وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية
كلية العلوم

تأثير فلوريد الصوديوم على الجهاز الذكري والأنثوي وبعض معايير الدم في الأرانب

رسالة قدَمها

مقداد أحمد شهاب

بكالوريوس علوم حياة /2001

إلى

مجلس كلية العلوم – جامعة القادسية وهي من متطلبات نيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة / علم الحيوان

إشراف

أ.م.د. هاشم محمد عبد الكريم

١٤٣٦هـ ٢٠١٥م

قائمة المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
	الخلاصة	أ – ب
	قائمة المحتويات	ت – ح
	قائمة الجداول	خ
	قائمة الأشكال	د
	قائمة الصور	ذ
	قائمة المختصرات	ر – ز
	الفصل الأول: المقدمة واستعراض المراجع	
1.1	المقدمة واستعراض المراجع	١
1.1.1	الهدف من الدراسة	٤
2.1	استعراض المراجع	٥
1.2.1	الفلورايد	٥
٢,2.١	مصادر الفلورايد	٦
٣,2.1	تداخل وامتصاص الفلوريد	٨
٤,2.1	التـاثير الوراثي للفلورايد	١٠
٥,٢.1	التأثيرات الوزنية للفلورايد	١١
6.2.1	تأثيرات الفلورايد على الاجهزة والاعضاء الحيوية	١٢
1.6.2.1	الجهاز التكاثري والخصوبة	١٢
2.6.2.1	الكلية	١٥

3.6.2.1	الكبد	١٦
٧,٢.1	تاثير الفلورايد في الدم	١٧
٨,٢.1	التأثيرات الكيماحيوية	١٩
1.8.2.1	التأثير على مستوى الهرمونات	١٩
2.8.2.1	التيستوستيرون	١٩
3.8.2.1	الأستروجينات	٢١
٤,٨,٢.1	الهرمونات الدرقية	٢٢
٥,٨,٢.1	مستوى كلوكوز الدم	٢٤
٦,٨,٢.1	مستوى كولسترول الدم	٢٥
٧,٨,٢.1	مستوى اليوريا في الدم	٢٦
8.8.2.1	تركيز انزيمي GPT و GOT في الكبد	٢٧
9.8.2.1	مستوى البليروبين في الدم	٢٧
الفصل الثاني: المواد و طرائق العمل		
٢ .1	المواد والأجهزة المستعملة	٢٩
١.1.٢	المواد الكيمياوية	٢٩
٢.1.٢	الأجهزة المستعملة	٢٩
٢ .2	طرائق العمل	٢٩
١.٢.٢	الحيوانات المستعملة في التجربة	٢٩
2.2.٢	المعاملة	٢٩
3.2.٢	تصميم التجربة	٣٠
4.2.2	قياس وزن الجسم	٣٠
5.2.2	التضحية بالحيوانات	٣٠
6.2.2	قياس النسب المئوية لأوزان الأعضاء المدروسة	٣١

7.2.2	الدراسة النسجية	٣١
8.2.2	دراسة اعداد النطف Study of sperm count	33
8.2.2.1	حساب اعداد النطف في الخصية	33
8.2.2.2	حساب اعداد النطف في البربخ	33
9.2.2	الاختبارات الدموية	34
١.٩.2.2	حجم خلايا الدم المرصوص (PCV)	34
٢.٩.2.2	تركيز خضاب الدم (Hb)	٣٤
٣.٩.2.2	العدد الكلي لخلايا الدم البيض (WBC)	٣٤
١٠.2.2	الاختبارات الكيموحيوية للدم	٣٥
1.١٠.2.2	مستوى الكلوكوز في الدم (RBS)	٣٥
2.١٠.2.2	مستوى الكولسترول في مصل الدم	٣٥
3.١٠.2.٢	مستوى اليوريا في مصل الدم	٣٦
4.١٠,2.٢	نسبة الانزيم الناقل للالنينALT\GPT	٣٦
5.١٠.2.٢	نسبة الانزيم الناقل للاسبارتيت AST/GOT	٣٧
٦ .١٠.2.٢	تركيز البليروبين الكلي في الدم	٣٨
7.١٠.2.2	مستوى هرمون التيستوستيرون	٣٨
8.١٠.2.2	مستوى هرموني الدرقية	٣٨
٩,١٠,٢, ٢	التحليل الإحصائي	٣٩
الفصل الثالث: النتائج		
١-٣	التغيرات الوزنية	٣٩
١-١-٣	معدلات أوزان الأجسام	٣٩

٣-١-٢	النسب المئوية لأوزان الأعضاء	٤١
٣-١-٢-١	معدل النسبة المئوية لوزن الخصية إلى الجسم	٤١
٣-١-٢-٢	معدل النسبة المئوية لوزن الكلية الى الجسم	٤٢
٣-١-٢-٣	معدل النسبة المئوية لوزن الكبد إلى الجسم	٤٣
٣-٢	التغيرات النسجية	٤٤
٣-٢-١	الخصية	٤٤
٣-٢-٢	الكلية	٤٤
٣-٢-٣	الكبد	٤٧
٣-٣	معدلات اعداد النطف في كل من الخصية والبربخ	٤٨
٣-٤	معايير الدم الفسلجية	٤٩
٣-٤-١	حجم خلايا الدم المرصوصة PCV	٤٩
٣-٤-٢	مستوى هيموكلوبين الدم Hb	٥٠
٣-٥-٣	العدد الكلي لخلايا الدم البيض WBC	٥١
٣-٥	المعايير الكيموحيوية في الدم	٥٢
٣-٥-١	تركيز كلوكوز الدم RBS	٥٢
٣-٥- ٢	كولسترول الدم	٥٣
٣-٥- ٣	تركيز يوريا الدم	٥٤
٣ -٥-٤	مستوى الإنزيم الناقل للأ لنين ALT\ GPT	٥٥

٣-٥-٥	مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيت AST\ GOT	٥٦
٣-٥-٦	تركيز البليروبين الكلي في الدم T S B	٥٧
٣-٥-٧	مستوى هرمون التيستوستيرون Testosterone	٥٨
٣-٥-٨	مستوى هرمون T3	٥٩
٣-٥-٩	مستوى هرمون T4	٦٠
الفصل الرابع: المناقشة		
٤-١	التأثيرات الوزنية	٦٩
٤-١-١	التأثير على وزن الجسم	٦٩
٤-١-٢	التأثير على النسب المئوية لأوزان الأعضاء	٧٠
٤-٢	التغيرات النسجية المرضية	٧٢
٤-٢-١	التغيرات النسجية في الأعضاء التناسلية الذكرية وعملية تكوين النطف	٧٢
٤-٢-٢	التغيرات النسجية في الكلية	٧٤
٤-٢-٣	التغيرات النسجية في الكبد	٧٥
٤-٣	التأثير في معايير الدم الفسلجية (WBCs , Hb , PCV)	٧٦
٤-٤	التأثيرات الكيمو حيوية في الدم	٧٨
٤-٤-١	كلوكوز الدم	٧٨
٤-٤-٢	كولسترول الدم	٧٨
٤-٤-٣	يوريا الدم	٧٩

٤-٤-٤	مستوى الأنزيمات الناقلة للامين(GOT, GPT) في الدم	٨٠
٤-٤-٥	مستوى البليروبين في الدم	٨١
٤-٤-٦	مستوى هرمون الشحمون الخصوي	٨١
٤-٤-٧	مستوى هرموني الدرقية T4, T3	٨٢
الاستنتاجات		٨٤
التوصيات		٨٤
المصادر		٨٥
المصادر العربية		٨٥
المصادر الاجنبية		٨٧
الملاحق		١١٨
الخلاصة باللغة الانكليزية		a-b

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
١	معدلات أوزان الأجسام (غم)خلال كل شهر من التجربة لمجاميع الحيوانات المعاملة.	39
٢	معدل النسبة المئوية لوزن الخصية إلى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة .	41
٣	معدل النسبة المئوية لوزن الكلية إلى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.	42
٤	معدل النسبة المئوية لوزن الكبد إلى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.	43
5	معدلات اعداد النطف في كل من الخصية والبربخ	48
6	حجم خلايا الدم المرصوص (%) في مجاميع حيوانات التجربة .	49
7	مستوى هيموكلوبين الدم (g/dl) في مجاميع حيوانات التجربة	50
8	العدد الكلي لخلايا الدم البيض (خلية\ملم^{3}) في مجاميع حيوانات التجربة	51
9	تركيز سكر الدم (mmol/l)في مجاميع حيوانات التجربة	52
10	تركيز كولسترول الدم (mmol/l)في مجاميع حيوانات التجربة	53
11	تركيز يوريا الدم (mmol/l) في مجاميع الحيوانات المعاملة .	54
12	مستوى الإنزيم الناقل للأنين GPT (µ /l) في حيوانات مجاميع التجربة .	55
13	مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيت GOT (µ /l) في مجاميع الحيوانات المعاملة .	56
14	معدل تركيز البليروبين الكلي (mg/dl) في دم الحيوانات المعاملة .	57
15	معدل مستوى هرمون التيستوستيرون (Ng/ml) في دم الحيوانات المعاملة .	58
16	معدل مستوى هرمون T3 (nmol/L) في دم الحيوانات المعاملة.	59

17	معدل مستوى هرمون T4 (nmol/L) في دم الحيوانات المعاملة.	60

قائمة الاشكال

رقم الشكل	العنوان	الصفحة
1.	معدلات أوزان الأجسام (غم)خلال كل شهر من التجربة لمجاميع الحيوانات المعاملة	40
2.	معدل النسبة المئوية لوزن الخصية إلى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة .	42
3.	معدل النسبة المئوية لوزن الكلية الى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.	43
4.	معدل النسبة المئوية لوزن الكبد الى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.	44
5.	معدلات اعداد النطف في كل من الخصية والبربخ	48
6.	حجم خلايا الدم المرصوص (%) في مجاميع حيوانات التجربة .	49
7.	مستوى الهيموكلوبين (g/dl) في مجاميع حيوانات التجربة.	50
8.	العدد الكلي لخلايا الدم البيض (×$١٠^٣$/ml) في مجاميع حيوانات التجربة .	51
9.	تركيز كلوكوز الدم (mg/ L)في مجاميع حيوانات التجربة .	52
10.	تركيز كولسترول الدم (mg/dl)في مجاميع حيوانات التجربة .	53
11.	تركيز يوريا الدم (mg/dl) في مجاميع الحيوانات المعاملة .	54
12.	مستوى الإنزيم الناقل للأنين GPT (μ / L) في حيوانات مجاميع التجربة .	55
13.	مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيت GOT (μ /L) في مجاميع الحيوانات المعاملة .	56
14.	معدل تركيز البليروبين الكلي (mg/dl) في دم الحيوانات المعاملة .	57

15.	معدل مستوى هرمون التيستوستيرون (Ng/ml) في دم الحيوانات المعاملة .	58
16.	معدل مستوى هرمون T3(nmol/L) في دم الحيوانات المعاملة	59
17.	معدل مستوى هرمون T4(nmol/L) في دم الحيوانات المعاملة	60

قائمة الصور

رقم الصورة	العنوان	الصفحة
1	مقطع عرضي في الخصية (مجموعة السيطرة).	61
2	مقطع عرضي في الخصية (المجموعةالاولى).	61
3	مقطع عرضي في الخصية (المجموعة الثانية).	62
4	مقطع عرضي في الخصية (المجموعة الثالثة).	62
5	مقطع عرضي في الخصية (المجموعة الرابعة).	63
6	مقطع عرضي في الكلية (مجموعة السيطرة).	63
7	مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الأولى).	64
8	مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الاولى).	64
9	مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الثانية).	65
10	مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الثالثة).	65
11	مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الرابعة).	66
12	مقطع عرضي في الكبد (مجموعة السيطرة).	66
13	مقطع عرضي في الكبد (المجموعة الاولى).	67
14	مقطع عرضي في الكبد (المجموعة الثانية).	67
١٥	مقطع عرضي في الكبد (المجموعة الثالثة).	68
١٦	مقطع عرضي في الكبد (المجموعة الرابعة).	68

قائمة المختصرات

A/E	Androgen to Astrogen Ratio
ALT	Alanine amino transferase
AR	Androgen Receptor
ARs	Androgen Receptor in Sertoli cells
AST	Aspartate amino transferase
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
CaCL2	Calcium chloride
CAT	Catalase
CV	Central vein
CRD	Completely Randomized Design
CSF	Crippling skeletal fluorosis
DHEA	Dehydroepiandrosterone
DNA	Deoxy ribonucleic acid
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Estrogen Receptor
FSH	Follicular Stimulating Hormone
G	Glomerulus's
GH	growth hormone
GOT	Glutamic oxaloacetaetransaminase
GPT	Glutamic pyrovate transaminase

GTS	Glutathione transferase
Hb	Hemoglobin
H&E	Hematoxilin and eosin
Hf	Hydrofluric acid
LH	Luteinizing Hormone
NaF	Sodium fluoride
LSD	Lest Significant Difference
MOA	Malondialdehyde
NRC	National Research Council
PCV	Packed cells volume
PTH	Parathyroid hormone
RBS	Random blood sugar
rRNA	Ribosomal ribonucleic acid
ROS	Reactive Oxygen Species
SAMI	Sperm Mitochondrial Activity
SOD	Super oxide dismutase
SPSS	Statistical Package for social Science
Trna	Transporter ribonucleic acid
T_3	Triiodothyronine
T_4	Tetraiodothyroxine
TSH	Thyroid stimulating hormone
TPO	Thyroid Peroxidase
TSB	Total serum bilirubin

WBC	White blood cell
WHO	World health organization

الخلاصة Abstract

أجريت هذه الدراسة لمعرفة التأثير السمي لمادة فلوريد الصوديوم على ذكور الأرانب المحلية لغرض دراسة التغيرات النسجية لبعض الاعضاء والتي شملت (الخصى ، الكبد والكلى) فضلاً عن دراسة التغيرات في اوزان الاجسام والنسب المئوية لأوزان الاعضاء و بعض المعايير الدموية والكيموحيوية التي شملت حجم الخلايا المرصوص وكمية الهيموكلوبين وعدد كريات الدم البيض وتركيز هرمون التيستوستيرون وهرموني الدرقية T_3 وT_4 وتركيز كل من الكلوكوز والكولسترول واليوريا والانزيمات الناقلة للأحماض الأمينية ومستوى البلروبين في الدم .حيث استخدم في هذه الدراسة ٢٠ من ذكور الارنب الامهق وبأعمار تتروح من ١٠-١٤ شهراً ، قد عوملت بطريقة التجريع الفموي لمدة ١٢ اسبوعاً وتم تقسيمها الى اربع مجاميع هي : مجموعة السيطرة وجرعت ٠,٩% من ماء المحلول الملحي ،المجموعة الاولى وقد جرعت بتركيز ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم فلوريد الصوديوم ، المجموعة الثانية تم تجريعها بتركيز ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم فلوريد الصوديوم أما المجموعة الثالثة فقد جرعت بتركيز ٣٠ ملغم/كغم من وزن الجسم فلوريد الصوديوم .

اظهرت نتائج الدراسة وجود انخفاض معنوي في اوزان أجسام الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم عند التراكيز ٢٠ و ٣٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في حين لم يظهر أي فرق معنوي في اجسام الحيوانات المعاملة بالتركيز ١٠ ملغم /كغم من وزن الجسم فلوريد الصوديوم عند المقارنة بمجموعة السيطرة . أما ما

يخص نسب أوزان الأعضاء لوزن الجسم فقد ظهر انخفاض معنوي في أوزان الخصى والكبد في المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم ،في حين لم يظهر أي فرق معنوي في أوزان الكلى في المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم عند المقارنة بمجموعة السيطرة .

بينت نتائج الفحص المجهري للمقاطع النسجية لخصى الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم حدوث تغيرات نسجية تمثلت بوجود اختزال أو طور سكون في عملية تكوين النطف تزامنت مع انخفاض في اعداد الخلايا النطفية الاولية والثانوية اضافة الى وجود تنخر واختزال في اعداد اروماات النطف ووجود خلايا التهابية ،كما لوحظ في نتائج هذه الدراسة إن المعاملة بفلوريد الصوديوم سببت خلل في التنظيم وتعرية واختزال في طبقات الخلايا الجرثومية في الانابيب المنوية تزامنت مع غياب او فقدان للحيوانات المنوية في التجويف المنوي ، كما ظهر تضيق في قنوات البربخ واضمحلال في الاهداب الساكنة مصحوب بانخفاض اعداد النطف الناضجة . في حين اظهرت المقاطع النسجية لكلى الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم انكماش واحتقان بشكل واضح في الكبيبة مع ازدياد الفسحة المحفظية إضافة الى تضيق في النبيبات الكلوية وتلف لبطانتها الداخلية مع بعض التموت الخلوي وانتشار خلايا التهابية في الكبيبة وباقي النسيج الكلوي ، اضافةً الى حدوث احتقان خفيف للأوعية الدموية مع انحلال انتفاخي في خلايا قشرة الكلية . وبين الفحص المجهري للمقاطع النسجية لأكباد الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم حصول تلف واضح للتنظيم الشعاعي النموذجي للخلايا الكبدية وتوسع واحتقان للوريد المركزي الذي يظهر بشكل نزف دموي مع تحلل لبطانته الداخلية وحدوث تنخر في الخلايا الكبدية وتلف التركيب العام للكبد مع انتشار واضح للخلايا الالتهابية .

من جانب آخر اظهرت فحوصات الدم المتمثلة بالنسبة المئوية لحجم الخلايا المرصوص وكمية الهيموكلوبين انخفاضاً معنوياً في الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم ، في حين ظهر ارتفاع معنوي في عدد كريات الدم البيض عند المقارنة بمجموعة السيطرة ، كما ظهر انخفاض معنوي في مستوى هرمونات التيستوستيرون ، وهرموني الدرقية الثايرونين ثلاثي اليود T_3 و الثايروكسين رباعي اليود T_4 اضافة الى

ارتفاع معنوي في مستويات الكلوكوز والكولسترول واليوريا والانزيمات الناقلة للأحماض الامينية GPT و GOT ومستوى البلروبين في الدم .

ويمكن الاستنتاج ان المعاملة بمادة فلوريد الصوديوم ادت الى قلة شهية وخمول في نشاط الحيوانات مما ادى الى انخفاض الوزن إضافة الى نقص في استهلاك الماء.كذلك نتج عن تأثير المعاملة بفلوريد الصوديوم تغيرات نسجية مرضية ادت للأعضاء المدروسة فضلاً عن حدوث تغيراتٍ في بعض المعايير الدموية والكيموحيوية ومستوى الهرمونات لدم الارانب المعاملة بفلوريد الصوديوم وأنَ شدة التغيرات جميعاً ازدادت بزيادة التركيز ومدة التعرض .

١,١: المقدمة **Introduction**

ان التعداد العالمي للسكان في تزايد مستمر يومياً نتيجة للتنوع والتطور في الانشطة الطبيعية والاصطناعية وهذا يؤدي الى تلوث مختلف الانظمة البيئية والبرية والمائية بالمركبات المعدنية واللامعدنية والعضوية واللاعضوية ، لذلك فأن جزءً كبيراً من السكان في العالم الصناعي يتعرضون لمختلف انواع الملوثات يومياً والفلوريد هو واحد من هذه الملوثات (Chouhan and Flora, 2010) .

يعد الفلورين (F^-) من اكثر العناصر اللافلزية سالبة الشحنة ويكون ذا طبيعة تفاعلية ، ولذلك لا يوجد بشكل عنصر منفرد في الطبيعة ، بل يكون متحداً مع كل العناصر الاخرى عدا الاوكسجين والغازات النبيلة ، وفلوريد الصوديوم هو مسحوق ابيض او عديم اللون وعديم الرائحة وذو قابلية ذوبان في الماء ٤% في درجة حرارة $15c^o$ واس هيدروجيني ٧,٤ . يقع الفلورين في المرتبة الثالثة عشر مابين العناصر في وفرتها في القشرة الارضية وهناك كميات قليلة من الفلور تتواجد في الماء والهواء والنباتات والحيوانات . يتعرض الانسان الى كميات قليلة من من الفلور عن طريق تنفس الهواء وشرب الماء وتناول الطعام ، ويعد الفلورين العنصر الاكثر سمية في عائلة

الهالوجينات وهو الثاني بعد الزرنيخ في مقياس السمية (Budvari, 1989 ; Glasser ,1996) .

وقد انتج الفلور قبل الحرب العالمية الثانية بكميات صغيرة جداً لأغراض الاختبارات ،أما انتاج مقادير كبيرة من الفلور قد جاء من مشروع مانهاتن Manhatin لبناء القنبلة الذرية . وقد كانت كميات كبيرة من الفلور كانت ضروريةً لفصل وتركيز نظائر اليورانيوم . أما بعد الحرب العالمية الثانية ، استعملت كميات ضخمة من الفلور لإنتاج مركبات الفلور العضوية (المركبات حيث الفلور يرتبط بالكاربون) وهذه تشمل كلورينيد فلوروكاربون CFCs ، والتفيلون Tifelon (Polytetrafluroethli) ، وهو بلاستيك مستقر ومقاوم لمعظم المواد الكيمياوية وتشمل غاز الفلوريد ، والعديد من المركبات الدوائية والمبيدات الحشرية (Ellen and Connett, 2001) .

ومن ثَمَّ الفلورايد هو مكون طبيعي في المياه الجوفية ،والمياه الحاوية على مستويات عالية من الفلورايد بشكل طبيعي وتقع غالباً عند قاعدة الجبال الشاهقة والمناطق البحرية ذات الرواسب الجيولوجية ، كما ان منتجات الاسنان والاغذية والمبيدات الحشرية تشكل مصدراً كبيراً اضافياً يتعرض له الكثير من البشر (NRC,2006). كما ان الهواء الموجود حول مناطق الفضلات والمصانع التي تنتج فلوريد الهيدروجين Hydrogen Fluoride أو مركبات الفلوريد الأخرى ربما يحتوي مستويات عالية من تلك المادة الكيميائية (Glasser, 1996) ، وأن مداخن مصانع السكر تحتوي على كميات كبيرة من الملوثات التي تندفع الى الهواء الجوي ومنها الفلوريد بالإضافة إلى ثاني اوكسيد الكبريت والنتروجين والمؤكسدات العضوية (عثمان،٢٠٠٥).وكذلك ذكر زاهد (٢٠٠٢) في دراسة على جودة مياه الشرب فقد ظهر ان الفلوريد أكثر تركيزا من العناصر الاخرى في المياه المعبأة وبنسب أكثر من المسموح بها في ١٥ نوعا" من بين ٣٠ نوع من مياهٍ معبأة محلياً ومستوردة الى المملكة العربية السعودية. ووجدت نسب مرتفعة من الفلوريد في مياه الخزانات الجوفية غير المعالجة والتي أدت إلى رداءة نوعية المياه واختلاطها بالملوثات الآدمية وقد عزي ذلك إلى تواجد الفلوريد أصلاً في بعض الصخور الموجودة في الطبقة الحاملة للمياه (بارود،٢٠٠٢) .

لذا اصبح تأثير الفلورايد على خصوبة الذكور والاناث مجالاً للاهتمام المتزايد إذ أظهرتْ الدراسات المختلفة على الفلورايد اثار سلبية على خصوبة الذكور والاناث وقد تم ربط كمية الفلوريد بخفض معدلات المواليد وأيضاً انخفاض تركيز هرمون التستوستيرون لدى البشر

.كذلك اكتشفت مدينة في الهند ذات معدلات عقم عالي حيث كانت نسب الفلوريد عاليةٌ جداً (Elbetieha *et al.*, 2000).

وأنَ الإنسمام بالفلورايد fluorosis يتكون نتيجة التعرض لكميات كبيرة من الفلورين ومركباته لفترة طويلة من الزمن وقد يكون بواسطة تناول مياه حاوية على مستويات عالية من الفلورايد او الابتلاع العرضي لبعض المبيدات الحشرية ومبيدات القوارض او الاستنشاق المزمن للغبار والغازات الصناعية (Zhan *et al.*,2005).

إذ يمتص الفلوريد في الأمعاء الدقيقة ويسبب الالتهاب المعوي المعدي وهو تأثير تآكلي للغشاء المخاطي المبطن للقناة الهضمية ، وزيادته تقود الى الإنسمام بالفلور Fluorosis ويظهر مرض الإنسمام بالفلوريد بثلاثة أنواع هي تسمم الأسنان بالفلور Dental fluorosis وفيه تكون الاسنان هشة وملطخة ببقع بيضاء (Hussein and Ali, 2003) والتسمم الهيكلي بالفلور Skeletal fluorosis والتسمم اللاهيكلي بالفلور Non – Skeletal fluorosis (Robinson, *et al.*,1990) .

ومن ثَمَ فإنَ العقم لدى الذكور والاناث في تصاعد. تأثيرات الفلوريد على العقم لدى الذكور والأناث أصبحتْ مجالا للاهتمام المتزايد. لقد اصبحت البيئة غارقة بالفلوريد . أمَا الفلوريد فهو في الهواء (الملوث رقم ١) , الماء , التربة , الطعام , الفيتامينات , معجون الاسنان , الادوية , الملابس , لعب الاطفال , السجاد , الاثاث والسلع غير المطبوخة , التفلون ، والفلوريد هو أحد النفايات الصناعية من أجهزة تنظيف مصانع الاسمدة الفوسفاتية , ومصانع انتاج الالمنيوم , الخ. وقد تمت اضافة الفلوريد الى الماء المجهز في امريكا لمدة اكثر من ٦٠ سنة. وترتبط سمية الفلوريد بمشاكل منها (العقم , الاضطرابات الإفرازية عدم اتزان الهورمونات , إضطرابات وأمراض درقية ، مرض السكر ، اضطرابات وأمراض عصبية ، نخر العظام ، التهاب المفاصل ، أمراض القلب والسرطان) (Blaylock, 2004).

زيادةً على إنَ تلوث الماء والغذاء بالفلورايد لمدة طويلة ينتج عنه العقم عند الذكور من حيث شذوذ في المظهر الخارجي للنطف اضافة الى نقص الحيوانات في السائل المنوي oligospermia وفي حالات اخرى انعدام وجودها في السائل المنوي a zoospermia وانخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي ، وكذلك الفلورايد يسبب تكلس الشرايين خارج الرحم مما يؤدي الى حالات متكررة من الاجهاض كما إنَ تكلس الشرايين الجنينية يؤدي الى توقف نمو الجنين ومن ثَمَ موت الجنين ،إضافةً إلى ذلك يؤدي التعرض للفلورايد إلى إنخفاض نسبة الهيموكلوبين في الحمل وإنخفاض أوزان المواليد (Shusheela, 2007) .

وإلى جانب التأثير السمي للفلورايد في الجهاز المناعي والعصبي والخلوي فان التأثير العكسي للفلورايد على الجهاز التكاثري أصبح مصدر قلق كبير في كثير من البلدان حيث ان اهمية الصحة التكاثرية في تطور النسل دفعت التحقيقات الوبائية لإكتشاف صلة واضحة بين التعرض المفرط للفلورايد والعقم لدى الذكور ومعدلات المواليد المنخفضة (Sun *et al.*, 2009). وإن جودة الحيوانات المنوية هي واحدة من المؤشرات الهامة الدالة على القدرة الإنجابية عند الذكور ، وإنَ التغيرات السلبية المستحثة فيها بواسطة الفلورايد قد لوحظت في العديد من الدراسات المختبرية وعلى الكثير من الانواع كالجرذان والفئران والأرانب وخنازير غينيا والدجاج وحتى على البشر (Wan *et al.*, 2006). وعلى الرغم من ذلك اختلفت النتائج التجريبية حيث إنَ بعض الدراسات أشارت إلى عدم تأثير الفلورايد في جودة الحيوانات المنوية لدى الجرذان (Sprando *et al.*, 1997 ; Collins *et al.*, *2001*). في حين بينت دراسات اخرى تأثير الفلورايد في انخفاض جودة واعداد الحيوانات المنوية وحدوث العقم (Ghosh *et al.*, 2002 ;Wan *et al.*, 2006).

الهدف من الدراسة Aim of study

١- دراسة التغيرات في أوزان كل من اجسام الحيوانات ونسب الاعضاء المدروسة (الخصى Testis ، الكلى Kidneys و الكبد Liver)

٢- دراسة التغيرات النسجية المرضية الحاصلة للأعضاء قيد الدراسة.

٣- دراسة التغيرات الوظيفية لبعض الهرمونات والمعايير الدموية وبعض الدلائل الكيماحياتية المتعلقة بالأعضاء قيد الدراسة والتي شملت :

a- مستوى هرمونات التيتوستيرون Testosterone والثايرونين ثلاثي اليود (T_3) Triiodothyronin والثايروكسين رباعي اليود (T_4) Tetraiodothyroxin.

b- المعايير الدموية المتضمنة

حجم الخلايا المرصوص	PCV
نسبة الهيموغلوبين في الدم	Hb

العدد الكلي لخلايا الدم البيض WBC count

c- مستوى الانزيمات الناقلة للأحماض الأمينية في الدم التي تضمنت الانزيم الناقل للألنين (GPT) والانزيم الناقل للأسبارتيت (GOT)

d- مستوى السكر في الدم Random Blood sugar

e- مستوى الكولسترول في مصل الدم Serum Cholesterol

f- مستوى اليوريا في الدم Blood Urea

g- تركيز البليروبن الكلي في الدم Total Serum Bilirubin

٢-١ : استعراض المراجع **Literature Review**

١,٢,١: الفلورايد **Fluoride**

الفلورايد هو الشكل الأيوني لعنصر الفلورين، وهو واحد من الهالوجينات وأحد أكثر عناصر الجدول الدوري سالبة الشحنة ،ويتحد الفلوريد عكسياً مع الهيدروجين ؛ ليكون الحامض فلوريد الهيدروجين HF ، ويعزى التأثير الفسلجي للفلورايد (امتصاصه من المعدة وتوزيعه بين السوائل الخارج-الداخل خلوية وتصفيته عن طريق الكلية) الى الانتشار العالي لفلوريد الهيدروجين HF (Whitford,1996).ونتيجة للنشاط التفاعلي العالي للفلورين فإن الفلوريد يوجد في الأرض بصورة رئيسية متحدا مع مركبات مثل الكالسيوم ، المغنيسيوم والالمنيوم وفلزات اخرى ، كما توجد الفلوريدات العضوية وغير العضوية في كل انواع الترب والمياه، علاوة على ذلك ،فانه موجود في النباتات والحيوانات المستهلكة المتناولة من قبل الانسان كغذاء . (Stipanuk, 2000)

يعدُ الفلورايد من اهم العناصر التي تؤدي الى تقليل تسوس الاسنان Tooth decay ، إذ تحتوي معاجين الأسنان وبعض انواع غسولات الفم على الفلورايد الموضعي وقد يوجد على

هيئة هلام (gel) او شبه سائل يوضع على الأسنان من قبل طبيب الأسنان . واما الشكل الاخر فيؤخذ عن طريق الجهاز الهضمي إذ يصل عن طريق الدم الى السن واثناء مرحلة التكون ويترسب في طبقات السن جميعها التي تشكل في مدة تناول الفلوريد فيكسب السن الصلابة التي تحميه طوال العمر، وان تناول الفلورايد عن طريق الفم يؤثر ايضا في الاسنان موضعياً عن طريق اللعاب الذي يحيط الاسنان طوال الوقت ويساعد في ترسيب الفلورايد على الاسنان ويؤدي الى مقاومة الاسنان للتسوس .ويتخلل الفلورايد الطبقة الجرثومية التي تتكون على الاسنان فيساعد على اعادة المعادن والاملاح الى سطح الاسنان مقاوما بذلك تأثير الطبقة الجرثومية الحمضية التي تحاول اذابة سطح السن (هبة شطا، ٢٠٠٦).

في بعض المناطق استعمل الفلورايد الصناعي لفلورة مياه الشرب (حوالي ١ ملغم/لتر) وتضمنت مركبات فلوريد السليكون وفلوريد الصوديوم ، ففي أس هيدروجيني متعادل تتجزأ هذه المركبات الى حمض السيليك وايون الفلوريد F^- وفلوريد الهيدروجين (Urbansky, 2002). وترتبط المنفعة الاولية لمكملات الفلورايد بإمكانيتها على اختزال او الحد من مخاطر تسوس الاسنان ،وعُدَ الفلورايد في الماضي واحد من العناصر الاساسية للتغذية البشرية والتنمية المثلى للنمو (Nielsen, 2009).كما ان مركبات الفلورايد تستعمل بكثرة حيث تدخل في صناعات المواد الكيمائية الزراعية والادوية ومواد التبريد والمبيدات الحشرية والمواد العازلة ، وما يقدر بنسبة ٢٠% في الادوية و ٣٠-٤٠% في المواد الكيمائية الزراعية (Weinstein and Davidson,2004 ; Hagmann,2008) .

وقد درست سمية فلوريد الصوديوم من قبل (Blak *et al*., 1985) بوصفه علاجاً للأورام الخبيثة Malignant neoplasia ولوحظت تأثيرات الفلوريد المعطى الى اكثر من ٧٠ مريض يعانون من امراض خبيثة ولمدة خمسة اشهر الى ستة اشهر ، وان بعض الحالات كانوا اطفالا يعانون من سرطان الدم وبعمر (٣-٦,٥) سنة بينما كان الاخرون بالغين وبضمنهم اشخاص كبار السن . وكانت الجرع التي اعطيت للاطفال هي (٢٠-٥٠ ملغم) من فلوريد الصوديوم لأربع مرات يوميا في حين كانت جرع البالغين هي (٨٠ مغم) فلوريد الصوديوم ولأربع مرات يومياً ، واعطيت هذه المواد عن طريق الفم مع مضاد للحموضة يحتوي (4%) أوكسيد الألمنيوم على شكل اقراص مغلفة لمنع تهيج المعدة. وشملت المعايير المدروسة كلاً من النمو والتطور في الاطفال والمينا الملوثة وهيجان الاسنان الدائمية وتكون الدم ووظيفة الكبد ونسبة الالبومين / كلوبيولين وتركيز سكر الدم والكولسترول .

٢,٢,١ : مصادر الفلورايد Sources of fluoride

توجد مركبات الفلورايد العضوية وغير العضوية في التربة والماء اضافةً الى وجودها في النباتات والحيوانات التي يستهلكها الانسان في غذاءه ، وباستثناء الإنبعاثات الصناعية فان اكبر مصدر بيئي للفلورايد هو موارد المياه المفلورة ، حيث يضاف الفلورايد تعمداً بهدف تقليل او الحد من تسوس الاسنان . وفي بعض اجزاء العالم تحتوي الرواسب الصخرية على مستويات عالية من الفلورايد ومن ثمَ تسبب ارتفاعاً كبيراً في محتوى الماء والغذاء من الفلورايد . كما يوجد ايضاً في المبيدات الحشرية ومبيدات القوارض وملمع الارضيات ويدخل ايضاً في صناعة البترول والألمنيوم ويدخل ايضاً في المكملات الغذائية ومعجون الاسنان (يصل الى ١ ملغم/غم من معجون الاسنان) (WHO, 2002).

والفلوريدات Fluorides مركبات مزدوجة من الفلورين Fluorine وعنصر اخر .يكون الفلورين في الطبيعة مرتبطاً مع الكالسيوم والمغنيسيوم مكونا فلوريد الكالسيوم وفلوريد المغنيسيوم الذي يكون اقل سمية من فلوريد الصوديوم وفلوروسيليكات الصوديوم Sodium fluorosilicate Na_2Sif_6 بـ(٢٠-٢٥) مرة .كما ان فلوريد الصوديوم أسرع ذوباناً في الماء من فلوريد الكالسيوم (Glasser ,1996) .

ويؤخذ الفلورايد من التربة ويتجمع في النباتات أو يترسب في اجزاء النبات العليا مع الغبار ، وان كمية الفلور التي تأخذها النباتات تعتمد على نوع النبات وطبيعة التربة وكمية الفلور وشكل الفلور في التربة ، فنباتات الشاي مثلاً يتجمع الفلور فيها في الأوراق وتعد عائلة الشاي هي الأكثر تراكماً لعنصر الفلورايد (Lung *et al*., 2003; Levy and guha,1999) وإن الفلورايد الطبيعي ناتج من الماء والتربة الملوثة من معاملة الارض بالمواد البتروكيمياوية والأسمدة غير المسيطر عليها ، واستعمال المبيدات وتلوث المياه الجوفية من فضلات المناطق الصناعية (Glasser, 1996).

كما إن التركيز الطبيعي للفلورايد في المياه الجوفية يعتمد على كثير من العوامل منها الخصائص الجيولوجية 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 اجزاء كبيرة من افريقيا والصين والشرق الأوسط وجنوب آسيا (الهند وسيريلانكا) ، واكثر المناطق شهرة بأنها تنماز بالتركيز العالي للفلور تمتد على طول الشق الشرقي لأفريقيا من ارتريا الى ملاوي .وهناك شريط اخر يمتد من تركيا مروراً بالعراق وإيران وأفغانستان والهند وشمال تايلاند والصين كما توجد مناطق مماثلة تحتوي على الفلورايد في الامريكتين واليابان .ومن اهم المصادر الطبيعية

للتلوث بالفلور ، صخور الفوسفات التي تستخدم في تصنيع الأسمدة الفوسفاتية (Glasser, 1996) .

وإن محتويات الارض الزراعية من عنصر الفلور تعتمد على الأصل الجيولوجي ووسائل التسميد حيث ان التربة تعد عالية المحتوى بالفلور إذا كان مستواه يتراوح بين ٢٠٠٠ و ٤١٠٠ جزءاً بالمليون ، وتعد واطئة المحتوى إذا كان مستواه يتراوح ٣٠٠ و٦٠٠ جزء بالمليون ، مما جعلهُ ينعكس على تراكيز الفلور في المزروعات إذ وجد ان المزروعات التي تنمو في النوع الاول من التربة احتوت (٢٧-٧٣٥) جزءاً بالمليون خلال فصل الصيف وعلى (٥٠-١٨١٢) جزءاً بالمليون خلال فصل الشتاء ،أما مزروعات النوع الثاني من التربة فقد احتوت على (١١-١٢٢) جزءاً بالمليون خلال فصل الصيف و (١٢-٢٢٠) جزءاً بالمليون خلال فصل الشتاء .كما سجلت تراكيز عالية من الفلور في النباتات الجافة وصلت الى (١٩٠٠) جزءاً بالمليون (Warren, And Levy, 2003) . تستقر الفلوريدات وتخزن في النباتات الصالحة للأكل ، عند استعمال سماد السوبر فوسفات فإن مستويات الفلورايد في السوبر فوسفات تصل (٣%) ، وتزداد هذه المستويات في الكرفس Celery بسبب المستويات العالية للسوبر فوسفات المستعمله خلال النمو ، كما إن الشاي يظهر مستويات عالية من الفلورايد ويعد واحداً من المصادر الرئيسة للفلورايد الممتص . وإن متوسط تركيز الفلور في اوراق الشاي المزروع في تايوان كان ٧,٠٤ و ٧,٧٦ و ٥,٣٧ وعلى التوالي (Lung .*et al* 2003). كما إن المستوى المقبول في ماء الشرب هو واحد جزءاً بالمليون ، وتعتمد المستويات المقبولة على المناخ وحجم المياه الداخلة واحتمالية أخذ عنصر الفلور من مصادر اخرى . وتنصح منظمة الصحة العالمية بإن يضاف الفلورايد الى مخازن المياه العامة عندما تكون مستويات الفلورايد الطبيعي اقل من (٠,٧) ملغم/لتر ، وإن اغلب الدراسات التي لها علاقة بالمؤسسات الحكومية والصناعية حددت معدل الكمية التي يأخذها الناس من الفلورايد عن طريق المتفلور هي واحد غم/لتر. وإن ٩٦% من دول العالم لا تمتلك ماء متفلور وإن ٤% تجهز بماء متفلور وتشمل أمريكا ٦٢% ، وبريطانيا ١٠% واستراليا ونيوزلندا واوروبا ٢% ودول اخرى ، وهناك العديد من الدول التي أوقفت التجهيز بالماء المتفلور وذلك ؛ لأن سمية هذه المادة أصبحت معروفة (World Health Organization WHO, 2002 ; Heller, 1997).

٣,٢,١ : تداخل وامتصاص الفلورايد Interaction & absorption of

يبلغ حوالي ٥٠% من الفلورايد المتناول فموياً يمتص عن طريق القناة الهضمية بعد حوالي ٣٠ دقيقة ، وفي غياب الكالسيوم وبعض الكاتيونات الاخرى cations التي معها يشكل

الفلورايد مركبات ذات امتصاص ضعيف وغير قابلة للذوبان .والفلورايد سالب الشحنة الكهربائية جداً والذي يعني ان له ميل شديد لاكتساب شحنة سالبة ليشكل ايونات الفلورايد في المحلول ،كما ان المحاليل المائية للفلورايد في ظروف حامضية كما في المعدة يتحول الفلورايد الى حامض الهيدروفلوريك HF وتصل نسبة امتصاصه الى ٤٠ % في المعدة من الفلورايد المتناول كحامض الهايدروفلوريك (Barbier *et al.*,2010) . ينتقل الفلورايد خلال الاغشية الحيوية في المقام الاول من خلال الانتشار اللاأيوني لحامض الهيدروفلوريك HF حيث ان الجزيئة الصغيرة ل HF تنتقل خلال الاغشية الخلوية اسرع من جزيئة ايون الفلورايد المنفصلة مما ينتج امتصاص خلوي اكثر حدة ، كما ان نفاذية الاغشية ل HF اكثر ب ٥-٧ احجام من الفلورايد (Gutknecht and Walter, 1981). وأشار Ganapathy وجماعته (١٩٩٨) الى انه حوالي ٤٥ % من الفلورايد المهضوم يمتص من قبل الامعاء وبدرجة حساسية اقل لدرجة الحموضة ويمكن ان تحدث بواسطة ناقل وسطي .

أمَا بالنسبة لكمية الفلورايد المتناولة فإن التراكيز العالية من الكاتيونات Cations تكون مع الفلورايد مركبات معقدة غير قابلة للذوبان (الكالسيوم ، المغنيسيوم ، الالمنيوم) ومن ثمَ تقلل بشكل ملحوظ من الفلورايد الممتص من القناة الهضمية مما تسبب نقص الكالسيوم في الدم hypocalcemia حيث يتحد الفلورايد مع الكالسيوم ليكون مركباً يمكنه النفاذ خلال الغشاء الخلوي بسهولة (Sireli and Bulbul, 2004). وحينما يمتص الفلورايد الى الدم يتوزع بسهولة خلال الجسم وفي المناطق الغنية بالكالسيوم كالعظام والاسنان (العاج والمينا) ، وفي الاطفال الرضع يحتجز حوالي ٨٠-٩٠% من الفلورايد الممتص وفي البالغين تنزل هذه النسبة الى حوالي ٦٠% (ATSDR, 2003).

وقد وجد ان التسمم بحامض الهيدروفلوريك او املاح الفلورايد يسبب انخفاض الكالسيوم في الدم Hypocalcemia وانخفاض المغنيسيوم Hypomagnesemia وارتفاع البوتاسيوم Heperkalemia وبعدها يحدث خلل في الإيقاع القلبي (Su *et al* ., 2003).

وإنَ اغلب حالات التسمم بالفلور تأتي من الابتلاع العرضي لمبيدات الحشرات او مبيدات القوارض . وإنَ للفلور العديد من الاليات لإحداث التسمم ، إذ يعمل الفلورايد المبتلع أولاً موقعياً على الطبقة المخاطية للأمعاء . وفي المعدة يتكون حامض الهيدروفلوريك الذي يؤدي الى تهيج معدي – معوي ، وإن الجهاز الهضمي هو اول الاعضاء واكثرها تأثراً إذ يمتص الفلورايد حالاً ويتحد بأيونات الكالسيوم وربما يؤدي الى انخفاض الكالسيوم Hypocalcemia في مصل الدم والاسنان والعظام (World Health organization, 1984) كما ان للفلوريدات القابلية على تحوير ايض الخلايا عن طريق تثبيط إنزيمات معينة ، إذ تعطل الفسفرة التأكسدية Oxidative

phosphorelation وتحلل السكريات Glycolysiss وتعيق عمل النواقل العصبية Neurotransmission (WHO, 1984) . كما يثبط الفلور عمل انزيمات الصوديوم والبوتاسيوم Na^+ / K^+ - ATpase مما يؤدي الى ارتفاع البوتاسيوم Hyperkalemia في الدم بإطلاق البوتاسيوم خارج الخلية . وللفلور اثر في تنشيط انزيم الستيل – 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 الاعضاء وربما يؤدي ذلك الى الوفاة بسبب عجز في التنفس او عجز في القلب . وقد تحدث الوفاة نتيجة ابتلاع كميات قليلة من الفلورايد قد تتجاوز ٢ غرام في البالغين و ١٦ ملغم/كغم للاطفال وان اعراض التسمم ربما تظهر بالجرعة (٣ -٥) ملغم/كغم كما ان الجرعه السمية المقدرة للفلورايد المبتلع هي (٥-١٠) ملغم /كغم والجرعة المميتة المقدرة هي (٥-١٠) غم أي (٣٢-٦٤) ملغم/كغم للبالغين و(٥٠٠) ملغم /كغم لدى الاطفال الصغار(Shalman and Well.,1997).

كما وجد ان للفلوريدات تأثيرات عكسية في كلية الجرذ ظهرت في تركيز (٥) جزءاً بالمليون فلورايد في ماء الشرب وهذا يعد اقل تركيز على الرغم من ان الجرذ يعد اكثر مقاومة للتسمم بالفلورايد (Shi, 2005)، ومن المدهش ان تأثيرات الفلورايد في الكلية يكون اسوأ مع اعطاء الكافائين Caffeine في ماء الشرب لمدة (٥٠) يوما وبالجرع (٤,٩) ملغم من فلوريد الصوديوم / كغم من وزن الجسم مع (٣) ملغم كافائين /كغم من وزن الجسم ، وحصول تغيرات في وظائف الكلية وقد ثبتت في مستوى الكرياتينين واليوريا والبروتين والكالسيوم وحصول تغيرات انزيمية كذلك (Birkner,2006).

وهناك تأثير لأيونات الفلورايد في فاعلية انزيمان البنكرياس إذ اشار (Chlubek *et al* ., 2003) الى تأثير الفلورايد في فاعلية الإنزيم المضاد للأكسدة Anti oxidative enzyme في بنكرياس الجرذ خلال تعرضها الى فلوريد الصوديوم في ماء الشرب مدة (٤) أشهر وقد إستنتج من خلال هذه الدراسة ان الفلورايد يؤدي الى ارتفاع مستوى السكر في الدم hyperglycemia اضافة الى تثبيط انزيم Superoxide dismutase في البنكرياس . كما وجد بان للفلورايد تأثير مثبطاً في افراز هرمون الأنسولين عندما اعطي على شكل فلوريد الصوديوم فموياً 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 الفلورايد في البلازما (٥-١٥) مايكرومول .وكذلك وجد ان هذه الظواهر تعود الى مستوياتها الطبيعية بعد مدة

(٤-٥) ساعات بعد ازالة الفلورايد من البلازما والانسجة الرخوة (Rigalli *et al* .,1995 and Menoyo *et al* .,2005) .

١-٢-٤ : التأثير الوراثي للفلورايد : Fluoride's genetic effects

إنَ فهم وإدراك آثار الملوثات البيئية على الجينات الوراثية هو امر بالغ الأهمية للحفاظ على امكانية التطور الطبيعي للسكان ،كما أنَ التنوع الوراثي يوفر التكيفات المحتملة للتغيرات البيئية (Bourret *et al.*, 2008). وإن البشر غير متطابقين وراثياً حيث تتعدد وتختلف استجابتهم للعقاقير والسموم البيئية ، واشارت الدراسات الحديثة الى ان الفلورايد يؤثر في العمليات الوراثية من خلال احداث تغير في مسار اشارة الجين MAPK (MAPK gene وهي سلسلة من البروتينات في الخلية ترسل اشارة من المستقبل على سطح الخلية الى DNA الموجود في نواة نفس الخلية) ويمكن ان يؤدي الى تغيرات في التعبير الجيني كالإجهاد والموت الخلوي (Everett, 2011).كما وجد ان فلوريد الصوديوم يسبب انحرافات كروموسومية في المراحل المختلفة من دورة حياة الخلية حيث يسبب تحولات شكلية وانحرافات كروموسومية وتبدلات الكروماتيد الشقيق Sister chromatid ووضعاً غير مبرمج للحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين DNA في خلايا جنين الهامستر السوري(Marilyn 1989). كما يؤثر فلوريد الصوديوم في عدد من الفعاليات الأنزيمية ، حيث ان نتائج الدراسات التي اجريت في المختبر تشير الى ان فلوريد الصوديوم يثبط بناء الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين DNA والبروتين ، ويثبط تكاثر الخلايا ، كما ان له تأثير سمي على الخلايا في الجرع العالية (kaminsky *et al* .,1990 ; Elsair and Khelfat, 1988).

وإنَ التأثيرات الناتجة من تعريض الحيوانات المختبرية والإنسان الى فلوريد الصوديوم قد يعزى الى واحد او اكثر من هذه التأثيرات الأيضية والكيمياحياتية . كما اشارت الدراسات العديدة الى ان زيادة الفلوريد تسبب اطلاق عملية الموت الخلوي المبرمج Apoptosis وتغير في دورة الخلية (Ha *et al*., 2004). كما لاحظ (Miao *et al* ., 2003 ; DQ and Ywa, 1995) بان التعبير الجيني Expression of gene يتغير في الخلايا البانية للعظم Osteoblast بعد معاملتها بالفلورايد مدة اسبوعين خارج الجسم الحي in vitro.

١-٢-٥ :التأثيرات الوزنية للفلورايد Weight effects of fluoride

ان معظم الدراسات والبحوث تناولت صفة الوزن والزيادة الوزنية للجسم بوصفها إحدى أهم الصفات التي تعبر عن الأداء الوظيفي والحالة الفسلجية للحيوان . فهناك العديد من المؤثرات

التـي تسـبب حـالات معينـة داخـل الجسم تقـود الـى تغيـرات وزنيـة فيـه او تغيـرات تشـمل أوزان أعضاء معينة ذات علاقة بالمؤثر او العامل المسبب . كما قد يعزى سبب انخفاض النسبة الوزنيـة للحيوانات الى ان الفلورايد يسبب فقدان الشهية مما يدفع لاستهلاك البروتين الموجود في الانسجة (Paul *et al.,1998*) . كمـا ان البـروتين والكالسيوم يقومـان بعمـل مهم مـن خـلال تخفيـف اثـر فلوريد الصوديوم في الجسم وأي نقص فيهما يؤدي الى زيادة تأثير فلوريـد الصـوديوم علـى وزن الجسم (Zhou *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*,2009).. وفي دراسة استخدم فيها NaF بتركيز ٥غم/لتر فـي مـاء الشـرب لمعاملـة الفئـران الحوامل لـوحظ ظهـور قلـة فـي أوزان الأجسـام بنسـبة ٣٥%(Trabelsi *et al.*,2001), كما ذكر Vani وReddy (٢٠٠٠) ان قلـة أوزان الحيوانـات المتأثرة بالفلوريد تكون ثابتة بوجودها المبكر في الجرذان والفئـران فـي نتيجـة لقلـة الثايروكسـين الحــر وقلــة بزيــادة الثايروكســين المحفــز بــالهرمون المحفــز للدرقيــة (TSH) Thyroid stimulating hormon. وقد ذكر Chen وجماعتـه (٢٠٠١) ان نسبة وزن الـدماغ الـى وزن الجسم للجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم حدث لها نقصان معنوي بعد مدة المعاملـة . و أشـارت يونس (٢٠٠٩) إلى حدوث انخفاض في النسب الوزنية للاثني عشـري والكبـد وزيـادة فـي الـوزن النسبي للكلـى للحيوانـات المعاملـة بفلوريـد الصـوديوم عن طريـق الحقـن تحت الجلد . وعزيتْ زيادة النسبة المئوية لوزن الكلى إلى حدوث الأضرار الانتكاسية والانحلالية فيها .

١-٢-٦ : تأثيرات الفلوريد علـى الأجهزة والأعضـاء الحيويـة Tissues effects of fluoride

١-٢-٦-١ : الجهــاز التكــاثري والخصــوبة Reproductive System & Fertility

إن انسمام الجهاز التكاثري هو من المواضيع ذات الإهتمام المتزايد عند دراسـة مخـاطر الملوثـات البيئيـة ، وإن السموم التي تسـتهدف الجهـاز التكـاثري الـذكري يمكـن ان تـؤثر سـلباً علـى اعداد الحيوانـات المنوية أو أشكالها، كذلك يمكـن أنْ تغيـر مـن السلوك الجنسـي وتـؤدي الـى العقـم ايضـاً (Wan *et al.*,2006). فقد أشارت الدراسات الحديثة أنَ للفلورايد تأثير سلبي على الجهـاز

التكاثري الذكري، وافترضت الفحوصات السريرية والتجارب على الحيوانات أنَ الفلورايد يسبب اضراراً في الوظائف التكاثرية ((Ortiz-Perez *et al.*,2003 ; Oncu *et al.*, 2007) .

فقد وجد أنَ تجريع ذكور الجرذان بفلوريد الصوديوم فموياً لمدة اربع اسابيع ادى الى تغيرات سلبية على الجهاز التكاثري لها حيث أدى إلى إنخفاض معنوي في مستوى هرمون التيستوستيرون وانخفاض معنوي في اعداد النطف ونشاطها مصحوبةً بتغيرات مرضية في النسيج الخصوي إضافةً الى إحداث ضعف في التعبير السايتوبلازمي لمضادات الموت المبرمج للخلايا الخصوية Bcl-2 (فهو جين يشفر البروتينات الموجودة في الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا الذي يمنع الموت المبرمج apoptosis)، إذ افترضت هذه الدراسة ان فلوريد الصوديوم يستحث الموت المبرمج للخلايا الخصوية من خلال كبح تعبير الجين Bcl-2 (Elmesallamy *et al.,2010*). وأشارت بعض الدراسات السابقة الى أنَ التعرض المفرط للفلورايد يؤدي الى تداخل مع الوظائف التكاثرية في الحيوانات المعاملة من خلال زيادة انتاج انواع الأوكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS) التي تؤدي الى انخفاض نشاط بعض الانزيمات المضادة للأكسدة ، كما يمكن ان يؤدي الى ضرر خطير في قدرة الحيوانات المنوية على الاندماج بالبويضة ، وايضاً يلعب دوراً مهما في الموت المبرمج لخلايا النسيج الخصوي (Ghosh *et al.*,2002 ; Huang *et al.*, 2007).

أمَا فيما يتعلق بمستوى هرمون التيستوستيرون واعداد ونشاط الحيوانات المنوية فقد ذكر Cui وجماعته (٢٠٠٣) ان معاملة ذكور الجرذان بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب لمد ١٠ اسابيع ادى الى انخفاض معنوي في نشاط واعداد الحيوانات المنوية . كما ذكر Chinoy وجماعته ٢٠٠٥ إن الفلورايد يسبب تضاؤل في نوعية الحيوانات المنوية وانخفاض مستويات الهرمونات التكاثرية في الحيوانات المعاملة .وفيما يتعلق بالآليات التي تؤدي لإنسمام الجهاز التكاثري ، حيث ذكر Haung وجماعته (٢٠٠٧) و Wang وجماعته (٢٠٠٩) ان الجهد التأكسدي هو عامل مهم في السمية التي يولدها التعرض للفلورايد من خلال سيادة جذور السوبراوكسيد Superoxide radicals في الجرع العالية من فلوريد الصوديوم، بينما عند انخفاض تركيز فلوريد الصوديوم تكون جذور الهايدروكسيل Hydroxyl radicals هي السائدة .وان الميكانيكيات التي تؤدي الى انسمام الجهاز التكاثري بالفلورايد هي اختلال وظيفي في ايض الخلايا الخصوية اضافة الى اخلال في دورة حياة الخلية الخصوية وينتج عنه الموت المبرمج Apoptosis .

وأجريت الدراسات على الجرذ والفأر وخنزير غينيا إذ سجلت تأثيرات سلبية في الخصوبة شملت قلة عدد النطف وتغيرات نسجية للنبيبات ناقلة المني وخلايا ليدك وانخفاض معايير الخصوبة بشكل عام . ((Ortiz – Perez *et al*.,2003 ,mihill,1992) .

كما اظهرت دراسات اخرى على الجرذ حدوث تغيرات في السلوك الطبيعي وقلة النشاط الطبيعي في الجرذان المعرضة الى الفلورايد مدة (٦) أسابيع أو (٦٠) يوماً . هذه الدراسات اثبتت ان تعرض الامهات الى (١١,٤) ملغرام فلورايد /كغم/باليوم سبب انخفاضا في عدد الأجنة مع تغيرات هيكلية ولم تشخص تأثيرات تطورية اخرى للفلورايد في المواليد (Ferni, 1994) . ووجد (Zhu *et al* ., 2000) ان اعطاء ذكور الجرذ (١٥٠) 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 *et al* .,1992) تأثر وظائف بعض الغدد الجنسية اللاحقة والنطف بالجرعة (١٠) ملغم/كغم من وزن الجسم والمعطاة عن طريق الفم لذكور الجرذ (Rettus norvegicus) يومياً لمدة (30،٥٠) يوماً وان المعاملة بالجرعة المذكورة سببت تغيرات تركيبية وايضية في النطف أدت الى انخفاض في حركة النطف وانخفاض في مؤشر نشاط متقدرات النطف Sperm mitochondrial activity (SAMI) 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 مستلمات الهرمون ووظائفها .كذلك وجد انخفاض معنوي في مستويات البروتين في نطف ذيل البربخ epididymus والاسهر vas deferens والحويصلة المنوية الموثة بعد اعطاء فلوريد الصوديوم ويعود سبب ذلك الى تغير ايض البروتين نتيجة تداخل ايونات الفلوريد وتراكم الكلايكوجين في الوعاء الناقل وقلة الفركتوز في الحويصلات المنوية والوعاء الناقل فضلاً عن اختزال ايض السكريات في هذه الأعضاء .

اقترح (Zhao, 1994) بان للفلوريد بعض التأثيرات الضارة في الجهاز التكاثري وان اعطاء فلوريد الصوديوم الى ذكور الجرذان عن طريق ماء الشرب وبالجرع (٢٠٠,١٠٠) ملغم/لتر مدة ٦،٤،٢ اسابيع يحدث تأثير في مستويات هرمون الشحمون الخصوي في المصل وكولسترول الخصى وكولسترول الكبد وأظهرت النتائج انخفاض 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 .

وجد (Elbetieha, *et al* .,2000) ان تعرض ذكور الفأر من سلالة Swiss balbc الى فلوريد الصوديوم وعن طريق ماء الشرب بالتراكيز (300,200,100) جزءاً بالمليون لمدة (٤)

و (١٠) اسابيع يؤثر في الخصوبة بالتراكيز الثلاث للمدة الأطول فقط اذا إذ حصل انخفاضاً معنوياً في الخصوبة ولم يحدث تأثير عند المدة (٤) أسابيع كما ان عدد مواقع الغرسات implantation والأجنة الحية انخفض في الإناث التي تزاوجت مع ذكور معاملة بفلوريد الصوديوم وبتركيز (٢٠٠) جزء بالمليون مدة (١٠) أسابيع كذلك حصلت زيادة معنوية في اوزان كل من الحويصلات المنوية والغدد القلفية في الفئران التي عرضت الى (٢٠٠) أو (٣٠٠) جزء بالمليون من فلوريد الصوديوم مدة (٤) أسابيع ولكن لم تحصل زيادة معنوية حين كانت مدة التعرض (١٠) أسابيع . ويوجد القليل من المصادر التي تتحدث عن تأثير الفلورايد في الهرمونات الجنسية للإنسان. وقد درس (Kumar and Susheela,1995) تأثيرات التسمم المزمن للفلورايد في البرابخ و نضوج النطف في الارانب اذا اعطيت الارانب ١٠ ملغم فلوريد الصوديوم / كغم من وزن الجسم يوميا لمدة (٢٠،٢٣) شهرا و أدت المعاملة الى ارتفاع مستوى الفلورايد في المصل معنويا في مدتي التعرض كلتيهما و فقدان الاهداب الثابتة و انخفاض معنوي في ارتفاع النسيج الظاهري العمودي الطبقي الكاذب للبربخ ولوحظت زيادة في قطر كل من راس البربخ و ذيله خلال مدة (٢٣) شهراً فقط, ان الانخفاض في ارتفاع الخلايا الظاهرية وقطر النبيبات الخصوية كان معنويا فقط مدة التعرض (٢٣) شهرا. اما النطف فكانت طبيعية في تجويف نبيبات الخصى وكذلك في راس البربخ و ذيله في المجموعة المعاملة مدة (٢٠) شهرا فيما تجزأت النطف الموجودة في البربخ للحيوانات المعاملة مدة (٢٣) شهرا كما ان اوزان رأس البربخ وذيله في الارانب المعاملة مدة (٢٣) شهرا , اظهرت انخفاضا معنويا فضلا عن اختزال عدد الحبيبات الافرازية في هذه الاعضاء .

إذ لاحظ (Shashi,1990) التغيرات النسجية المرضية في خصى الأرانب وعلاقتها بالعقم بعد اعطائها جرعا مختلفة من فلوريد الصوديوم بالخصى تحت الجلد subcutaneous وبجرع (٥،٥٠،٢٠،١٠) ملغم/كغم/باليوم مدة (١٠٠) يوم . وقد حصل انخفاض في نضج الخلايا النطفية وتمايزها وزيادة في كمية النسيج البيني في خصى الارانب المعاملة . . اظهرت الحيوانات المعاملة و وخاصةً التي حقنت(٥٠) ملغم/كغم/يوم تراكم غير طبيعي للدهون في الخصى وان الزيادة في تركيز أصناف الدهون كلها ما عدا الاحماض الدهنية الحرة في الخصى كانت مرتبطة مباشرة مع الزيادة في جرع الفلورايد اما ما يخص تأثير الفلورايد في الهرمونات التكاثرية في ذكور الانسان فقد وجد (Ortiz- Perez, 2003) أن التعرض للجرعة العالية من الفلورايد (٣-٢٧) ملغم/يوم أحدثت تاثيرات تكاثرية دون السريرية subclinical . اذ حدث التأثير السمي لكل من خلايا سرتولي والخلايا المغذية للمناسل gonadotrophs . وكانت النتائج المستحصلة من هذه الدراسة عند مقارنتها بمجموعة الافراد المعرضين الى جرع منخفضة (٢-

١٣)ملغم/يوم هي زيادة بالهرمون المنبه للجريبات (FSH) Folliculer Stimulating Hormone ونقصا في المثبط inhibin B وهرمون الشحمون الخصوي الحر والهرمون الالباني prolactin ولم تلاحظ في هذه الدراسة تشوهات في النطف .

في عام ٢٠٠٢ قام باحثون من بولندا بإعداد تقارير اشارت الى ان تعريض المني الى 0.38 جزءاً من المليون (20 umol/L) من الفلوريد ولمدة ٥ ساعات كافي لكي "يسبب نقصان في حركة النطفة وعدد الاكياس الغشائية السليمة" (Zakrzewska, 2002).

١-٢-٦-٢ : الكلية Kidney

تعد الكلى من بين اعضاء الجسم الاكثر حساسية في ردودها النسيجية المرضية والوظيفية عند التعرض لكيات كبيرة من الفلورايد بسبب كونها الاعضاء الاساسية المعنية بالاحتفاظ والافراغ للفلورايد ومن ثمَ تشترك بالانسمام المزمن بالفلورايد (Shashi *et al.*, 2002) .ووجد ان معاملة الجرذان البالغة بفلوريد الصوديوم لمدة ٦ اسابيع ادى الى حدوث تغيرات تنكسية في القشرة الكلوية تضمنت حدوث تفصص وانكماش ملحوظ في محفظة بومان (Mokhtar, 2014) . وفي دراسة أجراها Shi (2005) وجد ان للفلوريد تأثيرات عكسية في كلية الجرذان ظهرت بتركيز ٥ جزء بالمليون فلوريد في ماء الشرب. ويكون إزالة الفلوريد عن طريق الكلية بطيء عادةً (١٠-٢٠)% يومياً من تركيزه ، حيث يطرح مع البول . بينما نسبة قليلة جداً تطرح مع العرق .أما في العرق المفرط فتطرح حوالي نسبة ٥٠% من الفلوريد فيه . كما يؤدي الفلوريد إلى التأثير على تصفية الكلية وتنكس لظهارة النبيبات وتنخر أنسجة الكلية وظهور تجاويف صغيرة في النبيبات وارتشاح مع حدوث عجز كلوي (Shashi *et al.*,2002 ; Dote *et al.*,2000). واشارت العديد من الدراسات الى ان الفلورايد يستحث الموت المبرمج apoptosis للخلايا الكلوية عن طريق زيادة الجهد التأكسدي Oxidative stress وبيروكسدة الدهون lipid peroxidation والذي ينتج عنه زيادة في مستوى الكلوتاثيون glutathione الناتجة عن الانتاج المفرط لانواع الاوكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS) في المايتوكوندريا مما يسبب تحطم المحتويات الخلوية (Karube *et al.*,2009 ; Barbier *et al.*,2010) . وقد اشارت دراسات عديدة الى ان التراكيز المرتفعة من الفلوريد يمكن ان تسبب الضرر الكبير في الكلية (Inkiele & Kreshnink , 2003) . وعلى اية حال , فان الكلية هي الطريق الرئيسي لازالة الفلوريد من الجسم ولذلك تكون حساسة للتحطم الكلوي (Shashi *et al.*, 2002) . وهي من الاعضاء الاولية في افراز و ازالة الفلوريد ولذلك و بصورة عامة يحدث لها حالة التسمم المزمن بالفلوريد . ونتيجة لذلك, فان مستوى الفلوريد يزداد

في البلازما, وبذلك يتجمع الفلوريد في الجسم (Turner *et al.*,1996). وعند التعرض المزمن والحاد للفلورايد في البشر يمكن ان تتأثر الكلى سلبياً اعتماداً على قوة الجرعة ، حيث اشار Singh وجماعته (٢٠٠١) الى ان البشر الذين يعيشون في مناطق ذات انسمام مزمن بالفلورايد عند تناولهم ١٢ ملغم/يوم يمكن ان يزيد من مخاطر نشوء تأثيرات سلبية على الكلى .

ولكن لا توجد دراسة موضعية حول هضم الفلوريد ظهرت مرتبطة مع التأُثير الكلوي (Lantz et al.,1987). ولكن شوهد أحتقان دموي في كلية الاغنام المعطاة جرعة مفردة intragastric من الفلوريد بنسبة ٩,٥ ملغم من الفلوريد لكل كغم من وزن الجسم (Kessabi) et al., 1985 . كما نشر kono وجماعته (١٩٩٥) ابحاثاً عن فشل الوظائف الكلوية عند العمال المعرضين للفلورايد .

3.6.2.1 : الكبد the liver

يعدُ الكبد واحد من الاعضاء المستهدفة بواسطة الفلورايد حيث يمكن للفلورايد عبور الاغشية الخلوية بالانتشار البسيط ودخول الانسجة الرخوة ، حيث اشارت العديد من الدراسات الى ان التعرض المفرط للفلورايد يؤدي الى اضطراب في العمليات الايضية وحدوث خلل في قابلية الكبد على إزالة السموم (Grucka *et al.,2007*) . كما إن الفلورايد يسبب التموت الخلوي necrosis وتغيرات سلبية في الطبقات الدهنية للاغشية الخلوية والموت المبرمج apoptosis للخلايا الكبدية (He and Chen, 2006) .

الكبد هو العضو الرئيسي المسؤول عن ازالة سمية الفلورايد لذلك هو عرضة للإنسمام بالفلورايد (Wang and Li, 2002) . والدليل على التغيرات السمية في الكبد أنها ظهرت اثناء التحقيقات طويلة الامد للانسمام بالفلوريد المستحث صناعيا والتي تضمنت وظائف أيضية غير طبيعية , أختزال فعالية التفاعلات ازالة السمية وتغيرات تركيبية للعضيات الخلوية (Wang *et al.*,2000) .وقد لوحظ ان زيادة التعرض للفلوريد يمكن ان يحث على اجهاد الاكسدة oxidative stress ليس فقط للكبد , ولكن ايضا الطبقة المخاطية الفموية للجرذان (He & Chen , 2006) .

والعضو الاساسي المسؤول عن ازالة السمية هو الكبد الذي يمتلك خصائص كيمياحياتية فريدة علاوة على التوالد الضخم الكامن لهذا السبب النسيج البرنكيمي للكبد يتميز بمقاومة عالية نسبية لفلوريد الصوديوم (Machalinska *et al.*,2002) .

وذكر shashi و Thapar (٢٠٠١) أنَ حقن الأرانب بفلوريد الصوديوم ادى الى حدوث تنخر في الخلايا الكبدية وتغيرات تنكسية وتضخم الكبد وتفجي في الخلايا الكبدية اضافة الى تموت خلوي في الوريد المركزي.

كما لوحظت حبيبات دهنية بعد ثلاثة اسابيع . كما لوحظ ايضا احتقان الكبد في الاغنام المعطاة جرعة مفردة داخل المعدة intragastric من الفلوريد بنسبة ٩,٥ ملغم من الفلوريد لكل كغم من وزن الجسم. كذلك لوحظ حدوث زيادة طفيفة في انزيمات الكبد في المصل و هي (Glutamate dehydrogenase GDH) و (GGT) Gamma-glutamyl transferase) عند الاغنام المعطاة ٣٨ ملغم من الفلوريد لكل كغم من وزن الجسم (Kessabi *et al.*,١٩٨٥).

وقد اشار Kumar وجماعته (٢٠٠٢) ان التعرض لبعض المعادن ومنها السامة والمكونة من جزيئات غريبة عن الجسم ولفترة طويلة يؤدي إلى موت عدد من الخلايا الكبدية إضافة إلى التورم الحبيبي بسبب تسرب عدد كبير من الخلايا الدفاعية مثل الخلايا العدلة و الوحيدة النواة الى الأنسجة (Dublineau *et al.*,2007) . ولقد أشارت بعض البحوث الى ان تحطم الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA يعود الى زيادة تركيز الفلوريد في الخلايا الكبدية الجنينية للإنسان (Ha *et al.*,2004) . كما أظهرت دراسة الباحثة يونس (٢٠٠٩) خلال تجربة أجرتها على الأرانب لمعرفة تأثير تراكيز مختلفة من الفلوريد حصول احتقان في الجيوب الكبدية بكريات الدم الحمر وظهور احتقان خفيف للأوردة الكبدية النهائية مع تجمع ضئيل للألياف الغراوية . كما لوحظ تنخر لخلايا الكبد مع ظهور خلايا التهابية ووجود لصبغة البليروبين خارج القنوات وانحلال شحمي وتوسع في الأوردة . وقد ذكر الباحثان Vaniو Reddy (2000) ان المعاملة بالفلوريد للفئران أدى الى حدوث انخفاض في فعالية الكلوتاثايون ترانسفيريز GTS و الكتاليز CAT . وقد تعزى التغيرات الكبدية نتيجة المعاملة بالفلوريد الى قلة فعالية الأنزيمات المتعلقة بأيض الجذور الحرة (Shivarajashankara *et al.*,2001)

٧,٢,١ :تأثير الفلورايد في الدم Fluoride effect in the blood

يعدُ الدم أكثر الأنسجة تأثرا بالمواد السمية التي تدخل الجسم ، حيث إنَ التغيرات الوظيفية والمظهرية لمكونات الدم مثل WBC,Hb,PCV ممكن ان تستخدم لوصف تأثير المواد السامة .

عند دخول أي مادة سامة للجسم فإنها تتوزع في الجسم عن طريق الجهاز الدوراني circulatory system ، وعندما يزداد تركيز هذه السموم فإنها سوف تؤدي الى اضرار نوعية وكمية في اجسام الحيوانات المعرضة لها. إن فلوريد الصوديوم اساسي في مختلف العمليات الفسلجية في الجسم ، وإذا زاد تركيزه سوف يسبب تشوهات واضطرابات في اجهزة الجسم ومنها الجهاز الدوراني (Kamble and Velhal,2010).

ان للفلورايد اثر تراكمي في النسيج العظمي حيث يؤثر على عملية تكوين الخلايا الدموية في تجاويف نخاع العظم (Machalinski *et al.*,2000). كما ان الفلورايد قادر على تثبيط وظائف الخلايا الدموية ، حيث اظهرت كريات الدم البيض neutrophils المتأثرة بأيون الفلوريد زيادة في كمية الاوكسجين المأخوذ وزيادة في انتاج أنيون السوبرأوكسيد superoxide anion مع نقصان في نشاطها البلعمي phagocytic activity (Bober *et al.*,2000) . وأشارت Bouaziz وجماعتها (٢٠٠٦) الى أنَ الانخفاض الحاصل في مستوى الهيموكلوبين في الفئران المعاملة بفلوريد الصوديوم يمكن ان ينتج من تثبيط الفلورايد لتصنيع الكلوبين glubin او لقلة تناول الغذاء، كذلك يمكن ان يكون بسبب وجود نقص في حمض الفوليك folic acid وفيتامين B_{12} الناتج عن المعاملة بالفلورايد . وإنَ حمض الفوليك folic acid وفيتامين B_{12} هما عاملين ضرورين في عملية تكوين الدم طبيعياً والذي هو حاسم لتصنيع DNA والانقسام الخلوي (Fenech,2001). كما ان النقص الحاصل في مستوى الحديد في الدم والناتج عن المعاملة بفلوريد الصوديوم له تأثير سلبي في عملية تكوين كريات الدم الحمر لكون الوظيفة الاساسية لعنصر الحديد في الجسم هي عملية تكوين الخلايا الدموية بسبب احتوائه على بروتينات المايوكلوبين myoglobin و الهيموكلوبين haemoglobin (Lukaski,2004).

وأشار Kamble and Velhal (٢٠١٠) اى زيادة اعداد كريات الدم البيض WBC وعدم تأثر أعداد الكريات الحمر RBC ونسبة الهيموكلوبين عند معاملة الجرذان بفلوريد الصوديوم عن طريق التجريع الفموي بتراكيز ٣٠٠،٢٠٠،١٠٠ لمدة شهر .وقد ذكر Banupriya وجماعته (١٩٩٧) بإنَ الإجهاد التاكسدي الذي يسببه الفلوريد يؤدي الى إحداث تغيرات في كريات الدم الحمر والهيموكلوبين تتضمن انخفاضاً في عدد كريات الدم الحمر وقلة تركيز الهيموكلوبين ، وإنَ وجود الجذور الحرة للأوكسجين يؤدي الى تلف الهيموكلوبين وتكوين ترسبات داخل الكرية الدموية الحمراء التي تؤدي الى تحللها(Jain,1989) .

وقد ذكر Machalinska وجماعته (٢٠٠٢) بان فلوريد الصوديوم له قابلية إحداث تأثيرات سمية في الطحال يكون له مردود عكسي على عملية تكوين الدم . وكذلك تكون الخلايا المكونة للدم Hematopoietic cells حساسة للتراكيز العالية للفلوريد على الرغم من ان نخاع العظم يتصف بمقاومته للتأثيرات العكسية لفلوريد الصوديوم(Machalinski *et al.*,2000) .

كما ذكر الباحث Pillali وجماعته (1988) بإنَ المعاملة بالفلوريد تؤدي الى زيادة عدد خلايا الدم البيض ، وإنَ هذه الزيادة تعود الى زيادة الخلايا اللمفاوية نتيجة لتحسس هذه الخلايا لايون الفلوريد في الدم .وبينت دراسات أخرى حديثة بان الفلوريد يأثر على مواضع تخليق خلايا الدم البيض مما ينتج خلايا شبكية سرطانية Reticuloendothelial malignancy وبالتالي

يحصل انخفاض في عدد خلايا الدم البيض ذات الصفات الوظيفية المناعية (Fluoride,1992)

.

٨,٢,١ :التأثيرات الكيماحيوية Biochemical Effects of Fluoride

١,٨,٢,١ : التأثير على مستوى الهرمونات Hormonal effect of Fluoride

لقد ظهر إنَ الفلوريد يعيق العديد من الهورمونات في الجهاز التناسلي الذكري. البحوث المتوفرة تشير الى إنَ التعرض للفلوريد يرتبط وبوضوح مع الاتي : تزايد في مستوى الهورمون المحفز للجريب (FSH) و (LH), تناقص مستويات الاستروجين (Jiang *et al.*, 2005) , تناقص في مستويات التستوستيرون وتحوله الى مادة أيضية فعالة (Ortiz et al.,2003; Chinoy *et al.*, 1992) , تناقص في الهورمونات الدرقية (Wang *et al*,.2009) , اضطراب في الاندروجين الى نسب الأستروجين(androgen to estrogen ratio(A/E. (Catalano *et al.*,2003 and Pezzi *et al.*, 2001) و اضطرابات في مستقبل الأستروجين الى نسب مستقبل الأندروجين (ER/AR) estrogen receptors to androgen receptors (Cardone *et al.*, 2000 and Panno *et al.*, 1996) هكذا اضطرابات في المحاور الصماوية من المحتمل أن تؤدي اضطرابات في الجهاز التناسلي الذكري.

2.8.2.1 :التيستوستيرون Testosterone

لقد كشفت العديد من الدراسات إنَ الفلوريد قد يؤدي إلى تناقص التستوستيرون (Gosh *et al.*,2002 ; Ortiz *et al.*,2003 ; Susheela and Jethanandani,1996) والذي له اهمية كبيرة في بدء عملية بناء النطف. (Zhang *et al.*,2006) قبل مناقشة الاليات التي تؤدي الى تناقص التستوستيرون و AR والخلل في عملية بناء النطف , سوف نعرض في البداية الآليات التي بواسطتها يعتقد ان الفلوريد يقوم بتقليل مستويات التستوستيرون : يتضمن ذلك التغييرات في التركيب والإنزيمات في خلايا لايدغ leydig cells, والتداخل في محور الخصى في الوطاء والنخامية.

إنَ التداخل مع وبروتينات الـG في خلايا لايدغ, (Chabre, 1990) , وذلك يؤثر فعليا على كل من التركيب الاعتيادي والوظيفة الاعتيادية للتستوستيرون. وظهر كذلك ان الفلوريد يسبب تغيراً مميزاً في قطر خلايا لايدغ (Narayana and Chinoy, 1994) وتغييرات انحلالية واسعة في هذه الخلايا (Susheela and kumar, 1997). تغيرات بنائية كهذه من

شانها ان تقلل من مستويات انتاج التستوستيرون. على أي حال , فان اهم آلية يمكن للفلوريد بواسطتها أن يقلل من إنتاج التستوستيرون هي التداخل في عملية توليد الستيرويد في خلايا لايدغ (Narayana and Chinoy, 1994). ولقد تم الإشارة الى هذا التداخل في العديد من الدراسات والتي لوحظ فيها إنَ الإنزيمات المنتجة للستيرويد hydroxysteroid dehydrogenase- ٣β (٣β-HSD) و 17 β-hydroxysteroid dehydrogenase (١٧β-HSD) قد تناقصت بشدة في الجرذان التي عوملت بفلوريد الصوديوم(Susheela and kumar, 1991 ; Sarkar et al., 2006). لان عملية تكوين الستيرويد الخصوي تتم السيطرة عليه بواسطة هذه الإنزيمات المحدد للنسبة , فان أي تراجع في فعاليتهما في خلايا لايدغ سيؤدي الة تناقص انتاج التستوستيرون بصورة ملحوظة. هذا مدعوم بدراسة حيث ان قلة التستوستيرون في AR-فارغ لم تكن بسبب تقليل عدد خلايا لايدغ , ولكن بدلا من ذلك, قام بإحداث تغييرات على انزيمات الستيرويد المهمة , ومن ضمنها ٣β–HSD و ١٧β-HSD. (Xu *et al*., 2007) . بالإضافة لذلك فانه قد وجد ان الفلوريد يتداخل في محور الخصى في الوطاء والنخامية.(Ma *et al*.,2008) وذلك بتغيير مستويات الميلاتونين و الكاتكولامين.

ومن المعروف إنَ الفلوريد يتراكم في الغدة الصنوبرية (Luke, 2001) وتثبيط إنتاج الميلاتونين من قبل الغدة الصنوبرية (Luke, 1997). لأنَ الميلاتونين له تأثير مضاد لتوجيه الغدد التناسلية (Konecna *et al*.,2001 ; Silman *et al*.,1979), لذا فان من المعقول ان تثبيط الميلاتونين سيؤدي بصورة غير مباشرة ولكن مؤثرة الى زيادة موجهات الغدة التناسلية (Ortiz *et al*.,2003 ; Tokar and savachenko, 1977). تحت الظروف الاعتيادية ,توجد مستويات مرتفعة من الهورمونات الموجهة للغدد التناسلية ستؤدي الى مستويات عالية من التستوستيرون. اذا كان هناك عدم قدرة على زيادة مستويات التستوستيرون بسبب تدخل الفلوريد وكما تم وصفه في هذه المراجعة, فان المستوى المرتفع للموجهات الجنسية سيزيد وبدون وجود إرتفاع في التستوستيرون المعوض. بالنسبة لخلايا سرتولي , فان الإشارات التكاثرية من الموجهات التناسلية تبدو إنها ستتم معادلتها بالإشارات المضادة للتكاثر من الهورمونات الدرقية الفعالة جينيا , triiodothyronine (T^3). إنَ أي عدم توازن في هذه الإشارات المتعارضة (مثل تناقص T^3 , زيادة الموجهات الجنسية) قد يؤدي الى نتائج مرضية , مثل الورم الخصوي. (Walker, 2003 ; Fukagai *et al*.,2005)

بالإضافة لذلك , فإنه قد تم اقتراح إنَ الفلوريد يتداخل مع محور الخصى في الوطاء والنخامية وذلك بتسببه في زيادة في مستوى الكاتكولامين (Ma *et al* ., 2008; Chinoy and Narayana, 1992). ان قدرة الفلوريد على احداث زيادة في مستوى الكاتكولامين قد دعم

بدراسة وجدت ان الفلوريد يحفز اطلاق الكاتكولامين من الـNaF المستنبت (15-30 mM) الخلايا الكظرية الاليفة للكروم (Ito *et al.*,1991) لان زيادة الكاتكولامين لها اثر تحفيزي على الجهاز العصبي السمبثاوي, فمن المتوقع ان تؤثر على المحور الجنسي في الوطاء وتسبب تغيرات في مستوى الهورمونات التناسلية.

كما ان التعرض الكثيف للفلوريد يسبب تناقصا في مستوى التستوستيرون, والذي هو اساسي لبدء عملية بناء النطف (Zhang *et al.*,2006 ; Shan *et al.*, 1995) بالإضافة لذلك , فإنَ أي تناقص ملحوظ في مستوى تركيز التستوستيرون داخل الخصية يؤدي الى بدء عملية موت الخلايا الجنسية في ظهارة ناقل المني (Hikim *et al.*,1995 ; Bataineh and Nusier,2006) لذلك , فان أي تناقص في مستويات التستوستيرون بسبب الفلوريد يتوقع منه ان يتعارض مع بدء عملية بناء النطف, ويؤدي كذلك الى تزايد في موت الخلايا الجنسية.

ولقد ظهر كذلك أن الفلوريد يسبب تناقصا في مقدار AR (Huang *et al.*, 2008). لإن ARs في خلايا سرتولي وخلايا لايدغ يلعب دوراً كبيراً في عملية بناء النطف وعملية بناء الستيرويد, (Tasi *et al.*,2006 ; Xu *et al.*,2007)على التوالي , فان أي تناقص في مستوى AR بسبب الفلوريد , يسبب خللا في عملية بناء النطف وينقص مستوى ووظيفة التستوستيرون . لإن الاندروجين يحفز مقدار الـAR في خلايا سيرتولي , (Shan *et al.*, 1995 ; Zhu *et al.*,2000) فان التستوستيرون المتناقص الناتج سوف يقلل مقدار الـAR , ويقود الى دورة عكسية معيبة.

٣,٨,٢,١ : الأستروجينات Estrogens

وكما لوحظ سابقا, فقد ظهر ان الفلوريد يسبب تناقصاً حاداً في مستويات الاسترادويل (Jiang *et al.*, 2005). وإنَ هذا التأثير مهم حيث ان الاستروجين يلعب دوراً حاسماً في التطور الابتدائي للمحور التناسلي الذكري. الاسترادويل يمنع موت الخلايا الجنسية الذكرية. (Pentikainen *et al.*,2006) وهكذا تناقص في الاسترادويل الذي يسببه الفلوريد قد يسهل موت الخلايا النطفية ، مما يؤدي الى اعاقة او توقف عملية بناء النطف. بالإضافة لذلك , يحفز الاسترادويل تطور الخصى في الفئران العديمة الغدد التناسلية وذلك بفعله المباشر على مستقبلات الاستروجين (ER) وبتحفيز الهورمون العصبي النخامي الذي يدعى هورمون الجريب المحفز (FSH) في عملية ارتجاع ايجابي , خلال نافذة وقتية خاصة مبكرة في عملية تطور الجهاز التناسلي الذكري. (Baines *et al.*,2005 ; Baines *et al.*, 2008) FSH هو اشارة مهمة على تزايد عملية بناء النطف. على الرغم من ان تناقص مستويات الاستروجين

يؤدي الى زيادة FSH في عملية ارتجاع سلبية , فان تسبب الفلوريد بتناقص في مستويات الاسترادويل في هذه الفترة قد يؤدي الى تناقص الـFSH , مما يؤدي الى تناقص في عملية بناء النطف. باختصار , بتقليل مستويات الاسترادويل , التعرض المفرط للفلوريد سيسبب موت الخلايا الجنسية (Jiang *et al*., 2005) وتناقص في عملية بناء النطف ، ولذلك يتسبب بتوقف في عملية بناء النطف.

٤,٨,٢,١ :الهورمونات الدرقية Thyroid hormones

إنَ الأجهزة الصماوية يتأثر بعضها ببعض كقطع الدومينو المتراصفة. من ضمنها, المحاور-التناسلية و الدرقية والتي تكون شديدة الاعتماد على بعضها البعض (Ben saad and Maurel, 2004) وإنَ الاضطراب في مستويات الهورمونات الدرقية بصورة عامة سيسبب تناقصا في الخصوبة والفعالية الجنسية. (Krassas and Pontikides,2004) بالإضافة لذلك ,سيحصل قصور الدرقية , وهي حالة غير طبيعية تتميز بانخفاض الهورمونات الدرقية في المصل, وهذا مرتبط تأخر ملحوظ في النضوج والتطور الجنسي. (Jannini *et al*., 1995) لذلك ،فإنَ الهورمونات الدرقية تستحق اهتماماً خاصاً في عملية كشف الاثار السمية للفلوريد على الاجهزة التناسلية الذكرية.

ولقد ظهر ان الفلوريد يسبب زيادة في الهورمون الدرقي المحفز (TSH) ويقلل (T3) والثايروكسين (T4) (Bobeke *et al*.,1976 ; Wang *et al*.,2009) , ومن ثمَ يسبب قصور الدرقية عند بعض الناس. (Wang *et al*.,2009 ; McLaren,1976) ولقد تم اعتبار ان الفلوريد يتدخل في مستوى الهورمونات الدرقية وذلك من خلال ثلاث آليات : التسبب بخلل في تركيب الغدة الدرقية الطبيعي, عرقلة ايض اليود في الغدة الدرقية , والتداخل في ايض الانسجة المختصة بالهورمونات الدرقية.

وإنَ اليود عنصر اساسي في عملية تصنيع الهورمونات الدرقية. (Galletti and Berbrof-Van sande,1972) لذلك , فان أي عامل يؤثر على امتصاص و نقل وايض اليود سيؤثر على التصنيع الطبيعي واستثمار الهورمونات الدرقية.

واظهرت دراسة قام بها Zhan وجماعته (2006) ان الفلوريد يثبط فعالية Na/K-ATPase. بالاضافة لذلك , كلنك (Clinch,2009) في مراجعتها اشارت الى ان الفلوريد يتداخل مع فعالية Na/K-ATPase و تفاعل الصوديوم- اليود . لان امتصاص اليود يسهل بالعمل المرتبط بـNa/K-ATPase وتفاعل الصوديوم-اليود , فان النقص في فعالية هذه الانزيمات المتسببة من الفلوريد سوف يقلل امتصاص اليود في الغدة الدرقية ومن ثمَ انتاج قلة

انتاج الهورمونات الدرقية. ان زيادة امتصاص الفلوريد ستسبب تثبيط في فعالية البيروكسيد (TPO). لأن الـ TPO انزيم اساسي لإنتاج الهورمونات الدرقية , فان تقليل فعالية الـTPO التي يسببها الفلوريد ستؤدي قلة انتاج الهورمونات الدرقية. كلنك (Clinch,2009) اشارت الى ان الفلوريد يتداخل مع الانزيمات الطاردة لليود المطلوبة في ايض الأنسجة المختصة لـ T4.

وان عرقلة الهورمونات الدرقية التي يسببها الفلوريد يعتقد انها تتعارض مع الوظيفة الاعتيادية للجهاز التناسلي الذكري وذلك من خلال الاليات الست الآتية: عرقلة التطور الطبيعي للخصى , انخفاض الغريزة الجنسية , تقليل الهورمونات الجنسية , التداخل بصورة مباشرة وغير مباشرة في عملية بناء النطف, التأثير على مستقبلات هورمونات الستيرويد , التسبب بجهد تأكسدي في الخصى.

انه من الواضح ان الهورمونات الدرقية لها دور حاسم في تطور الخصى. (Cooke *et al*.,2004) كشفت دراسات متعددة ان T3 يحفز تمايز خلايا سرتولي (Van Haaster *et al*.,1993) ويعرقل نضوج خلايا سرتولي[1](Cooke *et al*.,1994) وذلك بوساطة تثبيط فعالية الارومات في خلايا سرتولي. (Catalano *et al*., 2003 ; Pezzi *et al*.,2001) تعتبر الارومات من علامات النضج الوظيفي لخلايا سرتولي لان هذا الانزيم يغير النسبة الدقيقة لهورمون A/E وذلك بسيطرته على تحول الاندروجين الى استروجين. (Catalano *et al*., 2003)على سبيل المثال, زيادة الارومات تحث تحول الاندروجين الى استروجين وتقلل تجمع الاندروجين, بينما تثبيط الارومات يزيد مستوى الاندروجين وتقليل مستوى الاستروجين. لذلك , التناقص الذي يسببه الفلوريد في الهورمونات الدرقية وبخاصة في T3 قد يسبب زيادة في فعالية الارومات , وقلة في مستوى الاندروجين وزيادة في مستوى الاستروجين. ولان الاندروجين له دور كبير في تمايز خلايا سرتولي , بينما الاستروجين له دور سلبي في تمايز وتطور خلايا سرتولي (Allan and Handelsman,2004 ; O'Donnell *et al*.,2001)هكذا تناقص في نسبة هورمون A/E من المتوقع ان تؤدي الى عدم تطور الخصى.

من المعروف ان قصور الدرقية يرتبط فعالية وتناقص الرغبة الجنسية, (Griboff, 1962) ولان الهورمونات الدرقية تؤثر على كيميائية الدماغ التي تدخل في الاثارة الجنسية , والتي بدورها تحفز الجهاز العصبي المستقل وتؤثر على الهورمونات الضرورية للطاقة (مثل : الكورتسول) والتحفيز الجنسي (مثل : اوكسيتوسين , الاسترادويل , وعائلة الاندروجين) (Arem, 2000)

ولقد وجد ان الناس اللذين يعانون من قصور الدرقية لديهم انخفاض في مستوى التستوستيرون في المصل (Donnelly and White, 2000 ; Jaya *et al*.,1990) والذي

يرجع الى المستوى الطبيعي بعد استلام امدادات الهورمونات الدرقية. (Velazques and Bellabarba, 1997) بالإضافة لذلك, فان العديد من الدراسات اشارت الى ان الناس المصابون بقصور الدرقية لديهم مستوى منخفض (DHEA) (Foldes *et al*., 1983 ; Tagawa et al ., 2000) وهو عبارة عن هورمون اولي لهورمونات الستيرويد الجنسية. قصور الدرقية يسبب قلة مستوى التستوستيرون وذلك بالتأثير على خلايا لايدغ, والتي تمثل المواقع الفعالة في تصنيع الاندروجين.و لقد تم الاشارة الى هذا التأثير من قبل العديد من الدراسات على جرذان ناضجة تعاني من قصور الدرقية ووجد ان خلايا لايدغ تساند فعاليات منخفضة لـ ٣β-HSD و ١٧β–HSD وتحت ظروف قاعدية و LH مستحث, (Ando *et al*.,1990) وينتج وتستوستيرون اقل من الجرذان الطبيعية. (Valenti *et al*.,1997) التناقص الناتج في مستويات التستوستيرون سوف يتداخل في عملية تكوين النطف وقد تم شرحه سالفا. بالإضافة لذلك , فان دراسة حديثة (Wajner *et al*.,2007) كشفت ان النوع الثاني من iodothyronine deiodinase , والذي يعادل تحول النسيج - الخاص لـ\ T4 الى مادة فاعلة جنسيا وهي T3 , والذي يظهر في ارومة النطفة المستطيلة , مقترحا ان الهورمونات الدرقية لها دور مباشر في عملية تكوين النطف.

كما يؤثر قصور الدرقية كذلك على مستقبلات هورمونات الستيرويد الجنسية والتي هي بمثابة المواقع الفاعلة للهورمونات الجنسية لكي تنفذ وظائفها الحيوية. اشارت الدراسات الى ان الـT3 لا يؤثر فقط على نسبة هورمون A/E بل يخل صعودا بنسخ جين الـAR (Cardone *et al*., 2000) ومقدار الـAR (Arambepola *et al*.,1998) في خلايا سرتولي , ويخل نزولا في مستقبلات الاستروجين (ER) (Sisci *et al*., 1997 ; Panno *et al* 1996)هذا التزايد المستحث في نسب الـ AR/ER يشجع عملية تكوين النطف (Tasi *et al*., 2006)و النضوج الوظيفي لخلايا سرتولي (Sisci *et al* ., 1997) المستويات المنخفضة من الـ AR والمستويات المرتفعة من الـ ER في خلايا سرتولي الناتج من انخفاض T3 الذي يسببه الفلوريد , سوف يؤدي الى تناقص في عملية بناء النطف و عدم تطور الخصى. ولان الهورمونات الدرقية تمنع تحلل الاستروجين المستحث للـER في الخلايا الموجهة اللبنية للغدة النخامية (Alarid *et al* ., 2003) , وكونها مؤثرة في زيادة تركيز عصارة الـER في الغدة النخامية, (Altschuler *et al*., 1988) النقص في الهورمونات الدرقية سيسبب عدم انتظام في ارسال اشارات الاستروجين/ER , المعروف بأهميته للجهاز التناسلي الذكري.

وفي النهاية , لقد ظهر ان القصور الدرقي الوراثي والعابر يسبب جهدا تأكسديا في الخصى وذلك بتقليل مستويات الدفاع الخصوية الأنزيمية و الإنزيمية. (; Sahoo *et al*., 2008 Zamoner *et al*.,2008) كما الجهد التأكسدي الناتج سيسبب تأثيرات تشوهيه كما تم توضيحه. باختصار, يستطيع الفلوريد ان يتداخل مع التصنيع الطبيعي ووظيفة الغدة الدرقية والغدد التناسلية الذكرية , مما يسبب عرقلة للوظائف الطبيعية للجهاز التناسلي الذكري.

5.8.2.1 : مستوى كلوكوز الدم Blood Glucose level

يعد تقدير تركيز الكلوكوز في الدم اختباراً أساسيا لتقييم وتشخيص أي مرض يتعلق بخلل كاربوهيدراتي ، ويكون للكبد أثرٌ هام في تنظيم مستوى الكلوكوز في الدم . فاذا حدث اضطراب في مستوى الكلوكوز فان الكبد يتدخل لتعديل الخلل في الحالات الطبيعية ، فمثلاً يقوم الكبد عند انخفاض مستوى الكلوكوز بعملية تحويل مخزون الكلايكوجين فيه الى كلوكوز وإفرازه في الدم ، وعند ارتفاع مستوى الكلوكوز فان الكبد يقوم بسحبه وخزنه على هيئة كلايكوجين . وتسمى هذه العملية التنظيمية وظيفة تنظيم الكلوكوز Glucose buffer Function . وان الكبد لاينفرد بعملية تنظيم الكلوكوز في الدم بل يشترك معه عدداً من الهرمونات منها الادرينالين وهرمون النمو والكلوكاكون وهرمون الغدة الدرقية (الثايروكسين) ، ويختص هرمون واحد فقط بعملية تنشيط بناء الكلايكوجين ومن ثم نقص الكلوكوز بالدم وهو هرمون الأنسولين Insulin . ذكر الباحثين Chinoy وPatel(2001) بان فلوريد الصوديوم له تاثير واضح على نسبة السكر في الدم من خلال تاثيره على غدة البنكرياس او خلايا بيتا الفارزة للأنسولين او على مادة الأنسولين نفسها المنظمة لنسبة السكر ، حيث ذكرو بان فلوريد الصوديوم يزيد من مستوى الكلايكوجين في الكبد مؤثراً على ايض الكاربوهيدرات . ووجد بان التسمم بالفلوريد يسبب تضاؤلا نسبياً للأعضاء من خلال فقدان النسيج اللمفي وتغيرات في الخلايا الكبدية تؤثر على ايض الكاربوهيدرات (Chinoy *et al*.,1991) . وأوضح Hamilton (1990)ان تاثير الفلوريد على عملية التحلل السكري تكون بالتأثير المباشر على العمليات الايضية الداخل خلوية ، إذ ينتج عن استخدام غسول الفم المزود بالفلوريد تثبيط ايض الكلوكوز ، كما وجد بان الضعف بالترشيح الكبيبي للفلوريد يكون مرافق للأشخاص اللذين يعانون من داء السكري . وذكرت دراسات اجراها Banupriya وجماعته (١٩٩٧) ان الفلوريد يزيد من مستوى السكر في دم الجرذان المصابة بداء السكر المستحدث بالالوكسان . وأفاد البشتيلي (٢٠٠٢) ان وصول تركيز فلوريد الصوديوم الى ٢ملغم في ١مل من الدم يؤدي الى تثبيط النظام الأنزيمي المشترك في عملية Glycolysis .في حين ذكرت (آل سليمان آغا ،٢٠٠٦) ان فلوريد الصوديوم بتركيز

٢٠ملغم/كغم لم يحدث تغيراًمعنوياً في تركيز كلوكوز الدم مقارنة بمجموعة السيطرة في دم الأرانب المعاملة به.

6.8.2.1 : مستوى كولسترول الدم Blood Cholesterol level

يعمل الكولسترول بوصفه مادةً أوليةً لأحماض وأملاح الصفراء والهرمونات الستيرويدية وفيتامين D_3 ، بالإضافة الى كونه احد المكونات لأغشية الخلايا الهامة (امتيريس وجماعته ، ٢٠٠٣) .وإن الانسمام المزمن بالفلورايد يمكن ان يعزز بيروكسدة الدهون lipid peroxidation بالتداخل المباشر مع الاغشية الخلوية وانواع الاوكسجين التفاعلية ROS وخفض قدرة او فعالية مضادات الاكسدة مما يؤثر سلباً على ايض الدهون (Stepniak and Czarnowski, 2010 ; Rupal *et al*.,2011). وأشارت العديد من الدراسات الى ان التعرض المزمن للفورايد يسبب ارتفاع في الدهون hyperlipidemia والجهد التأكسدي (Barbier *et al*., 2010 ; Rupal *et al*., 2010) . كما وجد ان للفلورايد تأثير تثبيطي على تصنيع الكولسترول الكبدي والاحماض الدهنية الحرة في الارانب المعاملة بفلوريد الصوديوم (Shashi,2003). وجد بان معاملة الفئران بالفلوريد تسبب زيادة مستوى الكولسترول في المصل (Chinoy& Patel, 2001). وان التعرض المزمن لفلوريد الصوديوم يؤدي الى زيادة سريعة في مستويات الدهون في الكلية والكلسريدات الثلاثية و الكولسترول في مصل الدم (Czerny *et al*.,2000) . ولكن أوضحت نتائج الدراسات الاخرى بان الفلوريد يقلل الكولسترول والكلوكوز ومستوى الألبومين في الدم (Pillali *et al*.,1988) .كما ادى استعمال مضادات الأكسدة مع الفلوريد الى انخفاض معنوي في مستوى كولسترول المصل . وفسر بعض الباحثين زيادة الكولسترول بوجود الفلوريد الى انخفاض فعالية أنزيم Hydroxysteroid dehydrogenase وتغير عملية تخليق الستيرويدات Steroidogenesis (Dousset *et al*,1987) .

٧,٨,٢,١ : مستوى اليوريا في الدم Blood urea level

إن ارتفاع مستوى اليوريا في الدم هو دليل على ضعف الترشيح الكبيبي glomerular infiltration وقدرة الكلية على ازالة سمية العمليات الايضية في الجسم (Mohamed,2014). يعتبر تقدير تركيز اليوريا من أفضل الفحوص التي تجري كاختبار مبكر لمعرفة التلف الكلوي الحاصل (خاصة لمعرفة الضرر الكبيبي) . حيث يرتفع تركيز اليوريا

في الدم في قصور الكلى والفشل الكلوي وزيادة استقلاب النتروجين ونقص انسياب الدم الكلوي والتعرض لبعض المواد السمية . (امتيريس وجماعته ، ٢٠٠٣) .

وأرجعَ بعض الباحثين إلى إنَ ارتفاع يوريا الدم قد يعود الى قصور وظيفي خارج الكلية Prerenal Failure بسبب انسداد المسالك البولية نتيجة وجود حصى او تضخم غدة البروستات وغيرها من الحالات التي تؤدي الى زيادة التركيز لليوريا (Ganong, 1993)؛ لهذا فان زيادة هذه المعايير إحصائيا والتي حصلت في تجارب عديدة استخدمت فيها مواد ذات قابلية سمية وبحدود اقل من الحدود السمية تشير الى مقدار التلف الحاصل في النسيج الكلوي ، وقد تشير الى حدوث عجز كلوي الذي غالباً ما يصاحبه ارتفاع في هذين المعيارين(Turney, 1994). وذكرت Grucka وجماعتها (٢٠٠٧) ان حقن الجرذان بجرعة واحدة من فلوريد الصوديوم في الغشاء البريتوني ادى الى ارتفاع مستوى اليوريا ، حيث ان المعدل المنخفض في افراز اليوريا الى الادرار بسبب ضعف الترشيح الكبيبي ينتج عنه قصور كلوي يؤدي الى زيادة مستوى اليوريا في الدم . كما وجد بأن حقن الفلوريد يزيد من نسبة اليوريا في المصل وزيادة عملية إزالة مجموعة الأمين للأحماض الامينية في الكبد (Birkner *et al*., 2000).

8.8.2.1 : تركيز إنزيمي GOT , GPT في مصل الدم

يعدُ تقدير كمية الأنزيمات في المصل من أهم الدلائل المستعملة في تقييم الوظائف الكبدية، ومنها الأنزيمين GPT و GOT اللذان تزداد فعاليتهما في حالة الإصابة او التدمير الخلوي الكبدي Hepato-cellular damge. وهذه الأنزيمات تحفز على تبادل مجموعة الأمين من الأحماض الامينية الى أحماض σ – كيتو وهي:

١-الأنزيم الناقل للألنين Alanine amino transferase (ALT)

ويطلق عليه كلوتاميك بيرو فيك ويرمز له بـ (GPT) ، ويفرز معظم هذا الأنزيم في الكبد وبنسبة قليلة في الكلى ، لذلك عندما يوجد في الدم يدل على إصابة الخلايا الكبدية (كالتهاب الكبد) .

٢- الأنزيم الناقل للاسبارتيت Aspartate amino transferase (AST)

ويسمى كلوتاميك اوكزالواستك ويرمز له (GOT) ، حيث يفرز في الدم عندما تكون هناك إصابات في الكبد أو القلب أو العضلات أو الدماغ .

تعدُ الزيادة في مستويات الانزيمات الكبدية GOT,GPT دليل على حدوث خلل في وظائف الكبد .وذكر Palanivelu وجماعته (٢٠٠٥) وإن ارتفاع مستوى الانزيمات الكبدية في مصل الدم هو دليل على وجود تحطم خلوي في النسيج الكبدي .و اشارت العديد من الدراسات إلى إنَ التعرض المفرط لفلوريد الصوديوم يؤدي الى تغيرات تركيبية وأيضية متنوعة في فعالية الانزيمات الكبدية (Akdogan *et al.*,2002; Shivarajashankara *et al., 2002*). لوحظ زيادة في تركيز الإنزيمين (GOT , GPT) في مصل دم الأبقار التي تناولت عليقة حاوية على عنصري الكالسيوم والفلوريد (Stoddard *et al.*,1993) .. كما ان للفلوريد تأثير واضح في الجرذان المصابة بداء السكر التجريبي المستحدث بالالوكسان ، اذ يعد سبباً في زيادة مستوى أنزيم GOT (Banupriya *et al.*,1997) . كما أشارت بحوث أخرى إلى وجود زيادة معنوية في مستويات الأنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين في مصل دم الجرذان المعاملة بالفلوريد وبتراكيز قليلة في غذائها اليومي (Birkner *et al.*, 2000) .

9.8.2.1 : مستوى البليروبين في الدم Blood Bilirubin level

يعد البليروبين احد المواد التي يطرحها الكبد والتي تستعمل بوصفها دليلاً في الاختبارات المتعلقة بالوظيفة الإخراجية للكبد .وإن الزيادة في مستوى البليروبين يمكن أنْ ترجع الى التحطم العالي في الهيموكلوبين المحيطي اوتحلل كريات الدم الحمر haemolysis أو خلل في تصنيع كريات الدم الحمر dyserythopoiesis (Wickramasinghe and Wood,2005). وأيضاً ذكرت عفيفي (٢٠٠١) ان زيادة نسبة البليروبين في الدم يحدث لسببين أولهما زيادة انحلال الكريات الحمر مع التحرير السريع للبليروبين الى الدم ، بحيث لا يستطيع الكبد إفراغ البليروبين بالسرعة نفسها لتكونه ولذلك يرتفع تركيز البليروبين الحر في البلازما الى مستويات أعلى من الطبيعي كثيراً. لكن رغم ذلك ان الوظيفة الافراغية للكبد لا تضعف في هذا الارتفاع الذي يسمى اليرقان الانحلالي Hemolytic Jaundice . اما السبب الثاني لارتفاع البليروبين فهو انسداد قنوات الصفراء ، حيث يكون معدل تكون البليروبين طبيعي لكن معدل إفراغه منخفض ، ويحدث الانسداد نتيجة وجود حصاة او سرطان قناة الصفراء الأصلية او تلف الخلايا الكبدية نتيجة الإصابة بالتهاب او سموم ، ويسمى هذا النوع يرقان خلايا الكبد Hepato cellular Jaundice ، بحيث لا يتمكن البليروبين المنتج من المرور الى الأمعاء ، ومع ذلك فان البليروبين الحر يستمر بالدخول الى الخلايا الكبدية ، ومن ثم يعود البليروبين المقترن الى الدم ولهذا يكون في البلازما معظمه من النوع المقترن .

وذكر Mokzynska (١٩٩٩) ان إضافة فلوريد الصوديوم الى مياه الشرب احدث زيادة غير معنوية في مستوى البليروبين Bilirubin في مصل دم إناث الجرذان . كما أشار Lee

وجماعته (٢٠٠١) إلى أن التعرض لفلوريد الصوديوم يؤدي الى ارتفاع غير معنوي في مستوى البليروبين في مصل الدم .

المواد و طرائق العمل Materials & Methods

٢ - 1: المواد والأجهزة المستعملة Materials & Instruments

٢-١-١ : المواد الكيمياوية Chemical Materials

استعملت في التجربة المواد الخاصة بالتحضيرات النسجية وفحوصات معايير الدم (ملحق 1) .

٢-1- ٢ : الأجهزة المستعملة Instruments

استعملت الأجهزة اليدوية والكهربائية والالكترونية المختلفة في التجربة (ملحق ٢) .

2-2 : طرائق العمل Methods

2-2- ١ : الحيوانات المستعملة في التجربة The animal used in Experiment

استعملت في هذه التجربة ٢٠ من ذكور الأرنب الأمهق *Oryctolagus cuniculus* وكانت أوزانها تتراوح بين (١٢٠٠ – ٢٢٠٠) غم وبأعمار تتراوح بين ١٠-١٤ شهراً ، وضعت في البيت الحيواني لكلية الطب في جامعة القادسية في أقفاص خاصة مغطاة بأغطية معدنية مشبكة ومحكمة فرشت أرضيتها بنشارة خشب نظيفة وتمت العناية بنظافة الأقفاص وتبديل نشارتها مرتين في الأسبوع وتم إخضاعها لنفس الظروف المختبرية من حيث التهوية والإضاءة (١٤ ساعة) وحرارة(٢٢ – ٢٨)ْم وزودت بالماء و الغذاء بشكل مستمر طيلة فترة التجربة .

٢-٢-٢ : المعاملة Treatment

تم تهيئة الحيوانات للمعاملة بعد تركها مدة أسبوعين للتطبع في ظروف التجربة والتأكد من خلوها من الامراض. تم تحضير التراكيز المطلوبة في الدراسة من مادة فلوريد الصوديوم (Sodium Fluoride) وذلك بإجراء سلسلة من التخافيف حسب التراكيز المطلوبة ,حيث اضيف ١٠غم من مادة فلوريد الصوديوم إلى ١٠٠٠ مللترماء مقطر معقم لتحضير التخفيف الأول(١٠)ملغم \ مللتر , ثم حضر التركيز ٢٠ ملغم \مل بإضافة ٢٠ غم من مادة فلوريد الصوديوم الى ١٠٠٠ مل ماء مقطر، أما التركيز ٣٠ ملغم \مل فحضر من إضافة ٣٠ غم من فلوريد الصوديوم إلى ١٠٠٠ مل ماء مقطر. بعد ذلك تمت المباشرة بتجريع الحيوانات فموياً ولمدة اثنا عشر أسبوعاً .

٢-٢-٣ : تصميم التجربة Experiment Design

قسمت حيوانات التجربة عشوائياً إلى اربع مجاميع رئيسة (٥ حيوانات لكل مجموعة) وكما يأتي :

مجموعة السيطرة : تم تجريعها المحلول الفسيولوجي (0.9%) Normal saline يومياً طوال فترة التجربة .

المجموعة المعاملة الاولى : تم تجريع الحيوانات بتركيز (١٠ ملغم) من مادة فلوريد الصوديوم لكل كيلوغرام من وزن الجسم يومياً طوال مدة التجربة .

المجموعة المعاملة الثانية : تم تجريع الحيوانات بتركيز (٢٠ ملغم) من مادة فلوريد الصوديوم لكل كيلوغرام من وزن الجسم يومياً طوال مدة التجربة .

المجموعة المعاملة الثالثة : جُرعت الحيوانات بتركيز(٣٠ ملغم) من مادة فلوريد الصوديوم لكل كيلوغرام من وزن الجسم وبشكل متزامن يومياً طوال مدة التجربة.

٢-٢- ٤ : قياس وزن الجسم Body Weight measurement

تم قياس وزن الجسم لجميع الحيوانات قبل عملية التجريع الفموي وخلال كل أسبوع طيلة فترة التجربة (طوال اثنا عشر أسبوعاً) وبعد ذلك أخذت معدلات الأوزان لكل شهر (أربعة أسابيع) .

٢-٢-٥ : التضحية بالحيوانات Animal Sacrificing

تمت التضحية بالحيوانات بعد الفترة الكاملة للتجريع (١٢ أسبوع) وذلك بعد تخديرها بمادة الكلوروفورم بطريقة الاستنشاق . ثم سُحبت كمية من الدم من القلب مباشرةً عن طريق طعنة القلب Heart – puncture .

تم وضع مقدار ٢ مل من عينة الدم في أنبوبة حاوية على مادة مانعة للتخثر هي (EDTA) Ethylene diamine tetra acetic acid لغرض إجراء تحاليل الدم الفسلجية ، في حين وضع الجزء الآخر من العينة (٣ مل)في أنبوبة غير حاوية على مادة مانعة للتخثر وذلك لقياس معايير الدم الكيماحيوية .

تم فصل مصل الدم في الأنابيب غير الحاوية على (EDTA) بعد وضعها في جهاز المنبذة ونقل المصل إلى أنابيب أخرى نظيفة ومعقمة وتم حفظها بدرجة ٢٠- ºم لحين نقلها إلى المختبر الخاص لقياس معايير الدم .

٢-٢-٦: قياس النسب المئوية لأوزان الأعضاء المدروسة

بعد أن تم حساب أوزان أجسام الحيوانات والتضحية بها واخذ كمية الدم اللازمة منها تم فتح التجويف البطني واخذ الأعضاء المطلوبة وهي و (الخصيتين Testis)و(الكليتين kidney) و (الكبد Liver) ثم حساب أوزانها باستخدام ميزان حساس,بعدها تم حساب النسب المئوية للأعضاء قياساً الى وزن الحيوان (AL-Barazanchi , 1977) وحسب المعادلة التالية :

$$\text{نسبة وزن العضو} = \frac{\text{وزن العضو (غم)}}{\text{وزن الجسم (غم)}} \times ١٠٠$$

ثم حفظت الأعضاء في محلول الفورمالين ١٠% لحين إجراء التقطيع النسيجي .

٢-٢-٧ : الدراسة النسجية Historical Study

اعتمد على طريقة (Luna , 1978) لعمل المقاطع النسجية للأعضاء قيد الدراسة (الخصى والكلية والكبد) وكما يأتي :

٢-٢-٧-١ : التثبيت Fixation : ثبتت العينات مباشرة بعد أخذها من الحيوانات في محلول الفورمالين بتركيز ١٠% .

٢-٢-٧-٢ : سحب الماء(الانكاز) Dehydration : مُررت العينات بسلسلة تصاعدية من محاليل الكحول الأثيلي (٥٠% , ٧٠% , ٩٠%) ولمدة ساعتين لكل تركيز، (١٠٠%) (ساعة واحدة مرتين).

٢-٢-٧-٣ :الترويق Clearing : عوملت العينات بمادة الزايلين النقي لترويقها لمدة (٢ – ٣ ساعة) .

٢-٢-٧-٤ : التشريب Filtration : نقلت العينات إلى شمع البرافين الذائب بدرجة حرارة ٦٠ ºم لمدة ثلاث ساعات مع تبديل الشمع في كل ساعة .

٢-٢-٧-٥ : الطمر Embedding : تم طمر العينات في قوالب محتوية على شمع البرافين بدرجة انصهار ٦٠ ºم ثم وجهت العينات بشكل مناسب للحصول على المقاطع النسجية الملائمة

وتركت القوالب في درجة حرارة الغرفة لحين تصلب الشمع وبعدها وضعت في الثلاجة حتى وقت التقطيع .

٢-٢-٧-٦ : التقطيع Sectioning : استعمل جهاز المشراح الدّوار Rotary Microtome لغرض عمل المقاطع النسجية بسمك (٥ – ٦) مايكرون ، إذ قطعت العينة على شكل أشرطة تم نقلها إلى حمام مائي بدرجة (٥٠ – ٥٥) ْم لغرض فرش المقاطع وانبساطها ثم اخذت على شرائح زجاجية وتركت لتجف على صفيحة ساخنة بدرجة ٥٠ ْم ولمدة ٢٤ ساعة .

٢-٢-٧-٧: التصبيغ Staining : صبغت المقاطع النسجية بصبغة الهيماتوكسلين – ايوسين بالاعتماد على طريقة (Drury *et al.*,1977) وكما يلي :

a. أُزيل الشمع عن العينات وذلك بغمر الشرائح الزجاجية بالزايلين لمدة (١٥ دقيقة) حتى يزال الشمع نهائياً .

b- وضعت الشرائح في محلول الكحول المطلق والزايلين بنسبة ١:١ لمدة دقيقتين .

c- مررت الشرائح بسلسلة تنازلية من الكحول الأثيلي (١٠٠% , ٩٠% , ٧٠% , ٥٠%) لمدة دقيقتين لكل تركيز.

d- غمرت الشرائح بصبغة الهيماتوكسلين لمدة ١٢ دقيقة .

e- غسلت الشرائح بالماء الجاري حتى تُزال الصبغة الزائدة .

f- استكملت ازالة الصبغة الزائدة باستعمال الكحول المحمضة (Acid – Alcohol) والمحضرة من قطرات من (٠,٥ – ١)% حامض الهيدروكلوريك (HCL) في ٧٠% كحول لمدة ثواني قليلة لكي يتحول لون صبغة الهيماتوكسلين ذات اللون الأزرق إلى اللون الأحمر بفعل الحامض .

g- يسترجع اللون الأزرق وذلك بغسل الشرائح بماء قاعدي لمدة ٣ دقائق .

h- غسلت الشرائح بالماء الجاري .

i- صبغت الشرائح بصبغة الايوسين المائية ذات التركيز ١% لمدة (٣ – ٥) دقائق .

j- غسلت الشرائح بالماء الجاري حتى تزال الصبغة الزائدة .

k- سحب الماء في الشرائح بسلسلة تصاعدية من الكحول الأثيلي (٥٠% , ٧٠% , ٩٠% , ١٠٠%) .

l- غمرت الشرائح في محلول الكحول المطلق و الزايلين بنسبة (١:١) لمدة دقيقتين .

m- روقت النماذج بمادة الزايلين النقي لمدة (١٥ دقيقة) ثم تركت لتجف .

n- وضعت قطرات من مادة بلسم كندا اللاصقة وغطت النماذج بأغطية زجاجية وتركت تجف لتكون جاهزة للفحص .

2-٢-٧-٨ : التصوير : صورت الشرائح المجهرية بعد فحصها بالمجهر الضوئي المركب (Compound Light Microscope) من نوع (Olympus optical) واستعمل المجهر الضوئي المزود بكاميرا تصوير للمقاطع النسجية من نوع (Acer 300) المثبتة على جهاز الحاسوب الالكتروني .

٢-٢-٨ : دراسة اعداد النطف Study of sperm count

٢-٢-٨-١ : حساب اعداد النطف في الخصية

تم حساب اعداد النطف في كل خصية وذلك بعد تقطيعها الى قطع صغيرة بواسطة مشرط حاد بعد إضافة (9.8 ml) من الفورمالين الملحي Formal saline واضيفت اليه قطرتان من صبغة الأيوسين ، وتم هرسها بشكل جيد حتى تتمزق النبيبات المنوية جميعها في الخصية وتخرج جميع محتوياتها من النطف ، أخذت بعد ذلك قطرة من المحلول المتجانس ووضعت على عدَاد الكريات الدموية Haemocytometer chamber . وقد سمح بعد ذلك للسائل بالإنتشار تحت غطاء الشريحة عن طريق الخاصية الشعرية وتركت لمدة خمس دقائق لتستقر النطف على مربعات الشريحة ثم حُسبت اعداد النطف في ٨٠ مربعاً صغيراً موزعة على المربعات المتوسطة الركنية والوسط (خمس مربعات متوسطة) ثم أُخذت قرائتان لكل عينة واستخرج معدلها . ولغرض استخراج اعداد النطف تم تطبيق المعادلة الاتية :

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

إذ تمثل

N : مجموع القراءات في خمس مربعات متوسطة

٨٠ : عدد المربعات الصغيرة في خمس مربعات متوسطة

٤٠٠٠ : لمعرفة عدد النطف في (مليمتر مكعب) الواحد من المحلول

١٠٠٠ : لمعرفة عدد النطف في (السنتيمتر مكعب) الواحد من المحلول

١٠ : محلول التخفيف

وبعد تطبيق المعادلة يتم استخراج عدد النطف الكلي (Sakamoto and Hashimoto, 1986).

٢-٢-٨-٢ : حساب اعداد النطف في البربخ

أُخذ البربخ بالكامل واتبعت الخطوات نفسها في حساب اعداد النطف في الخصية واستعملت المعادلة نفسها لحساب عدد النطف في البربخ واستخدم المجهر الضوئي في فحص العينات جميعها وبقوة تكبير (400 X).

٢-٢-٩ :الاختبارات الدموية Hematological Test

٢-٢-٩-١: حجم خلايا الدم المرصوصة Packed Cell Volume (PCV)

استعملت طريقة Microhaematocrit في حساب حجم الخلايا المرصوص باستعمال أنابيب شعرية حاوية على مادة مانعة للتخثر (الهيبارين) ، فقد تم سحب عينة من الدم في الأنبوبة الشعرية وغلقت إحدى نهايتي الأنبوبة بواسطة الطين الاصطناعي ، ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي الدقيق Microcenterfuge وبسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ٥ دقائق، وبعدها تم حساب حجم الخلايا المرصوص باستعمال المسطرة الخاصة لهذا الغرض وباعتماد ارتفاع الخلايا نسبةً الى الحجم الكلي في الأنبوبة (Talib, 1996) .

٢-٢-٩-٢ : تركيز خضاب الدم Haemoglobin concentration (Hb)

تم تقدير تركيز خضاب الدم لكل عينة من العينات بحسب طريقة Cynmethaemoglobin وذلك باستعمال كاشف خضاب الدم (Haemoglobin Reagent) وهو عبارة عن محلول درابكن (Drabkin's Solution) الذي وضع منه (5ml) في أنبوبة معقمة وجافة ، ثم اضيف إليها (0.02ml) من الدم المسحوب باستعمال ماصة (MicoPipette) ثم تركت الأنبوبة مدة ١٠ دقائق بدرجة حرارة الغرفة ، بعدها تم حساب تركيز خضاب الدم لكل عينة باستعمال جهاز تقدير خضاب الدم (Haemoglobin meter) وبطول موجي (540 nm) (Dacie & Lewis, 1974) .

٢-٢-٩-٣ : العدد الكلي لخلايا الدم البيض White Blood Cell Count (WBC) Total

تم حساب العدد الكلي لخلايا الدم البيض بحسب طريقة Dacie & Lewis (١٩٧٤) , فقد تم سحب الدم الى العلامة ٠,٥ باستخدام الماصة الخاصة لخلايا الدم البيض وأكمل الحجم بحسب المحلول المخفف Thomas solution , وبعد المزج الجيد تم وضع قطرة من الدم المخفف على الشريحة الخاصة لحساب خلايا الدم Hemocytometer , اذ تم حساب الخلايا البيض في المربعات الركنية الأربعة من الشريحة . واستعملت المعادلة الآتية في الحساب :

عدد الخلايا ($١٠^{٣}$× \ لتر)= عدد الخلايا المحسوبة \ ٤ ×٢٠×١٠

٢-٢-١٠ : الاختبارات الكيموحيوية للدم Biochemical Test of Blood

٢-٢-١٠-١ : مستوى الكلوكوز Random Blood Sugar

تم تقدير مستوى الكلوكوز في مصل دم الأرانب بحسب طريقة العمري(1986) وبوساطة استعمال عدة التحليل (Kit)المجهزة من قبل(Biolabo , France) .

طريقة العمل : Procedure

تمت طريقة العمل كما موضحة في الجدول ادناه :

	محلول الكشف Blank	الإنموذج Sample	المحلول القياسي Standard
H_2O ماء	10µl	-	-
النموذج Sample	-	10µl	-
المحلول القياسي Standard	-	-	10µl
Reagent الدليل	1.0 ml	1.0ml	1.0ml

إذ تم اخذ ثلاثة أنابيب اختبار وضع في كل منها 1.0ml من محلول العمل ، ثم تم اضافة 10µl من كل من المحلول القياسي ، مصل الدم والماء المقطر على التوالي الى الانابيب الثلاثة ثم رجت بشكل خفيف وتركت لمدة (10) دقيقة في درجة حرارة المختبر ، بعدها تم قياس الامتصاصية عند طول موجي قدره 510nm بوساطة جهاز المطياف Spectrophotometer المجهز من قبل شركة (Apel) والذي استعمل بعد ذلك لجميع الفحوصات الاخرى .

٢-٢-١٠-٢ : مستوى الكولسترول Cholesterol level

تم تقدير الكولسترول في مصل دم الحيوانات بحسب طريقة Richmond (١٩٧٣) وباستخدام عدة التحليل (Kit) المصنع من قبل (Biolabo , France).

طريقة العمل : Procedure

تتم طريقة العمل كما موضحة في الجدول الاتي :

	محلول الكشف Blank	الإنموذج Sample	المحلول القياسي Standard
ماء H_2O	10µl	-	-
النموذج Sample	-	10µl	-
المحلول القياسي Standard	-	-	10µl
محلول العمل Working R.	1.0 ml	1.0ml	1.0ml

تم اخذ ثلاثة أنابيب اختبار ، اضيف لكل منها 1.0 ml من محلول العمل ثم اضيف 10µlمن الماء المقطر الى واحد من الأنابيب ، وأضيف 10µl من مصل الدم إلى الانبوب الثاني و 10µl من المحلول القياسي الى الانبوب الثالث ، وبعدها رجت بصورة خفيفة وجيدة ثم تركت لمدة 30 دقيقة حتى يتم استقرار اللون في الانابيب وتمت قراءة الامتصاصية عند الطول الموجي 505nm .

٢-٢-١٠-٣: مستوى يوريا الدم Blood Urea level

تم تقدير اليوريا Urea في مصل دم الارانب بحسب طريقة (الخياط ، 1992) وباستعمال عدة التحليل (Kit) المصنع من قبل (BIOMERIEUX , France).

طريقة العمل : Procedure

تتم طريقة العمل كما موضحة في الجدول أدناه :

	محلول الكشف Blank	الإنموذج Sample	المحلول القياسي Standard
ماء H_2O	10µl	-	-
النموذج Sample	-	10µl	-
المحلول القياسي Standard	-	-	10µl
$R_1 + R_3$	1.0 ml	1.0ml	1.0ml
Reagent 2	1.0 ml	1.0ml	1.0ml

تم اخذ 0.5 ml من (R_1) وحجم مشابه من (R_3) للانابيب الثلاثة ثم وضع 10µl من الماء المقطر في الانبوب الاول و 10µl من مصل الدم في الانبوب الثاني و 10µl من المحلول القياسي في الانبوب الثالث وتمزج لمدة (10) دقائق عند درجة حرارة (15-25) م° ، بعدها

اخذ 1.0ml من (R_2) ووضعت في الأنابيب الثلاثة ومزجت لمدة (10) دقائق عند درجة حرارة (15-25) م° وتم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي 580nm .

٢-٢-١٠-٤ : نسبة الأنزيم الناقل للالنين Alanine amino transferase

تم تقدير نسبة الأنزيم الناقل للالنين في مصل دم الأرانب المعاملة بحسب طريقة Sporin وجماعته (1996) باستعمال عدة التحليل (Kit) المجهز من شركة(Randox United Kingdom,).

طريقة العمل : Procedure

تتم طريقة العمل كما موضحة في الجدول أدناه :

	Sample	Blank
Sample	0.1ml	-
GPT Reagent	0.5ml	0.5ml
Distal water	-	0.1ml

تمزج وتحفظ لمدة٣٠ دقيقة بحرارة٣٧م

dinitrophenyl-hydrazine	0.5ml	0.5ml
٢،٤	-	-

تمزج وتبقى لمدة ٣٠ دقيقة بحرارة٣٧م

NaOH	٥ml	٥ml

يمزج وتقرأ نسبة امتصاص النموذج مقابل مواد الكفء بعد ٥ دقائق,إذ يتم القياس عند الطول الموجي ٥٣٠- ٥٥٠نانومتر، بعدها تتم المقارنة بالقياسات العالمية وبالرجوع لجداول خاصة بهذا الفحص.

٢-٢-١٠-٥ : نسبة الأنزيم الناقل للاسبارتيت Aspartate amino transferase

تم تقدير الأنزيم الناقل للاسبارتيت في مصل دم الأرانب بحسب طريقة Sporin وجماعته (1996) باستعمال عدة التحليل (Kit) المجهز من شركة(Randox united kingdom,).

طريقة العمل : Procedure

	Sample	Blank

Sample	0.1ml	-
GOT Reagent	0.5ml	0.5ml
Distal water	-	0.1ml

تمزج وتحفظ لمدة ٣٠ دقيقة بحرارة٣٧م

٢،٤ dinitrophenyl-hydrazine	0.5ml	0.5ml

تمزج وتبقى لمدة ٣٠ دقيقة بحرارة٣٧م

NaOH	٥ml	٥ml

يمزج وتقرأ نسبة امتصاص النموذج مقابل مواد الكفيء بعد ٥ دقائق,حيث يتم القياس عند الطول الموجي ٢٤٠ نانومتر، بعدها تتم المقارنة بالقياسات العالمية وبالرجوع لجداول خاصة بهذا الفحص.

٢-٢-١٠-٦ : تركيز البليروبين الكلي Total Bilirubin concentration

تم قياس نسبة البليروبين الكلي بحسب طريقة Dacie & Lewis(١٩٧٤) وباستعمال جهاز Bilirubin meter وبالاعتماد على الشدة اللونية لمادة البليروبين في مصل الدم ,حيث ملئت الأنبوبة الشعرية الدقيقة المستعملة في قياس PCV والحاوية على المادة المانعة للتخثر. بعدها نبذت بواسطة جهاز الطرد المركزي الدقيق (Microcenterfuge) ، وبعد ان تم عزل المصل داخل الأنبوبة الشعرية ، تمت قراءة تركيزالبليروبين في المصل بواسطة جهاز قياس البليروبين Bilirubin meter (العمري ، 1986) .

٢-٢-١٠-٧ : مستوى هرمون التيستوستيرون Testosterone hormone level

تم قياس هرمون التيستوستيرون بجهاز ال VIDAS وباستعمال عدة التحليل (Kit) المصنع من قبل (Biomerieux , France). حيث تم برمجة الجهاز واختيار تحليل التستوستيرون testosterone من قائمة التحاليل في شاشة الجهاز وادخال رمز S1,S1,C1 ورقم النموذج ومن ثم اخذ احجام متساوية (200 µl) من العينة وال C1 و S1 وتوضع في اول موقع او حفرة في الجهاز ومن ثم اعطاء ايعاز التشغيل للجهاز وبعد ذلك الانتظار لمدة ٦٠ دقيقة في درجة حرارة ($37.5\ C^0$ -36.8) وتؤخذ النتائج من الجهاز في شاشة العرض (Birdsall, 1996 ; Franks, 1995).

٢-٢-١٠-٨ : مستوى هرموني الدرقية Triiodothyronin(T3) and Tetraiodothyroxin (T4)

تم قياس هرموني الدرقية T3 و T4 بواسطة جهاز ال VIDAS وباستخدام عدة التحليل (Kit) المصنع من قبل (Biomerieux , France).

حيث تم برمجة الجهاز واختيار تحليل T3 و T4 من قائمة التحاليل في شاشة الجهاز وادخال رمز S1,S1,C1 ورقم النموذج ومن ثم اخذ احجام متساوية (100 µl) من العينة بالنسبة لاختبار (T3) و (200 µl) بالنسبة لاختبار (T4) وال C1 و S1 وتوضع في اول موقع او حفرة في الجهاز ومن ثم اعطاء ايعاز التشغيل للجهاز وبعد ذلك الانتظار لمدة ٤٠ دقيقة في درجة حرارة ($37.5\ C^0$ -36.8) وتؤخذ النتائج من الجهاز في شاشة العرض (HELFAND,1990).

٢-٢-١٠-٩: التحليل الإحصائي Statistical analysis

استعمل البرنامج الاحصائي الجاهز SPSS (٢٠٠٦) Statistical Package for social Science في تحليل بيانات التجربة باستعمال التصميم ذو العامل الواحد (C.R.D) Completely Randomized Design لدراسة تأثير المعاملات المختلفة في الصفات قيد الدراسة وقورنت الفروق المعنوية بين المتوسطات باستخدام اختبار (LSD) Lest Significant Difference أقل فرق معنوي.

٣-١ : التغيرات الوزنية

٣-١-١ : معدلات أوزان الأجسام

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ظهور ارتفاع لم يرتقي الى مستوى المعنوية خلال الشهر الثاني والثالث لحيوانات مجموعة السيطرة عند المقارنة بين معدلات الاوزان خلال الاشهر الثلاثة لمدة التجربة .

في حين بينت النتائج ظهور انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في أوزان حيوانات المجموعتين الثانية والثالثة من المعاملة خلال الشهر الثالث عند المقارنة تباعاً بينها وكذلك عند المقارنة بمجموعة السيطرة ، في حين ظهر انخفاض لم يرتقي الى مستوى المعنوية خلال الأشهر الثلاثة من التجريع في حيوانات المجموعة الاولى عند المقارنة تباعا بين هذه الفترات (جدول ١) .

جدول (١) معدلات أوزان الأجسام (غم)خلال كل شهر من التجربة لمجاميع الحيوانات المعاملة

المجاميع والمعاملات (ملغم \ كغم)	معدلات أوزان الأجسام(غم) المتوسط ± الخطأ القياسي			
	عدد الحيوانات	معدل الشهر الاول	معدل الشهر الثاني	معدل الشهر الثالث
السيطرة	٥	١٤٦٥,٤٠ ± ab 57.53	١٤٨٩,٤٠ ± a ٥٥,٢٨	١٤٩٨,٨٠ ± b ٥٤,٧٥
م١	٥	١٢٨٨,٠٠ ± a ٥٥,٧٦	١٢٦٨,٦٠ ± a ٥٤,٨٧	١٢٥٠,٦٠ ± a ٥١,٤٥
م٢	٥	1497.60 ± ab ٩٧,٥٩	١٤٥٩,٠٠ ± a ١٠١,٦١	١٤٤٧,٠٠ ± c 87.37
م٣	٥	١٥٥١,٤٠ ± ab 102.17	١٤٩٨,٠٠ ± b ١٠١,٥٠	١٤٤٥,٨٠ ± c ٨١,٥٦

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

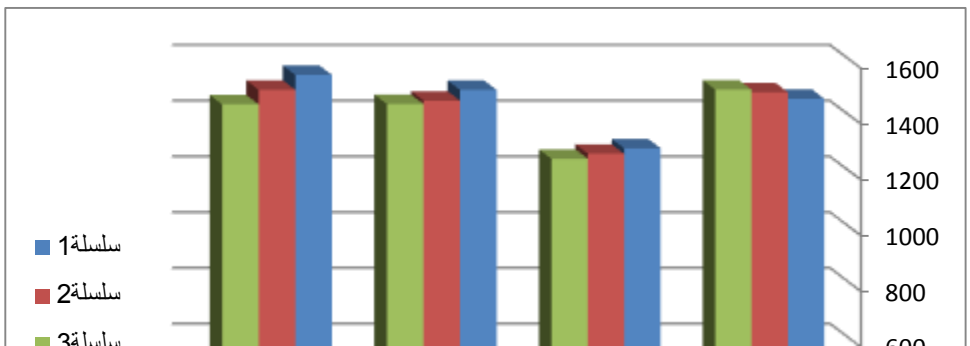
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.05$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.05$).



شكل (١) معدلات أوزان الأجسام (غم)خلال كل شهر من التجربة لمجاميع الحيوانات المعاملة

٣-١-٢ : النسب المئوية لأوزان الأعضاء

٣-١-٢-١ : معدل النسبة المئوية لوزن الخصية إلى الجسم

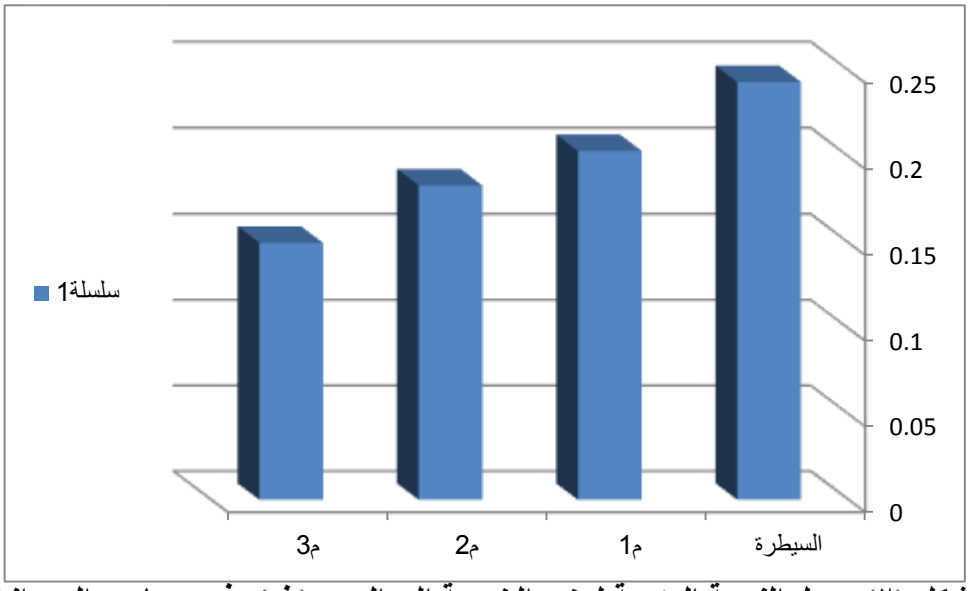
أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود انخفاض معنوي ($P < 0.01$) في معدل النسبة المئوية لوزن الخصية الى الجسم في مجموعتي الحيوانات الثانية والثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة وعند المقارنة تباعا بين المجاميع . في حين ظهر انخفاض لم يرتقِ لمستوى المعنوية في الحيوانات المعاملة عند المجموعة الأولى عند المقارنة بمجموعة السيطرة (جدول ٢) .

جدول (٢) : معدل النسبة المئوية لوزن الخصية إلى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة .

المجاميع	عدد الحيوانات	معدل النسبة المئوية لوزن الخصية\الجسم SE ± M (%)

السيطرة	٥	0.0088 ± 0.2433 ab
م١	٥	0.0033 ± 0.2033 bc
م٢	٥	0.0120 ± 0.1833 c
م٣	٥	0.0057 ± 0.1500 d

M: الوسط الحسابي
SE : الخطأ القياسي
م١ : المجموعة المعاملة الأولى
م٢ : المجموعة المعاملة الثانية
م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة
الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).
الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٢) معدل النسبة المئوية لوزن الخصية إلى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة

.

٣-١-٢-٢ : معدل النسبة المئوية لوزن الكلية إلى الجسم

يلاحظ في نتائج (جدول ٣) عدم وجود فرق معنوي في النسبة المئوية لوزن الكلية في الحيوانات المعاملة للمجاميع الأولى والثانية و الثالثة مقارنة بنسبة وزن الكلية لمجموعة حيوانات السيطرة ، كما لم تلاحظ وجود فروق معنوية عند المقارنة تباعاً بين المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم .

جدول (٣) : معدل النسبة المئوية لوزن الكلية الى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.

المجاميع	عدد الحيوانات	معدل النسبة المئوية لوزن الكلية\الجسم SE ± M (%)

السيطرة	٥	0.0057 ± 0.3600 a
م١	٥	0.0115 ± 0.3200 a
م٢	٥	0.0088 ± 0.2867 a
م٣	٥	0.0088 ± 0.3133 a

M: المتوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

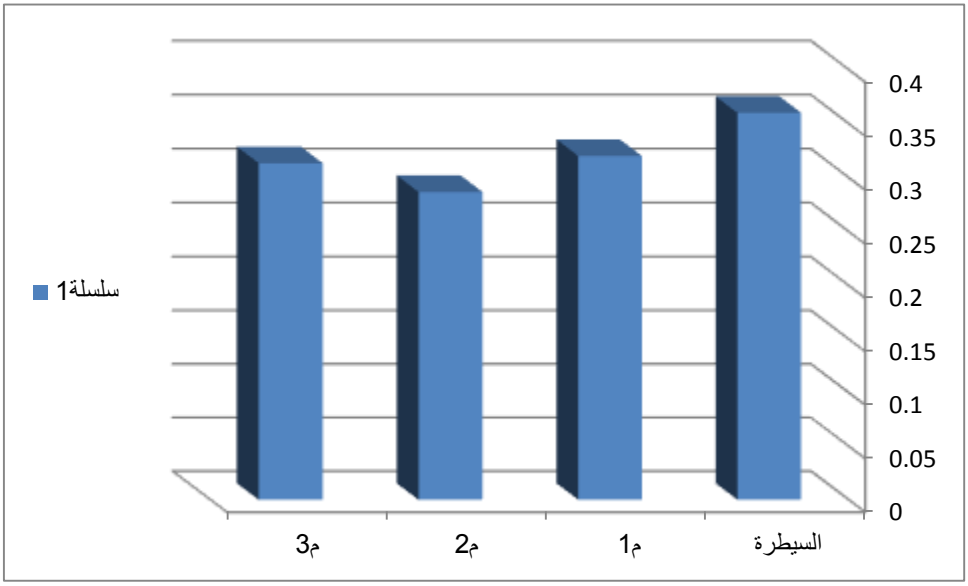
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٣) معدل النسبة المئوية لوزن الكلية الى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.

٣-١-٢-٣ : معدل النسبة المئوية لوزن الكبد إلى الجسم

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي ($P < 0.01$) في معدل النسبة المئوية لوزن الكبد الى الجسم في مجموعة الحيوانات الثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة . كما لوحظ انخفاض في النسبة المئوية لوزن الكبد الى الجسم لكنه لم يرتقِ الى مستوى المعنوية في مجموعة الحيوانات الاولى والثانية عند المقارنة بمجموعة السيطرة (جدول ٤).

جدول (٤) : معدل النسبة المئوية لوزن الكبد الى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.

المجاميع	معدل النسبة المئوية لوزن الكبد \الجسم SE ± M (%)

السيطرة	0.145 ± 3.333 a
م١	0.057 ± 3.400 a
م٢	0.577 ± 3.000 a
م٣	0.088 ± 2.566 b

M: المتوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

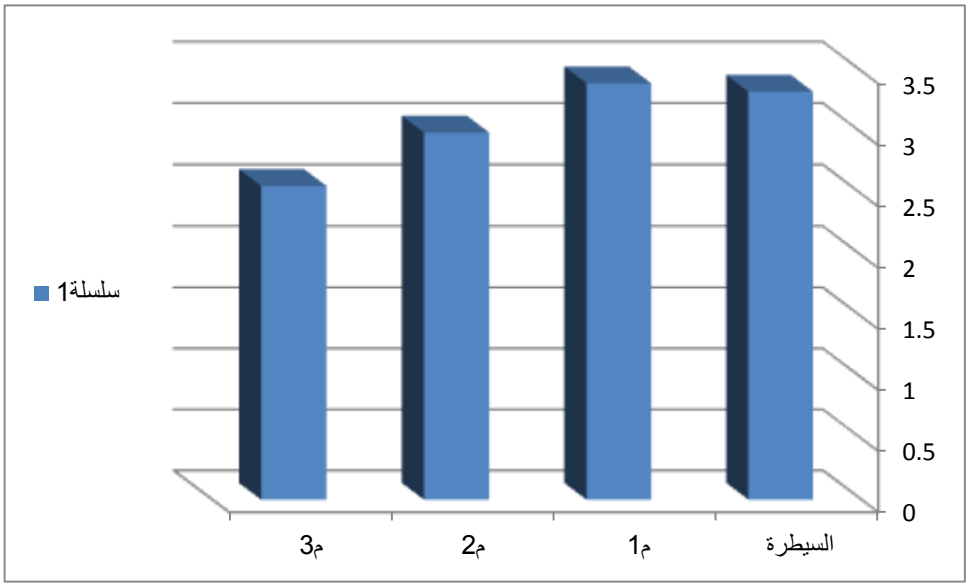
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٤) معدل النسبة المئوية لوزن الكبد الى الجسم(غم) في مجاميع الحيوانات المعاملة.

٣-٢ : التغيرات النسجية

٣-٢-١: الخصية Testes

أظهرت المقاطع النسجية في خصى حيوانات مجموعة السيطرة ان كل خصية تتكون من فصيصات خصوية Testicular lobules وكل واحدة تحتوي ١-٤ نبيبات منوية Seminiferous tubules ملتفة بشدة ، كل نبيبة منوية مبطنة بظهارة جرثومية متعددة الطبقات Stratified germinal epithelium تحتوي على خلايا تكاثرية مولدة للنطف Proliferating spermatogenic (germ)cells وخلايا داعمة غير تكاثرية Non-

proliferating supporting (Sertoli) cells . وفي النبيبات المنوية الخلايا المولدة للنطف تنقسم ومن ثم تنضج للتحول الى النطفة Sperm .

وتحاط كل نبيبة منوية بأرومات ليفية Fibroblast مثل الخلايا العضلية وأوعية دموية Blood vessels وأوعية لمفاوية Lymphatic vessels ،كما توجد بين النبيبات المنوية تجمعات او عناقيد خلايا لايدغ Leydig cells وهي التي تفرز الهرمون الجنسي التيستوستيرون Testosterone. وتتم عملية تكوين النطف Spermatogenesis في قاعدة النبيبات المنوية Seminiferous tubules والتي تتضمن انقسامات خيطية Mitotic division ، وتبدأ عملية تكوين النطف بانقسام سليفات النطف Spermatogonia الى B-spermatogonia و A-spermatogonia. النـــوع الغامـــــــق مـــن A-spermatogonia هي خلايا جذعية Stem cells تستمر بالانقسام لتؤدي الى النوع الشاحب والغامق من A-spermatogonia ،النوع الشاحب من A-spermatogonia تتضاعف ؛ لتؤدي الى سليفات النطف B-spermatogonia والتي بدورها تتضاعف بالانقسام الخيطي Mitosis لتنتج الخلية النطفية الاولية primary spermatocyte والتي تخضع للانقسام الاختزالي الاول First meiotic division من خلال ستة اطوار هي :

a. Preleptotene b. Leptotene c. Zygotene

d. Pachytene e. Diplotene f. Diakineses

لينتج عنه الخلية النطفية الثانوية Secondary spermatocyte وهذه بدورها تكمل الانقسام الاختزالي الثاني second meiotic division لتنتج ارومة النطفة Spermatid ، وخلال هذه الانقسامات الاختزالية يحصل اختزال لعدد الكر وموسومات وكمية ال DNA في كل خلية وبعد اكتمال الانقسام الاختزالي الثاني تحتوي ارومة النطفة Spermatid على (22 + Y او 22+X) . ان عملية تحول ارومة النطفة Spermatid الكروية الى خلية نطفة متطاولة تدعى Spermiogenesis وهي عملية معقدة لا تتضمن انقسامات ولكن بدلاً من ذلك تخضع لتحولات مظهرية من حيث تغير شكل وحجم أرومات النطف وكذلك كثافة الكروماتين النووي مؤدية لتكوين الحيوان المنوي Spermatozoon .(صورة ١) .

كما تظهر الصورة (٢) لحيوانات مجموعة السيطرة مقطع عرضي في قناة البربخ ductus epididymis وهو نبيب طويل وملتف ومحاط بنسيج ضام وطبقة عضلية ملساء رقيقة ومبطن ب pseudostratified columnar epithelium يتألف من خلايا عمودية طويلة tall columnar cells وأهداب طويلة ساكنة غير متحركة stereo cilia وخلايا قاعدية

صغيرة basal cells وفي بعض اجزاء البربخ يحتوي على نطف ناضجة mature sperms .

الفحص المجهري للمقاطع النسجية لخصى حيوانات المجموعة الأولى اظهر تأثر طفيف في اعداد أرومات النطف early spermatids كذلك تأثر بسيط في اعداد primary spermatocytes مع عدم تأثر عملية تكوين النطف Spermatogenesis و spermiogenesis ، صورة (٣) . وتوضح الصورة (٤) عدم تأثر قناة البربخ epididymis ductus بجرعة الفلورايد المعطاة لحيوانات المجموعة الاولى حيث اقطار القنوات مشابه لأقطار قنوات مجموعة السيطرة ، كذلك عدم تأثر اعداد النطف .

وعند الفحص النسجي لخصى الأرانب المعاملة في المجموعة الثانية وجد اختزال او طور سكون متوسط في عملية تكوين النطف Speramatocytic arrest وقلة في اعداد أرومات النطف early and late spermatids ، كما حصل انخفاض في اعداد primary spermatocytes (صورة 5).

وتظهر الصورة رقم (٦) تضيق بسيط او متوسط في قناة البربخ ductus epididymis كذلك انخفاض اعداد النطف mature sperms في قنوات البربخ .

كما ظهر اختزال او طور سكون شديد في عملية تكوين النطف Sever speramatocytic arrest تتزامن مع قلة شديدة او انعدام لل late spermatids وقلة اعداد ال early spermatids ، كما حدث انخفاض شديد في اعداد primary spermatocytes في خصى حيوانات المجموعة الثالثة (صورة ٤).

كما تظهر الصورة (٨) مقطع عرضي في قناة البربخ ductus epididymis تضيق شديد في قنوات البربخ مع انخفاض كبير في اعداد النطف الناضجة mature sperms .

٣-٢-٢ : الكلية Kidney

أظهر فحص المقاطع النسجية لنسيج كلى الحيوانات في مجموعة السيطرة بالمجهر الضوئي والمصبوغة بصبغة الهيماتوكسيلين والأيوسين ان الكلية تتكون من جزئين ، الخارجي منها يسمى القشرة Cortex التي تحتوي على تراكيب تسمى الكبيبات Glumerulus المحاطة بمحفظة بومان Bowman capsule التي تبطن بنسيج حرشفي بسيط Simple squemous

epithelial tissue ويفصل بينها فسحة تسمى الفسحة المحفظية Capsular space ، إضافة الى ذلك تحتوي القشرة على النبيبات الكلوية . اما الجزء الداخلي فيسمى اللب Medulla الذي يحتوي على مجموعة من النبيبات الكلوية (صورة ٩) .

اظهر فحص المقاطع النسجية لكلى أرانب المجموعة الأولى تأثراً بسيطاً من جراء المعاملة بفلوريد الصوديوم تمثل بتكتل بسيط في الكبيبة glomerulus بوجود اعداد بسيطة من الخلايا الالتهابية Lymphocytosis في الكبيبة Glumereuli بالإضافة الى وجود تضيق بسيط في بعض النبيبات الكلوية (صورة 10)

أما في مجموعة الحيوانات الثانية المعاملة بطريقة التجريع الفموي ظهر انكماش واحتقان بشكل واضح في الكبيبة مع ازدياد الفسحة المحفظية capsular space وازدياد اعداد الخلايا الالتهابية lymphocytosis بشكل واضح ، إضافة الى تموت وتحلل في بطانة النبيبات الكلوية (صورة ١١) .

في حين أظهرت المقاطع النسجية لكلية أرانب المجموعة الثالثة تأثيرات اكثر حدة تمثلت في انكماش شديد في الكبيبة وازياد بشكل كبير للفسحة المحفظية وتحلل كبير للنبيبات الكلوية بالإضافة الى ازدياد اعداد الخلايا التهابية بشكل كبير جداً lymphocytosis (صورة ١٢) .

٣-٢-٣ : الكبد Liver

أوضحت المقاطع النسجية لنسيج كبد الحيوانات في مجموعة السيطرة والمصبوغة بصبغة الهيماتوكسيلين والأيوسين إن هذا النسيج يتكون من تراكيب فصيصية سداسية الشكل تقريباً . يوجد في المنطقة الوسطية من كل فصيص وريد يسمى الوريد المركزي Central Vein الذي تمتد منه الخلايا الكبدية Hepatocytes المكعبة الشكل شعاعيا باتجاه الخارج . وتتخلل هذه الخلايا جيوب أو فسح تسمى الجيبانيات الدموية Sinusoids . ويوجد في المنطقة بين كل فصين وريد يسمى الوريد البابي Portal vein ، كذلك يوجد الشريان الكبدي Hepatic artery والقناة الصفراوية Bile duct (صورة ١٣).

الفحص النسجي لأكباد أرانب المجموعة الأولى اظهر توسعاً بسيطاً في الوريد المركزي . كذلك وجود خلايا التهابية Lympocytosis حدوث تلف بسيط لتنظيمها النموذجي الشعاعي (صورة ١٤).

أما مقاطع الكبد لحيوانات المجموعة الثانية فقد أظهرت حدوث توسع واحتقان واضح في الوريد المركزي الذي يظهر بشكل نزف دموي ملحوظ وتحلل لبطانته الداخلية . كما ظهرت

كريات دم حمر في الباحات المتوسعة من الجيوب الكبدية بالاضافة الى تنخر بسيط necrosis مع تلف واضح للتنظيم الشعاعي النموذجي للخلايا كذلك ازدياد الخلايا الالتهابية Lymphocytosis (صورة,١٥).

في حين اوضحت المقاطع النسجية لأكباد المجموعة الثالثة ازدياد كثيف للخلايا الالتهابية Lymphocytosis وتلف شديد للتنظيم الشعاعي النموذجي للخلايا وتوسع واحتقان كبير للوريد المركزي ، بالإضافة الى تنخر شديد necrosis (صورة ١٦) .

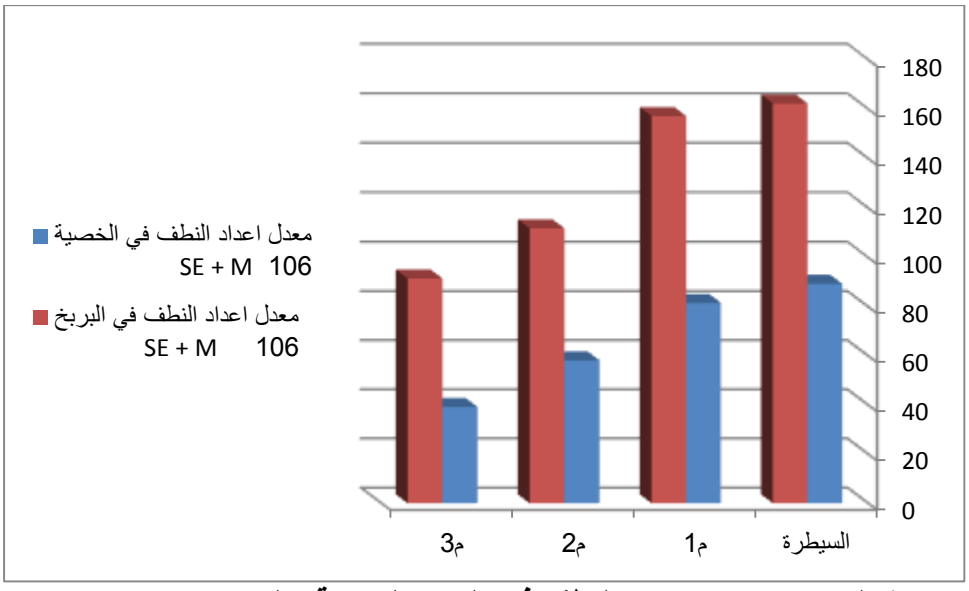
3-3 : معدلات اعداد النطف في كل من الخصية والبربخ

أظهرت نتائج احصائيات الجدول رقم (٥) وجود انخفاض معنوي ($P<0.01$) لمعدل اعداد النطف في خصى حيوانات المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة في حين وجد انخفاض لم يرتقي لمستوى المعنوية في مجموعتي الحيوانات الاولى والثانية عند المقارنة بمجموعة السيطرة .كما وجد ايضا انخفاض معنوي ($P<0.01$) في اعداد النطف في البربخ لمجموعتي الحيوانات المعاملة الثانية والثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة ولم يرتقي الانخفاض الحاصل في المجموعة الاولى لمستوى المعنوية عند المقارنة بمجموعة السيطرة .

جدول (٥) : معدلات اعداد النطف في كل من الخصية والبربخ.

المجاميع	عدد الحيوانات	معدل اعداد النطف في الخصية $x10^6$ SE ± M	معدل اعداد النطف في البربخ $x10^6$ SE ± M
السيطرة	٥	89.33 ± 6.12 ab	162.23 ± 10.52 ab
م١	٥	81.56 ± 6.67 a	157.13 ± 10.97 b
م٢	٥	58.16 ± 7.96 b	111.75 ± 15.25 c
م٣	٥	39.20 ± 12.51 c	91.51 ± 18.48 d

M: الوسط الحسابي
SE : الخطأ القياسي
م١ : المجموعة المعاملة الأولى
م٢ : المجموعة المعاملة الثانية
م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة
الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).
الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل(٥) :معدلات اعداد النطف في كل من الخصية والبربخ.

٣ – ٤ : معايير الدم الفسلجية

٣ – ٤– ١ : حجم خلايا الدم المرصوص PCV %

يوضح الجدول(٦) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.01$) في حجم خلايا الدم المرصوص للحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم لكل المجاميع عند المقارنة مع مجموعة السيطرة وعند المقارنة تباعاً بين المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم.

جدول (٦) حجم خلايا الدم المرصوص (%) في مجاميع حيوانات التجربة .

المجاميع	عدد الحيوانات	معدل حجم خلايا الدم المرصوص PCV SE ± M(%)
السيطرة	٥	0.88 ± 50.33 a
م١	٥	0.88 ± 39.33 b
م٢	٥	1.20 ± 34.33 c
م٣	٥	0.88 ± 29.66 d

M: المتوسط الحسابي

SE : الانحراف المعياري

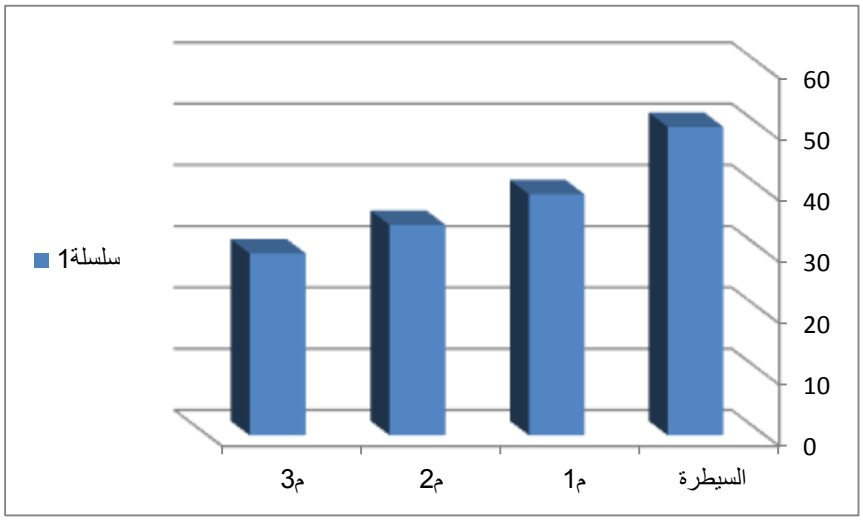
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٦) حجم خلايا الدم المرصوص (%) في مجاميع حيوانات التجربة .

٣-٤-٢ : مستوى هيموكلوبين الدم Hb

تشير نتائج التحليل الإحصائي إلى عدم وجود فروق معنوية في مستوى الهيموكلوبين لحيوانات المجموعة والثانية عند المقارنة بمجموعة السيطرة.لكن لوحظ وجود انخفاض معنوي ($P < 0.01$) في مستوى الهيموكلوبين في حيوانات المجموعة الثالثة والأولى عند المقارنة مع مجموعة السيطرة (جدول ٧).

جدول (٧) مستوى الهيموكلوبين (g/dl) في مجاميع حيوانات التجربة .

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى هيموكلوبين الدم Hb (g/dl) SD + M
السيطرة	٥	0.61+ 15.4 ac
م١	٥	0.49 + 11.8 b
م٢	٥	0.63 + 10.6 bcd
م٣	٥	0.37 + 9.5 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

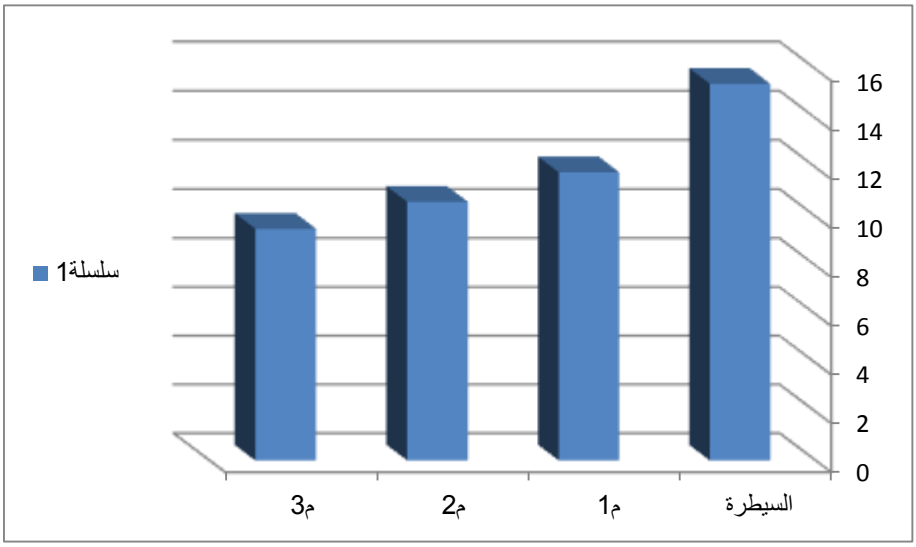
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٧) مستوى الهيموكلوبين (g/dl) في مجاميع حيوانات التجربة .

٣-٤-٣ : العدد الكلي لخلايا الدم البيض WBC

أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P< 0.01$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض لمجاميع الحيوانات الاولى الثانية والثالثة عند المقارنةً بمجموعة السيطرة ,في حين لم تظهر فروق معنوية عند المقارنة تباعاً بين المجاميع المعاملة (جدول ٨) .

جدول (٨) : العدد الكلي لخلايا الدم البيض ($\times 10^3$/ml) في مجاميع حيوانات التجربة .

المجاميع	عدد الحيوانات	عدد خلايا الدم البيضWBC ($\times10^3$/ml) SE + M
السيطرة	٥	0.95 + 7.400 a
م١	٥	0.17 + 11.133 bcd
م٢	٥	0.52 + 12.766 cd
م٣	٥	0.30 + 13.700 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

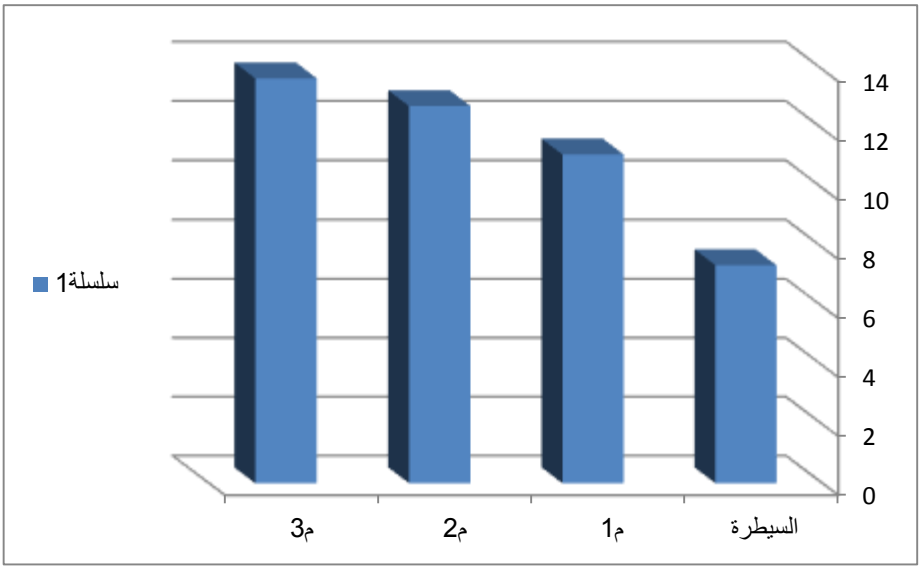
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٨) : العدد الكلي لخلايا الدم البيض ($\times10^3$/ml) في مجاميع حيوانات التجربة .

٣-٥ : المعايير الكيموحيوية في الدم

٣-٥-١: تركيز سكر الدم   RBS

اظهرت نتائج الدراسة الحالية والموضحة في الجدول ادناه (جدول رقم ٩) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في تركيز سكر الدم في كل المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم عند المقارنة بمجموعة السيطرة وعند المقارنة تباعاً بين المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم .

جدول (٩) : تركيز كلوكوز الدم (mg/ L)في مجاميع حيوانات التجربة .

المجاميع	عدد الحيوانات	تركيز كلوكوز الدم RBS (mg/dl) SE ± M
السيطرة	٥	6.56 ± 93.66 a
م١	٥	3.78± 163.00 b
م٢	٥	4.05 ± 219.33 c
م٣	٥	3.75 ± 294.33 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

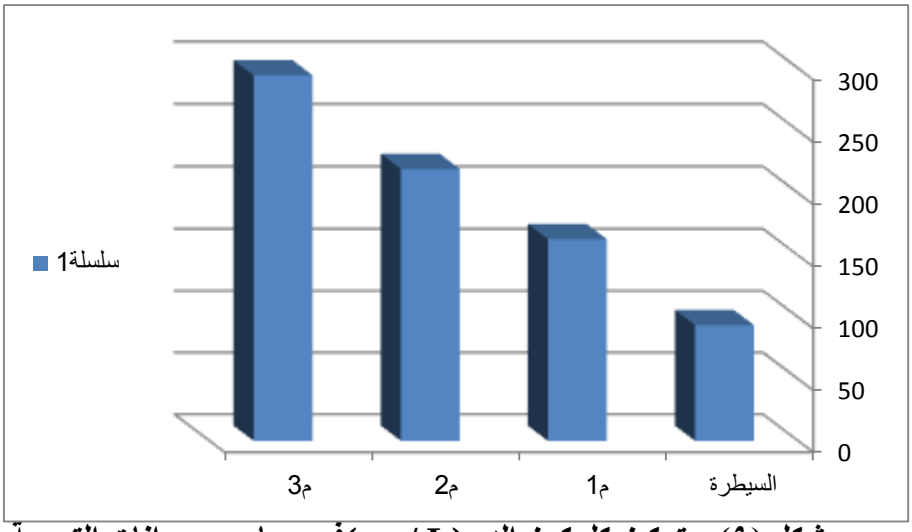
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (٩) : تركيز كلوكوز الدم (mg/ L)في مجاميع حيوانات التجربة .

٣-٥- ٢ : كولسترول الدم Cholesterol

بينت نتائج الدراسة الظاهرة في الجدول (١٠) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في تركيز كولسترول الدم في المجموعتين المعاملتين الثانية والثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة. في حين لم تظهر فروق معنوية في المجموعة الاولى على الرغم من الارتفاع الحاصل عند المقارنة بمجموعة السيطرة .

جدول (١٠) : تركيز كولسترول الدم (mg/dl)في مجاميع حيوانات التجربة .

المجاميع	عدد الحيوانات	تركيز كولسترول الدم . Chol (mg/dl) SE ± M
السيطرة	٥	10.17 ± 183.33 ab
م١	٥	1.76 ± 211.33 bc
م٢	٥	4.93 ± 225.00 cd
م٣	٥	4.63 ± 252.66 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

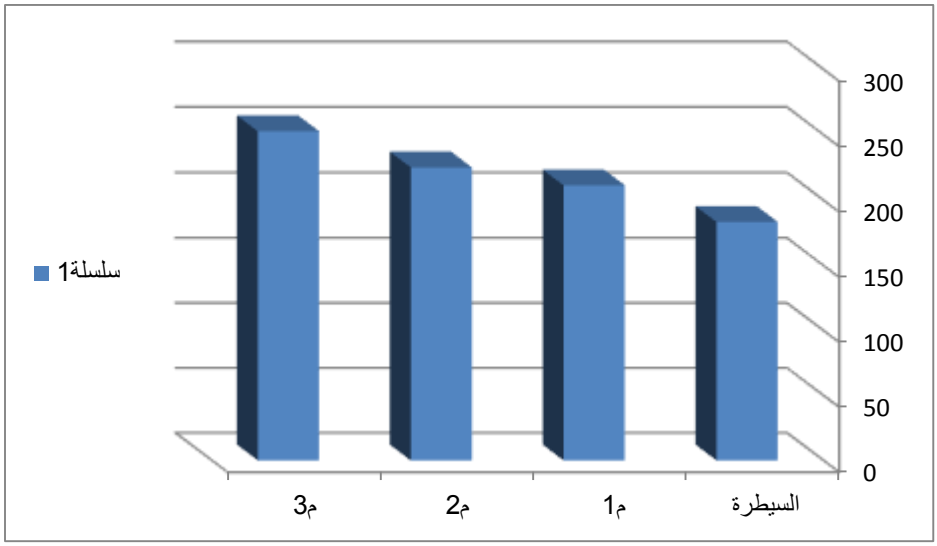
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).



شكل (١٠) : تركيز كولسترول الدم (mg/dl)في مجاميع حيوانات التجربة .

٣-٥- ٣ : تركيز يوريا الدم B. Urea

بينت نتائج (الجدول ١١) اختلافات معنوية (P <0.01) عند المقارنة تباعاً بين المجاميع المعاملة وكذلك مع مجموعة السيطرة ، إذ حققت المجموعة الثالثة تفوقاً معنوياً على كل المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم

كما يتضح من الجدول ان هنالك ارتفاعا بزيادة تركيز فلوريد الصوديوم .

جدول (١١) : تركيز يوريا الدم (mg/dl) في مجاميع الحيوانات المعاملة .

المجاميع	عدد الحيوانات	تركيز يوريا الدم (mg/dl) B. Urea SE ± M
السيطرة	٥	1.76 ± 29.66 a
م١	٥	1.73 ± 48.00 b
م٢	٥	2.60 ± 63.33 c
م٣	٥	5.36 ± 83.66 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

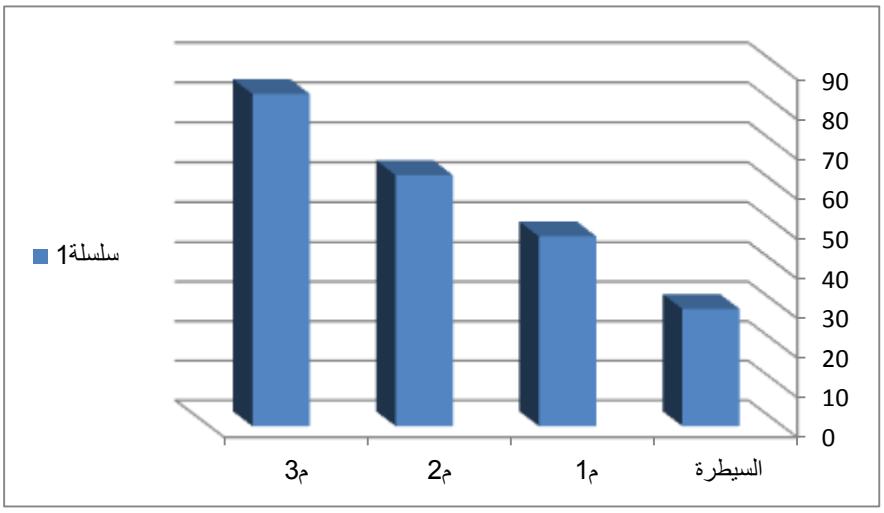
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (١١) : تركيز يوريا الدم (mg/dl) في مجاميع الحيوانات المعاملة .

٣-٥-٤ : مستوى الإنزيم الناقل للألنين GPT\ ALT

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي ($P<0.01$) في مستوى الإنزيم الناقل للألنين GPT في دم حيوانات المجموعتين الثانية والثالثة مقارنةً بمجموعة السيطرة والمجموعة الأولى . في حين أظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي لتركيز الإنزيم في المجموعة المعاملة الأولى عند المقارنة بمجموعة السيطرة (جدول ١٢) .

جدول (١٢) : مستوى الإنزيم الناقل للأنين GPT (µ / L) في حيوانات مجاميع التجربة .

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى الإنزيم الناقل للأنين GPT SE ± M (µ/ L)
السيطرة	٥	4.40 ± 41.66 ab
م١	٥	3.92 ± 52.66 b
م٢	٥	5.68 ± 105.00 c
م٣	٥	8.54 ± 150.00 d

M: الوسط الحسابي

SE : **الخطأ القياسي**

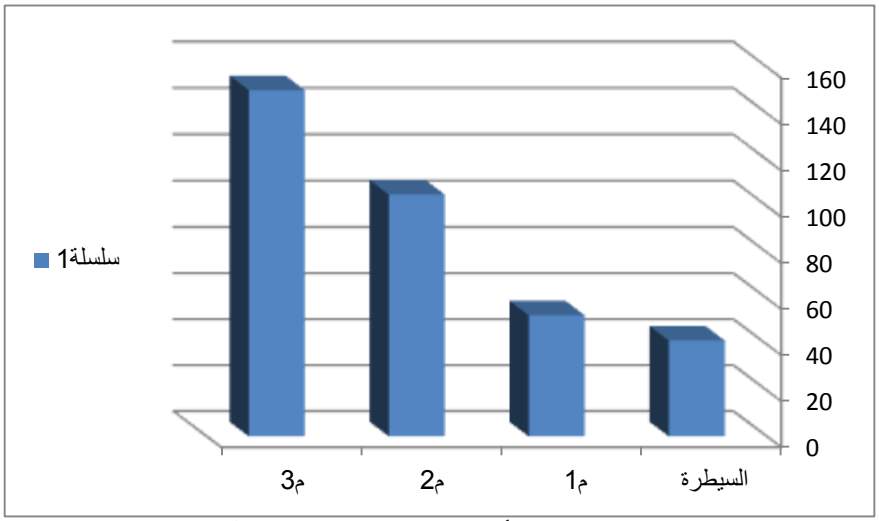
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



شكل (١٢) : مستوى الإنزيم الناقل للأنين GPT (µ / L) في حيوانات مجاميع التجربة .

٣-٥-٥ : مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيت AST\ GOT

بينت نتائج الدراسة الحالية والموضحة في الجدول (١٣) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.01$) في مستوى الإنزيم الناقل للأسبارتيت GOT في دم حيوانات المجموعتين الثانية والثالثة مقارنةً بمجموعة السيطرة والمجموعة الأولى . في حين أظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي لتركيز الإنزيم في المجموعة المعاملة الأولى عند المقارنة بمجموعة السيطرة .

جدول (١٣) : مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيت GOT (µ /L) في مجاميع الحيوانات المعاملة .

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيتGOT SE ± M (µ/ L)
السيطرة	٥	3.17 ± 18.66 ab
م١	٥	8.78 ± 23.66 b
م٢	٥	4.04 ± 64.00 c
م٣	٥	3.84 ± 95.33 d

M: الوسط الحسابي

SE : **الخطأ القياسي**

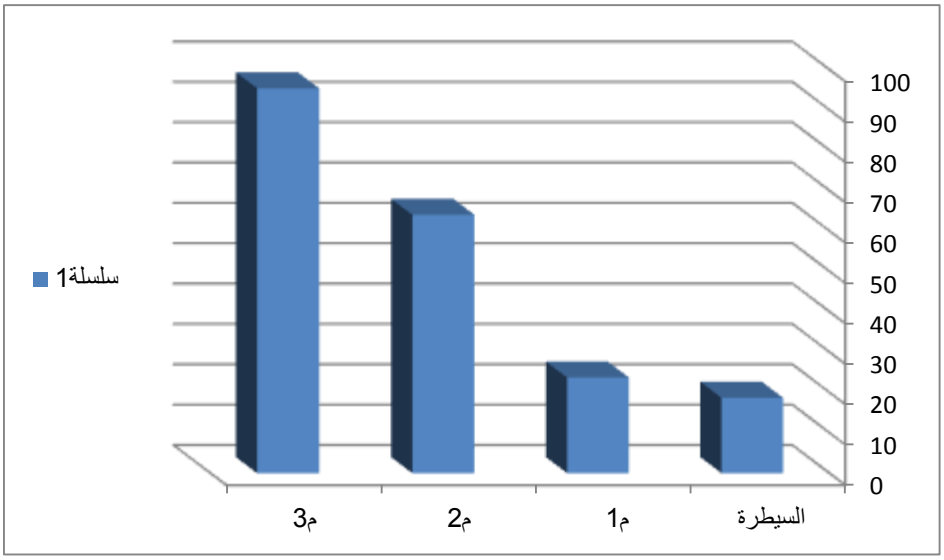
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).



شكل (١٣) : مستوى الإنزيم الناقل للاسبارتيت GOT (µ /L) في مجاميع الحيوانات المعاملة .

٣-٥- ٦ : تركيز البليروبين الكلي في الدم TSB

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي (P<0.01) في تركيز البليروبين الكلي لدم مجموعتي الحيوانات المعاملة الثانية و الثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة . بينما لم تظهر فروق معنوية عند المقارنة تباعاً بين المجاميع المعاملة .(جدول ١٤) .

جدول (١٤) : معدل تركيز البليروبين الكلي (mg/dl) في دم الحيوانات المعاملة .

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى البليروبين TSB(mg/dl) SE ± M
السيطرة	٥	0.08 ± 0.56 ab
م١	٥	0.06 ± 0.86 bc
م٢	٥	0.03 ± 1.13 cd
م٣	٥	0.08 ± 1.46 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

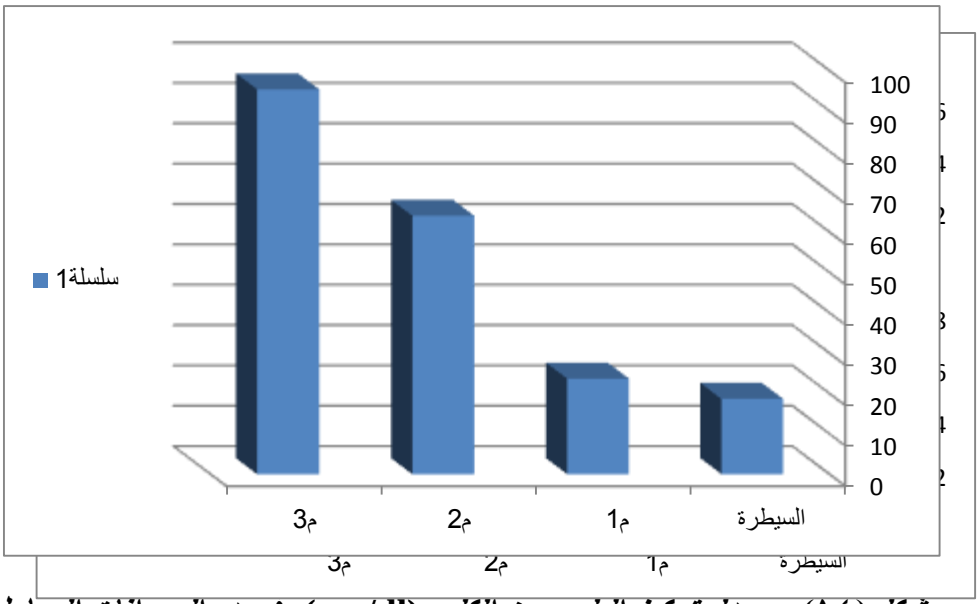
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).



شكل (١٤) : معدل تركيز البليروبين الكلي (mg/dl) في دم الحيوانات المعاملة .

٣-٥- ٧ : مستوى هرمون التيستوستيرون Testosterone

أظهرت نتائج احصائيات الجدول رقم (١٥) وجود انخفاض معنوي لمستوى هرمون التيستوستيرون (P<0.01) في مجموعتي الحيوانات المعاملة الثانية والثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة ، بينما لم يلاحظ فرقا معنوياً في مستوى هرمون التيستوستيرون للمجموعتين الاولى والثانية عند المقارنة بينهما تباعاً.

جدول (١٥) : معدل مستوى هرمون التيستوستيرون (Ng/ml) في دم الحيوانات المعاملة .

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى هرمون التيستوستيرون Testosterone(Ng/ml) M ± SE
السيطرة	٥	0.57 ± 3.43 ab
م١	٥	0.14 ± 2.26 bc
م٢	٥	0.12 ± 2.03 c
م٣	٥	0.11 ± 0.90 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

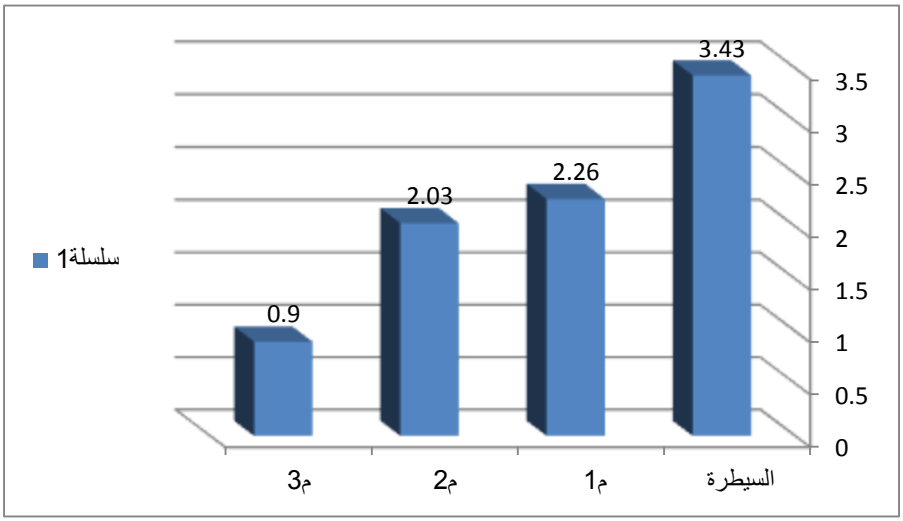
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).



شكل (١٥) : معدل مستوى هرمون التيستوستيرون (Ng/ml) في دم الحيوانات المعاملة .

٣-5- 8 : مستوى هرمون الثايرونين ثلاثي اليود **Triiodothyronine (T_3)**

أظهرت نتائج احصائيات الجدول رقم (١٦) وجود انخفاض معنوي لمستوى هرمون T3 (P<0.01) في مجاميع الحيوانات المعاملة الاولى و الثانية والثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة، كما بينت النتائج وجود فروق معنوية بين المجاميع عند المقارنة تباعاً .

جدول(١٦): معدل مستوى هرمون الثايرونين ثلاثي اليود (nmol/L)T3 في دم الحيوانات المعاملة

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى هرمون الثايرونين ثلاثي اليود (nmol/L)Triiodothyronine SE ± M
السيطرة	٥	0.071 ± 1.90 a
م١	٥	0.058 ± 1.58 b
م٢	٥	0.087 ± 1.04 c
م٣	٥	0.037 ± 0.68 d

M: الوسط الحسابي

SE : الخطأ القياسي

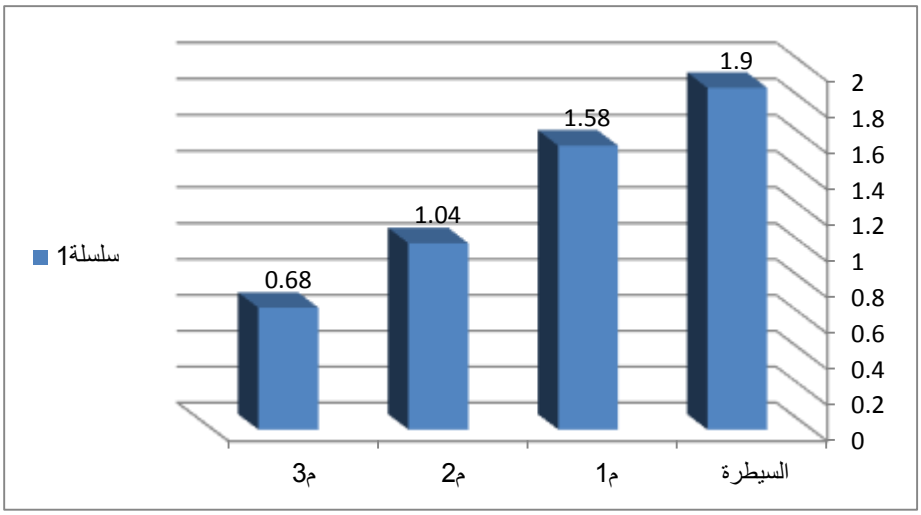
م١ : المجموعة المعاملة الأولى

م٢ : المجموعة المعاملة الثانية

م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة

الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).

الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P < 0.01).



شكل(١٦): معدل مستوى هرمون الثايرونين ثلاثي اليود (nmol/L)T3 في دم الحيوانات المعاملة

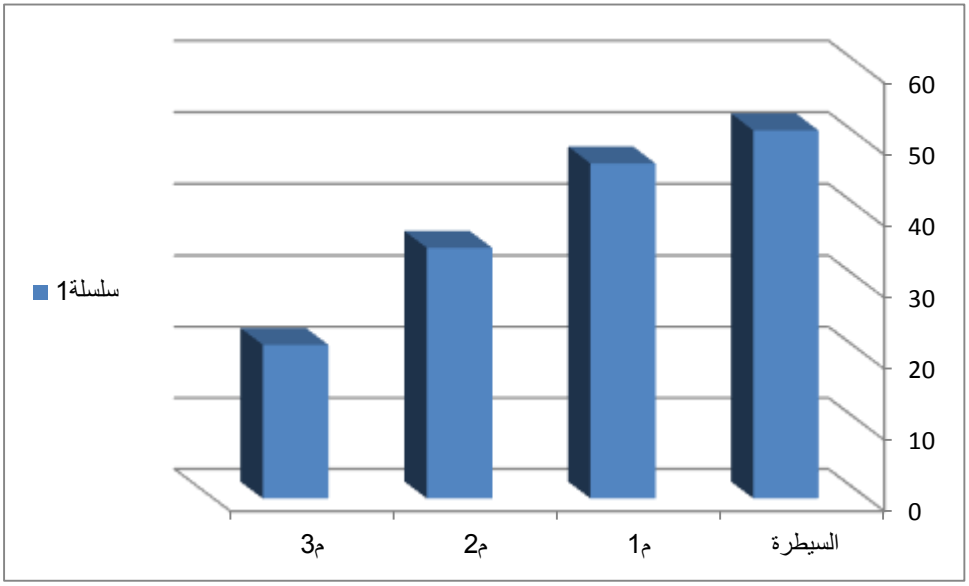
٣-٥- ٩ : مستوى هرمون الثايروكسين رباعي اليود Tetraiodothyroxine (T_4)

أظهرت نتائج احصائيات الجدول رقم (١٧) وجود انخفاض معنوي لمستوى هرمون الثايروكسين رباعي اليود T4 ($P<0.01$) في مجموعتي الحيوانات المعاملة الثانية والثالثة عند المقارنة بمجموعة السيطرة ، بينما لم يلاحظ فرقا معنوياً في مستوى هرمون T4 بين المجموعة الاولى ومجموعة السيطرةً.

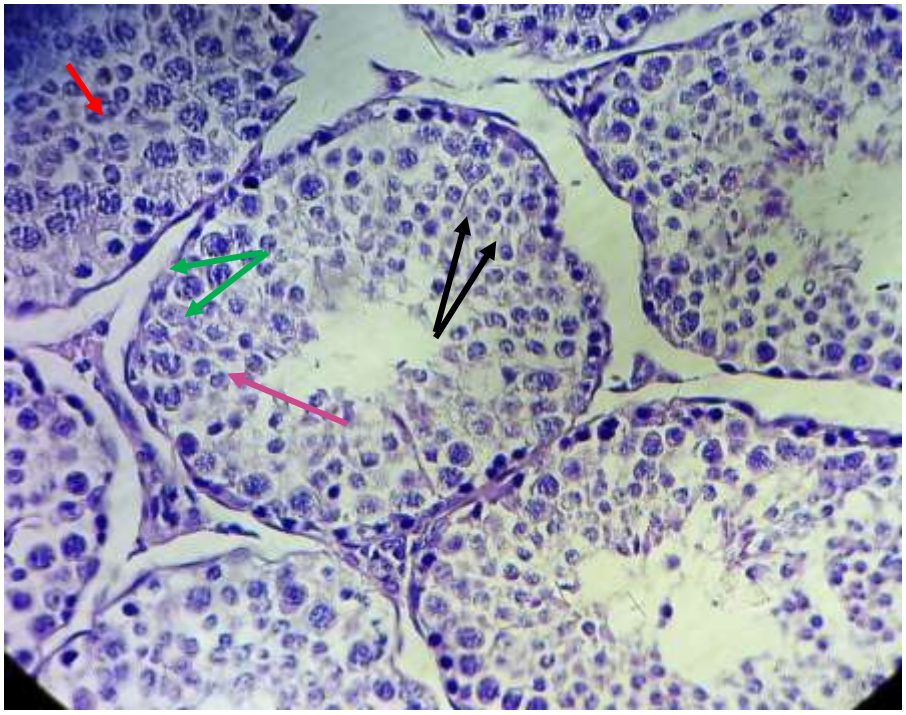
جدول (١٧) : معدل مستوى هرمون الثايروكسين رباعي اليود T4 (nmol/L) في دم الحيوانات المعاملة .

المجاميع	عدد الحيوانات	مستوى هرمون الثايروكسين رباعي اليود (nmol/L) Tetraiodothyroxine SE ± M
السيطرة	٥	2.271 ± 51.6 ab
م١	٥	1.844 ± 47.0 b
م٢	٥	1.281 ± 35.2 c
م٣	٥	1.077 ± 21.6 d

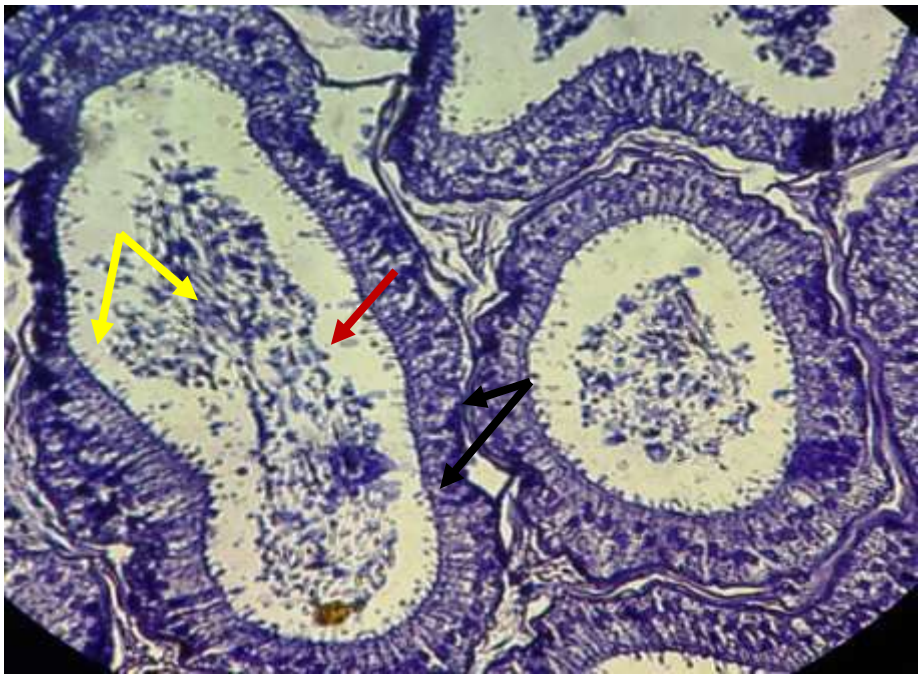
M: الوسط الحسابي
SE : الخطأ القياسي
م١ : المجموعة المعاملة الأولى
م٢ : المجموعة المعاملة الثانية
م٣ : المجموعة المعاملة الثالثة
الحروف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).
الحروف المتشابهة تشير إلى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات ($P < 0.01$).



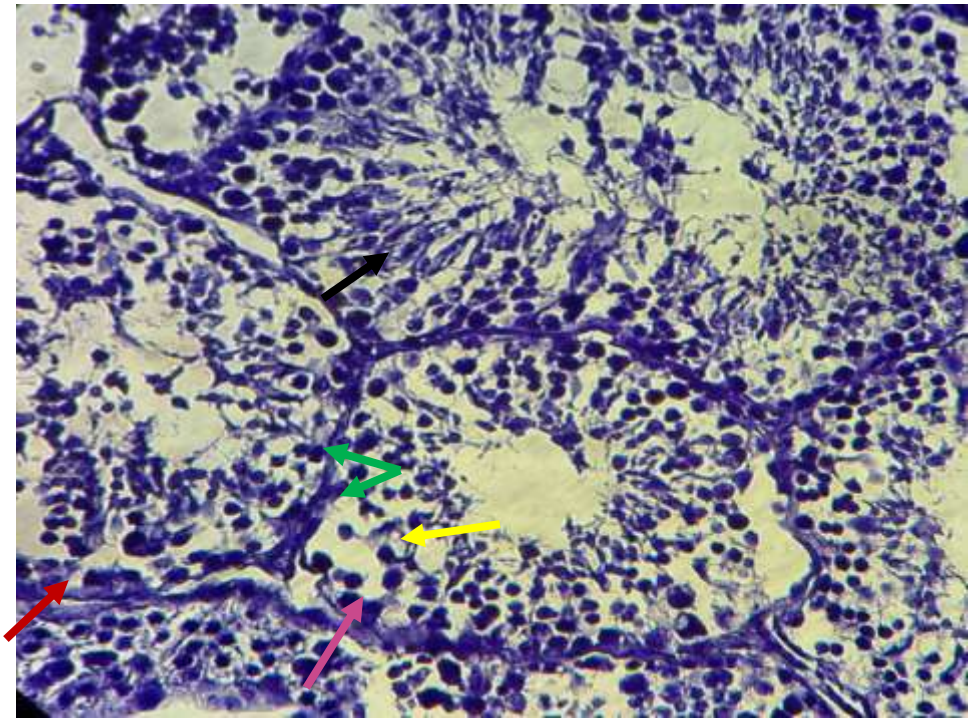
شكل(١٧): معدل مستوى هرمون الثايروكسين رباعي اليود T4(nmol/L) في دم الحيوانات المعاملة



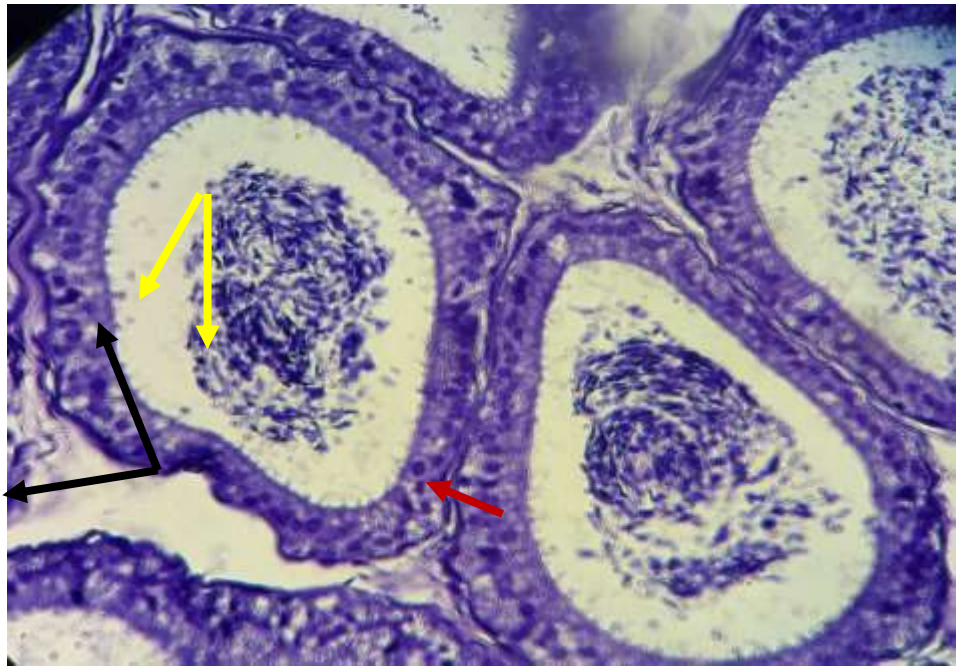
صورة(١).مقطع عرضي في الخصية (مجموعة السيطرة). (   ) يشير الى
Spermatogonium ، (   ) يشير الى primary spermatocyte (   ) يشير الى
early spermatids ،(   ) Late spermatids ، (   ) يشير الى sertoli cell .
(يشير الى secondary spermatocyte . (400X,H&E)



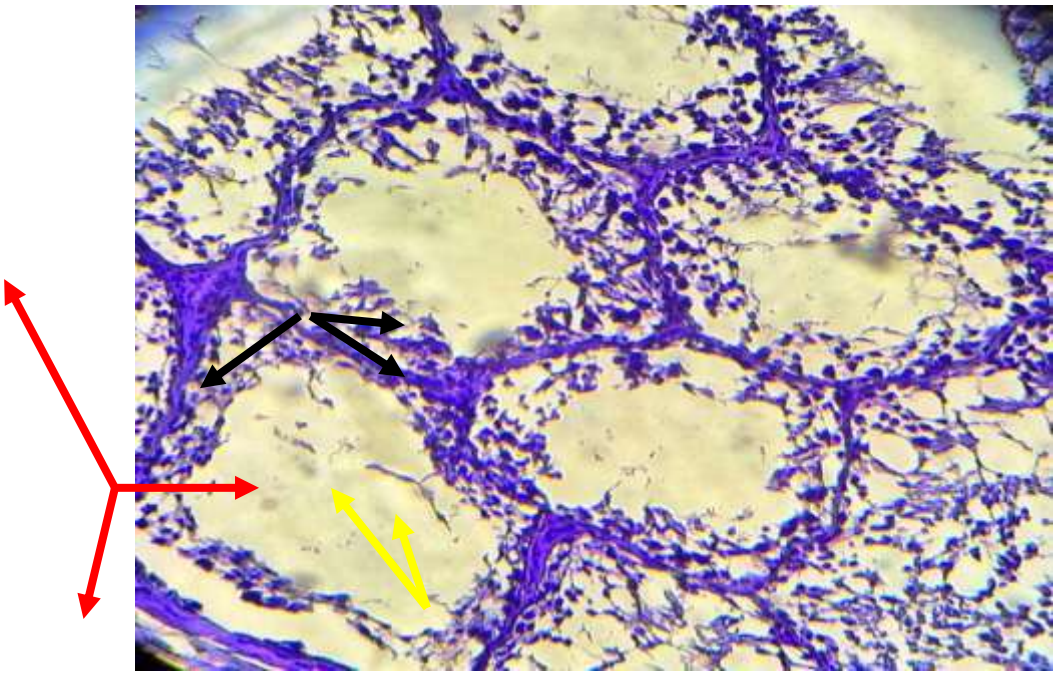
صورة(٢).مقطع عرضي في قناة البربخ ductus epididymis (مجموعة السيطرة).(←)
يشير الى mature sperms ( ) يشير الى الأهداب الساكنة stereocilia ، (←
) يشير الى pseudostratified columnar epithelium (400X,H&E) .



صورة(٣). مقطع عرضي في الخصية (المجموعة الاولى). ( ) يشير الى
Spermatogonium ، ( ) يشير الى primary spermatocyte ( ) يشير الى
early spermatids، ( ) Late spermatids ، ( ) يشير الى sertoli .
cell (400X,H&E) .



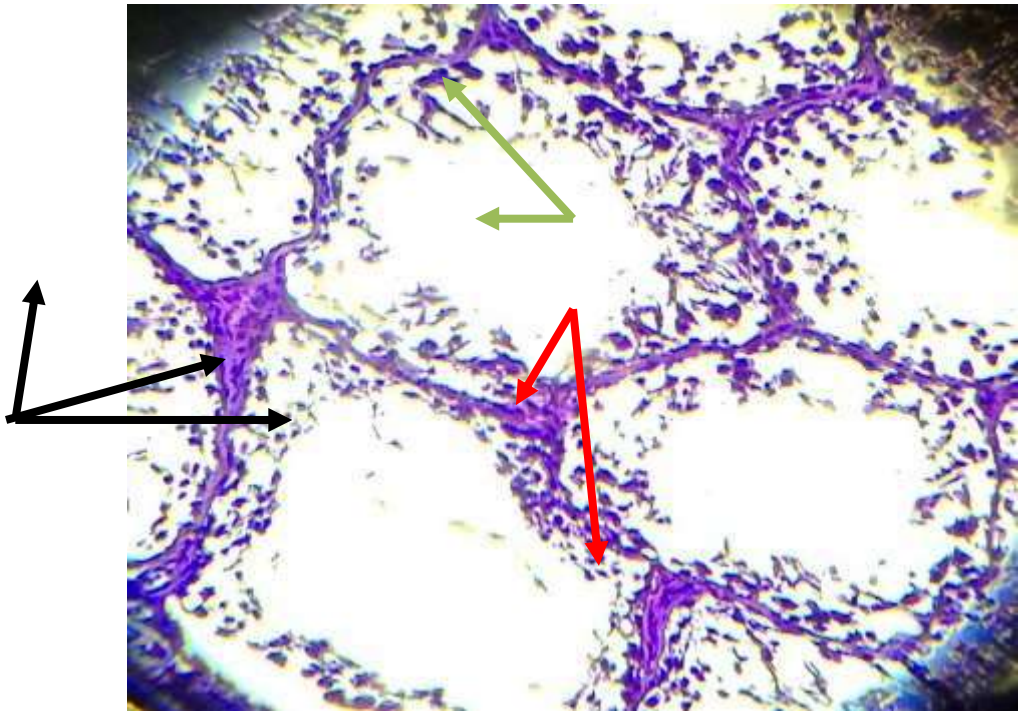
صورة(٤).مقطع عرضي في البربخ epididymis (المجموعة الاولى).(←) يشير الى mature sperms ( ) يشير الى الأهداب الساكنة stereocilia ، (←) يشير الى pseudostratified columnar epithelium (400X,H&E) .



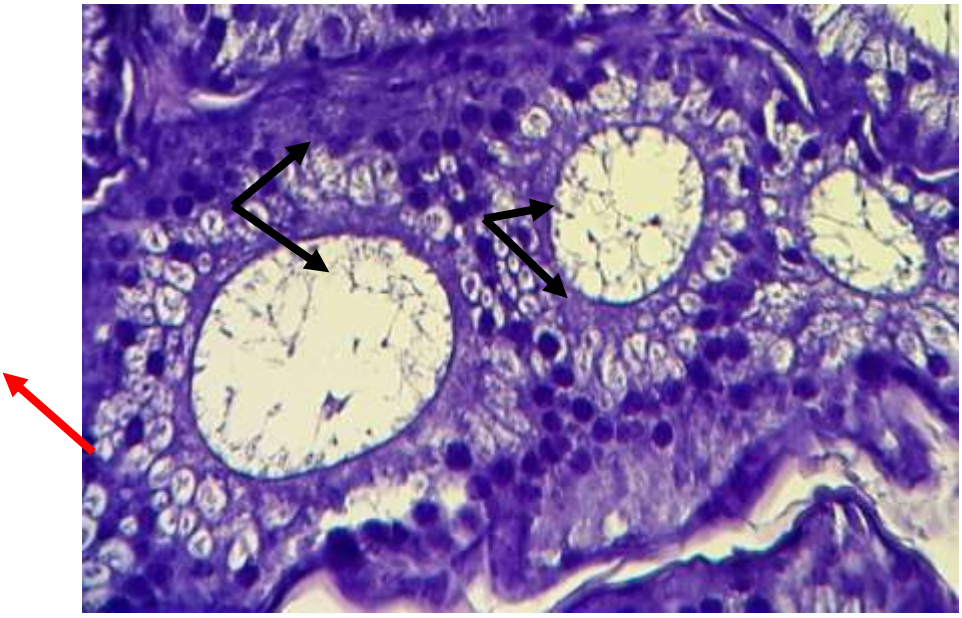
صورة (٥).مقطع عرضي في الخصية (المجموعة الثانية)، (←) يشير الى قلة اعداد early & late spermatids، ( ) انخفاض primary sermatocytes

( ) يشـــير الـــى طـــور ســـكون Spermatocytic arrest .(400X,H&E)،

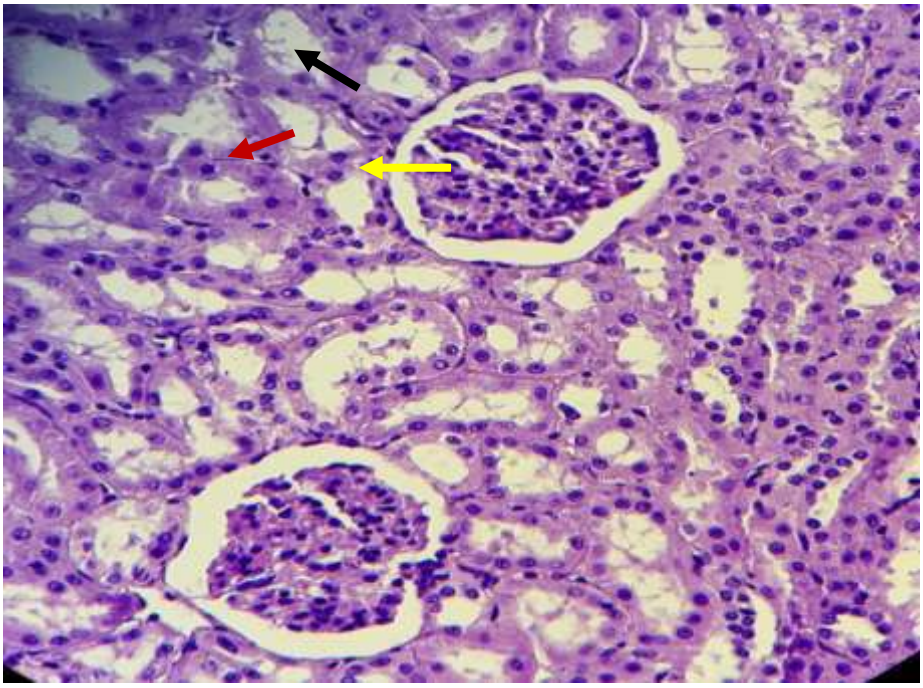
صورة(٦).مقطع عرضي في البربخ epididymis (المجموعة الثانية) . ( ) يشير الى انخفاض اعداد mature sperms ( ) يشير الى تضيق في اقطار قناة البربخ ductus epididymis . (400X,H&E) .



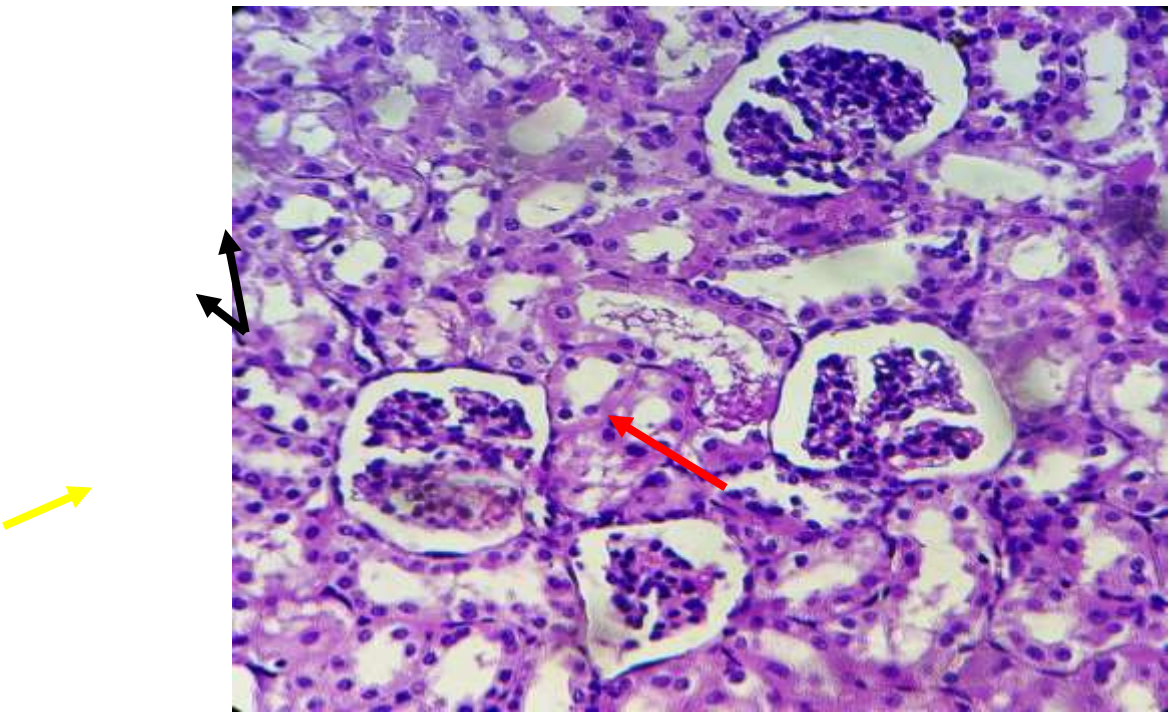
صورة(٧).مقطع عرضي في الخصية(المجموعة الثالثة). ( ) يشير الى sever spermatocytic arrest، ( ) يشير الى قلة او انعدام early & late spermatids، ( ) انخفاض primary spermatocytes.(400X,H&E)



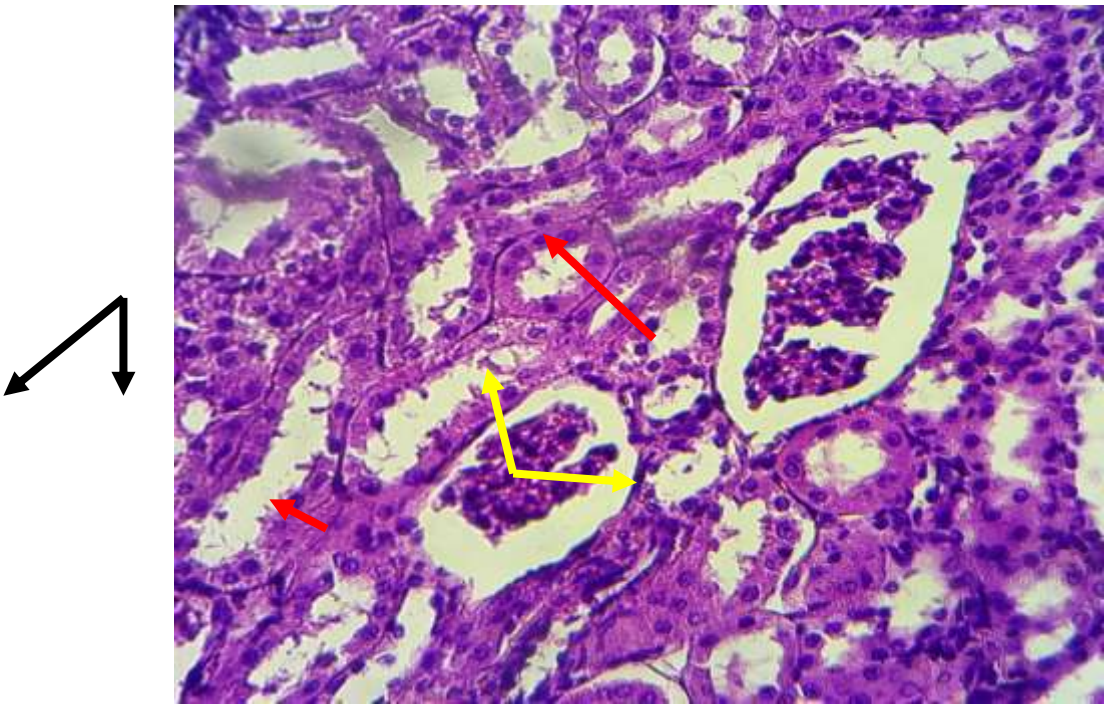
صورة(٨).مقطع عرضي في قناة البربخ ductus epididymis (المجموعة الثالثة) .( ) يشير الى انخفاض كبير اعداد mature sperms ( ) يشير الى تضيق شديد في اقطار قناة البربخ ductus epididymis . (400X,H&E) .



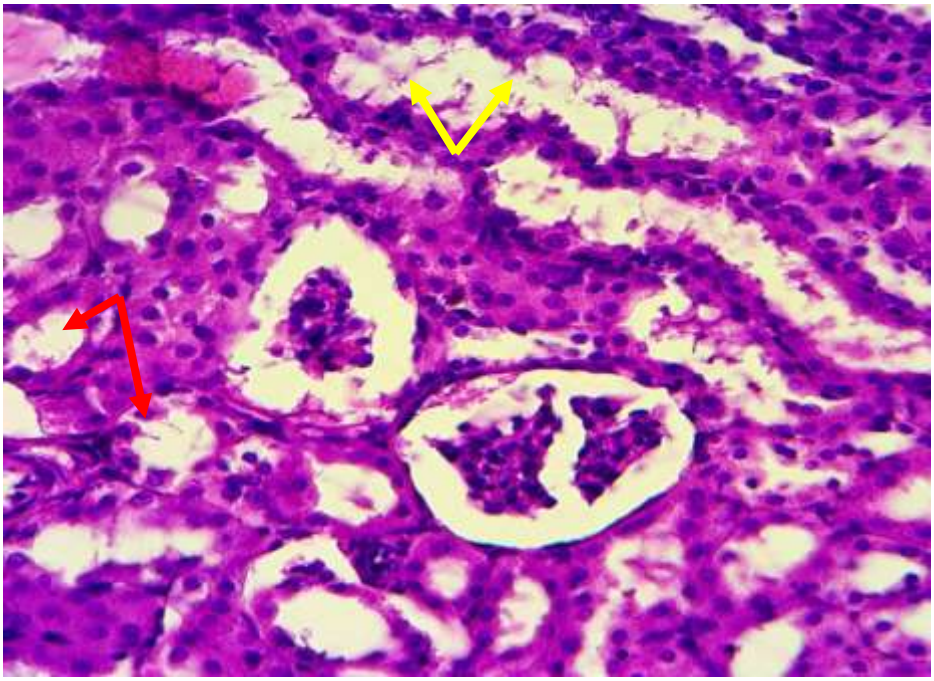
صورة(٩).مقطع عرضي في الكلية (مجموعة السيطرة). الكبيبة glomerulus (←) محفظة بومان Bowman capsule ( ) ، ( ) النبيبات الكلوية renal tubules, (400X,H&E).



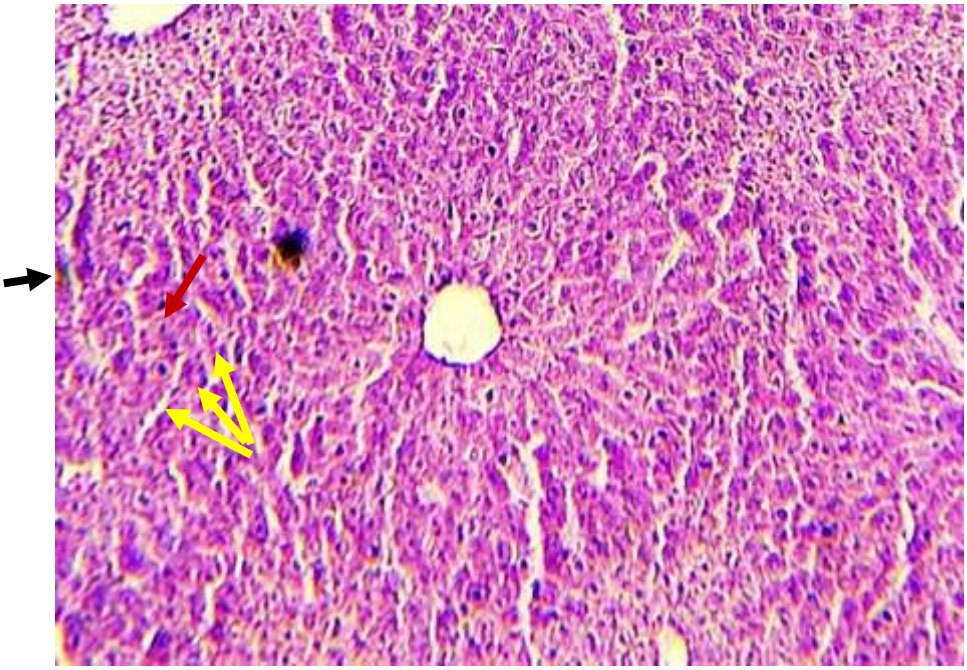
صورة(١٠). مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الأولى). (←) تكتل في الكبيبة glomerulus ، (←) خلايا التهابية lymphocytosis ، ( ) تصّيق في النبيبات الكلوية ,(400X,H&E).



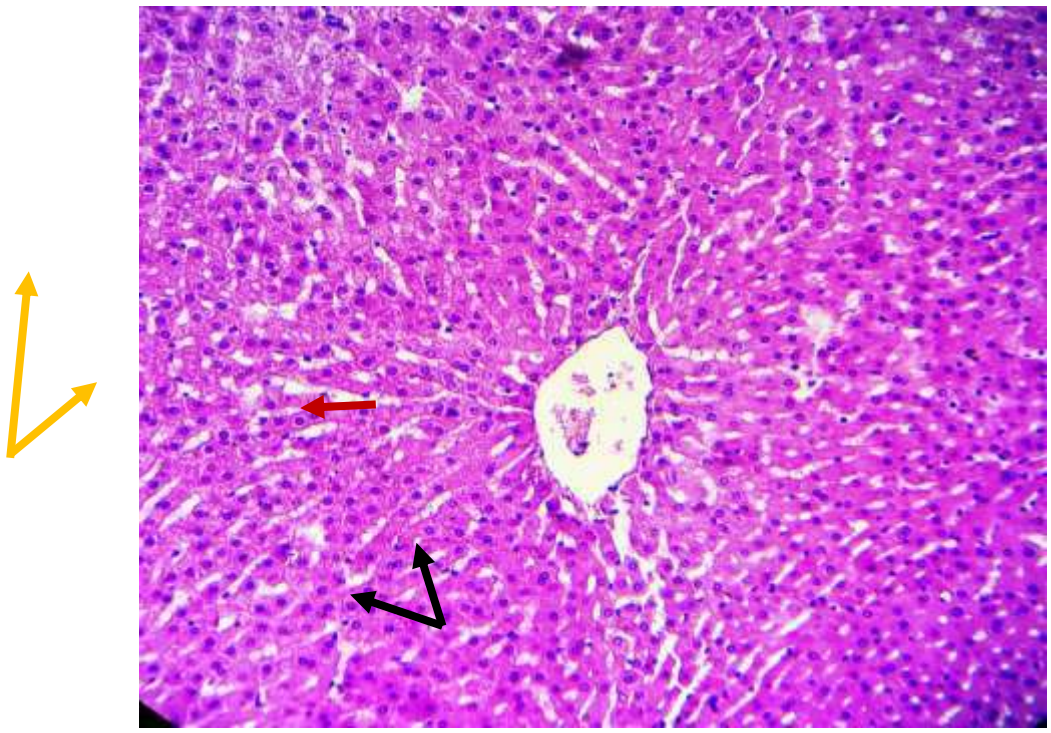
صورة(١١).مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الثانية). (←) انكماش في الكبيبة ،(←) ازدياد اعداد الخلايا الالتهابية lymphocytosis ، ( )تحلل في بطانة النبيبات renal tubules (400X,H&E).



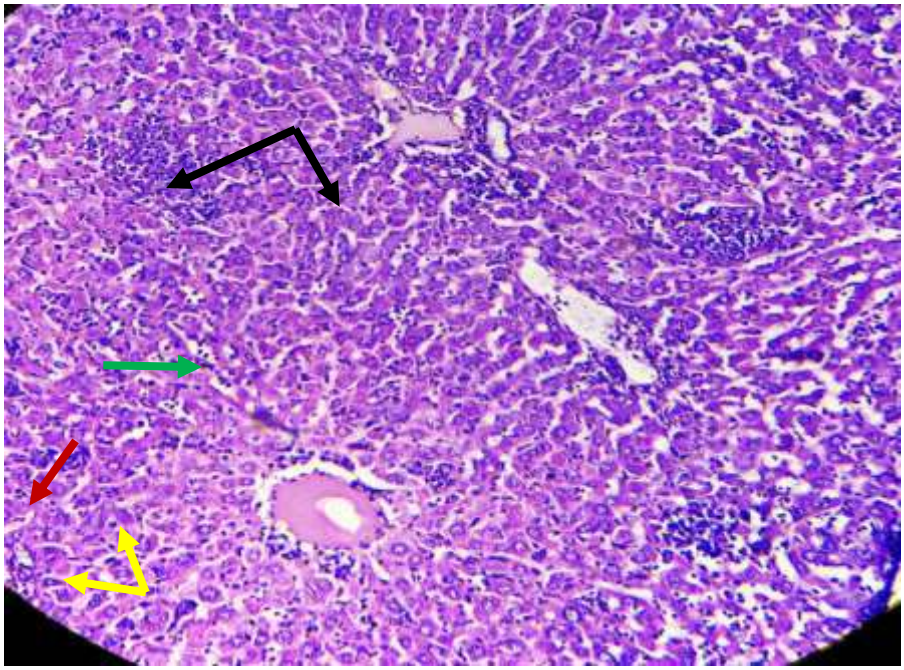
صورة(١٢).مقطع عرضي في الكلية (المجموعة الثالثة).(←) انكماش كبير في الكبيبة ،(←) ازدياد اعداد الخلايا الالتهابية lymphocytosis ، ( )تحلل في بطانة النبيبات renal tubules (400X,H&E).



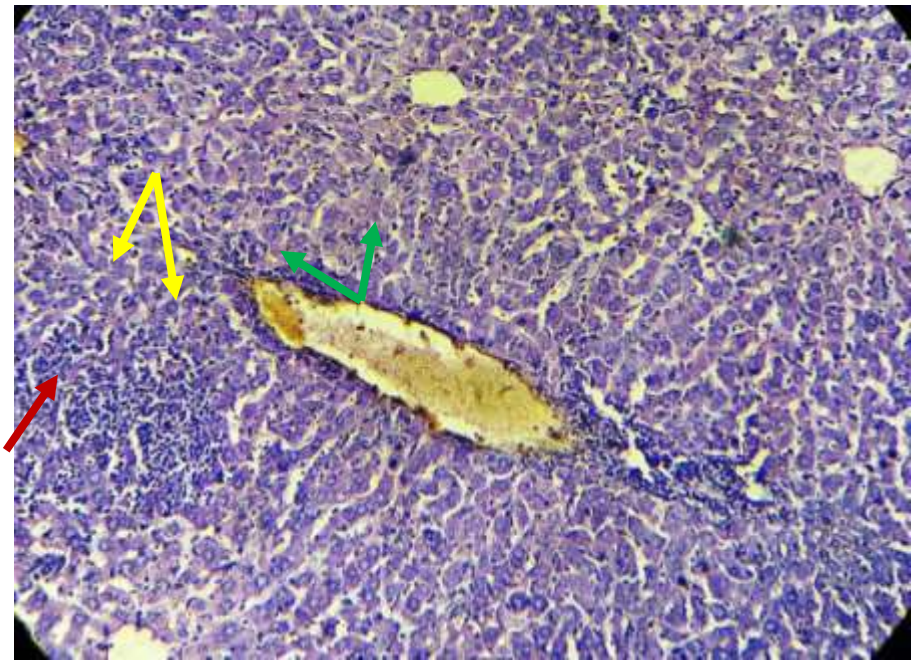
صورة(١٣).مقطع عرضي في الكبد (مجموعة السيطرة). الوريد المركزي ( )،الجيبانيات الدموية ( )،التوزيع الشعاعي للخلايا الكبدية ( ) (400X,H&E).



صورة(١٤).مقطع عرضي في الكبد (المجموعة الاولى). توسع الوريد المركزي ( )،الخلايا الالتهابية ( )،اختلال التوزيع الشعاعي للخلايا الكبدية ( ) (400X,H&E).



صورة(١٥).مقطع عرضي في الكبد (مجموعة الثانية). احتقان وتوسع الوريد المركزي ( )،ازدياد الخلايا الالتهابية ،( ) التوزيع الشعاعي للخلايا الكبدية ( ) ، تنخر necrosis ( )(400X,H&E).



صورة(١٦).مقطع عرضي في الكبد (المجموعة الثالثة). الاحتقان والتوسع الشديد الوريد المركزي ( )، الخلايا الالتهابية lymphocytosis ( ) ،التوزيع الشعاعي للخلايا الكبدية ( ) تنخر شديد necrosis ( )(400X,H&E).

٤-١ : التأثيرات الوزنية Weight effects

٤-١-١ : التأثير على وزن الجسم Effect on body weight

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود نقصان معنوي واضح في اوزان اجسام الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بعد مدة من الزمن بشكل تدريجي حيث ان تأثير فلوريد الصوديوم يكون بشكل تراكمي حيث اظهرت النتائج انخفاض معنوي في مجموعة الحيوانات المعاملة بـ٣٠ ملغم / كغم في وزن الجسم بينما لم يرتقي النقصان في مجاميع الحيوانات المعاملة بـ١٠ و ٢٠ ملغم /كغم من وزن الجسم الى مستوى المعنوية .

يمكن ان يعزى النقصان المعنوي في اوزان اجسام الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم الى إن الفلورايد يعمل على انقاص وزن الجسم من خلال فقدان الشهية وقلة تناول الغذاء وبالتالي اسهلاك البروتين الموجود في الانسجة (Paul *et al.*,1998) .كما ان البروتين والكالسيوم يلعبان دوراً مهماً في تخفيف اثر الفلورايد في الجسم واي نقص فيهما يؤدي الى زيادة تأثير الفلورايد على وزن الجسم (Zhou *et al.*,2007; Wang *et al.,2009*) .اضافة الى ان هرمونات الغدة الدرقية لها دور اساسي في تنظيم وزن الجسم والنمو ،والتعاطي المفرط لفلوريد الصوديوم يسبب خلل في وظيفتها وفي افراز الهرمونات الدرقية مما يؤثر سلباً على وزن الجسم (Zhan *et al.*,2006).كذلك من الممكن ان يرجح سبب انخفاض وزن الجسم الى ان الترجيح بالفلورايد بسبب انخفاض شهية الحيوانات وقلة تناول الغذاء الذي يؤيد الى زيادة في مستوى هدم البروتينات المخزونة في الجسم . كما ان اعطاء الفلوريد بطريقة التجريع الفموي يؤدي الى تضرر القناة الهضمية بشكل كبير ومن ثم يؤدي الى اضعاف قابلية امتصاص العناصر الغذائية الضرورية لبقاء الحيوان على قيد الحياة نتيجة تضرر الطبقة المخاطية المعدية والتهابات مصحوبة بنزف دموي وتآكل وتثخن الطبقة الداخلية للقناة الهضمية (Muller *et al*., 1992, Shashi , 2002).

كما ان زيادة مستوى هدم البروتينات الجسمية المخزونة في الجسم بسبب قلة تناول الغذاء او حالة مرضية بسبب سوء التغذية تؤدي الى انخفاض قيمتها تؤدي الى انخفاض وزن الجسم بصورة عامة (Gyton and Hull, 1995) .

توجد علاقة طردية او وثيقة بين استهلاك الغذاء والماء مع وزن الجسم حيث يؤدي انخفاض استهلاك الغذاء الى خفض استهلاك الماء الذي يسبب نقص السوائل في الجسم ومن ثم نقص الوزن إذ إن انخفاض معدلات التمثيل الغذائي سببه انخفاض استهلاك الماء يؤدي الى تأثير في امتصاص المواد الكربوهيدراتية بشدة في حالة حدوث تحطم للطبقة المخاطية للامعاء ويعود هذا التأثير الى نقص في انزيم (Diaccharidase) او الضرر الحاصل في الية نقل السكريات الاحادية بواسطة البروتينات الناقلة للسكر (Glucose transport protein) (Armario *et al* ., 1987).

وتتفق نتائج هذه الدراسة مع ما ذكره Al-Hiysat وجماعته (٢٠٠٠) من ان اعطاء اناث الفئران لفلوريد الصوديوم في ماء الشرب بتراكيز (٦٠٠ ، ٤٠٠ ، ٢٠٠) سبب انخفاض معنوي في اوزانها كما ذكرت السلامي (٢٠٠٨) حصول انخفاض معنوي لأوزان الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق الحقن عند الجرعتين (١٢ ، ٢٤) ملغم/كغم في وزن الجسم بينما لم تتفق مع السلامي (٢٠٠٨) حول عدم ظهور اي انخفاض في وزن الجسم في مجاميع ماء الشرب وبالتراكيز (١٢٥ و ٢٥٠ و ٥٠٠) جزء بالمليون واحتفاظ الحيوانات بمعدلات اوزان مقاربة كما سجل في مجموعة السيطرة ، مما يدل على ان طريقة اعطاء المادة كان لها تأثير في حصول تغيرات في اوزان الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم .

وبغض النظر عن طريق المعاملة فأن حجم التركيز المعطى من فلوريد الصوديوم قد يؤثر او لا يؤثر في اوزان الحيوانات المعاملة حيث معاملة الحيوانات بفلوريد الصوديوم عن طريق اضافته الى ماء الشرب او عن طريق الاستنشاق لم يظهر انخفاضاً معنوياً في اوزان الحيوانات عدا في التراكيز المرتفعة من فلوريد الصوديوم حيث ان محتويات المعدة في كالسيوم ومغنسيوم قد تؤثر سلباً في امتصاص فلوريد الصوديوم في المعدة . (Collins *et al* ., 2001 ; Tsunoda *et al* ., 2005) وهذا يؤيد العديد من الدراسات والتي من خلالها توصلت الى تحديد العوامل التي تحدث تأثيرات سلبية للمواد الكيميائية ومنها الفلورايد (Kenji , 1997 , Glasser, 1996) .

٤-١-٢ : التأثير على النسب المئوية لأوزان الأعضاء Effect on Percentage of Organs Weight

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي في الدراسة الحالية مؤثرات سلبية لفلوريد الصوديوم من حيث وجود انخفاض معنوي في النسب المئوية لأوزان اعضاء الجسم. حيث اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في نسب اوزان الخصى الى وزن الجسم في مجموعة الحيوانات

المعاملة ٣٠ ملغم/كغم في وزن الجسم وعدم وجود فروق معنوية في نسبة وزن الخصية للجسم في باقي مجاميع الحيوانات المعاملة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

كما لم يظهر انخفاض معنوي في نسبة وزن الكلية الى الجسم عند مجموعة الحيوانات المعاملة بمادة فلوريد الصوديوم وعدم وجود فروق معنوية في وزن الكلية الى الجسم في باقي مجاميع الحيوانات المعاملة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

كذلك بينت النتائج وجود نقصان معنوي في وزن الكبد الى وزن الجسم في مجموعة الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بتركيز ٣٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. زيادة على أنَه لا توجد فروق ترتقي لمستوى المعنوية في وزن الكبد الى وزن الجسم في باقي المجاميع المعاملة بفلوريد الصوديوم بالمقارنة مع وزن الجسم .

يمكن ان يعزى النقصان المعنوي في اوزان الخصى الى التضيق الملاحظ في اقطار النبيبات المنوية والنبيبات البربخية التي تعد الوحدة البنائية الوظيفية لكل من الخصية والبربخ بالاضافة الى التأثير السلبي الملاحظ على عملية تكوين النطف وبالتالي نقصان اعداد النطف في النبيبات المنوية والنبيبات البربخية له اثر كبير على النقصان المعنوي في أوزان الخصى .

ان المعاملة بفلوريد الصوديوم يؤدي الى تغيرات وتأثيرات مرضية في كل من الانسجة الخصوية والبربخية ، ربما يكون لها الاثر في انخفاض اوزان الخصى . وقد يرجع الانخفاض المعنوي الحاصل في الخصى الى التأثيرات التي يحدثها فلوريد الصوديوم باستمرار التعرض له وزيادة التركيز على عملية تكوين النطف ومن ثم الاختزال الحاصل في تركيز النطف واضعاف الخصوية (Narayana and chinoy , 1994 ; Kour and singh , 1980) .

وجاءت النتائج متوافقة مع الدراسة التي قام بها البرزنجي (١٩٧٨) حيث سجلت انخفاض في معدلات اوزان الخصى والغدد اللاحقة عند التراكيز (٢٥٠ و ٥٠٠) جزء بالمليون من فلوريد الصوديوم عن طريق الغذاء . كما اتفقت هذه النتائج مع smita وجماعتها (٢٠١١) من ان تعريض الجرذان البيضاء بفلوريد الصوديوم بواسطة التجريح الفموي لمدة ٣٠ يوم ادى الى نقصان معنوي في الخصى والغدد اللاحقة بالتراكيز (٢٠ ، ٥٠) ملغم/كغم من وزن الجسم .

ولم تتفق مع السلامي (٢٠٠٨) من حيث عدم حصول انخفاض معنوي في اوزان الخصى والغدد اللاحقة عند معاملة الجرذان بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب بتراكيز (١٨٠ ، ١٢٥ ، ٢٥٠ ، ٥٠٠) ويمكن ان يعزى سبب عدم وجود فروق معنوية في اوزان الكلى مقارنة مع مجموعة السيطرة هو الى ان الكلى تفرز تقريباً نصف الكمية الممتصة من الفلوريد الداخل للجسم (Whitford., 1994) .

وجاءت نتائج الدراسة متفقة مع ما ذكره chen وجماعته (١٩٩٩) في عدم وجود فروق معنوية عند تعريض الفئران لفلوريد الصوديوم عن طريق الاستنشاق .

كما اتفقت نتائج هذه الدراسة مع ما ذكره Bouaziz وجماعته (٢٠٠٥) من عدم وجود فروق معنوية لاوزان الكلى عن تعريض الفئران المختبرية و صغارها لفلوريد الصوديوم في ماء الشرب لمدة ١٥ يوم بتركيز ٥٠٠ جزء بالمليون في حين لم تتفق النتائج مع ما ذكره (AL-Hiyasat) وجماعته (٢٠٠٠) من حيث ارتفاع معنوي في اوزان الكلى بعد تعريض اناث الجرذان لفلوريد الصوديوم يمكن ان يعزى الانخفاض المعنوي الحاصل في وزن الكبد الى التلف والتنخر الحاصل في التنظيم الشعاعي النموذجي للخلايا الكبدية اضافة الى التحلل في البطانة الداخلية للوريد المركزي الملاحظ في نتائج هذه الدراسة (Bely, 2000) .

كذلك يمكن ان يكون تحطم النسيج البرنكيمي للكبد واستبداله بالياف الكولاجين حيث ذكر (Bely 2000) ان التسمم بالفلورايد يسبب تضاؤلاً نسبياً للاعضاء من خلال فقدان النسيج اللمفي وحدوث زيادة نسبية في تركيب الكولاجين وبالتالي يسبب انخفاضاً معنوياً في وزن الكبد حيث ان التسمم بالفلورايد يؤثر سلباً في عملية تكوين الطاقة في الخلايا المتمثلة بـ ATP .

ومن ثُم يؤدي الى نقص في الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية في داخل الخلية حيث يؤدي الى موت الخلايا ونقص اعدادها وصولاً الى انخفاض وزن العضو (Shashi and Thapar , 2000) .

جاءت النتائج متفقة مع دراسات لاحظت وجود انخفاض معنوي في وزن الكبد في الفئران المعرضة لفلوريد الصوديوم عن طريق الاستنشاق لمدة ٣٠ يوماً (chen *et al* ., 1999) كذلك اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما ذكرته يونس (٢٠٠٩) من ان الارانب المعاملة بتراكيز مختلفة من فلوريد الصوديوم يسبب انخفاض معنوي في وزن الكبد النسبي في حين لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما ذكره العزاوي (١٩٨٣) حول الزيادة المعنوية في وزن الكبد في الدواجن المعاملة بفلوريد الصوديوم وبالتراكيز (٤٠٠ ، ٦٠٠) جزء من المليون في ماء الشرب .

كذلك لم تتفق مع Collins وجماعته (٢٠٠١) في عدم وجود فروق معنوية في وزن الكبد النسبي للجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم في ماء الشرب وبتراكيز تصل الى ٢٥٠ جزء بالمليون .

٤-٢ : التغيرات النسجية المرضية Histopathological Changes

٤-٢-١ : التغيرات النسجية في الأعضاء التناسلية الذكرية وعملية تكوين النطف

Histological changes in male reproduction organs & spermatogenesis

وقد أوضحت نتائج هذه الدراسة بعد التضحية بالحيوانات وعزل الخصى عدم وجود تغيرات عيانية او مظهرية على خصى الحيوانات لكل مجاميع المجاميع المعاملة وغير المعاملة بالفلوريد وعلى الرغم من ذلك بينت نتائج هذه الدراسة وجود تغيرات نسيجية مرضية هامة في البنية النسيجية لخصى الحيوانات المعاملة بالفلوريد تمثلت بوجود اختزال او طور سكون في عملية تكوين النطف تزامنت مع نقص شديد لأرومات النطف المتقدمة والمتأخرة اضافة الى اختزال لسليفات النطف الاولية و الثانوية كما شملت التغيرات تضيق في قناة البربخ وانخفاض معنوي في اعداد النطف الناضجة في الخصى والبرابخ.و تزداد شدة هذه التغيرات بازدياد تراكيز الفلورايد اضافة الى اختفاء تدريجي للاهداب الساكنة sterocilia في المجاميع المعاملة بالتراكيز العالية في فلوريد الصوديوم .

ويمكن ان يعزى سبب ذلك الى ان الفلورايد قد يخترق حاجز الخصى الدموي النفاذ خلال التعرض المزمن للفلورايد حيث يسبب خللاً في عملية تكوين النطف وذلك من خلال خمس اليات :

انقاص مقدار عامل النمو الظهاري epidermal Growth Factor (EGF) ومستبقل عامل النمو الظاهري في الخلايا النطفية epidermal growth Factor receptor (EGFR) ،تغيير ارسال اشارات بروتين G في كل من خلايا لايدغ وخلايا سرتولي ، تقليل مستويات الاندروجين ومستقبل الاندروجين، اضطراب مستويات الاستراديول واخيراً التداخل مع وظيفة الغدة الدرقية ان هذه التغيرات مهمة جداً حيث ان (EGFR , EGF) لا تتوسط عملية التكاثر الاعتيادية للخلايا النطفية فحسب بل بوصفها وسائطاً لا غنى عنها في عملية تكوين النطف (Kassab *et al* ., 2007).

وجاءت نتائج هذه الدراسة متفقة مع العديد من الدراسات (Tiwari and Pande, 2011 ; kumar *et al*., 2010)

قد يكون سبب هذه التغيرات ان النقص الحاصل في وزن الخصى قد يكون سبب النقص في هرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) الملاحظ في نتائج هذه الدراسة حيث ان نمو الانسجة الخصوية وعملية تكوين النطف و اكتمال نموها في البربخ يعتمد بشكل كبير على الانروجينات وخاصة هرمون الشحمون الخصوي الذي تنتشر مستقبلاته في الظهارة الجرثومية المبطنة للنبيبات الناقلة للمني (Turner & Bagnara , 1976) . كما ان الفلورايد يتدخل في عملية تكوين النطف من خلال تغيير خلايا مهمة ترسل اشارت وتدعى مستقبلات بروتين G والتي تستخدم من قبل هرمون عصبي نخامي يدعى LH وهو منظم مهم لانتاج هرمون الشحمون الخصوي في خلايا لا يدغ كذلك ان اي تغيير في البروتين -G قد يقلل او يمنع انتاج هرمون الشحمون الخصوي ولان الشحمون الخصوي عامل رئيسي في اكمال عملية بناء النطف فأن هذا

المنع قد يؤدي الى انخفاض مستوى الشحمون الخصوي مما يؤدي الى خلل كبير في عملية بناء النطف (Zhang *et al*., 2006 ; Shan *et al* ,1995) .

كما ذكر Oritiz وجماعته (٢٠٠٣) ان الفلورايد قد يؤثر في خلايا سرتولي والتي لها اثر كبير في عملية تكوين النطف وتمايزها في المراحل الاخيرة وبالتالي تؤثر سلباً في اعداد ارو مات النطف .أيضاً قد يؤثر الفلورايد في خفض مستوى الهرمون اللبني prolactine والذي قد يؤثر على عملية تكوين النطف في النبيبات المنوية في انسجة الخصية حيث ان للهرمون اللبني prolactine تأثير مهم في زيادة عدد مستقبلات الهرمون المحفز للخلايا البينية (IcsH) ومن ثم تحفيز عملية تصنيع هرمون الشحمون الخصوي في الانسجة الخصوية (Pond , 1992) .

وإنَ نتائج الدراسة الحالية اتفقت مع دراسات سابقة (Narayana and chinoy , 1994 ; Nicoleta *et al* , 2013)

كما إن النتائج المستحصلة من هذه الدراسة يمكن إرجاعها إلى تأثير الفلورايد في الغدة النخمية (pituitary glandpde) حيث وجد ان الفلورايد يسبب انخفاضاً في وزنها في الجرذان المعاملة بفلورايد الصوديوم (Koji , 1991) .

ومن ثم تسبب خللاً في عمليات تركيب هرمونات الفص الامامي في الغدة النخامية وافرازها وبدرجات متفاوتة تتناسب مع كميات فلوريد الصوديوم والتي قد تكون سبباً في التغيرات النسيجية في الخصى حيث ان هرمون الغدة النخامية المحفز للخلايا البينية (IcsH) ضروري لديمومة الصفة التركيبية الوظيفية لخلايا لايدغ التي تتولى تركيب الهرمونات الذكرية وافرازها في حي يعتمد تطور النبيبات المنوية على هرمون الغدة النخامية المحفز للحويصلات (FSH) وان هرمونات الغدة النخامية المذكورة والهرمونات الذكرية التي تفرزها الخلايا البنية ضرورية لوظيفة تكوين الحيامن (Sharp, 1987) .

٤-٢-٢ : التغيرات النسجية في الكلية Histological Changes in Kidney

ان الوظيفة الاساسية للكلية هي الترشيح وازالة المواد السامة من الجسم بصورة اكثر من باقي الاعضاء و الانسجة في الجسم لذلك نجد ان الانسمام الحاد او المزمن بالفلورايد يمكن ان يحدث اضرار في الكلى (Dote *et al*., 2000) . ومن خلال المشاهدات العيانية لكلى الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم لوحظ وجود احتقان دموي على سطح الكلية مع وجود مناطق نزفية مقارنة بمجموعة السيطرة. بينما نتائج الفحص المجهري لكلى الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم وجود خلايا التهابية في الكبيبة والنبيبات البولية كما ظهر انكماش تكتل في التركيب الكبيبي وازدياد القسمة

المحفظية وتنخر في الكبيد وتحلل وتموت خلوي في بطانية النبيبات الكلوية واخيراً تغيير معالم البنية الداخلية للكلية .

ويمكن ان يعزى سبب هذه التغيرات الى ان الفلوريد يعتبر من المواد السامة التي تؤدي الى اضعاف وظائف الانسجة الرخوة عن طريق اختراق الاغشية الخلوية وصولاً الى الانسجة الرخوة وخاصة انسجة الكلية . حيث يعمل على تعزيز بيروكسدة الدهون lipid peroxidation وخفض فعالية الانزيمات المضادة للاكسدة (Guan *et al* ., 1989 , Bouaziz *et al* ., 2005) وبالتالي هذا يقود الى الموت المبرج للخلايا مع تحلل خلايا النبيبات الكلوية كما اشارت Shivarajashankara وجماعتها (٢٠٠١) الى ان التسمم المزمن بالفلورايد لدى الاطفال يؤدي الى زيادة بيروكسدة الدهون (Lipid peroxidating) والتي تقترن مع الجذور الحرة السامة بواسطة الجهد التأكسدي والتي تتجلى بزيادة مستويات (MOA) (Malondialdehyde) (مركب عضوي يتم بواسطته تقدير درجة بيروكسدة الدهون في الانسجة) وخفض مستوى فعالية مضادات الاكسدة في الدم .

واتفقت النتائج مع Zhan وجماعته (٢٠٠٦) حيث ذكر ان اعطاء الفلورايد الى صغار الخنازير لمدة ٥٠ يوم ادى الى حدوث تغيرات متنوعة في التركيب النسيجي الكلوي من حدوث تنخر وضرر في الكبيبة والنبيبات الكلوية و توسع في المحفظة الكبيبية والنبيبات الكلوية .

كما اظهرت دراسات اخرى على كلى الارانب المحقونة بفلورايد الصوديوم بتراكيز ٥ ، ١٠ ، ٢٠ ، ٥٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم ضمور في الانابيب الملتوية وتموت خلوي واسع وانتفاخ تضببي في الانابيب الملتوية اضافة الى انكماش وتفصص في الكبيبة (Shashi *et al*.,2002) .

ايضاً اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع (Kawahara , 1956) حيث ذكر ان معاملة الارانب بمادة فلوريد الصوديوم فموياً بتركيز ٣٠ و ٥٠ ملغم /كغم من وزن الجسم لمدة (١٤-١٥٠) يوماً ادى الى وجود خلايا التهابية في الكبيبة والنبيبات الكلوية وضمور في النبيبات الكلوية .

بينما لم تتوافق نتائج هذه الدراسة مع (Camargo and Merzol) (١٩٨٠) إذ ذكروا ان معاملة الجرذان بفلورايد الصوديوم بتركيز (١-١٠٠) جزءاً بالمليون في ماء الشرب لمدة ١٨٠ لم تظهر اي تغيرات شاذة عند الفحص المجهري لها .

٤-٢-٣ : التغيرات النسجية في الكبد Histological Changes in Liver

لوحظ في المقاطع النسجية المجهرية لأكباد الأرانب المعاملة بفلوريد الصوديوم في الدراسة الحالية وجود احتقان واتساع واضح في الوريد الكبدي المركزي وتحلل بطانته الداخلية . كذلك نزف دموي وتموت للخلايا الكبدية وتلف تنظيمها الشعاعي مع انحلال شحمي انتفاخي في نسج الخلايا وظهور خلايا التهابية ، إضافة على ظهور كريات دم حمراء ومواد لاخلوية في الجيوب الكبدية (صورة ١٣،١٤). إن الضرر الناتج عن الفلوريد يكمن بقدرته على تكوين الجذور الحرة Free

radical مثل جذر الأوكسجين وجذر الهيدروكسيل OH اللذان يزدادان بزيادة التركيز المعامل ، وان التغيرات السمية في تركيب الكبد يمكن أن تعود إلى تأثير الفلوريد السام الذي يؤدي بيروكسدة الدهون في الخلايا الكبدية ، كما انه يثبط الأنزيمات المضادة للأكسدة في الكبد ، حيث يسبب انخفاضا في فعالية أنزيم السوبر اوكسيد دسموتيزSOD وفعالية الكلوتاثيون ترانسفيريز GTS والكتاليزCAT وهذا ما اتفق عليه مع الباحثين (Sun, *et al.*,1998; Guo *et al.* ,2003) وهو اقرب الاحتمالات حدوثا. كما أرجعت بعض البحوث التغيرات الناتجة إلى زيادة الكلايكوجين في الكبد بسبب الجرعات العالية من الفلوريد ، وان تجمع الكلايكوجين وقلة استخدامه في الكبد تؤثر وتعطل من وظيفة الكبد (Chinoy *et al.* ,1992). ان فقدان التنظيم الشعاعي للحبال الكبدية يأتي كنتيجة للمعاملة بالمواد الكيماوية السامة التي تهاجم الهيكل الخلوي Cytoskeleton لها مسببا طمس معالم الخلايا المتجاورة ، وان وجود احتقان وتنخر شديدين في النسيج قد يعزى الى التغيرات الحاصلة في نفاذية الاوعية الدموية (Fader & Spotila, 1994). كما ان حدوث الموت المبرمج للخلايا Apoptosis قد يعود الى تقلص الخلايا بشكل كبير وتغلظ الانوية Pyknosisبسبب التكثف الغير طبيعي للكروماتين ، وان انتفاخ الخلايا وتفجرها قد يكون بسبب الخلل الازموزي الحاصل في الغشاء الخلوي, وتدعى هذه الحالة بالتنخر الانحلالي ، ويتميز بزيادة التنخر حول الوعاء الدموي بشكل كبير(ياسين،١٩٩٢) .

اتفقت النتائج مع ما لاحظه Bodganffy وجماعته (1994) من حدوث تموت في الخلايا مع توسع للجيوب الكبدية ، كذلك الانحلال للنسيج الكبدي في الفئران والجرذان المعرضة لاستنشاق فلوريد المثيل. كما أتفقت مع بحوث اخرى(Shashi & Thapar ,2000 ;Muehlburger,1990) .في حين لم تتفق النتائج مع بعض البحوث التي أظهرت عدم حدوث أي تغيرات نسجية ملحوظة في أكباد الماشية والجرذان المعرضة لتراكيز مختلفة من فلوريد الصوديوم(Decamrgo and Merzel,1980 ; Ahmed,2003).

أما أكباد الحيوانات المعاملة بالكالسيوم مع الفلوريد فقد أظهرت حدوث تغيرات نسجية اقل تضمنت توسع بسيط للوريد المركزي وتحلل نسبي لبعض بطانته مع احتقان طفيف(صورة ١٦،١٥) . يعود عدم حدوث بعض التغيرات الناتجة بسبب الفلوريد الى دور الكالسيوم بعد اعطائه في الماء ، إذ يعمل على توفر الأوكسجين الذي يعادل الالكترون الغير ثابت في الدم وداخل الخلايا محولا ذرة الأوكسجين الحرة الى حالة من الثبات والاستقرار، وان تجمع جذور الأوكسجين الغير مستقرة في خلايا الكبد يمكن ان يقل تأثيرها باستخدام الماء القلوي المؤين الحاوي على عناصر لها دور مضاد للأكسدة كالكالسيوم (احدودة ،2001) وان إعطاء الكالسيوم في الغذاء يعمل على منع حدوث الإجهاد التأكسدي في الخلايا الكبدية في تجربة على الجرذان (Reed *et al.*,1990).

كما لاحظ حسن وجماعته (٢٠٠٣) ان نقص الكالسيوم (الذي قد يكون ناتج بسبب الفلوريد) يؤدى إلى تغيرات نسجية تشير إلى تلف خلايا الكبد وظهور أعداد كبيرة من الخلايا الصارية (البدينة) mast cell والمعروفة بإفراز الهستامين وبعض المواد المسببة للالتهاب مما قد يؤثر على ايض الكالسيوم والفسفور واختلاف مستوياتهما في الدم ومن ثم زيادة في اضطراب وظائف الكبد .

اتفقت النتائج ما أشار إليه الشنطي (1996) ان الزيادة في تركيز الكالسيوم الناتجة بعد المعاملة بالكحول في الفئران أدى إلى تغيرات بسيطة في التركيب النسجي في كل من الكبد والكلى والبنكرياس ، كما ذكر Iacono (1974) ان إعطاء كاربونات الكالسيوم أدى إلى انخفاض في الدهون المفسفرة لكبد الأرانب المعاملة عند ارتفاع التركيز .

3.٤ : التأثير في معايير الدم الفسلجية (WBCs , Hb , PCV) Effect on Blood Physiological Parameters

عند دخول اي مواد او مركبات سامة الى الجسم تبدأ بالانتشار في جميع اجزاء الجسم عن طريق الدورة الدموية وعندما يزداد تركيز هذه السموم في الجسم سوف تسبب اضراراً وتشوهات في الحيوانات المعرضة لهذه السموم .(Kamble and Velhal , 2010) .

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في حجم خلايا الدم المرصوص وكمية هيموكلوبين الدم كما لوحظ ارتفاع معنوي في عدم خلايا الدم البيض في الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم ويمكن ان يعزى سبب الانخفاض المعنوي الخاصل في حجم الخلايا المرصوص وكمية الهيموغلوبين الى النقص الحاصل في العوامل المكونة للدم (Iron , folic acid and vitamin B12) ان هذه العوامل هي اساسية لتكوين الدم طبيعياً والتي هي حاسمة لتصنيع (DNA) والانقسام الخلوي حيث ان النقص في حمض الفوليك وفيتامين B_{12} سوف يسبب خلل في تضاعف الخلايا خاصة في نظام تصنيع خلايا الدم الحمر وبالتالي يؤدي فقر الدم (Sahashi *et al* ., 1952 , Fenech , 2001) .

ولقد عززت نتائج الفحص المجهري للمقاطع النسيجية لاكباد وكلى الارانب المعاملة بفلوريد الصوديوم الزيادة المعنوية الحاصلة في اعداد خلايا الدم البيض والتي يمكن ان تفسر سبب حصول ذلك ما ذكره Shea وجماعته (١٩٨٧) عند التعرض مواد ومركبات بتراكيز عالية تزداد اعداد كريات الدم البيض لازدياد الخلايا اللمفاوية نتيجة لتحسس الجهاز المناعي لايون الفلور بوصفها وسيلةً دفاعيةً ضد العمليات الالتهابية الحاصلة في الكلى و الكبد والطحال ونقي العظم .

ان نتائج الدراسة الحالية جاءت متفقة مع ما ذكرته sharma وجماعته (٢٠٠٧) من ان تعريض اناث الجرذان لفلوريد الصوديوم وبتركيز ٦ جزءاً بالمليون لمدة ٣٠ يوماً سبب انخفاض نسبة الهيموغلوبين وحجم الخلايا المرصوص ولكن لم تتفق معها من حيث انخفاض اعداد كريات الدم البيض.

كما ان التعرض العالي لفلوريد الصوديوم يؤدي الى نقص في عنصر copper حيث ان الجسم يحتاج هذا العنصر ليس فقط في امتصاص ونقل الحديد ولكن ايضاً يستفاد منه في عملية تصنيع الهيموغلوبين (Kanwar and Singh , 1981) .

كما ان هناك ادلة عديدة على ان نقص الكوبر copper يؤدي الى خفض نصف العمر لخلايا الدم الحمر والذي يعزى الى بيروكسيد الدهون في اغشية خلايا الدم الحمر منتجاً تراكم للجذور الحرة عن طريق اضعاف فعالية مضادات الاكسدة .كما ان معاملة الجرذان بـ١٠٠ جزءاً بالمليون من فلوريد الصوديوم قد تسبب في انخفاض معنوي لكمية الهيموغلوبين في الدم وزيادة معنوية في كريات الدم البيض (Eren , 2005) ايضاً اتفقت مع اغوان (٢٠٠٥) في حصول ارتفاع معنوي في اعداد كريات الدم البيض عند معاملة الجرذان لمدة ٣٥ يوماً بفلوريد الصوديوم .وتتفق نتائج هذه الدراسة مع ما ذكرته السلامي (٢٠٠٧) عند معاملة ذكور الجرذان بفلوريد الصوديوم بتراكيز (٢٥٠ ، ٥٠٠) جزءاً بالمليون عن طريق ماء الشرب و (٦ ، ١٢ ، ٢٤) ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن حيث سجلت انخفاضاً معنوياً في كمية الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوص ولكن لم تتفق معها من حيث انخفاض اعداد كريات الدم البيض.

٤-4 : التأثيرات الكيموحيوية في الدم Biochemical effects in Blood

٤-4-١ : سكر الدم Blood Sugar

لوحظ في نتائج الدراسة الحالية ارتفاع معنوي واضح على مستويات سكر الدم في الحيوانات المعاملة بالجرع العالية من فلوريد الصوديوم . ويمكن ان يرجع سبب هذه التغيرات الى ان التعرض العالي لفلوريد الصوديوم يسبب زيادة كبيرة في انتاج الجذور الحرة وهذه بدورها تؤدي الى تحطم في تركيب الانزيمات الهاضمة في البنكرياس واختزال فعاليتها (Liu *et al*, 2003) . كما يمكن ان يفسر الارتفاع في سكر الدم ما ذكره Zhan وجماعته (٢٠٠٥) ان الجهد التأكسدي المستحث بواسطة فلوريد الصوديوم يمكن ان يسبب توسع تدمر للمايتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية في خلايا بيتا (B-cell) وبالنتيجة تؤدي الى اختزال افراز البنكرياس للانسولين ايضاً اشارت دراسات الى ان النقصان في افراز هرمونات الغدة الدرقية ادى الى نقصان في معدل الانسولين (kung *et al*., 1990) .

اتفقت النتائج مع ما ذكره Xui وجماعته (٢٠٠٥) من ان معاملة صغار الخنازير بفلوريد الصوديوم وبتراكيز (١٠٠ ، ٢٥٠ ، ٤٠٠) ملغم/كغم في غذائها ادى الى انخفاض معنوي في انزيمات البنكرياس (lipase , plotease) وارتفاع معنوي في معدلات سكر الدم . واتفقت ايضاً مع Menoyo وجماعته (٢٠٠٨) حول معاملة الجرذان بفلوريد الصوديوم فموياً ادى الى انخفاض معنوي في معدل الانسولين وارتفاع معنوي في سكر الدم ، كذلك اتفقت مع دراسات اخرى عند اعطاء جرعة واحدة من ١ ملغم/ كغم من محلول الفلور الايوني بواسطة انبوب التغذية ادى الى ارتفاع معنوي في مستوى سكر الدم (Chehoud *et al* ., 2008) .

ولم تتفق نتائج هذه الدراسة مع Pillai وجماعته (١٩٨٨) من ان معاملة ذكور الفئران بجرع عالية من فلوريد الصوديوم ادى الى نقصان في مستوى السكر في الدم .

٤-4-٢ : كولسترول الدم Blood Cholesterol

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في مستولى كولسترول الدم في مجاميع الارانب المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق التجريع الفموي مقارنة بمجموعة السيطرة .

يمكن ان تعزى هذه التغيرات الى ان الفعاليات غير الطبيعية لانزيمات اللاييز Lipase enzymes المستحدثة بواسطة فلوريد الصوديوم يمكن ان تكون واحدة من العوامل المسؤولة عن اضعاف ايض الدهون وبالتالي تؤدي الى زيادة مستوى الكولسترول والدهون الثلاثية في الدم (Czerny *et al* ., 2000) .

كما ان الانسمام بالفلورايد يسبب زيادة في معدل بيروكسدة الدهون وفقدان صلابة الاغشية (membrane integrity) والتي من الممكن ان تكون مهمة في التغير الحاصل في ايض الدهون وارتفاع معدلات الدهون في الدم (Wahab, 2013) .

كما ذكر Garcia – Montalvo وجماعته (٢٠٠٩) ان المعاملة بالفلورايد ينقض مستوى الانسولين . يمكن ان يكون للفلورايد تأثير تثبيطي على تصنيع الكولسترول الكبدي (hepatic cholesterol) والاحماض الشحمية من الارانب المعاملة بفلوريد الصوديوم (Shashi , 2003)

وجاءت النتائج متفقة مع Awse و Kalisa (٢٠١٤) إذ إنَ معاملة ذكور الارانب بـ١٠٠ جزءاً بالمليون من فلوريد الصوديوم لمدة ٦٠ يوماً ادى الى ارتفاع مستوى الكولسترول وباقي الدهون في الدم. كما اتفقت ايضاً مع Patel و Chinoy (٢٠٠١) من ان معاملة اناث الفئران المختبرية بفلوريد الصوديوم ادى الى ارتفاع مستوى الكولسترول في الدم . بينما لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما ذكره Tao وجماعته (٢٠٠٦) من حيث ان معاملة الخنازير بفلوريد الصوديوم بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم من ووزن الجسم نتج عنه انخفاض في مستوى كولسترول الدم. ايضاً لم

تتفق مع بعض الباحثين chinoy وجماعته (١٩٩٢) حول عدم حصول اي تغير معنوي في مستوى الكولسترول وايض الدهون عند المعاملة بفلوريد الصوديوم .

٤-4-٣ : يوريا الدم Blood Urea

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا في دم الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم بواسطة التجريع الفموي يمكن ان يعزى الارتفاع الحاصل في مستوى اليوريا الى ان الانسمام بالفلورايد يؤدي الى قصور في وظائف الكلية حيث ان المعدل الواطيء في افراز اليوريا الى البول يؤدي الى زيادة مستوى اليوريا في الدم (Ewa *et al*., 2005) .

كما ذكر عداي وحنا (١٩٨٧) ان غياب او النقص الشديد في الانسولين الناتج عن تأثير الفلورايد يؤدي الى فقدان المصدر المباشر للطاقة والمتمثل بالكلوكوز ينتج عنه اللجوء الى استعمال البروتين كمصدر بديل للطاقة مما يؤدي تكون كميات كبيرة من اليوريا في الجسم .

ان التغيرات السلبية الحاصلة في النسيج الكلوي الملاحظة من نتائج الدراسة الحالية من تموت خلوي وانكماش وتنخر الكبيبات الكلوية بسبب تأثير فلوريد الصوديوم ادى الى ضعف الترشح الكبيبي الى ارتفاع مستوى اليوريا في الدم .

وذكر Birkner وجماعته (٢٠٠٠) حصول ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا في الدم عند الحقن داخل البريتون Intraperitoneal injection للجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم .

كما لاحظ Tao وجماعته (٢٠٠٦) ارتفاع مستوى اليوريا في الدم عند معاملة الخنازير بفلوريد الصوديوم .

واتفقت ايضاً مع Pattanaik و Lohakare (٢٠١٣) حول معاملة عجول الابقار بفلوريد الصوديوم لمدة ١٠٠ يوماً ادى الى زيادة معنوية في مستوى اليوريا في الدم .

في حين ذكر Birkner وجماعته (٢٠٠٦) عدم حصول تغير معنوي في مستوى اليوريا في دم الجرذان المعاملة بمادة فلوريد الصوديوم بتركيز ٤,٩ ملغم/ كغم من وزن الجسم في مياه الشرب لمدة ٥٠ يوم .

٤-4- ٤ : مستوى الأنزيمات الناقلة للأمين(GOT, GPT) في الدم Aminotransferase Level in Blood

ذكر Chattopadhyay وجماعته (٢٠١١) ان ارتفاع مستوى الانزيمات GoT , GPT في الدم هي خير دليل على تضرر الكبد ولذلك يمكن اعتماد ارتفاع مستوى هذه الانزيمات في الدم بوصفها مقاييس للتغيرات المرضية التي تحصل في الكبد اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود

ارتفاع معنوي في الانزيم الناقل للالنين GPT للحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم كذلك اظهرت نتائج الدراسة ارتفاع معنوي للانزيم الناقل للاسبارتين GOT في المجاميع المعاملة بالتراكيز العالية من فلوريد الصوديوم ويمكن ان يفسر الارتفاع المعنوي الحاصل في تراكيز هذه الانزيمات الى ان الفلوريد يسبب زيادة في بيروكسدة الدهون في دم وانسجة الحيوانات المعاملة به حيث تخترق نواتج هذه العملية المتمثلة بالجذور الحرة الاغشية الخلوية بالانتشار البسيط وتهاجم DNA مباشرة مما يؤدي الى ظاهرة الموت المبرمج للخلايا apoptosis (Machalinska *et al* ., 2001) كما يمكن ان يبرر الارتفاع الحاصل في تراكيز هذه الانزيمات الى التلف والتحطم في نسيج الكبد الناجم عن التعرض المفرط لفلوريد الصوديوم مما يسبب تسرب هذه الانزيمات من العصارة الخلوية cytosol للكبد الى مجرى الدم وبالتالي زيادة تراكيز مستويات هذه الانزيمات في الدم (yadav *et al*., 2014) وهذا يعزز ما تم ملاحظته من تغيرات في النسيج الكبدي في نتائج هذه الدراسة المتمثلة بتوسع الوريد المركزي وتحلل بطانته الداخلية وتنخر الخلايا الكبدية .

وقد ذكر Deng وجماعته ٢٠١٤ وجود ارتفاع معنوي في تراكيز الانزيمات , Got Gpt عند معاملة فروج الدجاج بفلوريد الصوديوم بتراكيز ٤٠٠ ، ٨٠٠ ، ١٢٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الغذاء ولمدة ٤٢ يوماً .

كما ذكر Guo وجماعته (٢٠٠٣) ان معاملة الجرذان بفلوريد الصوديوم وبتراكيز (٥٠ ، ١٠٠ ، ١٥٠) ملغم/ لتر في ماء الشرب ادى ارتفاع معنوي في تراكيز الانزيمات (GOT , GPT) .

كما وجد ايضاً وجود زيادة معنوية في تراكيز الانزيمات GPT , GoT في دم الأرانب المعاملة بفلوريد الصوديوم بتركيز ٣ ملغم /كغم من وزن الجسم في الغذاء ولمدة ثلاثة اشهر (Birkner *et al*., 2008) .

لم تتفق النتائج مع ما ذكره Morkzynska (١٩٩٩) من عدم تأثر مستوى انزيم GPT وحصول انخفاض في مستوى انزيم GOT في الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب كذلك لم تتفق مع ما ذكره Xiong وجماعته (٢٠٠٧) عدم وجود فروق معنوية في مستوى GpT في دم الاطفال المعرضين لفلوريد الصوديوم في ماء الشرب وبتراكيز تتراوح من ٠,٦١ الى ٠,٦٩ ملغم/لتر.

٤-4-٥ : مستوى البليروبين في الدم Bilirubin Level in Blood

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي في الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في مجاميع الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم ، يمكن ان يعزى هذا الارتفاع المعنوي الى ان التعرض العالي لفلوريد

الصوديوم ادى الى حدوث تنكس وضمور وتنخر في الخلايا الكبدية (shashi and Thaper, 2001).

فقد ذكر عفيفي (٢٠٠١) ان التأثير السام لفلوريد الصوديوم قد يؤدي الى اعاقة انسيابية المادة الصفراء في داخل وخارج الخلايا الكبدية مما يسبب زيادة مستوى البلروبين في الدم كما ان التحلل الخلوي في نسيج الكلية يؤدي الى خلل في عملية تصنيع الارثوبيوتين erthropaietin (هرمون يفرز بواسطت الكلى يزيد من معدل انتاج خلايا الدم الحمر بالاستجابة للنقص الحاصل في مستويات O2 في الانسجة نتيجة التحلل و تحطم خلايا الدم الحمر (Vander , 1980) وجاءت النتائج متفقة مع Anjum وجماعته (٢٠١٤) حول معاملة الدجاج المنزلي بفلوريد الصوديوم عن طريق الحقن وبتراكيز ١٠ ، ٢٠ ، ٣٠ مايكرو غرام /غم من وزن الجسم ادى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى البلروبين في الدم .

وقد وجد في الاطفال المصابين بالانسمام الهيكلي بالفلورايد مستويات مرتفعة من البليروبين في الدم (shivashankara *et al* , 2000) .

لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما ذكره Lee (١٩٨٣) الى ان المعاملة بفلوريد الصوديوم اظهرت تغيرات غير معنوية في مستوى البلروبين ولم تتفق ايضاً مع ما ذكره Morkzynska (1999) مول معاملة الجرذان بفلوريد الصوديوم في مياه الشرب لم تظهر اي ارتفاع معنوي في مستوى البلروبين .

٤-4-٦ : مستوى هرمون الشحمون الخصوي Testosterone Level

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي للمجاميع العاملة بفلوريد الصوديوم بطريقة التجريع الفموي . ان الانخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي يمكن ان يعزى الى ان خلايا لا يدغ lydig cell تحتاج الى مستويات طبقية في (EGFR , Andogen Recptor AR) (Epidermal Growth factor re ceptors) وبروتين (G-proten) لتصنيع هرمون الشحمون الخصوي حيث ان التعرض العالي للفلورايد يؤدي الى نقصان (G-protien /AR و EGFR) في خلايا لايدغ مما يؤثر سلباً على مستوى هرمون الشحمون الخصوي (Wan *et al*., 2006 ; Huang *et al* ., 2008) .

ويمكن ان يفسر سبب الانخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي الى تحطم خلايا لايدغ بسبب الانسمام بالفلورايد حيث وجدوا Zahvoronkoy , Strochova (١٩٨١) انخفاضاً في كمية (tRNA) والوزن الجاف لخلايا لايدغ في الفئران المعاملة بالفلورايد .

كما سجل Narayana وchinoy (١٩٩٤) اختزالاً في اقطار خلايا لايدغ واقطار انويتها في خصى الجرذان المعاملة بفلوريد الصوديوم حيث ان التغيرات الحاصلة في قطار خلايا

لايدغ مرتبطة مع مستوى الاندروجين وهذا يدل على ان الفلورايد يتداخل مع عملية تكوين الستيرويدات .

كذلك يمكن تفسير الانخفاض الحاصل في مستوى هرمون الشحمون الخصوي الى ان الفلوريد يسبب تناقصاً في مقدارAR في خلايا لايدغ وخلايا سرتولي (sertoli cells) الذي يلعب دوراً في بناء النطف وتصنيع الستيرويدات لذلك فأن اي تناقص في مستوى AR يؤدي الى خلل في تصنيع الشحمون الخصوي وبالتالي يؤثر في عملية تكوين النطف (Shan *et al* ., 1995 ; Zhu *et al* ., 2000) .

كما ان لتاثير الفلورايد الاضطرابات الحاصلة في الغدة الدرقية (Thyroid gland) كما في حالة نقص افراز الدرقية (hypothyrodism) التي تترافق مع اضطرابات في ايض الهرمونات الستيرويدية بالاضافة الى العقم (Gerasimos and Pontikide , 2004) .

وقد جاءت العديد من الدراسات متفقة مع نتائج الدراسة الحالية حيث اشار Chinoy وجماعته (٢٠٠٥) ان الفلورايد يسبب انخفاضاً معنوياً في مستوى هرمون الشحمون الخصوي في الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم كما ذكر Zhang وجماعته (٢٠٠٦) ان معاملة ذكور الجرذان بفلوريد الصوديوم ادى الى انخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي .

٤-4-٧ : مستوى هرموني الدرقية T_3,T_4 Thyroid Hormones Level

لقد بينت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في مستوى هرمون الثيرونين ثلاثي اليود T3 وهرمون الثايروكسين رباعي اليود T4 في مجاميع الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم . ويمكن ان يعزى الانخفاض الحاصل في هرموني الدرقية T3وT4 الى ان فلوريد الصوديوم يسبب تحطم وبصورة مباشرة في تراكيب الجريبات الدرقية مما ينتج عنه تدمير الخلايا الظهارية الجريبية ونقص في السايتوبلازم وتغلظ انوية الخلايا الظهارية الجريبية وتناقص في الزغيبات وتورم الفجوات (Wang *et al*.,2009 ; Lui *et al*.,2002).

ان الجريبات الدرقية هي المواقع الفعالة في تصنيع هرمونات الدرقية T3 و T4 وان الخلل التركيبي فيها بسبب الفلورايد قد يعيق انتاج الهرمونات الدرقية في الغدة الدرقية ،إضافة الى ان الفلورايد يسبب نقص في حجم المادة الغروية مما يؤدي الى نقص في افرازات الدرقية (Long *et al*., 2009) .

كما ان الفلورايد يتداخل سلباً مع فعالية Na/k – ATPase وتناقل الصوديوم –اليود من خلال الاغشية الخلوية ، حيث ان امتصاص اليود يسهل بالعمل المرتبط Na/k – ATPase وتناقل الصوديوم- اليود ، واي نقص في فعالية هذه الانزيمات بسبب التعرض العالي لفلوريد الصوديوم سوف يقلل امتصاص اليود في الدرقية مما يؤدي الى قلة انتاج الهرمونات الدرقية ، كذلك ان زيادة امتصاص الفلورايد يسبب تثبيط فعالية انزيم Thyroid peroxidase (TPO) حيث ان هذا الأنزيم اساسي لإنتاج الهرمونات الدرقية وأي خلل في فعالية هذا الانزيم (TPO) سوف يؤدي الى قلة انتاج الهرمونات الدرقية (Clinch,2009).

وجاءت نتائج الدراسة متفقة مع Bouaziz وجماعتها (٢٠٠٥) من حيث معاملة إناث الجرذان الحوامل بفلوريد الصوديوم عن طريق ماء الشرب وبتركيز ٥٠٠ جزء بالمليون لمدة ١٤ يوماً ادى الى انخفاض مستوى الهرمونات الدرقية T3 و T4 .

كما اتفقت النتائج مع السلامي (٢٠٠٨) عند معاملة الجرذان بفلوريد الصوديوم بتركيز (٦،١٢،٢٤) عن طريق الحقن تحت الجلد ، نتج عنه حدوث انخفاض معنوي في مستوى T4 .

الاستنتاجات

١- المعاملة بفلوريد الصوديوم ادت الى انخفاض معنوي في اوزان اجسام الحيوانات وفي نسبة وزن العضو للجسم للأعضاء المدروسة (الخصى ، الكلى والكبد)

٢- ان المعاملة بفلوريد الصوديوم ادت الى حدوث تأثيرات سلبية في عملية تكوين النطف وتمايزها ونضجها وانخفاض اعداد الحيوانات المنوية والنطف الناضجة في الخصى والبربخ.

٣- حدوث تغيرات نسجية مرضية في كلى واكباد الحيوانات المعاملة بفلوريد الصوديوم تضمنت ظهور خلايا التهابية واحتقان دموي وتموت خلوي .

٤- حدوث انخفاض معنوي في مستوى هرمون الشحمون الخصوي وهرموني الغدة الدرقية الثايرونين ثلاثي اليود T3 والثايروكسين رباعي اليود T4.

٥- سببت المعاملة بفلوريد الصوديوم حدوث انخفاض معنوي في حجم الدم المرصوص وكمية الهيموكلوبين وارتفاع معنوي في اعداد كريات الدم البيض والانزيمات الناقلة للأحماض الامينية GOT و GPT واليوريا والسكر والكولسترول والبليروبين في الدم .

التوصيات Recommendations

اجراء دراسة نسجية كاملة لمعرفة تأثير فلوريد الصوديوم على الجهاز التكاثري الذكري والأنثوي.

١- اجراء دراسة نسجية مقارنة حول تأثير فلوريد الصوديوم الجهاز التكاثري الذكري والأنثوي لنوعين من الحيوانات او أكثر وبأعمار مختلفة باستخدام المجهر الالكتروني.

٢- إجراء دراسة جزيئية لمعرفة تأثير فلوريد الصوديوم على اجهزة الجسم المختلفة .

٣- عمل دراسة كاملة لتأثير فلوريد الصوديوم على هرمونات الجسم .

٤- عمل دراسة نسجية لمعرفة تأثير فلوريد الصوديوم على الدماغ والعظام والبنكرياس والقلب والرئتين.

٥- عمل دراسة لقياس مستوى الفلورايد في الدم .

٦- اجراء دراسة بيئية لتقدير مستوى فلوريد الصوديوم في ماء الشرب والتربة والنباتات للحد من التأثيرات السلبية الناجمة عن التعرض المفرط لفلوريد الصوديوم .

المصادر العربية

- أغوان ، حنان وليد قاسم (2005). تأثير بعض مضادات الأكسدة على بعض الجوانب الفسلجية للجرذان المعاملة بالفلوريد. رسالة ماجستير ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل .
- آل سليمان آغا ، رنا عامر عاصم (2006) . تأثير مستخلصات الثوم المضادة للأكسدة في الأرانب. اطروحة دكتوراه، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل .
- امتيريس ، رمضان علي وقدارة، خالد محمد نور الدين والهويرف، أسامة محمد(2003) . علم المختبرات(II) . مصلحة الوسائل والمستلزمات التعليمية , الجماهيرية العربية الليبية .
- بارود ، نجم سلمان(2002) المياه العادمة وأثرها على الخزان الجوفي في محافظة دير البلح. مجلة الجامعة الإسلامية. الجامعة الإسلامية. غزة. فلسطين .م(10). ع(1) .
- البرزنجي ، منذر طيب. (١٩٧٨) .تأثير تناول نسب عالية من عنصر الفلور على جهاز تكاثر ذكور الفئران .Vol (2) . The Irqi J . vet . med صفحة ١٠٣-١٣٥ .
- الخياط , معزز حسنين (1992) . طريقة ايجاد يوريا الدم بواسطة داي استيل مونوكزيم . وزارة الصحة , مختبر الصحة المركزي . بغداد العراق .
- زاهد ، محمد كامل(٢٠٠٢) . جودة مياه الشرب المعبأة المحلية والمستوردة في المملكة العربية السعودية. مجلة الملك عبد العزيز، كلية الهندسة، جامعة الملك سعود، الرياض. م 14 ص 81-١٠٤.
- السلامي ، نجاة مطر(2007). دراسة نسيجية وفسلجية لتأثير فلوريد الصوديوم في الأعضاء التناسلية والغدة الدرقية للجرذان البيض. اطروحة دكتوراه، كلية العلوم ، جامعة بابل.
- عثمان ، ميمونة مبارك(2005). المخلفات الصناعية واثارها على البيئة. مركز البحوث والاستشارات الصناعية، الخرطوم، السودان .
- عداي ، محيسن حسن وحنا، فؤاد شمعون(1987). علم الفسلجة . الجزء الثاني. دار الكتب للطباعة والنشر، جامعة الموصل(مترجم) ، ص 346 .
- العزاوي ، صالح حسين (١٩٨٣) . تأثير اضافة مستويات مختلفة من فلوريد الصوديوم على بعض الصفات الانتاجية لأمهات دجاج البيض، رسالة ماجستير ، كلية الزراعة، جامعة بغداد.

- عفيفي ، فتحي عبد العزيز(2001). آليات السموم البيئية والسمية الخلوية. كلية الزراعة، جامعة عين شمس، الطبعة الأولى، دار الفجر للنشر والتوزيع، بور سعيد، مصر، ص: 63-131 .
- العمري , محمد رمزي (1986) . الكيمياء السريرية العلمي . هيئة المعاهد الفنية , يالطبعة الاولى . دار التقني للطباعة – والنشر . بغداد / العراق , ص : 76-88 .
- هبة شطا . (٢٠٠٦) .الفلورايد ، بعض الحقائق . الجزيرة . الطبعة الاولى (الطبية) . العدد ١٠٢٣١ الموقع الالكتروني MIS@al-jazirah.com
- يونس ، سحر داخل (٢٠٠٩) . التغيرات النسجية لفلوريد الصوديوم في بعض أعضاء الأرانب المحلية coryctologus cuniculus . رسالة ماجستير، كلية العلوم ، جامعة القادسية .

المصادر الاجنبية

1. **A Shashi,a JP Singh, SP Thaparb Patiala, India(2002)**. Toxic Effects of fluoride on rabbit kidney. Fluoride Vol. 35 No. 1 38-50 .
2. **Abdel-Wahab ,W.M.(2013)** .Protective effects of thymoquinone on sodium fluoride – induced hepatotoxicity and oxidative stress in ratsa. J Basic Appl. Zool.,(66) :263-270.
3. **Ahmad S Al-Hiyasat,a Ahmed M Elbetieha,b Homa Darmanib.(2000).** reproductive Toxic effects of ingestion of sodium fluoride in female rats**.** Fluoride Vol. 33 No. 2 79-84.
4. **Alarid ET, Preisler-Mashek MT, Solodin NM. (2003)** Thyroid hormone is an inhibitor of estrogeninduced degradation of estrogen receptor-alpha protein: estrogen-dependent proteolysis is not essential for receptor transactivation function in the pituitary. Endocrinology ;144(8):3469-76.
5. **AL-Barazanchi, M.T.(1977).**The effect of high fluoride intake on reproductive organs .M.Sc. thesis .university of Bagdad .
6. **Al-Hiyasat AS, Elbetieha AM, Darmani H (2000)**. Reproductive toxic effects of ingestion of sodium fluoride in female rats. Fluoride ;33:79-84.
7. Al-Hiyasat AS, Elbetieha AM, Darmani H. Reproductive toxic effects of ingestion of sodium fluoride in the female rat. Fluoride 2000;33:79-84.
8. **Allan CM, Handelsman DJ. (2005)** In vivo FSH actions. In: Skinner MK, Griswold MD, editors. Sertoli cell biology. San Diego: Academic Press;. p. 171-97.
9. **Altschuler LR, Ceppi JA, Ritta MN, Calandra RS, Zaninovich AA.**

(1988) Effects of thyroxine on oestrogen receptor concentrations in anterior pituitary and hypothalamus of hypothyroid rats. J Endocrinol;119(3):383-7.

10. **Ando S, Panno ML, Beraldi E, Tarantino G, Salerno M, Palmero S, et al. (1990)**Influence of hypothyroidism on in-vitro testicular steroidogenesis in adult rats. Exp Clin Endocrinol;96(2):149-56.
11. **Arambepola NK, Bunick D, Cooke PS**. **(1998)** Thyroid hormone effects on androgen receptor messenger RNA expression in rat Sertoli and peritubular cells. J Endocrinol;156(1):43-50.
12. **Arem R. The Thyroid Solution. (2000)** New York: Ballantine Books;. p. 137-51.
13. **ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).(2003).** Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.
14. **Baines H, Nwagwu MO, Furneaux EC, Stewart J, Kerr JB, Mayhew TM, et al. (2005)** Estrogenic induction of spermatogenesis in the hypogonadal (hpg) mouse: role of androgens. Reproduction;130(5):643-54.
15. **Baines H, Nwagwu MO, Hastie GR, Wiles RA, Mayhew TM, Ebling FJ. (2008)** Effects of estradiol and FSH on maturation of the testis in the hypogonadal (hpg) mouse. Reprod Biol Endocrinol;6:4.
16. **Banupriya , C. A. ; Anitha , K., Muralimohan , E. ; Pillai, K. S. and Murthy , P. B. (1997).** Toxicity of fluoride to diabetic rats. *Fluoride , 30* (1) : 51 – 58 .

17. **Barbier, O., Arreola-Mendoza, L., Del Razo, L. M.** (2010): Molecular mechanisms of fluoride toxicity Chemico-Biological Interactions 188 319–333.
18. **Bataineh HN, Nusier MK. (2006)** Impact of 12-week ingestion of sodium fluoride on aggression, sexual behavior, and fertility in adult male rats. Fluoride;39(4):293-301.
19. **Beliles, R.P. (1994):** The metals. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Clayton, G.D and Clayton, F. E. John Wiley and sons, New York. P.1879-2352.
20. **Bely, M. (2000)**: Lymphoid depletion of spleen due to experimental fluorosis in rats . Fluoride, 33(1): 51-52 .
21. **Ben Saad MM, Maurel DL. (2004)** Reciprocal interaction between seasonal testis and thyroid activity in Zembra Island wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): effects of castration, thyroidectomy, temperature, and photoperiod. Biol Reprod;70(4):1001-9.
22. **BIRDSALL M. A. and FARQUHAR C. M. (1996)** Polycystic ovaries in pre and post –menopausal women. Clinical Endocrinology ,44,269-276.
23. **Birkner E, Grucka-Mamczar E, Kasperczyk S, Zalejska FJ,Kasperczyk A, et al.(2008).** The influence of sodium fluoride on the concentration of malondialdehyde and 7-ketocholesterol and the Activity of superoxide dismutase in blood Plasma of rabbits with experimental Hypercholesterolemia, Research report. Fluoride ; 41(3): 199–205.
24. **Birkner E, Grucka-Mamczar E, Zwirska-Korczala K, Zalejska-Fiolka J, Stawiarska-Pieta B, Kasperczyk S, Kasperczyk A.(2006)**.Influence of sodium fluoride and caffeine on

the kidney function and free-radical processe in that organ in adult rats. Biol Trace Res;109(1):35-48.

25. **Birkner, E.; Grucka- Mamczar, E.; Machoy, Z.; Tarnawski, R. and Polaniaka, R. (2000).** Disturbance of protein metabolism in rats after acute poisoning with sodium fluoride. *Fluoride* Vol. *33* No. 4,182-186.
26. **Black, M. (1985).** Drinking water criteria Document for fluoride.*EPA* contract No.*68*:3266-3279.
27. **Black, MM. et al,.(1985).** Drinking water criteria Document for fluoride. P.VI – 9 – 10. EPA contract NO. 68- 03 -3279 .
28. **Bobek S, Kahl S, Ewy Z. (1976)** Effect of long-term fluoride administration on thyroid hormones level blood in rats. Endocrinol Exp;10(4):289-95.
29. **Bober J, Kucharska E, Zawierta J, Machoy Z, Chlubek D, Ciechanowski K.(2000).** The influence of fluoride ions on the viability, reduction of NBT, cytolysis, degranulation, and phagocytosis of human and rabbit neutrophils. Fluoride;33:108-14.
30. **Bogdanff MS, Makovee GT, Frame SR.(1995)**. Inhalation oncogenicity bioassay in rats and mice with vinyl fluoride. Fundam App Toxicol ;26:223-8.
31. **Bogdanffy, M. S., T. G. Makovec, and S. R. Frame(1995).** Inhalation oncogenicity bioassay in rats and mice with vinyl fluoride. Toxicol. Sci. 26(2):223-238.
32. **Bourret, V., P . Couture. P.G.C. Campbell and L. Bernachez. (2008).** Evolutionary ecotoxicology of wild yellow perch (*Perca flavescens*) populations chronically exposed to a polymetallic gradient. Aquat. Toxicol., 86, 76-90 .

33. **Bryant, M. A., Olejnik, N., Ames, M. J., Rorie, J. I. and Ruggles, D. I.(2001).** Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food. Chem. Toxicol.* **39:** 601-613.
34. **BUDVARI, S.(1989)** *The Merck index*, 11th ed. Rahway, NJ, Merck.
35. **Cardone A, Angelini F, Esposito T, Comitato R, Varriale B**. **(2000)** The expression of androgen receptor messenger RNA is regulated by tri-iodothyronine in lizard testis. J Steroid Biochem Mol Biol;72(3-4):133-41.
36. **Catalano S, Pezzi V, Chimento A, Giordano C, Carpino A, Young M, et al. (2003)** Triiodothyronine decreases the activity of the proximal promoter (PII) of the aromatase gene in the mouse Sertoli cell line, TM4. Mol Endocrinol;17(5):923-34.
37. **Chabre M. (1990)** Aluminofluoride and beryllofluoride complexes: a new phosphate analogs in enzymology. Trends Biochem Sci ;15(1):6-10.
38. **Chattopadhyay, S. Podder, S. Agarwal and S. Bhattacharya.(2011)** Arch. Toxicol, 85, 327.
39. **Chen, J.; Chen, X.; Yang, K.; Xia T. and Xie, H. (2001).**Studies on DNA damage and apoptosis in rat brain induced by fluoride . Zhonghua *36*:222-224.
40. **Chen, X.Q.; Machida, K. and Ando, M. (1999):**Effects of fluoride aerosol inhalation on mice. Fluoride Vol. 32 no.3 153-161.
41. **Chinoy , N. J. and Patel , T. N.(2001).**Effects of sodium fluoride and aluminum chloride on ovary and uterus of mice and their reversal by some antidotes. Fluoride, 34(1) : 9-20.
42. **Chinoy NJ, Narayana MV, Sequeira E, Joshi SM, Barot JM, Purohit RM, et al. (1992)** Studies on effects of fluoride in 36

villages of Mehsana District, North Gujarat. Fluoride;25(3):101-101.

43. **Chinoy NJ, Narayana MV. (1992)** Studies on fluorosis in Mehsana District of North Gujarat. Pro Zool Soc;45(2):157-61.
44. **Chinoy, N. J.; Sorathia, H. P. and Jhala,D. D. (2005)** : "Recovery from fluoride+ aluminium toxicity in vas deferens, seminal vesicle, and ventral prostate of mice by vitamin C". Fluoride, 38:122-126.
45. **Chlubek ,D. ; Grucka M. , E.; Polanlak , R.; Stawiar,B. and Daliban , H.(2003).** Activity of pancreatic antioxidative enzyme and malondialdehyde concentration in rats with hyperglycemia caused by fluoride intoxication. J.*Trace Elem*. med. Biol., *17*(1):57-60 .
46. **Chouhan, S. and Flora, S. J. S. (2010)**. Arsenic and fluoride: two major ground water pollutanats. Indian J. Exp. Biol. 48: 666-678.
47. **Clinch C.(2009).** Fluoride interactions with iodine and iodide: implications for breast health. Fluoride;42(2):75-87.
48. **Collins, T. F. X., Sprando, R. L., Black, T. N., Shackelford, M. E., I.(2001).** Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food. Chem. Toxicol.* **39:** 601-613.
49. **Cooke PS, Holsberger DR, Witorsch RJ, Sylvester PW, Meredith JM, Treinen KA, et al. (2004)** Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology. Toxicol Appl Pharmacol;194(3):309-35.
50. **Cooke PS, Zhao YD, Bunick D. (1994)** Triiodothyronine inhibits proliferation and stimulates differentiation of cultured neonatal Sertoli cells: possible mechanism for increased adult testis weight

and sperm production induced by neonatal goitrogen treatment. Biol Reprod;51(5):1000-5.

51. **Cui, L. X.; Jiang, C. X.; Wang, X. L. and Chen, X. M.** (**2003**) : "Experimental study on effect of fluoride on reproductive system of male rats". Chin. J. Endemiol ,. 22:195-197.

52. Czerny, B.; Put, A.; Mysliwiec, Z. and Juzyszyn, Z.(2000).The influence of quercetin on some parameters of lipid metabolism in rats chronically exposed to ammonium fluoride. Fluoride.(33): 127–132**.**

53. **Dabroqska, E.; Letko R. and Balunowska, M. (2006)**. Effect of sodium fluoride on the morphological picture of the rat liver exposed to Naf in drinking water. Advanced in medical sciences . Vol. 51: 91-94.

54. **Dacie, J. and Lewis, S.M.(1974).** Pactical hematology .Edinburgh. Churchill. Denmrk, 6th. Ed.

55. **de Camargo AM, Merzel J(1980).** Histological and histochemical appearance of livers and kidneys of rats after long-term treatment with different concentrations of sodium fluoride in drinking water. Acta Anat;108:288-94.

56. Decamargo AM, Merzel.J. (1980). Histological and histochemical appearance of liver and kidneys of rats after long term treatment with different concentrations of sodium fluoride in drinking water. Acta Anat (Basel);138:288-94.

57. **Donnelly P, White C. (2000)** Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. Clin Endocrinol (Oxf) ;52(2):197-201.

58. **Dote, T.; Kono, K. ; Usuda, K. ; Nishiura, H. ; Tagawa, T. and Miyata K, (2000).** Toxicokinetics of intravenous fluoride in rats with renal damage caused by high-dose fluoride exposure, Int Arch Occup Environ Health,*73*: 90-92 .

59. **Dousset, J. C. ; Rioufol , C. ; Philibert , C. and Bourbon , P. (1987) .** Effects of inhaled HF on cholesterol , carbohydrate and tricarboxylic acid metabolism in guinea pigs . *Fluoride* , *20* : 137 – 141 .

60. **DQ WU and Ywa. (1995)**. Micronucleus and sister chromatid exchange frequency in endemic fluorosis . Fluoride. ;28(3):125-127.

61. **Dr. R. L. Blaylock M.D.,(2004)** Why Fluoride is Toxic, The Blaylock Wellness Report, Sept. , Vol. No. 4

62. **Dublineau, L.;Grandcolas, L. and Goumelon, P.(2007).** Modification of inflammatory pathways in rat intestine following chronic ingestion of depleted uranium. Toxical. Scin., *98*: 458-468.

63. **E.T. Urbansky.**(2002) Fate of fluorosilicate drinking water additives, Chem. Rev. 102 ,2837–2854.

64. **Elbetieha AM, Darmani H and Al-Hiyasat AS.(2000)**. Fertility effects of sodium fluoride in male mice. Fluoride;33:128-134.

65. **Ellen And connett, P. (2001)**: Fluoride: The Hidden Poison in the national Organic Standard. Vol.21, No.1, p:18-22 .

66. **Elsair J. and Khelfat K. (1988)**: Subcellular effects of fluoride . Fluoride, 21:93-99.

67. **Eren, E., Ozturk, U., Faruk, E., Canatan, D., (2005)**. Fluorosis and its hematological effects. Toxicol. Ind. Health 21, 255–258.

68. **Everett ET**.(2011). Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. J Dent Res.90(5):552-60 .

69. **Ewa Grucka-Mamczar,Ewa Birkner, Jolanta Zalejska-Fiolka, Zygmunt Machoy .(2005).**Disturbances of kidney function in rats with fluoride. Fluoride;38(1):48–51 .
70. **F.H. Nielsen.(2009)**.Micronutrients in parenteral nutrition:boron, silicon,and fluoride Gastroenterology 137, S55–60.
71. **Fader ,S.C. and Spotila ,J.R.(1994)**.Seasonal varation in heat shock protein (hsp70)in stream fish under natural condition .J. *Therm.Biol*.,19(5):335-341.
72. **Fenech M.(2001).** The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. Mutat Res; 475:57-67**.**
73. **Fenech M.(2001).** The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. Mutat Res ;475:57-67.
74. **Ferni, S.C.(1994).** Exposure to high fluoride concentration in drinking water associated with decreased birth rats. J**.** Toxicology and Environmental Health. ;42:109-121 .
75. **Fluoride (1992).** Effects of fluoride on immune system. Fluoride V(*6*)N (3) 32:199-200.
76. **Foldes J, Feher T, Feher KG, Kollin E, Bodrogi L. (1983)** Dehydroepiandrosterone sulphate (DS), dehydroepiandrosterone (D) and "free" dehydroepiandrosterone (FD) in the plasma of patients with thyroid diseases. Horm Metab Res;15(12):623-4.
77. **FRANKS, S. Polycystic ovary Sandrom. (1995)** The New England Journal of Medicine, ,333 (13),853-861.
78. **Fukagai T, Kurosawa K, Sudo N, Aso T, Sugawara S, Naoe M, et al. (2005)** Bilateral testicular tumors in an infertile man previously treated with follicle-stimulating hormones. Urology;65(3):592.

79. **Galletti PM, Joyet G. (1958)** Effect of fluorine on thyroidal iodine metabolism in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab;18(10):1102-10.

80. **Ganong, W.F.(1993).** Review of medical physiology 16th lange medical pablication, California, P.P: 33-36.

81. **Garcia- Montalvo, E.A.; Reyes-Perez, H. and Del-Razo, L.M.(2009).**Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress .Toxicology.(263):75-83

82. **Gerasimos E and Pontikide, N. (2004).** Male reproductive function in relation with thyroid alteration . Best practice and research clinical Endocrinology and Metapolism .;vol 18, No 2,pp 183-195.

83. **Ghada E. Elmesallamy, Hoda R. El-Sayed and Naglaa A. Hussien.(2010).** Male reproductive toxicity induced by sodium fluoride: dose selenium provide provide full protection? Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol. Vol. XVIII, No. 2,81-96.

84. **Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB.** Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. Reprod Toxicol 2002;16(4):385-90..

85. **Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB**. Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. Reprod Toxicol.

86. **Ghosh, D., Das, S. S., Maiti, R., Jana, D. and Das, U. B.(2002).** Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod. Toxicol.* 16: 385-390.

87. **Ghosh, D.; Das, (Sarkar) S.; Maiti, R**;. **Jana, D. and Das, U.(2002)** : "Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats

:association with oxidative stress". Reprod.Toxicol., 16 (4):385-390.

88. **Glasser, G.(1996).** Fluoride: Atoxic Tort perspective- panacea or poison, 3rd ed, *DES.* J.

89. **Griboff SI.(1962)** Semen analysis in myxedema. Fertil Steril;13:436-43.

90. **Grucka-Mamczar, E.; Birkner, E.; Zalejska-Fiolka, J.; Machoy, Z.; Kasperczyk, S.; Błaszczyk, I.(2007)**.Influence of extended exposure to sodium fluoride and caffeine on the activity of carbohydrate metabolism enzymes in rat blood serum and liver. *Fluoride* , *40*, 62–66.

91. **Guan ZZ, Yang PS, Yu ND, Zhuang ZJ (1989).** An experimental study of blood chemical diagnostic indices for chronic fluorosis. Fluoride;22:112-8.

92. **Guo, X.; Sun, G. and Sun, Y.(2003).** Oxidative stress from fluoride- induced hepatotoxicity in rats . Fluoride Vol. 36 No. 1 25-29.

93. **H. He, V. Ganapathy, C.M. Isales, G.M.Whitford. (1998)** pH-dependent fluoride transport in intestinal brush border membrane vesicles, Biochim. Biophys. Acta 1372 , 244–254.

94. **Ha, J.; Chu, Q.; Wang ,A.; Xia , T.; Yang, K. (2004)**:Effects on DNA damage and apoptosis and p53 Protein expression induced by fluoride in human embryo hepatocytes .*Wei Sheng yan Jiu*; 33: 400-402.

95. **Ha, J.; Chu, Q.; Wang ,A.; Xia ,T.and Yang, K. (2004).**Effects on DNA damage and apoptosis and p53 protein expression induced by fl uoride in human embryo hepatocytes. Wei Sheng Yan Jiu; *33*: 400-402.

96. Hamilton IR.(1990). Biochemical effects of fluoride on oral bacteria . *Journal of Dental Research***.** Special issue 69 660-667.

97. **Hanan E.L. Mokhtar.(2014).**Histological and Ultrastructure Study of Toxic Effect of Sodium Fluoride on the Renal Cortex of Adult Albino Rats and the Possible Role of Calcium Therapy. British Journal of Science .Vol. 11 (1),36-60.

98. **Hanen Bouaziz, Hamadi Fetoui, Sabeur Ketata, Kamel Jammoussi, Feriel Ellouze, Najiba Zeghala.(2006).** Haematological effects of NaF on lactating mice and their suckling pups. Fluoride 39(3)211–219.

99. **Hanen Bouaziz, Hela Ghorbel, Sabeur Ketata, Fadhel Guermazi, Najiba Zeghala.(2005)**. Toxic effects of fluoride by maternal ingestion on kidney function of adult mice and their suckling pups . Fluoride 2005;38(1):23–31 Research report 23

100. **Hardy MP, Schlegel PN. (2004)** Testosterone production in the aging male: where does the slowdown occur?. Endocrinology;145(10):4439-40.

101. **He, L.F.; Chen, J.G.(2006)**. DNA damage, apoptosis and cell cycle changes induced by fluoride in rat oral mucosal cells and hepatocytes. World J. Gastroenterol. , 12, 1144–1148.

102. HELFAND M.,CRAPO L.M.(1990). Screening for thyroid disease . Annals for thyroid disease . Annales for internal medicine. 112 (11),840-849.

103. **Heller.KE. and et al.(1997)**.Dental caries and dental fluorosis at varying water fluoride concentration .Journal of public Health dentistry.;57:136-143 .

104. **Hikim AP, Wang C, Leung A, Swerdloff RS. (1995)** Involvement of apoptosis in the induction of germ cell

degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. Endocrinology;136(6):2770-5.

105. **Hoffman DJ, Pattee OH, Wiemeyer SN. (1985)** Effects of fluoride on screech owl reproduction: teratological evaluation, growth, and blood chemistry in hatchlings. Toxicol Lett;26(1):19-24.

106. **Hu Long, Ying Jin, Mu Lin, Yu Sun, Liang Zhang, Carole Clinch.(2009)**. Fluoride toxicity in the male reproductive system. Fluoride 42(4)260–276.

107. **Huang C, Yang HB, Niu RY, Sun ZL, Wang JD. (2008)** Effects of sodium fluoride on androgen receptor expression in male mice. Fluoride;41(1):10-7.

108. **Huang, C. H.; Niu.; R. Y. and Wang, J.D.** (**2007**) **:** "Toxic effects of sodium fluoride on reproductive function in male mice". Fluoride, 40 (3):162-168.

109. Hussein,Samy A.and Ali,Hussein Abd El_Makoud (2003).Al-Maarifa Lib. Al-Eskanarya.P: 190.

110. **Inés Menoyo, Rodolfo C Puche, Alfredo Rigalli.(2008).** Fluoride-induced resistance to insulin in the rat. Fluoride 41(4)260–269.

111. **Inkiele wicz, I. and Krechniak, J. (2003)**. Fluoride Content in Soft Tissues and Urine of Rats Exposed to Sodium Fluoride in Drinking Water. *Fluoride,* **36**, 263-266.

112. **Ito S, Negishi M, Mochizuki-Oda N, Yokohama H, Hayaishi O**. **(1991)** Sodium fluoride mimics the effect of prostaglandin E2 on catecholamine release from bovine adrenal chromaffin cells. J Neurochem;56(1):44-51.

113. **Ito S, Negishi M, Mochizuki-Oda N, Yokohama H, Hayaishi O. (1991)** Sodium fluoride mimics the effect of

prostaglandin E2 on catecholamine release from bovine adrenal chromaffin cells. J Neurochem;56(1):44-51.

114. **J. Gutknecht, A. Walter. (1981)** . A hydrofluoric and nitric acid transport through lipid bilayer membranes, Biochim. Biophys. Acta 644 ,153–156.

115. **J. Gutknecht, A. Walter. (1981)** A hydrofluoric and nitric acid transport through lipid bilayer membranes, Biochim. Biophys. Acta 644 ,153–156.

116. **Jain , S.K. (1989).** The neonatal erythrocyte and its oxidative susceptibility . Seminars Hematol., *26* : 286 –295.

117. **Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. (1995)** Thyroid hormone and male gonadal function. Endocr Rev;16(4):443-59.

118. **Jaya Kumar B, Khurana ML, Ammini AC, Karmarkar MG, Ahuja MM. (1990)** Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: effect of thyroxine replacement. Horm Res;34(5-6):215-8.

119. **Jayant Lohakare, Ashok Kumar Pattanaik.(2013).**Effects of addition of fluorine in diets differing in protein content on urinary fluoride excretion ,clinical chemistry and thyroid hormones in calves. R. Bras. Zootec., v.42, n.10, p.751-758.

120. **Jiang CX, Fan QT, Cheng XM, Cui LX. (2005)** Relationship between spermatogenic cell apoptosis and serum estradiol level in rats exposed to fluoride. Wei Sheng Yan Jiu;34(1):32-4.

121. **Jiang CX, Fan QT, Cheng XM, Cui LX.** Relationship between spermatogenic cell apoptosis and serum estradiol level in rats exposed to fluoride. Wei Sheng Yan Jiu 2005;34(1):32-4.

122. K. M. Anjum, M.S. Mughal, U. Sayyed, A. Yaqub, A. Khalique, M.A. Rashid, M. Z. Yousaf , and N. Mumtaz.(2014). The Journal of Animal & Plant Sciences, 24(1): Page: 77-80.

123. **Kaminsky, L.; Mahoney, M.; Leach, J.; Melius, J. and Miller, M. (1990)**. Fluoride : Benefit and risks of exposure . Crit. Rev. Oral Biol. Med.,1:261-281.

124. **Kanwar KC, Singh M.(1981)** Zinc, copper and manganese levels in various tissues following fluoride administration.Experientia;37:1328-9.

125. **Karube, H., Nishitai, G., Inageda, K., Kurosu, H. and Matsuoka, M. (2009):** NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells, J. Dent. Res. 88 .

126. **Kassab M, Abd-Elmaksoud A, Ali MA. (2007)** Localization of the epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in the bovine testis. J Mol Histol;38(3):207-14.

127. **Kawahara Gyton and Hull.(1995)**.Text book of Medical Physiology. 9/E.W.B. Saunders Company.

128. **Kawahara, H.(1956)**. Experimental studies on the changes of the kidney due to fluorosis.Part 3. Morphological studies on the changes of the kidney of rabbits and growing albino rats due to sodium fluoride .Shikoku Acta Med ;8:283-8.

129. **Keila Aziz Chehoud, Fernando Yamamoto Chiba, Kikue Takebayashi Sassaki, Cléa Adas Saliba Garbin, Doris Hissako Sumida(2008).** Effects of F intake on insulin sensitivity and insulin signal transduction. Fluoride 41(4)270–275.

130. **Kessabi, M.; Hamliri, A.; Braun, JP.;(1985)**: Experimental acute sodium fluoride poisoning in sheep : Renal, hepatic, and metabolic effects. Fundam Appl toxicol 5:1025-1033.

131. **Khalisa Khadim Khudair, Awse Muhammed Ali Aldabaj.(2014).** Effect of High Concentration of Sodium Fluoride on Serum Lipid Profile of Male Rabbits: Hypolipidemic Effect of Grape Seed Oil. Online International Interdisciplinary Research Journal, {Bi-Monthly}, ISSN2249-9598, Volume-IV, Special Issue.

132. **Konecna I, Holecek V, Racek J, Trefil L, Rokyta R. (2001)** Antioxidant effects of melatonin. Cas Lek Cesk;140(9):262-6. [in Czech].

133. **Kono, K.; Yoshida, Y.; Watanabe, M.; Usuda, K.; Shimahara, M.; Harada A.(1995)**: Fluoride metabolism and kidney function : Health care of fluoride exposed workers . Fluoride ; 28(1):40.

134. **Kour K, Singh J.(1980)** Histological finding of testes following fluoride ingestion. Fluoride ;13:160-2.

135. **Krassas GE, Pontikides N. (2004)** Male reproductive function in relation with thyroid alterations.Best Pract Res Clin Endocrinol Metab;18(2):183-95.

136. **Kumar N, Sood S, Arora B, Singh M, Beena,(2010).** Effect of duration of fluoride exposure on the reproductive system in male rabbits, J Hum Reprod Sci, 2010, 3(3):148–152.

137. **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 .

138. **Kumer, V.; cotran, R. and Robbins, S.T.(2002)**.Basic pathology. 7th ed. Saudners .

139. Kung AW, Lam KS, Pun KK, Wang C, Yeung RT. (1990). Circulating somatostatin after oral glucose in hypothyroidism. J Endocrinol Invest;13(5):403-9.

140. **L.H. Weinstein, A. Davidson**.(2004). Fluorides in the Environment. Effects on Plants and Animals, CABI Publishing, UK .

141. **Lantz, O.; Jouvin, MH.; De Vernejoul, MC. And Druet, P. (1987) .** Fluoride –induced chronic renal failure .*American journal of kidney disease*,10:136-139.

142. **Lee, J.R.(1983)**. Gilberts disease and fluoride intake , *fluoride 16*:139-145.

143. **Lee, Y.S.; Yoon , S.K.; Chung , E.S.; Bae ,S.H.; Choi ,J.Y.; Han,J.Y.; Chung ,K.W.; Sun ,H.S.; Kim ,B.S. and Kim, B.K.(2001).** The Relationship of Histologic Activity to Serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in Chronic Hepatitis C. *J Korean Med Sci*., *16*: 585-591.

144. **Levy, SM. And Guha – chowdhury, N. (1999).** Total fluoride intake and implications for dietary fluoride supplementation. Journal of public Health Dentistry . ; 59: 211 - 233.

145. **Liu G, Chai C, Cui L. (2003).** Fluoride causing abnormally elevated serum nitric oxide levels in chicks Environ Toxicol Pharmacol;13:199-204.

146. **Liu GY, Chai CY, Kang SL. (2002)** Effects of fluoride on the ultrastructure of thyroid in chicks. Chin J Vet Sci;22(5):512-4.

147. **Lukaski HC.(2004).** Vitamin and mineral status: effects on physical performance. Nutrition ;20:632−44.

148. **Luke J. Fluoride deposition in the aged human pineal gland. (2001)** Caries Res;35(2):125-8.

149. **Luke JA. (1997).**The effect of fluoride on the physiology of the pineal gland [dissertation]. Guildford, Surrey: University of Surrey.

150. **Luna L.G. (1978).** Manual of histological staining methods of the armed force institute of pathology . 3rd ed .MC grow hill book ,co. Londen .

151. **Lung, SC et al.(2003).** Fluoride concentration in three types of commercially packed tea drinks in Taiwan. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology.; 13 (1): 66-73 .

152. **M. Akdogan, A. Bilgili, E. Karaoz, et al.(2002b).** "The Structural and biochemical alternations in liver of rabbits, received fluoride with water for particular dose and period". FU J Health Sci, , 16:41–46.

153. **M. H. Trivedi, R. J. Verma, N. J. Chinoy, (2008**). Fluoride, **41**, 61 .

154. **M. Sireli, A. Bulbul. (2004).**The effect of acute fluoride poisoning on nitric oxide and methemoglobin formation in the Guinea pig, Turk. J. Vet. Anim. Sci. 28, 591–595.

155. **Ma X, Cheng X, Li F, Guo J. (2008)** Experimental research on endocrine disturbing effect of fluorine on hypothalamus-hypophysis-testis axis in male rats. Wei Sheng Yan Jiu;37(6):733-5.

156. **Machalinska A, Machoy-Mokrzynska A, Marlicz W, Stecewicz I, Machalinski B.(2001)**: Naf induced apoptosis in human bone marrow and cord blood CD34 positive cells . Fluoride ;34:2 58-63.

157. **Machalinska,A.; Wisziewska, B.; Tarasuiuk,J.; Machalinka, B.and,S.(2002).** Morphological effect of sodium flouraide on hematopoietic organs in Mice.Dep.of histology and embryology.univ.of szczecin,poland,*Fluoride*.Vol:*35*.No. 4:231-238.

158. **Machalinski B, Zejmo M, Stecewicz I, Machalinska A, Machoy Z, Ratajczak MZ.(2000)** The influence of sodium fluoride on the clonogenecity of human hematopoietic progenitor cells: preliminary report. Fluoride ;33:168-73.

159. **Marilyn, J. (1989)**.Sodium fluoride –induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycles. Mutation research, 223:191-203.

160. **McLaren JR.(1976)** Possible effects of fluorides on the thyroid. Fluoride;9(2):105-16.

161. **Merril, J.C.; Morton, J.P . and Soilean, S.D.(2001).** : In Principles and methods of toxicology. 4th ed. (Hayes , A. W.). Taylor & Francis. USA. P. 656-657 .

162. **Miao, Q.; Liu, BC.; Zhang, XC.; You, BR. 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.

163. **Mihill, C. (1992).** Pollution may cause lower sperm count . Manchester Gurdian weekly. ; 147 (12), sep 20th.

164. **Mohamed NE.(2014)**. The Role of calcium in Ameliorating the Oxidative Stress of Fluoride in Rats. Research and Reviews: Journal of Zoological Sciences; 2(3) : 6-19.

165. **Morkzynska , A.(1999)**. fluoride in toxicology , medicine and enrironment protection .Report on the 9th polish fluorine , symposium , szczecin ,Poland .

166. **Muller, P.; Schmid, K.; Warnecke, G.; Setniker, I.; and Simon, B. (1992).** Sodium fluoride-induced gastric mucosal lesions: comparison with sodium monofluorophosphate. Gastroenterol, *30*(4): 252-254.

167. **Mwnoyo I, et al.(2005).** Effect of fluoride on the secretion of insulin in the rat. Arzneimittelforschung . ; 55:455-460.

168. **N.A. Kamble and V.V. Velhal (2010).** *Study of sodium fluoride toxicity on hematological parameter of Rattus norvegicus*. Biological Forum - An International Journal, **2**(2): 56-58.

169. **N.A. Kamble and V.V. Velhal.(2010)**. Study of sodium fluoride toxicity on hematological parameter of Rattus norvegicus. *Biological Forum* 2(2): 56-58.

170. **Narayana MV, Chinoy NJ. (1994)** Effect of fluoride on rat testicular steroidogenesis. Fluoride;27(1):7-12.

171. **Narayana MV, Chinoy NJ.(1994)** Effect of fluoride on rat testicular steroidogenesis. Fluoride 1994;27:7-12

172. **Newbrun, E.(1989).**Effectiveness of water fluorination .J . Pub . Health Dent.*49*:279-289.

173. **Nicoleta Dimcevici poseina , (C.Balalau), maria barca) (2013)**, I. Ion , Daniela Baconi , C. Baston , Vloleta Baran poesina. Testicular histopathological changes following sodium fluoride administration in mice. *Rom J Morphol Embryol*, 54(4):1019–1024

174. **O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER.(2001)** Estrogen and spermatogenesis. Endocr Rev ;22(3):289-318.

175. **Olivier Barbier, Laura Arreola-Mendoza, Luz Maria Del Razo**.(2010). Molecular mechanisms of fluoride toxicity. Chemico-Biological Interactions 188 , 319–333.

176. **Oncü, M.; kocak, A.; Karaoz, E.; Darici, H.; Savic, E. and Gultekin, F. (2007):** "Effect of long-term fluoride exposure on lipid peroxidation and histology of testes in first- and secondgeneration rats". Biol. Trace Elem. Res., 118: 260-268.

177. **Oncü, M.; kocak, A.; Karaoz, E;.Darici, H.; Savic, E. and Gultekin, F**" :(٢٠٠٧).Effect of long-term fluoride exposure on lipid peroxidation and histology of testes in first- and secondgeneration rats". Biol. Trace Elem. Res,.118: 260-268.

178. **Ortiz-Perez D, Rodriguez-Martinez M, Martinez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JI, et al(2003).** Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. Environ Res;93(1):20-30.

179. **PalaniveluV, Vijayavel K, Ezhilarasibalasubramanian S,Balasubramanian MP.(2005)** Influence of insecticidal derivative (Cartap Hydrochloride) from the marine polychaete on certain enzyme systems of the freshwater fish *Oreochromis mossambicus*. J Environ Biol ; 26:191-196.

180. **Panno ML, Sisci D, Salerno M, Lanzino M, Pezzi V, Morrone EG, et al. (1996)**Thyroid hormone modulates androgen and oestrogen receptor content in the Sertoli cells of peripubertal rats. J Endocrinol;148(1):43-50.

181. **Pati PC, Bhunya SP. (1987)** Genotoxic effect of an environmental pollutant, sodium fluoride, in mammalian in vivo test system. Caryologia;40:79-87.

182. **Paul V, Ekambaram P, Jayakumar.(1998)** AR. Effects of sodium fluoride on locomotor behavior and a few biochemical parameters in rats. Environ Toxicol Pharmacol;6(3):187-91.

183. **Pentikainen V, Erkkila K, Suomalainen L, Parvinen M, Dunkel L. (2006)** Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. J Clin Endocrinol Metab;85(5):2057-67.

184. **Pezzi V, Panno ML, Sirianni R, Forastieri P, Casaburi I, Lanzino M, et al. (2001)**.Effects of triiodothyronine on alternative splicing events in the coding region of cytochrome P450 aromatase in immature rat Sertoli cells. J Endocrinol;170(2):381-93.

185. **Pillai. , I. K. ; Mathai , A. T. and Deshumukh , P. B. (1988) .** Effect of subacute dosage of fluoride on male mice . *Toxicol*., *44* (12) : 21 – 30

186. **Pillali. , I. K. ; Mathai , A. T. and Deshumukh , P. B. (1988) .** Effect of subacute dosage of fluoride on male mice . *Toxicol*., *44* (12) : 21 – 30 .

187. **Professor (Dr.)A. K.Susheela A Treatise On Fluorosis; 3rd Edition 2007**. National Research Council (NRC), 2006. Fluoride in Drinking-Water. A Scientific Review of EPA's Standard. Washington D.C.

188. **R. P. Gale, R. S. Spakes and D. W. Golde. (1978).** Science, 201, 937.

189. Ramirez-Cardenas L,Costa NMB, Reis FP. (2005). Copper-iron metabolism interaction in rats. Nutr Res;25:79-92.

190. **Research review Fluoride 42(4)260–276 October-December 2009** Fluoride toxicity in the male reproductive system

191. **Richmond, W.(1973).**Preparation and properties of cholsterol oxidase from nocord sp. And its application to the enzymatic assay of total cholsterol.*Clin.chem.19*:1350-1356.

192. **Rigali ,A.;Ballina ,JC.; Roveri , E. and Puche, R.C.(1995)**.Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin .Calcif –Tissue-Int. ;46(5)., 333-338.

193. **Robinson , C. and Kiekham , J .(1990)** . The effect of fluorid on the developing mineralized tissue . Journal of Dental Research.; *69* : 685-601.

194. **Rupal, A .V. and Narasimhacharya , A.V.R.L. (2011a) .** Amelioration of fluoride induced oxidative stress by fruit of Mangifer indica L. fruit.Spatula DD .1; (4):181-188.

195. **Rupal , A .V.; Dhrutigna , R.K.; Krutika , L .B. and Narasimhacharya, A.V.R.L. (2010)** .Therapeutic benefits of gilbenclamide in fluoride intoxicated diabetic rats Fluoride. 43(1):141-149.

196. **S. Khader Basha and K. Jayantha Rao , (2014).** Sodium fluoride induced histopathological changes in liver and kidney of Albino mice. *Acta Chim. Pharm. Indica: 4(1), 58-62*

197. **Sahashi Y, Iwamoto K, Mikata M, Nakayama A, Sakai H, Takahasi J, et al. (1952).** Biosynthesis of vitamin B12 in various organisms. J Biochem;40:227.

198. **Sahoo DK, Roy A, Bhanja S, Chainy GB.(2008)** Hypothyroidism impairs antioxidant defence system and testicular physiology during development and maturation. Gen Comp Endocrinol;156(1):63-70.

199. **Sakamoto , T. and Hashimoto. K. (1986).** Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice effects on fertikity and sperm morphology . Arch. Toxicol . ; 59 :201-205 .

200. **Sarkar SD, Maiti R, Ghosh D. (2006)** Management of fluoride induced testicular disorders by calcium and vitamin-E co-administration in the albino rat. Reprod Toxicol;22(4):606-12.

201. **Shalman , J.D. and Wells,L.M.(1997).**Acute fluoride toxicit. from ingesting home –use dental products in children ,birth to 6 years of ago.,J.*Public health Dent*.;*57*(3)150-158.

202. **Shan LX, Bardin CW, Hardy MP. (1997)** Immunohistochemical analysis of androgen effects on androgen receptor expression in developing Leydig and Sertoli cells. Endocrinology;138(3):1259-66.

203. **Shan LX, Zhu LJ, Bardin CW, Hardy MP. (1995)** Quantitative analysis of androgen receptor messenger ribonucleic acid in developing Leydig cells and Sertoli cells by in situ hybridization. Endocrinology ; 136(9):3856-62.

204. **Shan LX, Zhu LJ, Bardin CW, Hardy MP. (1995)** Quantitative analysis of androgen receptor messenger ribonucleic acid in developing Leydig cells and Sertoli cells by *in situ* hybridization. Endocrinology ; 136(9):3856-62.

205. **Sharma, J.D. Mamta Solanki and Deepmala Solanki.** (2007). Sodium Fluoride Toxicity on Reproductive Organs of Female AlbinoRats. *Asian J. Exp. Sci*., 21(2): 359-364.

206. **Sharp, Rm. (1987).** Testosterone and spermatogenesis J. Endocrinology .; 113: 1-2.

207. **Shashi A, Thapar SP.(2001)** Histopathology of fluoride-induced hepatotoxicity in rabbits. Fluoride ;34(1):34-42.

208. **Shashi, A. (2003).**In vivo studies concerning toxic effects of sodium fluoride in hepatic function in rabbit. Fluoride. 36: 30-37.

209. **Shashi, A.(1990)**. Histopathological changes in rabbit testes during experimental fluorosis . Folia Morp (Praha).,*38*:63-65 .

210. **Shea, J. ; Gillespie, S. M. and Waldbott , G.L.(1987).**Allergy to fluoride .Annals of Allergy J. , *35* : 388-391.

211. **Shi, Y. (2005).** Effects of brick, tea infusion on bone, kidney and liver morphology before and after defluoridation with serpentine. Chinese J. *of Endemiology*, *24*: 28-30. 30.

212. **Shiv Shankar Yadav, Rajesh Kumar, Madhu Tripathi.(204).** 1Effects of fluoride exposure on some enzymatic and histopathological changes in the liver of *Heteropneustes fossilis* (Bloch). ISSN 2347-2677 ,IJFBS ; 1 (5): 80-84.

213. **Shivarajashankara YM, Shivashankara AR (2001),** Rao SH, Bhat PG. Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosis. Fluoride;34:103-7.

214. **Shivashankara, A., Y. S. Shankara, S. H. Rao, and P. G.Bhat (2000)**. A clinical and biochemical study of chronic fluoride toxicity in children of Kheru Thanda of Gulbarga district, Karnataka, India.Fluoride 33(2):66-73.

215. **Silman RE, Leone RM, Hooper RJ, Preece MA. (1979)** Melatonin, the pineal gland and human puberty. Nature;282(5736):301-3.

216. **Singh PP, Barjatiya MK, Dhing S, Bhatnagar R, Kothari S, Dhar V.(2001).** Evidence suggesting that high intake of fluoride provokes nephrolithiasis in tribal populations, Urol Res, 29(4):238–244.

217. **Sisci D, Panno ML, Salerno M, Maggiolini M, Pezzi V, Morrone EG, et al (1997)**. A time course study on the "in vitro" effects of T3 and testosterone on androgen and estrogen receptors in peripuberal primary rat Sertoli cells. Exp Clin Endocrinol Diabetes;105(4):218-24.

218. **Smita Tiwari and R.K.Pande (2011).** Histopathological studies on the Effect of Sodium fluoride on the Reproductive Organs and Body welght of nale albino ratijsid , 1 (2), 294-302

219. **Sporin, A., Dinu, L,stoenes C.U. and,CirsteaA.(1996**). Serum glutamic pyrovic tranaminase activity. *Nolrung* 18:572.

220. Sprando, R. L., Collins, T. F. X., Black, T. N., Rorie, J. I., Ames, M. J and O'Donnell, M.(1997). Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis in the rat. Food Chem. Toxicol. 35: 881-890.

221. **SPSS .(2006).** Statistical Pakage for social Sciences .Version 20. USA.

222. **Stepniak, I. and Czarnowski, W. (2010)**.Oxidative stress parameters in rats exposed to fluoride and caffeine. Food Chem. Toxicol.,(48): 1607–1611.

223. **Stipanuk, M.H. (2000)** Biochemical and Physiologocal Aspects of human Nutrition. W.B. Saunders Company. USA. P: 812.

224. Stoddard, G.E.; Hams, L .E. and Batemen, G.G.(1993). Effect of calcium and fluoride on dairy cattle, Growth and feed consumption, *J.Dairy Sci*. *64*:112-128.

225. **Su,M. ;Chu, J. ;Howland, AM. ;Nelson, LS. And Hoffman, RS. (2003)**. Amiodarone Attenuate Fluoride . Induced Hyperkalemia in vitro. Acad. Emerg . Med. ;10 (2) : 105-109.

226. **Sun, Z., Wang, B., Niu, R., Zhang, J. H. and Wang, J. D.(2009).** Decreased sperm hyperactivation and low catsper1 expression in mice exposed to fluoride. *Fluoride.* **42:** 167-173.

227. **Susheela AK, Jethanandani P**. **(1996)** Circulating testosterone levels in skeletal fluorosis patients. J Toxicol Clin Toxicol;34(2):183-9.

228. **Susheela AK, Kumar A. (1991)**. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the Reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscopy. J Reprod Fertil;92(2):353-60.

229. **Susheela AK, Kumar A. (1997)** Ultrastructural studies on the Leydig cells of rabbits exposed to chronic fluoride toxicity. Environ Sci;5:79-94.

230. **Tagawa N, Tamanaka J, Fujinami A, Kobayashi Y, Takano T, Fukata S, et al. (2000)** Serum dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and pregnenolone sulfate concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Clin Chem;46(4):523-8.

231. **Talib, V.(1996).** A handbook of medical laboratory technology. WHO.CBS. Publishers and Distributors.,1st ed., p:6-11.

232. **Tao,X.; Xu,Z. and Wang, y.(2006)**. effects of dietary fluorids levels on grwth ,serum indexes and antioxidant system in growing pigs .Turk.*J.vet.anim.sc*i(*30*) 65-70, china .

233. **Tokar VI, Savchenko ON(1977).** Effect of inorganic fluorine compounds on the functional state of the pituitary-testis system. Probl Endokrinol (Mosk);23(4):104-7. [in Russian].

234. **Trabelsi, M. ; Guermazi , F. and Zeghal , N. (2001)**.Effect of fluoride on thyroid function and cerebellar development in mice .Fluoride,*34*(3): 165-173.

235. **Tsai MY, Yeh SD, Wang RS, Yeh S, Zhang C, Lin HY, et al(A 2006).** Differential effects of spermatogenesis and fertility in mice lacking androgen receptor in individual testis cells. Proc Natl Acad Sci U S;103(50):18975-80.

236. **Tsai MY, Yeh SD, Wang RS, Yeh S, Zhang C, Lin HY, et al(A 2006).** Differential effects of spermatogenesis and fertility in mice lacking androgen receptor in individual testis cells. Proc Natl Acad Sci U S;103(50):18975-80.

237. **Tsai MY, Yeh SD, Wang RS, Yeh S, Zhang C, Lin HY, et al. (2006)** Differential effects of spermatogenesis and fertility in mice lacking androgen receptor in individual testis cells. Proc Natl Acad Sci U S A;103(50):18975-80.

238. **Tsunoda. M.; Aizawa, Y.; Nakano, K.; Liu, Y.and Horiuchi, T. (2005)**:Changes in fluoride levels in the liver , kidney , and brain and in neurotransmitters of mice after sub acute administration of fluoride . Fluoride 38(4) 284-292.

239. **Turner, CH.; Owan, I.; Brizending, EJ.;Zhang, W.; Wilson. ME.; Dunipace, AJ.(1996)**:High fluoride intakes cause osteomalacia and diminished bone strength in rats with renal deficiency .Bone; (6):595-601.

240. **Turner, C.D and Banara, T. (1976).** General Endocrinology .Sixth Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia . London .Toronto .

241. **Turney, L.F.(1994).** Urinary urea nitrogen/creatinine ratio as indicator of recent protein in take in experimental studies. AM.*J. clin. Nutr 252*, 202-222.

242. **Valenti S, Guido R, Fazzuoli L, Barreca A, Giusti M, Giordano G. (1997)** Decreased steroidogenesis and cAMP production in vitro by leydig cells isolated from rats made hypothyroid during adulthood. Int J Androl;20(5):279-86.

243. **Van Haaster LH, de Jong FH, Docter R, de Rooij DG. (1993)** High neonatal triiodothyronine levels reduce the period of Sertoli cell proliferation and accelerate tubular lumen formation in the rat testis, and increase serum inhibin levels. Endocrinology;133(2):755-60.

244. **Vander, A.J. (1980).**Renal physiology 2nd ed. Mc Graw Hill Book company . PP. 1-*58* , 90-123.

245. **Vani ML, Reddy KP.(2000).** Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. Fluoride;33:17-26.

246. **Velazquez EM, Bellabarba Arata G. (1997)** Effects of thyroid status on pituitary gonadotropin and testicular reserve in men. Arch Androl;38(1):85-92.

247. **W.K. Hagmann.(2008)**. The many roles for fluorine in medicinal chemistry, J. Med.Chem. 51, 4359–4369.

248. **Wajner SM, dos Santos Wagner M, Melo RC, Parreira GG, Chiarini-Garcia H, Bianco AC, et al.(2007)** Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis. J Endocrinol;194(1):47-54.

249. **Walker WH. (2003)** Molecular mechanisms controlling Sertoli cell proliferation and differentiation. Endocrinology;144(9):3719-21.

250. **Wan SX, Zhang JH, Wang JD. (2006)** Fluoride-induced changes in the expression of epidermal growth factor and its receptor in testicular tissues of young male rats. Fluoride ;39(2):121-5.

251. **Wan, S. X. Zhang, J. H. and Wang, J.D. (2006a)** : "Fluoride-induced changes in the expression of epidermal growth factor and its receptor in testicular tissues of young male rats". Res. Report Fluoride,39(2):121-125.

252. **Wan, S. X., Zhang, J. H. and Wang, J. D.** (2006)**.** Effects of high fluoride on sperm quality and testicular histology in male rats. *Fluoride.***39:** 17-21.

253. **Wan, S. X., Zhang, J. H. and Wang, J. D. (2006).** Effects of high fluoride on sperm quality and testicular histology in male rats. Fluoride.39,17-21

254. **Wang H, Yang Z, Zhou B, Gao H, Yan X, Wang J. (2009)** Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. Toxicol Ind Health;25(1):49-57.

255. **Wang H, Yang Z, Zhou B, Gao H, Yan X, Wang J.(2009)** Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. Toxicol Ind Health;25(1):49-57.

256. **Wang J, Ge Y, Ning H, Niu R. (2009)** DNA damage in brain and thyroid gland cells due to high fluoride and low iodine. In: Preedy VR, Burrow GN, Watson R, editors. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects. San Diego: Academic Press;. p.643-9.

257. **Wang, J.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Zhang**, **K.; Zhang, Z. and Li, J.** (**2009**) : "Toxic effects of fluoride on reproductive ability inmale rats". Res. Report Fluoride, 42 (3) 174-178.

258. **Wang, W. and Y. Li (2002)**. Environmental epidemiology of fluorine and its effects on health. Soil Environ. Sci. 11(4):383-387.

259. **Wang, W. and Y. Li (2002).** Environmental epidemiology of fluorine and its effects on health. Soil Environ. Sci. 11(4):383-387.

260. **Wang, YN,; Xiao, KQ,; Liu, JL,; Dallner, G.; Guan, ZZ.(2002)**: Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver. *Toxicology* ; 146: 161-169.

261. **Warren, J.J. and Levy, S.M**. **(2003):** Current and future role of fluoride in nutrition. Dent Clin N Am 47:225–43.

262. **Whitford GM (1994).** Intake and Metabolism of Fluoride. Adv Dent Res 8(1): 5-14.

263. **Whitford, G.M.(1990).** Physiological and Toxicological characteristics of fluoride. *J. of dental research*, Vo *169*, 453-465.

264. **WHO, Guidelines for Drinking water equality (1984)**,World Health Organization, Geneva.; 2 :249.

265. **Wickramasinghe SN, Wood WG.(2005)**. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. Br J Haematol ; 131: 431–46.

266. **Willems C, Berberof-van Sande J, Dumont JE. (1972)** Inhibition of thyroid secretion by sodium fluoride in vitro. Biochim Biophys Acta;264(1):197-204.

267. **World Health Organization (2002)** Environmental health criteria, Fluoride IPS, Geneva.

268. **Xiong, X.; Liu, J.; He, W.; Xia, T.; He, P.; Chen, X.; Yang, K.; Wang, A.(2007)**: Dose-effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children. Eniron. Res. 103(1) : 112-6.

269. **Xiu-an Zhan, Jian-xin Li, Zi-rong Xu, Min Wang(2005).** Effects of fluoride on pancreatic digestive enzyme activities and ultrastructure in young pigs. Fluoride ;38(3):215–219

270. **Xu Q, Lin HY, Yeh SD, Yu IC, Wang RS, Chen YT, et al. (2007)** Infertility with defective spermatogenesis and steroidogenesis in male mice lacking androgen receptor in Leydig cells. Endocrine;32(1):96-106.

271. **Y.M. Shivarajashankara, A.R. Shivashankara, P. Gopalakrishna Bhat, et al.(2002).** "Brain lipid peroxidation and antioxidant systems of young rats in chronic fluoride intoxication". Fluoride, 35:197–203.

272. **Yubing Deng, Hengmin Cui, Xi Peng, Jing Fang, Zhicai Zuo, Junliang Deng, Qin Luo.(2014).** Effects of High Dietary Fluoride on Serum Biochemistry and Oxidative Stress Parameters in Broiler Chickens. Health,6, 1840-1848.

273. Zahvoronkoy, AA and Strochova, LS.. (1981) . Fluorosis ; geographical pathology and some experimental findings .Fluoride.;14:182-191**.**

274. **Zakrzewska H, et al. (2002)**. In vitro influence of sodium fluoride on ram semen quality and enzyme activities. Fluoride 35: 153-160.

275. **Zamoner A, Barreto KP, Filho DW, Sell F, Woehl VM, Guma FC, et al. (2008)** Propylthiouracilinduced congenital hypothyroidism upregulates vimentin phosphorylation and depletes antioxidant defenses in immature rat testis. J Mol Endocrinol;40(3):125-35.

276. **Zhan XA, Li JX, Wang M, Xu ZR.(2006)** Effects of fluoride on growth and thyroid function in young pigs. Fluoride;39:95-100.

277. **Zhan XA, Li JX, Wang M, Xu ZR.(2006)** Effects of fluoride on growth and thyroid function in young pigs. Fluoride;39(2):95-100.

278. **Zhan XA, Xu ZR, Li JX, Wang M. (2005).** Effects of fluorosis on lipid peroxidation and antioxidant systems in young pigs. Fluoride;38:157-61.

279. **Zhang JH, Liang C, Ma JJ, Niu RY, Wang JD(2006).** Effects of sodium fluoride and sulfur dioxide on sperm motility and serum testosterone in male rats. Fluoride;39(2):126-31.

280. **Zhang M, Wang A, Xia T, He P.**(2008) Effects of fluoride on DNA damage, S-phase cell-cycle arrest and the expression of

NF-kappaB in primary cultured rat hippocampal neurons. Toxicol Lett. 10;179(1):1-5

281. **Zhang, J.; Liang, C.; Ma, J.; Niu, R.and Wang, J. (2006)** : "Effects of NaF and SO2 on reproductive function in male rats". Res. Report Fluoride, 39 (2):126-131.

282. **Zhou BH, Wang HW, Wang JM, Zhang JH, Yan XY, Wang JD.(2007)** Effects of malnutrition and supplemented nutrition on nonspecific immune function changes induced by fluoride in rabbits. Fluoride;40(3):169-77.

283. **Zhu LJ, Hardy MP, Inigo IV, Huhtaniemi I, Bardin CW, Moo-Young AJ. (2000)** Effects of androgen on androgen receptor expression in rat testicular and epididymal cells: a quantitative immunohistochemical study. Biol Reprod;63(2):368-76.

(ملحق ١)

المواد والمحاليل المستعملة والشركات المصنعة لها

المادة		الشركة المصنعة لها
فلوريد الصوديومِ	Sodium fluoride	Fluka,AG,Buchs,Switzerland
كلوريد الكالسيوم	Calcium chloride	Fluka,AG,Buchs,Switzerland
زايلين	Xylene	BDH-chem..ltdpool,England
محلول ثومس	Thomas solution	BDH-chem..ltdpool,England
فورمالين	Formalin	BDH-chem..ltdpool,England
شمع البرافين	Paraffin wax	BDH-chem..ltdpool,England
بلسم كندا	Canada Balsam	Merk,Darmstadt,Germany
صبغة الهيماتوكسلين	Hematoxylin	BDH-chem..ltdpool,England
صبغة الايوسين	Eosin stain	Riedle-de-hean,germany

Fluka,AG,Buchs,Switzerland	Ethanol الايثانول
Biomerieux,Frenca	Testosterone – Kit
Biomerieux,Frenca	T3 , T4 – Kit
Biolabo , France	Glucose-Kit
Biomerieux,Frenca	Urea-Kit
BDH-chem..ltdpool,England	Hb-Reagent
Randox,United Kingdom	GPT-Kit
Randox,United Kingdom	GOT-Kit
Biolabo , France	Cholesterol-Kit
Riedle-de-hean,germany	Chloroform

(ملحق ٢)

الأجهزة المستعملة والشركات المصنعة لها

الشركة المصنعة له	الجهاز
Hettich , Germany	جهاز الطرد المركزي الدقيق Micro-Heamatocrit centerfuge
Appl , Japan	جهاز المطياف Spectrophotometer
Karl-kolb , Holenda	جهاز رج الانابيب Vortex mixture
Genny industrial corp , Taiwan	جهاز الطرد المركزي(المنبذة) Centerfuge
Optima , Japan	جهاز قياس البليروبين الكلي Bilrubinmeter
FGI-SSI , China	Spectrophotometer-20 جهازقياس هيموكلوبين الدم
Memmert , Germany	جهاز الحمام المائي Water bath
Olympus , Ch3orf 200, Japan	جهاز المجهر المركب Compound microscope
Sakura,Japan	جهاز الدوار Autoprocessing

Anglia,England	Microtome جهاز المشراح
Marubeni,Japan	Wax dispenser جهاز صب الشمع
Sartorus AG , Gottingen , Germany	Balance ميزان قياس الوزن
Sartorius , Germany	ميزان الكتروني حساس Electric sensitive balance
Memmert , Germany	Oven فرن كهربائي
Photox,England	Hot plate صفيحة ساخنة
Neubour , germany	مقياس الخلايا الدموية Counting chamber

Abstract

The present study has been carried out to Know the toxic effect of sodium fluoride on Albino rabbit males , for purpose study the histological Changes of some organs which include (Testes , Liver and Kidney),moreover study the changes in body weight of the animals and the percentage of organs weight and some blood parameters and biochemistry which include packed cell blood volume (PCV) ,Hemoglobin (Hb),Total white blood cells , Testosterone hormone , T_3, T_4 hormones, Glucose concentration , Cholesterol, Urea, Transporter enzymes for amino acids and Bilirubin –level in blood .

20 Albino adult male rabbits were used in this experiment aging about (10-14) months the animals were treated with oral swallow for 12 weeks . The animals were divided to four groups : control group is oral treated with (0.9%) normal saline. First group was treated with 10 mg/kg of body weight sodium fluoride , second group was treated with 20 mg/kg of body weight sodium fluoride and third group was treated with 30 mg/kg of body weight sodium fluoride .

The results of present study showed that the significant decreased in body weight of treated animals with sodium fluoride with dose of 20, 30 mg/kg of body weight , while there is no any significant differences in body

weights of treated animals with dose of 10 mg/kg of body weight treated with sodium fluoride when to compare with control group . The percentage of organ weight to body weight showed that significant decreased in testis weight and liver weight ,while there is no any significant differences in kidney weight in treated group with sodium fluoride when to compared with control group .

Histological results showed that the histological changes and reduction or freezed stages in spermatogenesis processes which timed with decreased in number of primary spermatocytes and secondary spermatocytes in addition to present of lymphocytes , also found that NaF caused disorganization, denudation, and reduction in germinal epithelial cells of the seminiferous tubules and an accompanying absence of sperm in the lumina, also showed decreased in epididymus ducts and decreased number of sterocilia and decreased number of mature sperms . Histological sections of kidney oshowed that clear shrinkage of glumeruli .Histological section of kidney of animals which treated with sodium fluoride appear mild blood vessels congestion , shrinkage in glumeruli , distributed in renal tubules and erode its epithelium with some apoptosis . The liver sections appeared appreciable effect with fluoride include dilation in central vein and erode to its epithelium , congestion in hepatic sinusoids with apoptosis and erode to general structure of liver with some of inflammatory cells and death in some cells which lead to erode of typical ray arrangement .

Blood parameters showed that significant decreased in percentage of (PCV) and (Hb) of the animals treated with sodium fluoride ,while showed (WBCs) count significant increased compared with control group . Testosterone , T_3 and T_4 hormones showed significant decreased , while significant increased of glucose , cholesterol, urea, transporter enzymes for (GOT, GPT) and bilirubin .

It has been concluded that the animals treated with sodium fluoride lead to histological changes of organs and induction changes of some blood parameters and biochemical specially that all severe changes increased with increased concentration and time of exposure .

Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Qadisiyah
College Science

Effect of Sodium fluoride on Male and Female Reproductive system and some blood Parameters in rabbits

A Thesis Submitted

Muqdad A. Shihab

To

The Council of the College Science
Qadisiyah University

In Partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master in Biology / Zoology

Supervised by

Assis . Prof. Dr.

Hashem M. A-Kareem

2015 A.C 1436 A.H