

# พิษของฟลูออไรด์ และการรักษา

วิไล รัตนตaylorมณี, สพ.บ, วท.ม. (พิษวิทยา), Dr rer. nat. \*

**บทคัดย่อ** การศึกษาถึงพิษวิทยาของฟลูออไรด์ในโลกปัจจุบันเป็นสิ่งที่น่าสนใจเนื่องจากในโครงการสาธารณสุขเริ่มนำฟลูออไรด์มาใช้เป็นสารป้องกันฟันผุ ทั้งในรูปแบบการผสมในยาสีฟันหรือเติมลงในน้ำดื่ม ในงานเขียนนี้ได้รวบรวมงานวิจัยต่างๆ เพื่อให้รายละเอียดของฟลูออไรด์ ในแง่พิษวิทยา กลไกการเกิดพิษ, การรักษาผู้ป่วยฉุกเฉิน และข้อแนะนำในการใช้เพื่อหลีกเลี่ยงพิษภัยที่อาจเกิดขึ้นได้

**Abstract Fluoride toxicity and treatment**

**Wilai Rattanatayrom, D.V.M., M.Sc. (Toxicology), Dr. rer. nat.\***

Investigations of toxic effects of fluoride in human have evoked a lively interest throughout the world because public health programmes of fluoridation for the prevention of dental caries either added in dentifrice tube or drinking water. This review article states the details of fluoride in toxicology field, mechanisms of toxicity, emergency treatment, and the recommendation to avoid for a hazard.

(MJS 1999; 1 : 37 - 41)

## บทนำ

การศึกษาถึงพิษวิทยาของฟลูออไรด์เป็นสิ่งที่น่าสนใจเนื่องจากในปัจจุบันมีการนำเอาฟลูออไรด์มาใช้ผสมอยู่ในยาสีฟันเพื่อใช้ป้องกันฟันผุอย่างแพร่หลาย และในบางประเทศในทางสาธารณสุข ยังมีโปรแกรมเติมสารฟลูออไรด์ลงในน้ำดื่มเพื่อหวังผลทางด้านป้องกันฟันผุ สิ่งเหล่านี้เองที่มนุษย์น่าจะติดตามถึงคำถามที่ว่าผลของการเติมฟลูออไรด์ลงไปในนั้นมีผลให้เกิดการสะสมฟลูออไรด์ จนเกิดเป็นพิษได้หรือไม่ ดังนั้นในบทความนี้ได้นำเสนอพิษของฟลูออไรด์โดยรวบรวมจากงานเขียนของนักวิจัย เพื่อนำเสนอให้เกิดประโยชน์ต่อการใช้ฟลูออไรด์เพื่อป้องกันฟันผุเพื่อที่จะไม่เกิดเป็น

พิษภัยขึ้น ตลอดจนแนะนำวิธีการรักษาเมื่อได้รับฟลูออไรด์เกินขนาด

## การดูดซึมของฟลูออไรด์ (Absorption of fluoride)

ฟลูออไรด์มีด้วยกันหลายรูปแบบเช่น sodium fluoride (NaF), monofluorophosphate ( $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ , MFP),  $\text{SnF}_2$  ในปัจจุบันมีการใช้ monofluorophosphate มากในทางทันตกรรม เนื่องจากมีพิษน้อยที่สุด<sup>1,2</sup> โดยที่ฟลูออไรด์ ใน  $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$  จะจับกันในรูป covalent bond ส่วน ฟลูออไรด์ ในรูปอื่นจับกันแบบ ionic bond ความแตกต่างของ MFP กับ fluoride ในรูป

\* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

ionic bond อื่นๆ ยังแตกต่างกันที่การดูดซึม การดูดซึมของฟลูออไรด์เริ่มที่บริเวณ oral mucosa เกิดได้โดยเฉพาะถ้าอยู่ในรูป acidic solution ฟลูออไรด์ที่อยู่ในรูป ionic form จะดูดซึมได้มาก บริเวณกระเพาะอาหารที่มี gastric secretion โดยขบวนการ diffusion.<sup>3</sup> ขณะที่ MFP จะดูดซึมได้ดีที่ intestine เนื่องจากในขบวนการดูดซึมต้องอาศัย enzymatic hydrolysis จาก phosphatase ซึ่งมีอยู่ที่ลำไส้เล็กมากกว่าที่กระเพาะอาหาร<sup>2</sup> พบว่าฟลูออไรด์ ไม่ได้จับกับ plasma protein ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า ฟลูออไรด์ ใน interstitial fluid และ plasma มีค่าเกือบจะเท่ากัน การวัดระดับของ ฟลูออไรด์ ใน plasma และในน้ำจากกระเพาะอาหาร หรือลำไส้ มีความสำคัญเนื่องจากใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงความเป็นพิษของฟลูออไรด์ได้<sup>2</sup>

### การขับออกจากร่างกายของ fluoride (excretion of fluoride)

ผ่าน renal excretion โดยส่วนใหญ่การขับออกของ ฟลูออไรด์ ขึ้นกับ pH ของปัสสาวะเมื่อปัสสาวะเป็นด่าง ฟลูออไรด์ จะอยู่ในรูป ionic form และถูกขับออกไปในที่สุด เช่น pH 7.4 ระดับ  $F^- : HF$  จะเป็น 10,000 : 1 แต่ถ้า ปัสสาวะ เป็นกรด เช่นที่ pH 4.4 นั้น  $F^- : HF$  จะเป็น 1 : 1,000 หรือมีการดูดกลับ (reabsorption) ของ HF เข้าไปใน Interstitial fluid เป็นผลให้การขับออกของ ฟลูออไรด์ เกิดขึ้นได้น้อยลง<sup>2</sup>

### พิษของ fluoride (toxicity of fluoride)

มีการศึกษาโดยนักวิจัยหลายท่านซึ่งสามารถนำมาเสนอเป็นตารางได้ดังนี้

**Acute oral toxicity of fluoride in man or animals**

Form of fluoride	Man or animals	Acute toxicity	Dose	References	
SnF <sub>2</sub>	Swiss mice (20–25g)	LD <sub>50</sub>	48 mg / kg	1	
	Rat, Sprague–Dawley (175–200 g)	LD <sub>50</sub>	76 mg / kg		
NaF	mice rat	LD <sub>50</sub>	58 mg / kg		
		LD <sub>50</sub>	98 mg / kg		
Na <sub>2</sub> PO <sub>3</sub> F ( MFP)	mice rat	LD <sub>50</sub>	54 mg / kg		
		LD <sub>50</sub>	102 mg / kg		
NaF	rat	LD <sub>50</sub>	36 mg/kg		5
MFP			75 mg/kg		
NaF	rat	LD <sub>50</sub>	86 mg/kg		6
MFP			84 mg/kg		
NaF	mice	LD <sub>50</sub>	44 mg/kg	7	
MFP			94 mg/kg		
NaF	man 70 kg adult	LD <sub>100</sub>	5–10 g. single dose 32–64 mg F <sup>-</sup> /kg	8	
NaF	man	LD <sub>100</sub>	5 g	9	
Fluoride	–	LD <sub>100</sub>	2.5 – 5 g	10	

### Chronic toxicity of fluoride in man

เมื่อได้รับจำนวนน้อยๆ เป็นเวลานานๆ จะเกิดพิษสะสม ซึ่งถ้าอยู่ในระหว่างการพัฒนาของฟัน (during the period of tooth development) ก็จะทำให้เกิดการสะสมของ fluoride ที่เคลือบฟัน บางครั้งได้รับปริมาณที่มากขึ้นนานเป็นปีก็มีการสะสมที่กระดูก เกิดการทรุดโทรมของกระดูก (crippling fluorosis) โดยเฉพาะส่วนของข้อต่อ

### พิษเรื้อรัง (chronic toxicity)

กระดูกผุ (osteoporosis), tooth mottling, deformities and crippling fluorosis of skeletal system, neurological complication, myelopathic features (symptom of spinal cord involvement weakness of both lower limb)<sup>10,14</sup>

Form of fluoride	Chronic toxicity in man	Dose	References
Fluoride	tooth mottling	2 ppm ผสมในน้ำดื่ม	10
Fluoride	Crippling Fluorosis	20-80 mg/day หรือมากกว่าใน น้ำและอากาศ	10
Fluoride	tooth mottling	0.8-1.6 mg/L ผสมในน้ำดื่ม	11
Fluoride	chronic Toxicity	2-80 mg daily more than 10 years ในน้ำ	12

### Chronic toxicity of fluoride in animals

ในสัตว์ทดลองมีรายงานว่า หนู rat ที่ได้รับ fluoroaluminum complex ( $AlF_3$ ) หรือ sodium fluoride (NaF) ขนาด 0.5 ppm และ 2.1 ppm ตามลำดับ ในน้ำดื่มเป็นเวลานาน 52 สัปดาห์ พบว่า  $AlF_3$  ทำให้เกิดการตายของสัตว์ทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับ  $AlF_3$  มีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาท (neuronal integrity) และระบบหลอดเลือดในสมอง (cerebrovascular) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ NaF และกลุ่ม NaF มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่ากลุ่มควบคุม<sup>13</sup>

### อาการของพิษจาก Fluoride (symptom of fluoride poisoning)

#### พิษเฉียบพลัน (acute toxicity)

พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดการอาเจียน (vomiting), เจ็บท้อง (abdominal pain) ท้องเดิน (diarrhoea) ชัก (convulsion) อ่อนเพลีย (weakness)<sup>10,14</sup>

### กลไกการเกิดพิษ (mechanism of toxicity)

Fluoride เมื่อจับกับกรดในกระเพาะเป็น hydrofluoric acid (HF) เป็นผลให้เกิด corrosive ที่กระเพาะทำให้เกิดอาการ เบื่ออาหาร อาเจียน, ท้องเสีย, และเจ็บปวดท้องได้<sup>15</sup> นอกจากนี้พิษของ fluoride ที่ลำไส้มีผลต่อการยับยั้งการดูดซึมของ sodium ( $Na^+$ ) ยับยั้ง enzymes ต่างๆ เช่น adenylyl cyclase, acetylcholinesterase ซึ่งเป็นผลให้มีอาการของท้องเสีย, ชัก, อาเจียน<sup>14</sup> สิ่งที่เป็นปัญหาใหญ่ของ fluoride overdose คือ การเกิด hypocalcemia ซึ่งเป็นผลที่เกิดจาก fluoride จับกับ cation ใน serum ทำให้เกิด calcium ต่ำลง อาการที่ตามมาคือ paresthesia, paresis, muscular fibrillation, tetany, convulsion ลดการบีบตัวของหัวใจ (decreased myocardial contractility) และอาจเกิด cardiovascular collapse<sup>15,16</sup> พิษของ fluoride เฉียบพลันยังอาจชักนำให้เกิด hyperkalemia โดยที่สาเหตุของการเกิดเหตุการณ์นี้ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่

อาจเกิดเนื่องจาก ฟลูออไรด์ เป็นตัวที่ไปเปลี่ยน membrane permeability ทำให้ K<sup>+</sup> leak ออกไปใน extracellular tissue ทำให้เกิด ventricular arrhythmias, cardiac arrest<sup>17,18</sup>

ควรจะต้องใช้ฟลาขวดเป็นแบบป้องกันเด็กเล็กเปิดเองได้ (child proof)

(3) ในการผลิตยาสีฟันที่ผสม fluoride สำหรับเด็ก ควรพิจารณาถึงระดับของ fluoride ว่าควร

**ตารางแสดง การรักษาฉุกเฉิน fluoride overdose (emergency treatment for fluoride overdose)**

จาก Bayles JS and Tinanoff N ในปี ค.ศ. 1985<sup>19</sup>

มิลลิกรัมของฟลูออไรด์อ็อนต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว	การรักษา
น้อยกว่า 5.0 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ให้ calcium ทาง oral เพื่อลดอาการระคายเคืองทางระบบย่อยอาหาร</li> <li>2. การกระตุ้นอาเจียนยังไม่มีควมจำเป็น</li> </ol>
มากกว่า 5.0 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. กระตุ้นให้อาเจียนเพื่อให้ท้องว่าง แต่ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือนที่มีอาการปัญญาอ่อน หรือ สมองช้าขั้นรุนแรง ห้ามทำให้อาเจียนเด็ดขาด</li> <li>2. ให้ calcium ในรูปของ นม, 5% calcium gluconate, หรือสารละลาย calcium lactate</li> <li>3. ให้รักษาตัวที่โรงพยาบาล และติดตามผลต่อไป</li> </ol>
มากกว่า 15 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. รับไว้รักษาตัวที่โรงพยาบาลทันที</li> <li>2. กระตุ้นอาเจียน</li> <li>3. วัดการเต้นหัวใจ, วัดคลื่นหัวใจโดยสังเกต T wave QT intervals</li> <li>4. ใช้ 10% calcium gluconate ฉีดเข้าเส้นซ้ำๆ จำนวน 10 cc หรือ มากกว่านี้ตามอาการที่ปรากฏของ tetany หรือ QT interval ที่พบว่ายาวมาก วัดระดับของอ็อน โดยเฉพาะ calcium และ potassium</li> <li>5. ให้มีการขับปัสสาวะ โดยใช้ diuretics</li> <li>6. ตรวจวัดการ shock</li> </ol>

**การรักษา (treatment)**

จะอยู่ในระดับต่ำ

ขนาดเริ่มต้นที่ควรได้รับการบำบัดรักษาหลังจากได้รับ ฟลูออไรด์ คือ 5 mg/kg ที่ขนาดดังกล่าวจะก่อให้เกิดปัญหาต่อระบบย่อยอาหาร เช่นอาเจียน<sup>2</sup>

(4) ผู้ปกครองควรจะให้คำแนะนำในการแปรงฟัน ต่อบุตรหลาน และสอนไม่ให้เกิดกินยาสีฟัน

**ข้อควรปฏิบัติในการใช้ fluoride<sup>2</sup>**

(1) ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ fluoride คงต้องระบุงการใช้ในเด็กต้องได้รับคำแนะนำในการใช้เป็นอย่างดีก่อน และควรเก็บยาสีฟันนั้นให้ไกลจากเด็กเล็ก

(2) ยาสีฟัน, น้ำยาบ้วนปาก ที่ผสม fluoride

**บทสรุป**

ระดับความเป็นพิษของ fluoride ที่ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันในมนุษย์เริ่มที่ขนาด 5 mg/kg โดยอาการเริ่มแรก que แสดงให้เห็นคือระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร และเมื่อได้ขนาดสูงไปจนถึง 50 mg/kg อาจถึงแก่ความตายได้ อาการที่ปรากฏ คือ ท้องเสีย,

ซึก, อาเจียน, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, หัวใจเต้นผิดปกติ โดยกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ fluoride จะจับกับ cation ใน serum ทำให้ calcium ลดต่ำลง ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว พิษแบบเรื้อรังของ fluoride เกิดเมื่อได้รับขนาดตั้งแต่ 2 ppm ในน้ำดื่มโดยเฉพาะในระหว่างที่มีการพัฒนาของฟัน (period of tooth development) โดยเกิดพิษปรากฏที่ฟันทำให้ฟันลาย (tooth mottling) การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษของ fluoride แบบเฉียบพลันคือการให้ calcium ทั้งในรูปแบบกินและฉีด เพิ่มการขับออกของ fluoride โดยใช้ยาขับปัสสาวะ

### เอกสารอ้างอิง

1. Gruninger SE, Clayton R, Chang SB, Siew C. Acute oral toxicity of dentifrice fluoride in rats and mice. *J Dent Res* 1988 ;67: 334.
2. Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res* 1990 ; 69 : 539-49.
3. Whitford GM, Callan RS, Wang HS. Fluoride absorption through the hamster cheek pouch : A pH-dependent event. *J Appl Toxicol* 1988; 2:303-6.
4. Ekstrand J, Ericsson Y, Rosell S. Absence of protein-bound fluoride from human blood plasma. *Arch Oral Biol* 1977 ; 22: 229-32.
5. Shourie KL, Hein JW, Hodge HC. Preliminary studies of the caries inhibiting potential and acute toxicity of sodium monofluorophosphate. *J Dent Res* 1950; 29 : 529-33.
6. Whitford GM, Finidori C, Birdsong-whitford NL. Acute LD<sub>50</sub> values of F given as NaF and / or MFP in the rat. *Caries Res* 1987 ; 21 : 166.
7. Lim JK, Renaldo GJ, Chapman P. LD<sub>50</sub> of Sn F<sub>2</sub>, NaF and Na<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>F in the mouse compared to the rat. *Caries Res* 1978 ; 12: 177-9.
8. Hodge HC, smith FA. Occupational fluoride exposure. *J Occupational Med* 1977 ; 19 :12-39.
9. Marcus R. Agents affecting calcification and bone turnover. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG eds. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed., New York, Macmillan 1996; 1538.
10. Bhussry BR, Demole V, Hodge HC, Jolly SS, Singh A, Taves DR. Toxic effect of larger doses of fluoride In: *Fluorides and Human Health*, Geneva : World Health Organization 1970 : 226.
11. Robert EM, Judd ON. Water and soil pollutants. In : Klaassen CD, Amdur MO, Doull J eds. *Casarett and Doull's Toxicology The basis science of poisons*. third edition, Macmillan Publishing Company New York, Toronto, London 1986 ; 846.
12. National Research Council, *Drinking Water and Health*. National Academy of Sciences, Washington DC vol 3: 1980.
13. 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 1998 ; 784 : 284-98.
14. Roholm K. (1937). Cited in Bhussry BR, Demole V, Hodge HC, Jolly SS, Singh A, Taves DR. Toxic effect of larger doses of fluoride In: *Fluorides and Human Health*, Geneva : World Health Organization 1970 : 226.
15. Rabinowitch JM. Acute fluoride poisoning. *Can Med Assoc J* 1945 ; 52 : 345-9.
16. Yolken R, Konecny P, Mc Carthy P. Acute fluoride poisoning. *Pediatrics* 1976; 58 : 90-3.
17. Mcivor M, Baltazar RF, Beltran J, Mower MM, Wenk R, Lustgarten J, Salomon J. Hyperkalemia and Cardiac arrest from fluoride exposure during hemodialysis. *Am J Cardiol* 1983 ; 51: 901-2.
18. Baltazar RF, Mower MM, Reider R, Salomon J, Funk M. Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia. *Chest* 1980 ; 78 : 660-3.
19. Bhussry JS, Tinanoff N. Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. *J Am Dent Assoc* 1985 ; 110: 209-11.