

Florun İnsan Sağlığına Olumsuz Etkisi Var Mı?

Does Fluoride Have Negative Impact on Human Health?

Ecem Ergin, Ece Eden

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Flor, minerde demineralizasyonu inhibe eder ve remineralizasyonu destekler. Sistemik veya topikal olarak uygulanan flor ile asit ataklarına dirençli florapatit veya florhidroksilapatit ve kalsiyum-florür oluşumu gerçekleşmektedir. Florun sistemik uygulamasında suyun, tuzun, sütün florlanması, flor tabletleri, damlaları, topikal uygulamasında ise florlu diş macunları, gargaraları, flor jelleri ve vernikler kullanılmaktadır. Flor esas etkinliğini topikal uygulama sonrasında tükürükte ve plakta düşük miktarlarda bulunduğu göstermektedir. Tek seferde ve toksik doz olarak kabul edilen 5 mg/kg flor alımı akut flor toksisitesine, optimal dozdan biraz daha yüksek, uzun süreli flor alınması kronik flor toksisitesine sebep olmaktadır. Kronik flor toksisitesinde dental florozis ve iskeletsel florozis görülebilmektedir. Florun kemikte birikimiyle iskeletsel deformasyon, büyümede gerilik ortaya çıkabilirken, yüksek miktarlarda kullanımı sonrasında karaciğer, böbrek, beyin ve beyincik gibi yumuşak dokularda da birikim ve zararlı etkiler oluşabilmektedir. Hayvan çalışmalarında florun yüksek dozlarda kullanımı sonrasında santral sinir sisteminde nörodejeneratif değişiklikler gösterilmiştir. Doğal içme sularında yüksek flor bulunan Hindistan, Çin gibi ülkelerde yüksek flor seviyesi ile düşük IQ'nun ilişkilendirildiği çalışmalarda zeka seviyesi (IQ)'ni etkileyen diğer faktörlerin değerlendirilmesindeki eksiklik güvenilirlikleri açısından şüpheler doğurmaktadır. Bu derlemede, sistemik ve topikal flor uygulaması sonrası kan değerleri ve dolayısıyla dokularda birikimin farklılığı da dikkatle alınarak florun insan sağlığı üzerine etkileri irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: flor, dental florozis, akut toksisite, kronik toksisite, zeka

ABSTRACT

Fluoride inhibits demineralization and promotes remineralization in enamel. Acid resistant fluorapatite, fluorhydroxyapatite, calcium-fluoride formations are seen after systemic or topical fluoride applications. Water, salt and milk fluoridation, tablets, drops are used for systemic; toothpastes, rinses, varnish, gels are used for topical administration. Fluoride shows its main activity when found in low levels in saliva and plaque after topical application. 5 mg/kg fluoride uptake is considered as toxic dose, taking long term slightly higher doses than optimal fluoride leads to chronic fluoride toxicity. Dental and skeletal fluorosis can be seen in chronic toxicity. Skeletal deformation, growth retardation occurs with bone accumulation and accumulation and adverse effects may occur in soft tissues like liver, kidney, brain and cerebellum. Neurodegenerative changes in the central nervous system has been shown in animal studies. Studies that associated high fluoride consumption and low Intelligence Quotient (IQ) levels were performed in countries like India, China with high fluoride in natural drinking water where the deficiencies in evaluating other factors in these studies doubt their reliability. Blood values and, therefore the differences in the accumulation in tissues after systemic and topical fluoride applications were taken into account while the overall effect of fluoride on human health are discussed.

Keywords: fluoride, dental fluorosis, acute toxicity, chronic toxicity, intelligence

GİRİŞ

Günümüzde başlangıç halindeki çürük lezyonlarının operatif işlemler yerine koruyucu uygulamalar ile kontrol altına alınması bir tedavi biçimi olarak tercih edilmektedir. Bu koruyucu uygulamalar için kullanılan ajanlardan en önemlisi flordur. Çeşitli flor uygulamaları minerde demineralizasyonu azaltarak, remineralizasyonu artırarak etkinlik göstermektedir.¹ Florun uygulama yöntemlerinden bazıları; toplumsal olarak etkinlik gösteren suların florlanması, bireysel olarak kullanılabilen diş macunu, gargara ve profesyonel olarak uygulanabilen yüksek flor içerikli vernikler ve jellerdir.² Flor uygulamaları "topikal" veya "sistemik" olarak yapılmaktadır. Ancak bu

sınıflandırmada florun etkinlik mekanizmasının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir zira florlu su tüketiminin sistemik etkisi olduğu düşünülse de yutulma esnasında sürmüş dişlerin üzerinde öncelikle topikal etki oluşturmaktadır. Başka bir açıdan bakıldığında da topikal etki oluşturduğu düşünülen diş macunu veya benzeri ajanların kullanımları esnasında yutulmaları sistemik etkilere sebep olabilmektedir.^{2,3} Bu derlemenin amacı, koruyucu diş hekimliğinde çok önemli yeri olan flor uygulamalarının insan sağlığına olumsuz etkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Florun Etki Mekanizması

Amelogenezis sırasında sistemik flor veya sürme sonrası maturasyonunu tamamlamamış mineye topikal flor uygulaması ile hidroksilapatit kristalindeki bütün hidroksil grupları yerine flor geçip florapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6F_2]$ oluşabilir. Ama doğada genellikle hidroksil gruplarının bazıları ile florun yer değiştirmesi ile florhidroksilapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(F,OH)_2]$ oluşmaktadır. Florapatit ve florhidroksilapatit oluşumu kristalin iç stresini düşürür ve kristalin asit ataklarında çözünme direncini arttırır. ⁴⁻⁶ Prenatal olarak flora maruz kalan çocukların minelerinin mineralizasyonu sırasında florun katılımı ile dental minelerinde daha homojen görüntü, interprizmatik bölgelerde yoğun kristal sayıları, daha büyük prizma boyutları, fazla mineral yoğunluğu, daha yüksek derecede kristal yapı, daha fazla flor ve daha az karbonat içeriği bulunmaktadır. ⁶

Sistemik Flor Uygulamaları

Sistemik flor kaynakları; suların, tuzun ve sütün florlanması, flor tabletleri, damlaları veya pastilleri ve yiyecek (balık) ile içeceklerde (çay) bulunan flordur. ⁷ İçme suyunun florlanması en etkili ve sosyal olarak adil bir şekilde florun çürükten korunma etkilerini toplum genelinde elde etmeyi sağlamaktadır. Dental florozis oluşumu ve diş çürüklerinin azaltılmasını dengelemek için 0,6-1,1 mg/L(ppm) aralığında olacak şekilde suyun florlanması önerilmektedir. ⁸ İçme sularının florlanmasının diş çürüğünün azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bugün kabul edilen sudaki optimum flor dozu 1 ppm (mg/L) 'dir. ⁹

Sistemik olarak diyetle florun katılması tuzların florlanmasıyla da olmaktadır. Florun tuz aracılığıyla kullanımda tüketim miktarı bireysel farklılıklar gösterir. Günlük yaklaşık 1-4 gr. florlu tuzun sofraya tuzu şeklinde tüketimi düşünüldüğünde, tuzun 250 mg F/kg dozajında flor içermesi dental florozis oluşumuna sebebiyet vermemesi nedeniyle güvenli olarak kabul edilmektedir. ¹⁰ Macpherson ve Stephen ¹¹ yetişkinlerde florlu tuz ile hazırlanan farklı yiyeceklerin tüketimi sonrasında tükürükte bulunan flor konsantrasyonlarını araştırdıkları çalışmalarında, yiyeceklerin çoğunun tüketiminden 5 dakika sonra tükürük flor seviyesinde anlamlı artış saptandığını ve bu artan değer başlangıç safhasına 20 dakikada döndüğünü bildirmişlerdir. Bunun sonucu olarak florlu gıdaların sık alınması ile birlikte ağız içerisinde potansiyel karyostatik etkiyi sürdürmeye yardımcı olabilecek flor düzeylerinin elde edilmesinin mümkün olduğu düşünülmektedir. Björnström ve arkadaşları ¹² genç yetişkinlerde yaptıkları bir çalışmada

florlu tuz ile hazırlanan patlamış mısır yenilmesi sonrasında tükürükteki flor seviyesinin 30 dakika sonrasında artış gösterdiğini ve 2 saat sonrasında başlangıç safhasına geri döndüğünü bildirmişlerdir. Florlu su tüketilen bir bölgede (1,06 ppm) yapılan güncel bir çalışmadaki bulgularda florlu tuz kullanımının hemen sonrasında tükürük flor seviyesinin anlamlı olarak arttığı ve bu artış gösteren düzeyin 30 dakika devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kontrol grubunda da yiyeceklerin tüketilmesinden hemen sonra meydana gelen tükürük flor seviyesinde artışın nedeninin yiyeceklerin doğal florlu su ile hazırlanmasından kaynaklı olması yönünde yorumlanmıştır. Tükürük flor seviyesinin artmasında suda bulunan flor etkili olmaktadır ama florlu tuzun destekleyici etkisi de net bir şekilde görülmektedir. ¹⁰ Florlu tuz ile hazırlanmış yiyeceklerin tüketiminden sonra tükürük flor seviyeleri florlu süt ile ağız çalkalanması ile benzer sonuçlar göstermekle birlikte florlu ağız gargarası, vernikler ve diş macunu gibi topikal flor ajanlarının kullanımı ile kıyaslandığında net bir şekilde daha düşüktür. ^{10,13}

Sadece içme suyunun yeterli flor bulunmayan bölgelerde flor eksikliği (6 ay- 3 yaş arasında 0,3 ppm'den az ve 3 - 16 yaş arasında 0,6 ppm'den az) durumunda ve çürük riski yüksek çocuklara diyetle tüketilecek flor takviyelerinin önerilmesi savunulmaktadır. ¹⁴

Topikal Flor Uygulamaları

Topikal flor materyalleri yaklaşık 35 yıldır klinik olarak kullanılmaktadır. Önceleri topikal florun diş çürüklerinin oluşumunun engellenmesi esnasında etkinlik gösterdiği bildirilmiş olmasına karşın son on yıllık dönemde topikal florun sadece lezyonların oluşumunda değil başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyonu, dolayısıyla iyileşmeyi sağladığı anlaşılmıştır. ¹⁵ Flor esas etkisini dişler sürdükten sonra özellikle dental plakta ve tükürükte düşük miktarlarda bulunduğu göstermektedir. ¹⁶ Flor kullanımına bireyin çürük riskine göre karar verilebilir. ³ Yüksek çürük riski bulunan durumlarda topikal florun sık kullanımı sonucunda risk kontrolü sağlanabilmektedir. ¹⁵

Topikal flor ajanlarının etkinliği uygulama sonrası tükürükte bulunan flor seviyesine bağlıdır. Tükürükte bulunan flor seviyesine etki eden faktörler; ajanının konsantrasyonu, miktarı, uygulamadan itibaren geçen zaman ve uygulama yöntemi olarak sayılabilir. ¹⁷

Topikal flor uygulamaları; diş macunları, ağız gargarası ve profesyonel olarak uygulanan flor

köpükleri, jelleri ve vernikleridir. ⁷ Belirli miktarda florun oral mukoza, dişler ve plakta absorbe olarak tutulduğu ve yavaş yavaş tükürüğe salınarak yutulduğu unutulmamalıdır. ¹⁵ Düşük seviyelerde flor iyonları ağız gargaraları veya diş macunları ile uygulandığında ağız ortamında düşük miktarda bulunan flor ile beraber hidroksilapatit çözünme ürünlerinden florhidroksilapatit veya florapatit oluşturulur. Yüksek seviyelerde flor iyonları topikal flor jelleri veya vernikleri ile uygulandığında kalsiyum florid (CaF_2) oluşur. Kalsiyum florid hem kalsiyum hem de flor için rezervuar görevi görür ve asit atakları sırasında bu iyonların salınımını sağlayarak hidroksilapatit'in çözülmesini inhibe eder ve florhidroksilapatit oluşumu desteklenir. ^{4,16} Topikal flor uygulamaları ağız içerisinde mevcut olan dişleri güçlendirmekte ve sürme sonrası safhada etkinlik göstermektedir. Yüksek konsantrasyonda flor içeren flor vernikleri ve jellerinin uygulama sıklığı çürük riskine göre 3 veya 6 aylık aralarla yapılmaktadır. ¹

İn vitro çalışmalarda, tükürük ve plaktaki flor artışı 0,3 ppm'i aştığında çürüğe karşı anlamlı koruyucu etkilerin saptandığı gösterilmiştir. ¹ Tükürükteki flor retansiyon derecesi, kullanılan materyal miktar ve konsantrasyonu ile orantılıdır. Tükürükte flor retansiyon oranları ile mineye absorbe olma ve depolanma mutlaka eşit kabul edilmemekle birlikte çalışmalardan elde edilen veriler koruyucu etkinlik hakkında öngörüler sağlamaktadır. Çalışmada florlu diş macunu kullanım miktarı ve flor gargarasının konsantrasyonu tükürükte flor retansiyonu ile ilişkili ve orantılı bulunmuştur. Diş fırçası başı miktarınca florlu diş macunu kullanılmasından sonra 2 saat süreyle tükürükteki flor miktarı ciddi anlamda yüksek kalmaktadır. Diş macunu içeriğindeki benzer konsantrasyonda (1000 ppm) flor gargarası kullanıldığında ise tükürükteki flor seviyesi daha uzun süre (yaklaşık 5 saat) devam etmektedir. Tükürükte saptanan flor seviyesindeki daha uzun süreli artış, fırçalamanın aksine flor gargarası kullanımı sonrası ağız su ile çalkalanmamasına bağlanmıştır. ¹⁵

Flor jelinin, konsantre asit içeriği bulunması veya nötral olup olmaması açısından değerlendirme yapıldığında ise asitlendirilmiş jel (12.300 ppm APF) kullanımından 7 saat sonra tükürükteki flor seviyesi (1.16 ppm) nötral sodyum florür (22.000 ppm NaF) jeli sonrası tükürükteki flor seviyesinden (0.18 ppm) daha yüksektir. ¹⁵

Flor gargarası (0.023% F), florlu diş macunu (1.1% F), flor pastili (0,25 mg F) ve flor sakızının (0,25 mg F) kullanımı sonrası tükürük flor seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmada, diş macunu ve gargarada, pastil ve sakıza göre tükürükteki flor düzeyinin daha fazla

arttığı gösterilmiştir. Diş macunu ve su ile hazırlanan çalkalama solüsyonu ile çalkama yapmak, diş macunu ile fırçalamaya göre daha fazla etki göstermiştir. Bu nedenle, böyle bir karışım ile ağız çalkalanması, ek olarak flor uygulaması gerekli olan yetişkinler için iyi bir alternatif olacağını akla getirmektedir fakat bu uygulamada diş macunu ile diş fırçalama sağlanan plağın uzaklaştırılma etkisinin eksik kaldığı unutulmamalıdır. ¹⁸

Plaktaki flor seviyesine bakıldığında flor verniği uygulaması sonrasında süre ve doza bağlı olarak plaktaki flor konsantrasyonu 1 haftaya kadar varlığını sürdürmektedir. Değişik flor verniklerinde değişik patenler izlenmiş ve bu farklılıklara neden olan etkenlerden birinin verniğin vizkozitesi olduğu bildirilmiştir. Düşük vizkoziteli verniklerin kullanımı sonrası plaktaki flor seviyesi vizküz olanlara kıyasla daha uzun süreli etki göstermiştir. ¹

Topikal flor uygulaması sonrası florun ağız içerisinden temizlenmesi bireyin tükürük akış hızından, yutkunma sıklığından ve florun ağızda retansiyonundan (diş yapısı ve sert-yumuşak oral dokuların yüzeylerinin kaplanması) etkilenmektedir. Akşam saatlerinde flor uygulaması yapıldığında tükürük akış hızı azalmasından dolayı tükürükte daha uzun süreli flor retansiyonu sağlanmaktadır. ¹⁶

Akut ve Kronik Flor Toksikitesi

Florun günlük kullanımı diş çürüklerine karşı korunmada önemlidir. Flor osteoblastlar üzerine de mitojenik uyarı yapmakta ve kemikte mineral çökmesini arttırabilmektedir ama diğer taraftan da flor eşik konsantrasyonun üzerinde çıktığında toksik etki göstermektedir. ¹⁹ Tek seferde ve toksik doz olarak kabul edilen 5 mg/kg miktarında flor alımı akut flor toksisitesine sebep olmaktadır. Tek seferde 3-5 mg/kg flor alımı sonucunda gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Akut flor toksisitesi karın ağrısı, kusma, diyare, hipersalivasyon, hipokalsemi, kas spazmları ve bayılmalarla karakterize ve nadir görülen bir tablodur. Ca, Mg veya Al tuzlarının uygulanması haricinde spesifik bir tedavisi yoktur. ^{20,21} Bir çalışmada özellikle küçük çocukların (6 yaşından küçük) az miktarlarda flor içeren evde kullanılan ürünleri fazla miktarlarda yutması sonucunda muhtemel toksik doza ulaşabileceği gösterilmiştir. Örneğin, ortalama ağırlıkta (11,3 kg) 2 yaşında bir çocuk için muhtemel toksik doz 57 mg'dır. Bu miktar 1000 ppm florlu diş macununun 57 gr.'nda, 1500 ppm florlu diş macununun 38 gr.'nda, %0,05 sodyum florlu gargaranın 248 ml'sinde, 1 mg'lık flor

tabletlerinin 57'sinde ve %1,23 asidüle fosfat florür (APF) jelinin 4,6 ml'sinde bulunmaktadır.²²

Optimal dozdan biraz daha yüksek fakat uzun süre boyunca flor alınması kronik flor toksisitesi tablosunu meydana getirmektedir.^{20,21} Gelişim çağında yüksek konsantrasyonlarda ve sürekli flor kullanımı dental florozis ve ileri vakalarda iskeletsel florozis gibi kronik flor toksisitesi tablosuna sebep olabilmektedir.^{19,20} Flor kemikte birikim göstermektedir ve böylece kalsiyum alımı azalmakta ve büyüme etkilenmektedir. Dolayısıyla osteosklerozis, iskeletsel deformasyon ve büyüme geriliği gibi tablolar ortaya çıkabilmektedir.^{21,23,24} Vücutta bulunan florun %99'u iskelet sisteminde bulunmaktadır ve bu yüzden kemikte bulunan flor seviyeleri kronik flora maruziyet için belirleyici rol oynamaktadır.²⁵ Üçüncü azı dişleri dışında daimi dişlerin preerüfif mine maturasyonu 8 yaşında tamamlandığından dolayı dental florozis riski 8 yaşı ile sınırlıdır.¹⁶ Özellikle estetik kaygı ile keser bölge dişler için bu yaş erkekler için 15-24 ay, kızlar için 21-30 aydır.²⁶

Flor Uygulamaları Sonrası Kan ve İdrar Konsantrasyonları

Sistemik olarak alınan flor böbrekten atılmaktadır. Bu nedenle flora maruz kalma seviye ve derecesinin belirlenmesinde idrardaki flor seviyesi ölçümü kullanılmaktadır.²⁷ Optimal düzeyde flor bulunan bölgelerde (0,8-1 ppm) yaşayan 4-6 yaşlarındaki çocukların günlük idrarla flor atılımı 0,4 mg civarındadır.²⁸ Yüksek flor seviyesi bulunan bölgede (5,55 ppm) yaşayan çocukların idrarlarında bulunan ortalama flor seviyesi düşük flor seviyesi bulunan bölgeye (2,01 ppm) göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır yani dolayısıyla tüketilen flor miktarındaki artış ile idrarda da artış saptanmaktadır.²⁷

İdrardaki flor yanında kan plazma seviyesindeki artış da sistemik florun etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Florlanmış süt ve suyun kullanımı sonrası plazma flor seviyelerinin değerlendirilmesi sonucunda, sütte başlangıçtaki emilimin daha yavaş bir artışa neden olmasına karşın zamanla kümülatif etkiden dolayı daha uzun süre plazma florid seviyesi artış gösterdiği rapor edilmiştir. Florlu sütün bu şekilde izlenen biyokullanım potansiyelinin daha düşük olmasının nedeni florun koagüle süt proteinleri tarafından tutulmasına bağlanmaktadır.²⁹

Yetişkinler için plazma içindeki flor toksik dozu 0,9-1 ppm olarak belirtilmiştir. Topikal flor uygulaması sonrası kandaki flor seviyesi yani sistemik etkinin değerlendirilmesi amacıyla bir çalışmada 5 gr. asidüle fosfat florür (APF) jelinin kaşıkla uygulanması, 0,5 gr. APF jelinin diş

fırçası ile diş yüzeylerine uygulanması ve 10 mg. flor iyonu içeren içecek şeklinde hazırlanmış sodyum florür (NaF) solüsyonunun içilmesi değerlendirmeye alınmıştır. Sadece 10 mg. flor iyonu içeren solüsyonun içilmesi sonrası kandaki flor konsantrasyonu kısa süreli olarak uygulama sonrası 45. dakikada 0,17 ppm olacak şekilde pik yapmıştır. Kandaki flor seviyesinde; flor jelinin diş fırçası ile uygulanması sonrasında başlangıç durumuna göre neredeyse artış saptanmamıştır ve daha fazla miktarda flor jelinin kaşıkla uygulanması sonrası bir yükseliş meydana geldikten sonra hızlı bir şekilde azalma gerçekleşmiştir ve daha sonra bu değer sabit kalmıştır. Bu çalışma sonucunda, karşılaştırılan üç farklı uygulamada elde edilen ortalama kandaki flor seviyelerinin 0.07ppm'i aşmadığı dolayısıyla plazma sınır konsantrasyonunun üzerine çıkmadığı saptanmıştır.¹⁵

Florun Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Yüksek seviyelerde absorbe edilen flor çocuklarda %80-90, yetişkinlerde ise %60 oranında vücutta tutulum göstermektedir.³⁰ Florun eşik değeri üzerinde alınması dental veya iskeletsel florozise neden olmasından önce ilk olarak santral sinir sistemini etkilemektedir.¹⁹ Hayvanların içme suyundaki 3-11 ppm konsantrasyonunda yüksek flor seviyesi santral sinir sisteminde etkilere sebep olmaktadır.³¹ Hayvan çalışmalarına göre, yüksek konsantrasyonda florun karaciğer, böbrek, beyin ve beyincik gibi yumuşak dokularda zararlı etkilere sebep olabildiği ve yüksek miktarda flora maruz kalma sonrasında florun santral sinir sisteminde disfonksiyona sebep olduğu bildirilmiştir.³²

Ciddi miktarlarda yüksek oranda flor kullanımının kanser oluşumu, kalça kırıkları, doğum defektleri ve nörolojik zararları desteklediği yönünde bir görüş mevcut.³⁰ Olmasına karşın, osteosarkom vakalarında kemikteki flor seviyesi yani kronik flora maruz kalma ile osteosarkom arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.²⁵ Yine aynı şekilde çalışma sonuçları incelendiğinde değerlendirme analizlerindeki farklılıklar yüzünden özellikle kanser ve kemik kırıkları açısından flor toksisitesi ile kesin anlamlı ilişki kurulamamıştır.³³ Çocuk, doğum öncesi dönemde annenin flor alması sonrası plasenta yoluyla veya kendi diyeti yoluyla flora maruz kalabilir.³⁰ Hamilelerin 2,212 mg sodyum florür içeren iki tablet (Zymaflor) kullanımından 40 dakika sonra fetuslarının kan flor seviyeleri ölçüldüğünde kullanmayan hamilelere kıyasla kan flor seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre uterusu süt dişlerinin gelişim dönemi olan hamileliğin beşinci ve

altıncı aylarında florun plasenta bariyerinden geçebileceği söylenebilir.³⁴ Fakat, flor plasenta bariyerinden geçebiliyor olsa da burada önemli olan anne kanında mevcut olan flor seviyesidir. Anne kanındaki flor seviyesi yüksek seviyelere ulaştığında fetusu korumak için plasentanın bariyer etkisi tetiklenmekte ve geçiş kısıtlanmaktadır. Koruyucu mekanizma olan bariyer etkisinin tetiklenmesi için anne kanında bulunması gereken flor konsantrasyon seviyesi 0,4 ppm'dir.³⁵

Kronik olarak yüksek doz flor uygulanan deney hayvanlarında beyinde flor birikimi meydana gelmiştir ve bu birikim içme suyundaki flor artışı ile birlikte artma göstermektedir. Kronik flor toksisitesi (30-100ppm) deney hayvanlarında nöronal ve serebrovasküler bütünlüğü bozmakta, anormal davranış paternleri açığa çıkarmakta ve beyinde metabolik lezyonlar meydana getirmektedir.³⁶ Yüksek dozda (30-500ppm) uzun süre flor alımını içeren hayvan çalışmaları sonuçlarına dayandırılarak insanlarda da uzuvlarda paraliz, vertigo, eklemelerde spastisite ve mental keskinlikte bozulma gibi nörolojik komplikasyonların olabileceği yönünde değerlendirmeler yapılmıştır.^{32,36,37} Ancak bu hayvan çalışmalarında deney grubu hayvanları tarafından tüketilen flor dozu insanlar için optimal olarak belirtilen dozun çok üstündedir.

Hayvanlardan elde edilen histolojik bulgularda; beyin yarım küresinde, beyincik ve medulla oblongata bölgesinde DNA, RNA ve proteinde doza bağlı belirgin azalma bulunmuştur. Yüksek flora ve düşük iyota maruz kalan yetişkin ratların beyin hücrelerinde DNA hasarı kaydedilmiştir.^{37,38} DNA hasarı dışında kolinesteraz aktivitesindeki azalma da gösterilmiş, özellikle de yüksek flor ve düşük iyotun kombine olması durumunda daha fazla etki görülmüştür.³⁸

Kronik florozis sonrası beyin hücresel membranında lipit peroksidasyon değişimleri saptanmıştır. Serbest radikallerin oluşumu, lipit peroksidasyon ürünleri ve antioksidan savunma sistemlerindeki değişimler florun toksik etkisi üzerinde önemli yer teşkil etmektedir. Flor tarafından meydana gelen lipit peroksidasyon, nörotoksik etkilere sebep olan önemli faktörlerden biri olabilir çünkü beyin çoklu doymamış lipitlerden zengindir ve oksidatif yıkıma yatkındır.^{30,32,37,39-41}

Yüksek flor alımı yaşamın daha ileriki dönemlerindense hayatın erken safhalarında vücuttaki antioksidan savunma sistemi üzerine daha fazla toksik etki göstermektedir.³⁷ Başka bir deyişle yaşamın erken dönemlerinde kronik flor toksisitesi beyinde belirgin nörodejeneratif değişimlere sebep olmakta, bu değişimler de nöral tabanlı olan öğrenme ve hafızayı etkilemektedir.³⁶ Florun nörolojik

sistem üzerine toksik etkisi özellikle büyüme ve gelişimin erken döneminde gözlemlenmektedir.³⁸

100 ppm NaF içeren suyun 30 gün ratlar tarafından tüketilmesi ve daha sonrasında 15 gün bırakılmasının ardından alışkanlıklarda ve bellekte bozulma meydana geldiği ve kısa süreli bırakma sürecinin de bu etkileri engellemediği gösterilmiştir. Bu çalışmada NaF dozunun çok yüksek olması tartışılabilirken insanların çok çeşitli flor ajanlarını ve hayatları boyunca tükettiği de göz ardı edilmemelidir. Ayrıca çalışmada kullanılan hayvan denekler olan fareler flora insanlardan daha dayanıklıdır yani 100 ppm flor kullanımı sonrası flor serum konsantrasyonu insanlardaki 5-10 ppm kullanımı sonrası ile benzerdir.⁴² Yüksek seviyede flora maruz kalma, farelerin beyinlerinde nörotransmitter enzimlerinin, asetilkolinesteraz ve bütilkolinesteraz aktivitelerinin azalmasına sebep olmaktadır. Hayatın erken dönemlerinde meydana gelen flor toksikasyonunun beyin fizyolojisine müdahale ettiği ve nörotoksisiteyi indüklediği bildirilmiştir.³²

Florun IQ üzerine etkisi açık değildir. Ancak, flor ile ilişkili beyinde membran lipit değişimleri ve kolinesteraz aktivitesinde azalma verileri mevcuttur. Florun toksik etkisi, asetilkolin aktivitesinin düşmesine yol açarak beyin dokusunda sinir impulslarının aktarımı etkilemek şeklinde olabilir.^{27,38,39}

Özellikle Çin ve Hindistan gibi içme sularında yüksek flor bulunan ülkelerde sistemik flor ve IQ ile ilgili çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan bu epidemiyolojik çalışmalar değerlendirildiğinde, Hindistan'da yaşadıkları bölgelere göre, 10-12 yaşlarındaki çocukların düşük (0,5 ppm'den az), normal (0,5-1,5 ppm) ve yüksek (1,5 ppm'den fazla) flor içeren su tüketimleri sonrası florozis ve IQ seviyeleri değerlendirilmiştir. Yüksek flor grubunda dental florozis ve düşük IQ görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Düşük ve normal flor seviyesinde su tüketenlerin IQ seviyesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.³⁰ Hindistan'ın başka bir bölgesinde yürütülen çalışmada düşük flor seviyesi ve yüksek flor seviyesi bulunan suların tüketimi sonrası 8-12 yaş çocukların dental florozis bulunma durumu, IQ seviyeleri, beden kitle indeksleri değerlendirilmiştir. Yüksek flor seviyesi bulunan bölgedeki çocukların IQ seviyeleri daha düşüktür. Yüksek flor seviyesinde hafif, orta ve şiddetli dental florozis görülürken düşük flor seviyesinde florozis hiç bulunmamaktadır. Florun yanı sıra annenin hamileliği süresince beslenmesi, ebeveynlerin eğitim seviyesi, mesleği ve çocuğun

beslenme şeklinin IQ seviyesinin gelişiminde önemli yer tuttuğu bilinmektedir.¹⁹

Varner ve arkadaşları, alüminyum florür (0,5 ppm) ve sodyum florürün (2,1 ppm) içme sularında kronik kullanımının beyinde belirgin morfolojik değişimlere sebep olduğunu göstermişlerdir.⁴³ Zeka seviyesi ve içme suları ile idrarda saptanan flor seviyesi arasında ters bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle, içme sularında bulunan yüksek florun çocukların zekasında gerileme ile ilişkisinin olabileceği üzerinde durulmaktadır.^{23,27,44}

SONUÇ

Sistemik olarak uygulanan flor ile topikal flor uygulaması sonrası kan değerleri ve dolayısıyla dokularda birikim benzer değildir. Kandaki flor toksik dozu 0,9-1 ppm olarak belirtilmiştir.¹⁵ Toksik etki olarak nitelendirilen dental florozis, iskeletsel florozis ve nörolojik semptomların ortaya çıkabilmesi için kandaki flor dozunun eşik değerinin üstüne çıkması gereklidir. Kullanılan sistemik flor ajanının doz, miktar ve sıklığı bu eşik değerin üzerine çıkmada etkili olabilmektedir.^{21,24}

Bu bilgiler ışığında sistemik flor takviyesine karar verirken risk/ yarar oranını belirleyecek şekilde, tüm kaynaklardan sağlanan toplam flor miktarı değerlendirilmelidir. Dolayısıyla su ve yiyeceklerde yetersiz flor miktarı olmadığı sürece sistemik flor uygulamaları diyet takviyesi olarak düşünülmemeli ve çürüğe karşı korunmada öncelikle topikal flor uygulamaları bir araç olarak tercih edilmelidir. Flor aracılığı ile diş çürüğünden korunma, içme suyu ve topikal olarak uygulanan ajanlar ile sağlanabilmektedir.⁴⁵ Topikal flor uygulaması sonrası yutulan miktarın tehlike arz etmediği gösterilmesine¹⁵ karşın özellikle tükürme kabiliyeti olmayan küçük çocuklarda kullanılan yüksek konsantrasyonlu topikal flor ajanlarının konsantrasyonu, uygulama protokollerine uyulması, verniğin tercih edilmesi, yutulmasının önlenmesi için sakşın kullanımı, uygulama sıklığı ile beraber çocuk tarafından alınan günlük flor miktarının doğru değerlendirilmesi önemlidir.^{16,17} Küçük çocuklarda yutma riskinden dolayı toksik riski azaltmak amacıyla flor verniği kullanımı önerilebilir. Uygulama sıklığı da risk oluşturabileceğinden, küçük çocuklarda uygulamalar arası sürenin arttırılması uygun olabilir.⁴⁶

Yüksek doz sistemik flor alımının düşük IQ ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut^{19,23,27,30,41,44} olmasına rağmen bu çalışmalar genellikle doğal içme sularında kabul edilen optimum seviyeden daha fazla seviyede flor bulunan Çin, Moğolistan ve İran gibi ülkelerin fakir ve kırsal topluluklarında yapılmıştır ve ayrıca bu çalışmalarda ebeveynlerin eğitim düzeyleri, sosyoekonomik durumları,

hava-su kirliliği gibi etkileyici diğer faktörler değerlendirilmemiştir. Bu çerçevede IQ seviyesi ve içme suyundaki flor seviyesi arasında ilişkinin bu çalışma sonuçlarına göre kurulması şüphe uyandırmaktadır.^{33,47,48} Dolayısıyla böyle bir ilişkinin mevcut olduğunu göstermek için flor konsantrasyonunun yanı sıra IQ üzerine etkili diğer faktörlerin de değerlendirildiği daha detaylı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁸

Sonuç olarak, dişhekimi uygulamaları açısından değerlendirdiğimizde, diş çürüğünden korunmada flor, doğru teknik ve doz ile uygulandığında bireyler ve toplumlar için yarar sağlayacağı bilinen en etkin ve güvenilir ajandır.

KAYNAKLAR

1. Sköld-Larsson K, Modéer T, Twetman S. Fluoride concentration in plaque in adolescents after topical application of different fluoride varnishes. *Clin Oral Investig* 2000; 4: 31-34.
2. Tenuta LM, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. *Braz Oral Res* 2010; 24 Suppl 1: 9-17.
3. Dentistry AAOP. Guideline on fluoride therapy. *Pediatr Dent* 2013; 35: 165-168.
4. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *J Clin Pediatr Dent* 2004; 28: 119-124.
5. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *J Clin Pediatr Dent* 2004; 28: 203-214.
6. Hellwig E, Lennon AM. Systemic versus topical fluoride. *Caries Res* 2004; 38:258-262.
7. Fluoridation Facts. http://www.ada.org/~media/ADA/Member%20Center/Files/fluoridation_facts.ashx. 2005
8. Yeung CA. A systematic review of the efficacy and safety of fluoridation. *Evid Based Dent* 2008; 9: 39-43.
9. Limeback H. A re-examination of the pre-eruptive and post-eruptive mechanism of the anti-caries effects of fluoride: is there any anti-caries benefit from swallowing fluoride? *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 62-71.
10. Hedman J, Sjöman R, Sjöström I, Twetman S. Fluoride concentration in saliva after consumption of

- a dinner meal prepared with fluoridated salt. *Caries Res* 2006; 40: 158-162.
11. Macpherson LM, Stephen KW. The effect on human salivary fluoride concentration of consuming fluoridated salt-containing baked food items. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 983-988.
 12. Björnström H, Naji S, Simic D, Sjöström I, Twetman S. Fluoride levels in saliva and dental plaque after consumption of snacks prepared with fluoridated salt. *Eur J Paediatr Dent* 2004; 5: 41-45.
 13. Petersson LG, Arvidsson I, Lynch E, Engström K, Twetman S. Fluoride concentrations in saliva and dental plaque in young children after intake of fluoridated milk. *Caries Res* 2002; 36: 40-43.
 14. Rozier RG, Adair S, Graham F et al. Evidence-based clinical recommendations on the prescription of dietary fluoride supplements for caries prevention: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 1480-1489.
 15. Heath K, Singh V, Logan R, McIntyre J. Analysis of fluoride levels retained intraorally or ingested following routine clinical applications of topical fluoride products. *Aust Dent J* 2001; 46: 24-31.
 16. Borysewicz-Lewicka M, Opydo-Szymaczek J, Opydo J. Fluoride ingestion after brushing with a gel containing a high concentration of fluoride. *Biol Trace Elem Res* 2007; 120: 114-120.
 17. Opydo-Szymaczek J, Opydo J. Salivary fluoride concentrations and fluoride ingestion following application of preparations containing high concentration of fluoride. *Biol Trace Elem Res* 2010; 137:159-167.
 18. Seppä L, Salmenkivi S, Hausen H. Salivary fluoride concentration in adults after different fluoride procedures. *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 84-87.
 19. Kundu H, Basavaraj P, Singla A, Gupta R, Singh K, Jain S. Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence in high and low fluoride areas of Delhi. *J Indian Assoc Public Health Dent* 2015; 13: 116-121.
 20. Whitford GM. Acute and chronic fluoride toxicity. *J Dent Res* 1992; 71: 1249-1254.
 21. Mellberg JR, Ripa LW. Fluoride in Preventive Dentistry: Theory and Clinical Applications. Quintessence, Chicago, 1983, 290.
 22. Shulman JD, Wells LM. Acute fluoride toxicity from ingesting home-use dental products in children, birth to 6 years of age. *J Public Health Dent* 1997; 57: 150-158.
 23. Wang SX, Wang ZH, Cheng XT et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 643-647.
 24. Newbrun E. Fluorides and Dental Caries: contemporary concepts for practitioners and students. 3rd Ed., Charles C Thomas, Springfield , 1986, 199-218.
 25. Kim FM, Hayes C, Williams PL et al. An assessment of bone fluoride and osteosarcoma. *J Dent Res* 2011; 90:1171-1176.
 26. Evans RW, Darvell BW. Refining the estimate of the critical period for susceptibility to enamel fluorosis in human maxillary central incisors. *J Public Health Dent* 1995; 55: 238-249.
 27. Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ, Patel RS, Sathawara NG. Effect of High Fluoride Water on Intelligence of School Children in India. *Fluoride* 2007; 40: 178-183.
 28. Baez RJ, Baez MX, Marthaler TM. Urinary fluoride excretion by children 4-6 years old in a south Texas community. *Rev Panam Salud Publica* 2000; 7: 242-248.
 29. Trautner K, Siebert G. An experimental study of bio-availability of fluoride from dietary sources in man. *Arch Oral Biol* 1986; 31: 223-228.
 30. Sebastian ST, Sunitha S. A cross-sectional study to assess the intelligence quotient (IQ) of school going children aged 10-12 years in villages of Mysore district, India with different fluoride levels. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2015; 33: 307-311.
 31. Shashi A. Histopathological Investigation of Fluoride-Induced Neurotoxicity in Rabbits. *Fluoride* 2003; 36: 95-105.
 32. Bouaziz H, Amara IB, Essefi M, Croute F, Zeghal N. Fluoride-induced brain damages in suckling mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2010; 96: 24-29.
 33. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM et al. Systematic review of water fluoridation. *BMJ* 2000; 321: 855-859.
 34. Forestier F, Daffos F, Said R, Brunet CM, Guillaume PN. [The passage of fluoride across the placenta. An intra-uterine study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 171-175.
 35. Maturo P, Costacurta M, Perugia C, Docimo R. Fluoride supplements in pregnancy, effectiveness in the prevention of dental caries in a group of children. *Oral Implantol* 2011; 4: 23-27.

36. Shivaraiashankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna Bhat P, Muddanna Rao S, Hanumanth Rao S. Histological Changes in the Brain of Young Fluoride-Intoxicated Rats. *Fluoride* 2002; 35: 12-21.
37. Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna Bhat P, Hanumanth Rao S. Brain Lipid Peroxidation and Antioxidant Systems of Young Rats in Chronic Fluoride Intoxication. *Fluoride* 2002; 35: 197-203.
38. Wang J, Ge Y, Ning H, Wang S. Effects of High Fluoride and Low Iodine on Biochemical Indexes of the Brain and Learning-Memory of Offspring Rats. *Fluoride* 2004; 37: 201-208.
39. Bhatnagar M, Rao P, Saxena A et al. Biochemical Changes in Brain and Other Tissues of Young Adult Female Mice From Fluoride in Their Drinking Water. *Fluoride* 2006; 39: 280-284.
40. Wu C, Gu X, Ge Y, Zhang J, Wang J. Effects of High Fluoride and Arsenic on Brain Biochemical Indexes and Learning-Memory in Rats. *Fluoride* 2006; 39: 274-279.
41. Shivaprakash PK, Ohri K, Noorani H. Relation between dental fluorosis and intelligence quotient in school children of Bagalkot district. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011; 29: 117-120.
42. Pereira M, Dombrowski PA, Losso EM, Chioca LR, Da Cunha C, Andreatini R. Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotox Res* 2011; 19: 55-62.
43. Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain Research* 1998; 784: 284-298.
44. Lu Y, Sun ZR, Wu LN, Wang X, Lu W, Liu SS. Effect of High-Fluoride Water on Intelligence in Children. *Fluoride* 2000; 33: 74-78.
45. Oganessian E, Lencová E, Broukal Z. Is systemic fluoride supplementation for dental caries prevention in children still justifiable? *Prague Med Rep* 2007; 108: 306-314.
46. Beltrán-Aguilar ED, Goldstein JW, Lockwood SA. Fluoride varnishes. A review of their clinical use, cariostatic mechanism, efficacy and safety. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 589-596.
47. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014; 13: 330-338.
48. Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120: 1362-1368.

Yazışma Adresi:

Dt. Ecem ERGİN

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kat: 2 Bornova/İzmir – Türkiye

05542440572

ecemergin@hotmail.com