

# فلوئوروزیس

دکتر فرحناز فلاحیان

متخصص بیماریهای داخلی مؤسسه پزشکی شهید شوریده، تهران

**Title:** Fluorosis

**Author:** Fallahian F. MD- Internist

**Address:** Shahid Shorideh Medical Center, Tehran

**Abstract:** The health of habitants, living in un-fluoridated drinking water areas, can be endangered through fluoride intake from food, beverages, tooth paste and dentistry products. Fluoride is used in mouthwash, toothpaste, juice fruits, conserved foods and Teflon dishes. Water exposure to fluoride occurs through fertilizers, aluminum industries, insecticides, pesticides, herbicides and fungicides used for fruits and vegetables which ultimately lead to environmental fluoride pollution. Some side effects, caused by chronic fluoride intake are as follows: decrease of hemoglobin concentration, gastrointestinal disorders, and tooth loss at young age, osteofluorosis, hip fracture among aged people, osteosclerosis, osteoporosis, special forms of arthritis and joint ankylosis, metaphysial osteomalacia, mottling and weak structure of tooth, insulin secretion and glucose tolerance test disorders, decrease of urine concentration, immune system disorders, genetic defects and cancer, learning disabilities and IQ(intelligence quotient) deficits and thyroid dysfunction, ... . The present article was to investigate the side effect of excessive fluoride intake and to discuss different preventive and diagnostic ways.

**Key words:** Fluorosis; Prevention of fluorosis; Osteofluorosis

*Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 16; No.2; 2003)*

## چکیده

سلامتی فردی که در منطقه فاقد آب حاوی فلوئور زندگی می‌نماید، ممکن است از طریق فلوئور دریافتی از غذا، نوشیدنیها، خمیردندان و محصولات دندانپزشکی به مخاطره بیفتد. فلوراید در دهان‌شویه، خمیردندان، آب میوه و غذاهای کنسرو، ظروف تفلون به کار رفته و یکی از راههای ورود فلوراید به آب، از طریق کودهای شیمیایی، صنایع آلومینیوم، حشره‌کش‌ها، آفت‌کش‌ها، علف‌کش‌ها و ضدقارچ‌هایی است که برای میوه‌ها و سبزیجات بکار می‌رود و آلودگی محیطی به فلوراید را بوجود می‌آورد. برخی عوارض دریافت مزمن فلوراید بیش از حد شامل مواردی چون: کاهش میزان هموگلوبین، اختلالات معده و روده، از دست دادن دندانها در سن جوانی، استئوفلوئوروز، افزایش شکستگی لگن در سالمندان، استئواسکلروز، استئوپروز، فرم خاصی از آرتریت و انکیلوز مفصلی، استئومالاسی متافیزیال، ساختمان ضعیف دندانها و Mottling آنها، اختلال ترشح انسولین و آزمایش تحمل گلوکز، کاهش قدرت تغلیظ ادرار، اختلالات سیستم ایمنی، آسیب ژنتیک و کانسر، اختلالات یادگیری و کاهش ضریب هوشی (IQ)، اختلالات عملکرد تیروئید و ... می‌باشد. در این مقاله به عوارض ناشی از دریافت بیش از حد فلوئور و راههای پیشگیری و تشخیص آن پرداخته شده است.

**کلید واژه‌ها:** فلوئوروزیس؛ پیشگیری از فلوئوروزیس؛ استئوفلوئوروز

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۶، شماره ۲، سال ۱۳۸۲)

## مقدمه

از سدیم فلوراید به عنوان یک ماده Tumorigen برای ایجاد کانسر و Teratogen برای ایجاد اختلالات غیرطبیعی در حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده است. فلوراید در ترکیب سم موش و سوسک، داروهای آرامبخش، بیهوشی و خواب‌آور، روان‌افزا و گازجنگی بکار برده می‌شود (۱).

در ترکیب حشره‌کش DDT نیز فلورین جایگزین کلرین شده است تا اثر آن قوی‌تر باشد. اثرات آنتی‌سپتیک فلوراید غیرآلی می‌تواند به علت اختلالات آنزیمی باشد. تغییرات آنزیمی می‌تواند در تغییرات ساختمان کربوهیدرات و چربی مؤثر باشد. فلوراید با ایجاد پیوند هیدروژنی قوی با گروه آمیدی، در شکل و عملکرد پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک اختلال ایجاد می‌کند (۲).

گزارش شده است میزانی به عنوان مورد اطمینان فلوراید آب آشامیدنی در نظر گرفته می‌شود که اگر بچه‌های ۱۲ تا ۱۴ ساله از بدو تولد از آن آب استفاده کرده باشند، کمتر از ۱۰ تا ۱۵٪ آنها مبتلا به تغییرات قابل تشخیص خفیف Mottled مینای دندان شده باشند (۳).

فلوئوروزیس دندانی زمانی به وجود می‌آید که غلظت فلوراید در اطراف یا داخل مینای دندان در حال تشکیل و تکامل قبل از مرحله رویش بیش از حد باشد (۴). تغییرات قابل مشاهده فلوئوروزیس دندانی به طور واضحی در جوامع با آب حاوی فلوراید و نیز آب آشامیدنی فاقد فلوئور افزایش یافته است که احتمالاً به علت مصرف غذا و نوشیدنیهای حاوی فلوراید و محصولات دندانپزشکی در زمان تشکیل مینای دندان می‌باشد. با افزایش شدت فلوئوروزیس، هیپومینرالیزاسیون و افزایش Porosity مینای دندان به وجود می‌آید (۵).

محلول ۴۰٪ Silver Fluoride در کودکان و نوجوانان باعث ایجاد خطر بالقوه فلوئوروزیس می‌شود (۶). در مطالعات

Smith و همکاران، نشان داده شد که با دریافت ۱ ppm (Part Per Million) و یا حتی ۰/۸ PPM فلورین در بچه‌های مناطق اندمیک فلوئوروزیس، تغییرات دیستروپی مینای دندان به وجود می‌آید. فلوراید با غلظتهایی نه بیشتر از حدی که در آب آشامیدنی بکار می‌رود، می‌تواند مسموم‌کننده باشد. فلوراید آب آشامیدنی می‌تواند باعث ایجاد فلوئوروزیس دندانها شود؛ اما تغییرات استخوانهای دیگر مانند دندانها قابل مشاهده نمی‌باشد.

مسمومیت مزمن ناشی از استنشاق یا بلع روزانه بیش از ۶ میلی‌گرم فلورین باعث فلوئوروزیس شدید می‌شود و علائم آن شامل کاهش وزن، شکنندگی استخوانها، کم‌خونی، کاهش سلامتی عمومی، سفتی مفاصل می‌باشد؛ تغییر رنگ دندانها نیز چنانچه این مسمومیت در مرحله تشکیل دندانها صورت گرفته باشد، به وجود می‌آید (۷).

در یک مطالعه در داخل کشور، میزان فلوراید آب آشامیدنی در برخی از مناطق کشور بیش از حد مطلوب گزارش شد و در آن مناطق فلوئوروزیس با شیوع نسبتاً بالا بروز نموده بود (۸).

## یافته‌های ناشی از مصرف بیش از حد فلوراید

نتایج یک مطالعه در کشور فرانسه نشان داد در مناطقی که آب دارای فلوراید فراوان است، شکستگی در بین سالمندان بیشتر از سایر مناطق بوده است (۹).

نتایج برخی مطالعات همه‌گیرشناسی نشانگر افزایش بروز شکستگی لگن به همراه استفاده از فلوراید برای درمان استئوپروز بود (۱۰، ۱۱)؛ همچنین تجمع فلوراید در استخوانها باعث افزایش سستی استخوان گردیده است. در نوع خفیف فلوئوروزیس، در فیبرهای کلاژن اطراف استخوان (Periosteal)، تورم و مواد کریستال کروی شکل مشاهده شده است (۱۲). احتمالاً علت بسیاری از دردهای ناشی از

روماتیسم و آرتریت، فلونوروزیس تحت بالینی (Subclinical) می‌باشد که در رادیوگرافی نشان داده نمی‌شوند (۱۳). وجود استئواسکلروز و استئوپروز در تصویربرداری با اشعه ایکس می‌تواند بر تظاهرات از فلونوروزیس استخوانی دلالت داشته باشد (۱۴). تظاهرات فلونوروزیس اندمیک اسکلتال شامل کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن محل اتصال بافت نرم به استخوان، استئواسکلروز، استئونی، و تظاهر خطوط رشد و استئو مالاسی در مناطق متافیزیال می‌باشد (۱۵). فلونوروزیس اندمیک در استخوانها با دردهای استخوانی، مفصلی و عضلانی، انگیلوز پیش‌رونده مفاصل و تغییر شکل فلج‌کننده همراه است و وضعیت High Bone Turn Over ملاحظه می‌شود (۱۶). در یک مطالعه در افراد با فلونوروزیس استخوانی، افزایش میزان هاپتوگلوبین و CRP (C- Reactive Protein) نسبت به گروه کنترل ملاحظه شد و احتمال واکنش التهابی Subclinical در این افراد مطرح بود (۱۷). تعداد زیادی از بیمارانی که از تغییر استخوانی شدن رباط طولی خلفی (OPLL) رنج می‌برند، دچار مسمومیت با فلوراید به عنوان بیماری زمینه‌ای می‌باشند (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر استئوپروز انتهایی استخوانهای بلند به عنوان اولین نشانه فلونوروزیس اندمیک در افراد زیر ۴۰ سال شناخته شد (۱۸).

آسیب مخاط معده و روده، درد اپیگاستر، تجمع گاز در روده‌ها، تهوع، بی‌اشتهایی، یبوست و اسهال متناوب اشاره کرد (۸). محلول سدیم فلوراید با غلظت ۱ part در ۱۵ میلیون می‌تواند مانع فعالیت لیپاز (عصاره پانکراس) تا حد ۵۰٪ شود (۲۰). فلورین یک مهارکننده آنزیمی است و در متابولیسم گلوکز بین کربن ۳ و ۶ ایجاد اختلال می‌نماید (۲۱). در مطالعات انجام‌شده بر روی انسان و حیوان، تغییر میزان (cAMP) آدنوزین منوفسفات حلقوی بافتی و پلاسمایی، تغییر متابولیسم گلوکز و ترشح آمیلاز بزاقی به علت اثر فلوراید ملاحظه شده‌است (۱۹). با دریافت غلظت ۵ میکرومول یا بیشتر فلوراید، ترشح انسولین مهار می‌شود (۲۲). در یک بررسی رابطه آماری معنی‌داری بین غلظت فلوراید آب آشامیدنی و مرگ و میر ناشی از سرطان رحم مشخص شد (۲۳). در مطالعات همه‌گیرشناسی بین بروز کانسر بخصوص استئوسارکوم استخوان و میزان فلوراید رابطه مستقیمی حاصل شد (۱۷).

فلورین یک ماده نروتوکسیک است. یک عارضه مهم داروهای فلونوردار مانند Fenfluramine . Fluoxetine کورتیکواستروئیدهای فلونوردار، اختلال حافظه است. اختلال حافظه و یادگیری ناشی از مصرف داروهای فلونوردار در اثر اختلال در ناحیه هیپوکامپ می‌باشد. از آنجا که وجود کلسیم برای انتقال پیامهای عصبی الزامی است، فلوراید با تداخل در این اثر، بر سیستم عصبی اثر می‌گذارد.

قرارگرفتن در معرض فلوراید در دوران بارداری، باعث اختلال حسی- حرکتی، کاهش ضریب هوشی و اختلال یادگیری و تکامل مغز کودک می‌شود (۲۴). در یک مطالعه همه‌گیرشناسی در چین ضریب هوشی دختران و پسران ساکن مناطق اندمیک، فلونوروزیس به طور واضحی کمتر از کودکان ساکن مناطق غیراندمیک بود (۲)؛ همچنین با میزان فلوراید و ناهنجاریهای مادرزادی (سندرم داون) و آسیب

عوارض گوارشی: اختلالات گوارشی قابل برگشت، ضعف عضلانی و خستگی، دردهای مفصلی و خشکی مفاصل در مطالعه‌ای در هند با میزان فلوراید ۱ ppm در آب آشامیدنی ملاحظه شد؛ این بررسی بیشترین میزان مجاز فلوراید آب آشامیدنی را ۰/۵ ppm تعیین نمود (۹). اختلالات معده که در برخی افراد با مصرف زل حاوی فلوراید به وجود می‌آید، می‌تواند تا حدی ناشی از اثر مستقیم سمی فلوراید بر مخاط معده باشد (۱۹). از دیگر عوارض گوارشی فلوراید می‌توان به

ppm ۰/۷ باشد (۲۹).

لازم است به کودکان آموزش داده شود تا از مقدار کم خمیر دندانهای حاوی فلوراید استفاده کنند و از بلع آن خودداری نمایند؛ در زمان استفاده از فلوراید موضعی در دندانپزشکی، فرد باید در وضعیت نشسته باشد و از مقدار خیلی کم آن استفاده شود (۲۹). مصرف قرص و قطره حاوی فلوراید توسط مرکز نظارت بر غذا و دارو (FDA) تأیید نشده است. آموزش کاربرد مقدار مجاز سموم گیاهی حاوی فلوراید و یا استفاده از فرآوردهای بیولوژیک به جای کودهای شیمیایی، کنترل میزان فلوراید آب آشامیدنی و دقت در تجویز مکمل‌های آن، از دیگر راهکارهای پیشگیری از بروز فلوئوروزیس می‌باشد. در صورت وجود فلوراید بیش از حد در آب آشامیدنی و یا تشخیص فلوئوروزیس دندانها، راههای کنترل و کاهش مصرف این عنصر الزامی است.

بسیاری از علائم اختلالات هیپوتیروئیدی با مسمومیت ناشی از فلوراید مشابه می‌باشند که عبارتند از:

کم‌خونی، کلسیفیکاسیون آئورت، اترواسکلروز، آرتریت، اختلالات مادرزادی، اختلالات درجه حرارت بدن، سندرم تونل کارپال، کاتاراکت، نقاط کور در میدان بینایی، تغییرات فشارخون، سنگ‌کیسه صفرا، سندرم خستگی مزمن، عدم قدرت تمرکز، یبوست، کاهش میزان تستوسترون، فراموشی (دمانس)، افزایش Porosity مینای دندان، افسردگی، دیابت بی‌مزه، دیابت شیرین، اسهال، گیجی، سندرم داون، سوء هاضمه، اتوزینوفیلی، التهاب لثه، اختلالات رشد، نارسایی قلبی، گرفتگی صدا، نازایی، اختلال حافظه، ضعف عضلانی، استئوپروز، استئوسارکوم، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، بیماری پارکینسون، پلی‌نروپاتی، زایمان زودرس، رتینیت، رویش دیرتر دندانهای ثانویه، کانسر رحم، خونریزی رحمی، نبض ضعیف، اختلالات وزن، کانسر تیروئید، سرگیجه، اختلالات خواب، ورم صورت، ...

معزی و کاهش ضریب هوشی در اثر عبور مقدار کم فلوراید از جفت ارتباط وجود دارد (۲). کاهش میزان اسپرم، نازایی و مرگ زودرس گلبول‌های قرمز، کاهش غلظت هموگلوبین (۹) از دیگر عوارض فلوراید می‌باشد. مسمومیت با فلوراید با مشاهده تظاهرات سوء هاضمه بدون وجود زخم (Nonulcer Dyspepsia) و آزمایش خونی SA/GAG (Sialic Acid, Glycosaminoglycans) سرعت قابل تشخیص می‌باشد. با این آزمایشها، مسمومیت فلوراید قبل از بروز اختلالات غیر قابل برگشت استخوان و دندانها قابل تشخیص است (۲۸).

### بحث و نتیجه‌گیری

فلوراید یک عنصر کمیاب (Trace Element) در طبیعت محسوب می‌شود و به دلیل عوارض مصرف بیش از حد آن، لازم است در بدن به عنوان یک عنصر کمیاب نیز باقی بماند. به غیر از آب آشامیدنی فلوئوردار، راههای دیگر وارد شدن این عنصر به چرخه حیات از طریق کاربرد آن در کودهای شیمیایی، آفت‌کش‌ها، خمیردندان‌های حاوی فلوراید و ... می‌باشد و فلوئوروزیس دندانها در بعضی مناطق با آب آشامیدنی فاقد فلوراید نیز گزارش شده است.

مقدار مطلوب فلوراید آب آشامیدنی مشخص نیست و با دریافت  $0.4 \text{ mg / kg}$  عوارض سوء بهداشتی و با دریافت ۲ میلی‌گرم روزانه آن، فلوئوروزیس استخوانی فلج‌کننده به وجود می‌آید (۲۱). در برخی کشورها دریافت فلوئور از طریق آب آشامیدنی فلوئوردار، غذا، نوشیدنی‌ها و محصولات دندانپزشکی در حدود  $5-7 \text{ mg / kg}$  روزانه بوده است (۲).

برای کاهش فلوئوروزیس الزامی است قبل از تجویز مکمل‌های فلوراید، میزان فلوئور آب آشامیدنی محاسبه شود (۲۹). تنها در صورتی مکمل فلوراید برای بچه‌ها و نوجوانان تجویز گردد که میزان فلوراید آب آشامیدنی کمتر از

منابع:

- 1- Available in: <http://www.opcw.nl/chemhaz/nerve.htm>
- 2- Ray J. Scientists and professions opposed to fluoridation. The letters were presented to Calgary's operations and environment committee on 09/10/97. Operations and environment committee, city of Calgary, Alberta T2k-3X7.
- 3- Report of the Ad Hoc Committee on the Fluoridation of water supplies, Division of Medical Sciences, National Research Council, Nov. 29, 1951
- 4- Whitford GM Determinants and mechanisms of enamel fluorosis., Department of oral Biology, School of Dentistry, Medical college of Georgia, Augusta 30912-1129, USA. Ciba found symp 1997; 205: 226-41; discussion 241-5.
- 5- Giambro NJ, Denbesten. PK. Characterization of fluorosed human enamel by color reflectance, ultrastructure, and elemental composition. Fluoride, 1995. Nov, 28, 216, From caries research. 29 (4) 251- 257
- 6- Gotjamanos T. Safety issues related to the use of silver fluoride in paediatric dentistry. Aust Dent J 1997 Jun; 42(3): 166-68.
- 7- Handbook of poisoning: prevention Diagnosis and treatment. Dresiback RH Stanford, California, Lange, Medical publication, Los Altos, CA 94020, 1983 P 237.
- ۸- خادمی، حیدر؛ طالب، محمد. رابطه فلورنوروزیس و پوسیدگی دندان با مقادیر متفاوت فلوراید آب آشامیدنی. مجله پژوهش در علوم پزشکی سال پنجم- شماره ۳- ۲۱۵-۲۱۳.
- 9- Burgstahler AW. Summary statement on water fluoridation – Sept. 9, 1997 – the statement presented to Calgary's operations and environment committee.
- 10- Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM. Effects of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. New Eng J Med 1990; 322: 802- 809.
- 11- Melton LJ. Fluoride in the prevention of osteoporosis and fractures J Bone Mineral Research 1990; (Suppl) 5167.
- 12- Franke HV, Grenzgeb JZ. Scan microscopic investigation of human industrial fluorosis. J Z Orthop Thre Grezgeb 1976 Dec; 114 (6): 936-45.
- 13- Coloquhoun J. Why I changed my mind about water fluoridation. 1997; University of Chicago Press Published in Biology and Medicine 41, 29-44.
- 14- Klitsenko RV, Rykov VA. Danilov Morphogenesis of occupational fluoride osteopathy. IP Med Tr From Ekol 1997; (4):18-23.
- 15- Wang Y, Gilvla LA, Wilson AJ, Beiging J. Endemic fluorosis of the skeleton: radiographic features in 127 patients.; Shui Tan Hospital, Beijing institute of Traumatology and orthopaedics, People's Republic of China. Am J Roentgenol 1994 Jan; 162 (1): 93-8.
- 16- Gupta SK, Gambhir S, Mithal A, Das BK. Skeletal Scintigraphic findings in endemic skeletal Fluorosis. Department of Medical Endocrinology, Sanjay Gandhi post Graduate institute of Medical sciences Lucknow India. Nucl Med Commun 1993 May; 14 (5): 384-90.
- 17- Serum haptoglobin and C-reactive protein in P, Department of Anatomy, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. Clin Biochem 1994 Dec; 27(6): 463-8.
- 18- Lian ZC, WV EH. Osteoporosis- an early radiographic sign of endemic fluorosis. Skeletal Radiol 1986; 15(5): 350-53.
- 19- Whitford GM, Allmann DW, Shahed AR. Topical Fluorides: effects on physiologic and biochemical processes. J Dent Res 1987 May; 66(5): 1072-78.
- 20- The menace of fluorine to health, Univ. of New Mexico, 1 Aug 1938, Pages 19-21 Kastle levenhart.
- 21- Philips PH. Univ. of Wiscontin, Dept of Biochemistry- also refer to ADA Journal in 1936. Quotes from that issue. (F23, Pages 569-570, 1936).

- 22- De la Sota. Mopuche. R, Rigalli. A, Fernandez. LM, Benassati. S, Boland. R- changes in bone mass and in glucose homestasis in subjects with high spontaneous fluoride intake- *Medicina (B Aires)* 57 (4): 417-20 (1997).
- 23- Tohyama .E. Relationship between fluoride concentration in drinking water and mortality rate from terine cancer in Okinama prefecture. *Japan. J Epidemiol (CL8)*, 1996 Dec; 6(4): 184-91.
- 24- Glasser G. Mental fluorosis: brain damage from exposure to fluorides. (courtesy of Sarasota ECO Report, Guy Alland, Publisher, P.O. Box 35500 Sarasota, FL 34242 (941), 25-1946).
- 25- Bachinskii PP, Gutsalenko OA, Naryzhniuk. ND, Sidora. VD, Shliakhta, AI. Action of the body fluorine of healthy persons and thyroidopathy patients on the function of hypophyseal- thyroid System. *Probl Endocrinol (Mosk)* 31(6): 25-9 (1985).
- 26- Bobek S, Kahl. S, Ewy Z. Effect of long Term fluoride administration on thyroid hormone levels in rats. *Endocrinal Exp (Bratisl)* 1976; 10: 289-95.
- 27- Available in: <http://www.bruha.com/fluoride/hm/thyroid studies.htm>
- 28- Susheela AK. Fluorosis- Early warning signs and diagnosis test. *Bulletin of the nutrition foundation of India* 1989; 10: 2.
- 29- Burau K, Grant M, Grinbach K, Sheridan E. Fluorosis in children, is there a concern? U of M School of dentistry, class of 1996.