

prof. dr hab.  
MAREK JAKUBOWSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Fluorki — w przeliczeniu na F

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 2 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: –  
NDSP: –  
DSB: – 3 mg/g kreatyniny (próbki moczu pobrane przed zmianą)  
– 9 mg/g kreatyniny (próbki moczu pobrane po zakończeniu zmiany)  
I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.09.2003  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2005  
Aktualizacja: 2007

---

**Słowa kluczowe:** fluorki, normatywy higieniczne, fluoroza.

**Key words:** fluorides, occupational exposure limits, fluorosis.

Fluorki metali są to sole kwasu fluorowodorowego. Do ważniejszych fluorków należą: fluorek sodu (NaF), fluorek wapnia (CaF<sub>2</sub>), fluorek potasu (KF) i kryolit (3NaF·AlF<sub>3</sub>). Narażenie zawodowe na fluorki ma miejsce w kopalniach i zakładach przerabiających: fluoryt, kryolit i apatyt. Fluorki są obecne oraz emitowane w procesach produkcji: stali, żelaza, glinu, szkła ceramiki i emalii. Są także składnikami otulin elektrod spawalniczych.

Wchłanianie fluorków z płuc i z przewodu pokarmowego zwiększa się ze wzrostem ich rozpuszczalności w wodzie. Stwierdzono, że wydajność wchłaniania związków dobrze rozpuszczalnych w wodzie wynosi 90 ÷ 96%. Związki słabo rozpuszczalne w wodzie są wchłaniane wolniej i z mniejszą wydajnością, np. tylko 62% fluorku wapnia uległo wchłonięciu po podaniu drogą pokarmową.

Fluorki wykazują działanie drażniące. Skutek ten stwierdzano, gdy stężenia fluorków przekraczały 10 mg/m<sup>3</sup>, natomiast objawy działania drażniącego nie występowały, gdy stężenia związku były mniejsze niż 2,5 mg/m<sup>3</sup>.

W organizmie fluorki kumulują się głównie w kościach, przy czym ilości deponowane w tkance kostnej dzieci są większe (około 50%) niż u osób dorosłych (około 10%). Deponowanie fluoru w kościach zachodzi głównie w miejscach kostnienia i wapnienia. Główną drogę wydalania stanowią nerki. Około 50% podanej dawki wydala się w moczu, 6 ÷ 10% z kałem i 13 ÷ 23% z potem. Pozostała ilość ulega kumulacji w tkance kostnej. Proces wydalania fluorków ma charakter wielofazowy.

---

\* Wartość NDS fluorków jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia fluorków w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach: PN-74/Z-04093.01, PN-75/Z-04093.02 i PN-82/Z-04093.03.

Zwiększone wchłanianie fluorków w dłuższym okresie może prowadzić do fluorozy układu kostnego, tj. do patologicznego formowania kości. Fluoroza układu kostnego była opisywana głównie u osób zatrudnionych: przy produkcji aluminium, w odlewniach magnezu, przy przerobieniu fluorytów i produkcji superfosfatu. Początki osteo-fluorozy są czasem bezobjawowe i mogą być stwierdzone radiologicznie jako wzrost gęstości różnych kości, szczególnie kręgosłupa i miednicy. Przeprowadzono badania 74 robotników zatrudnionych w zakładzie produkującym fosforanowe nawozy sztuczne. Fluorki były obecne w powietrzu w postaci pyłów i gazów. Wyniki odnoszono do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono zmian gęstości kości w grupie pracowników narażonych na związek o stężeniu średnio  $2,65 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5 \div 8,3 \text{ mg/m}^3$  w przeliczeniu na fluor), podczas gdy zmiany takie wystąpiły u 17 robotników narażonych na związek o średnim stężeniu  $3,38 \text{ mg/m}^3$  ( $1,78 \div 7,73 \text{ mg/m}^3$ ).

Wyniki badań środowiskowych wskazują, że zmiany struktury kości stanowiące główny skutek przewlekłego narażenia na fluorki nie występowały, gdy stężenia fluorków w 24-godzinowych zbiórkach moczu były mniejsze niż  $5 \text{ mg/l}$ . W dwóch badaniach przeprowadzonych w warunkach przemysłowych nie stwierdzono zmian w budowie kości, jeżeli stężenia fluorków w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany nie przekraczały  $3,4 \text{ mg/l}$  oraz gdy stężenia w próbkach moczu pobranych przed zakończeniem zmiany nie były większe niż  $13 \text{ mg/l}$ . Fluoroza szkieletowa występowała także w Indiach i w Chinach w wyniku spożywania wody o wysokiej zawartości fluorków (powyżej  $10 \text{ mg/l}$ ). Uważa się, że codzienne pobieranie drogą pokarmową  $8 \text{ mg}$  fluorków może być szkodliwe dla osób dorosłych.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na zwierzętach potwierdzono otrzymane wcześniej wyniki badań, którym poddano ludzi, wskazujące, że układ kostny jest układem docelowym w przypadku narażenia zawodowego i środowiskowego na fluorki.

Działanie genotoksyczne fluorków stwierdzano, wówczas gdy podawane dawki były bardzo toksyczne dla komórek i organizmów. Mniejsze dawki nie powodowały skutków działania genotoksycznego.

W IARC zaliczono fluorki do grupy 3., czyli do związków nieklasyfikowanych jako czynniki rakotwórcze dla człowieka ze względu na brak dowodów działania u ludzi oraz brak lub niewystarczające dowody ich działania na zwierzęta. W ACGIH zaliczono fluorki do grupy A4, czyli do substancji nieklasyfikowanych jako czynniki rakotwórcze dla człowieka.

Zakresy wartości normatywnych higienicznych (TWA) fluorków wynoszą w różnych państwach od:  $0,6 \text{ mg/m}^3$  w Norwegii,  $1 \text{ mg/m}^3$  na Węgrzech,  $1,5 \text{ mg/m}^3$  w Szwajcarii i  $2 \text{ mg/m}^3$  w Szwecji oraz do  $2,5 \text{ mg/m}^3$  w większości państw. Wydaje się celowa zmiana dotychczasowej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) z  $1 \text{ mg/m}^3$  na  $2 \text{ mg/m}^3$  z zastosowaniem przeliczania na F, a nie na HF. Wartość ta powinna zabezpieczać ludzi także przed działaniem drażniącym związku. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) fluorków.

Na podstawie danych zamieszczonych w dokumentacji można przyjąć stężenie  $3 \text{ mg/g}$  kreatyniny w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany oraz  $9 \text{ mg/g}$  kreatyniny w próbkach moczu pobranych pod koniec zmiany za wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) fluorków. Przestrzeganie powyższych zaleceń powinno zapobiegać występowaniu u osób narażonych fluorozy kości.

## **CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE**

### **Ogólna charakterystyka substancji**

Ogólna charakterystyka fluorków

Ogólną charakterystykę fluorków metali zamieszczono w tabeli 1.

Ogólna charakterystyka fluorków: fluorki metali są to sole kwasu fluorowodorowego. Do ważniejszych fluorków należą: fluorek sodu (NaF), fluorek wapnia ( $\text{CaF}_2$ ), fluorek potasu (KF) i kryolit ( $3\text{NaF} \cdot \text{AlF}_3$ ).

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem fluorki zostały sklasyfikowane następująco:

– fluorek sodu sklasyfikowano jako produkt toksyczny (T); działa toksycznie po połknięciu (R25); drażniący (Xi); działa drażniąco na oczy i skórę (R36/38); w kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy (R32)

– fluorek potasu sklasyfikowano jako produkt toksyczny (T); działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu (R23/24/25)

– kriolit (heksafluoroglinian sodu) sklasyfikowano jako produkt toksyczny (T); działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu, stwarza poważne zagrożenie dla zdrowia człowieka w przypadku długotrwałego narażenia (R48/23/25); Xn – produkt szkodliwy; działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu (R20/22); N – produkt niebezpieczny dla środowiska; działa toksycznie na organizmy wodne; może powodować długotrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym (R51/53).

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne fluorków

Właściwości fizykochemiczne fluorków zamieszczono w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Ogólna charakterystyka fluorków i ich właściwości fizykochemiczne (Merck 2001)**

Wzór sumaryczny	Nazwa i synonimy	Numer CAS	Postać	Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość	Rozpuszczalność w H <sub>2</sub> O	Inne rozpuszczalniki
CaF <sub>2</sub>	fluorek wapnia, fluorite, fluor-spar	7789-75-5	biały proszek lub kryształy w kształcie sześciangu	78,07	1403	2500	3,18	n. r.	słabo rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach, a rozpuszczalny w stężonych kwasach mineralnych z uwolnieniem HF
KF	fluorek potasu	7789-23-3	biały proszek lub kryształy w kształcie sześciangu	58,10	859,9	1505	2,481	92,3 g/100 ml (18 °C)	HF, ciepły NH <sub>3</sub>

cd. tab. 1.

Wzór sumaryczny	Nazwa i synonimy	Numer CAS	Postać	Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość	Rozpuszczalność w H <sub>2</sub> O	Inne rozpuszczalniki
3NaF · AlF <sub>3</sub>	kriolit, cryolite, kryolith, ice spar, heksafluoroglinian sodu	15096-52-3	białe, półprzezroczyste sześciennie kryształy	209,94	1000		2,95	n. r.	stężony H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
NaF	fluorek sodu, chemifluor, fluoros, duraphat, zymafluor, fluradrops, ossin, kari-dium, lemo-fluor, lauride –SF, ossalin, osteo-fluor, florocid, slowfluoride, villiau-mite	7681-49-4	kryształy w kształcie sześcianu	41,99	993	1704	2,78	4,3 g/100 ml (25 °C)	rozpuszczalny w wodzie

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Nieorganiczne i organiczne związki fluoru występują w glebie i w wodzie, a w konsekwencji także w większości artykułów żywnościowych. Najczęściej stężenia fluorków w wodzie pitnej są mniejsze niż 0,7 mg/l.

Nadmierne stężenia fluoru w wodzie mogą występować w miejscach występowania skał zawierających fosforany i kriolit oraz w sąsiedztwie zakładów produkujących aluminium i fosforany. Stężenia fluoru w wodzie mogą wynosić w takich przypadkach powyżej 4 mg/l i dochodzić nawet do 33 mg/l.

Ilość fluorków w powietrzu wzrasta ze wzrostem urbanizacji, w wyniku spalania nośników energii zawierających fluorki (węgiel, ropa i drewno) oraz w sąsiedztwie przemysłowych źródeł emisji. Stężenia fluorków w powietrzu miast są jednak małe i z reguły wynoszą poniżej  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Fluor... 1989).

Ogólnie można stwierdzić, z wyjątkiem narażenia w warunkach przemysłowych, że udział układu oddechowego w dziennym pobraniu fluoru jest znikomy.

Istotny wpływ na wielkość dziennego pobrania ma zawartość fluorków w żywności i napojach, przy czym decydujący wpływ ma ich zawartość w wodzie.

Pobranie fluorków z wodą zarówno w postaci napojów, jak i w pożywieniu określa się u osób dorosłych poniżej 1 mg dziennie na terenach o zawartości fluoru w wodzie mniejszej niż 0,4 mg/l. Zawartość fluoru w dziennej diecie na terenach, gdzie dokonuje się fluoryzowania wody może wynosić średnio około 2,7 mg fluoru, podczas gdy na terenach o małej zawartości fluoru w wodzie około 0,9 mg dziennie (Toxicological... 2003).

Kriolit występuje jako minerał na Grenlandii i na Uralu. Fluorek sodu otrzymuje się w wyniku stapiania kriolitu z NaOH lub w wyniku dodania równoważnych ilości NaOH lub  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  do HF. Fluorek potasu otrzymuje się w wyniku termalnej dekompozycji  $\text{KHF}_2$  lub neutralizacji HF węglanem potasu (Merck... 2001).

Narażenie zawodowe na fluorki występuje w kopalniach i zakładach przerabiających fluoryt, kriolit i apatyt. Fluorki są emitowane w procesie produkcji stali, żelaza, glinu, szkła, ceramiki i emalii. Są także składnikami otuliny elektrod spawalniczych.

Fluorek wapnia jest głównym źródłem uzyskiwania fluoru i jego związków. W metalurgii żelaza jest stosowany do zwiększenia płynności żużla. Największymi użytkownikami fluorków są: przemysł stalowy, chemiczny oraz szklarski i ceramiczny. Czysty fluorek wapnia jest stosowany jako katalizator w procesach odwodornienia oraz do fluoryzacji wody pitnej. Kriolit występuje stosunkowo rzadko w przyrodzie. Jest ważnym surowcem w przemyśle aluminiowym. Fluorek sodu jest stosowany w procesie galwanizacji, do impregnacji drewna i jako insektycyd przeciw karaluchom i mrówkom oraz do fluoryzacji wody.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi w Polsce nie było w 2001 r. osób narażonych na fluorki o stężeniach powyżej wartości NDS wynoszącej  $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ .

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Na podstawie danych o zatruciach ostrych u ludzi *Hodge* i *Smith* (1965) określili dawkę śmiertelną dla mężczyzny o masie ciała 70 kg dla fluorku sodowego na poziomie  $5 \div 10$  lub  $32 \div 64 \text{ mg}/\text{kg}$  masy ciała.

Trzyletni chłopiec zmarł 7 h po połknięciu 200 tabletek zawierających po 1 mg fluorku sodowego, co odpowiadało dawce  $16 \text{ mg}/\text{kg}$  m.c. (*Eichler* i in. 1982). Pośmiertnie stwierdzono krwotoczny obrzęk płuc (prawdopodobnie w wyniku zachłyśnięcia treścią pokarmową), krwawienia w przewodzie pokarmowym oraz rozległy obrzęk mózgu, a także wystąpiły przyćmienia mięszone komórek wątroby, serca i nerek. W innym przypadku dziecko zmarło po połknięciu tabletek zawierających fluor. Dawka wyniosła  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  m.c. (*Whitford* 1990).

Fluorki wywierają działanie drażniące na błony śluzowe i skórę. Zgodnie z danymi *Williamsa* (1942) narażenie na dymy w hucie magnezu zawierające fluorki o stę-

żeniach ponad  $10 \text{ mg/m}^3$  powodowało u pracowników podrażnienie błon śluzowych i krwawienie z nosa. Nie stwierdzano tych skutków narażenia, gdy stężenia fluorków były mniejsze niż  $2,5 \text{ mg/m}^3$ . Według *Elkinsa* (1959) podrażnienia oczu i dróg oddechowych występowały u pracowników, gdy stężenia fluorków wynosiły  $2 \text{ mg/m}^3$ .

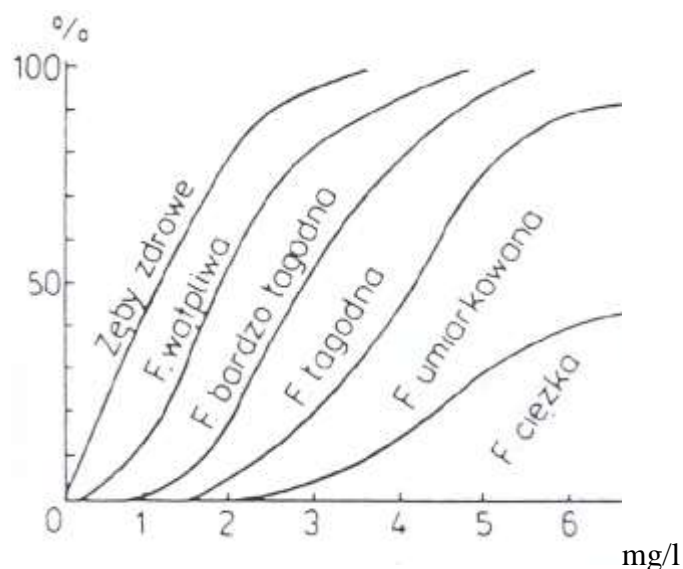
### **Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe**

Zwiększone wchłanianie fluorków w dłuższym okresie może prowadzić do fluorozy układu kostnego, tj. do patologicznego formowania kości. Fluoroza układu kostnego była opisywana głównie u osób zatrudnionych przy produkcji aluminium, w odlewniach magnezu, przy przerobie fluorytów i produkcji superfosfatu. Początki osteofluorazy są czasem bezobjawowe i mogą być stwierdzane radiologicznie jako wzrost gęstości różnych kości, szczególnie kręgosłupa i miednicy.

*Derryberry* i in. (1963) przeprowadzili badania 74 robotników zatrudnionych w zakładzie produkującym fosforanowe nawozy sztuczne. Fluorki były obecne w powietrzu w postaci pyłów i gazów. Wyniki odnoszono do osób z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono zmian gęstości kości w grupie pracowników narażanych na fluorki o stężeniu średnio  $2,65 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5 \div 8,3 \text{ mg/m}^3$  w przeliczeniu na fluor), podczas gdy zmiany takie wystąpiły u 17 robotników narażanych na związki o średnim stężeniu  $3,38 \text{ mg/m}^3$  ( $1,78 \div 7,73 \text{ mg/m}^3$ ).

Na podstawie wyników badań środowiskowych wykazano, że zmiany struktury kości stanowiące główny skutek przewlekłego narażenia na fluorki nie występowały, gdy stężenia fluorków w 24-godzinnych zbiórkach moczu były mniejsze niż  $5 \text{ mg/l}$  (*Hodge* 1960; *Largent, Heyroth* 1949; *Princi* 1960). W dwóch badaniach przeprowadzonych w warunkach przemysłowych nie stwierdzono zmian w budowie kości, jeżeli stężenia fluorków w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany nie przekraczały  $3,4 \text{ mg/l}$ , a także gdy stężenia w próbkach moczu pobranych przed zakończeniem zmiany nie były większe niż  $13 \text{ mg/l}$  (*Dinman* i in. 1976; *Kaltreider* i in. 1972). Fluoroza szkieletowa występowała także w Indiach i w Chinach w wyniku spożywania wody o dużej zawartości fluorków (powyżej  $10 \text{ mg/l}$ ). Uważa się, że codzienne pobieranie drogą pokarmową  $8 \text{ mg}$  fluorków może być szkodliwe dla osób dorosłych (Fluor... 1989).

Fluoroza zębów jest zaburzeniem, które powoduje uszkodzenie szkliwa w czasie jego powstawania. Badania *Deana* dotyczące występowania oraz ciężkości objawów fluorozy zębów w zależności od stężenia fluorków w wodzie do picia pozwoliły na sklasyfikowanie i ocenę stopnia zmian chorobowych (*Dean* i in. 1941). Na rysunku 1. przedstawiono graficznie zależność dawka-odpowiedź między stężeniem fluorków w wodzie do picia a częstością występowania poszczególnych postaci fluorozy zębów.



Rys. 1. Odsetek populacji o różnej formie fluorozę zębowej w zależności od wielkości stężenia fluorków w wodzie pitnej (Dean i in. 1941)

### Badania epidemiologiczne

U wytapiaczy zatrudnionych w hutach aluminium obserwowano w badaniu osłuchowym duszność, trudności w oddychaniu i świsty. Na podstawie wyników badań przypuszcza się, że narażenie inhalacyjne na związki drażniące obecne w środowisku odlewni aluminium, w tym na fluorki, może być przyczyną niespecyficznego nadwrażliwości, która przypomina astmę oskrzelową (Fluor... 1989).

W badaniu, którym objęto 523 pracowników odlewni aluminium, całkowita zawartość fluorków w powietrzu była głównym czynnikiem ryzyka występującym w trakcie tego procesu. Ryzyko wystąpienia takich objawów astmy, jak duszność czy świsty było 3,4 i 5,2 razy większe w grupach o średnim i dużym narażeniu niż w grupie o mniejszym narażeniu. Częstość występowania objawów ulegała zmniejszeniu po upływie pierwszego roku pracy w narażeniu. Istotną zależność między aktualnym narażeniem na fluorki i objawami astmy związanymi z narażeniem stwierdzono także w wyniku badania przekrojowego przeprowadzonego z udziałem mniejszej licznie populacji (Kongerud, Samuelsen 1991).

Zależność narażenia zawodowego na fluorki i objawów ze strony układu oddechowego określono w wyniku badania przekrojowego 1805 pracowników huty aluminium zatrudnionych przy procesie wytapienia. Objawy astmy wystąpiły u 15% pracowników narażonych na fluorki przez okres 10 lub więcej lat i u ponad 8% pracowników pracujących mniej niż 5 lat. Stężenia fluorków w powietrzu wynosiły średnio w okresie 10 lat  $0,63 \text{ mg/m}^3$ , a stężenia pyłu całkowitego –  $3,25 \text{ mg/m}^3$ . Iloraz szans wystąpienia objawów astmy był większy u pracowników zatrudnionych 10 lub więcej lat niż u zatrudnionych poniżej 5 lat (Kongerud i in. 1990). W innym badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Kanadzie (Chan-Yeung i in. 1983) nie stwierdzono zwiększenia objawów astmy u pracowników zatrudnionych przy wytopie aluminium.

Objawy nadciśnienia i fluorozę obserwowano u robotników narażonych na fluorki o stężeniach  $2,4 \div 6 \text{ mg/m}^3$ , u których stężenie fluorków w jednorazowo pobranych próbkach moczu wynosiło około  $8 \div 10 \text{ mg/l}$  (200 próbek moczu pobranych od 107

robotników w trzech zakładach pracy, nie podano dokładnego czasu pobrania próbek). U prawie wszystkich pracowników (96,2%) stwierdzono fluorozę po 10 latach narażenia. U 58% pracowników stopień zaawansowania objawów fluorozy był niewielki, u 5,1% – umiarkowany, a u 33% – istotny (*Kaltreider* i in. 1972).

Na podstawie wyników badań 231 pracowników huty aluminium, w której narażenie na fluorki było mniejsze, nie ujawniono objawów fluorozy szkieletowej. W pracy tej nie ma informacji o wielkościach stężeń fluorków w powietrzu. Stężenia w próbkach moczu pracowników pobranych przy końcu zmiany roboczej, ostatniego dnia tygodnia, wynosiły 10,4 mg/l w 1965 r. i 3 mg/l w 1970 r. Stężenia fluorków w próbkach moczu pobranych przed zmianą roboczą wynosiły średnio 3,4 w 1966 r. i 1,4 mg/l w 1970 r. (*Kaltreider* i in. 1972).

Nie stwierdzono objawów fluorozy szkieletowej u 56 pracowników huty aluminium. Byli oni zatrudnieni przez okres od 10 do 43 lat (*Dinman* i in. 1976). Wyniki oznaczeń fluorków w moczu wykonywanych od 1960 r. wynosiły średnio 2,78 mg/l w próbkach pobranych przed zmianą roboczą i 7,78 mg/l po zakończeniu zmiany. Autorzy badań uważają, że jeśli stężenia fluorków w moczu są średnio mniejsze niż 8 mg/l po zakończeniu zmiany roboczej i 4 mg/l przed rozpoczęciem pracy, to u pracowników nie powinny występować objawy fluorozy.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

U szczurów wartości LD<sub>50</sub> po podaniu dożołądkowym fluorku sodu wynosiły 31 ÷ 101 mg/kg, a u myszy – 44 mg/kg (tab. 2).

**Tabela 2.**

**Wyniki badań działania toksycznego fluorków po podaniu ich do przewodu pokarmowego zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Sposób podania (związek)	Dawka, mg/kg/dzień	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Toksyczność ostra				
Szczur	jednorazowo (NaF)	54	LD <sub>50</sub> dla szczurów o masie 80 g	<i>De Lopez</i> i in. 1976
		52	LD <sub>50</sub> dla szczurów o masie 150 g	
		31	LD <sub>50</sub> dla szczurów o masie 250 g	
Szczur	jednorazowo (NaF)	51,6	LD <sub>50</sub>	<i>Lim</i> i in. 1978
Mysz	jednorazowo (NaF)	44,3	LD <sub>50</sub>	<i>Lim</i> i in. 1978
Toksyczność podprzewlekła				
Mysz	4 tyg. 7dni/tydz. w wodzie (NaF)	0,8	zwiększenie szybkości formowania kości, niewielkie zmniejszenie stężenia wapnia w kościach	<i>Marie, Hott</i> 1988



cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Sposób podania (związek)	Dawka, mg/kg/dzień	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz	280 dni w wodzie (NaF)	1,9	zwyrodnienie nefronów	<i>Greenberg</i> 1986
Mysz	280 dni w wodzie (NaF)	0,95	blade hepatocyty ze stłuszczone- mi wodniczkami	<i>Greenberg</i> 1982
Mysz	6 miesięcy 7 dni/tydz. w wodzie (NaF)	5,6	zwiększenie liczby osteoidów w kości udowej i piszczelowej	NTP 1990
Mysz	35 dni, raz dziennie dozo- ławkowo (NaF)	5,2	zmniejszenie liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny, zwiększe- nie liczby leukocytów, zmniejsze- nie masy ciała	<i>Pillai</i> i in. 1988
Szczur	7 dni/tydzień, w wodzie (NaF)	10,5	zmniejszenie zawartości składni- ków mineralnych i zwiększenie stężenia proliny w emalii zębów	<i>Den Besten,</i> <i>Crenshaw</i> 1984
Szczur	30 dni w wodzie (NaF)	14	opóźnione zrastanie złamanych kości	<i>Uslu</i> 1983
Szczur	5 tygodni w wodzie (NaF)	19	fluoroza, zmniejszenie szybkości wzrostu kości	<i>Harrison</i> 1984
Szczur	6 miesięcy w wodzie (NaF)	67	wielogniskowa mineralizacja i zwyrodnienie mięśnia sercowego, wielogniskowe zapalenia nerek, nerczyca, powiększenie komórek wątroby	NTP 1990
Toksyczność przewlekła				
Szczur	103 tyg., w wodzie (NaF)	3,9	bez skutków działania na wątro- bę, nerki, układ pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy, krew i masę ciała	NTP 1990
		2,5	bez skutków działania na układ kostny	
		4,3	stwardnienie kości	
Mysz	103 tyg. w wodzie (NaF)	4,3	bez skutków działania na układ kostny	NTP 1990
		7,6	dysplazja zębiny	
		7,6	bez skutków działania na wątro- bę, nerki, układ pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy, krew i masę ciała	

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań eksperymentalnych na szczurach potwierdziły wyniki badań przeprowa-  
dzonych z udziałem ludzi o negatywnym wpływie na kości narażenia na fluorki (tab. 2).

Podawanie przez 2 tygodnie szczurom, po zaprzestaniu ssania, fluorku sodu w dawce  $\geq 9,5$  mg/kg dzień powodowało znaczne zmniejszenie sprężystości kości udowej (Guggenheim i in. 1976). Po 30-dniowym podawaniu szczurom fluorków w wodzie o stężeniu 100 ppm (14 mg/kg) zwierzętom łamano kości piszczelowe, a następnie obserwowano proces zrastania (Uslu 1983). Stwierdzono wadliwą syntezę kolagenu i opóźnienie procesu zrastania w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Podawanie szczurom w ciągu 5 tygodni fluorków w wodzie pitnej w dawce 19 mg/kg powodowało opóźnienie procesu rośnięcia kości i objawy fluorozy (Harrison i in. 1984).

Cielętom rasy Holstein podawano w diecie fluorek sodu. Na początku eksperymentu wiek zwierząt wynosił do 6 do 27 tygodni. Dawki fluoru wynosiły: 1; 1,2; 1,4; 1,6 lub 2,0 mg/kg/dzień. Poważne objawy fluorozy (szybkie zmniejszanie masy ciała, degradacja fizyczna, występująca okresowo kulawość i usztywnienie) występowały, gdy stężenie fluoru w kościach było większe niż 5500 mg/kg. Stężenie to osiągały zwierzęta otrzymujące fluor w dawce 2 mg/kg/dzień w trakcie pierwszej laktacji, a w trakcie drugiej laktacji w dawce 1,6 mg/kg/dzień. Autorzy stwierdzili, że stężenia fluoru w kościach przekraczające 5500 mg/kg stanowią dobry wskaźnik zatrucia fluorem (US EPA 1985).

W badaniu NTP (1990) szczurom podawano fluorek sodu w wodzie pitnej przez 2 lata. Dawki uznane za wartość NOAEL wynosiły 3,9 mg/kg/dzień w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, wątroby, nerek, patologii krwi i układu krwiotwórczego. W odniesieniu do układu mięśniowo-szkieletowego wartość NOAEL wyniosła 2,5 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL – 4,3 mg/kg/dzień (stwardnienie kości). Dla myszy odpowiednie wartości NOAEL wyniosły 7,6 i 4,3 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL dla układu mięśniowo-szkieletowego wyniosła 7,6 mg/kg/dzień (dysplazja zębiny).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Fluorek sodu nie powodował mutacji powrotnej u *Salmonella typhimurium* niezależnie od aktywacji metabolicznej (Martin i in. 1979; NTP 1990; Tong i in. 1988).

Działanie genotoksyczne fluorków w warunkach in vivo badano u ludzi i zwierząt po podaniu związku drogą pokarmową, inhalacyjnie i pozajelitowo. Nie stwierdzono zmian wymiany chromatyd siostrzanych w populacji zamieszkującej obszary o dużej zawartości fluoru w wodzie pitnej (Li i in. 1995).

Niejednoznaczne wyniki uzyskano, badając klastogenne działanie fluorków u zwierząt doświadczalnych. Zwiększoną częstość aberracji chromosomowych stwierdzono w komórkach szpiku kostnego szczurów narażanych drogą inhalacyjną w ciągu 1 miesiąca (6 h dziennie przez 6 dni w tygodniu) na fluorowodór o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  (Voroshilin i in. 1975), a także w komórkach szpiku kostnego myszy w wyniku podawania fluorku sodu drogą pokarmową, podskórną i dootrzewnowo (Pati, Buhnya 1987). Wyniki innych badań nie potwierdziły występowania aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego myszy po podaniu fluorków w wodzie pitnej, nawet wówczas, gdy stężenie wynosiło 100 mg/l (Martin i in. 1979). Podając w wodzie siedmiu pokoleniom myszy fluorek sodu o stężeniu 50 mg/l (10 mg/kg/dzień), nie stwierdzono różnic częstości wymian chromatyd siostrzanych w komórkach szpiku kostnego w stosunku do grupy zwierząt, której podawano fluorek sodu w małych dawkach 0,1 mg/kg/dzień (Kram i in. 1978). Nie stwierdzono także wpływu podawania

fluorku sodu na częstość wymian chromatyd siostrzanych w komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego (Li i in. 1987).

Fluor nie należy do substancji o właściwościach elektrofilowych mających zdolność interakcji z DNA. W umiarkowanych dawkach nie należy także oczekiwać wpływu fluoru na proces replikacji DNA (Richmond 1985).

Zgodnie z opinią zawartą w Toxicological Profile (2001) działanie genotoksyczne fluorków stwierdzano tam, gdzie podawane dawki były bardzo toksyczne dla komórek i organizmów, ponieważ mniejsze dawki nie powodowały skutków działania genotoksycznego.

### **Działanie rakotwórcze**

Grandjean i in. (1985) badali kohortę 431 mężczyzn zatrudnionych przez przynajmniej sześć miesięcy w zakładzie przetwarzającym kriolit w Kopenhadze w okresie między 1924 a 1961 r. W ciągu tego okresu u 74 pracowników wystąpiły objawy fluorozy. Kohortę obserwowano do 1981 r. W okresie od 1941 do 1981 r. zmarło 206 osób przy oczekiwanych 149 zgonach. Istotne nadwyżki zgonów były spowodowane śmiercią gwałtowną i z powodu nowotworów, w tym szczególnie dróg oddechowych. W okresie 1942-1977 nowotwory złośliwe stwierdzono u 78 osób z grupy badanej przy 53,2 oczekiwanych w odniesieniu do populacji Danii i 67,9 oczekiwanych w populacji Kopenhagi. Różnica w odniesieniu do populacji z terenu Kopenhagi nie była istotna statystycznie. Umieralność z powodu nowotworów nie wykazywała korelacji z okresem zatrudnienia. Autorzy stwierdzili, że jest mało prawdopodobne, aby działanie rakotwórcze mogło być istotnym skutkiem zdrowotnym narażenia zawodowego na fluorki.

W 1992 r. Grandjean i in. opublikowali kolejne wyniki badań uzyskane w tym zakładzie. Badaniem objęto kohortę 425 mężczyzn i 97 kobiet zatrudnionych przez przynajmniej 6 miesięcy w okresie od 1924 do 1961 r. Umieralność z powodu nowotworów obserwowano w latach 1941-1989, a zapadalność na choroby nowotworowe w latach 1943-1987. Zmarło 300 mężczyzn przy oczekiwanych 223 zgonach. Przyczynami nadwyżki zgonów były głównie śmierć gwałtowna i nowotwory układu oddechowego. Liczba zgonów z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego była zbliżona do oczekiwanych. Wśród 423 mężczyzn nowotwory wystąpiły w 119 przypadkach przy 103,6 oczekiwanych w populacji Kopenhagi. Wystąpiły nadwyżki raka płuc (standaryzowana częstość występowania, SIR = 1,35), krtani (SIR = 2,29) i pęcherza moczowego (SIR = 1,84). Autorzy przypisali większą zapadalność na raka układu oddechowego paleniu papierosów, które w tym badaniu nie zostało określone. Nie znaleźli jednak wyjaśnienia dla zachorowań na raka pęcherza moczowego.

W badaniach prowadzonych w hutach aluminium stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów płuc, jednakże nie uwzględniono możliwego wpływu palenia papierosów i narażenia na smoły oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (Andersen i in. 1982; Gibbs, Horowitz 1979; Milham 1979). Nie stwierdzono nadwyżki nowotworów płuc w kohorcie 21 829 pracowników hut aluminium, natomiast obserwowano w tej grupie nadwyżki nowotworów trzustki i układu moczowo-płciowego (Rockette, Arena 1983). W badaniu nie uwzględniono możliwego wpływu czynników zakłócających.

Przeprowadzono liczne badania epidemiologiczne dotyczące związku między częstością występowania nowotworów a stężeniem fluorków obecnych w wodzie pitnej.

Uzyskane wyniki nie wskazują na istnienie tego typu zależności (IARC 1987; Toxicological... 2003).

Badania eksperymentalne dotyczące wpływu fluorków dodawanych do wody pitnej na powstawanie nowotworów przeprowadzono w ramach NTP w Stanach Zjednoczonych (NTP 1990; Bucher i in. 1991). Badanie wstępne posłużyło do ustalenia wielkości dawek fluoru w badaniu właściwym.

W badaniu właściwym zastosowano specjalną dietę o małej zawartości fluoru, który dodawano do wody pitnej. Eksperyment trwał dwa lata. Pobranie fluoru wynosiło w poszczególnych grupach szczurów samców (grupy kontrolnej oraz o małym, średnim i dużym narażeniu): 0,2; 0,8; 2,5 i 4,1 mg/kg/dzień. W grupach o dużym narażeniu składających się z samic szczura oraz samców i samic myszy dzienne pobranie fluoru wynosiło odpowiednio: 4,5; 8,1 i 9,1 mg/kg.

U szczurów samców stwierdzono jeden przypadek kostniakomięsaka na 50 analizowanych (1/50) w grupie o średnim narażeniu i 8 przypadków na 80 analizowanych (8/80) w grupie o dużym narażeniu. Ponadto w grupie o dużym narażeniu wystąpił jeden przypadek kostniakomięsaka w tkance podskórnej. Nie stwierdzono przypadków kostniakomięsaka w grupie o małym narażeniu i w grupie kontrolnej. Trzy nowotwory stwierdzono w kręgach a jeden w kościach długich, co jest niezwykle, gdyż ten rodzaj nowotworów indukowany czynnikami chemicznymi występuje zwykle w kościach długich. Analiza statystyczna wykazała istnienie znamienego trendu występowania kostniakomięsaków w zależności od wielkości dawki ( $p = 0,027$ ) przy braku istotnej różnicy przy porównaniu par zwierząt z grupy o największym narażeniu i z grupy kontrolnej ( $p = 0,099$ ). Po włączeniu nowotworu o położeniu pozaszkieletowym znamienność trendu uległa poprawie ( $p = 0,01$ ), podczas gdy różnica między parami zwierząt pozostała nieistotna ( $p = 0,057$ ).

Średnie stężenie fluoru w kościach samców z grupy, która otrzymała największą dawkę, wyniosło 5260 mg/kg. Mimo zbliżonych stężeń fluoru w kościach u samic szczura i u myszy w grupach tych nie stwierdzono przypadków kostniakomięsaka związanych z narażeniem na fluor. Stwierdzono przypadki nowotworów u myszy i szczurów w kilku innych tkankach, jednak nie uznano ich za biologicznie istotne.

Biorąc pod uwagę niezwykle umiejscowienie kostniakomięsaka w kręgach, słabo zaznaczony trend występowania w zależności od wielkości dawki oraz fakt, że tego typu nowotworów nie stwierdzono u samic szczura oraz u samic i samców myszy, NTP stwierdziła istnienie wątpliwych dowodów rakotwórczego działania fluoru u samców szczura szczepu F344/N.

IARC zaliczyła fluorki do grupy 3. (związki nieklasyfikowane jako czynniki rakotwórcze dla człowieka ze względu na brak dowodów działania ich u ludzi oraz brak lub niewystarczające dowody działania u zwierząt). W ACGIH zaliczono fluorki do grupy A4 – substancje nieklasyfikowane jako czynniki rakotwórcze dla człowieka.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

Wyniki badań populacji o zróżnicowanym pobraniu fluoru z wodą pitną nie dostarczyły dowodów o wpływie narażenia na rozrodczość (Toxicological... 2003).

Eksperymentalnie badano wpływ działania fluorków na poziom hormonów płciowych, obraz histologiczny jąder, spermatogenezę i płodność. Nie stwierdzono zmian stężeń testosteronu, hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego w surowicy szczurów samców, którym podawano fluorek sodu w dawce 16 mg fluo-

ru/kg/dzień w wodzie przez 14 tygodni. Zmian nie odnotowano także u potomstwa narażonego w okresie płodowym, w trakcie ssania i w 14 tygodni po zaprzestaniu ssania (Sprando i in. 1997). Istotne zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy odnotowano natomiast u szczurów, którym podawano dożołądkowo fluorek sodu w dawce 4,5 mg/kg/dzień w ciągu 50 dni (Narayana, Chinoy 1994) lub u szczurów w wyniku podawania fluorku sodu w dawce 4,5 mg fluoru/kg/dzień w diecie w ciągu 60 dni (Araibi i in. 1989).

Nie stwierdzono zmian w komórkach Sertoliego i w przewodach nasiennych samców szczura narażanych na fluorek sodu (w wodzie pitnej w dawce 16 mg fluoru/kg/dzień) w: okresie płodowym, ssania (narażenie matek) i w 14. tygodniu po zaprzestaniu ssania. Wyniki innych badań wskazują na powodowanie przez fluor uszkodzeń jąder związanych z okresem narażenia. Nie stwierdzono zmian u szczurów, którym podawano fluorek sodu w dawce 21 mg fluoru /kg/dzień w ciągu 6 tygodni, natomiast po 16 tygodniach podawania go w dawce 7,5 mg fluoru/kg/dzień wystąpiła atrofia przewodów nasiennych (Krasowska, Wlostowski 1992). W wyniku podawania fluorku sodowego w diecie w dawce 2,3 lub 4,5 mg fluoru/kg/dzień przez 60 dni u samców stwierdzono zmniejszenie średnicy przewodów nasiennych (Araibi i in. 1989).

Wyniki części badań wskazują także na zaburzenia spermatogenezy. Całkowity zanik spermatogenezy stwierdzono w wyniku podawania szczurom fluorku sodu do żołądka w dawce 4,5 mg/kg/dzień przez okres 29 miesięcy (Susheela, Kumar 1991). Zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości wystąpiło u szczurów w wyniku podawania fluorku sodu w dawkach 2,3 mg fluoru/kg/dzień przez 30 dni. Objawy te ustępowały po 30 ÷ 60 dniach od zakończenia narażenia (Chinoy, Sequeira 1992).

Narażenie samic na fluorki wpływało na reprodukcję, jednakże skutki tego działania występowały po znacznie większych dawkach niż u samców i były sprzeczne (Toxicological... 2003).

Badano zdolność przenikania fluorków przez łożysko. Część wyników wykazała, że stężenia fluorków w osoczu pępowiny u owiec były mniejsze niż w osoczu krwi matki (Bawden i in. 1964) lub myszy (Ericsson, Ullberg 1958) oraz u ludzi (Shen, Taves 1974; Gedalia i in. 1961). Wyniki innych prac wskazują, że stężenia mogą być porównywalne lub większe w osoczu krwi pępowinowej (Armstrong i in. 1961; Caldera i in. 1988). Shimonowitz i in. (1995) stwierdzili, że jakkolwiek średnie stężenia fluorków w osoczu krwi pępowinowej były mniejsze niż w osoczu krwi matek ( $n = 20$ ; 0,0303 i 0,0183  $\mu\text{g/ml}$ ), to średnie stężenia w osoczu krwi noworodków pobranej w 24 h po narodzeniu wyniosły 0,038  $\mu\text{g/ml}$ . Może to wskazywać na zatrzymywanie fluorków przez łożysko, jednakże ich stężenia we krwi pępowinowej nie odzwierciedlają wielkości fluorku u płodów.

Przeprowadzono badania epidemiologiczne dzieci narażonych w zróżnicowanym stopniu na fluorki w miejscu zamieszkania. Gupta i in. (1995) stwierdzili większą częstość występowania rozszczepu kręgosłupa (44%) u 50 dzieci w wieku 5 ÷ 12 lat zamieszkujących teren o dużej zawartości fluorków w wodzie (4,5 ÷ 8,5 mg/l) niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej (12% dzieci z rozszczepem) z terenu o mniejszej zawartości fluorków w wodzie (< 1,5 mg/l). U dzieci z terenów o dużej zawartości fluorków obserwowano objawy fluorozy zębów i szkieletu.

Badano także wpływ stężenia fluorków w wodzie pitnej na rozwój umysłowy dzieci (Li i in. 1995; 2000). Uzyskane wyniki wskazywały na możliwość zmniejszania wartości ilorazu inteligencji (IQ) ze wzrostem narażenia na fluorki. Wyniki tych badań,

jak i badań *Gupty* i in. (1995) są jednak trudne do jednoznacznej interpretacji ze względu na dużą liczbę potencjalnych czynników zakłócających (Toxicological... 2003).

Nie stwierdzono zmian liczby żywych urodzeń, masy urodzeniowej i występowania zewnętrznych, wewnętrznych i szkieletowych zmian u noworodków szczurów i królików, których matki otrzymywały w wodzie pitnej fluorek sodu o stężeniach 12,26 lub 13,21 mg fluoru/kg/dzień odpowiednio od 6. do 15. i od 6. do 19. dnia ciąży (*Heindel* i in. 1996). Nie stwierdzono także wpływu na rozwój potomstwa podawania samicom szczura w wodzie pitnej fluorku sodu o stężeniu 11,2 mg fluoru/kg /dzień w okresie od 1. do 20. dnia ciąży (*Collins* i in. 1995).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Wchłanianie fluorków z płuc i z przewodu pokarmowego wzrasta wraz z ich rozpuszczalnością w wodzie. Wydajność wchłaniania związków dobrze rozpuszczalnych w wodzie wynosi 90 ÷ 96% (*Largent* 1951). Związki słabo rozpuszczalne w wodzie są wchłaniane wolniej i z mniejszą wydajnością. Na przykład tylko 62% fluorku wapnia uległo wchłonięciu po podaniu drogą pokarmową.

### Rozmieszczenie

W organizmie fluorki kumulują się głównie w kościach, przy czym ilości deponowane w tkance kostnej u dzieci są większe (około 50%) niż u osób dorosłych (około 10%), (*Heifetz, Horowitz* 1986). Deponowanie fluorków w kościach zachodzi głównie w miejscach kostnienia i wapnienia. Po zakończeniu narażenia depozyty fluorków w kościach są usuwane w miarę jak kości ulegają przebudowie. Obszary, w których miało miejsce deponowanie fluorków w trakcie intensywnego narażenia, wyróżniają się podwyższoną zawartością fluorków, nawet wtedy, gdy średnia zawartość fluorków w kościach powróciła do normy.

*Whitford* i in. (1979) badali rozmieszczenie fluorków w organizmie szczura w krótkim okresie po podaniu dożylnym fluorku sodu znakowanego fluorem <sup>18</sup>F bez nośnika i z dodatkiem nośnika. Badano zawartość znacznika w 12 tkankach i w kości udowej. Zwierzęta zabijano po: 5, 10, 15, 20, 30 i 60 min po podaniu fluorku sodu. Dokonywano pomiaru stosunku stężenia znacznika w wodzie tkanki do wielkości stężenia w osoczu (T/P). Tkanek określaną jako homogenną z osoczem, gdy stosunek T/P ustalał się szybko i był stały. Bez nośnika kryterium to spełniały: wątroba, serce, skóra, tkanka tłuszczowa i nerki. Po podaniu znacznika z nośnikiem dodatkowo kryterium to spełniały: gruczoły ślinowe, język, przepona i płuca, natomiast tego kryterium nie spełniały: mózg, mięśnie szkieletowe, śledziona i kość udowa. Świadczy to o tym, że większość tkanek nie wiąże jonu fluorkowego. Bariera krew: mózg zapobiegała wnikaniu fluorków do tego narządu, gdyż stężenie fluorków nie przekroczyło 10% stężenia w osoczu.

### Wydalenie

Główną drogą wydalania fluorków z organizmu są nerki. Około 50% podanej dawki wydalana się w moczu, 6 ÷ 10% w kale, 13 ÷ 23% w pocie, a reszta ulega kumulacji w

tkance kostnej. Proces wydalania fluorków ma charakter wielofazowy. Szczyt wydalania fluorków z moczem występuje pod koniec narażenia lub nieco po jego zakończeniu. Średnia wartość półokresu eliminacji fluorków z przedziału szybkowymiennego wynosi po podaniu doustnym około  $4 \div 7$  h (Collings i in. 1952; Zipkin, Leone 1957). Eliminacja fluoru z kości zachodzi dwufazowo. Według niektórych badaczy szybka faza eliminacji z kości trwająca przez kilka tygodni zachodzi w wyniku wymiany jonowej w powłoce hydratacyjnej, natomiast druga, wolna faza zachodząca ze średnim półokresem około 8 lat jest wynikiem resorpcji komórek kościogubnych (Hodge 1952).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Efektem krytycznym w przypadku narażenia zawodowego na fluorki jest fluoroza kości. Jony fluorkowe są wbudowywane do kości w miejsce grup hydroksylowych w strukturze hydroksyapatytu, tworząc hydroksyfluoroapatyt i zmieniając strukturę mineralną kości (Chachra i in. 1999). W wyniku narażenia na jony fluorkowe zmienia się charakter mineralizacji kości w kierunku zwiększania gęstości i twardości – zwiększenie pobrania fluorków powoduje zwiększenie masy kości. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na niekorzystną zależność między zwiększoną masą kości i ich trwałością. Uważa się, że wbudowywanie fluoru wpływa negatywnie na jakość kości (Silva, Ulrich 2000; Turner i in. 1997). Trwałość kości jest wynikiem wzajemnego oddziaływania kolagenu z częścią mineralną. Większe kryształy powstające w wyniku wbudowywania fluoru nie wiążą się prawdopodobnie z włóknami kolagenu. Turner i in. (1997) stwierdzili, że szerokość kryształu była odwrotnie skorelowana z odpornością na zginanie kości udowej. Tak więc, mimo zwiększenia twardości kości i ich masy wytrzymałość mechaniczna kości ulega zmniejszeniu.

Jon fluorkowy działa mitogenicznie, natomiast w stosunku do prekursorów osteoblastów działa hamująco na osteoklasty (Farley i in. 1983; Gruber, Baylink 1991). Wpływ fluorków na czynność osteoklastów nie jest całkowicie wyjaśniony. Wydaje się, że jon fluorkowy zmniejsza resorpcję kości przez osteoklasty (Chachra i in. 1999).

Na podstawie wyników badań, którym poddano ludzi i zwierzęta doświadczalne, wykazano, że działanie fluorków na kości jest dwufazowe. U szczurów, którym podawano w ciągu 16 tygodni wodę zawierającą fluorek sodu o stężeniach  $1 \div 128$  mg/l, stwierdzano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie wytrzymałości kości, przy czym maksymalna wytrzymałość wystąpiła, gdy stężenie związku wynosiło 16 mg/l (Turner i in. 1992).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Obecność w pożywieniu takich substancji, jak np.: wapń, magnez, fosforany czy glin może powodować zmniejszenie wydajności wchłaniania fluorków drogą pokarmową w wyniku tworzenia słabo rozpuszczalnych w wodzie kompleksów (Rao 1984; Spencer i in. 1981).

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Układem docelowym w przypadku narażenia na fluorki są kości a skutkiem krytycznym fluoroza.

Istnieją dane uzyskane z badań przewlekłych ludzi narażonych na fluorki drogą inhalacyjną, na których podstawie można stwierdzić, że w przypadku przewlekłego narażenia na fluorki o stężeniach mniejszych niż  $2,5 \text{ mg/m}^3$  nie powinno dochodzić do uszkodzenia kości. Jednakże zakresy stężeń fluorków wokół wartości średnich podanych w pracy *Derryberry* i in. (1963) mieszczą się w bardzo szerokich granicach i wynoszą dla stężenia  $2,65 \text{ mg/m}^3$  przyjętego za wartość NOAEL fluorków  $0,5 \div 8,3 \text{ mg/m}^3$ , a dla stężenia  $3,4 \text{ mg/m}^3$  przyjętego za wartość LOAEL  $1,78 \div 7,73 \text{ mg/m}^3$ , co może świadczyć o dużych różnicach indywidualnej wrażliwości lub małej precyzyjności dokonanej oceny narażenia na fluorki.

## **NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)**

### **Istniejące wartości NDS i ich podstawy**

Wartość NDS fluorków w powietrzu na stanowiskach pracy ma zapobiegać występowaniu fluorozy i ograniczać działanie drażniące związków. Fluoroza kości jest wynikiem kumulacji fluoru w organizmie. W celu zapobiegania wystąpieniu fluorozy, konieczne jest uzupełnienie pomiarów stężeń w powietrzu monitoringiem biologicznym narażenia.

Dostępne wartości normatywów higienicznych zamieszczono w tabeli 3. W Polsce obowiązuje (patrz: przypis na stronie 1.) dla fluorków (w przeliczeniu na HF) wartość NDS równa  $1 \text{ mg/m}^3$  i wartość NDSch równa  $3 \text{ mg/m}^3$ . W USA ACGIH (2003) zaleca wartość średniego stężenia TLV-TWA równą  $2,5 \text{ mg/m}^3$  (w przeliczeniu na F) bez podania wartości STEL. W Niemczech wartość MAK wynosi  $1 \text{ mg/m}^3$  (w przeliczeniu na F), (DFG 2007). Wartość IOELV podana w dyrektywie 2000/39/WE dla fluorków jako HF wynosi  $2,5 \text{ mg/m}^3$ .

Podstawą zalecaną przez ACGIH (2003) wartości  $2,5 \text{ mg/m}^3$  stanowią wyniki pracy *Derryberry* i in. (1963). Przyjęto, że progowym stężeniem występowania fluorozy kości w odniesieniu do średniego stężenia fluorków w powietrzu (w przeliczeniu na F) było stężenie  $3,38 \text{ mg/m}^3$ . Według ACGIH wartość TLV-TWA równa  $2,5 \text{ mg/m}^3$  powinna zabezpieczyć pracowników zarówno przed fluorozą w przypadku przewlekłego narażenia, jak i przed działaniem drażniącym związków.

Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla fluorków w moczu wynosi według ACGIH (2003) przed zmianą roboczą  $3 \text{ mg/g}$  kreatyniny, a po zakończeniu zmiany –  $10 \text{ mg/g}$  kreatyniny. Według niemieckiej DFG (2007) wartości BAT wynoszą odpowiednio  $4$  i  $7 \text{ mg/g}$  kreatyniny.

Uzasadnienie wartości BEI według ACGIH (2001) oparto na następujących przesłankach:

- wyniki badań przeprowadzonych w warunkach narażenia zawodowego wskazują na brak skutków działania szkodliwego fluorków na układ kostny, jeśli ich stężenie fluorków w dobowej zbiorce moczu jest mniejsze niż  $5 \text{ mg/l}$ . Przyjęto, że średnie stężenie fluorków w moczu wynosi w populacji generalnej  $1 \text{ mg/l}$

- obliczenia z wykorzystaniem modeli farmakokinetycznych wskazują, że wartość takiego bezpiecznego stężenia w dobowej porcji moczu może być osiągnięta, gdy stężenie fluorków w próbkach moczu pobranych przy końcu 8 h narażenia zawodowego będzie wynosiło  $9 \text{ mg/l}$ , a w próbkach pobranych przed rozpoczęciem zmiany roboczej –  $2 \text{ mg/l}$



- symulacje z zastosowaniem istniejących modeli wskazują, że w wyniku narażenia zawodowego na rozpuszczalne fluorki o stężeniu równym wartości TLV wynoszącej 2,5 mg/m<sup>3</sup> (w przeliczeniu na fluor) odpowiada stężenie fluorków 16 mg/l w moczu pobranym przy końcu zmiany roboczej i 2,1 mg/l w moczu pobranym przed rozpoczęciem zmiany

- wszystkie wyniki badań przeprowadzonych w środowisku przemysłowym wskazują, że w tych przypadkach, gdy stężenia fluorków wynosiły poniżej 13 mg/l w próbkach moczu pobranych przy końcu zmiany roboczej i 3,5 mg/l przed rozpoczęciem zmiany nie obserwowano fluorozy u pracowników.

W Niemczech przyjęto za podstawę wartości BAT fluorków dane NIOSH wskazujące, że u osób narażonych na związki o stężeniach fluoru poniżej 2,5 mg/m<sup>3</sup> wydalanie fluoru z moczem pobranym po zakończeniu zmiany nie przekraczało 7 mg/l, a w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany – 4 mg/l (DFG 1994).

Nie zaleca się w celu oceny narażenia zawodowego na fluorki wykonywania oznaczeń stężeń fluorków we krwi i w surowicy. Wynika to głównie z tego, że stężenie fluorków we krwi jest około dziesięciokrotnie mniejsze niż w moczu.

**Tabela 3.**

**Wartości normatywów higienicznych fluorków w różnych państwach (ACGIH 2007)**

Państwo/organizacja/institucja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>
Australia	2,5	–
Austria (2006)	25	12,5
Belgia (2002)	2,5	–
Dania (2002)	2,5	–
Finlandia	2,5	–
Francja (2006)	2,5	–
Holandia	3,5	–
Niemcy (2007)	1	–
Norwegia	0,6	–
Polska (w przeliczeniu na HF)	1,0	3,0
Szwajcaria	1,5	3,0
Szwecja (2005)	2,0	–
Turecja	2,5	–
Stany Zjednoczone:		
– ACGIH (2003)	2,5	–
– OSHA	2,5	–
– NIOSH	2,5	–
Węgry	1,0	2,0
Wielka Brytania (2005)	2,5	–
Unia Europejska (dyrektywa 2000/39/WE)	2,5	–

## Podstawy proponowanych wartości NDS i DSB

### Podstawy wartości NDS

Wydaje się celowe dokonanie zmiany dotychczasowej wartości NDS dla fluorków z  $1 \text{ mg/m}^3$  z zastosowaniem przeliczania stężeń na HF na wartość NDS równą  $2 \text{ mg/m}^3$  z przeliczaniem stężeń na F. Nie wydaje się celowe utrzymywanie wartości NDSCh fluorków.

Jeśli za podstawę wartości NDS przyjąć zgodnie z ACGIH pracę *Derryberry* i in. (1963), to średnie stężenie fluorków, po którym nie obserwowano fluorozy w wyniku przewlekłego narażenia wynosiło  $2,65 \text{ mg/m}^3$  przy bardzo dużym rozrzucie wyników ( $0,5 \div 8,3 \text{ mg/m}^3$ ). Jednakże średnie stężenie fluorków, po którym obserwowano objawy fluorozy było zbliżone ( $3,4 \text{ mg/m}^3$ ), a zakres stężeń praktycznie pokrywał się z poprzednim ( $1,78 \div 7,73 \text{ mg/m}^3$ ). W związku z tym, gdyby średnie stężenie fluorków wynoszące około  $2 \text{ mg/m}^3$  stanowiły dolną granicę występowania zarówno objawów, jak i osobniczej wrażliwości, to stężenie to można przyjąć za wartość NDS fluorków. Wartość ta powinna zabezpieczać pracowników także przed działaniem drażniącym fluorków, gdyż skutek ten stwierdzano, gdy stężenia fluorków przekraczały  $10 \text{ mg/m}^3$ . Objawy fluorozy nie występowały, gdy stężenia fluorków były mniejsze niż  $2,5 \text{ mg/m}^3$  (*Williams* 1942).

### Podstawy wartości DSB

Stężenia fluorków w moczu zależą od diety, a także od czynników środowiskowych. Istnieje stan równowagi między dziennym pobraniem fluorków i ich wydalaniem z moczem. W USA stężenia fluorków w moczu wynosiły poniżej  $1 \text{ mg/l}$ . Za górną granicę poziomów prawidłowych przyjmuje się wartość  $2 \text{ mg/l}$  (*Hogstadt* 1984). Stężenia fluorków w moczu mogą zależeć od stężenia fluorków w: wodzie pitnej, pastach do zębów i środkach zapobiegających próchnicy zębów.

Podstawy przyjętych wartości DSB dla fluorków opierają się na wynikach licznych badań wiążących występowanie objawów fluorozy ze stężeniami fluorków w powietrzu oraz ich wydalaniem w moczu. U pracowników narażonych na fluorki o stężeniu w powietrzu wynoszącym około  $2,5 \text{ mg/m}^3$  stężenie fluorków w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany mieściło się w zakresie  $0,8 \div 3,7 \text{ mg/l}$  (średnio  $1,9 \text{ mg/l}$ ). Stężenia fluorków w próbkach moczu pobranych przed zakończeniem zmiany wynosiły  $3,7 \div 10,4 \text{ mg/l}$  (średnio  $7 \text{ mg/l}$ ), (*Collins* 1952). *Hogstadt* (1984) badał zależność między wielkością narażenia na fluorki i stężeniem fluorków w moczu u 25 pracowników. Stwierdził liniową zależność między wartościami średnich stężeń fluorków w powietrzu i stężeniami fluorków w próbkach moczu pobranych przed zakończeniem zmiany w badanym zakresie stężeń wynoszącym  $0,01 \div 1,42 \text{ mg/m}^3$  powietrza. Zgodnie z równaniem regresji zaproponowanym przez *Hogstedta* narażeniu zawodowemu na fluorki o stężeniu  $2,5 \text{ mg/m}^3$  odpowiada stężenie fluorków w próbkach moczu pobranych przy końcu zmiany roboczej wynoszące  $13 \text{ mg/l}$  oraz wydalanie dobowe równe około  $8,6 \text{ mg}$ .

*Dinman* i in. (1976) badając pracowników huty aluminium, stwierdzili liniową zależność między dawką i wydalaniem fluorków z moczem. Równanie regresji wskazuje, że narażeniu na fluorki o stężeniu  $2,5 \text{ mg/m}^3$  powinno odpowiadać dobowe wydalanie fluorków w moczu wynoszące około  $15,5 \text{ mg}$ . Jest to wartość prawie dwukrotnie większa niż podana przez *Hogstedta* (1984), a uzyskana w grupie pracowników stalowni

narażonych na działanie fluorowodoru. Różnica ta może wynikać z różnej wydajności wchłaniania związków fluoru.

Pomiar stężeń fluoru w moczu może dostarczyć dwojakich informacji zależnie od czasu pobrania próbki moczu. Pomiar w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany dostarcza informacji o ilości fluorków, która została skumulowana w organizmie w długim okresie, niezależnie od źródła narażenia i drogi wchłaniania. Pomiar ten stanowi wskaźnik zawartości fluorków w kościach i w związku z tym podwyższone stężenia fluorków w moczu wskazują na istnienie ryzyka dla zdrowia w przypadku kontynuowania pracy w narażeniu.

Pomiar w próbkach pobranych przed zakończeniem pracy jest wskaźnikiem wchłaniania fluorków w okresie zmiany roboczej.

Zaleca się obecnie powszechne monitorowanie zarówno bieżącego narażenia na podstawie wyników oznaczeń w próbkach moczu pobranych po zakończeniu zmiany, a także oceny narażenia w przeszłości na podstawie wyników oznaczeń w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany roboczej.

*Droz i Fiserova-Bergerova (1987)* opracowali model farmakokinetyczny, na którego podstawie można obliczyć stężenie fluorków w moczu odpowiadające 8-godzinemu narażeniu pracownika na fluorki o stężeniu równym  $2,5 \text{ mg/m}^3$  (wartości TLV w USA w przeliczeniu na fluor). Obliczenia oparto na następujących założeniach:

- wentylacja płuc wynosi  $20 \text{ l/min}$ , a dobowe wydalanie moczu –  $1,5 \text{ l}$
- wchłanianie fluorków w płucach jest całkowite
- połowa wchłoniętej ilości fluorków jest wydalana z moczem.

Zgodnie z tymi założeniami, w wyniku narażenia zawodowego na fluorki o stężeniu  $2,5 \text{ mg/m}^3$  wchłonięciu do organizmu w ciągu zmiany ulega około  $24 \text{ mg}$  fluoru, a w okresie doby wydalą się z moczem w postaci fluorków  $12 \text{ mg}$  fluoru, co odpowiada stężeniu  $8 \text{ mg/l}$ . Eliminacja fluorków z puli szybkowymiennej organizmu przez nerki wydaje się mieć charakter jednofazowy o półokresie wydalania wynoszącym około  $4 \text{ h}$ . Rozwiązanie równania opisującego proces eliminacji wchłoniętej dawki wskazuje, że w przypadku dobowego wydalania fluorków w ilości  $12 \text{ mg}$  (w przeliczeniu na fluor) maksymalne stężenie w moczu przy końcu narażenia trwającego  $8 \text{ h}$  powinno wynosić około  $17,4 \text{ mg/l}$ , a ich stężenie w moczu w  $16 \text{ h}$  po zakończeniu narażenia powinno wynosić  $1,1 \text{ mg/l}$ . Jeśli założymy pobieranie 4-godzinnych próbek moczu i poziomu fizjologicznego równego  $1 \text{ mg/l}$ , to stężenie w próbkach moczu pobranych w drugiej połowie zmiany powinno wynosić  $16 \text{ mg/l}$ , a stężenie w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany następnego dnia powinno wynosić  $2,1 \text{ mg/l}$ . Podobnie można obliczyć, że stężeniu fluorków w dobowej porcji moczu wynoszącemu  $5 \text{ mg/l}$ , któremu nie towarzyszyło jeszcze występowanie skutków działania związków na układ kostny, odpowiada stężenie  $9 \text{ mg/l}$  w próbkach moczu pobranych przy końcu zmiany, a w próbkach pobranych przed rozpoczęciem zmiany –  $2 \text{ mg/l}$ .

Przyjęto wartość NDS fluorków równą  $2 \text{ mg/m}^3$  w przeliczeniu na  $\text{F}^-$  bez ustalania wartości NDSCh związków.

### **Zalecana wartość DSB**

Z dwóch istniejących wartości dopuszczalnych stężeń w próbkach moczu pobieranych przed rozpoczęciem zmiany ( $4 \text{ mg/g}$  kreatyniny wg DFG i  $3 \text{ mg/g}$  kreatyniny wg ACGIH) wydaje się, że wartość zalecana w Niemczech (DFG 2007) nie zapewnia odpowiedniego

marginesu bezpieczeństwa. W związku z tym, właściwe wydaje się przyjęcie za dopuszczalną wartość stężenie równe 3 mg/g kreatyniny.

W przypadku próbek moczu pobieranych przed zakończeniem zmiany roboczej, należy uwzględnić fakt, że proponowana obecnie wartość NDS wynosi 2 mg/m<sup>3</sup>. Stężeniu temu odpowiada obliczone według modelu *Droza i Fischerovej-Bergerovej* (1987) stężenie w próbkach moczu pobranych po zakończeniu zmiany wynoszące około 8 mg/g kreatyniny. Dodając do tej wartości średnie stężenie w populacji wynoszące 1 mg/g kreatyniny, otrzymujemy wartość 9 mg/g kreatyniny.

Na podstawie przedstawionych danych można zalecić przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia fluorków w materiale biologicznym (DSB) wynoszącej 3 mg fluorków/g kreatyniny w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem zmiany roboczej oraz 9 mg/g kreatyniny w próbkach moczu pobranych pod koniec zmiany. Wskazane jest, aby próbki moczu pobierane przed rozpoczęciem zmiany były pobierane po dwóch dniach przerwy w narażeniu. Ma to na celu wyeliminowanie wpływu wchłaniania w danym dniu na możliwość oceny ryzyka związanego z ilością fluorków skumulowanych w organizmie w dłuższym okresie.

Przestrzeżenie powyższych zaleceń powinno zapobiegać występowaniu fluorozycji u osób narażonych.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA**

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA*  
*specjalista medycyny pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ kostny, uzębienie i układ oddechowy.

Badania pomocnicze: zdjęcie RTG kości jednego przedramienia i kości miednicy oraz spirometria.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ kostny, uzębienie i układ oddechowy.

Badania pomocnicze: zdjęcie RTG kości jednego przedramienia i kości miednicy oraz spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także

wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ kostny, uzębienie i układ oddechowy.

Badania pomocnicze: zdjęcie RTG kości jednego przedramienia lub kości miednicy, zdjęcie RTG kręgosłupa lędźwiowego, spirometria w zależności od wskazań, fluorki w moczu.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ kostny i układ oddechowy.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby układu kostnego z zaburzeniami struktury kości, przewlekła obturacyjna choroba płuc i astma oskrzelowa.

### **U w a g a**

W badaniach okresowych zdjęcia RTG kości jednego przedramienia i miednicy należy wykonywać naprzemiennie co 6 lat.

Po 10 latach narażenia wskazane jest wykonanie zdjęcia RTG kręgosłupa lędźwiowego. Test ekspozycyjny – stężenie fluorków w moczu. Wartość DSB – 3 mg/g kreatyniny (próbki moczu pobrane przed zmianą) i 7 mg/g kreatyniny (próbki moczu pobrane po zakończeniu zmiany).

Ze względu na drażniące działanie na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku palenia papierosów.

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2007) Documentation of the biological exposure indices. 6th ed.

ACGIH (2003) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Andersen M.E. i in. (1982) Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. Int. J. Cancer. 29, 295–298.

Araibi A.A., Yousif W.H., Al-Dewachi O.S. (1989) Effect of high fluoride on the reproductive performance of the male rat. J. Biol. Sci. Res. 20, 19–30.

- Armstrong W.D., Singer L., Makowski E.L.* (1961) Placental transfer of fluoride and calcium. *American J. Obstet. Gynec.* 107, 432–436.
- Bawden J.W., Wolkoff A.S., Flowers J.* (1964) Placental transfer of F-18 in sheep. *J. of Dent. Res.* 43, 678–684.
- Bucher J.R.* i in. (1991) Results and conclusions of the national toxicology program's rodent carcinogenicity studies with sodium fluoride. *In. J. Cancer* 48, 733–737.
- Caldera R.* i in. (1988) Maternal fetal transfer of fluoride in pregnant women. *Bilo. Neonate.* 54, 263–266.
- Chang-Yeung M.* i in. (1983) Epidemiological health study of workers in an aluminium smelter in British Columbia. Effects on the respiratory system. *Canada Am. Rev. Respiro. Dis.* 127, 465–469.
- Chachra D.* i in. (1999) The effect of fluoride treatment on bone mineral in rabbits. *Calcif. Tissue Int.* 64, 345–351.
- Chinoy N.J., Sequeira E.* (1992) Reversible fluoride induced fertility impairment in male mice. *Fluoride* 25, 71–76.
- Collings B.* (1952) Absorption and excretion of inhaled fluorides. Further observations. *AMA. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 6, 368.
- Collins T.F.X.* i in. (1995) Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. *Food Chem. Toxicol.* 33, 951–960.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcję Sanitarną zakładach pracy. Łódź, Instytut Medycyny Pracy [praca niepublikowana].
- Dean H.T., Arnold F.A., Elvove E.* (1941) Domestic waters and dental caries. *Public. Heath. Rep.* 57, 1155.
- De Lopez O.H., Smith F.A., Hodge H.C.* (1976) Plasma fluoride concentrations in rats acutely poisoned with sodium fluoride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 75–83.
- DenBesten P.K., Crenshaw M.A.* (1984) The effects of chronic high fluoride levels on forming enamel in the rat. *Arch. Oral. Biol.* 29, 675–679.
- Derryberry O.M., Bartholomew M.D., Fleming R.B.L.* (1963) Fluoride exposure and worker health. *Arch. Enviro. Health* 6, 503–514.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1994) Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens. Critical data evaluation for BAT and EKA Values. Vol. 1. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH 235.
- DFG (2007) List of MAK and BAT Values. Weinheim, VCH.
- Dinman B.D.* i in. (1976) Prevention of bony fluorosis in aluminium smelter workers. IV. A 15-year retrospective study of fluoride excretion and bony radiocapacity among aluminium smelter workers. *J. Occup. Med.* 18, 21.
- Droz P.O., Fiserova-Bergerova V.* (1987) Calculation of fluoride excretion. Personal Communication to BEI Committee [cyt. za ACGIH 2002].
- Eichler H.G.* i in. (1982) Accidental ingestion of NaF tablets by children. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther Toxicol.* 20, 334–338.
- Elkins H.B.* (1959) *Chemistry of industrial toxicology.* New York, Wiley.

- Ericsson Y.S., Ullberg A.* (1958) Autoradiographic investigation of distribution of F-18 in mice and rats. *Acta Odont. Scand.* 16, 363–371.
- Farley J.R., Wergedal J.E., Baylink D.J.* (1983) Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 222, 330–322.
- Fluor i fluorki (1989) Kryteria Zdrowotne Środowiska. T. 36. Warszawa, PZWL.
- Gedalia I.A.* i in. (1961) Placental transfer of fluorine in the human fetus. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 106, 147–149.
- Gibbs G.W., Horowitz I.* (1979) Lung cancer mortality in aluminium reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 21, 347–353.
- Grandjean P., Luel K., Jensen O.M.* (1985) Mortality and cancer morbidity after heavy occupational fluoride exposure. *Am. J. Epidemiol.* 121, 57–64.
- Grandjean P.* i in. (1992) Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride. *J. Natl. Cancer. Inst.* 84, 1903–1909.
- Greenberg S.R.* (1982) The effect of chronic fluoride exposure on the liver. Part I. The parenchyma. *Proc. Inst. Med. Chic.* 39, 53–54.
- Greenberg S.R.* (1986) Response of the renal supporting tissues to chronic fluoride tissue as revealed by a special technique. *Urol. Int.* 41, 91–94.
- Gruber H.E., Baylink D.J.* (1991) The effects of fluoride on bone. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 267, 264–277.
- Guggenheim K., Simkin A., Wolinsky I.* (1976) The effect of fluoride on bone of rats fed diets deficient in calcium or phosphorus. *Calcif. Tissue. Res.* 22, 9–17.
- Gupta S.K.* i in. (1995) Increased incidence of spina bifida occulta in fluorosis prone areas. *Acta Paediatr. Jpn. Overseas Ed.* 37, 503–506.
- Harrison J.E.* i in. (1984) The effect of diet calcium on fluoride toxicity in growing rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 62, 259–265.
- Heifetz S.B., Horowitz H.S.* (1986) The amounts of fluoride in self-administered dental products: safety considerations. *Pediatrics* 77, P876.
- Heindel J.J.* i in. (1996) Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.* 30, 162–177.
- Hodge H.C.* (1952) The significance of the skeletal deposition of fluoride. [W:] *Metabolic Interrelations, Trans 4<sup>th</sup> Conf.*, S. 250. New York, NY, Josiah Macy Foundation.
- Hodge H.C.* (1960) Notes on the effects of fluoride deposition on body tissues. *AMA Arch. Ind. Health* 21, 350.
- Hogstadt C.* (1984) Fluorides. [W:] *Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals.* New York, Hemisphere Pub. Corp. 177–186.
- IARC (1987) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Supplement 6. Genetic and related effects. An updating of selected IARC monographs from volumes 1 to 42. Lyon, France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 15–18, 313, 687–696.
- Kaltreider N.L.* i in. (1972) Health survey of aluminium workers with special reference to fluoride exposure. *J. Occup. Med.* 14, 531.
- Kongerud J., Gronnesby J.K., Magnus P.* (1990) Respiratory symptoms and lung function of aluminium potroom workers. *Scand. J. Work Environ Health* 16, 270–277.

- Kongerud J., Samuelsen S.O.* (1991) A longitudinal study of respiratory symptoms in aluminium potroom workers. *Amer. Rev. Respiratory Dis.* 144, 10.
- Kongerud J.* (1992) Respiratory disorders in aluminium potroom workers. *Medicina di Lavoro* 83, 414.
- Kram D.* i in. (1978) Effect of high and low fluoride diets on the frequencies of sister chromatide exchanges. *Mutat. Res.* 57, 51–55.
- Krasowska A., Wlostowski T.* (1992) The effect of high fluoride intake on tissue trace elements and histology of testicular tubules in rat. *Comp. Biochem. Physiol.* 103C, 31–34.
- Kumpulainen J., Koivistonen P.* (1977) Fluorine in foods. *Residue Reviews* 68, 37.
- Largent E.J., Heyroth F.F.* (1949) The absorption and excretion of fluorides. III. Further observations on metabolism of fluorides at high levels of intake. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 134.
- Largent E.J.* i in. (1951) Roentgenographic changes and urinary fluoride excretion among workmen engaged in the manufacturing of inorganic fluorides. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther* 65, 42.
- Li Y.* i in. (1995) Long-term exposure to fluoride in drinking water and sister chromatid exchange frequency in human blood lymphocytes. *J. Dent. Res.* 74, 1468–1474.
- Li Y., Heerema N.A., Dunipace A.J.* (1987) Genotoxic effects of fluoride evaluated by sister chromatid exchange. *Mutat. Res.* 192, 191–201.
- Li X.S., Zhi J.L., Gao R.O.* (1995) Effect of fluoride on intelligence in children. *Fluoride* 28, 189–192.
- Lim J.K., Renaldo G.J., Chapman P.* (1978) LD<sub>50</sub> of stannous fluoride, sodium fluoride and sodium mono-fluoro phosphate in the mouse compared to rat. *Caries. Res.* 12, 177–179.
- Lu Y.* i in. (2000) Effect of high-fluoride water on intelligence in children. *Fluoride* 33, 74–78.
- Marie P.J., Hott M.* (1986) Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism* 35, 547–551.
- Martin G.R.* i in. (1979) Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in *Salmonella* receiving sodium fluoride. *Mutat. Res.* 66. 159–167.
- Martin A.E., Jones C.M.* (1971) Some medical considerations regarding atmospheric fluorides. *HSMA Health Reports* 86, 752.
- Merck Index (2001).
- Milham S.* (1979) Mortality in aluminium reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 21, 475–480.
- Narayana M.V., Chinoy N.J.* (1994) Effect of fluoride on rat testicular steroidogenesis. *Fluoride* 27, 7–12.
- NTP (1990) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (drinking water studies). Washington, DC. Department of Health, Education, and Welfare, National Toxicology Program. NTP TR, NIH publication 90–2848.
- Pati P.C., Buhnya S.P.* (1987) Genotoxic effect of an environmental pollutant, sodium fluoride, in mammalian in vivo test system. *Caryologia* 40, 79–8.
- Pillai K.S., Mathai A.T., Deshmukh P.B.* (1988) Effect of subacute dosage of fluoride na male mice. *Toxicol. Lett.* 44, 21–30.



- Princi F.* (1960) Fluorides. A critical review. III. The effect on man of the absorption of fluoride. *J. Occup. Med.* 2, 92.
- Rao G.S.* (1984) Dietary intake and bioavailability of fluoride. [W:] *Annual Review of Nutrition*. Palo Alto, CA. Annual. Reviews. Inc. 115–136.
- Richmond V.L.* (1985) Thirty years of fluoridation. A Review. *Am. J. Clin. Nutr.* 41, 129–138.
- Rockette H.E., Arena V.C.* (1983) Mortality studies of aluminium reduction plant workers. Potroom and carbon department. *J. Occup. Med.* 25, 549–557.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 161, poz. 1142.
- RTECS (2001) [komputerowa baza danych].
- Shen Y.W., Taves D.R.* (1974) Fluoride concentration in the human placenta and maternal cord blood. *American J. Obster. Gynecol.* 119, 205–210.
- Shimonovitz S.* i in. (1995) Umbilical cord fluoride serum levels may not reflect fetal fluoride status. *J. Perinat. Med.* 23, 279–282.
- Silva M.J., Ulrich S.R.* (2000) In vitro fluoride exposure decreases torsional and bending strength and increases ductility of mouse femora. *J. Biomech.* 33, 231–234.
- Spencer H., Osis D., Lender M.* (1981) Studies of fluoride metabolism in man. A review and report of original data. *Sci. Total. Environ.* 17, 1–12.
- Sprando R.L., Collins T.F.X., Rorie B.J.* (1997) Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis in the rat. *Food. Chem. Toxicol.* 35, 881–890.
- Susheela A.K., 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, 353–360.
- Tong C.C.* i in. (1988) The lack of genotoxicity of sodium fluoride in a battery of cellular tests. *Cell. Biol. Toxicol.* 4, 173–186.
- Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine (2003) Department of Health & Human Services, Public Health Service, ATSDR.
- Turner C.H., Akhter M.P., Heaney R.P.* (1992) The effect of fluorinated water on bone strength. *J. Orthop. Res.* 10, 581–587.
- Turner C.H., Garetto L.P., Dunipace A.J.* (1997) Fluoride treatment increases serum IGF-1, bone turnover, and bone mass, but not strength, in rabbits. *Calcif. Tissue. Ont.* 61, 77–83.
- US EPA (1985) Drinking water criteria document for fluoride VI-4.
- Uslu B.* (1983) Effect of fluoride on collagen synthesis in the rat. *Res. Exp. Med.* 182, 7–12.
- Voroshilin S.I., Plotko E.G., Nikiforova V.Y.A.* (1975) Mutagenic effect of hydrogen fluoride on animals. *Tsitol. Genet.* 9, 40–42.
- Whitford G.M.* (1990) The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res.* 69 (special issue), 639–549.

*Whitford G.M., Pashley D.H., Reynolds K.E. (1979) Fluoride tissue distribution. Short-term kinetics. Am. J. Physiol. 236, F141–148.*

*Williams C.R. (1942) Atmospheric contamination from the casting of magnesium. J. Ind. Hyg. Toxicol. 24, 277–280 [cyt. za ACGIH 2001].*

*Zipkin I., Leone N.C. (1957) Rate of urinary fluoride output in normal adults. Am. J. Public. Health 47, 848–851.*

## MAREK JAKUBOWSKI

### Fluorides

#### Abstract

Fluorides are defined as binary compounds or salts of fluorine and another element. The chief fluoride minerals are fluorspar ( $\text{CaF}_2$ ) and cryolite ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ). The fluorides of alkali metals such as sodium fluoride are soluble in water. Those of alkaline earth such as calcium fluoride, are insoluble or sparingly soluble in water. Inorganic fluorides find a variety of commercial uses.

Soluble fluoride compounds are readily absorbed from the lungs and gastrointestinal tract. Studies in humans and animals have found that 90 ÷ 96 % of an oral dose of soluble fluoride compounds is absorbed. Poorly soluble fluoride compounds, such as calcium fluoride do not appear to be well absorbed.

Fumes, containing fluoride in concentrations above  $10 \text{ mg/m}^3$  were irritating. No effects were noted at levels below  $2.5 \text{ mg/m}^3$ .

The largest concentration of fluoride in the body is found in calcified tissues. Fluoride deposition in bone occurs mainly in regions undergoing active ossification and calcification. The amount of fluoride taken up by bone is inversely related to age. The primary pathway for fluoride excretion is via the kidneys and urine (about 50%). To a lesser extent fluoride is also excreted in the feces, sweat, and saliva. Fluoride elimination after intermittent exposure is triphasic.

Marked evidence of skeletal fluorosis was reported in workers exposed to gaseous fluoride and fluoride dust in the pot rooms of the aluminium industry, in magnesium

foundry, in the process of crushing and refining of creolite. No changes in bone density were found in a group of workers exposed in concentrations of fluoride averaging  $2.65 \text{ mg/m}^3$ , while such changes were detected in workers with exposures averaging  $3.38 \text{ mg/m}^3$ . No bone structure changes were observed if fluoride concentrations in 24-hour urine specimens were lower than 5 mg/l. Pharmacokinetic studies indicate that such no-effect level in 24-hour urine specimens is most likely to be achieved if the fluoride concentration in end-of-shift specimens is 9 mg/l and in preshift specimens is 2 mg/l.

In general positive genotoxicity findings occurred at doses that are highly toxic to cells and whole animals. Carcinogenic classification – IARC, group 3 – not classifiable as to carcinogenicity to humans; ACGIH – A4 – not classifiable as human carcinogen.

Occupational exposure limits (TWA) amount in different countries from  $0.6 \text{ mg/m}^3$  to  $2.5 \text{ mg/m}^3$ . The Expert Group recommended a OEL-TWA  $2 \text{ mg/m}^3$  and biological exposure index (BEI) of 9 mg/g creatinine for the end-of-shift samples of urine and 3 mg/g creatinine for preshift samples of urine.