نتيجة تداخل ايونات الفلوريد . كما وجد ان الفلوريد سبب اضطراباً في ايض الكاربوهيدرات الذي أدى إلى تجمع الكلايوجين في الاسهر ونقص في الفركتوز في الحويصلات المنوية والاسهر . كما قد يكون سبب الاختزال في تركيز النطف في الخصى والبرابخ للذكور المعاملة بفلوريد الصوديوم في الدراسة الحالية كما لاحظناه هو الانخفاض الحاصل في مستوى هرمون الثايروكسين والتغيرات النسجية المرافقة لهذا الانخفاض , التي لوحظت من خلال المقاطع النسجية للغدة الدرقية قد كان الانخفاض أكثر حدة في التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم وبالأخص الجرعة التي أعطيت بطريقة الحقن تحت الجلد (Gerasimos & Pontikide , 2004) .

5-6 : تأثير فلوريد الصوديوم في الغدة الدرقية Effect of sodium fluoride on thyroid gland .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي في حجم جريبات الدرقية للحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب بالتركيز 500 جزء بالمليون في حين لم يرتق الانخفاض الى مستوى المعنوية عند التركيزين (125 و 250) جزءاً بالمليون أما ما يخص حجم الغروان فقد كان الانخفاض معنوياً بالتركيزين (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . يرافق ذلك انخفاض في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة لجريبات الدرقية وكان هذا الانخفاض معنوياً عند التركيز (250 و 500) جزء بالمليون مقارنة بمجموعة السيطرة. وكان الانخفاض في حجم الجريبات والغروان وارتفاع الخلايا واضحاً أيضاً في مجاميع الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد مقارنة مع مجموعة السيطرة وللجرع الثلاث (6 و 12 و 24) ملغم/كغم من وزن الجسم. إن النتائج المستحصل عليها من هذه الدراسة يمكن تفسيرها وإرجاعها إلى عدة احتمالات وذلك لان الجهاز الصماوي جهاز متشابك ومرتبط بالجهاز العصبي من حيث العمل الوظيفي وهذا الارتباط يؤدي الى تنسيق الفعاليات الحيوية في الجسم بشكل عالي التنظيم . وان تداخل أي مؤثر في العمل الوظيفي للجهاز الصماوي (كيميائي أو إشعاعي) سوف يولد اضطرابات لها مردودها السلبي على صحة الإنسان والحيوان على حد سواء . إن مستويات هرمونات الدرقية (الثايروكسين رباعي اليود والثايرونين ثلاثي اليود) مع التغيرات النسجية للمقاطع المأخوذة للغدة الدرقية هي مؤشرات كفيلة بتقدير الاختلالات التي تحصل في الغدة الدرقية والتي تتضمن نقص الدرقية Hypothyroidism أو فرط الدرقية Hyperthyroidism . إن نتائج الدراسة الحالية كانت متفقة مع كثير من النتائج المستحصل عليها من دراسة أجريت لمعرفة تأثير

فلوريد الصوديوم في الغدة الدرقية في خنزير غينيا (Mahmood , 1996) اذ لوحظت فجوات الغروان في التراكيز القليلة لفلوريد الصوديوم ولكن بازدياد التركيز لوحظ نضوب الغروان وانكماش حجم الجريبات ولكن لم يلاحظ تقطع بالغشاء القاعدي للجريبات .

أن النتائج المستحصل عليها نسيجياً تشير الى حصول حالة نقص الدرقية Hypothyroidism بازدياد تراكيز فلوريد الصوديوم وقد رافقت التغيرات النسجية التي شملت انكماش حجم الجريبات والغروان وانخفاض ارتفاع خلايا الجريبات في التراكيز العالية انخفاضاً في مستوى هرمون الثايروكسين , إذ إن من المعروف بان الفلور لا يؤثر في وظيفة الغدة الدرقية أو تركيبها في تركيز واحد جزء بالمليون في الماء الذي استعمل لمنع تنخر الأسنان (Buergi et al , 1984) . ولكن في التراكيز العالية التي يعالج بها الفلوريد سوف يتأثر إفراز T4 من الغدة الدرقية , إذ وجد (Yu , 1985) بان (50) جزءاً بالمليون من الفلوريد في الماء يخفض مستوى T4 في الجرذ . إن احد الحقائق المعروفة عن الفلوريد انه لا يستعمل فقط كعلاج لمنع تنخر الأسنان ولكنه استعمل أيضاً لمعالجة فرط الدرقية Hyperthyroidism , الذي هو اضطراب ناتج من زيادة فعالية الغدة الدرقية حيث انه ساعد في خفض معدل ايض الجسم فقد وجد أن تركيز (2.3 – 4.5) ملغم فلورايد/اليوم كان ناجحاً في علاج فرط الدرقية في ستة مرضى من اصل (15) مريضاً وان تسعة مرضى حصل عندهم انخفاض في معدل الايض (Pierre et al, 1958). وفي الوقت الحاضر وفي المناطق المفلورة من الولايات المتحدة فان مقدار الفلوريد المأخوذ يتراوح (1.6 – 6.6) ملغم/اليوم أي أنها تفوق الجرعة المذكورة في أعلاه لذلك فان نقص الدرقية هو حالة مرضية واسعة الانتشار في الولايات المتحدة (Whitford , 1996 , Review of fluoride , 1991). إن الدليل الوحيد الذي يتعلق بتأثير الفلور في وظيفة الدرقية يعود الى الانخفاض المباشر في معدل اخذ اليود اللاعضوي ويؤكد هذا الانخفاض حصول الدراق goiter وكذلك إمكانية الفلوريد في خفض فرط الدرقية . إن الدراق يحصل في كلا الحالتين الحالة الناتجة من نقص اليود , التي تسبب فرط تنسج وتسمى Hyperplastic goiter و حالة زيادة اليود التي تسبب Colloid (Zhao et al , 1998) goiter . وفي الدراسة الحالية لم تظهر مؤشرات لحصول دراق فرط التنسج في ضمن حدود التراكيز التي أعطيت للحيوانات وبطريقتي ماء الشرب والحقن وكذلك عدم حصول دراق الغروان إذ لم تظهر المقاطع النسجية للغدة الدرقية أية حالة فرط تنسج . وهذا ربما يفسر على اساس عدم حصول نقص او زيادة في معدل اليود الموجود في طعام الحيوان المتناول أو شربه . ولكن مع استمرار التعرض لفلوريد الصوديوم أظهرت المقاطع النسجية نضوباً في كمية الغروان وقلة تقبله لصبغة الهيماتوكسليين – ايوسين مع انخفاض في ارتفاع خلايا

الجريبات وهذه دلائل على قلة نشاط الغدة الدرقية مع استمرار مدة التعرض لفلوريد الصوديوم . ومما يدعم هذا التفسير دراسة قام بها Ge وجماعته (2005) أظهرت بان التعرض الطويل الأمد للفلورايد هو عامل خطر يؤثر معنوياً في الاختزال الوظيفي للدرقية بوجود اليود الكافي أو عدم وجوده . كما أن نقص اليود في الغذاء قد يسبب إنتاجاً غير كاف لهرمونات الدرقية على الرغم من أن نسيج الدرقية يبقى طبيعياً , وفي هذه الحالة يكون تركيز ثايروكسين المصل واطى بينما يزداد تركيز الهرمون المحرض للدرقية وهذه كلها مؤشرات طبيعية لنقص الدرقية (Abbott Diagnostics , 2005 ; Andreas, 1999) وبمقارنة مستويات هرموني TSH (الهرمون المحرض للدرقية) وهرمونات الدرقية في مناطق يكون تركيز الفلوريد في ماء الشرب عالياً (2.3) جزء بالمليون ومناطق السيطرة (واحد) جزء بالمليون , وجد أن الأشخاص الأصحاء الذين يعيشون في مناطق عالية الفلور يتناولون كميات اكبر من اليود ويكون عندهم مستوى TSH عالياً بينما ينخفض عندهم مستوى T4 والنتائج نفسها ظهرت على الحيوانات المعاملة بالفلوريد (Bachinskii et al , 1985 ; Hara , 1980). إن عدم حصول فرط تنسج لخلايا الجريبات أو زيادة في محتوى الغراون أي عدم ظهور أي حالة دراق في التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم قد يكون سببه عدم حصول زيادة في مستوى الهرمون المحرض للدرقية على الرغم من انخفاض مستوى هرمون الثايروكسين في الدم . السبب الرئيس لذلك ربما هو إضعاف فلوريد الصوديوم لمستلمات الهرمون المحرض للدرقية وحصول نقص الدرقية وانخفاض هرمون الثايروكسين . إذ من المعروف عن الفلوريدات أنها تعمل مثل الهرمون المحرض للدرقية كونها منشطات عامة للبروتينات G (G proteins) في الجسم , وان البروتينات هذه تعمل مثل المفاتيح للتمييز الخلوي وتحفيز نظام الاستجابة في الخلايا . ومن ثم فانه بوجود الفلوريد تكون الإشارات غير مسيطر عليها بنظام التغذية العكسية ومن ثم فان وظيفة الغدة الدرقية تتعرقل على نحو خطير (Fluoride , 1989 , Andreas , 1999) . كما أن انخفاض هرمون الثايروكسين قد يكون سببه التثبيط الذي يسببه الفلوريد لضخ الهرمون المحرض للدرقية . كما ان قلة صنع هرمون الثايروكسين ربما يعود الى تنافس الفلوريد على مواقع استلام الهرمون المحفز للدرقية الموجودة على الغدة الدرقية (Fluoride , 1993) . ويمكن إرجاع سبب انخفاض مستوى الثايروكسين الى التأثير المدمر الذي يحدثه الفلوريد في الإنزيم الذي له أثر كبير في تصنيع هرمونات الدرقية داخل الغدة نفسها وبهذه العملية يرتبط اليود بالحامض الاميني الثايروسين ويتحول الى هرموني الدرقية T3 و T4 . إذ ثبت ومن دراسات سابقة بان الفلوريد سبب التأثير المذكور انفاً حتى في التراكيز المنخفضة (Fluoride , 1993; Benagiano and Fiorentni, 1955).

7-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في بعض الصفات الوظيفية للدم

Effect of sodium fluoride in the some functional properties of the blood .

1-7-5 : تأثير فلوريد الصوديوم في تركيز خضاب الدم وحجم الخلايا المرصوصة وأعداد كريات الدم الحمر

Effect of sodium fluoride on haemoglobin concentration ,packed cell volume and red blood corpuscles numbers .

سبب إعطاء فلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب انخفاضاً معنوياً في تركيز خضاب الدم وبالتركيزين (250) و (500) جزء بالمليون كذلك كان الانخفاض معنوياً عند الجرعة الثلاث (6) و (12) و (24) ملغم/كغم من وزن الجسم في الحيوانات المحقونة تحت الجلد . كما أظهرت النتائج اختزالاً معنوياً في أعداد كريات الدم الحمر وحجم الخلايا المرصوص عند الحيوانات المعاملة بالتركيز 500 جزء بالمليون من فلوريد الصوديوم بإعطاءه عن طريق ماء الشرب , بينما كان الاختزال معنوياً لكل من أعداد كريات الدم الحمر وحجم الخلايا المرصوص في المجاميع المعاملة بالجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم . يتضح من خلال هذه النتائج أن فلوريد الصوديوم سبب الحالة المرضية المعروفة بفقر الدم Anemia التي ظهرت في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم وبالطريقتين (ماء الشرب والحقن تحت الجلد) . ويعزى الانخفاض في المعايير الوظيفية للدم المذكورة انفاً الى عدة أسباب منها إن فلوريد الصوديوم ربما سبب زيادة في طرح الحديد ومن ثم أدى إلى حصول فقر الدم. وقد ظهر من خلال النتائج المستحصل عليها من الدراسة الحالية انه بزيادة تراكيز فلوريد الصوديوم كان الانخفاض في هذه القيم اكبر وهذه جميعها مؤشرات على فقر الدم . وجاءت هذه النتيجة متفقة مع ما أشار إليه العديد من الباحثين (Balazowa et al , 1969 ; Hillman et al , 1972 ; Hirao , 1972 and Uslu , 1981) كما قد يعزى سبب حصول فقر الدم الى الانخفاض في مستويات فيتامين B₁₂ في الدم الذي يسببه الفلوريد وكما معروف عن هذا الفيتامين انه عامل مهم في تكوين كريات الدم الحمر بمساعدة العامل الداخلي المنشأ Intrinsic factor (Review of fluoride , 1991) وقد يكون سبب الانخفاض في أعداد كريات الدم الحمر حالة الإسهال التي ترافق حالات التسمم بالفلوريد إذ إن ابتلاع الفلوريد بداية يعمل موقعياً على الطبقة المخاطية للأمعاء , إذ يتكون حامض الهيدروفلوريك في المعدة ووجد بأن 50% من فلوريد الصوديوم يتحول الى حامض الهيدروفلوريك الذي يمتص خلال الغشاء المخاطي

للمعدة بمعدل 1,000,000 مرة أعلى من الفلور وهذا يؤدي إلى تهيج معدي معوي يرافقها نزف معوي. كما أن الفلور يثبط إنزيم acetyl cholinesterase الذي هو مسؤول ربما جزئياً عن حالة التقيؤ والإسهال المصاحبة لحالة التسمم بالفلوريد (Geofrey Nochimson , Kenji, 1997) ويمكن تفسير حصول الاختزال في أعداد كريات الدم الحمر وما يتبعها من تغيرات في حجم الخلايا المرصوص ومن ثم الانخفاض في تركيز خضاب الدم بحصول تغيرات في جهاز تكوين الدم hematopoietic system . يؤدي الطحال دوراً مهماً في تطور الجهاز المكون للدم وبالأخص خلال المراحل الجنينية . في الإنسان يعد الطحال مركزاً مكوناً للدم في المراحل الجنينية بينما في الفئران يبقى الطحال فاعلاً في إنتاج كريات الدم الحمر على طول حياة الحيوان ; (Sty and Sieff and Williams , 1995) (Conway , 1985) وقد ثبت بان فلوريد الصوديوم أحدث تأثيراً سميّاً للطحال كان له مردود عكسي على عملية تكوين الدم (Machalinska , 2002). كما وجد أن (10-15%) من الهرمون المكون لكريات الدم الحمر Erythropoietin عند البالغين يصنع في الك (Kourge and Bendurant , 1992) . وان الكبد هو المصدر الأساس لهذا الهرمون خلال الحياة الجنينية , وان الخلايا الكبدية hepatocytes مسؤولة عن إنتاج الجزء الأكبر من هذا الهرمون . من جهة أخرى تبين أن تعرض الجرذان إلى فلوريد الصوديوم لم يظهر تغيرات مرئية في الكبد وان المقاومة العالية لفلوريد الصوديوم تأتي من قابلية نسيج الكبد على التجدد regeneration (Camargo and Merzel , 1980). ومع ذلك فان التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم ومدة التعرض الطويلة الأمد تؤدي إلى حصول تنخر واضح في الكبد . (Shashi and Thapar , 2001) . أما ما يخص الكلية فان الخلايا البينية حول النبيبات Peritubular in terstitial cells مسؤولة عن إنتاج (85 إلى 90%) من الهرمون المكون لكريات الدم الحمر EPO في الإنسان البالغ (Lacombe , 1982) , ولهذا فان اغلب الأشخاص الذين يعانون من أمراض الكلية المزمنة يظهر عندهم فقر دم حاد . إن عدم ظهور تغيرات مورفولوجية واضحة في كلى الحيوانات التي عرضت إلى فلوريد الصوديوم ربما يعود إلى طرح العناصر الدقيقة مع البول أو إلى مدة التعرض القصيرة (Merzel,1980) (Camargo and Shi, 2005 ; Kour and sing , 1980) . ومع ذلك فان عدداً من الباحثين وجدوا بان التعرض الطويل الأمد إلى الجرعة العالية من فلوريد الصوديوم يؤدي إلى تغيرات مرئية في الكلى (Shi, 2005 ; Kour and sing , 1980) أما نخاع العظم فهو الآخر يتميز بمقاومته للتأثيرات العكسية لفلوريد الصوديوم بسبب قابلية الخلايا السدى Stromal cells على التجدد عند حصول أي قطع أو تدمير . بينما تكون

الخلايا المكونة للدم hematopoietic cells حساسة للتراكيز العالية من فلوريد الصوديوم (Machalinski et al , 2000) . وهكذا فان احتمالية تأثير التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم على الخلايا المكونة للدم تشمل حيزاً أكبر في تفسير حالة فقر الدم المرافقة لهذه التراكيز .

5-7-2: تأثير فلوريد الصوديوم في معدل ترسيب كريات الدم الحمر

Effect of sodium fluoride on erythrocytes sedimentation rate

أظهرت نتائج الدراسة حصول ارتفاع معنوي في معدل ترسيب كريات الحمر بازدياد تركيز فلوريد الصوديوم عند إعطائه عن طريق ماء الشرب حيث كان الارتفاع معنوياً عند التركيز (500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة . كذلك كان الارتفاع في معدل ترسيب كريات الدم الحمر معنوياً عند الجرعتين (12) و (24) ملغم/كغم من وزن الجسم في المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن . يعزى هذا الارتفاع إلى عدة أسباب , منها انخفاض أعداد كريات الحمر , الذي لوحظ في هذه الدراسة مما يزيد من معدل ترسيبها (Brown , 1976) كما قد يعزى الارتفاع الملاحظ في معدل ترسيب كريات الدم الحمر إلى الانخفاض المعنوي في مستوى بروتين المصل الذي تحدثه المعاملة بفلوريد الصوديوم وان هذا الانخفاض وبالأخص في الألبومين يزيل من التأثير السلبي في عملية تكوين الرصيص لكريات الدم الحمر مما يزيد من التصاقها بعضها مع بعض من جهة سطوحها وتصبح عملية ترسيبها سهلة , الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع معدل الترسيب . (Quje et al , 2002) وقد ثبت بان الألبومين البلازما ينخفض خطياً مع زيادة تراكيز فلوريد الصوديوم (Martin et al , 1998) ومن المحتمل أن يكون للتأثير المسهل للتراكيز العالية لفلوريد الصوديوم وحالة التقيؤ التي تصاحبها أثراً في ارتفاع معدل الترسيب وذلك لما يسببه من فقدان في سوائل الجسم وبذلك فإن لزوجة البلازما سوف تنخفض محدثة ارتفاعاً في معدل ترسيب كريات الدم الحمر . (Augenstein et al , 1991) وربما يعود الارتفاع المعنوي في معدل ترسيب كريات الدم الحمر إلى التأثيرات السلبية لفلوريد الصوديوم في أنسجة خصى ذكور الجرذان المعاملة وبرابخها التي تمثلت بتغيرات هدمية وانحلالية في الطبقات الجرثومية للنبيبات الناقلة للمني وكذلك التغيرات الهدمية الحاصلة في الأنسجة البينية للنبيبات الناقلة للمني , وما يمكن ان تسببه هذه التأثيرات المرضية من ارتفاع معنوي في معدل الترسيب إذ إن حالات تنخر الأنسجة تحدث ارتفاعاً في معدل ترسيب كريات الدم الحمر (Turgeon , 1988) .

5-7-3 : تأثير فلوريد الصوديوم في العدد الكلي لخلايا الدم البيض

Effect of sodium fluoride on the total number of white blood cells .

سبب إعطاء فلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب انخفاضاً معنوياً في أعداد خلايا الدم البيض وبالأخص عند التركيزين (250) و (500) جزء بالمليون مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالتركيز (125) جزء بالمليون . في حين كان الانخفاض معنوياً عند الجرعة الثلاث لفلوريد الصوديوم (6) و (12) و (24) التي أعطيت بطريقة الحقن . يمكن إرجاع النقص في أعداد خلايا الدم البيض الى عدة أسباب منها :

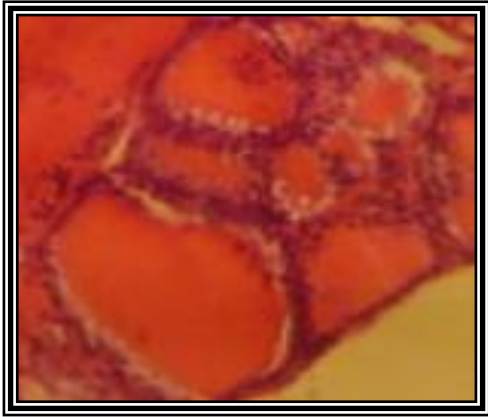
أولاً : التأثير السلبي الذي تحدثه التراكيز العالية من فلوريد الصوديوم مع زيادة مدة التعرض في الأنسجة المكونة للدم بصورة عامة (الطحال , الكبد , الكلية) وعلى نخاع العظم bone marrow بصورة خاصة . وان للتأثير الذي يحدثه فلوريد الصوديوم في نخاع العظم ضرراً مباشراً على عملية تكوين خلايا الدم البيض لكونه المصدر الرئيس لمعظم هذه الخلايا وبالأخص الخلايا الحبيبية . granulated cells (العدلة والحمضة والعقدة) والخلايا اللاحبية Agranulated cells . ثانياً : إن فلوريد الصوديوم عنصر تراكمي فبعد أن تتم عملية امتصاصه ودورانه في الجسم يحتفظ بجزء منه في أنسجة الجسم وبالأخص في الهيكل العظمي أو يطرح في البول . وقد وجد بان العظم يحتفظ بحوالي (60%) من الفلوريد المعطى بطريقة الحقن في الوريد (EHC , 1984) . وقدر بان 99% من فلوريد الجسم موجود في الهيكل والباقي يتوزع بين الدم والأنسجة الرخوة . لا يتجمع الفلوريد في العظم فقط وإنما يتجمع في تجاويف نخاع العظم ايضاً , التي تحصل فيها عملية تكون الدم (Boguslaw et al , 2000) . hematopoiesis

وقد وجد (Hirao , 1972) بأن فلوريد الصوديوم وبالتراكيز (10) و (50) ملغم/كغم من وزن الجسم التي عرضت لها الأرانب وللمدد (2) و (4) أسابيع أدى إلى حصول نقص التنسج hypoplasia لنخاع العظم واختزال واضح لعدد الخلايا الحبيبية مع فقر الدم وهذا ما يثبت تأثيره في نخاع العظم . كما يمكن تفسير النقص في أعداد خلايا الدم البيض الى إن فلوريد الصوديوم يؤثر في عملية البلعمة phagocytosis للخلايا العدلة neutrophils إذ انه يثبط الوظائف البلعية , التي ترتبط بزيادة إزالة الحبيبات degranulation (Fluoride , 1997) ؛ (Bober , 2000) . كما أن الفلوريد يعمل كمثبط إنزيمي يتداخل مع نشاط الإنزيمات الحالة أو مع مادتها الأساس ومن جهة أخرى فان الفلوريد يستنزف احتياطي الطاقة وقابلية خلايا الدم البيض للتخطيم الكلي للبكتريا والمواد الغريبة الداخلة في المجرى الدموي . كما وجد بان الفلوريد وبالتراكيز (0.5 , 1.0 , 2.0 , 20.0) جزءاً بالمليون تثبط قابلية خلايا الدم البيض للهجرة والتحرك من أماكن تواجدتها في الأوعية الدموية أو من أماكن تكوينها الى مناطق الإصابة . (Fluoride , 1992) وان هذه العوامل كلها مجتمعة تثبط المناعة في الجسم

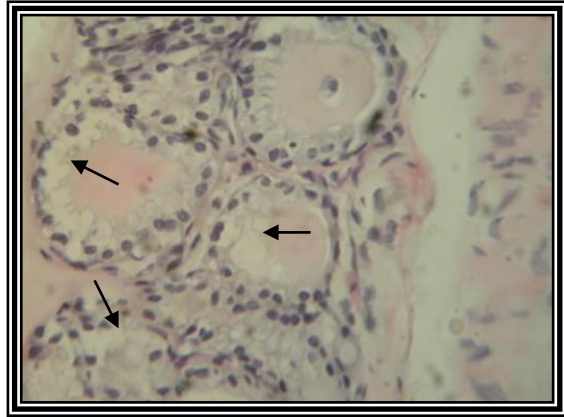
علاوة على أن فلوريد الصوديوم يثبط تكون الأجسام المضادة في الدم . ويثبط عمل الجهاز المناعي ويجعل أنسجة الجسم عرضة للمهاجمة. كما انه يزيد من معدل نمو الأورام في الأشخاص المعرضين للسرطان . (Jain, 1989) من جهة أخرى بينت دراسات حديثة بان الفلوريد يحول خلايا الدم البيض الى خلايا شبكة سرطانية reticuloendothelial malignancy . (Fluoride , 1992) . إن العوامل المذكورة في أعلاه يمكن أن تؤدي دوراً كبيراً في اختزال أعداد خلايا الدم البيض عند التعرض للفلورايد ومن مصادره جميعها. وجاءت نتائج الدراسة الحالية متفقة مع دراسات مسابقة أوضحت بان الفلوريد يسبب فقر الدم وأوضحت الدراسة حصول زيادة الخلايا اللمفية lymphocytosis وقلة خلايا الدم البيض leukopenia (Review of Fluoride , 1991)

قائمة الجداول

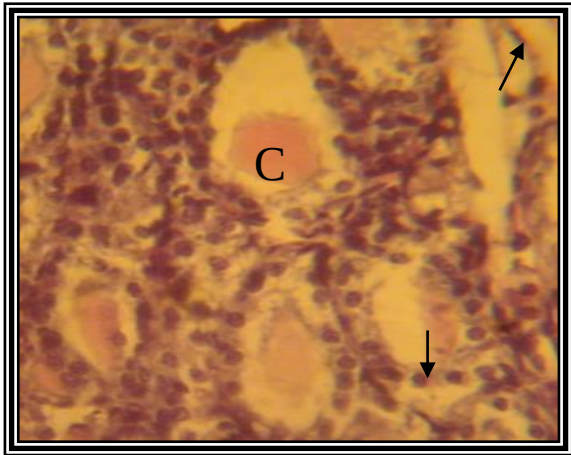
رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
40-39	المواد الكيميائية المستعملة في تجربة البحث والشركات المنتجة لها	1-3
40	الاجهزة المستعملة والمصادر المنتجة لها	2-3
55	تعيين الجرعة نصف المميتة LD ₅₀ لفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد	1-4
57	النسب المئوية للتغير في أوزان الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقتي (ماء الشرب والحقن تحت الجلد)	2-4 (a&b)
59	تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب في أوزان الخصى والبربخ والغدد اللاحقة ملغم/100 غم من وزن الجسم	3-4
60	تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن تحت الجلد في أوزان الخصى والبربخ والغدد اللاحقة ملغم/100 غم من وزن الجسم	4-4
62	تأثير فلوريد الصوديوم في اقطار النبيبات الناقلة للمني في الخصية ورأس البربخ وارتفاع الخلايا الظهارية لنبيب رأس البربخ وغدة الموثة والحوصلات المنوية (مجموعة ماء الشرب)	5-4
64	تأثير فلوريد الصوديوم في اقطار النبيبات الناقلة للمني في الخصية ورأس البربخ وارتفاع الخلايا الظهارية لنبيب رأس البربخ وغدة الموثة والحوصلات المنوية (مجموعة الحقن)	6-4
65	تأثير فلوريد الصوديوم في معدل النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف (مجموعة ماء الشرب)	7-4
66	تأثير فلوريد الصوديوم في معدل النسب المئوية للخلايا المنشئة للنطف (مجموعة الحقن)	8-4
67	تأثير فلوريد الصوديوم في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصية والبربخ (مجموعة مجموعة ماء الشرب)	9-4
67	تأثير فلوريد الصوديوم في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصية والبربخ (مجموعة الحقن)	10-4
68	تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب على مستوى هرموني الشحمون الخصوي والتاثيروكسين	11-4
69	تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة الحقن على مستوى هرموني الشحمون الخصوي والتاثيروكسين	12-4
70	تأثير فلوريد الصوديوم في معدل حجم الجريبات ملغم ³ وحجم الغروان ملغم ³ وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (ماء الشرب)	13-4
71	تأثير فلوريد الصوديوم في معدل حجم الجريبات ملغم ³ وحجم الغروان ملغم ³ وارتفاع الخلايا الظهارية للجريبات (الحقن)	14-4
88	تأثير فلوريد الصوديوم في معايير الدم (مجموعة ماء الشرب)	15-4
91	تأثير فلوريد الصوديوم في معايير الدم (مجموعة الحقن)	16-4



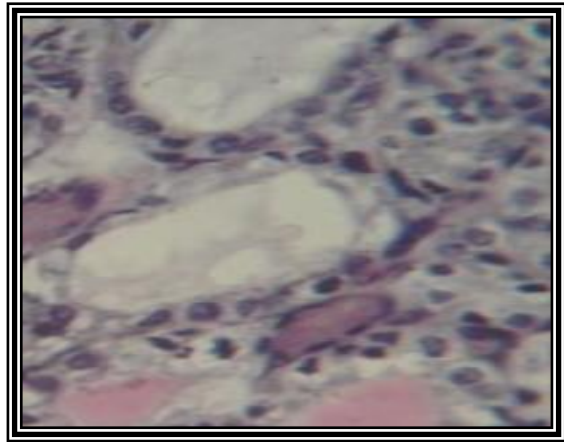
A



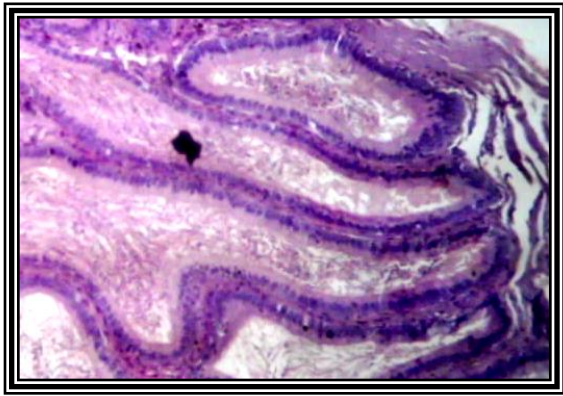
B



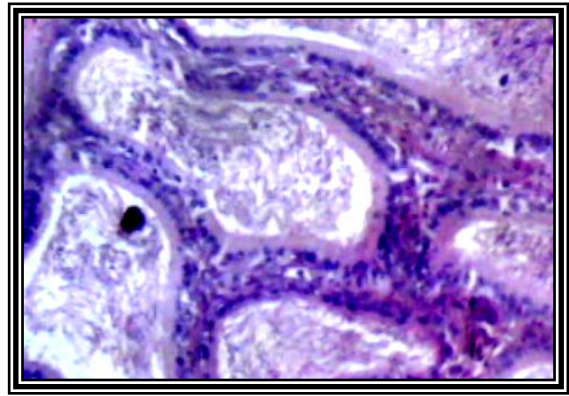
D



C



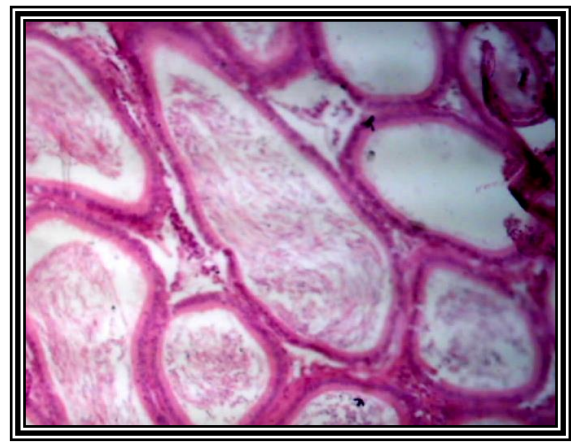
A



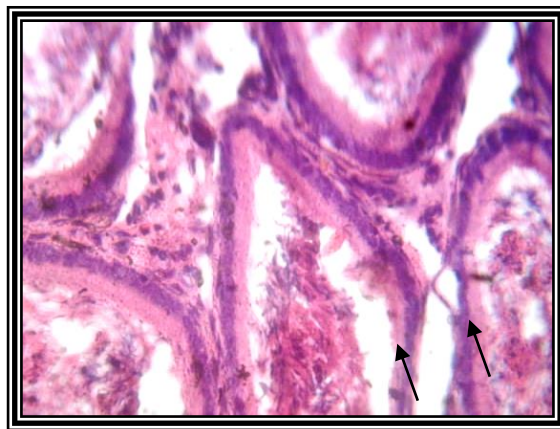
B



C2



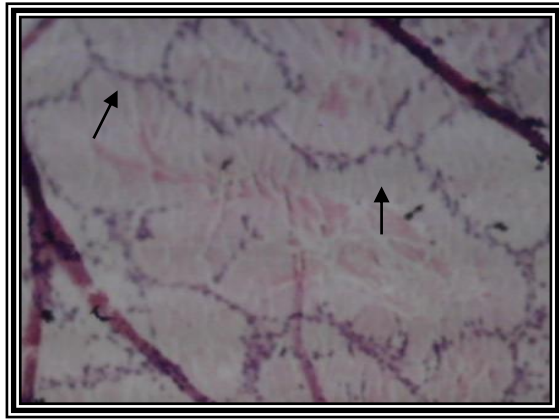
C1



D



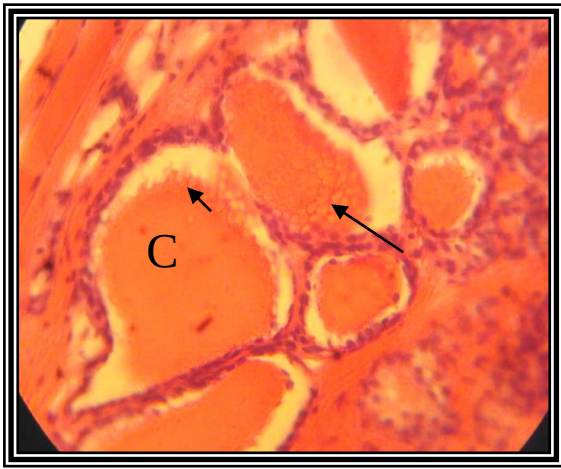
A



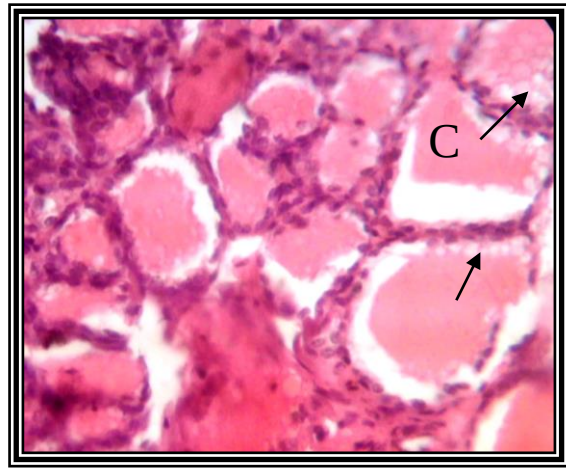
D1



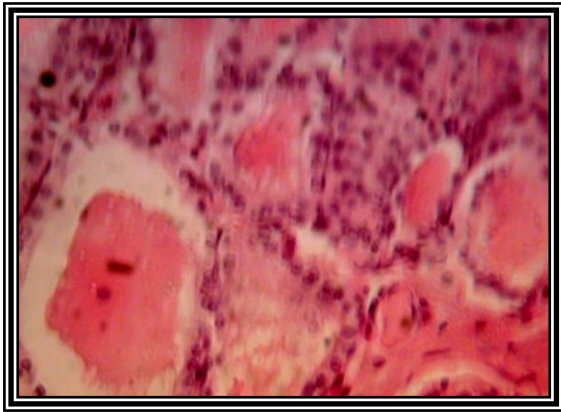
D2



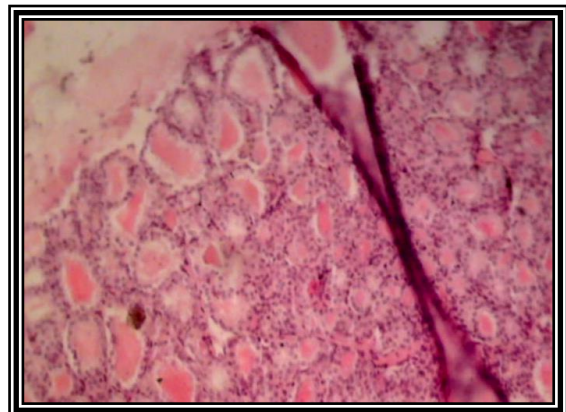
A



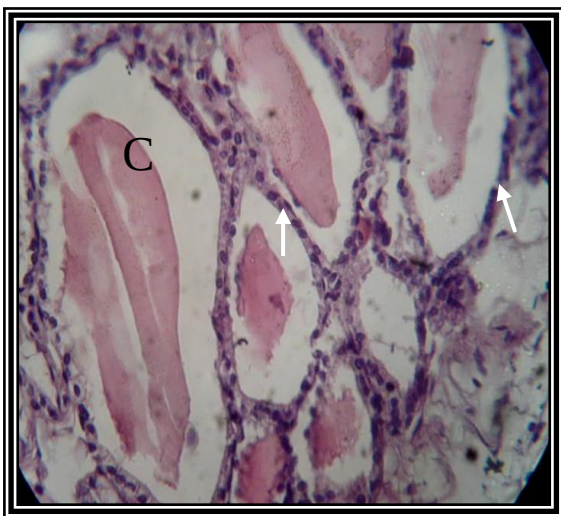
B



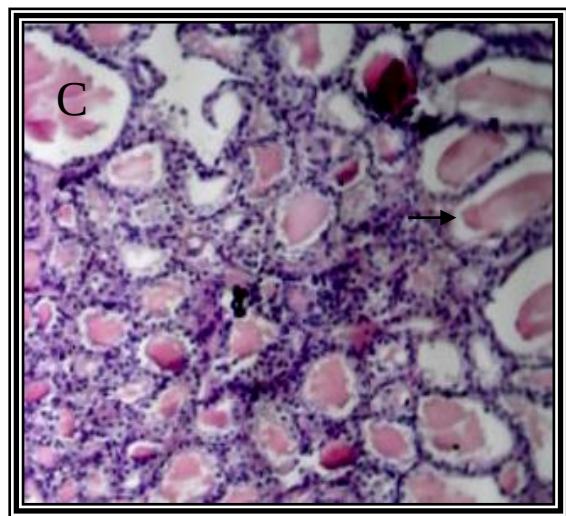
C2



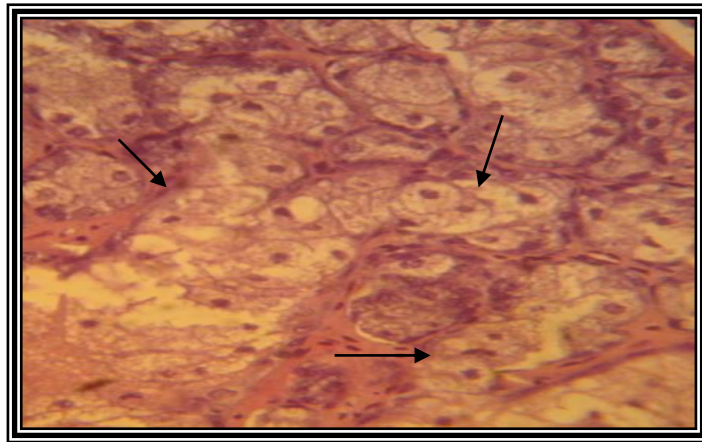
C1



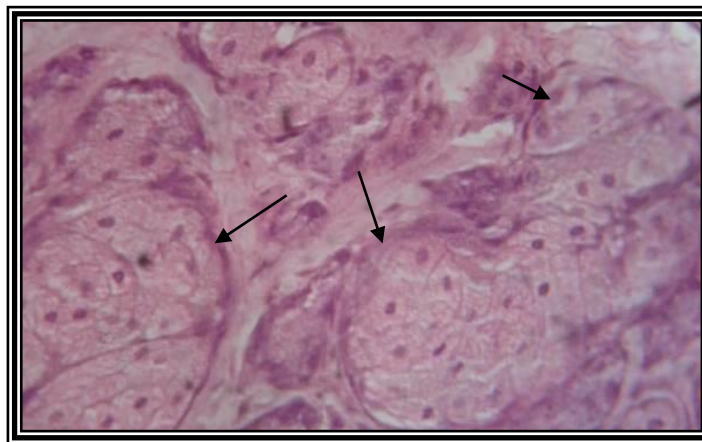
D2



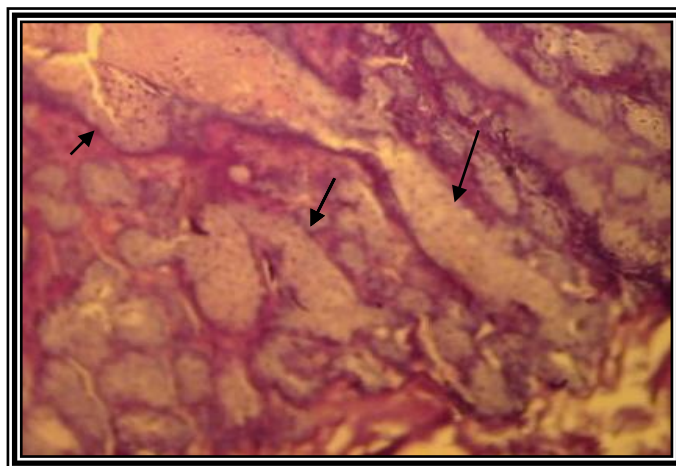
D1



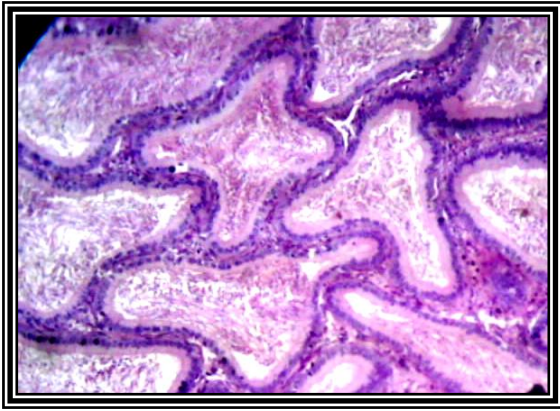
A



D1



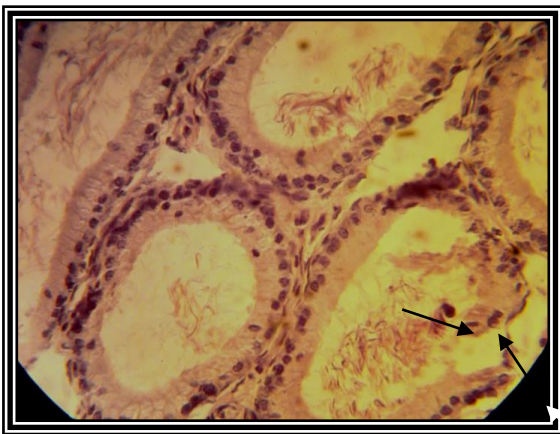
D2



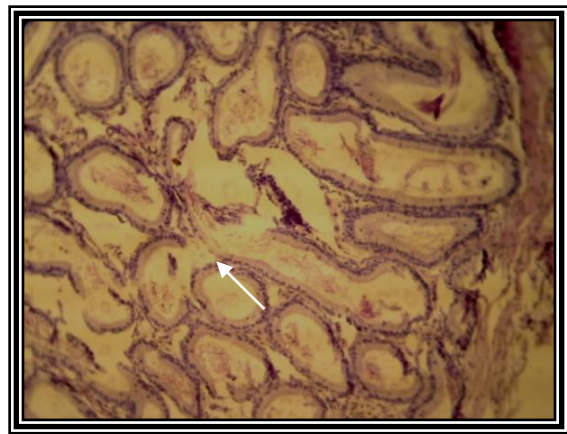
A



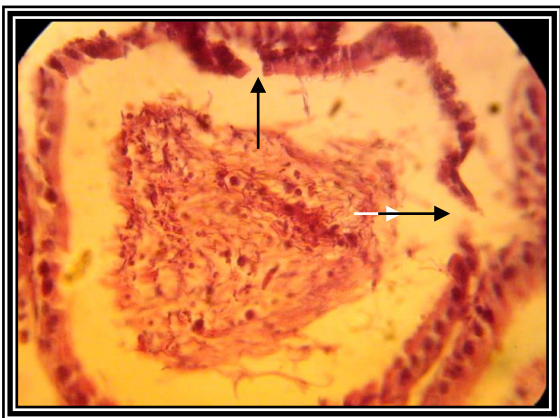
B



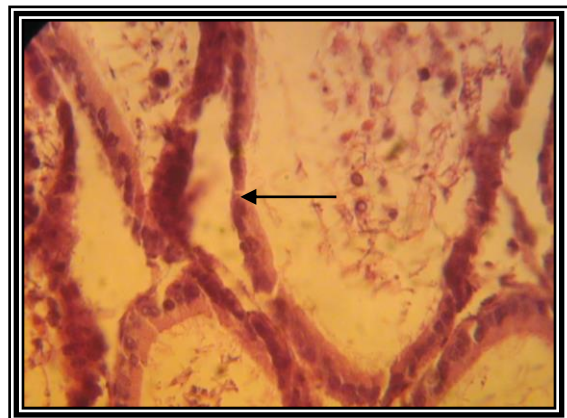
C2



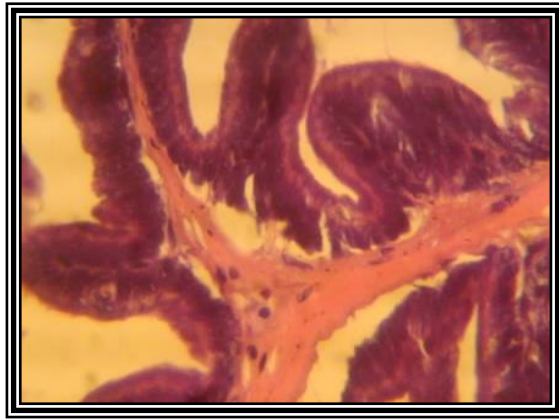
C1



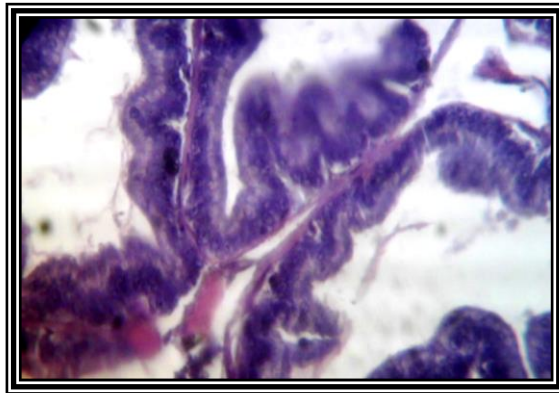
D2



D1



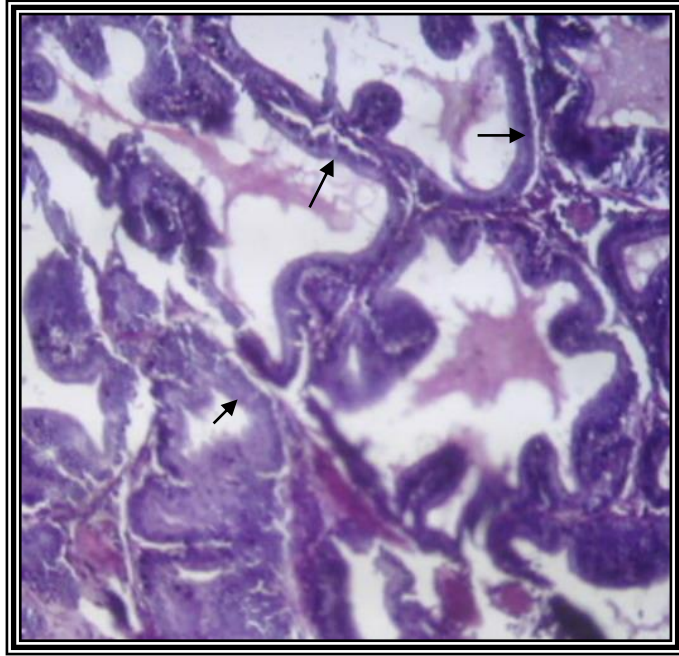
A



D1



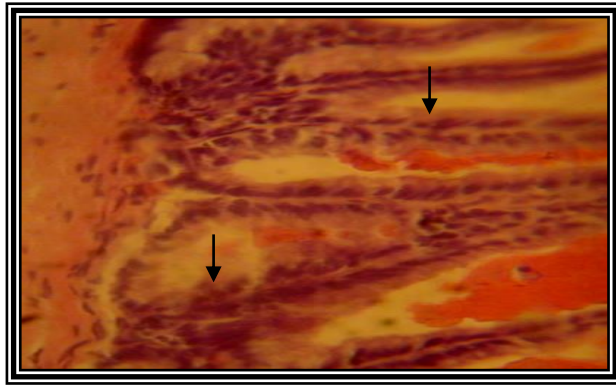
D2



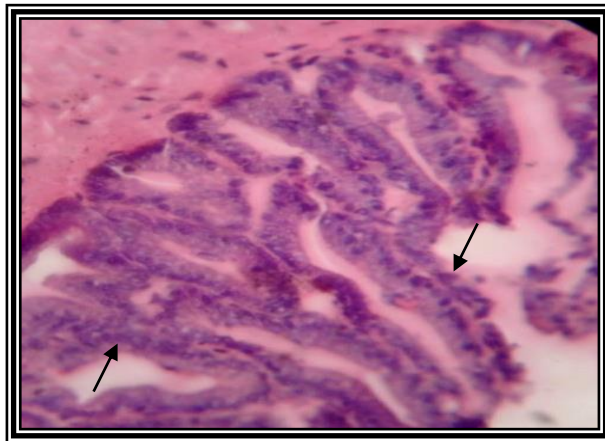
A



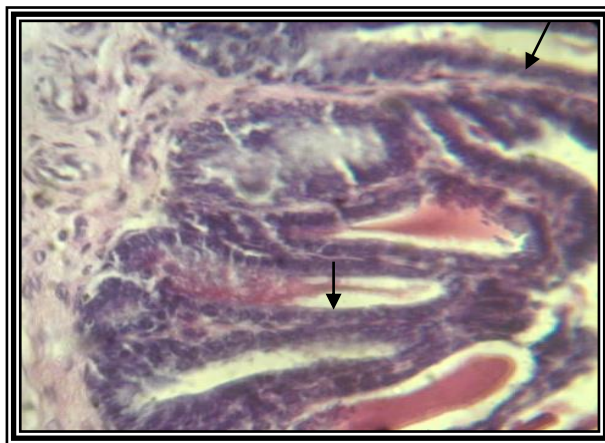
D2



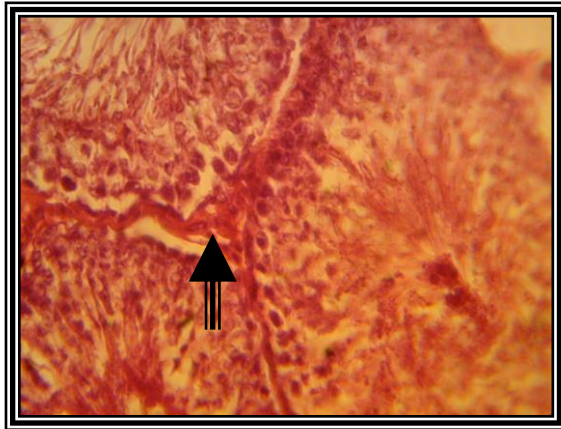
A



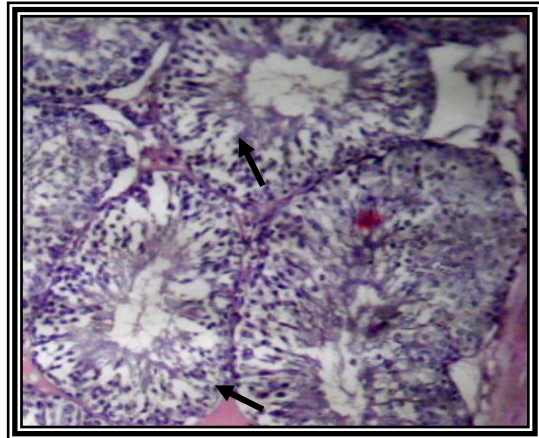
D1



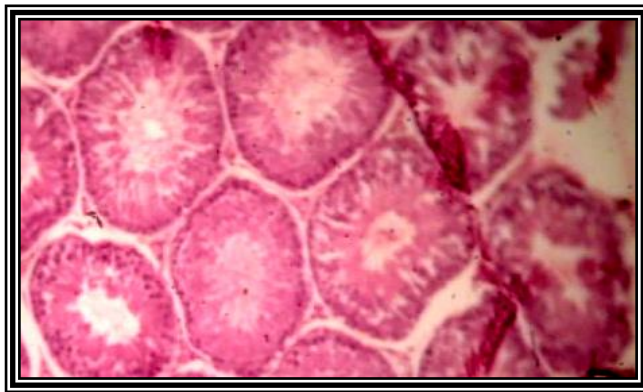
D2



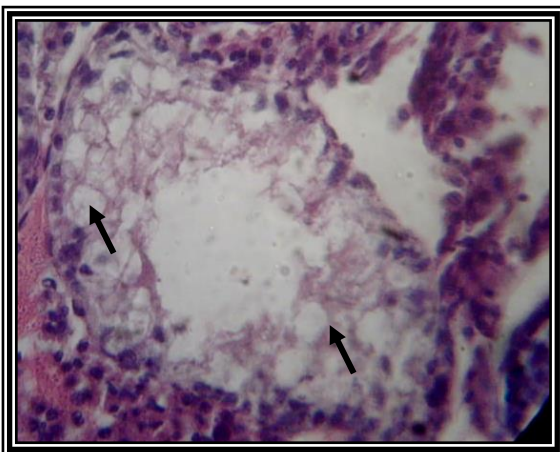
A



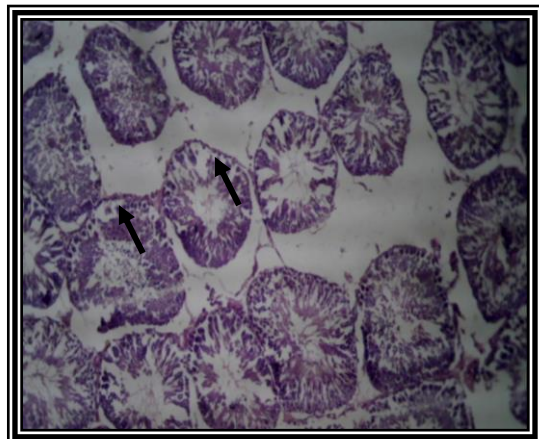
B



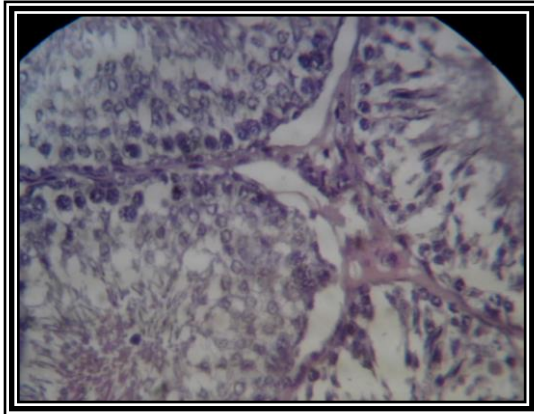
C



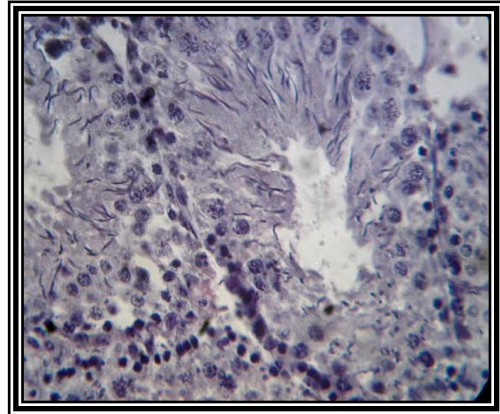
D2



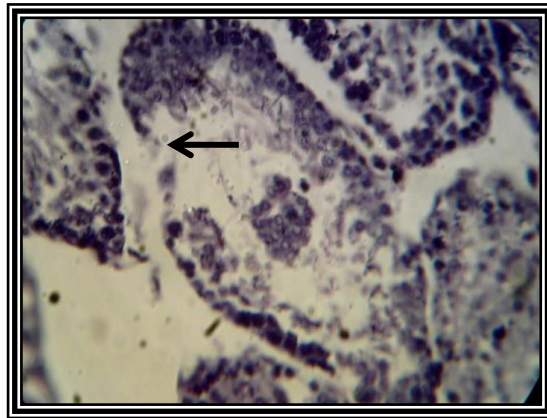
D1



A



B



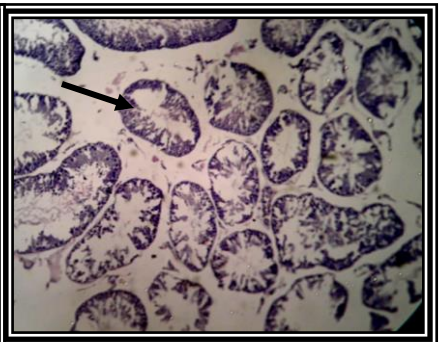
C



D3



D2



D1

المصادر العربية

- الجليلي ، محمود . (1978) . المعجم الطبي الموحد . الطبعة الثانية . مطبعة المجمع العلمي العراقي . جامعة الموصل .
- فرهاد ، أكرم داود وقنبر ، سروي علي . (1986) . التقنية الطبية . وزارة التعليم العالي والبحث العلمي . مؤسسة المعاهد الفنية . دار التقني للطباعة والنشر . ص 45 - 66 .
- هبة شطا . (2006) . الفلورايد , بعض الحقائق . الجزيرة . الطبعة الأولى (الطبية) . العدد 10231 الموقع الالكتروني MIS@al-jazirah.com .

References

- Abbott, Diagnostics (2005). Tests of thyroid hormone. <http://www.abbottdiagnostics.com/your-Health/thyroid/Testing>.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2001). Toxicological profile for fluorine, hydrogen fluorides and fluorides Draft for public Comment. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service.
- Allmand, D.C.(1976). Effect of inorganic fluoride salts on urine and tissue cyclic AMP conc. in vivo. *Journal of Dental Research.* ; 55, 523.
- American Dietetic Association. (2001). The impact of fluoride on health. 106 – 132.
- Andreas Shuld; (1999). How Do Fluoride Interfere with thyroid Hormones ?, 15:32:18.Canada.
- Anon. (2005). The specific features of the development of iodine deficiencies in children living under environmental pollution with fluorine compounds. *Gigiena Sanitaviia Nov – Dec (6):* 53 – 55.
- Augenstein, W.L; spoerke, DG. and Kulig, KW. (1991). Fluoride ingestion in children. areview of 87 cases. *Pediatrics*; 88 (5): 907 – 912.
- Bachinskii, P.P.; Gutsakeko, A.; Naryzhniuk, ND.; Aidora, VD. and Shliakhta, A.I. (1985). Action of the body Fluorine of healthy persons and thyroidopathy patients on the function of hypophyseal – thyroid system. *Problemy Endokrinologii* ; 31, 25 – 29.
- Balazowa,G. Macucl, P. and Rippel, A. (1969). Effect of fluorine emissiolis on the living organism. *Fluoride.*; 2: 33 – 39.
- Baum, K.; Borner, W.; Reiners, C. and Moll, E. (1981). Bone density and thyroid gland function in adolescents in relation to fluoride content of drinking water. *Fortschritte derMedizin.* ; 99: 1470 – 1472.

- Bawden, J. w. (1992). Changing patterns of fluoride in taske proceeding of the workshop. J. Dent. Research.; 71 (2): 12 – 27.
- Behrens, S. and Karber, J. (1953): Determination of LD₅₀. Arch: Fur. Exp. path pharm. ; 3: 177 – 372.
- Benagiano, A. and Fiorentni ,S. (1955). " Richerche sperimentalie cliniche sui rapporrtitra fluore etirodi" Annali di stomatol. ; 4: 3 – 16.
- Bianco, A.C., Salvatore, D.; Gereben, Berry, M.J and Larsen, P.R. (2002). Biochemistry, Cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodiodinases. Endocr. Res.; 23: 38 – 89.
- Black, M.M. (1985). Drinking water criteria Document for fluoride. P. VI – 9 – 10. EPA contract No. 68 – 03 – 3279.
- Bobek, S.; kahl, S. and Ewy, Z. (1976). Effect of long – term fluoride admininistration on thyroid hormone level blood in rat. Endocrinol Exp.; 10 (4): 289 – 295.
- Bober, A. (2000). The influence of fluoride ions on the viability, reduction of NBT, cytolysis, degranulation, and phagocytosis of human and rabbit neutrophils. Fluoride.; 33 (3): 108 – 114.
- Boguslaw. (2000). The influence of Naf on the clonogenicity of human hematopoietic progenitor cells. preliminary report. Fluoride.; 33 (4): 168 – 173.
- Brain ,P.F; Homady, M.H.and Mainardia, M.(1983).Preputial glands ,dominance and aggressive in mice Boll Zool;50:173- 187.
- Brinker, E . (2006). Influence of sodium fluoride and caffeine on the kidney function and free radical processes in that organ in adult rats. Biological Trace Element Research.; 109: 35 – 48.
- Brown, B.A. (1976). Hematology: principles and procedures 2th. ed.. Lea and Febiger. Philadelphia p: 193 – 196.

- Bucher, J.R.; Hejtmancik, M.R. and Toft, J.D. (1991). Results and conclusions of the national toxicology programs rodent carcinogenicity studies with sodium fluoride. *Int J Cancer*.; 48 : 733 – 737.
- Buergi, H.; Siebenhuner, L. and Miloni, E. (1984). Fluorine and thyroid gland function. A review of the literature. *Klinische Wochenschrift*.; 62, 564 – 569.
- Butler, J.E.; Satam, M. and Strand, J. (1990). Fluoride: an adjustment for mucosal and systemic immunity. *Immunol – Lett*.; 26 (3): 217 -220.
- Camargo, A.m. and Merzel, J. (1980). Histological and histochemical appearance of liver and kidney of rats after long- term treatment with different conc of sodium fluoride in drinking water. *Acta Anat* ;138: 288 – 294.
- Capen, C. (1996). Toxic responses of the endocrine system. In: Klaassen, CD eds. Casarett, and Doull's Toxicology: The basic science of poisons 5th ed . New York MC Graw- Hill: P 623 -624.
- Carlson, C. H.; Armstrong, W. D; and Singer, L. (1960). Distribution and excretion of radio – fluoride in the human. *Proc. SO. Exp. Biol. Med*.; 104: 235 – 239.
- Centers for Disease Control and Prevention. (1999). Achievements in public health, 1900 – 1999. fluoridation of drinking water to prevent dental caries. *Morbidity and Mortality Weekly Report*.; 48 (41): 933 – 940.
- Cerklewski, F.L. (1997). Fluoride bioavailability – Nutritional and Clinical Aspect Res.; 17: 907 – 929.
- Chinoy, N.J.; Narayana, M V.; Dalal, V.; Rawat, M. and Patel, D. (1995). Amelioration of fluoride toxicity in some accessory reproductive glands and spermatozoa of rat. *Fluoride*.; 28 (2): 75 – 86.

- Chinoy, N.J.; Narayana, M.V. and Sequeira, E. (1992). Studies on effects of fluoride in 36 villages of mehsana District. North Gujaral. Fluoride.; 25: 101 – 110.
- Chinoy, N.J. ; Patel, B.C. ; Patel, DK. and Sharma, A.K. (1997). Fluoride toxicity in the testis and cauda epididymis of guinea pig and reversal by ascorbate. Med. Sci Research.; 25 (2): 97 – 100.
- Chinoy, N.J. ; Patel, N.T.(2001). Effects of sodium fluoride and aluminium chloride on ovary and uterus of mice and their reversal by some antidotes Fluoride . 34 (1) :9-20.
- Chinoy, N.J. and Sequeira, E. (1989). Effects of fluoride on the histological structure of reproductive organs of the male mouse. Reprod of Toxicd.; 3(4): 261 – 267.
- Chinoy, N.J. and Sharma, A. (2000). Reversal of fluoride – induced alteration in cauda epididymal spermatozoa and fertility impairment in male mice. Environmental Sciences., An International Journal of Environmental Physiology and Toxicology.; 7 (1): 29 – 38.
- Chinoy, N.J. and Sharma, A. (1998). Amelioration of fluoride toxicity by vitamins E and D in reproductive function of male mice. Fluoride.; 31 (4): 203 – 216.
- Chinoy, N.J.; Reddy, V.V.P.C. and Michael, M. (1994). Beneficial effects of ascorbic acid and calcium on reproductive functions of sodium fluoride treated prepuberal male rats. Fluoride.; 27 (2): 67 – 75.
- Chinoy, N.J.; Shukla, S.; Walimbe, As. and Bhattacharya, S.(1997). Fluoride toxicity on rat testis and cauda epididymal tissue components and its reversal.. Fluoride.; 30 (1): 41 – 50.
- .
- Chlubek, D.; Grucka – mamczar, E.; Polanlak, R.; Stawiarska – pieta, B. and Duliban, H. (2003). Activity of pancreatic antioxidative enzyme and

- malondialdehyde concentrations in rats with hyperglycemia caused by fluoride intoxication. *J. Trace Elem Med. Biol.*; 17(1): 57 – 60.
- Chlubek, D. and Machoy, Z. (1989). Significance of the effect of fluorine dose on enzyme activity *In vivo* and *In vitro* studies. *Bromat Chem. Toksykol.*; 22: 235 -245
- Collins, T.F.; Sprando, R.L.; Black, T.N.; Shackelford, M.E.; Bryand, M A.; Olejnik, N.; Ames, M.J.; Rovie, J.I. and Ruggles, D.I. (2001). Developmental of sodium fluoride measured during multiple generation.. *Food Chem. Toxicol.*, 39 (8): 867 – 876.
- Collins, T. F.; Sprando, R.L.; Shackelford, M.E.; Black, T.N.; Ames, M. J.; Welh, J.J.; Balure, M.F.; Olejnik, N. and Ruggles, D.I. (1995). Developmental toxicity of sodium fluoride in Rats. *Food chem. Toxicol.*, 33 (11): 951 – 960.
- Collins, W.T. and Capen, C.C. (1980). Ultrastructural and functional alterations of the rat thyroid gland produced by polychlorinated biphenyls compared with iodide excess and deficiency, and thyrotropin and thyroxine administration. *Virchows Arch.*; 33: 213.
- Conde, E., Martin – Lacave, I. and Gonzalez – Campora, R..(1991). Histometry of normal thyroid gland in neonatal and adult rats. *Am. J. Anat.* ; 191: 384-388.
- Czarnowski, W.; Wrzesniowska, K. and Krechniak, J. (1996). Fluoride in drinking water and human urine in northern and central Poland. *Sci Total Environ.* ; 191: 177 –184
- Dacie, J. V. and Lewis, S.M. (1984). *Practical heamatology*. Edinburgh. Churchill. 6th. Ed.
- Dai, G.y.; Gai, O.H.; Zhou, L.Y.; Wei, Z.D. and Zhang, H. (1994). Experimental study of combined effect with fluoride and aluminum.

- proceeding of xxth conference of the international society for fluoride Research. Beijing, China.; 42:1-12.
- Das T.K and Susheela A.K. (1991). Chronic fluoride toxicity and pituitary – adrenal function. *Environ Sci.*; 1; 57 – 62.
- David,J (1978). Mortality of selected cities with fluoridated and Non – fluoridated water supplies. *New England Journal of medicine*, 298, :1112 – 1116.
- Demole, V. and Held, A. (1963). State of health of the population of the region of Mohlin – Rheinfelden asuspected region of fluorosis. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* ; 19: 375 – 390.
- Depaola, D.P. (1999). Nutrition in relation to dental medicine. In Shils M. and Ross, A.C, (eds). *Nutrition in Health and disease*. 9th ed. Baltimore: Williams and whilkins. ; 1099 – 1124.
- .
- Didolkar, A. K. and Roychewdhury, D. (1980). Effect of prostaglandins A, E2 and F2 on spermatogenesis in rat. *J. Reprod. fertile*. 58: 275 – 278.
- Ding, L. I. (1992). The nervous systemic complication of chronic fluorosis. *Chines , Journal of Endemiology.* ; 2, .63 – 70.
- Dohler , K.D .; Wong, C.C. and Von Zurmuhler, A. (1979). The rat as model for the study of drug effects on thyroid function: Consideration of methodological problems. *Pharmacol. Ther.* ; 5: 305 – 318.
- DQ W.U and Ywa T.K. (1995). Micronucleus and sister chromatid exchange frequency in endemic fluorosis. *Fluoride.* ; 28 (3): 125 – 127.
- Ekstrand, J. and Ehrnebo, M. (1983). The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate, and urine fluoride conceutrations in man. *J. Occup. Med.* ; 25: 745 – 748.

- Ekstrand, J.; Alvan, G. and Borcus, L.O. (1977). Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* ; 11: 311 - 317.
- Ekstrand, J.; Spack, C. J. and Vogel, G. (1990) . Pharmacokinetics of fluoride in man and its clinical relevance. *J. Dental Research.*; 69.
- Elbetieha, A; Darmani, H. and Al – Hiyasat A. (2000). Fertility effects of sodium fluoride in male mice . *Fluoride.* ; 33: 128 – 134.
- Ellenhorn, M. J. and Barceloux, D. G. (1988). Medical toxicology – dignosis and treatment of human poising .: Elsevier Science Publishing Co .Inc . New York .531 .
- Environmental Health Criteria,(EHC) 1984. Fluorine and Fluorides . No: 36.
- Ericsson, Y. (1968). Influence of sodium chloride and certain other food components on fluoride absorption in the rat. ; *J. Nut.*, 96: 60 – 68.
- Fisher, D.A. and Brown, R.S. (2000). Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Braverman, LE.; Vtiger, RD., eds. Werner and Ingbars, the thyroid, 8thed. Lippincott Williams and Wilkins. ; Philadelphia: 959 – 972.
- Fisher, D.A. and Klein, A.H. (1981). Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N. Engl. J. Med*, 304: 702 – 712.
- Fluoride. (1997) Health effects. page 90 section 2, 3.
- Fluoride. (1993). Fluoridation and cancer. ; (26) .(2). 83 – 96.
- Fluoride (1992). Effects of fluoride on immune system. (6). (3).
- Fluoride. (1989). Fluoride toxicity and muscular manifestations: Histopathological effect in Rabbit. ; (22). 2.
- Freni, S.C. (1994). Exposure to high fluoride concentrations in drinking water associated with decreased birth rats *J. Toxicology and Environmental Health.* ; 42: 109 – 121.

- Gabler, W. L. (1985). Effect of fluoride on the kinetics of superoxide generation by fluoride. *Journal of Dental Research*. ; (64): 281.
- Gabler, W.L and Leong, P.A.(1979). Fluoride inhibition of polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Dental Research*. ; 48,(9): 1933 – 1939.
- Ganong , W.F.(1997).Review of medical physiology . Asimon and Schuster Company . U.S.A.
- Ge, Y.(2005). DNA damage in thyroid gland cells of rats exposed to long – term intake of high fluoride and low iodine. *Fluoride*. ; 38: 318 – 323.
- Ge, Y. (2005). Comet assay of DNA damage in brain cells of adult rats exposed to high fluoride and low iodine. *Fluoride*. ;38: 209 – 214.
- Geofrey Nochimson, M.D. (2004). Toxicity, Fluoride (Article).Last Updated:Augyust 5.
- George Waldbott. (1981). Mass intoxication from over – fluoridation in drinking water. *Clinical Toxicology*. ; 18 (5) : 531 – 541.
- Glasser, G. (1996). Fluoride: Atoxic Tort perspective – panacea or poison ? 3rd ed.
- Gerasimos, E. and Pontikide, N. (2004). Male reproductive function in relation with thyroid alteration. *Best practice & Research clinical .Endocrinology and Metabolism*.; 18 (2): 183 – 195.
- Ghosh, D. (2002). Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats. association with oxidative stress *Reprod Toxicol*. ; 16 (4): 385.
- Gilman, A. G.; Goodman, L. S. and Gilman, A. (eds). Goodman, and Gilman's. (1985). *The pharmacological Basis of therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan publishing Co. Inc., 1539.
- Grant, W. M: (1986). *Toxicology of the eye*. Springfield, IL: Charles C. 3rd ed. by Thomas publisher. 435.

- Greenwood, D. A. (1961). Chronic fluoride in toxification in animals. In: Fluorosis. The health Aspects of fluoride compounds. Ohio state university press Columbus : 74 – 89.
- Guo, X.; Sun, G. and Sun, Y. (2003). Oxidative stress from fluoride – induced hepatotoxicity in rats. Fluoride.; 36: 25 – 29.
- Haddad, L. M. and Winchester, J. F. (1983). Clinical management of poisoning and drug overdose. PA: W. B. Saunders CO.: Philadelphia, 691.
- Hahn, P.H. and Guenter, W. (1986). Effect of dietary fluoride and aluminium on laying hen performance and fluoride concentration in blood, soft tissue, bone and egg . Poult Sci.; 65: 1343 –1349.
- Halton, D.M.; Dranitsaris, P. and Baynes, CJ. (1984). Toxicity levels to humans during acute exposure to hydrogen fluoride. Atomic energy control Board Ottawa, Canada. Report No. CA 8508058 CAS (cited in ATSDR 2001).
- Hanhijarvi, H. (1975). Inorganic plasma fluoride and its renal excretion in certain physiological and pathological condition in man., Fluoride. ; 8: 198 – 207.
- Hara, K. (1980). Studies on fluorosis, especially effects of fluoride on thyroid metabolism. Shikoku Eisei Gakkai Zasshi. ; 30, 42 – 57.
- Harvey, J. (1952). Chronic endemic fluorosis of marine sheep in Queens land. J. Agri. Sci., 9: 4-14.
- Harris, L. E.; Raleigh, R. J.; Madsen, M. A.; Shupe, J. L.; Butcher, J. E. and Greenwood, D. A (1963). Effect of various levels of fluorine stillbestrol and oxytetracycline in the fattening ration of lambs. J. Anim. Sci. ; 22: 50 – 55.

- Heifetz, S. B. and Horowitz, H. S. (1984). The amounts of fluoride in current fluoride therapeutics: Safety considerations for children. *Journal of Dentistry for children*. July, August.
- Heller, KE. (1997). Dental caries and Dental fluorosis at varying water fluoride concentrations. *Journal of Public Health Dentistry*. ; 57: 136 – 143.
- Hill, R.N.; Crisp, T.M.; Hurley, P.M.; Rosenthal, S.L. and Singh, D.V. (1998). Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N. Eng. J. Med.* ; 304: 702 – 712.
- Hillman, D.; Bolenbaugh D.L and Convey, E.M. (1979). Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* ; 62: 416 – 423.
- Hirao, T. (1972). Blood picture of experimental fluorosis. *fluoride* 5: 33 – 38.
- Hobbs, G. S. and Merriman, G. M. (1962). Fluorosis in Beef cattle. *Tenn. Univ. Agric. Exp. Station Bull No.* 351.
- Hodge, HD.(1985). Drinking water criteria Document for fluoride P. VI – 11. EPA contract No. 68 – 03 – 3279.
- Hucklebridge, F. H; Nowell, N. W and Angela, W. (1972). A relationship between social experience and preputial gland function in the albino mouse. *J. Endocri.*; 55: 449 -450.
- Husdan, H.(1976) Serum ionic fluoride: normal range and relationship to age and sex. *Clinical Chemistry*.; 22: 1884 –1888.
- .
- Ibid, P. (1995). Effect of fluoride exposure on intelligence in children. presented to 20th conference of the international Society for fluoride. *Fluoride*. ; 26: 189 – 192

- linkieleicz, J. and krechriak, G, Poland. (2003). Fluoride content in soft tissues and urine of rats exposed to sodium fluoride in drinking water. *Fluoride.* ; 36 (4) 263 – 266.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1972). Monographs on the Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization,– present (multivolume work) P. V 27
- Jain, S.k. (1989). Hyperglycemia can causes membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *J. Biol Chem.* ; 264: 21340 –21345.
- Jain, S.k. and Shusheela, A.K.(1987). Effect of sodium fluoride on antibody formation in Rabbits. *Environmental Research* , 44:117-125.
- Jone, R.B. and Nowell, N.W. (1973). Effects of preputial and coagulating gland secretions upon aggressive behavior in male mice. *J. Endocrin.*; 59: 203 – 204.
- Kaneko, J.J. (1989). Thyroid function In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animal* ,by: kaneko J.J. (edt.) 4th ed. Academic press. New york; 630 – 649.
- Kenji , A.T.(1997). Re-examination of acute toxicity of fluoride . *Fluoride* ; 30 (2) : 89-104.
- Khalil, AM. (1995). Chromosome aberrations in cultured rat bone marrow cells, treated with inorganic fluorides, *Mutat Res.* ; 343 (1): 67 – 74.
- Koji ,k. (1980). Studies on fluorosis, especially, effects of fluoride on thyroid metabolism. *J Dent Health (Tokyo).* ; 30: 42 – 57.
- Kour, k. and Sing, J. (1980). Histological finding of mice testes following fluoride ingestion. *Fluoride.* ; 13 (4): 160 – 162.
- Kourge, S.T and Bendurant M.C. (1992). The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur. J. Biochem.* ; 10: 649 – 656.

- Krassas, G.E., and perros, p. (2003). Thyroid disease and male reproductive function. *Journal of Endocrinological investigation.* ; 26: 372 – 380.
- Kumar, A. and Susheela, A. K. (1995). Effects of chronic fluoride toxicity on the morphology of ductus epididymis and the maturation of spermatozoa of rabbit. *Int J.Exp.Pathol.* ; 76 (1): 1-11.
- Lacombe,C.(1982). Peritubular are the site of erythropoietin synthesis in murine hypoxic kidney. *J. Clin Invest.*; 81: 620 – 625.
- .
- Leone, NC; Public Health Rep 71, 459 – 67(1956) as cited in USEPA. Drinking water criteria Document for fluoride p. 111 – 9 (1985) EPA contract No. 68 – 03 – 3279.
- Levy, S.M. and Guha – Chowdhury,G.N. (1999). Total fluoride intake and implications for dietary fluoride supplementation. *Journal of public Health Dentistry.* ; 59: 211 – 223.
- .
- Lixs, A.; Zhi, J.L. and Gao, R.O. (1995). Effect of fluoride exposure on intelligence in children. *Fluoride,* ; 28(4): 189 – 192.
- Luke, J. A. (1994). Effect of fluoride on the physiology of the pineal gland. *veternans press.* ; (10): 4.
- Lung, S.C.(2003). Fluoride concentration in three types of commercially packed tea drinks in Taiwan. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology.* ; 13 (1): 66 – 73.
- Machalinska, A; Wiszniewska, B.; Torasuk, J.and Machlinska, B. (2002). Morphological effects of Naf on hematopoietic organ in mice. *Fluoride.*; 35 (4); 231 – 238.
- Machalinski, B.; Zejmo, M; Stecewicz, I; Machalinska, A.; Machoy, Z. and Ratajczak, MZ. (2000). The influence of Naf on the colnogenecity of the human hematopoietic progenitor cells. . *Fluoride.* ; 33: 168 – 178.

- Mahmood, Bhat G.H. (1996). Effect of fluoride ions on the thyroid glands of guinea pigs. *JK – practitioner International*. ; 3(2): 94 –96. .
- Marilyn, J. (1989). Sodium fluoride – induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycles. *Mutation Research*, 223: 191 – 203.
- Martin, P.H.; Timothy, H.; Kathleen, M. and Daniel, D.B. (1998). Addition of sodium fluoride to whole blood does not stabilize plasma homocysteine but produce dilution effects on plasma constituents and hematocrit. *Clinical Chemistry*. ; 44; 2204 – 2206.
- Maurer, J.K.; Cheng, M.C.; Boysen, B.G and Anderson, R.L. (1990). Two year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *J. Nat. Cancer Inst.* ; 82 (13), 1118 – 1126.
- McDonagh, M.(2000). A systematic review of public water fluoridation Report 18. NHS [National Health Service] centre for Reviews and Dissemination, University of York, York, UK.
- McLaren, J.R. and Atlanta, G. (1976). possible effects of fluorides on the thyroid. *Fluoride* 9 ; 105 – 111. .
- Menoyo I.(2005) Effect of fluoride on the secretion of insulin in the rat. *Arzneimittelforschung*. ; 55: 455 –460.
- Merriman, G.M., and Hobbs, C. S. (1962). Borine fluorosis from soil and water sources. *Teun. Agr. Ex. Sta. Bul.* ; 347.
- Miao, Q.; Liu, B.C.; Zhang, X.C.; You, B.R. and kang, N. (2003). Cloning of differentially displayed CD NAS involved in NaF – treated osteoblasts. *Zhonghua Yu Fang Yixue Za Zhi.* ; 37 (4): 251. 255.
- Mihill, C. (1992). Pollution may cause lower sperm count. *Manchester Guardian Weekly*. ; 147(12), Sep 20th.
- Mikhailets, N.D.; Balabolkin, M.I.; Rakitin, V.A. and Danilov, I.P. (1996). Thyroid function during prolonged exposure to fluorides. *probi Endokrinol.*; 42: 6 – 9.

- Mornstad, H. (1975). Acute sodium fluoride toxicity in relation to age and sex. *Acta. pharmacol. Toxicol.* ; 37: 425 – 428.
- Muellenix; P.J; Denbesten, P.K.; Schunior, A. and kernan, W.J. (1995). Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurotoxicology and Teratology.* ; 17 (6): 685 – 688.
- Narayana, M,V. and Chinoy, N,J. (1994). Reversible effect of sodium fluoride ingestion on spermatozoa of the rat. *International journal of Fertility.* ; 39 (6): 337 – 346.
- National Academy of Sciences (NAS). (1971). Biologic effect of atmospheric pollutants (Committee on the Biological Effects of Atmospheric pollutants, chairperson JJ Vostal), Washington, DC: National Academy of Sciences 295pp.
- .
- National Research Council. (1977), Drinking water & Health. Volume 1. Washington, DC. National Academy Press. ; 376.
- National Toxicology program [NTP] (1990). Toxicology and Carcinogenesis studies of sodium fluoride in F3 44/N Rats and B6C3 F1 mice. Technical report series No. 393. NIH publ. No 91 – 2848 National Institute of Environmental Health sciences, Research Triangle Park, N.C
- Neelam, K.; Suhasini, R.V. and Sudhakar, R.Y. (1987). Incidence of infertility among married male members of endemic fluorosis district of Andhra Pradesh; proceeding. of a conference of the International Society for fluoride Research. Switzerland: NY. on: 30.
- Neepa, Y.; Choksi, G.; Gloria, D.; Cathy, st. and Michael, S. (2003). Role of thyroid hormones in human and Laboratory Animal Reproductive Health .1- National Institute of Environmental Health Science Research Triangle Park , North Carolina. 2- Sciences International, Inc., Research

- Triangle park, North Carolina. 3- Sciences International, Inc., Alexandria, Virginia.
- Niosh. (1994). Niosh pocket guide to chemical hazards. DHHS (Niosh) publication No. 94 – 116. D. C.: U. S. Government Printing Office. Washington, 202.
- Ortiz – perez, D.; Rodri; Martinez, M.; Borja – Aurto, VH. (2003). Fluoride – induced disruption of reproductive hormone in men. *Environ Res.* ; 93 (1): 20 – 30.
- Original article titled Fluorides, Hydrogen Fluoride and Fluorine. Extracted from the world wide Web Site of the ATSDR. Original date April (1993).
- Pendrys, D. G. (1995). Relationship of total fluoride intake to beneficial effect and enamel fluorosis. *J. of Dental Research.* ; 69, Feb.
- .
- Pierre, M.; Galletti, M. D. and Gustare, J. (1958). Effect of fluoride on thyroidal iodine metabolism in Hyperthyroidism. *J. of Clinical Endocrinology.* ; 18 : 1102 – 1110. .
- Pineda, M. H. (2003). *Veterinary Endocrinology And Reproduction.* International standard Book Number: 0 – 8138 – 1106 – 6. fifth edition Iowa state press.
- .Proctor,Z.I. and Gamble,A.Q. (1993). Fluoridation and cancer. The biology and epidemiology of bone and oral cancer related to fluoridation. *Fluoride.* ; 26. (2) 83 – 96.
- Public Health Service [PHS]. (1991). Review of fluoride: benefits and risks. report of the Ad Hoc sub committee on fluoride. Washington. DC.
- Pushpalath, T; Srinivas, M. and Sreenivasula, P. (2005). Exposure to high fluoride concentration in drinking water will affect spermatogenesis and steriogenesis in male albino rat. *Biometal.* ; 18 (3): 207 – 212.

- Quje, D.; Laghaie, B; Gholipour A; Solimani, N. and Hassenzadehs,S. (2002). Effect of NaF on total serum protein levels and tranaminase activity in rats. *Biomed pharmcother.*; 56 (4): 169 – 172.
- Reddy, D.B.; Mallikharjunarao , C. and Sarada , D.(1969). Endemic fluorosis . *J .Indian . Med .Asso .* ; 53 : 275–281.
- Ren , D.L.; Liu , Y. and An ,Q . (1989).The intelligence development of 8–14year children in an iodine deficiency area with excessive fluorine level in water . *J .Chines Endemic Disease Prevention and Treatment.* ; 4:251–254.
- Review of fluoride (1991):. Benefit and Risks. Report of the Ad Hoc subcommittee on fluoride, US Department of Health and Human services.
- Reynolds, J.E.F.,and Parasad,A.B. (1982).The extra pharmacopeia 28th ed . : The Pharmaceutical Press. London 700.
- Rigalli ,A.;Ballina ,J.C.;Roveri,E.and Puche,R.C.(1995)Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin · *Calcif-Tissue-Int .* ; 46(5) : 333–338.
- Rigalli ,A.; Beinlich ,A and Puche,R.C.(2001).Intestinal absorption of fluoride at high luminal concentration of fluoride . *Arzneimittelforschuny.* ;51(2):151–155.
- Robert , C. and Atkins ,M.D.(2006). Fircrest atlas orthogonal chiropractic clinic . 7820W .27th ed .Tacoma , WA98466 (253) 564–2920 .
- Robert ,C .(1981) . Neutrophil iodination reaction induced by fluoride ;Implications for degeneration and metabolic activation .*Blood.* ; 57:913–921 .

- Robinson , C. and Kirkham , J .(1990) .The effect of fluoride on the developing mineralized tissue . Journal of Dental Research.; 69 : 685–691 .
- Ross ,DS .(2000) .Subclinical hypothyroidism .In :Braverman ,L.E ; Utiger , R.D ,(edts) Werner and Ingbars ,the thyroid 8th ed.Lippincott Williams and Wilkins . Philadelphia, P .1001–1007 .
- Ruiz –Payan, ; Duarte –Gardea ,M.;Ortiz .M. and Hurtado , R. (2005). Chronic effects of fluoride on growth , blood chemistry and thyroid hormones in adolescents residing in northen Mexico .International Society for fluoride Research .Septemper 26–29 .Fluoride. ; 38 :46 .
- Sakamoto , T. and Hashimoto, .K .(1986) .Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice effects on fertility and sperm morphology .Arch .Toxicol . ; 59 :201–205 .
- Schivarajashankara ,Y.M. ; Shivashankara , A.R . Gopalakrishna,P.and Hanumanth ,S . (2001) . Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant system in rats . Fluoride . ; 34:108–113 .
- Schivarajashankara ,Y.M. ; Shivashankara , A.R .; Hanumanth ,S.and Gopalakrishna,P . (2001).Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosis ., Fluoride . ; 34:103–107 .
- Sharp, Rm. (1987). Testosterone and spermatogenesis. J. Endocrinology.; 113: 1 – 2.
- Shashi, A. and Thapar, S.P. (2001). Histopathology of fluoride – induced hepatotoxicity in rabbits. Fluoride.; 34: 34 – 42.
- Shashi, A.(1992) . Biochemical effects of fluoride on lipid metabolism in the reproductive organs of male rabbits .Fluoride., 25(3):149–154 .
- Shashi, A.(1990). Histopathological changes in rabbit testes during experimental fluorosis. Folia Morp (Praha)., 38:63–65 .

- Shashi, A .(1988) .Biochemical effects of fluoride on thyroid gland during experimental fluorosis ., Dep .of Zoology., Punjabi university India .Fluoride., 21 (3) :127 –130 .
- Shi, y. (2005). Effects of brick tea infusion on bone, kidney and liver morphology before and after defluoridation with serpentine . Chinese Journal of Endemiology. ; 24: 28 – 30.
- Shude, Y. Qiwen, X. and Fuling, Y. (1989). Influence of chronic fluoride intake on growth and LH secretion of young rats. Zhongguo yike Daxue xuebao.; 18:18 – 11.
- Shulman , J.D.and. Wells,L.M.(1997).Acute fluoride toxicity from ingesting home – use dental products in children ,birth to 6 years of age.,J.Public Health Dent. ; 57 (3):150–158
- Sieff, C.A. and Williams, D.A. (1995). Hematopoiesis. In: Handin R.1, Stossel, T.p.;and Lux, S.E; (editors). Blood. Principles and practice of Haematology; JP Lippicott company. philladelphia. p. 171 – 224.
- Singh ,A.and Jolly ,S.S.(1970).Fluorides and Human Health .World Health Organization. ;pp 239–240.
- Singer,L .and Ophaug, R.H.(1979).Concentration of ionic,total,and bound fluoride in plasma . Clinical Chemistry ; 25 :523–525 .
- Soni , M.G.;Kachole ,M.S. And Pawar ,S.S.(1984). Alterations in drug metabolizing enzyme and lipid peroxidation in different rat tissues by fluoride .Toxicol .Lett . ;21 : 167–172 .
- Spencer ,G.R. ; El –Sayed ,F.I ; Kreening , G.H. ; Pell , K.L. ; Shoup , N.;Adam's ,D.F .; Franke , M, and Alexander, J.E. (1971) .Effect of fluoride calcium and phosphorus on porcine bone . Am . J .Vet . Res.; 32 :1751–1774 .

- Sprando, R.L. ;Collins, T.F. ;Back, T. ; Olejnik, N. and Pore, J. (1998). Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis ; amorphometric study . Food Chem. . Toxicol . ; 36(12) :1117–1124.
- Sty, J.R and Conway, J.J. (1985). The spleen: development and functional evalution, Nucl Med.; 15; 276 – 298.
- Su, M. ; Chu, J. ; Howland, A.M. ; Nelson, L.S. and Hoffman, R.S. (2003). Amiodarone Attenuate Fluoride . Induced Hyperkalemia in vitro . Acad . Emerg . Med. ; 10 (2) : 105 –109 .
- Sun, Z.P. ; Liu, F.Z. and Wul, N. (2000). Effect of high fluoride drinking water on the cerebral functions of mice . Chinese journal of Endemiology. ;19 (4) :262–
- Susheela, A.k and Jethanadani, P. (1996). Circulating testosterone levels in skeletal fluorosis patients. J Clin Toxcol.; 34 (2) – 183 – 189.
- Susheela, A.k. and Kumar, A. (1991). Astudy of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits using light and scanning electon microscopy. J . Reprod Fertil . ;92(2) :353–360 .
- Taiyeb ,M.R. (1977). Effect of high fluoride intake on reproductive organs of mice . Thesis of Master . Baghdad University . College of Veterinary Medicine .
- Taves, D. (1966). Normal human fluoride concentrations .Nature. ; 211(5045): 192–193 .
- Theur, AL. (1971). Toxicological profile on fluorides. Health Developmental Toxicity Page 102 , Section 2 .
- Tohyama, E.(1997). Relationship between fluoride concentration in drinking water and mortality rate from uterine cancer in Okinawa prefecture,Japan : J Epidemiol ; 7 (3) :184-191.

- Tokar, V.I and Savchenko, O.N. (1977). Effect of inorganic fluoride compound on the functional state of the pituitary testis system. *probl Endokrinol (Mosk).*; 23: 104 – 107.
- Torra, M. (1998). Serum and urine fluoride relationships to age ,sex and renal function in a non– fluoridated population . *Science of the total Environment* . ; 220: 81–85 .
- Turgeon, M. L. (1988). *Clinical hematology theory and procedures*. Little Brown Comp Boston. ; 1st. ed Torouto p 359 – 361.
- Turner,C.D and Bagnara, T. (1976) *General Endocrinology* .Sixth Edition . W.B. Saunders Company Philadelphia . London . Toronto .
- Turner,C.H. (2001). Combined effects of diets with reduced calcium and phosphate and increased fluoride intake on vertebral bone in rats. *Calcified Tissue International*. ; 69 :51–57
- Underwood, E.J. (1971). Fluorine. In: *Trace elements in human and animal nutrition*. Academic press, New York. P.369 – 402.
- Ursel, A. (2001): *Natural care – vitamins & minerals Handbook*. Dorling Kindersley, London, ISBN; 80 -89179 – 01 – 0.
- USEPA , (1985) . *Drinking water criteria* . Document for Fluoride :1-5 .EPA Contract No .68-03-3279 .
- Uslu, B. (1981). Effect of fluoride on hemoglobin and hematocrit. *Fluoride.*; 14: 38 – 41.
- Vani, M.L. and Reedy, K.P (2000). Effects of Fluoride accumulation on some enzyme of brain and gastrocnemius muscle of mice. *Fluoride.* ; 33:17 – 26.
- Wang, M. J. and Muhler, J. C. (1960). The effect of calcium and phosphorus on fluoride absorption *J. Dent. Res.* ; 39:49 – 52.

- Wang, S. (2005). Investigation and evaluation on intelligence and growth of children in endemic fluorosis and arsenism areas. *Chinese Journal of Endemiology*. ; 24: 179 – 182.
- Warren, J.J. and Levy, S.M. (2003). Current and future role of fluoride in nutrition. *Dental Clinics of North America*. ;47: 225 – 43.
- Whitford, G.M. (1996). The metabolism and toxicity of fluoride., Bas Karger AG., Vol 13.
- Whitford, G.M. and Pashley, D.H. (1984). Fluoride absorption: the influence of gastric acidity. *Calcified Tissue. International*. ;36: 302– 307.
- Whitford, G.M. (1990) Physiological and Toxicological characteristics of fluoride. *Journal of Dental Research*. ; 69.
- Wistom, G. B. (1976). Enzyme – Immunoassay. *Clin. Chem.* ; 22: 1243.
- World Health organization (WHO). (2002). Environmental Health criteria 227: Fluorides. world Health organization, Geneva.
- World Health Organization (WHO): (1984). Fluorine and fluorides, environmental criteria 36, world Health Organization, Geneva.
- Yamasaki, k; Sawaki M; Muroi, Tand takatsuki, m.(2001). Changes in the weights of the accessory sex organ in male CD/GS rats (*Rattus norvegicus*) after castration. *Top. Lab. Animal. Sci.* ;40 (6):25 – 26.
- Yang, Y; Wang, X.; Guo, X. (1994). Effects of high iodine and high fluorine on children's intelligence and the metabolism of iodine and fluorine. *Chinese journal of Epidemiology*. ; 1: 296 – 298. (in Chinese).
- Yiamonyiannis, J. (1986). Fluoride the aging factor: Health action press. 2., Ohio.
- Yiamonyiannis, J. (1990). Water fluoridation and tooth decay: results from the 1986 – 87 National survey of US School children. *Fluoride*. ; 23 (2), 55 – 67.

- YU, Y.N. (1985). Effects of chronic fluorosis on the thyroid gland. *Ghines med. J.* ; 65: 747 – 749.
- YU, Z.H.; Zhu, H.M. and HU, X.Y. (1988). The founding and proving of endemic goiter caused by excess iodine in drinking water. *J. Chines Endemicology.* ; 3: 91 – 95.
- Zakrzewska, H; Udala, J. and Blaszczyk, B. (2002). In vitro influence of NaF on ram semen quality and enzyme activities. *Fluoride.*; 35 (3): 153 – 160.
- Zhang, J. (1990). Experimental research on toxic reaction of rats to sodium fluoride after short period of exposure. *Chung – Hua – Yu – Fang – I – Hsueh – Tsa – Chi.* ; 24 (3): 143 – 145.
- Zhao, L.B. (1999). Effect of fluoridated water supply on children's intelligence. *Fluoride.* ; 29: 190 – 192.
- Zhao, W.; Zhu, H.; Yu, Z.; Aoki, k.; Misumi, J. and Zhang, X. (1998). Long – Term effects of various iodine and fluorine doses on the thyroid and fluorosis in mice. *Endocrine Regulations.* 32, 63 – 70.
- Zhao, W.Y.; Zhu, H.m.; Gao, Y.Z.; Zao, Y.X.; Qin, L.; Chen, C.Y. and Yu, Z.H. (1992). The study of iodine and fluorine combine actin on experimental goiter and fluorosis. *J. Chinese Endemic Diseases Prevention and Treatment .* ; 7: 16 -18.
- Zhao, Z.I.; Wu, N.P. and Gao, W.H. (1995). The influence of fluoride on the content of testosterone and cholesterol in rat. *Fluoride.* ; 28 (3): 128 – 130.
- Zhavoronkov, A.A and Strochova, L.S.. (1981). Fluorosis; geographical pathology and some experimental findings. *Fluoride.*; 14:182 – 191.
- Zhavoronkov, A.A .,and Edemskii ,A.I.(1974). Histopathology of the Adenohypophysis in Experimental Fluorosis .*Byull .Eksp .Biol .Med .*,78(10) : 108-111

Zhu, H.m.; YU, Z.H.; Yin, G.S.; Wang, F.R. and Wu, S.L. (1988). The comparative study of the goiter induced by iodine deficiency and iodine excess. *J. Chinese Endemicology.* ; 7, 199 – 203.

.

Zhu, X.; Ying, G.J.; Liu, S.H.; Yang, K.D. and Wang, Q.Z. (2000). The primary study of antagonism of selenium on fluoride reproductive toxicity of male roots. *Chung – Kuo Kung Wei Sheng (China Public Health).*; 16 (8): 697 – 698

Zipkin, I. and Likins, R. C. (1957). Absorption of various fluorine compounds from the gastrointestinal tract of the rat. *Am. J. physiol.* ; 191: 549 –550.