

TOPIKALNA FLUORIDACIJA — MOGUĆI NEPOŽELJNI UČINCI

Ileana Linčir i Kata Rošin-Grget

Zavod za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Primljeno: 18. 1. 1989.

Sažetak

Danas široko korišteni fluoridni spojevi za topikalnu fluoridaciju u prevenciji karijesa predstavljaju značajan izvor fluorida za organizam. Količine fluorida koje se gutaju pri topikalnoj aplikaciji i koje mogu biti resorbirane u sistemnu cirkulaciju mogu utjecati na fiziološke i biokemijske procese u tijelu i izazvati dentalnu fluorozu, utjecati na želučanu sluznicu, izazvati funkcionalne promjene bubrega i utjecati na cAMP u plazmi i tkivima. Većina ovih učinaka je reverzibilna i prolazna. To nalaže stomatolozima da pri korištenju preparata s koncentracijama fluorida višim od 1%, provode određene mjere predostrožnosti kojima će se reducirati količine fluorida koje se mogu progutati i resorbirati.

Ključne riječi: topikalna fluoridacija, nuspojave

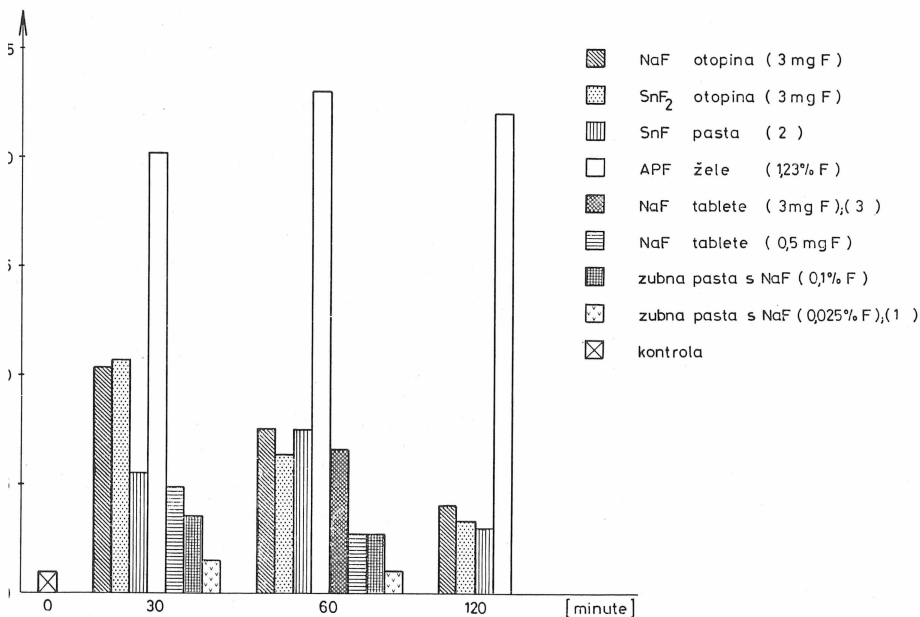
UVOD

U modernoj stomatologiji je korištenje spojeva s fluorom postala uobičajena djelotvorna metoda u prevenciji karijesa. Značajna redukcija karijesa se u mnogim zemljama postigla endogenim fluoridacijama (primjenom fluoridnih tableta ili fluoridacijom vode i soli) i učestalim korištenjem topikalnih preparata fluora u obliku otopina, želea, lakova ili fluoriranih zubnih pasta.

Prihvaćeno je da većina topikalno primjenjenih fluorida razvija kariostatski učinak ali koncentracije fluorida u preparatima i učestalost njihove primjene se veoma razlikuju.

Treba istaknuti da su prije 20—30 godina (kada su spojevi fluora za topikalnu primjenu uvedeni na tržište) koncentracije fluorida i učestalost njihove primjene određeni empirijski, a ne na osnovu poznavanja njihova mehanizma djelovanja i kliničke djelotvornosti. Koncentracije fluorida koje se koriste pri topikalnoj fluoridaciji variraju između 0,025% i 2,3%, a učestalost primjene od dva puta dnevno do dva puta godišnje. Korištenje topikalnih fluoridnih preparata uvijek prati i nenamjerno gutanje i resorp-

fluorida, naročito kod djece. Količine fluorida u preparatima za topikalnu fluoridaciju mogu varirati od 0,1 mg (kod zubnih pasta i voda za usta s 0,1% fluora) do više od 20 mg kod korištenja želea s 1,23% fluora. primijenjene količine u usnu šupljinu guta se od 0 do 90% a prosječno 25% (1). Što su djeca mlađa gutaju veće količine.



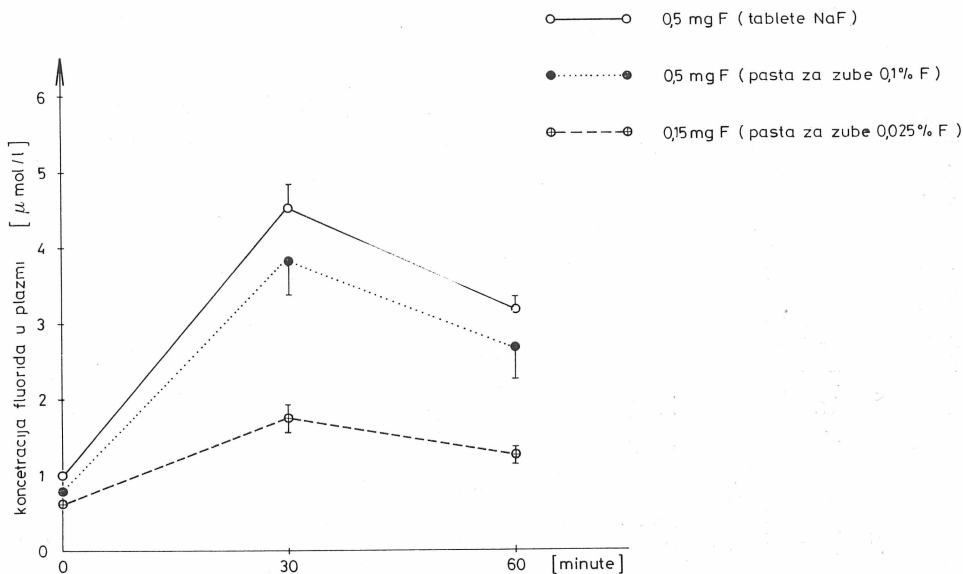
1. Koncentracija fluorida u plazmi nakon primjene različitih fluoridnih spojeva s različitim koncentracijama fluora. Rezultati nekoliko autora (Ellingsen, J. E. i sur. 1986 /2/, LeCompte, E. J. i Whitford, G. M. 1982 /3/, Ekstrand, J. i sur. 1983 /1/)

Koncentracija fluorida nađena u plazmi nakon primjene različitih spojeva fluora u različitim koncentracijama, koje su određivane u pokusima nekoliko autora (1, 2, 3) prikazane su na slici 1. Kao što se vidi, svaka topikalna primjena fluorida predstavlja dodatni izvor fluorida za organizam.

TODE TOPIKALNE FLUORIDACIJE

1. Korištenje zubnih pasta s fluoridima je možda zbog masovne potrebe najznačajnija metoda topikalne fluoridacije. Nađena je korelacija među redukcije učestalosti karijesa i postotka zubnih pasta s fluoridima na tržištu u pojedinim zemljama. Zemlje u kojima je zadnjih godina došlo do značajne redukcije učestalosti karijesa su one u kojima 95% zubnih pasta

sadrži fluoride (Vel. Britanija 95⁰/₀, Australija 94⁰/₀, Nizozemska 82⁰/₀). Mnogo manja redukcija karijesa kroz zadnjih 20-tak godina je nađena npr. u Japanu koji ima na tržištu svega 15⁰/₀ zubnih pasta s fluoridima (4). Korištenjem zubnih pasta s 0,1⁰/₀ fluora progutana količina fluorida kod male djece iznosi od 0,10 do 0,40 mg (5), čime se mogu postići koncentracije u krvi više od 3 μ mol/l (slika 2).



Slika 2. Koncentracija fluorida u plazmi kod predškolske djece nakon gutanja tableta natrij fluorida, te pasta za zube s 0,1⁰/₀ F— i 0,025⁰/₀ F—
Prema Ekstrand, J. i sur. 1983 (1)

U mnogim zemljama se koriste zubne paste i s 0,145⁰/₀ fluorida. Korištenje zubnih pasta s fluoridima treba smatrati jednom od djelotvornih metoda topikalne fluoridacije u prilog čega govore i rezultati Hargravesa i sur. (6). Oni su pratili učestalost karijesa kod djece od 5 do 14 godina na otoku Lewis (Škotska) koji je karakterističan po neznojnoj migraciji stanovništva, prirodno niskoj razini fluorida u vodi i neprovođenju endogene i topikalne fluoridacije. Na početku istraživanja (1971. godine) na otoku nije korištena ni jedna zubna pasta s fluoridima, a do 1976. godine su sve zubne paste na otoku bile fluorirane. Kod svih ispitivanih dobni skupina došlo je kroz 10 godina do značajne redukcije učestalosti karijesa, koja je bila najznačajnija na mliječnim zubima 5-godišnjaka i trajnim zubima 8-godišnjaka (tabela 1).

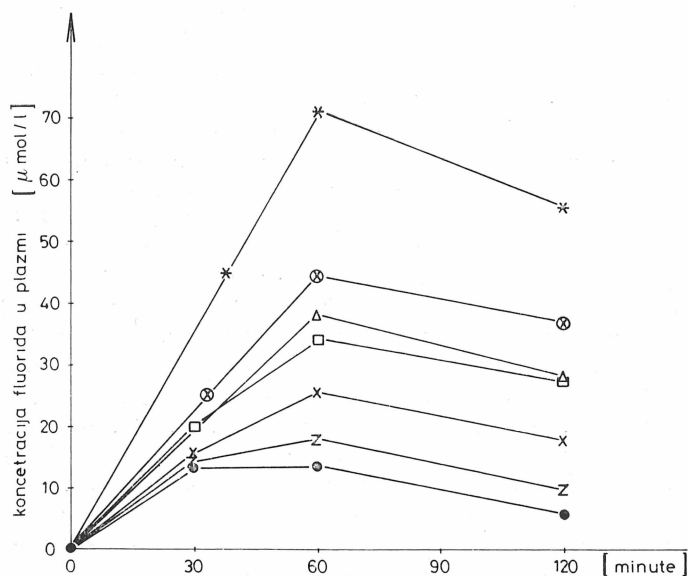
2. Topikalna fluoridacija vrši se otopinama i želeima s koncentracijama fluorida od 1⁰/₀ ili 1,23⁰/₀. Time se u usnu šu-

Tablica 1. Postotak djece bez karijesa na otoku Lewis

	Dob djece			
	5 godina	8 godina	11 godina	14 godina
1971.	7,0	10,3	0,0	0,0
1981.	21,3	40,9	9,4	1,5

Po Hargreaves, J. A. i sur. 1983, (6)

pljinu mogu unijeti vrlo velike količine fluorida. Ako se žele s 1,23% F stavi u dvije udlage (u svaku se stavlja oko 1,5 g želea) i primjeni na zube, u usnu šupljinu će ukupno biti unešeno do 40 mg fluorida. Budući da su želei ukusni i kiselkasti (pH 3,5—4,0) te stimuliraju salivaciju, mogu velike količine fluorida biti progutane. Pri kiselom pH polovina fluorida se nalazi u formi HF, što može ubrzati resorpciju i dovesti do neobično visoke koncentracije fluorida u krvi. U studiji Ekstrand-a korišten je fluoridni žele s 1,23% F (7) (slika 3). Djeca između 5 i 16 godina gutala su između 0,5 i 1,8 mg F/kg, a manja djeca i veće količine. U jednom je slučaju (dijete od 5 godina) maksimalna koncentracija fluorida u plazmi iznosila 53 μ mol/l, a to je količina koja može reducirati sposobnost bubrega da koncentrira urin i izazvati defekte u mineralizaciji cakline (8).



Slika 3. Koncentracija fluorida u plazmi kod sedmero djece (između 5 i 16 godina) nakon topikalne primjene APF želea s 1,25% F
Prema Ekstrand, J. i sur. 1981 (7).

Koncentracije F u plazmi porastu nakon topikalne primjene fluoridnih spojeva unutar prvog sata na 15—70 μ mol/l (kontrolne vrijednosti prije tretmana iznose oko 1 μ mol/l ili manje). Koncentracija fluorida u krvi može ostati povećana 5—10 puta kroz 14 sati.

MOGUĆI NEPOŽELJNI UČINCI TOPIKALNE FLUORIDACIJE

Količine fluorida koje mogu biti resorbirane tokom topikalne fluoridacije, kao što se vidi, mogu biti i vrlo visoke. Takove količine mogu utjecati na fiziološke i biokemijske procese u tijelu i izazvati:

- dentalnu fluorozu
- promjene u strukturi i funkciji želučane sluznice
- promjene u funkciji bubrega
- utjecati na razinu cAMP u plazmi i tkivima.

Svi ovi učinci, osim dentalne fluoroze, su prolazni i reverzibilni.

1. Dentalna fluorozu

Dnevni unos fluorida hranom, u područjima s optimalnom koncentracijom fluorida u vodi, iznosi kod male djece oko 0,5 mg. Kod koncentracije fluorida od 1,6 do 1,8 mg/l vode unos kod djece iznosi 0,75—1,0 mg i može dovesti do razvoja dentalne fluoroze, koja je posljedica djelovanja fluorida na ameloblaste u vrijeme izgradnje cakline. Prekid unosa velikih količina fluorida ne dovodi odmah do normalizacije u mineralizaciji cakline.

Opaženo je na laboratorijskim životinjama (9) da se redukcijom unosa fluorida koncentracija fluorida u plazmi vraća na normalnu razinu kroz 24 sata, dok poremećaj u mineralizaciji cakline traje kroz dvije sedmice, tj. defektna caklina se formira i u odsustvu povećane koncentracije fluorida u plazmi. Postavljena je hipoteza da se iz kostiju »napunjenih« fluorom postepeno oslobađaju ioni koji održavaju visoku koncentraciju fluorida u blizini zuba u razvoju. Ta lokalno visoka razina fluorida bila bi dovoljna da izazove dentalnu fluorozu u vrijeme kada je unos fluorida već reduciran.

Aasenden i Peebles (10) su našli veliku učestalost blage dentalne fluoroze, uz poneki slučaj umjerene fluoroze, među djecom koja su živjela u području gdje voda sadrži male koncentracije fluorida i koja su za prevenciju karijesa primala tablete NaF s 0,5 mg fluora/dan prve tri godine života, a zatim 1,0 mg fluora/dan. Fejerskov (11) smatra da je granična doza ona od 0,03 do 0,10 mg F/kg iznad koje će doći do dentalne fluoroze.

Leverett (12) i Driscoll (13) su zaključili da se najučestalije dentalna fluorozu javlja pri unošenju većih količina fluorida hranom i vodom, ali u novije vrijeme i prekomjernim korištenjem različitih spojeva fluora koji se sve više koriste u prevenciji karijesa.

2. Gastrični učinci

Mučnina, povraćnje i bol u epigastriju nakon topikalne primjene fluoridnih preparata s visokom koncentracijom fluorida napr. APF želea nisu rijetke (14, 15).

U nekoliko studija na laboratorijskim životinjama pokazano je da relativno niske koncentracije fluorida mogu promijeniti permeabilnost gastrične mukoze (16).

Pashley i suradnici (17) su pretpostavili da fluoridi koji disociraju u želucu djeluju kao protonotor koji prenosi protone u formi HF iz gastričnog lumena u mukozne stanice. U neutralnoj ili lagano alkalnoj unutrašnjosti stanice slaba će kiselina ($pK = 3,4$) disocirati i osloboditi ione fluora i protone koji oba mogu izazvati strukturalno i funkcionalno oštećenje stanice. Potvrda te pretpostavke su i rezultati nađeni u pokusima Linčir i Stipetić na laboratorijskim životinjama (18).

Količina fluorida u želucu ovisi o progutanoj količini topikalno primjenjenog spoja fluora, brzini protoka sline i volumenu želučanog sadržaja.

U većini kliničkih studija ako se ne upotrebljava sisaljka u usnoj šupljini u toku topikalne fluoridacije u stomatološkoj ambulanti i ako se nakon završenog postupka ne ispljune ostatak, biva progutana oko polovina želea primjenjenog u usnu šupljinu (oko 2 ml). Zbog kiselosti i prijatnog okusa želea protok sline je velik. Ako je protok sline 2 ml/min i ako postupak traje oko 4—5 min, tada će se progutati volumen od 10 ml s koncentracijom fluora od $130 \mu \text{ mol/l}$ (8). Te količine mogu imati toksičan učinak na želučanu sluznicu.

3. Učinak na bubrege

Bubreg je jedan od ciljnih organa mogućeg toksičnog učinka fluora. Izložen je relativno visokim koncentracijama fluorida, koje mogu biti i 50 puta veće od onih u plazmi. Poput natrija i klorida, fluor pokazuje progresivni korteks-medularni koncentracijski gradijent. Dijelovi nefrona odgovorni za sposobnost koncentracije urina i čuvanje vode su izloženi najvećim koncentracijama fluorida. To može dovesti do razvoja sindroma koji je sličan dijabetes insipidusu, s diurezom rezistentnom na ADH i niskom osmolarnosti urina. Posljedica su hemokoncentracije i poremećaji u ravnoteži elektrolita. Prag razine fluorida u plazmi od $30 \mu \text{ mol/l}$ je onaj iznad kojeg će kod čovjeka, psa i štakora doći do razvoja defekta renalne koncentracije (19).

Iako je taj defekt reverzibilan i bez dugotrajnih posljedica, predstavlja fiziološki poremećaj koji se može izbjeći redukcijom količine fluorida koja se unosi u usnu šupljinu tokom topikalne fluoridacije.

Djeca s oštećenom funkcijom bubrega pokazuju niži klirens fluorida što može dovesti do veće retencije fluorida (20).

4. Učinak na aktivnost adenil ciklaze

Još su 1958. godine Rall i Sutherland (21) opisali da je aktivnost adenil ciklaze stimulirana s NaF u preparatima s oštećenim stanicama. Taj enzim kao produkt 3'5'-cAMP je značajan u sistemu drugog glasnika za brojne citofiziološke i hormonalne funkcije.

Budući da je čovjek izložen redovito različitim količinama fluora iz hrane, vode, atmosfere i zadnjih godina dentalnih preparata pojavio se veliki interes istraživača za utvrđivanje veze između unosa fluorida i razine cAMP u tjelesnim tekućinama, te eventualnih biokemijskih i fizioloških posljedica tog poremećaja.

U pokusima in vitro je nađeno da fluoridi u koncentracijama od 0,05 do 50 mM mogu stimulirati cAMP (22, 23, 24).

Na laboratorijskim životinjama in vivo rezultati su kontroverzni. U nekim pokusima je nađeno povećanje (25, 26) koje kod drugih nije bilo moguće registrirati (27).

Kod ljudi su Mornstad (28) i Ekstrand i sur. (29) u studijama na odraslim dobrovoljcima i djeci tretiranoj u svrhu prevencije karijesa našli da i visoke doze fluorida (10 mg NaF u tabletama i žele s 1,23% F) ne dovode do signifikantnih promjena u nivou cAMP u plazmi i urinu, iako je kod neke djece nivo fluorida u plazmi bio čak iznad 200 ng/ml.

ZAKLJUČAK

Uspkos širokom korištenju fluora, ne mali broj stomatologa i pedijatra i danas prigovara generaliziranoj upotrebi fluorida u prevenciji karijesa zbog nepoznavanja mogućih toksičnih učinaka (na sistem adenil ciklaze, bubrege, gastričnu sluznicu i sl.).

Međutim, danas se mnogo više zna o farmakokinetici i toksikologiji fluorida što omogućuje da se iskoristi njihova nesumnjiva klinička djelotvornost, a izbjegnu mogući nepoželjni učinci. Budući da je većina nuspojava prolazna moguće ih je izbjeći pridržavajući se određenih mjera opreza. One bi se trebale sastojati u slijedećem:

1. Kod male djece do 6. godine trebalo bi voditi računa, da se paralelno ne provodi više metoda fluoridacije.
2. Preparate s visokim koncentracijama fluorida (više od 1% F) ne bi trebalo koristiti kod djece do 6. godine života, koja gutaju veći dio preparata.
3. Pri topikalnim fluoridacijama preparatima s više od 1% F, treba reducirati količine preparata, koje se unose u usnu šupljinu i koje je moguće progutati.
4. Kod korištenja topikalnih preparata u stomatološkoj ordinaciji, naročito želea kojima se ispunjaju udlage i koje se ostavljaju na zubima

nekoliko minuta, treba redovito koristiti sisaljku i obavezno zatražiti od pacijenta da ispljune ostatak preparata (30, 31).

5. Trebalo bi ispitati da li su neophodni preparati za topikalnu fluoridaciju s koncentracijom fluora višom od 1⁰/₀ odnosno da li se zadovoljavajući postotak redukcije karijesa može postići i sa nižim koncentracijama fluorida, čemu u prilog govore i rezultati ispitivanja nekih autora (32, 33).
5. Horowitz (34) smatra da bi na tržištu trebale biti i zubne paste s manjim količinama fluora (od 0,025⁰/₀ i 0,05⁰/₀) kao i da bi trebalo stavljati oznake na zubne paste s fluoridima koje ne bi trebala koristiti djeca do 6. godine života, ako se na njima provodi neka druga metoda fluoridacije.

Sve ove predložene mjere nebi ni u kom slučaju trebalo shvatiti kao argumente protiv fluoridacije, djelotvorne i široko u svijetu prihvaćene preventivne metode u borbi protiv karijesa, već kao preporuke kojima će se izbjeći moguće nuspojave i fluoridacija učiniti sigurnijom i još više korištenom metodom u borbi za zdravlje čovjeka.

TOPICAL FLUORIDATION — POSSIBLE SIDE EFFECTS

Summary

The use of topical fluoride products is established as an effective method in caries prevention and might be a considerable extra source of fluoride. Following the use of topical fluoride products variable amounts of fluoride are swallowed and adsorbed into the systemic circulation, amounts which may be sufficient to produce some effects on physiologic and biochemical processes like dental fluorosis, changes in the structure and function of the gastric mucosa, kidney function and plasma and tissue cAMP levels. These possible side effects are all, except that of dental fluorosis, transient and reversible. For the purpose of enhancing the safety of topical fluoride application, several recommendations are mentioned all of which are designed to reduce the ingestion and absorption of fluoride.

Key words: topical fluoridation, side effects

Literatura

1. EKSTRAND J, KOCH G, PETERSSON L G. Plasma fluoride concentrations in pre-school children after ingestion of fluoride tablets and toothpaste. *Caries Res* 1983; 17:379—384.
2. ELLINGSEN J E, EKSTRAND J. Plasma fluoride levels in man following intake of SnF₂ in Solution or tooth paste. *J dent Res* 1986; 64:1250—1252.
3. LE COMPTE E J, WHITFORD G M. Pharmacokinetics of fluoride from APF gel and fluoride tablets in children. *J dent Res* 1982; 61:469—472.
4. PICTON D C A. Basis for the use of topical and systemic fluorides in caries prevention. *Royal soc. Med* 1986; (Suppl. 14) 79:18—21.
5. EKSTRAND J. Pharmacokinetic aspects of topical fluorides. *J dent Res* 1987; 66 (5):1061—1065.
6. HARGREVES J A, THOMPSON G W, WAGG B I. Changes in caries prevalence of Isle of Lewis children between 1971 and 1981. *Caries Res* 1983; 17:554—559.
7. EKSTRAND J, KOCH G, LINDGREN L E, PETERSON L G. Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults. *Caries Res* 1981; 15:213—220.
8. WHITFORD G M, ALLMANN D W, SHAHEA A R. Topical fluoride: effects on physiologic and biochemical processes. *J dent Res* 1987; 66:1072—1078.
9. ANGMAR-MANSSON B, WHITFORD G M. Single fluoride dose and enamel fluorosis in the rat. *Caries Res* 1985; 19:145—152.
10. ASSENDEN R, PEEBLES T C. Effects of fluoride supplementation from birth on dental caries and fluorosis in teen-aged children. *Arch Oral Biol* 1978; 23:111—115.
11. FEJERSKOV O, STEPHEN K W, RICHARDS A, SPIERS R. Combined effect of systemic and topical fluoride treatments on human deciduous teeth. Case studies. *Caries Res* 1987; 21: 452—459.
12. LEVERET D H. Fluorides and the changing prevalence of dental caries. *Science* 1982; 217:26—30.
13. DRISCOL W S, HEIFETZ S B, HOROWITZ H S, KIGMAN A, MEYERS R J, ZIMMERMAN E R. Prevalence of dental caries and dental fluorosis in areas with optimal and above optimal water fluoride concentrations. *J Am Dent Assoc* 1983; 107: 42—47.
14. SPOERKE P G, BENNETT D L, GULLEKSON D K. Toxicity related to acute low dose sodium fluoride ingestion. *J Family Pract* 1980; 10:139—140.
15. DUXBURY A J, LEACH F N, DUXBURY J T. Acute fluoride toxicity. *Br Dent J* 1982; 153:64—66.
16. REED J D, SMY J R. The effects of sodium fluoride on gastric acid and electrolyte output in the anaesthetized cat. *J Physiol* 1980; 301: 39—48.
17. PASHLEY D H, ALLISON N B, EASMAN R P, Mc KINNEY R V, HORNER J A, WHITFORD G M. The effects of fluoride on the gastric mucosa of the rat. *J Oral Pathol* 1984; 13:535—545.
18. LINČIR I, STIPETIĆ S. The influence of amine fluorides on rat gastric mucosa. *Iugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1988; 24:121—126.
19. WHITFORD G M, TAVES D R. Fluoride induced diuresis in the rat. *Anesthesiology* 1973; 39:416—427.
20. SPAK C J, BERG U, EKSTRAND J. Renal clearance of fluoride in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75: 575—579.
21. RALL T W, SUTHERLAND E W. Formation of cyclic nucleotides by tissue particles. *J Biol Chem* 1958; 232: 1065—1076.
22. BENAC M, ALLMANN D W. Effect of fluoride ions on cyclic AMP and glucose production in isolated liver cells. *Fed Proc* 1975; 34:693—699.
23. ALLMANN D W, SHAHEA A R. Effect of NaF on cyclic AMP and glucose metabolism in isolated hepatocytes. *J Cell Biol* 1977; 75: 178a.
24. STOLC V. Mechanism of regulation of adenylate cyclase activity in human polymorphonuclear leukocytes by calcium, guanosyl nucleotides and positive effects. *J Biol Chem* 1977; 252:1901—1907.

25. ALLMANN D W, MILLER A, KLEINER H S. Effect of fluoridated water on 3, 5. cyclic AMP levels in various rat tissues. *J Dent Res* 1978; 57:881.
26. KLEINER H S, MILLER A, ALIMANN D W. Effect of dietary fluoride on rat tissue 3.5. cyclic AMP levels. *J Dent Res* 1979; 58:1920.
27. OPHANG R H, WONG K M, SINGER L. Lack of effect of fluoride on urinary cAMP excretion on rats. *J Dent Res* 1979; 58:2036—2039.
28. MÖRNSTAD H, VAN DIJKEN J. Caries preevntive doses of fluoride and cyclic AMP levels in human plasma. *Caries Res* 1982; 16:277—281.
29. EKSTRAND J, WALLER R, FORSBERG A, FREDHOLM A. High doses of fluoride do not affect cyclic AMP levels in human and rat plasma or urine. *Scand J Dent Res* 1986; 94:507—514.
30. LE COMPLETE E J, WHITFORD G M. The biologic availability of fluoride from Alginate impression and APF gel applications in children. *J Dent Res* 1981; 60:776—780.
31. LE COMPTE E J, DOYLE T E. Effects of suctioning devices on oral fluoride retention. *J Am Dent Assoc* 1985; 110:357—360.
32. DIJKMAN A G, TAK J, ARENDS J. Comparison of fluoride uptake by human enamel from acidulated phosphate fluoride gels with different fluoride concentrations. *Caries Res* 1982; 16:197—200.
33. HEFTI A. Effect of topical fluoride gel application on caries incidence in rats. *Caries Res* 1982; 16:77—80.
34. HOROWITZ H S. Monofluorophosphate perspectives. *Caries Res* 1983; 17 (Suppl. 1): 130—135.