

DENTAL FLUOROSE

Litteraturstudium og pasientkasus



Skrevet av stud.odont.

Caroline Therese Lemtun og Anneli Strand

Kull V-08 (UiO)

Veiledere: Kjersti Refsholt Stenhagen og Anne Bjørg Tveit

Innholdsfortegnelse

Forord.....	2
Historikk	4
Definisjonen av dental fluorose	6
Klassifikasjonssystemer	7
Kliniske kjennetegn ved økende alvorlighetsgrad	7
Deans klassifikasjon av dental fluorose, 1934; 1942	8
TF- indeksen fra 1978	9
Tooth Surface Index of Fluorosis, 1984.....	12
DDE-indeksen	12
Patogenese.....	14
Faktorer som påvirker patogenesen til dental fluorose	15
Amelogenesen.....	16
Etiologi.....	22
Toksikologiske aspekter.....	27
Akutt toksisitet	27
Kronisk toksisitet	28
Forekomst	29
Forekomst i Etiopia.....	30
Forekomst i Norge	32
Behandlingsalternativer	35
Mikroabrasjonsteknikken.....	35
Tannbleking	38
Komposittrestaurering.....	40
Porselenslaminater	41
Pasientpresentasjoner	43
Etterord	52
Referanser	53

Forord

Dental fluorose har tidligere ikke vært et problem i særlig stor grad i Norge, men på grunn av de siste årenes stadig større innvandring ser man et økende antall pasienter med mineraliseringsforstyrrelsen. Et møte med en ung pasient fra Etiopia med grav dental fluorose, med et sterkt ønske om å bli akseptert i Nordens ”vestlige” samfunn, var årsaken til at vår oppmerksomhet og interesse ble rettet mot dette emnet.

Målet vårt ble å fordype oss i temaet som omhandler dental fluorose, forekomst og etiologi. Vi ønsket også å presentere to ulike pasientkasus for å belyse mulige behandlingsmetoder ved ulike alvorlighetsgrader av fluorose.

Masteroppå grunn avven er bygget opp slik at første del er et litteraturstudium, der vi har tatt utgangspunkt i ulike vitenskapelige artikler. Den andre delen er mer klinisk rettet med en sammenligning av behandlingsmetoder som vi har utprøvd i praksis.

En stor takk rettes til våre veiledere, stipendiat Kjersti Refsholt Stenhagen (hovedveileder) og professor Anne Bjørg Tveit (medveileder) ved Avdeling for kariologi og gerodontologi, Odontologiske fakultet i Oslo. Vi er veldig takknemlige for all god hjelp, inspirasjon og faglig engasjement underveis. I tillegg vil vi takke kjeveortoped Odd Langbach og Gerald Ruiner Torgersen for nyttige bidrag.

Historikk

“When a large percentage of the children in a community have mottled enamel, they do not notice this condition; they have grown up with it. Let them move to a community that is free from this defect, where they are the only ones with mottled enamel, and at once they are ashamed of their teeth and appearance ... Mottled enamel handicaps a child for life ... It is a disgrace to humanity to continue to make dental cripples of children” [J. Scott Walker, 1867].

De første rapportene fra moderne tannlegevitenskap omkring dental fluorose er bare rundt 100 år gamle. Det har vært mange ulike teorier rundt årsaken til disse misfargingene.

Møller (1965) siterer Kühns´ rapport fra 1881, som er den tidligste referansen til tilstanden vi i dag kjenner som ”fluorose”. Denne omhandler mørke, misfargede tenner hos en gruppe mennesker som opprinnelig var fra Durango i Mexico. Kühns teori var at det lokale vannet inneholdt store mengder jern. Sammen med dette jernet, trodde han at Mangan (Mn)-komponenter kunne trenge inn i tannen og omformes til manganoksider ved lyseksponering. Det kom senere frem at vannet i Durango, Mexico hadde et fluorinnhold på 7,5 ppm.

Den første rapporten på engelsk som omhandlet mineraliseringsforstyrrelsen ble skrevet av Eager (1901) som rapporterte at innbyggerne i Pozzuoli, et tettsted i Napoli, skilte seg fra folk i nabobyene med sine svartstripede tenner. Eager trodde at defektene skyldtes vann som ble inntatt i spedbarnsperioden, mens lokalbefolkningen trodde at det skyldtes vulkan-gasser som ble inhalert eller inntatt via mat og drikke.

På et annet kontinent ble det i 1902 dannet et selskap bestående av tannleger, Colorado Springs Dental Society (CSDS), hvor et av medlemmene var den unge, nyinnflyttede tannlegen F. S. McKay. Han la raskt merke til de innfødtes merkelige misfargede tenner, omtalt som ”Colorado Brown Stain”. På en av de første CSDS-møtene tok han opp dette temaet, og foreslo å sende ut en undersøkelse til samtlige tannleger i området. Dessverre var ikke interessen så stor. The Society la fra seg prosjektet, og det samme gjorde McKay.

I 1908 gjenopptok han undersøkelsene på de misfargede tennene [McKay 1942]. I mellomtiden hadde noen flere tannleger (blant annet W.A. Brown og G.V. Black) begynt å interessere seg, og det ble påvist flekkede tenner også på dyr (sauer og hester). Fynn rapporterte til CSDS at 87,5 % av barna som var født og oppvokst i Colorado Springs var berørt [Fynn, 1910]. Dette var med på å sette fokus på misfargede tenner.

Black og McKay ble de første som publiserte en vitenskapelig studie angående misfargingene [Black og McKay, 1916]. Black konsentrerte seg om de histopatologiske egenskapene til tennene, mens McKay interesserte seg for kliniske og etiologiske aspekter.

McKay merket seg tidlig at det var en assosiasjon mellom bruk av brønnvann og misfarging av tenner, men ingen analyser hadde hittil klart å bevise dette [McKay, 1928]. I 1926 skrev McKay et brev til US Public Health Service, hvor han oppsummerte hva han hadde kommet frem til, og ettersøkte hjelp til en kjemisk studie omkring vannkildene i områdene hvor populasjonen hadde misfargede tenner [McKay, 1926].

I 1921 rettet oppmerksomheten seg mot gruveområdet Bauxite i Arkansas. Folket her hadde misfargede tenner, noe som spesielt interesserte kjemikeren H.V. Churchill i forskningslaboratoriene til The Aluminium Company of America (ALCOA). Han brukte en ny teknikk for å analysere vannprøvene, og kom i 1931 frem til at det måtte være kalsiumfluorid som var årsaken til flekkene.

Churchill informerte McKay, som ble svært opprømt over funnene [McKay, 1942]. Raskt ble vannet i andre områder med misfarget emalje analysert, og svaret var klart: alle vannkildene inneholdt fluor.

Da Churchill la frem og publiserte sin fulle rapport i 1931, inneholdt vannanalysene ca. 30 prøver fra ulike byer spredt rundt omkring i USA. Fluorinnholdet fra distriktene med misfargede tenner var fra 2-13,7 ppm, som samsvarte med studiene til McKay. Vannprøver fra ikke-affiserte områder viste et fluorinnhold på mindre enn 1 ppm.

Definisjonen av dental fluorose

Dental fluorose er definert som hypomineralisert emalje som følge av for mye fluor under tanndannelsen. Alvorlighetsgraden avhenger av fluormengden inntatt gjennom den lange perioden hvor tanndannelsen inntreffer, varigheten av inntaket og tennenes utviklingsstadium ved inntaket.

Hovedårsaken til dental fluorose er inntak av vann med høyt fluorinnhold i løpet av de seks første leveårene. Selv om både primære og permanente tenner rammes, vil det under like forhold av fluoreksponering hovedsakelig være permanente tenner som utvikler dental fluorose. Dette kan skyldes at mye av mineraliseringen av primære tenner skjer før fødselen og at placenta fungerer som en barriere for overføring av høye plasmakonsentrasjoner av fluor fra den gravide moren til fosteret.

Andre mulige årsaker kan være at perioden for emaljedannelse er kortere for primære tenner enn for permanente, og at emaljen til primære tenner er tynnere enn emaljen til de permanente.

Klassifikasjonssystemer

Kliniske kjennetegn ved økende alvorlighetsgrad

De første tegn til dental fluorose er tynne, hvite linjer på emaljeoverflaten. Disse følger perikymatas mønster og kan tydelig skimtes etter tørrlegging. Selv på dette stadiet virker cuspetoppene, incisalkantene og de marginale rillene opake, og omtales gjerne som "Snow-cap-fenomenet". Grunnen til dette er en veldig irregulær arrangering av emaljeprismene i disse områdene, samt manglende underliggende dentin.

Når alvorlighetsgraden øker blir de fine hvite linjene bredere og mer uttalte. Flere linjer kan danne irregulære, kritthvite områder spredt rundt på overflaten. Disse kan man legge merke til selv uten å tørrlegge tannen.

Videre vil vi på tannoverflaten kunne se distinkte, velavgrensede opake områder, eller mer irregulære og skyformede hvite områder. Disse kan også bli misfarget, som er en følge av posteruptiv innfarging. I sjeldne tilfeller kan det oppstå små områder med emaljedefekter på grunn av ødeleggelse av overflatelaget som dekker de svært uttalte porøsitetene i emaljen.

Den neste alvorlighetsgraden manifesterer seg som store opake områder, hvor hele tannen virker kalkhvit. Klinisk varierer dette stadiet ved erupsjon fra hvit opak tann som føles relativt hard, til en totalt kalkaktig tann hvor deler av emaljen kan skalle av ved sondering.

Deretter kan emaljeoverflaten opptre som helt opak med fokalt tap av det ytre emaljelag, ofte kalt "pits". Disse kan variere i diameter over hele overflaten, men hyppigst langs incisale/okklusale halvdel av tannen. Med økt alvorlighetsgrad kan disse danne horisontale bånd på tannen. Pits og andre ødelagte områder er ofte misfargede.

Ved det mest alvorlige stadiet av dental fluorose mangler nesten hele overflateemaljen, og den normale tannmorfologien er alvorlig affisert. Den går nesten til emalje-dentingrensen i den cervikale 1/3 av kronen, mens i den okklusale 2/3 går hypomineraliseringsbåndet mer enn halvveis gjennom emaljen. Tannen er skjør når den bryter frem, og påvirkes av tygging, abrasjon og attrisjon.

De gjenværende deler av tannen har ofte en mørk brun misfarging. Dette er avhengig av posteruptive forhold og matvaner, dermed bør ikke graden av misfarging brukes som en indikasjon på alvorlighetsgraden av fluorose. Dannelse av pits og tap av emalje skjer etter erupsjon.

Deans klassifikasjon av dental fluorose, 1934; 1942

I de siste 50 årene har det vært brukt flere indekser for å måle emaljedefekter, inkludert dental fluorose. Disse indeksene kan deles inn i to hovedgrupper: spesifikke fluoroseindekser og deskriptive indekser som omfatter alle typer defekter. Fluoroseindeksene skal måle emaljedefekter som kun har med overskudd av fluorinntak å gjøre, altså dental fluorose. Den mest brukte i denne gruppen er Deans indeks [Dean, 1934; Dean et al., 1942].

Gjennom 1930-årene ledet Dr. H. Trendley Dean og medarbeidere en omfattende epidemiologisk undersøkelse for å finne sammenhengen mellom misfarget emalje, eller "kronisk endemisk dental fluorose" og fluorkonsentrasjonen i drikkevannet. Han registrerte både prevalens og alvorlighetsgrad. I 1934 ble det utviklet et system, hvor han klassifiserte alvorlighetsgraden av dental fluorose i 7 kategorier, avhengig av graden av emaljeforandringer.

Den gang det ble klart at lave konsentrasjoner av fluor i drikkevannet også var assosiert med lavere karieserfaring, ble Deans metode for å rangere dental fluorose et viktig verktøy. Den ble brukt for å redusere kariesutvikling uten å forårsake "uakseptabel" dental fluorose. Dette førte til en pågående diskusjon om hvordan man skulle definere den "optimale" fluordose. Siden det ikke var noen generelle helseproblemer assosiert med de mildeste formene av dental fluorose, ble det kun vurdert som et offentlig helseproblem hvis det var estetisk uakseptabelt.

Når man bruker Deans indeks, må man først bestemme om defektene kan skyldes overskudd av fluor. Defekter som skyldes fluor har en rekke karakteristika som skiller dem fra andre defekter, blant annet en opak, hvit farge og generalisert distribusjon i tannrekken [Zimmerman, 1954; Russell, 1961; Iizuka and Yasaki, 1976; Moller, 1982]. Når det er bestemt at personen har fluorotisk emalje, bestemmes alvorlighetsgraden ut ifra de to alvorligst rammede tennene.

Dean klassifiserte emaljen fra 0 (normal) til 7 (alvorlig). Gradene mellom var "tvilsom", "veldig mild", "mild", "moderat" og "moderat alvorlig". Senere kombinerte Dean "moderat" og "moderat alvorlig" til en og samme grad: "alvorlig". Den siste kategorien omfatter all emalje som innehar en form for overflatedestruksjon.

I de mildere formene av fluorose innså tydeligvis ikke Dean at hele tannoverflaten var affisert, og skilte derfor mellom "veldig mild" og "moderat" avhengig av hvor stor del av overflaten som var involvert. Deans score "tvilsom" gir enda mer forvirring. Denne scoren ble anvendt når en bestemt diagnose av de mildeste formene av fluorose ikke var sikker og klassifiseringen "normal" heller ikke passet. Det er ingen tvil om at scoren også inkluderte opasiteter i emaljen som ikke hadde med fluorose å gjøre, i tillegg til fluor-induserte emaljeforandringer.

Dean's indeks har blitt kritisert hovedsakelig fordi den ikke sørger for informasjon om distribusjonen av fluorosen, dens laveste score "tvilsom" er for vag, og den er ikke tilstrekkelig sensitiv i de høyere scorene heller [Jackson, 1961; Young, 1973; Al-Alousi et al., 1975; Thylstrup and Fejerskov, 1978; Horowitz, 1986]. Til tross for disse kritikkene blir Deans indeks fortsatt brukt i epidemiologiske studier rundt om i verden.

TF- indeksen fra 1978

En annen indeks designet for å måle emaljedefekter som skyldtes fluor, ble fremlagt av Thylstrup og Fejerskov (1978). I utviklingen av denne indeksen, ble det kliniske utseendet satt i sammenheng med histologiske funn i den defekte emaljen. Den var altså basert på histopatologiske kjennetegn av dental fluorose i humane tenner. Det ble krevd at kriteriene for diagnosen for de ulike gradene i indeksen var slik at kun de som skyldtes fluor ble inkludert. Flere forskere har uttrykt misnøye angående dette kravet, da det er vanskelig for klinikere å skille mellom defekter som skyldes fluor og defekter som ikke skyldes fluor, spesielt i områder med lite fluor [Goward, 1976; Murray and Shaw, 1979; Cutress et al., 1985].

Noen forskere ser all fluorose som et problem, mens andre bare ser ”uestetisk” fluorose som et problem. For fullt og helt å kunne forstå hvordan fluor påvirker vevene som dannes, må man kunne undersøke gradienten av tidlige forandringer i emaljen. Det var også av den grunn at dette kliniske klassifikasjonssystemet ble utviklet [Thylstrup og Fejerskov, 1978].

Basert på beskrivelsen av de ulike alvorlighetsgradene til dental fluorose, kan emaljeforandringene arrangeres i 10 klasser, hvor graden rangeres fra 0 (normal) til 9 (svært affisert).

TF-score

Score 0:

Den normale gjennomskinnelighet og skinnende, kremhvite emaljen forandres ikke etter luft-tørking av overflaten.

(Bildet er hentet fra www.tannklinikken.net/Tannhelseinfo/Estetisk-tannbehandling/Puss-og-polering/)



Score 1:

Tynne, hvite linjer på overflaten. Slike linjer finnes på alle deler av overflaten og korresponderer til posisjonen av perikymata. I noen tilfeller ser man en ”snowcapping” av cusper/incisalkanter.



Score 2:

Opake, hvite linjer er mer fremtredende og danner små skyer over hele overflaten. ”Snowcapping” er vanlig.

(Bildet er lånt fra TF-indeksen fra 1978)



Score 3:

Skyete opake områder sprer seg over store deler av overflaten. Mellom disse områdene er det hvite linjer.

(Bildet er lånt fra TF-indeksen fra 1978)



Score 4:

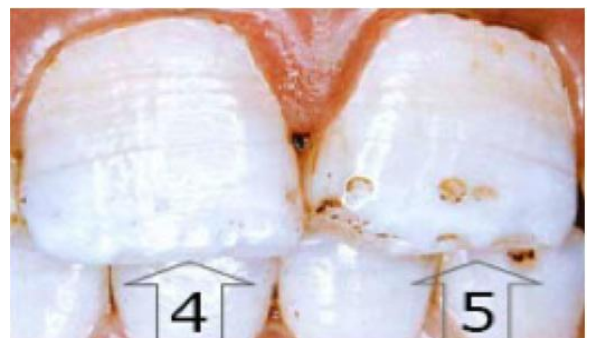
Hele overflaten ser kritthvit ut. Deler av overflaten som har blitt utsatt for attrisjon og slitasje virker mindre påvirket. Kan ta opp fargestoffer.



Score 5:

Hele overflaten er opak, og det er pits (lokalt tap av ytre emalje) som er mindre enn 2mm i diameter

(Bildet er lånt fra TF-indeksen fra 1978)



Score 6:

Små pits sees oftere i den opake emaljen og danner bånd som er mindre enn 2mm i vertikal utstrekning. På cusper og incisalkanter ses sammenflytende områder med emaljetap <3mm.

(Bildet er lånt fra TF-indeksen fra 1978)



Score 7:

Det er tap av emalje, men mindre enn halve overflaten er involvert. Den gjenværende emaljen er opak.

(Bildet er lånt fra TF-indeksen fra 1978)



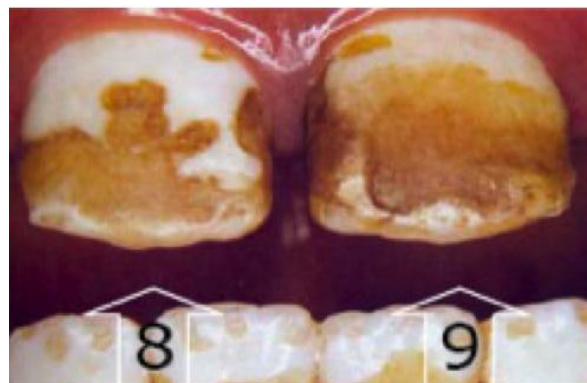
Score 8:

Tap av emalje involverer mer enn halvparten av emaljen. Den gjenværende emaljen er opak.

Score 9:

Tap av mesteparten av ytre emalje, men den cervikale kanten er ofte uaffisert.

(Bildet er lånt fra TF-indeksen fra 1978)



Tooth Surface Index of Fluorosis, 1984

For å få bukt med problemene med Deans indeks og for å kunne måle fluorose fra et folkehelse/estetisk synspunkt, utviklet forskere ved National Institute of Dental Research i USA; en indeks kalt "Tooth Surface Index of Fluorosis (TSIF)" [Horowitz et al., 1984]. Denne indeksen måler prevalensen av fluorose på basis av tann- og tannoverflaten, og ser ut til å være mer sensitiv enn Deans indeks [Horowitz et al., 1984; Driscoll et al., 1986]. Den har imidlertid blitt brukt i liten utstrekning.

DDE-indeksen

Vanskelighetene med å skille mellom defekter som skyldes fluor og de som ikke skyldes fluor, og forvirringen i klassifiseringen av fluorose og emaljedefekter, førte til utviklingen av en annen gruppe indekser som skulle dekke alle typer emaljedefekter.

Indekser basert på den kliniske tilstedeværelsen av defekter ble fremlagt av Young (1973), Al-Alousi et al. (1975), Jackson et al. (1975), Suckling et al. (1976) og Murray og Shaw (1979). Hver av disse indeksene er basert på prinsippet om at registreringen av enhver tilstand, bare kriteriene er definert, skal avhenge av denne definisjonen og ikke på en antatt etiologi.

Utviklingen av alle disse indeksene skapte forvirring i registreringen i studier som gjaldt emaljedefekter/fluorose. For å overkomme dette problemet, ble en arbeidsgruppe etablert i 1977; "Working Group and the FDI Commission on Oral Health, Research and Epidemiology". Gruppen anbefalte bruken av en deskriptiv indeks som heter "The Developmental Defects of Enamel (DDE) Index", der typen (opasitet, hypoplasi, misfarging), antall (enkle, multiple), avgrensning (velavgrenset, diffus) og lokaliseringen av defekten på buccale og linguale flater av tannen [FDI, 1982] ble registrert.

DDE-indeksen er brukt i flere studier om emaljedefekter [Cutress et al., 1985; Clarkson and O'Mullane, 1989; Milsom and Mitropoulos, 1990; Clarkson and O'Mullane, 1992].

DDE-indeksen ble blant annet brukt i en studie i Irland av 8- og 15-åringer med emaljedefekter. Av studien kom det frem at velavgrensede opasiteter var den mest vanlige defekten, mens diffuse opasiteter var det som skilte de fluoriderte og ikke-fluoriderte områdene [Clarkson and O'Mullane, 1986; O'Mullane et al., 1986].

Det kom frem at dataregistreringen var tidkrevende og resultatpresentasjonen og tolkningen av dataene var vanskelig. I tillegg kunne ikke defektens alvorlighetsgrad bli registrert med DDE-indeksen [Clarkson, 1987]. Formålet med prosjektet var å finne ut mulige modifikasjoner av DDE-indeksen som kunne gjøre den mer brukbar i felten og for å gjøre dataregistreringen mer mottakelig for analyse og fortolkning [Clarkson and O'Mullane, 1989].

I "National Survey of Children's Dental Health in Ireland" (NSCDH) ble det funnet at forskjellen mellom opasitetene, om de var hvite eller gule, var mindre viktig enn om de var velavgrensede eller diffuse [Clarkson, 1987]. Det ble derfor bestemt at en mer meningsfull måte å presentere data på i denne delen av indeksen, var å gruppere defektene i tre hovedkategorier: velavgrensede opasiteter, diffuse opasiteter og hypoplastiske defekter, og å sørge for også å registrere misfarginger og andre defekter.

For å registrere alvorligheten, målte man om defekten utgjorde under 1/3 av overflaten, minst 1/3, men under 2/3, og minst 2/3 av overflaten.

Den modifiserte indeksen ble testet ut i en studie som blir omtalt som "The Cork/Manchester"-studien. Den var basert på en undersøkelse av en gruppe barn i Cork (Irland) og Manchester. Indeksen var da modifisert til å kunne måle om defekten var velavgrenset, diffus og hypoplastisk, og til å definere alvorlighetsgraden.

En av forandringene som var gjort i forkant av denne studien var å utvide kategorien "diffuse opasiteter" til flere undergrupper. En annen modifikasjon som ble utprøvd var målingene av defektenes alvorlighetsgrad.

Resultatet fra studien indikerte at den modifiserte DDE-indeksen kan brukes til effektivt å måle de mer viktige typene av emaljeopasiteter, inkludert farge, velavgrensning og hypoplastiske defekter. Alvorlighetsgraden kan også bestemmes. Men skal DDE-indeksen være til praktisk nytte, må den bli ytterligere forenklet [Clarkson and O'Mullane, 1989].

Patogenese

Fluor er et sterkt elektronegativt ion som interagerer med celler og matrix i forskjellige stadier av amelogenesis, og gir fluor-relaterte forandringer i emaljen kalt dental fluorose. Alvorlighetsgraden øker i takt med økt fluorinntak og eksponeringstid. Dette er et lineært dose-respons forhold.

Det er også studier som har vist at dersom man blir eksponert for kronisk lave doser fluor over tid, kan det trolig påvirke amelogenesisen på en annen måte enn ved eksponering for akutt høye doser [Aoba et al., 1990; Richards et al., 1990; Giambro et al., 1995].

Fluorotisk emalje er karakterisert ved økt porøsitet (subsurface hypomineralisering) og hyper- og hypomineraliserte bånd, med et tap av emaljetranslucens og økt opasitet [Fejerskov et al., 1990].

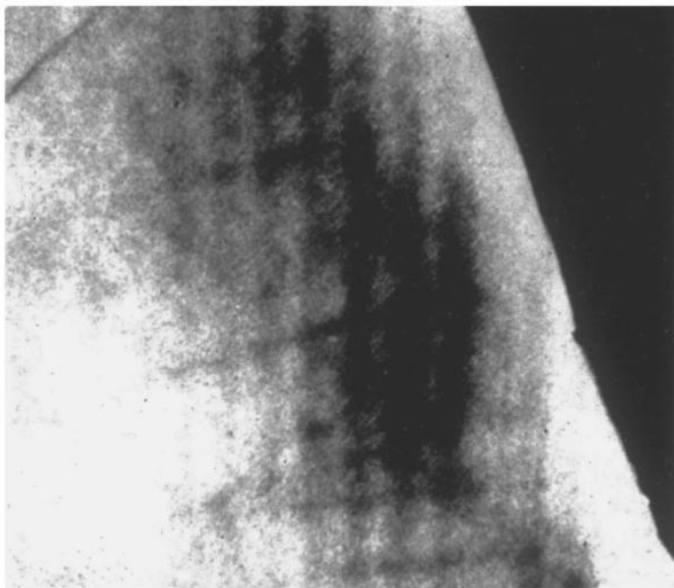


Fig.1: Mikroradiografisk bilde av fluorisert emalje fra Colorado Springs.

Legg merke til den radioluente ytre tredjedel av emaljen med kalsifisert overflatelag. [Bildet er fra artikkelen til Newbrun et al., 1960].

Faktorer som påvirker patogenesen til dental fluorose

Fluormetabolismen har blitt grundig studert både hos mennesker [Ekstrand, 1996] og hos rotter [Withford, 1989]. Fluor tas raskt opp i blodplasma, hovedsakelig i magen. Mengde og type innhold i magen vil derfor påvirke fluorabsorpsjonen signifikant.

En rekke faktorer vil påvirke distribusjonen og eliminasjonen av fluor i kroppen, inkludert nyrefunksjon, pH i urin, fluorbasenget i ben og hastigheten av modellering i ben. Disse variablene kan forventes å ha en stor påvirkning på mottageligheten av fluor blant individer. Det er allikevel påfallende hvor lite variasjon det er i prevalens og alvorlighetsgrad av dental fluorose hvis disse menneskene har levd under langvarig, stabilt fluorinntak [Manji et al., 1986].

Næringsinntak har også en innflytelse. Ioner som kalsium, magnesium og aluminium reduserer biotilgjengeligheten av fluor. En mangel på disse ionene i mat kan påvirke (forsterke) fluoropptaket [Taves, 1983].

Benmetabolisme er også en viktig faktor for fluors påvirkning av patogenesen. Ben er et fluor-reservoir og fluor inkorporeres i apatittkrystallene som dannes. Senere kan ionet igjen frigjøres når ben remodelles. Derfor vil hurtig benvekst, som skjer hos barn, fjerne fluor fra blodet, og mulig redusere risiko for dental fluorose ved å senke serum-fluornivåene [Angmar-Månsson et al., 1990; Pendrys et al., 1990].

Genetikk

Det har vært økt fokus på hvordan genetiske faktorer virker inn på alvorlighetsgraden av dental fluorose, og her har studier på mus en sentral rolle [Everett et al., 2002].

Økt alvorlighetsgrad av dental fluorose korrelerer med økt fluor-eksponering, men individuelle variasjoner i alvorlighetsgraden kan også eksistere når fluor-eksponeringen er relativt konstant i et samfunn [Mabelya et al., 1994; Yoder et al., 1998]. Mennesker i et område med likt fluorinnhold i drikkevannet, kan altså ha en varierende alvorlighetsgrad av dental fluorose [Everett et al., 2009].

Ameloblaster i modningsfasen ser ut til å være det cellulære målet for kronisk fluoreksponering [DenBesten and Thariani, 1992], mens akutt fluortoksisitet angriper celler i overgangsfasen og tidlige sekretoriske ameloblaster [Lyaruu et al., 2006].

Noen av mekanismene for dental fluorose innebærer mest sannsynlig retensjon av proteiner i emaljematris og redusert fjernelse av proteinene gjennom emaljemodning, forstyrrelse av ekstracellulær transport eller initiering av stressrespons-veien i endoplasmatisk retikulum [Matsuo et al., 2000; DenBesten et al., 2002; Kubota et al., 2005; Sharma et al., 2008; Bronckers et al., 2009; Everett et al., 2009].

Tidligere har få studier undersøkt den genetiske basis for resistens eller mottagelighet for påvirkning av fluor. Nylig har forskning på området vist at fluor induserer osteoklastogenesen hos mus. Fluor ser ut til å mediere sine virkninger gjennom MAPK-signaliseringsveien og kan føre til forandringer i genekspressjon, celledress og celledød. Forskjellige stammer av innavlede mus viser ulike fysiologiske responser på fluorinntak [Everett et al., 2002; Vieira et al., 2005; Carvalho et al., 2009].

Genetiske studier som benytter innavlede musestammer, har fokusert på fluors virkning på utviklingen av tannemaljen og benhomeostasen [Everett et al., 2002, 2009; Vieira et al., 2005; Mousny et al., 2006, 2008; Yan et al., 2007; Carvalho et al., 2009; Chou et al., 2009]. Dette kan hjelpe til med å identifisere risikogrupper som er spesielt utsatt for de skadelige effektene som fluoroverskudd kan gi.

Bortsett fra noen ulikheter som at museincisiver erupterer kontinuerlig gjennom hele livet, har mus vært viktige i vår forståelse av cellulære, molekylære og genetiske prosesser som kontrollerer odontogenesen. I tillegg til det genetiske mangfoldet mellom innavlede musestammer, er den kontinuerlige erupsjonen (aktiv amelogenese) kilde til forskning på effekten fluor har på utviklingen av tannemaljen på et hvilket som helst tidspunkt i dyrets liv.

Stamme-avhengige responser på fluor i utviklingen av dental fluorose ble først demonstrert via 12 innavlede stammer og alvorligheten av dental fluorose basert på kliniske kriterier (utseendet til tannemaljen) [Everett et al., 2002]. Genetisk mangfold og tilgjengelighet var faktorer i utvelgelsen av disse 12 stammene. Stammene ble gruppert i tre kategorier av dental fluorose: resistente stammer, stammer med ”normal” respons, og sensitive stammer.

De tre stammene ble brukt til å vise at genetiske faktorer (alvorlighetsgraden av dental fluorose) og miljøfaktorer (fluorkonsentrasjon i tannen) hadde lik effekt på tannens biomekaniske egenskaper, mens miljøfaktorene alene hadde påvirkning på tannmaterialets egenskaper (mineraliseringen) [Vieira et al., 2005].

Fluormetabolismen varierer også mellom og innen musestammer [Carvalho et al., 2009]. Mens de i den sensitive gruppen konsumerte mer drikkevann og krevde justeringer i fluorkonsentrasjonen for å opprettholde sammenlignbare eksponeringer mellom de to stammene, retinerte den resistente gruppen mer fluor i ben og hadde høyere plasmanivåer av fluor. Til tross for denne viktige forskjellen, var denne gruppen resistent mot utviklingen av dental fluorose.

Roller som et individs genetiske bakgrunn spiller i å påvirke virkningene av fluor er blitt mer tydelig, og vil føre til mer forskning på området. Dette vil føre til en bedre forståelse av fluors effekt på ben, benceller og utviklingen av tannemalje. Fremtidige studier vil sannsynligvis fokusere på å identifisere og karakterisere fluor-responsens genetiske variasjoner (polymorfisme) og identifisere risikogrupper som er utsatt for uønskede og potensielt farlige effekter av fluor, og belyse fundamentale mekanismer om hvordan fluor påvirker biomineraliseringen.

Amelogenesen

Amelogenesen kan deles inn i 4 hovedtrinn: Pre-sekresjon, sekresjon, overgangs- og modningsfasen, alle med unike egenskaper som påvirker ømfintligheten for fluor.

Pre-sekresjonsfasen

Presekretoriske ameloblaster differensieres til tidlige sekretoriske ameloblaster etter at mineraliseringen av dentinmatrix begynner. Man tror at de presekretoriske ameloblastene og overliggende celler av emaljeorganet, inkludert emaljeknuten, påvirker tannmorfogenesen.

Sekresjonsfasen

Gjennom deres livssyklus gjennomgår ameloblastene ulike differensieringsstadier. Presekretoriske ameloblaster differensieres til sekretoriske ameloblaster som deponerer en proteinmatrix. Denne fungerer som en temporær proteinplattform der emaljekrystallene kan dannes [Smith and Nanci, 1996].

Det første tynne laget av emalje som deponeres mot kappedentin er aprismatisk, og dannes av tidlige sekretoriske ameloblaster som ennå ikke har utviklet en Tomske prosess. Det er det bare fullt differensierte sekretoriske ameloblaster som har.

Det indre emaljelaget som utgjør hoveddelen av emaljen, består av prismetisk emalje med prisme og interprismatiske-strukturer dannet av Tomske prosess. Disse cellene skiller ut store mengder proteinmatrix (hovedsakelig amelogeniner) i emaljerommet. Det dannes tynne, lange emaljekrystaller som fortrinnsvis gror i lengden på grunn av de cellene som trekker seg tilbake.

Overgangsfasen

Ved sekresjonsfasens slutt, mister ameloblastene sin Tomske prosess og legger et siste lag aprismatisk emalje med små krystaller. Disse cellene transformeres via en kort overgangsfase, der proteinene i emaljematrix gjennomgår en rask proteolyse og gradvis fjernelse fra matrix, til modnings ameloblaster, og etterlater en porøs emaljematrix som er karakteristisk for denne fasen.

Modningsfasen

Denne fasen starter ikke før den fulle tykkelsen av emaljen har blitt dannet på det aktuelle stedet. Her moduleres ameloblastene syklisk fra å være celler med en glatt ende, til en ru-endet distal membran (resorberende celle). Gjennom denne moduleringen fortsetter matrixproteiner å bli fjernet fra ekstracellulærommet, og mineraliseringen øker progressivt til tannen erupterer, for å danne fullt mineralisert emaljematrix. Etter erupsjonen er emaljen eksponert for utveksling med mineralioner i orale væsker som kan influere komposisjonen av det ytre emaljelaget.

Effekter av kronisk fluoreksponering relatert til ulike stadier i amelogenesisen

Presekresjonsfasen

Man antar at de pre-sekretoriske ameloblastene og de overliggende cellene i emaljeorganet influerer på tannmorfologien. Det finnes ikke bevis fra studier på at fysiologiske nivåer av fluor påvirker dette stadiet, for selv i tenner med alvorlig fluorose er både størrelsen og formen uforandret [Kierdorf and Kierdorf, 1997].

Sekresjonsfasen

Ameloblaster i sekresjonsfasen som eksponeres for kronisk høye nivåer av fluor får endret morfologi og økt antall vakuoler ved apikal-grensen.

Studier på rotter viser at kronisk eksponering til moderate doser fluor reduserer tykkelsen på emaljen med ca. 10 % [Smith et al., 1993; Zhou et al., 1996]. Selv om dette tyder på at sekretoriske ameloblasters biosyntese av matrix reduseres som følge av fluor, så finnes det ikke bevis som støtter dette [Aoba et al., 1990; Bronckers et al., 1985; DenBesten et al., 1986].

I stedet kan den lille reduksjonen i emaljetykkelse tilskrives en forstyrrelse av den vesikulære transporten i de fluorotiske sekretoriske ameloblastene, og at det lysosomale systemet utfører en intracellulær degradering av en del av matrix [Bronckers et al., 2002; Matso et al., 1996; Monsour et al., 1989].

Alternativt kan det være relatert til en effekt av fluor på lengdeveksten av krystallene i sekresjonsfasen.

I dyreforsøk har det vist seg at injeksjoner av moderate doser fluor (3-7 mg F/kg kroppsvekt) påvirker cellestrukturen til tidlige sekretoriske ameloblaster og reduserer proteinsyntesen doseavhengig og forbigående [Kruger, 1970a, b]. En singel høyere dose fluor (9 mg F/kg kroppsvekt) induserer cystedannelse og strukturforandring av tidlige sekretoriske ameloblaster i det cervikale området til hamstermolarer under utvikling. Den aprismatiske emaljen under disse cystedannende lagene til tidlige sekretoriske celler er ekstremt hypermineralisert [Lyaruu et al., 1989a, b, 1990]. I kontrast til dette mislykkes mineraliseringen av emaljematrix under fluoreksponering referert til som "fluorotisk matrix".

Overgangsfasen

Ameloblastene i siste del av sekresjonsfasen og i overgangsfasen synes å være mer sensitive for fluor enn i de tidligere fasene. Forsøk på hamster har vist at fluorpåvirkning i denne fasen kan indusere ameloblastene til å løsne fra overflaten og danne ameloblastcyster. Emaljen under cystene vil få grunne okklusale pits som er et vanlig syn i fluorotiske tenner [Kierdorf, Kierdorf, 1997] og man tror også at dannelsen av hvite perikymata som klinisk er det første tegnet på emaljefluorose oppstår i denne fasen.

Modningsfasen

Forsøk på rotter viser at det er i denne fasen av amelogenesen som amelogenin retineres i fluorisert emaljematrix [DenBesten and Crenshaw 1984; DenBesten, 1986].

Modne ameloblaster i voksne rotteincisiver er kortere, og fluorotiske emaljeorganer har en forstyrret modulering av disse [Smith et al., 1993; DenBesten et al., 1985; Nishikawa et al., 1987].

Det første moduleringsbåndet som forsvinner ved fluoreksponering er de mest incisale glatt-endede ameloblastene. Ved forlenget fluoreksponering forsvinner andre glatt-endede bånd en etter en i incisal-apikal retning [DenBesten et al., 1985]. I tillegg til forandringer i moduleringen, reduserer fluor også det sykliske opptaket av kalsium i et tilsvarende mønster [DenBesten et al., 1985].

Når fluoreksponeringen stopper, gjenoppstår glatt-endede bånd fra de yngste, mest apikale deler av emaljen mot eldre mer incisale bånd. Det synes derfor som om fluoreffekten på ameloblastmoduleringen er reversibel, og at de yngre ameloblastene tilheler raskere enn de eldre.

I sent modningsstadium, når amelogeninene endelig er fjernet eller ved mild fluorose med minimal amelogeninretensjon, kan fluormediert hypermineralisering øke den lokale surgjøringen som påvirker ameloblastfunksjon, som ionetransport-aktiviteter. Selv om et porøst subsurfacelag er den vanligste fenotypen ved fluorisert emalje, så er også suksessive lag med hypo- og hypermineralisert emalje karakteristisk for fluorisert emaljematrix.

Direkte effekter av fluor på ameloblaster

Studier in vitro indikerer at ameloblaster kan være sensitive for lave nivåer av fluor. Epitelceller fra humane primære emaljeorgan (dyrket i kultur) viser at eksponering for fluornivåer så lave som 5 µm/l gir redusert ekspresjon av MMP-20 i sekresjonsfasen [Zhang et al., 2007]. Dette antyder at fluor kan ha spesifikke effekter på differensieringen av ameloblaster, mediert gjennom MAP-kinase-signalveien.

I dyreforsøk med inntak av drikkevann med ekstremt høye fluorkonsentrasjoner (150 ppm), har ameloblaster vist seg å gi apoptose og stressresponser i endoplasmatisk retikulum [Kubota et al., 2005]. Ved lavere konsentrasjoner (75 ppm) ble ikke slike effekter registrert og flere studier med lave fluorkonsentrasjoner er nødvendig for å se om dette er en sannsynlig mekanisme ved kronisk fluortoksisitet hos mennesker.

Fluor-relaterte forandringer i den dannende emaljematris kan påvirke ameloblastfunksjonen indirekte

De ekstracellulære matrixproteinene inkluderer amelogenin, ameloblastin og enamelin, som alle medvirker til og modulerer dannelsen av emaljekrystallene [Robinson et al., 1998]. Amelogenin er det viktigste strukturelle proteinet og utgjør 90-95 % av total antall proteiner i emaljens proteinmatrix [Fincham et al., 1995].

Amelogenin og de andre matrixproteinene hydrolyseres av matrix-proteinaser når emaljen dannes, og tillater replassering av proteinmatriks med en organisert hydroxyapatitt-struktur. MMP-20 er proteinasen som primært er ansvarlig for den initiale hydrolysen av amelogeniner i den sekretoriske emaljematris, mens kallikrein 4 er den viktigste i overgangs-/modningsstadiet [Hu et al., 2000, 2002].

En analyse av proteolytisk aktivitet i emaljematris fra sekresjons- og maturasjonsfasen på rottetenner [DenBesten et al., 2002], viste at et fluorinntak på 100 ppm reduserer proteinase-aktiviteten i matrix, og dette samsvarer med en økt retensjon av amelogeniner i modningsfasen i en dose-avhengig betydning. Matrixproteiner forsvinner fra ikke-fluorotisk emalje i modningsstadiet, men er retinert i fluorotisk emalje, med økt retensjon ved høyere konsentrasjoner inntatt fluor [Zhou et al., 1996; DenBesten et al., 1986]. Dette kan forsinke den endelige mineraliseringen av emaljematris og føre til en hypomineralisering av subsurface som er karakteristisk for fluorisert emalje. Årsaken til retensjonen av amelogeniner er mest sannsynlig relatert til forandret proteolytisk aktivitet i den fluoriserte emaljematris.

Redusert proteolytisk aktivitet kan skyldes effekten av fluors inkorporering på emaljekrystaller i vekst

Krystallenes vekst, størrelse og form styres av matrixproteinene under emaljedannelsen [Moradian-Oldak et al., 2001; Simmer et al., 1995; Smith et al., 1996]. Noen studier rapporterer at krystaller isolert fra fluorisert emalje har signifikant større diameter enn krystaller i normal emalje [Kerebel et al., 1976; Vieira et al., 2005; Sundstrom et al., 1978]. Noen studier på organkulturer har påvist store, flate heksagonale krystaller iblandet mange små irregulært formede krystaller i hypermineraliserte områder [Yanagisawa et al., 1989; Yanagisawa et al., 1989]. Andre studier viste ingen forskjeller i krystallene [Fejerskov et al., 1974; Robinson et al., 2006].

Fluorinnholdet i krystallene i fluorisert emalje er helt klart større enn i normal emalje. Det er vist at fluor erstatter hydroksylgruppene i syntetiske karboniserte hydroxyapatittkrystaller. Dette endrer krystallenes struktur og overflatekarakteristika. Det er også funn som tyder på at inkorporeringen av fluor i krystallgitteret fremmer binding av amelogenin til krystalloverflaten og dermed fører til økt amelogeninmengde og inhibering av krystallveksten i fluorisert emalje [Tanimoto et al., 2008].

Studier indikerer at den reduserte hydrolysen av amelogenin som man finner i fluorisert emalje i modningsstadiet [Aoba et al., 1990; Bronchers et al., 2002], kan være forårsaket av reduksjon i hydrolysehastigheten for amelogeniner bundet til emaljekrystaller som inneholder fluor.

De effektene som fluorinkorporering har på hydrolysen av apatittbundne amelogeniner er overensstemmende med observasjonene om at fluorindusert hypomineralisering under emaljeoverflaten bare kan oppstå i modningsstadiet [Suckling et al., 1988; DenBesten et al., 1985; Richards et al., 1985].

Mineraliseringsdefekter i fluorotisk emalje i modningsstadiet på rotteincisiver er kjennetegnet av et generalisert, hypomineralisert og porøst overflateområde over hele kronen [Angmar-Månsson et al., 1976; Angmar-Månsson et al., 1982; Kierdorf and Kierdorf, 2004; Richards et al., 1992; Shinoda et al., 1975]. Disse defektene samsvarer med porøse, hvite opasiteter sett klinisk.

Potensielle effekter av matrix-pH på fluor-relaterte forandringer i emaljedannelsen

Fjernelse av matrixproteiner kan også være påvirket av fluor-medierte forandringer i pH under apatittkrystalldannelsen. Dannelsen av apatitt resulterer i dannelsen av et betydelig antall protoner som trenger å bli nøytralisert. Amelogeniner binder så mange som 12 protoner per molekyl [Ryu et al., 1998]. Hvis dette buffersystemet ikke er tilgjengelig eller er mettet, er det tenkelig at et fluor-indusert pH-fall kunne forandret tertiærstrukturen til amelogenin og påvirke dets funksjon [Zheng et al., 2011].

Amelogeniner generert av sekretoriske ameloblaster kan være potente bidragsytere for å kontrollere pH i sekresjonsfasen, der pH er nøytral [Simmer, 1995; Bronchers, 2009]. Mot slutten av sekresjonsfasen aktiveres proteinasene i emaljematrix, og ved overgangsfasen skjer det hurtig tap av proteinene i emaljematrix. På dette stadiet er celle-grensene mellom ameloplastene åpne, og tillater fluor å bevege seg fra serum til emaljematrix. Tilstedeværelsen av økte fluormengder i overgangsfasen kan gjøre dette stadiet spesielt utsatt for fluors påvirkning på emaljedannelsen.

I modningsfasen forandrer pH i emaljematrix seg periodisk fra pH 5,8-7,2, mens ameloplastene moduleres [Sasaki et al., 1991; Smith et al., 1998]. Hvis vi antar at surgjøring av emaljematrix har en rolle i ameloplastmoduleringen fra ru-endede til glatt-endede ameloplast ved dental fluorose, så kunne forandringer i matrix-pH sekundært til fluor-forsterket mineraldeponering bidra til forsinkelse i omgjøringen fra ru-endede til glatt-endede ameloplast. En forsinkelse i ameloplastmoduleringen (som er karakteristisk for fluoriserte modningsameloplast) kunne muligens bidratt til forsinkelse i fjernelsen av amelogeniner som oppstår i fluorisert emalje.

Relatert til dette siste stadiet av emaljemineraliseringen har Bronckers et al. (2009) lansert en hypotese om at fluor i emaljematrix kan forsterke mineraliseringen, som resulterer i lokaliserte hypermineraliseringer. Denne hypermineraliseringen kan tømme det lokale reservoaret av frie kalsiumioner og resultere i et bånd av hypomineralsert emalje. Denne hypotesen er støttet av en ny studie fra 2011 [Zheng et al., 2011].

Etiologi

Kilder til fluor

Fluor i drikkevann

Historisk ble den kariostatiske effekten av fluor først oppdaget i forbindelse med naturlig forekommende fluor i drikkevann [Dean, 1938]. Fluor i drikkevannet kan forekomme naturlig eller være kunstig tilsatt. Dette har en betydelig karieshemmende effekt der kariesreduksjonen synes å være størst på glattflater og mindre i fissurene.

Naturlig forekommende fluor i drikkevannet kan finnes i områder som er forsynt av brønnvann. I Norge er det kjent at visse bergarter og mineraler kan bidra til kjemiske elementer som i mengde overskrider grenseverdiene fastsatt av Drikkevannsforskriften [www.lovdatab.no]. Grunnvann fra berggrunn inneholder høyere verdier av visse uorganiske komponenter, som blant annet fluor, enn grunnvann fra løsmasser. Granitter og lyse gneiser anses som de potensielt mest problematiske med hensyn til fluor, og det er også kjent av brønnboring i svartskifer (eller alunskifer) gir ugunstig vannkvalitet [www.grunnvanninorge.no].

Flere områder i Norge, blant annet Østfold, er kjent for å ha høye nivåer av fluor i brønnvannet. Dette gjelder spesielt indre strøk som f. eks Rakkestad og Spydeberg, men også i utkantstrøk som Hvaler og Borge er det registrert høye fluorkonsentrasjoner. I tillegg har man sett at områder i Bergensregionen, Vest-Agder (f. eks Sira i nærheten av Flekkefjord) og i Vestfold (f. eks Ramnes) er forbundet med høyere konsentrasjoner enn det som er anbefalt [www.grunnvann.no]. Ifølge Norges Geologiske Undersøkelser (NGU) fra 1997 hadde ca. 20 % av brønnene i Telemark for høye fluorkonsentrasjoner [www.nrk.no].

Vann med høyt innhold av fluor blir ofte funnet ved foten av høye fjell og i områder der sjøen har avsatt geologiske bunnfall. Den øst-afrikanske Riftdalen er særlig kjent for forhøyede konsentrasjoner av fluor. Beltet strekker seg fra dalene i Syria gjennom Jordan, Egypt, Libya, Algerie, Sudan og Kenya. Et annet belte strekker seg fra Tyrkia gjennom Irak, Iran, Afghanistan, India, Nord-Thailand og Kina. Brønnvannsprøver fra disse områdene viser at flertallet av brønnene har et fluorinnhold langt over det anbefalte nivået [Fluoride in drinking water, WHO].

I India, Pakistan, Vest-Afrika, Thailand, Kina, Sri Lanka og Sør-Afrika er høye fluorkonsentrasjoner i grunnvannet tilskrevet overvekt av bergarter som granitt og gneis. I India er det dokumentert naturlige høye nivåer av fluor i drikkevannet i 17 av de 32 statene (1999), og i Kina har det blitt rapportert endemisk fluorose i alle provinser og regioner utenom Shanghai. Forekomsten av fluorose skyldes inntak av te og drikkevann med høyt fluorinnhold, samt forurensing som skyldes fyring med fluorrikt kull. Eldre rapporter har identifisert over 800 områder forbundet med endemisk fluorose i Sør-Afrika [Ockerse et al., 1944, 1949]. USA er også kjent for forhøyede nivåer av fluor i flere områder. Driscoll et al. anslo at over 700 kommuner hadde fluorkonsentrasjoner minst det dobbelte av det anbefalte nivået [Driscoll et al., 1983].

I Etiopia og andre afrikanske land der drikkevannet stammer fra grunnvann er fluorinnholdet flere steder målt til å være langt høyere enn nivået på 1,5 mg/L som WHO har fastsatt. Studier peker på at opp til 8 millioner mennesker bosatt i Riftdalen i Etiopia har økt risiko for dental fluorose grunnet eksponering av høye nivåer naturlig forekommende fluor i drikkevannet [Ayenew, 1998; Gizaw, 1996; Gossa, 2006; Rango et al., 2009, 2010a, 2010b; Reimann et al., 2003]. Man antar at de høye fluorkonsentrasjonene i vannet her er knyttet til geologien i området. Dalen består av vulkansk materiale og fluviolakustrin-avleiringer som slipper flere toksiske elementer ut i miljøet, inkludert fluor [Rango et al., 2009].

I en studie av Rango et al., utført i 2010-2011, fant de at alkalisk grunnvann (pH-verdier opptil 8,9) med høyt saltinnhold (hovedsakelig natrium, bikarbonat og silica) og lave konsentrasjoner av kalsium, hadde det høyeste fluorinnholdet. Forholdet skyldes en ioneutveksling typisk for vulkansk berggrunn rik på leire der kalsiumopptaket balanseres av natriumutslippet i grunnvannet. Minkende Ca^{2+} er assosiert med økt fluor fordi man får mindre fluorpresipitasjon i form av kalsiumfluorid i grunnvannet. I tillegg påvirkes vannkvaliteten i dette området av at mengde vann som fordamper overgår nedbørsmengden slik at konsentrasjonen av fluor og andre naturlig forekommende elementer øker [Rango et al., 2012].

Fluoridering av drikkevannet er en kontrollert tilførsel av fluor til den offentlige vannforsyningen der fluorkonsentrasjonen økes til et forhåndsbestemt nivå for dermed å forebygge karies. Dette blir i motsetning til defluoridering av drikkevannet der naturlig forekommende fluor fjernes fra drikkevannet i områder med høy fluorkonsentrasjon for å redusere prevalensen og alvorlighetsgraden av dental fluorose.

Forsøk med fluoridering av drikkevann begynte i USA og Canada rundt 1945. Det har vist seg å være et effektivt karieshemmende tiltak. Det er i tillegg kostnadseffektivt og det rekkes ut til alle grupper av befolkningen, også de gruppene som er vanskelige å nå via andre offentlige helseprogrammer. Men fluoridering av drikkevann gir naturligvis en økt risiko for fluorose, så nytteeffekten av fluor må balanseres mot risikoen for fluorose. Man har nå kommet fram til at en konsentrasjon 0,7 – 0,8 % er mest optimal etter en empirisk avveining mellom forekomsten av dental fluorose og observert kariesreduksjon. Siden 1970 har det vært økt fokus på dental fluorose, og fluorkonsentrasjonen har blitt redusert i mange land.

Fluortilsetning i salt

Fluortilsetning i salt begynte i Sveits på 1950-tallet. Det brukes hovedsakelig fluorforbindelser med natrium eller kalium, og studier med bruk av ulike konsentrasjoner av fluor i salt har vist en karieshemmende effekt [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap 16].

Fluortilsetning i melk

Fluortilsetning i melk begynte også i Sveits på 1950-tallet. Fordelen med fluoridert melk eller salt i forhold til fluoridering av drikkevann, er at forbrukeren har mulighet til å velge et ikke-fluoridert produkt. Men det er mindre kostnadseffektivt og når mindre deler av befolkningen. For melk er også den lokale effekten mindre effektiv. Det er begrenset med studier på den kariostatiske effekten av fluoridert melk, men de tilgjengelige studiene viser en karieshemmende effekt [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap 16].

Råmelk inneholder svært lite fluor. Selv i verdensområder der kuene gis høy-fluoridert drikkevann ligger fluorkonsentrasjonen i melken på mellom 0,1-0,2 mg/L [Kahama, 1997; Opinya et al., 1990]. Melk er derimot en kjent kalsiumkilde og et økt kalsiuminntak er vist å kunne redusere alvorlighetsgraden av dental fluorose. Dette skyldes at melken senker fluortilgjengeligheten i gastrointestinaltraktus med 20-50 % [Ekstrand and Ehrnebo, 1979; Spak et al., 1983; Trautner and Sibert, 1986; Whitford, 1996]. Flere studier har vist til at forekomsten og alvorlighetsgraden av dental fluorose er lavere hos individer som drikker melk enn hos individer som ikke gjør det [Chen et al., 1997; Rango et al., 2012].

Andre kilder til fluor

Til tross for at drikkevann ofte regnes som hovedkilden til fluor i sydlige land, må man merke seg at det finnes andre kilder som også kan være betydelige eksponeringskilder. Dette gjelder for eksempel fluorrike drikkevarer og landsbruksprodukter, samt mat som er preparert med fluoridert vann [Kaseva, 2006; Malinowska et al., 2008; Mandinic et al., 2009; Martinez-Mier et al., 2003; Viswanathan et al., 2009, 2010]. Flere studier i Afrikanske land, inkludert Tanzania, Sudan og Nigeria, har funnet en høy prevalens av dental fluorose selv i populasjoner som benytter seg av drikkevann med relativt lavt fluorinnhold (<0,5 mg/L) [El-Nadeef and Honkala, 1998; Ibrahim et al., 1995; Van Palenstein Helderman et al., 1997]. Dette er delvis tilskrevet fluorinntak via næringskilder, som te [Opinya et al., 1991] og bruk av fluorholdig trona (magadi) [Awadia et al., 2000; Mabelya et al., 1997].

Magadi, eller trona, er en form for mørsalt som brukes i matlaging i en rekke øst-afrikanske land for å redusere koketid og tilføre smak, spesielt til bønner og grønnsaker [Van Palenstein Helderman et al., 1997; Mabelya et al., 1997; Malentlema, 1980]. Det er en råblanding av ulike salter og inneholder vanligvis fluor av varierende mengde [Mabelya et al., 1992; Mabelya et al., 1997]. Det blir også tilsatt i barnemat i flere landsbyer.

Fluorinnholdet i magadi varierer [Van Palenstein Helderman et al., 1997; Mabelya et al., 1997; Yoder et al., 1998; Nielsen, 1997], og ulike metoder for rapportering gjør det vanskelig å sammenligne fluornivåene. Noen estimater er basert på solid vekt [Nielsen, 1997], mens andre rapporterer bare mg F/L [Mabelya et al., 1997; Yoder et al., 1998] eller ppm F [Van Palenstein Helderman et al., 1997]. Gjennomsnittelig 1,5mg F/g magadi og et foreslått inntak på 0,44 g magadi/dag av voksne gir 0,7 mg F/dag [Nielsen, 1997].

Awadia et al. utførte i 1996 en tverrsnittsstudie som tok sikte på å identifisere faktorer som kan assosieres med alvorlighetsgraden av dental fluorose i to ulike områder i Tanzania der fluorkonsentrasjonene i drikkevannet regnes som lavt (<0,4 mg/L). Her ble 143 barn i alderen 10-14 år undersøkt. Det var kun barna i den ene landsbyen som hadde blitt matet med barnemat tilberedt ved hjelp av magadi. Prevalensen av dental fluorose viste seg å være signifikant høyere i denne byen (100 % mot 60 %), dette til tross for at både fluorinnholdet i drikkevannet og at inntaket av vann og te var lavere her. Det samme gjaldt for alvorlighetsgraden. De observerte at TF-score >5 var 34 % og 10 % hos henholdsvis magadi-brukere og de som ikke brukte det.

Teplanten er også kjent for å akkumulere fluor [Gulati et al., 1993; Malde et al., 2003], som igjen frigjøres til vannet. Teproduksjon er viktig blant annet i Etiopia, og teen som er laget her fra lokalt produserte teblader og fluorfritt vann kan inneholde mer enn 2,0 mg/L fluor [Malde et al., 2003]. Til tross for denne høye verdien konkluderer de i denne studien likevel med at fluorinntaket fra te ikke er av vesentlig betydning da teen inntas i relativt små mengder.

Wei et al. (1989) rapporterte fluorkonsentrasjoner som rangerte fra 0,78 til 3,5 mg/L når man tilsatte 1 g teblader til 100 ml vann. En studie av Olsson fra 1978 fant at inntak av te stod for 18 % av den observerte (veldig milde) fluorosen i et område med lavt innhold av fluor i drikkevannet [Olsson, 1978]. Wondwossen et al. fant også at daglig inntak av te var en signifikant faktor for utviklingen av dental fluorose. De konkluderte med at det å unngå te i løpet av de første leveårene ikke nødvendigvis ville forhindre utvikling av mineraliseringsforstyrrelsen, men det kunne bidra til å redusere alvorlighetsgraden [Wondwossen et al., 2006].

Andre kilder til fluor kan være utslipp fra fabrikker og industri, og i Kina har man sett at forurensing fra kull har ført til dental fluorose [Fluoride in drinking water, WHO].

Lokal fluorbruk til forebygging og behandling av karies

Fluortilskudd ble først introdusert sent i 1940-årene, og var ment som et substitutt for manglende fluor i drikkevannet. På den tiden tilskrev man fluors kariostatisk effekt den preeruptive effekten. De første fluorsubstituttene var derfor systemiske, mens etter at den lokale, posteruptive effekten ble kjent, har det kommet flere produkter til lokal bruk [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.16].

Det er en omfattende mengde litteratur som peker på en assosiasjon mellom fluortilskudd og dental fluorose. Med mange forskjellige kilder til fluor, vil den totale mengden et individ får i seg øke og risikoen for dental fluorose vil dermed øke i takt med dette. Det er derfor viktig å kartlegge andre kilder til fluor, som drikkevann, før man gir anbefalinger i forhold til fluortilskudd.

Ved overdosering kan fluortilskudd føre til dental fluorose. Milde grader av fluorose så man tidligere på som ubetydelige i forhold til nytten av den kariostatisk effekten på en tid med høy kariesforekomst og muligens mindre fokus på estetikk, men dette er ikke nødvendigvis overførbart til den moderne verden [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.16].

Av de lokale fluorpreparatene til forebygging og behandling av karies, vil vi her beskrive fluortannkrem og fluortabletter mer omfattende da disse er mulige lokale kilder til dental fluorose. Vannfluoridering og fluortabletter hører inn under generell fluortilførsel mens fluorpreparater som fluorskylling, fluortyggegummi, fluorgel, fluorpensling/ fluorlakk hører inn under lokal tilførsel og er i denne sammenheng mindre aktuell.

Fluortabletter

Fluortabletter kommer i ulike doser, vanligst er 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg. Dette gir en kontrollerbar mengde fluor, men i kombinasjon med fluortannkrem er det viktig å kontrollere tannkrem-mengden. Det brukes hovedsakelig fluorforbindelsen natriumfluorid, men også forbindelser med fosfat eller kalsium eksisterer. Ved kontrollert og systematisk bruk av fluortabletter kan man oppnå en kariesreduksjon tilsvarende som ved fluoridert drikkevann [Stephen et al., 1979].

Siden fluor har liten preeruptiv effekt i forhold til kariesprofylakse, men gir en markert økt risiko for dental fluorose, vil det kunne være mer fordelaktig med lokal framfor systemisk fluoradministrasjon hos yngre barn. I kontrollerte doser og med kontroll på mengde tannkrem, anbefales imidlertid fluortabletter også til yngre barn i Norge [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.16]. I en studie av Ismail et al. rapporterer de at mild til moderat grad av dental fluorose er en betydelig bivirkning ved bruk av fluortabletter [Ismail et al., 2008]. Også studier fra Norge rapporterer forekomst av dental fluorose som følge av inntak av fluortabletter i tidlig alder [Pendry et al., 2010; Wang et al., 1997].

Fluortannkrem

I dag domineres markedet av tannkrem med natriumfluorid eller natrium monofluorofosfat. Forbindelsene er i samme konsentrasjon like effektive til kariesforebyggelse når de blir benyttet i midler med konsentrasjoner rundt 1100 ppm F, og foretrekkes fremfor både tinnfluorid og aminfluorid.

Rapporter som viser til en økning i de milde formene for dental fluorose, i områder med eller uten vannfluoridering, har utløst bekymring i forhold til det totale daglige inntaket av fluor hos barn. Det er estimert at barn i 2-3 års alder får i seg ca. 50 % av fluoren fra tannkrem, men mengden minker til 25 % hos 6-7-åringer. Dersom man baserer seg på at barna bruker ca. 0,5 g tannkrem med 1000 ppm to ganger daglig ser man at fluorinntaket fra tannkrem utgjør en stor del. Dette har ført til anbefalinger om å bruke mindre tannkrem, overvåke tannpuss og forhindre svelging av tannkrem hos barn under 6-års alder. Alt i alt er det viktigere å minimere systemisk eksponering for fluor fra kilder som tabletter enn å begrense bruken av fluortannkrem. [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.18].

En Cochrane rapport fra 2010 [Wong et al., 2010] sammenfattet resultater fra 25 ulike studier som alle ønsket å fastslå forholdet mellom bruk av lokale fluorpreparater og risikoen for å utvikle dental fluorose hos barn. Studiene var publisert i tidsrommet 1988 til 2006, og fokuserte hovedsakelig på forholdet mellom fluorose og alderen da barnet begynte med fluortannkrem/tannpuss, hyppigheten på tannbørstingen, mengde fluortannkrem som ble brukt og fluorkonsentrasjonen i tannkremen. De fant ingen signifikant assosiasjon verken mellom dental fluorose og frekvens på tannpuss eller mellom fluorose og mengde fluortannkrem. Når det gjaldt fluorkonsentrasjonen i tannkremen, ble det i rapporten vist til to studier som sammenlignet effekten ved ulike fluorkonsentrasjoner. Den ene studien sammenlignet effekten ved 550 med 1000 ppm fluor [Holt et al., 1994], mens den andre sammenlignet effekten ved 440 med 1450 ppm fluor [Tavener et al., 2006]. De to studiene fant statistisk signifikante forskjeller, noe som indikerte en assosiasjon mellom høyere nivåer av fluor i tannkremen (> 1000 ppm) og økt risiko for dental fluorose. Rapporten viser videre til studier der de fant svake bevis for en redusert forekomst av fluorose hos barn som begynte med fluortannkrem først etter 12 måneders alder.

Toksikologiske aspekter

Til tross for fluors positive effekter i forhold til karies, må man også ta i betraktning at fluor i seg selv er en toksisk substans.

Man deler fluors skadelige virkninger inn i akutte og kroniske bivirkninger.

Akutt toksisitet

Akutte bivirkninger oppstår ved administrasjon av en meget høy engangsdose. Dette er gjerne fra fluortabletter eller fluorskyll. Det er ingen potensiell akutt toksisitet forbundet med inntak av fluoridert drikkevann eller salt med kontrollert fluornivå [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.10].

Grenseverdier

Toxisk dose: > 5 mg fluor per kg kroppsvekt

Letal dose: 32 – 64 mg fluor per kg kroppsvekt

En rekke ulike rapporter viser derimot til letal dose for barn er mer enn 15 mg F/kg, og at selv en så lav dose som 5 mg F/kg kan være dødelig for noen barn. Dette er grunnen til at grenseverdien for toksisk dose settes til 5 mg F/kg [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.10].

Ulike fluorpreparater viser forskjeller i akutt toksisk potensiale. Dette skyldes at biotilgjengeligheten av fluor varierer sterkt fra preparat til preparat. Dersom man for eksempel sammenligner absorpsjonsgraden av natriumfluorid (NaF) med natrium monofluorofosfat ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$) ser man en mye langsommere absorpsjon av fluoren fra $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$. I $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ finner man kovalente bindinger mellom fluor og fosfatgruppene, som må hydrolyseres for å kunne frigjøre fluoren. Hydrolysen utføres først og fremst av fosfataser. Siden mucosa i magesekken har lite fosfataseaktivitet, passerer molekylerne inn i tarmen før større mengder fluor kan bli absorbert. NaF blir derimot lett ionisert og gir derfor både raskere og høyere peak plasmakonsentrasjoner av fluor [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.10].

En rekke andre faktorer påvirker også toksisiteten til fluorpreparater. Dette gjelder for eksempel administrasjonsmåte, alder, absorpsjonshastighet, nyrefunksjon og syre-base-status. Resultater fra dyreforsøk har blant annet vist at yngre dyr er mer resistente for de toksiske effektene av fluor [Hodge et al., 1965; Mornstad et al., 1975]. Her så man at fluoren ble fjernet fra plasma og bløtvevet mye raskere hos de yngre dyrene sammenlignet med de eldre. Dette skyldes hovedsakelig at skjelett under utvikling har en betydelig større evne til å ta opp fluorionene. Andre dyreforsøk har vist at ekskresjonen av fluor fra nyrene øker med synkende pH på tubulærvæsken [Whitford et al., 1985; Reynolds et al., 1978; Whitford et al., 1979]. Frie fluor ioner har ikke samme evnen til å diffundere over cellemembraner som hydrogenfluorid (HF). HF er en svak syre som i et alkalisk miljø vil dissosiere og frigjøre fluor ioner som deretter skilles ut med urinen. En lav pH på tubulivæsken vil da medføre at størsteparten av fluor ionene returneres til sirkulasjonen, og man får et økt toksisitetspotensiale [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.10].

Symptomer

Symptomene utvikles som oftest innen en time, men kan også komme flere timer etter inntaket. Symptomene består i kvalme, brekninger, magesmerter, økt spyttsekresjon, tåreflod, diaré, hodepine, kaldsvetting og kramper. Senere forløp kan innebære en generell svakhet, spasmer i ekstremitetene og tetanus som følge av de toksiske effektene man får på cellemembranfunksjoner etter hvert som kalsiumkonsentrasjonen i plasma faller og kaliumkonsentrasjonen øker. Blodtrykket kan bli faretruende lavt og pulsen kan være svak og ujevn. Videre kan man utvikle respiratorisk acidose og hjerte arytmi. Ekstrem desorientering og koma fører ofte til død [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.10].

Det er viktig å merke seg at fluortabletter vil kunne gi magesmerter, oppkast og diaré på grunn av innhold av søtningstoffer (sorbitol, xylitol). Disse symptomene er ufarlige og forbigående og behandles som ved omgangssyke.

Behandling

Før igangsetting av behandling er det viktig å forsøke å kartlegge inntatt mengde fluor. Det er relativt store mengder som skal inntas før det er fare for fluorforgiftning. Ved inntak av under 25 mg fluor vil det ikke være nødvendig med noen spesielle tiltak. Overskuddet vil raskt skilles ut fra kroppen slik at man kan gi fluortabletter på vanlig måte etter ett døgn.

Ved større inntak er det viktig å redusere absorpsjonen av fluor fra gastrointestinaltractus. Dette gjøres ved å gi rikelig med melk, evt. kalktabletter løst i vann. Kalsium vil dermed binde seg til fluor og redusere opptaket. Ved alvorlig fluorforgiftning må mageinnholdet fjernes. Dette gjøres fortrinnsvis på sykehus. Man skal ikke prøve å kaste opp eller stikke fingeren i halsen på barn da saltsyre fra magesekken og fluor vil danne flussyre som er etsende.

Kronisk toksisitet

Kroniske bivirkninger oppstår ved administrasjon av litt for høye doser over lang tid.

Grenseverdi

0,04 mg fluor per kg kroppsvekt

Symptomer/ effekter

De kroniske bivirkningene omfatter dental fluorose, fluorpåleiring i benvev og nyreproblemer [Fejerskov et al., Fluoride in Dentistry, kap.10].

Behandling

Behandlingen av dental fluorose er beskrevet senere i denne oppå grunn avven.

Forekomst

Det er estimert at mer enn 260 millioner mennesker konsumerer drikkevann der fluorinnholdet er over 1,5 mg/l, altså maksimumsverdien fastsatt av WHO [World Health Organization, 1985]. Størsteparten av disse bor i tropiske strøk [www.uib.no]. I områder der drikkevannet hentes direkte fra dype brønner er dental fluorose ofte endemisk, og i mange tilfeller øker fluorinnholdet i vannet med dybden på brønnen. Typiske endemiske områder er Øst-Afrika, Senegal, India, Sudan og Saudi Arabia.

Tidligere fant man dental fluorose nesten utelukkende i områder der drikkevannet var kilden til overflødig fluorinntak, men den økte bruken av fluor til forebyggende tannbehandling de siste tiårene har gjort dental fluorose mer spredt i ulike deler av verden. Dette er også noe av grunnen til at prevalensen av dental fluorose øker selv i områder der de kommunale drikkevannskildene har lavt fluorinnhold.

Daglig vanninntak er dessuten delvis avhengig av omgivende temperatur, og dermed blir fluorinntaket fra drikkevann høyere i tropiske områder enn i kjøligere land. Galagan og Vermillion [Galagan et al., 1957] foreslo en utregningsmetode for kalkulering av det optimale fluornivået i drikkevann. Ved hjelp av denne kom de blant annet frem til at fluorinnholdet burde ligge på rundt 0,6-0,8 ppm i områder der den årlige gjennomsnittstemperaturen var over 27°C. Her vil tiden man oppholder seg i luftkondisjonerte rom variere og dette kan påvirke drikkevaner av vann og dermed også fluorinntaket [Akpata, 2001].

I tillegg har man sett at også høyde over havet vil kunne påvirke utviklingen av dental fluorose [Akpata, 2001]. I en studie fra Uganda [Rwenyonyi et al., 1999] ble sammenhengen mellom høyde over havet og dental fluorose undersøkt blant barn i to ulike distrikter med fluor i drikkevannet. Her kontrollerte de også for andre faktorer forbundet med fluorose. Et tilfeldig utvalg av 481 barn i alderen 10-14 år ble undersøkt. De så at prevalensen og alvorlighetsgraden av dental fluorose økte signifikant med høyde over havet og med fluorkonsentrasjonen i drikkevannet. I distriktet med 0,5 mg F/l i drikkevannet hadde 25 % av barna som levde på 900 høydemeter over havet dental fluorose sammenlignet med 45 % av barna som levde 2200 m over havet. De korresponderende verdiene i distriktet med 2,5 mg F/l i drikkevannet var 69 % på 1750 m versus 86 % på 2800 m. De fant videre at høyde over havet ikke påvirket prevalensen av TF-scorer ≥ 5 i betydelig grad hverken i det lav-fluoriderte eller det høy-fluoriderte distriktet. Resultatene her er i henhold til resultater fra Kenya som er basert på tilsvarende analyser [Manji et al., 1986c].

Flere land i Sør-Asia er kjent for høy forekomst av dental fluorose. Det er anslått at over 26 millioner mennesker i Kina har dental fluorose som følge av drikkevann med forhøyet fluorinnhold [Chen et al., 1997], mens ytterligere 16,5 millioner har fluorose på grunn av kullforurensning [Liang et al., 1997]. I India er det videre estimert at 25 millioner mennesker har dental fluorose, og også i mer vestlige land som USA og Canada er dental fluorose hyppig rapportert [Fluoride in drinking water, WHO].

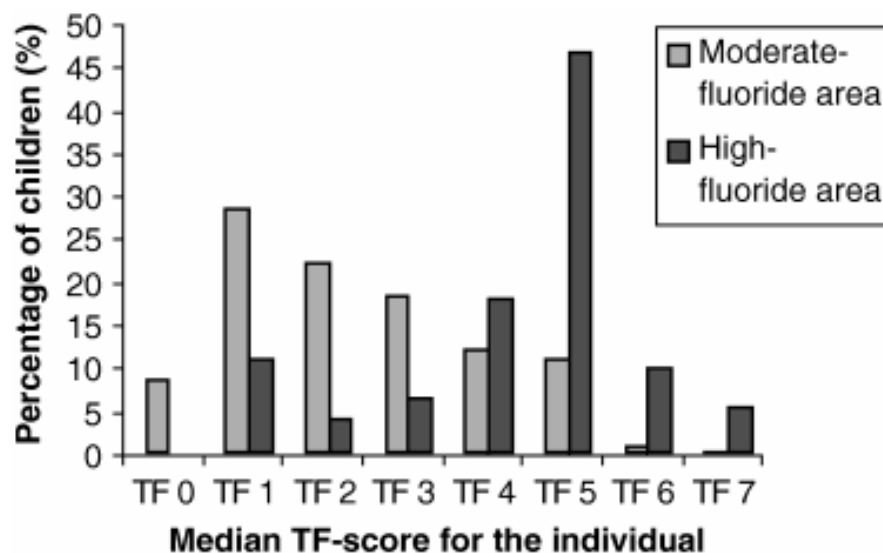
I denne oppgåve har vi valgt å se nærmere på forekomsten i henholdsvis Etiopia og Norge, for deretter å sammenligne de to.

Forekomst i Etiopia

Etiopia er et av landene i Øst-Afrika som er regnet som endemisk med tanke på forekomst av dental fluorose. Her varierer fluorkonsentrasjonen i drikkevannet mellom 0,3-14,0 mg/l. Etter målinger fra 1997 skiller man mellom områder med moderate (0,3-2,2 mg/l) og høye (10-14 mg/l) fluorkonsentrasjoner.

Wondwossen et al. utførte i 1997 en studie som tok sikte på å undersøke forholdet mellom dental fluorose og karies blant Etiopiske barn bosatt i områder kjent for endemisk fluorose [Wondwossen et al., 2004]. En tidligere analyse [Reimann et al., 2003] av 138 grunnvannskilder i disse områdene viste at 60 % av brønnene hadde et fluorinnhold på $\geq 0,7$ mg/l, mens 33 % inneholdt vann med fluorkonsentrasjoner på $>1,5$ mg/l. Wondwossen et al. fant en høy prevalens av TF-score 0-3 i områder med moderate fluorkonsentrasjoner i drikkevannet, mens alvorlig fluorose (≥ 5) forekom oftere i områdene med høye konsentrasjoner (figur 2). Prevalensen av dental fluorose (TF-score ≥ 1) var 91,8 % i moderate områder og 100 % i høy-fluorid områder [Wondwossen et al., 2004].

Figur 2



I en studie av Rango et al. (2012) ble 200 innbyggere bosatt i den etiopiske Ritfdalen undersøkt med henblikk på dental fluorose. Disse var alle mellom 7 og 40 år og benyttet seg av vann fra 12 brønner der fluorkonsentrasjonene varierte mellom 7,8 til 18 mg/L. Samtlige som ble undersøkt hadde tegn på dental fluorose (TF-score ≥ 1). 52 % av tennene ble målt til TF-score 5 og 6, 30 % hadde TF-score 3 og 4, og 8,4 % hadde TF-score 7 eller høyere. Hele 60 % av tennene viste tap av ytre deler av emaljen, noe som indikerte en alvorlig grad av mineraliseringsforstyrrelsen, mens de resterende 40 % ble karakterisert som mild til moderat fluorose. I studien fant de ingen direkte korrelasjon mellom TF-scorene og fluorkonsentrasjonene i grunnvannsprøvene, og et dose-respons-forhold kunne derfor ikke fastslås. Dette skyldes manglende kontroll over andre faktorer (for eksempel diett) som kan påvirke utvikling av dental fluorose [Rango et al., 2012].

En annen studie av Wondossen et al. samme år, hadde som mål å identifisere ulike sosio-demografiske og atferdsmessige faktorer assosiert med prevalensen av alvorlig dental fluorose. Blant de 233 barna som ble undersøkt var prevalensen av alvorlig dental fluorose (TF \geq 5) 24,1 % og 75,9 % i henholdsvis de moderate- og høy-fluoriderte områdene. Over 90 % av barna viste tegn på dental fluorose, og den individuelle gjennomsnittlige TF-scoren i de moderat fluoriderte områdene var 2 sammenlignet med 5 i landsbyen med høyt innhold av fluor i drikkevannet. Også her ser man at den gjennomsnittlige TF-scoren er signifikant høyere i høy-fluoridområdene [Wondossen et al., 2006].

Studien undersøkte i tillegg andre faktorer som påvirker utviklingen av og graden av dental fluorose i rurale strøk i Etiopia. Blant annet alder, inntak av spesielle typer te [Opinya et al., 1991; Olsson, 1978] og fisk, lengde på ammingsperiode og metode for oppbevaring av vann ble vurdert. Etnisitet, som også kan være av betydning for utviklingen av dental fluorose [Ockerse, 1953], ble ikke ansett som en relevant faktor i denne studien. Til tross for at drikkevann med høyt innhold av fluor er den hyppigst forekommende årsaken til dental fluorose, fant de at ammingsperioder \leq 18mnd, samt høyt inntak av te og fisk innebærer en økt risiko for mineraliseringsforstyrrelsen. I tillegg observerte de en signifikant lavere gjennomsnittlig TF-score når leirkrukker ble benyttet for oppbevaring av vann fremfor plastkrukker (tabell 1) [Wondossen et al., 2006].

Tabell 1

Variable	Number	Median TFI score (first quartile; third quartile)		
		All teeth	Early erupting teeth	Late erupting teeth
Area of residence:				
moderate fluoride	152	2.0 (1.0; 3.0)	1.5 (1.0; 3.0)	2.0 (1.0; 4.0)
high fluoride	81	5.0 (4.0; 5.0)**	4.5 (4.0; 5.2)**	5.0 (4.5; 5.5)**
Age (years):				
12	92	2.0 (1.0; 4.0)**	1.5 (1.0; 3.0)**	2.0 (1.0; 4.0)**
13–15	141	4.0 (1.5; 5.0)	4.0 (1.5; 4.5)	4.0 (2.0; 5.0)
Gender:				
male	121	3.0 (1.5; 5.0)*	3.0 (1.0; 5.0)*	4.0 (2.0; 5.0)
female	112	2.5 (1.0; 4.5)	2.0 (1.0; 4.0)	3.0 (1.5; 5.0)
Breastfeeding (months):				
0–18	89	4.5 (2.0; 5.0)**	4.5 (1.5; 5.5)**	5.0 (2.0; 5.0)**
> 18	144	2.5 (1.0; 4.0)	2.0 (1.0; 4.0)	3.0 (1.5; 4.3)
Tea consumption:				
drinks tea/daily	110	4.5 (1.5; 5.0)**	4.0 (1.3; 5.0)**	4.5 (2.0; 5.0)**
seldom/never drink	123	2.5 (1.0; 4.0)	2.0 (1.0; 3.5)	3.0 (1.5; 4.5)
Fish consumption:				
meat/fillet	181	3.0 (1.0; 4.5)	2.0 (1.0; 4.5)	3.5 (1.5; 5.0)
meat/fillet and bone	30	4.5 (3.7; 5.1)*	4.5 (2.8; 5.5)*	5.0 (4.0; 5.1)*
do not eat	22	2.5 (1.0; 3.6)	2.0 (0.8; 3.0)	3.0 (1.0; 4.2)
Storage of water:				
clay pots	48	1.5 (1.0; 4.3)	1.5 (0.6; 4.0)	2.0 (1.1; 5.0)
metallic/plastic	185	3.0 (1.5; 5.0)*	3.0 (1.0; 4.5)*	4.0 (2.0; 5.0)*

*P < 0.05, **P < 0.001.

Tidligere studier har også vist hvordan leirkrukker kan bidra til å redusere fluorinnholdet i drikkevannet i land der andre former for defluoridering ikke lar seg gjøre [Bjorvatn et al., 2003]. I områder der anlegg for defluoridering er installert fjernes likevel ikke overflødig fluor effektivt nok grunnet manglende vedlikehold [Malde et al., 2003].

Hauge et al. utførte i 1994 en studie som illustrerte hvordan leirkrukker fjerner fluor fra høy-fluoridert vann. En senere studie av Bjorvatn et al. (2003) demonstrerte videre hvordan forskjellige typer leire har ulik evne til å binde fluor. De fant at rød leire fra sentrale deler av Etiopia er godt egnet for defluoridering. Forsøkene viste at man ved å lagre høy-fluoridert vann i leirkrukker i én uke kunne redusere fluorinnholdet fra ca. 10 til mindre enn 0,5 mg F/L. De så videre at ubehandlet leire kunne fjerne fluor med en hastighet på ca. 30 mg F/kg leire/time, eller ca. 100 mg F/kg leire/uke. Siden leirkrukker kan lages med minimal kostnad ved hjelp av enkel teknologi og ved bruk av lokalt tilgjengelige komponenter, burde produksjon og bruk av disse oppfordres [Bjorvatn et al., 2003].

Man har også sett at det å riste vann/leire-systemet kan øke den fluorbindende kapasiteten i leiren [Agarwal et al., 2001]. Ifølge en studie av Larson og Pearce (2002) kan man oppnå effektiv defluoridering av vannet ved å varme opp vannet med brushit og calcit. I Etiopia ville derimot dette innebære en ekstra belastning på de allerede overbelastede skogene i området, men alternative energikilder (som for eksempel solen) kan muligens brukes til å fremskynde prosessen [Bjorvatn et al., 2003].

Forekomst i Norge

Det er generelt lite naturlig fluor i vann i Norge. De fleste vannverkene i landet baserer seg på lav-fluorid overflatevann fra magasinene [Natvig et al., 1975; Flaten, 1991]. Overflatevannet har vanligvis en fluorkonsentrasjon på <0,1 mg/l, og det er ikke tillatt å tilsette fluor til drikkevannet [Sosialdepartementet, 1968; Heløe et al., 1974; Echhoff, 1963]. I enkelte områder der brønnvann benyttes kan fluorinnholdet derimot være høyt.

I Norge mottar over 80 % av befolkningen overflatevann fra magasinene, mens det er anslått at det eksisterer mellom 150-200 000 brønner rundt om i landet [www.ngu.no]. Grunnvannet tas da ut gjennom borebrønner i fjell eller løsmasser. Hvert år bores det rundt 6000 brønner, men bare 40 % av disse brukes til vannforsyning. 16 % av brønnene inneholder fluorkonsentrasjoner over anbefalt mengde [www.miljostatus.no]. De fleste av brønnene er lokalisert til landlige områder, men grunnvann blir også benyttet i mer urbane strøk. Alle nye brønner må etter § 46 i Vannressursloven rapporteres inn til den nasjonale brønn databasen ved NGU (Norges Geologiske Undersøkelse), og vannkvaliteten må kontrolleres med jevne mellomrom vha vannanalyser.

Norge har aldri gjennomført vannfluoridering og det er estimert at mindre enn 1 % av befolkningen benytter drikkevann som inneholder mer enn 0,5 ppm naturlig forekommende fluor [von der Fehr et al., 1997]. Man regner med at ca. 96 % av Norges befolkning konsumerer drikkevann med mindre enn 0,25 mg F/L [Natvig et al., 1973]. I tillegg blir mat og drikkevarer fremstilt i områder uten fluoridert vann, og dermed får en eventuell diffusjonseffekt (fluorkonsum i områder uten naturlig forekommende fluor i drikkevannet grunnet produksjon av drikkevarer i områder med fluoridert drikkevann) små konsekvenser [Wang et al., 1997]. Til tross for dette har forskere estimert at forekomsten av dental fluorose blant norske barn er minst 25 % [von der Fehr et al., 1989; Wang et al., 1997].

En studie fra Hordaland rapporterte fluorkonsentrasjoner i grunnvann som varierte fra 0,02 til 9,48 mg/L, gjennomsnittlig 0,3 mg/L. 14 % av de kontrollerte brønnene inneholdt vann med fluornivåer $\geq 0,5$ mg/L. De fant også at fluorkonsentrasjonene i de kontrollerte brønnene korrelerte positivt med geologiske faktorer knyttet til mineralsammensetningen i berggrunnen, økt dybde på brønnen, samt økt pH i vannprøvene. Alder på brønnen korrelerte derimot negativt med fluorkonsentrasjonen i brønnvannet [Bårdsen et al., 1996].

Bårdsen et al. publiserte i 1999 en studie som tok sikte på å undersøke prevalensen og alvorlighetsgraden av dental fluorose blant til sammen 218 barn på Vestlandet. Barna i studien var alle i alderen 5 til 18 år som enten var eksponert for moderat til høy-fluoridert grunnvann ($\geq 0,5$ mg F/L) eller lav-fluoridert overflatevann (ca. 0,10 mg F/L). Blant forbrukerne av overflatevannet, fant de at prevalensen av dental fluorose var 14,3 % (begrenset til TF-score 1 og 2), mens hele 78,8 % av grunnvannsforbrukerne fikk fastslått TF-score fra 1 til 7. De fant videre en positiv korrelasjon mellom TF-scoren til deltakerne og fluorinnholdet i vannet de konsumerte (tabell 2) [Bårdsen et al., 1999].

Tabell 2

	TF score								Total	
	0	1	2	3	4	5	6	7	1-7	%
Surface water group (n)	90	13	2	–	–	–	–	–	15	14
Groundwater group (n)	24	34	34	11	1	6	1	2	89	79
Total (n)	114	47	36	11	1	6	1	2	104	48

Prevalensen av dental fluorose blant barn som konsumerte overflatevann i studien til Bårdsen et al., sammenfaller godt med tidligere funn i områder med tilsvarende fluorinnhold i drikkevannet [Dean, 1942; Osuji et al., 1988; Mascarebhas et al., 1998].

Prevalensen i studien til Bårdsen et al. fra 1999 er derimot betydelig lavere enn resultatene fra en studie av Wang et al. (1997) der de undersøkte risikofaktorer assosiert med dental fluorose blant 8-åringer fra Asker, et område som er kjent for høy sosial klasse i Norge. Tidligere studier har vist at bruk av f. eks fluortabletter er mer uttalt blant folk i de høyere sosiale klasser [Brown et al., 1990]. Av de til sammen 383 barna som ble undersøkt i studien til Wang et al., fant de at 45 % av de som regelmessig brukte fluortabletter hadde dental fluorose TF 1-2. For barna som brukte fluorsupplementer av og til, sjelden og aldri var prevalensen henholdsvis 21 %, 10 % og 0 %. Hele 87 % av barna med dental fluorose hadde en mild variant (TF=1), og ingen fikk TF-score høyere enn 3. Bare 8 % av barna som hadde brukt fluortabletter i mindre enn 0,5 år hadde fluorose, mens 48 % av barna som hadde brukt fluortabletter jevnlig i over 3 år viste tegn på fluorose.

Forskjellene i prevalens kan skyldes forskjeller i sosial klasse blant deltakerne i de to studiene, men også forskjeller i metode for registrering. I studien til Wang et al. undersøkte de kun én incisiv i overkjeven, mens de i studien til Bårdsen et al., undersøkte begge incisiver og deretter valgte den laveste scoren. Dette kan ha ført til en underregistrering hos Bårdsen et al. Ifht. Wang et al. [Bårdsen et al., 1999]. I studien til Wang et al. konkluderte de videre med at tidlig bruk av fluortannkrem (før 14 måneders alder) økte forekomsten av hovedsakelig mild alvorlighetsgrad av dental fluorose [Wang et al., 1997].

I en tidligere studie av Bårdsen et al. (1998) fokuserte de i tillegg på risikoperioder for utvikling av dental fluorose. Her fant de en prevalens på 42 % (TF-score 1 og 2) blant deltakerne som hadde blitt eksponert for høy-fluoridert drikkevann etter 1 års alder, mens hele 89 % av utvalget med mer alvorlig fluorose (TF-score 3-7) hadde blitt eksponert for høy-fluoridert drikkevann før 12 måneders alder. Tidspunkt for start av fluoreksponeringen er altså en risikofaktor for dental fluorose [Bårdsen et al., 1998].

Resultater fra meta-analyser av Hujoel et al. (2009) viste at risikoen for dental fluorose ved inntak av fluor hos småbarn er lav i områder med lavt fluorinnhold i drikkevannet slik som i Norge [Hujoel et al., 2009].

I en studie av von der Fehr et al. fra 1989 ble 190 barn i 12 års alder undersøkt og 25 % av disse hadde en mild grad av dental fluorose (TF-score 1-2). 40 % av disse barna brukte fluortabletter regelmessig.

En studie av Pendrys et al. (2010) tok sikte på å undersøke sammenhengen mellom dental fluorose, karies og tidlig fluorbruk hos norske barn bosatt i Bergen. I denne studien ble til sammen 1879 barn undersøkt. Av funnene kunne de konkludere med at norske barn hadde en lav risiko for å utvikle dental fluorose, samt at mild til moderat alvorlighetsgrad var mest vanlig. Barna brukte tannkrem og fikk fluorsupplementer etter anbefalinger fra den norske protokollen fra 1987. Resultatene viste at fluorsupplementer var den eneste viktige risikofaktoren for mild til moderat fluorose. Dette gjaldt spesielt ved jevnlig inntak i perioden 48- til 72-måneders alder. Risikoen for en mild til moderat form av mineraliseringsforstyrrelsen i emaljens overflatesone ble estimert til så mye som seksdoblet. Dette gjaldt også risikoen ved bruk av private brønner der de estimerte at 11 % av barna hadde fluorose som følge av denne eksponeringen. I tillegg var assosiasjonen sterk dersom barna i løpet av de 24 første levemånedene brukte mer enn en ertestor mengde tannkrem. De fant derimot ingen assosiasjon mellom fluorose og tannpusshistorie i alderen 24 til 48 måneder eller 48 til 72 måneder.

Den nyeste protokollen fra 1996 med mer restriktive anbefalinger i forhold til fluorbruk hos barn fra fødsel til 6-års alder, antyder at risikoen for dental fluorose hos barn født etter 1996 reduseres ytterligere. Protokollen går ut på at kun barn med kariesrisiko bør anbefales å ta fluorsupplementer, da med redusert dose ifht. tidligere (0,25 mg for barn i alderen 6 til 36 mnd; 0,5 mg for barn i alderen 36 mnd og oppover) [Pendrys et al., 2010].

Dersom man sammenligner forekomsten av dental fluorose i Etiopia med Norge er det ingen tvil om at både selve forekomsten og alvorlighetsgraden i Etiopia er av betydelig større dimensjoner. Dette skyldes som nevnt at etiologien her er de store mengdene fluor i drikkevannskildene. I Norge skyldes forekomsten først og fremst inntak av fluorsupplementer i tidlige barneår, og i mindre grad av høy konsentrasjon av fluor i drikkevannskildene. Det er derimot viktig å ta i betraktning at høyt fluorinnhold i drikkevannet til befolkning i områder der brønnvann benyttes, trolig er årsaken til den økte forekomsten her i landet.

Behandlingsalternativer

I dag stilles det stadig et større krav til pene og hvite tenner, men for pasienter med dental fluorose har de fleste metoder vært både kostbare, tidkrevende og lite substansbesparende. Tannlegene har derfor i årevis vært på jakt etter en teknikk som kan redusere alle disse tre faktorene, slik at flere pasienter kan bli fornøyde og oppnå et godt resultat. For de med mild grad av fluorose kan en kombinasjon av mikroabrasjon og vitalbleking være løsningen. For mer alvorlige grader må man ty til radikale metoder som komposittrestaureringer, laminater og kroner, for at det skal bli et pent resultat.

I denne oppå grunn avven har vi lagt hovedvekten på behandling med mikroabrasjon, men bleking, komposittrestaureringer og laminater vil også bli belyst.

Mikroabrasjonsteknikken

Historikk

Mikroabrasjonsteknikken ble utviklet i 1916 av tannlege Walker Kane fra Colorado Springs. Kane eksperimenterte med forskjellige syreoppløsninger for å korrigere den brune fargen på tennene til pasientene, som han kalte "Colorado Brown Stain" [Croll, 1991]. Andre tannleger i området betraktet arbeidet hans som radikalt og farlig, og flere fryktet at tennene kunne bli oppløst ved bruk av denne behandlingsmetoden. Kane publiserte aldri sine resultater, og metoden fikk liten utbredelse og anerkjennelse.

I 1984 fortsatte McCloskey arbeidet som Kane påbegynte [McCloskey, 1994]. Han fant at 18 % HCl ga gode resultater uten å skade tennene. Syren ble brukt sammen med pimpstein. Denne metoden ble siden modifisert, utviklet og er i dag omtalt som mikroabrasjonsteknikken. Dette er kanskje den beste metoden for å fjerne flekker som tilsvarende mild fluorose (TF-score 1-3). Flekker som tilsvarende moderat fluorose (TF-score 4) kan også fjernes, selv om disse oftest forblir synlige etter behandling med mikroabrasjon.

Teknikken er basert på prinsipper beskrevet av Croll [Croll, 1989], og involverer påføring av abrasjonspasta på de affiserte områdene. Ved å bruke en kombinasjon av kjemisk erosjon og mekanisk abrasjon kan man få fjernet ca. 0,2 mm av emaljeoverflaten. Det er en trygg, effektiv og atraumatisk metode for å fjerne overfladiske emaljedefekter [Heymann, 1997].

Train et al. evaluerte den estetiske forbedringen og overflateforandringene etter bruk av PREMA[®] Enamel Microabrasion (Premier Dental Products), et kommersielt kit for mikroabrasjon som er tilgjengelig på markedet. Det inneholder 15 % HCl-pimpsteinpasta og en spesielt designet plastapplikator for å gni pastaen på de fluoriserte tennene. Train demonstrerte at 10 applikasjoner á 30 sekunder (totalt 5 min) var nok til å fjerne flekkene fra de fleste tilfeller av mild fluorose, klassifisert etter Dean's index. For alvorligere tilfeller måtte 20 applikasjoner á 30 sekunder til (totalt 10 min). Men selv da var ikke forbedringen tilsvarende for mild fluorose. Ujevnheter i overflaten ble mer markerte etter behandlingen, spesielt i mer alvorlige tilfeller.

Fremgangsmåte

Forutsetningen for at teknikken skal gi gode resultater er at misfargingene er begrenset til det ytre emaljelag.

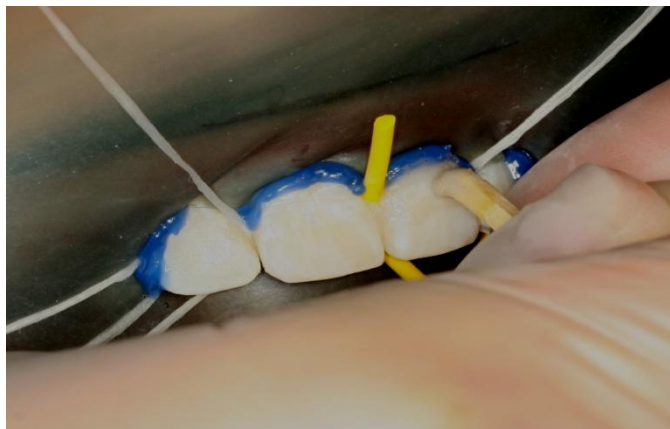
Det er ikke like effektivt på dype lesjoner, for eksempel på tenner med diagnosen amelogenesis imperfecta. I slike tilfeller må man bruke en restaurering som innebærer bruk av resinkompositt. Denne teknikken kalles megabrasjon [Magne, 1997].

Metoden som brukes ved Klinikk for kariologi ved det Odontologiske Fakultet i Bergen, ble beskrevet av Kilpatrick og Welbury i 1993, og fremgangsmåten er som følger:

- 1) Tennene som skal behandles, isoleres med kofferdam og forsegles langs gingivalranden med flytende kofferdam.



- 2) 18 % HCl blandes med pimpstenpulver til passende konsistens. Blandingen appliseres på tannen med en trepinne (spisset fyrstikk). Den brukes så til å gni pastaen over det aktuelle området på bukkalflaten i 5-10 sekunder.



- 3) Pimpsteinblandingen spyles vekk. Bruk sug.
- 4) Prosedyren gjentas til pigmenteringen er borte (max 10 ganger)
- 5) Tannen spyles til slutt med vann i 30 sek., og en nøytral fluor-løsning (2 % NaF) appliseres i 3-4 min.
- 6) Kofferdam fjernes og tennene poleres i ca. 1 min med tannpasta som inneholder fluor.

Som vist ved histologiske studier, fjerner mikroabrasjon den dysplastiske emaljeoverflaten [Price et al., 2003]. I tillegg vil den mikroabraderte flaten reflektere og spre lyset slik at svake misfarginger i den underliggende emaljen er maskert, og tannfargen forbedres [Croll, 1991].

Mineralisert vev komprimeres i den organiske delen av emaljen, og det dannes en ytre prismefri region [Donly et al., 1992]. Croll har kalt dette fenomenet for "abrasjonseffekten". Fukt fra saliva og fluor forbedrer så de optiske egenskapene til den endrede emaljeoverflaten. Overflatelaget som dannes under behandlingen er en høypolert, kompakt, mineralisert struktur [Croll, 1991].

Fordeler ved behandlingsmetoden

Det er en allmenn oppfatning at mikroabrasjonsteknikk bør være førstevalg ved behandling av de fleste emaljeopasiteter, og at suksessen er størst når misfargingen sitter nærmest emaljeoverflaten.

En fordel ved bruk av mikroabrasjonsteknikk er at den er relativt rask å utføre (30-40 min) avhengig av antall tenner som skal behandles, og det er ikke behov for anestesi eller mekanisk fjerning av emalje. Behandlingen kan gjennomføres uten særlig ubehag for pasienten. Den er også billig å utføre.

Teknikken medfører et relativt lite tap av emalje. Hvor mye emalje som fjernes er avhengig av behandlingens varighet. En undersøkelse viste at etter 5x5 sekunders applikasjoner av 18 % HCl med pimpstein fjernes ca. 40 µm av emaljen, og etter 10x5 sekunders påføringer vil dybden være ca. 70 µm [Welbury et al., 1990]. Andre undersøkelser angir større emaljetap, opptil en fjerdedel av emaljetykkelsen kan forsvinne [Kilpatrick et al., 1993]. Det er vist at den gjennomsnittlige emaljetykkelsen bukkalt på incisivene i overkjeven er ca. 1 mm i det incisale området, og mindre enn 0,5 µm cervikalt [Shillingburg et al., 1973].

Den totale mengde emalje som fjernes er ikke så avgjørende, så lenge det er nok tykkelse på gjenværende emalje til å beskytte underliggende tannstruktur, gi tannen nok styrke under funksjon og et akseptabelt utseende [Welbury et al., 1990].

Den største fordelen med mikroabrasjon av emaljen er at overflatekvaliteten forbedres ettersom tiden går. Det er angitt at behandlingen kan resultere i dannelsen av en glatt emaljeoverflate som utvikler et lag kalt "emalje-glaze" [Croll et al., 1996]. Det foreligger ingen longitudinelle studier, men mange kasuistikker viser at behandlingen har effekt i mange år.

De siste årene har mikroabrasjon ofte blitt brukt sammen med vitalbleking for å redusere kontrastene mellom white-spot-lesjonene og tannoverflaten rundt, slik at man oppnår en mer homogen tannfarge [Croll et al., 2000]. Mikroabrasjon anbefales i behandling av fluorose, postortodontisk demineralisering, lokalisert hypoplasi og idiopatisk hypoplasi der misfargingen er begrenset til det ytre emaljelaget [Wray et al., 2001].

Tannbleking

De konservative metodene for å fjerne porøs overflateemalje ved dental fluorose, er som nevnt ved å abradere bort det porøse laget sammen med innkapslede flekker ved mikroabrasjon. Bleking kan ikke fjerne de kalkhvite flekkene på fluoriserte tenner og erfaring tilsier at bleking vil gjøre de hvite områdene enda hvitere og dermed mer synlige. Etter mikroabrasjon kan bleking gi en mer homogen tannfarge og hvitere tenner. Det er hydrogenperoksid som brukes. Tannbleking kan oppnås ved bruk av hjemmeblekingsteknikk eller klinikkbleking.

Hjemmebleking

Ved hjemmebleking blir blekemiddelet fordelt i en blekeskinne i plast, som er laget med vakuumpresse på tannklinikken. Kantene til skinnen er klippet i underkant av gingiva. Pasienten instrueres i å bruke skinnen med blekemiddelet i 2-3 timer daglig i 1-2 uker. Det er vist i studier at det ikke er økt effekt ved å bleke lenger enn 2-3 timer, siden dette er virkningstiden til hydrogenperoksid. Middelet som brukes er oftest karbamidperoksid som frigjør hydrogenperoksid, eller hydrogenperoksid alene. Blekingen opphører da man har nådd tilfredsstillende resultat. Et eksempel på dette blekemiddelet er Opalescence (Ultradent Products, Inc. Utah, USA)-tannblekingssystem. Det er anbefalt å bruke hjemmebleking i tillegg til mikroabrasjon dersom man ikke klarer å fjerne fluorotisk misfarging ved hjelp av mikroabrasjon alene [Croll, 1997]. Pasientene kan få en følelse av at tennene virker gule etter en behandling med mikroabrasjon. Dette er naturlig da de hvite flekkene som følge av fluorose kamuflerer tennenes egentlige farge. En kan heller ikke utelukke at dentinfargen blir mer fremtredende da emaljetykkelsen blir noe redusert av behandlingen [Kilpatrick et al., 1993; Welbury et al., 1990].

Klinikkbleking/ Vitalbleking

Vitalbleking, ved å bruke karbamidperoksid eller hydrogenperoksid [Scherer et al., 1991; Rosenthaler et al., 1998; Wright et al., 2002; Bodden et al., 2003] har blitt en populær metode for å få riktig nyanse på tennene etter mikroabrasjon. Blekingen foregår på klinikken med 35 % hydrogenperoksid (Opalescence[®] Xtra) Etter inngående profylakse, settes kofferdam på og for å sørge for at ikke blekemiddelet lekker ut til gingiva, forsegles kantene med flytende kofferdam.



Blekemiddelet appliseres og spyles av etter anbefalt virketid. Til slutt fuktes den polerte overflaten med fluorløsning i 4 minutter.

Det kan også utføres klinikkbleking med 35 % karbamidperoksid (Opalescence[®] Quick) i skinne. Samtidig må det påpekes at høyere konsentrasjoner av blekemiddelet gir høyere risiko for bivirkninger og at hjemmebleking som regel gir tilfredsstillende resultat.

I en laboratoriestudie med bleking av ekstraherte tenner, var det ingen signifikante forskjeller mellom tenner som ble bleket med lys og tilsvarende uten lys når fargen ble vurdert etter én uke. Dette funn sammen med risikoen for uønskede effekter fra lyseksponering gjør at vi fraråder bruken av lyskilder i forbindelse med tannbleking. [Bruzell og Dahl, 2006]. Det er ingen langtidsstudier på effektene peroksid kan ha på orale vev, spesielt tannpulpa, men de første funnene fra en prospektiv undersøkelse om tannbleking i regi av Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer (NIOM) viser at cirka 50 % av pasientene får bivirkninger av behandlingen [Bruzell, 2009].

Prognose

Prognosen for et tilfredsstillende resultat etter ekstern bleking varierer fra tilfelle til tilfelle. Elektronmikroskopiske studier har vist at vitalbleking gir forandringer i emaljeoverflaten i form av porøsiteter og sprekkdannelser rundt emaljeprismene. Dette kan føre til at emaljeprismene blir eksponert [Bitter, 1998]. Denne endringen i emaljeoverflaten er avhengig av hvor lenge blekeprosessen har pågått. Den vesentlige årsaken til residiv er nye fargestoffer som kommer utenfra og som kan trenge inn i den nybehandlete, litt porøse tannsubstansen. Det anbefales likevel ikke å behandle overflaten med lavviskøst resin, fordi denne platen har en misfargingstendens [Pallesen, 1993, 1996]. En undersøkelse viser at ekstern bleking holder fra 1-4 år, og kanskje lenger, men i de fleste tilfeller med et gradvis residiv [Pallesen, 1996].

Komposittrestauring

Dette er også en mindre radikal behandling, hvor man preparerer lokalt på tannen der flekkene befinner seg og erstatter emaljen med kompositt. Studier viser at bonding til fluoriserte tenner kan by på flere utfordringer. Tennene kan være vanskeligere å etse, og siden emaljeoverflaten er svak og porøs, kan man forvente svikt i bondingen.

Etsetid

Al-Sugair og Akpata (1999) etset ekstraherte tenner med ulik alvorlighetsgrad av fluorose i ulik tid, ved bruk av 37 % fosforsyre. Ikke-fluoriserte tenner ble brukt som kontroller. Når etsetiden var 15 sekunder, var etsedybden til TF-score 1-3, 5-11 µm. Dette skilte seg ikke fra kontrollene [Ng'ang'a et al., 1992]. For å oppnå lik etsedybde ved TF-score 4, måtte etsetiden doubles til 30 sekunder. Ved TF-score 5, var etsedybden avhengig av om den etsede overflaten var intakt eller med pits. Når tenner med TF-score 6 ble etset i 45 sekunder, ble den hypermineraliserte overflateemaljen fjernet for å eksponere det organiske nettverket i subsurface-emaljen. Når etsetiden ble økt til 90 sekunder, ble både den hypermineraliserte overflateemaljen og det organiske nettverket fjernet, og normalt etsemønster, sett i ikke-fluorisert emalje etset i 15 sekunder, gjenoppsto.

Derfor burde etsing av fluorisert emalje med TF-score 1-3 være av samme varighet som for ikke-fluoriserte tenner. Når hele emaljeoverflaten er opak (TF-score 4), må etsetiden doubles. Etsing av emalje med pits (TF-score 5-6) burde vare i 90 sekunder. Dette etseregimet følges da adhesiv-restaureringer skal bondes til ikke-preparert emaljeoverflate. Dersom ca. 0,5 mm av overflaten fjernes ved for eksempel preparering for laminater, kan man tillate kortere etsetid. Dette er fordi emalje med høyt fluorinnhold hovedsakelig befinner seg i ytre 0,2 mm [Richards et al., 1989].

Bonding til fluorisert emalje

For å studere hvordan dental fluorose påvirker emaljebondingen, ble komposittresin bondet til preparert emaljeoverflate til tenner med varierende grad av fluorose [Ateyah et al., 2000]. 0,5 mm av emaljeoverflaten ble fjernet. Etsetiden var på 60 sekunder. Det ble funnet at alvorlighetsgraden ikke hadde noen statistisk signifikant effekt på bindingsstyrken mellom resin og emalje. Forlenget etsetid til 120 sekunder resulterte i en signifikant høyere bindingsstyrke av resin til fluorisert emalje på tennene til individer under 40 år, enn for de over 40 år. På tenner med moderat til alvorlig fluorose (TF-score 4-6), kunne man se en økt bondingsvikt. Det er derfor forventet at sannsynligheten for bondingsvikt vil øke med økende alvorlighetsgrad og økende alder. Dette kan også gjelde porselenslaminater, da disse restaureringene er bondet til emaljen med resinement.

Porselenslaminater

Rodd og Davidson beskrev en metode for å behandle mer alvorlig dental fluorose, ved restaurering med laminater. Klinisk erfaring har vist at fluoriserte tenner med pits (TF-score 5-7) sjelden kan behandles kun med mikroabrasjon. Slike tilfeller restaureres derfor med komposittresiner eller porselenslaminater. I tilfeller der mer enn 50 % av labial emalje er tapt, ved TF-score 8-9, burde tennene kronebehandles. Også når mikroabrasjon ikke fjerner all misfarging ved TF-score 4, burde tennene få laminater.

Gjenværende misfarging kan iblant sees etter at overflaten er preparert for laminater. Slike flekker kan muligens fjernes bedre med vitalbleking. Dette kan innebære at sluttrestaureringene blir forsinket med minst 24 timer [Dishman et al., 1994], eller at man fjerner overflatelaget [Cvitko et al., 1991].

Fremgangsmåte

Fremgangsmåten som blir brukt ved Klinikk for kariologi ved Det odontologiske fakultet i Oslo:

Første behandlingsseanse:

Bilde før og etter preparering:



(Bildene er lånt av Anne Bjørg Tveit)

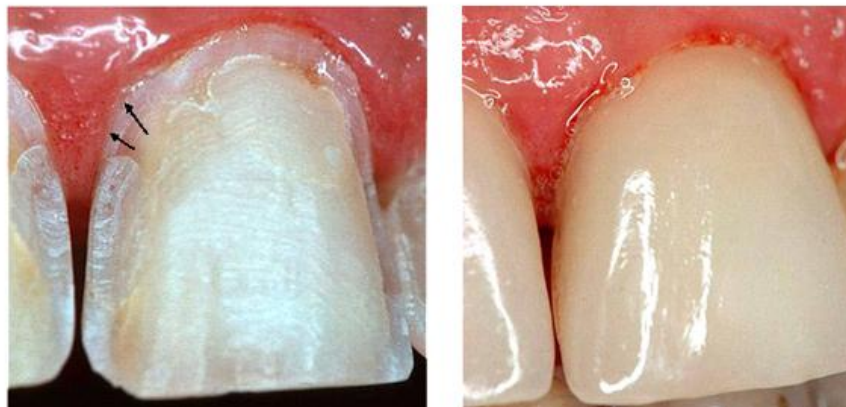
- 1) Velg farge for fasaden(e). Dette bør helst skje i dagslys eller egnet belysning. Tannen bør ikke være uttørret.
- 2) Preparering med avrundet sylindrerformet diamant og rund diamant. Preparering med en presis chamfer-avslutning.
- 3) Gingival retraksjonstråd for å frilegge prepareringsgrensen
- 4) Seksjonsavtrykk i Impregum
- 5) Midlertidig kompositt uten syreets eller bonding

En mulig fremgangsmåte er å preparere et spor med en rund 09 diamant midt på labialflaten (ikke for langt opp gingivalt). Denne har en radius på 0,45 mm, og vil fungere som en indikator for riktig prepareringsdybde. Vinkler man boret riktig vil kun 0,45 mm av tannsubstansen prepareres bort. Deretter preparerer man med en 290/012 diamant til en chamferavslutning mot det gingivale og approximale. Prepareringsdybden skal være mindre mot det gingivale.

Alternativt kan man bruke en konisk avrundet sylinderdiamant 199/012. Lag en fure på ca. 0,4 mm dybde mesialt og distalt på labialflaten og en chamfer mot det gingivale. Preparer hele flaten til jevn dybde, litt grunnere mot det gingivale. Hele prepareringen skal være begrenset av en chamfer. Kasus avgjør om man skal preparere rundt incisalkanten i overkjeven. Alltid rundt incisalkanten i underkjeven - bortsett fra på progenipasienter.

Andre behandlingsseanse: påsetting av laminat

- 1) Rengjøring med Young`s pussekopp
- 2) Prøving av laminatet
- 3) Påsetting av kofferdam, syrebehandling, vannspray
- 4) Silan
- 5) Bonding- lysherdes ikke!
- 6) Resinsement – Lysherdende (ikke dualsement)
- 7) Fjern overskudd av kompositt
- 8) Lysherd hele flaten- 40 sek fra alle sider
- 9) Trimming og fintrimming av kanter
- 10) Sjekk okklusjon/artikulasjon



Samme kasus som bilde 1. Viser preparering og ferdig påsatt laminat i Empress R på 21. Prepareringen er her godt inn i approximalområdet og avslutningen er i en komposittfylling (nylig revidert). For å få til en distinkt overgang til tannen (piler) kan en også bruke et lite rundt diamantbor.

Problemer med etsetid og bonding er det samme for laminater som for komposittdekke. Dette er en radikal metode, og har begrenset holdbarhet. Unge pasienter som velger laminater må derfor regne med å skifte ut laminatene opptil flere ganger i løpet av livet.

Pasientpresentasjoner

Kasus nr. 1: Kvinne, 27 år

Bakgrunn:

Pasienten har bodd størsteparten av livet i Etiopia der en stor andel av befolkningen har sterkt misfargede tenner. Det var derfor først etter at hun flyttet til Norge for ca. 5 år siden at hun følte seg skjemet av den brunflekkelige emaljen på overkjevens incisiver. Hun har nylig gjennomgått kjeveortopedisk behandling, og ønsket deretter en vurdering av behandlingsmuligheter i forhold til emaljedefektene.

Anamnese og status presens:

Pasienten er født i Nazret, Etiopia og flyttet til hovedstaden i Etiopia, Addis Abeba, da hun var ca. 3 år gammel. Hun flyttet så til Norge da hun var ca. 22 år gammel. Pasienten var ikke for tidlig født og hadde ikke lav fødselsvekt, men var noe undervektig i tidlig barndom. Det er ingen påvist ernæringsmangel. Hun har ingen søsken, men en barndomsvenn på hennes alder fra Nazret hadde de samme misfargingene på tennene. Pasienten drakk brønnvann med høyt fluorinnhold fram til 3 års alder.

Kliniske funn:

Klinisk undersøkelse viste tegn på hypomineralisert emalje i hele tannsettet. Vi registrerte opake, hvite og skyformede områder samt områder med brune misfarginger hovedsakelig som en tydelig brem på tann 12-22. På hjørnetennene i overkjeven så man snow-capping incisalt. Pasienten var ikke plaget med ising. Vi registrerte også at det forelå gingivitt.

Diagnose:

Mineraliseringsforstyrrelsen viste en generell utbredelse i tannsettet, og vi kunne dermed utelukke lokale faktorer som årsak til emaljedefektene. Hun har ingen søsken, og det var derfor vanskelig å utelukke en eventuell genetisk forstyrrelse. Tatt i betraktning at pasientens nære venninne fra barneårene i Etiopia hadde de samme misfargingene, kunne man anslå at defektene skyldes en miljøpåvirkning. Dette understøttes videre av at drikkevannet i Etiopia har naturlige høye verdier av fluor. De anamnesticke opplysningene i kombinasjon med det kliniske bildet indikerer dermed diagnosen dental fluorose. Alvorlighetsgraden ble satt til TF-score 4.

Behandling:

Alternative løsninger:

- Mikroabrasjon med påfølgende bleking
- Komsittrestauretinger
- Laminater

Vurderinger i forhold til behandlingsplanen:

Etter en grundig klinisk vurdering av alvorlighetsgraden ble det besluttet at vi skulle konsentrere oss om behandling fra tann 13-23 da disse var hardest rammet. Det var også disse tennene som plaget pasienten mest estetisk. Ut ifra alvorlighetsgraden ble laminater anslått som beste løsning, men da pasienten nylig hadde sementert retainer i overkjevens front etter endt kjeveortopedisk behandling, var ikke laminater en behandling som kunne iverksettes umiddelbart. Dette på grunn av at retaineren gjorde det umulig å få kofferdammen godt nok på plass. Den kunne heller ikke fjernes midlertidig så tidlig etter endt kjeveortopedisk behandling på grunn av risiko for endring i tannstilling.

Pasienten hadde ved undersøkelsestidspunktet gingivitt, og før vi kunne sette i gang behandling, måtte pasientens munnhygiene forbedres for å eliminere gingivitten. Hun ble derfor instruert i hjemmebehandling med riktig børsteteknikk og bruk av interdentalbørster og ble innkalt til ny kontroll 2 uker senere. Gingivitten hadde da roet seg og forholdene var lagt til rette for å igangsette behandling.

Utført behandling:

I første omgang bestemte vi oss, i samråd med pasienten, for å prøve mikroabrasjon for å se om dette kunne gi tilstrekkelig effekt til tross for at vi antok at emaljedefekten var såpass alvorlig at man regnet med at mikroabrasjon alene ikke ville gi ønsket resultat. Her benyttet vi pimpstein blandet med 18 % HCl. Klinikkleking med 35 % Opalescence ble gjennomført i samme seanse etter mikroabrasjonen. Blekemiddelet fikk virke i 10 minutter x 2. Blekingen gav ingen signifikant tilleggseffekt. Overflaten ble deretter mettet med 2 % NaF løsning i 3-4 minutter. Pasienten ble så instruert i å skylle med 0,2 % NaF skyllevæske 2 ganger daglig i 2 uker, i tillegg til å unngå fargesterk mat og drikke de nærmeste dagene etter behandlingen. Dette for å gi emaljen tid til remineralisering.

Før og etter første mikroabrasjon:



Av bildene ser vi at mikroabrasjonen og blekingen har gitt en tydelig reduksjon av misfargingene, men ikke optimalt behandlingsresultat.

Pasienten kom til ny kontroll 1 måned senere. Hun hadde da ikke vært plaget med ising, og emaljen var fremdeles tykk og fin uten tegn til translucens. Vi bestemte oss derfor for å utføre samme behandling nok en gang.

Her er resultatet etter 2. runde med mikroabrasjon og bleking. Denne gangen lot vi blekemiddelet virke i 30 minutter x 2, men den forlengede virketiden gav heller ingen signifikant effekt.



Misfargingene satt i dette tilfellet såpass dypt i emaljen at de ikke lot seg fjerne kun med mikroabrasjon og bleking. Nye behandlingsmuligheter måtte derfor vurderes. Laminater ville gitt best estetisk resultat, men på grunn av den nylig sementerte retaineren i overkjevens front, lot ikke denne behandlingen seg gjøre på daværende tidspunkt. Neste behandlingsforslag ble dermed komposittrestaureringer i front. Dette anså vi som en god midlertidig løsning for pasienten inntil laminater kunne fremstilles som en mer permanent behandling.

Komposittrestaureringene ble utført i flere seanser og kun på de hardest rammede områdene. I første behandlingsseanse konsentrerte vi oss om tann 11 og 21. Misfarget emalje ble fjernet med turbin for å gi plass til kompositten før flerlagsteknikk ble benyttet. Overflaten ble deretter syreetset og bonding ble applisert (Adper Scotchbond Multi-Purpose). Som komposittmateriale valgte vi Filtek Supreme XT farge A2B med A2E ytterst. Pasienten virket tilfreds med resultatet, og ga uttrykk for at hun også ønsket tilsvarende behandling på 12/22 og 13/23.

Før og etter komposittrestaureringer på sentralene:



Nye komposittrestaureringer ble derfor lagt på tann 12/22 og 13/23 2 uker senere. I tillegg ble det gjort noen justeringer på komposittrestaureringene på sentralene. Av bildene ser vi at overkjevens front nå har fått en mer homogen farge. Pasienten var fornøyd med resultatet.

Før og etter komposittrestaureringer på lateraler og hjørnetenner:



Prognose:

Komposittrestaureringene anses som en god estetisk løsning for denne pasienten inntil videre. Komposittfillinger har generelt en levetid på 7-8 år [Jokstad et al., 1994], men disse fyllingene kan muligens ha en lengre levetid. Siden de er lokalisert anteriort i tannsettet vil de hygieniske forholdene være gunstige og risikoen for sekundærkaries mindre. Fyllingene er også mindre utsatt for stress i form av belastning, og dermed vil risikoen for fraktur og slitasje være mindre enn for kompositter i posteriore områder. Komposittrestaureringene vil derimot være mer utsatt for misfarging som følge av inntak av mat/drikke, og man må derfor regne med justeringer etter hvert. Laminater vil være en tenkt behandling på sikt.

Oppfølging og kontroll:

Ved kontroll 4 måneder senere var pasienten fremdeles fornøyd med resultatet. Hun uttrykte likevel et ønske om en noe hvitere fasade, men etter å ha diskutert laminater som et behandlingsalternativ og fordelene/ulempene ved dette, ble vi enige om at denne behandlingen kunne avventes inntil videre.

Til sammenligning før/etter:



Diskusjon:

Som vi ser av denne pasientpresentasjonen, så vil mikroabrasjon med påfølgende bleking kunne gi betydelig reduksjon av misfarget emalje, men det gir allikevel ikke godt nok resultat alene når misfargingene går så dypt i emaljen. Som følge av fluorosen er pasientens tenner preget av ulike fargesjatteringer, og komposittrestaureringene smelter her godt sammen med resttannsettet. Dersom laminater skulle lages ville man i første rekke laget disse på sentraler og lateraler, men det ville nok vært en utfordring å få disse til å passe til denne pasientens resttannsett.

Kasus nr. 2: Kvinne, 28 år

Bakgrunn:

Pasienten hadde lenge hatt et ønske om å bleke tennene sine på grunn av misfarging. Hun skjemtes i tillegg over de hvitlige forandringene i emaljen, og var klar over at disse vil kunne forsterkes ved bleking. Hun ønsket derfor en vurdering før eventuell bleking kunne påbegynnes.

Anamnese og status presens:

Pasienten er født og oppvokst i Sarpsborg, Østfold. Hun var ikke for tidlig født og hadde ikke lav fødselsvekt. Hun hadde astma i barneårene og brukte inhalator for dette. Hun har en yngre søster som ikke har tegn på mineraliseringsforstyrrelse. Familien benytter kommunalt drikkevann. Pasienten har brukt fluortannkrem og tok fluortabletter fra tidlig alder. Opplysninger fra mor peker på at hun trolig har forsynt seg av fluortablettene i skapet, samt brukt noe større mengde tannkrem enn anbefalt. Det huskes imidlertid ikke at tannkremen ble svelget.

Kliniske funn:

Tannsettet som helhet viste tegn på fluorotisk emalje i form av hvitlige linjer i et tverrstripet mønster tilsvarende perikymata. Snow-capping ble registrert på premolarene. De diffuse opasitetene var noe mindre uttalt i molarområdene.

Diagnose:

Mineraliseringsforstyrrelsen viste også her en generell utbredelse i tannsettet. Siden ingen i pasientens nærmeste familie har tegn på emaljedefekter og de hvitlige misfargingene var såpass sentrert rundt perikymata, var derfor den sannsynlige diagnosen dental fluorose. Diagnosen ble ytterligere forsterket ut ifra opplysningen om en sannsynlig overdosering av fluor fra fluorsupplementer i tidlig barndom. Vi graderte mineraliseringsforstyrrelsen til TF-score 1.

Behandling:

Alternative løsninger:

- Ingen behandling
- Mikroabrasjon alene
- Mikroabrasjon med påfølgende ekstern bleking

Vurderinger i forhold til behandlingsplanen:

Pasienten har en tykk emalje og de hvitlige forandringene så ut til å være lokalisert i ytterste lag av emaljen. Dette ga et godt utgangspunkt for mikroabrasjon. I første omgang ble det ansett som tilstrekkelig å behandle tann 12-22.

Pasienten har en retainer palatinalt i overkjevens front, og dette vanskeliggjør behandlingssituasjonen noe. Retaineren gjør det umulig å få kofferdammen tilstrekkelig invertert, og det blir vanskelig å mikroabradere områder langt gingivalt. Pasientens smilelinje gjorde at dette likevel ikke ble ansett som et betydelig estetisk problem.

Utført behandling:

I første omgang ble mikroabrasjon utført uten påfølgende hjemmebleking. Mikroabrasjonen ble utført hovedsakelig på sentralene, men også på lokaliserte områder på tann 12 og 22.

Før og etter første runde med mikroabrasjon:

Av bildet ser vi at tennene fikk en noe jevnere, men mattere overflate som følge av at det ytterste laget av emalje er fjernet. Bildet er tatt rett etter at kofferdam er fjernet og på grunn av uttørringen man da får, ser tennene noe mer opake ut. Siden de hvitlige forandringene nå er redusert, vil emaljen derimot få et mer gulaktig preg. Pasienten ble instruert i å skylle daglig med 0.2 % fluorløsning for å gi emaljen mulighet til remineralisering.

Når pasienten kom til kontroll 2 uker senere så vi at emaljen hadde fått tilbake en mer skinnende overflate. Hun hadde ikke vært plaget med ising etter at mikroabrasjonen ble utført. Vi ble enige om å forsøke enda en runde med mikroabrasjon i forsøk på å få vekk misfargingene ytterligere. Dette ble derfor igangsatt samme økt.

Før og etter andre runde med mikroabrasjon:



Pasienten var fornøyd med reduksjonen av de hvitflekkete områdene, og ønsket å avvente bleking inntil videre.

Ved kontroll et par måneder etter siste mikroabrasjon (uten bleking):



Etter siste kontrolltime ønsket pasienten å forsøke bleking for å få et hvitere helhetsinntrykk. Hun igangsatte derfor hjemmebleking med bruk av Opalescence 10 % i skinne 2 timer hver dag i 12 dager.

Etter bleking:



Prognose:

Mikroabrasjon har god effekt og prognose på milde grader av dental fluorose. Behandlingen ga her tennene et jevnere uttrykk sammenlignet med utgangspunktet. Mikroabrasjonen gjorde derimot at tennene så noe gulere ut, men dette ble redusert ved påfølgende bleking.

Oppfølging og kontroll:

Ved kontrolltime 4 måneder etter siste behandling med mikroabrasjon, var pasienten fremdeles fornøyd med resultatet. Et par måneder etter mikroabrasjonen hadde emaljen igjen fått tilbake sitt skinnende utseende. Til tross for at noen opasiteter gjenstår i gingivale områder (som følge av kofferdam-dekke under behandlingen), følte ikke pasienten behov for ytterligere mikroabrasjon.

Til sammenligning før/etter:



Diskusjon:

I tillegg til å gi emaljen et mer homogent uttrykk, så vi at tennene også kunne synes noe gulere etter mikroabrasjon. Dette kan som sagt reduseres ved bleking, men bleking av fluorotisk emalje vil derimot innebære en risiko for at eventuelle hvitlige områder igjen kan forsterkes. I vårt pasientkasus var ikke dette et problem, men det kan derimot bli behov for å bleke på nytt senere på grunn av nye misfarginger fra mat/drikke.

Etterord

I løpet av den perioden vi har jobbet med denne oppå grunn avven, har fokuset vårt forandret seg betraktelig. Fra hovedsakelig å fokusere på behandling av pasienter med alvorlig dental fluorose, fordypet vi oss gradvis i andre sentrale temaer som vi mente var relevante for å belyse viktige aspekter rundt diagnosen.

Under litteratursøket ble vi overrasket over omfanget av litteratur rundt emnet, og at det har vært et sentralt og viktig tema på verdensbasis i mange tiår. Siden vi behandlet både en norsk og en etiopisk pasient, ble det naturlig at vi også gikk nærmere inn på litteratur fra begge disse nasjonene. Det var interessant å se hvor alvorlig mineraliseringsforstyrrelsen har vist seg å være i andre verdensdeler, sammenlignet med skandinaviske land.

Vi har lært mye i løpet av den tiden vi har jobbet med oppå grunn avven, ikke minst det å søke opp og lese vitenskapelige artikler. Det har også vært motiverende å se hvordan en så enkel behandling kan påvirke en pasient som er svært sosialt skjemmet av tennene sine. Det er ikke alltid det trengs verken drastiske eller omfattende tiltak for at pasienten skal bli fornøyd med tennes utseende, og i slike tilfeller kan det være riktig å prøve og nå målet med den konservative metoden først.

Alt i alt føler vi at vi har tilegnet oss bred kunnskap om dental fluorose, og på grunn av at fluorose er et økende problem her til lands, tror vi at dette også er noe vi vil få god bruk for i arbeidslivet.

Referanser

- Agarwal A, Rai K, Shrivastav R, Dass S. Defluoridation of water using amended clays. *Fluoride* 2001; 34: 196-197 (Conference Abstract)
- Akpata ES. Occurrence and management of dental fluorosis. *International Dental Journal* (2001) 51; 325-333.
- Al-Alousi, W.; Jackson, D.; Crompton, G.; and Jenkins, O.C. (1975): Enamel Mottling in a Fluoride and Non-Fluoride Community, Parts I and II, *Br Dent J* 138:9-15, 56-60.
- Al-Sugair M H, Akpata E S. Effect of fluorosis on etching of human enamel. *J Oral Rehabil* 1999 26: 521-528
- Altenau A.C, Tveit A.B.: Skjemmende flekker i emaljen behandlet med mikroabrsjon og bleking- et pasienttilfelle. *Nor Tannlegeforen Tidende* 2002; 112: 422-6
- Angmar-Månsson B, Ericsson Y, Ekberg O: Plasma fluoride and enamel fluorosis. *Calcif Tissue Res* 1976;22:77-84.
- Angmar-Månsson B, Withford GM; Environmental and physiological factors affecting dental fluorosis. *J Dent Res* 1990:706-713
- Angmar- Månsson B, Whitford GM: Plasma fluoride levels and enamel fluorosis in the rat. *Caries Res* 1982;16: 334– 339.
- Aoba T., Fejerskov O.: Dental fluorosis: Chemistry and Biology. 13(2):155-170(2002).
- Aoba T, Moreno EC, Tanabe T, Fukae M: Effects of fluoride on matrix proteins and their properties in rat secretory enamel. *J Dent Res* 1990;69: 1248-1250.
- Ateyah N, Akpata E S. Factors affecting shear bond strength of composite resin to fluorosed human enamel. *Operative Dent* 2000 25:216-222
- Awadia AK, Bjorvatn K, Birkeland JM, Haugejorden O. Weaning food and magadi associated with dental fluorosis in northern Tanzania. *Acta Odontol Scand* 2000;58:1-7.
- Aynew T. The Hydrogeological system of the Lake District Basin, Central Main Ethiopian Rift. PhD Thesis, The Netherlands: Free University of Amsterdam, 1998.
- Bartlett JD, Dwyer SE, Beniash E, Skobe Z, Payne- Ferreira TL: Fluorosis: a new model and new insights. *J Dent Res* 2005;84:832– 836.
- Benbachir N., Indications and limits of the microabrasion technique. *Quintessence Int* 1007;38:811-815.
- Bezerra ACB, Leal SC, Otero SAM, Gravina DBL, Cruvinel VRN, Ayrton de Toledo O: Enamel opacities removal using two different acids: an in vivo comparison. *J Clin Pediatr Dent* 29(2): 147-150, 2005.
- Bitter NC. A scanning electron microscope study of the long-term effect of bleaching agents on the enamel surface in vivo. *Gen Dent* 1998; 46: 84-8
- Bjorvatn K, Reimann C, Østvold SH, Tekle-Haimanot R, Melaku Z, Siewers U. High-fluoride drinking water. A health problem in the Ethiopian Rift Valley.1. Assessment of lateritic soils as defloridating agents. *Oral Health and Preventive Dentistry* 2003; 1: 141-148
- Black G. V., McKay F.S.: "Mottled teeth. An endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth heretofore unknown in the literature of dentistry", *Dental Cosmos* 1916;58:129-156
- Bronckers ALJJ, Wöltgens JHM: Short term effects of fluoride on biosynthesis of enamel-matrix proteins and dentin collagens and on mineralization during hamster tooth-germ development in organ culture. *Archs Oral Biol* 1985;39:181-185.
- Bronckers AL, Lyaruu DM, Bervoets TJ, Wöltgens JH: Fluoride enhances intracellular degradation of amelogenins during secretory phase of amelogenesis of hamster teeth in organ culture. *Connect Tissue Res* 2002;43:456-465.
- Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK: The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res* 2009;88:877– 893.
- Bruzell E og Dahl JE; Tannbleking med lys – science or fiction? *DEN NORSKE TANNLEGEFORENINGS TIDENDE* 2006; 116 NR 10 616-621.
- Bruzell E ;Bivirkninger ved tannbleking *DEN NORSKE TANNLEGEFORENINGS TIDENDE* 2009; 119 NR 15.1001].
- Bårdsen A, Klock KS, Bjorvatn K. Dental fluorosis among persons exposed to high- and low-fluoride drinking water in western Norway. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27:259-67
- Bårdsen A, Bjorvatn K, Selvig KA. Variability in fluoride content of subsurface water reservoirs. *Acta Odontol Scand* 1996;54:343-347
- Bårdsen A, Bjorvatn K. Risk periods in the development of dental fluorosis. *Clin Oral Invest* (1998)2:155-160
- Carvalho JG, Leite AL, Yan D, Everett ET, Withford GM, Buzalaf MA (2009). Influence of genetic background on fluoride metabolism in mice. *J Dent Res* 88:1054-1058.

- Chen YX, Lin MQ, Xiao YD, Gan WM, Min D, Chen C. Nutritional survey in dental fluorosis affected areas. *Fluoride* 1997; 30:77-80.
- Chou MY, Yan D, Jafarov T, Everett ET (2009). Modulation of murine bone marrow-derived CFU-F and CFU-OB by in vivo bisphosphonate and fluoride treatments. *Orthod Craniofac Res* 12:141-147.
- Clarkson JJ, O`Mullane DM: A modified D.D.E. Index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res* 1989;68:445-450.
- Clarkson JJ, O`Mullane DM: Prevalence of enamel defects/fluorosis in fluoridated and non-fluoridated areas in Ireland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992;20:196-199.
- Clarkson, J. (1987): An Epidemiological Study of Dental Enamel Defects in Fluoridated and Non-Fluoridated Areas of Ireland. PhD Thesis, University College, Cork.
- Clarkson, J and O`Mullane, D.M.(1986): Enamel Fluorosis/Defects in 8- and 15-year-old Children in Fluoridated and Non-Fluoridated Areas in Ireland, *Caries Res* 20:154, Abst. No. 19.
- Croll TP. Enamel microabrasion: Observations after 10 years. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 45-50.
- Croll TP. Enamel microabrasion: The technique. *Quintessence Int* 1989;20:395-400.
- Croll TP, Helpin ML. Enamel microabrasion: A new approach. *J Esthet Dent* 2000;12:64-71.
- Croll T. Enamel Microabrasion. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc 1991:27-60.
- Croll TP, Segura A. Tooth color improvement for children and teens: enamel microabrasion and dental bleaching. *J Dent Child* 64: 17-22, 1996.
- Cutress TW, Suckling GW, Pearce EIF, Ball ME: Defects of tooth enamel in fluoridated and non-fluoridated water areas of the Auckland region. *NZ Dent J* 1985;81:12-19
- Cvitko E, Denehy G E, Swift E J Jr, et al. Bond strength of composite resin to enamel bleached with carbamide peroxide. *J Esthetic Dent* 1991 3: 100-102
- Dean, H.T. (1934): Classification of Mottled Enamel Diagnosis, *J am Dent Assoc* 21:1421-1426
- Dean, H.R.; Arnold, F.A.; and Elvove, E. (1942): Domestic Water and Dental Caries. Additional Studies of the Relation to Fluoride Domestic Waters to Dental
- Dean HT. Endemic fluorosis and its relationship to caries. *Public Health rep.*53, 1443-1452.
- Dean HT. The investigation of physiological effects by the epidemiological methods. In: Moulton F, editor. *Fluorine and dental health*. Washington (DC): American Association for the Advancement of Science;1942.p23-31.
- DenBesten PK, Li W: Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis. *Monogr Oral Sci*. Basel, Karger 2011;22:81-96.
- DenBesten PK: Effects of fluoride on protein secretion and removal during enamel development in the rat. *J Dent Res* 1986;65:1272-1277.
- DenBesten PK, Crenshaw MA: The effects of chronic high fluoride levels on forming enamel in the rat. *Arch Oral Biol* 1984;29:675- 679.
- DenBesten PK, Crenshaw MA, Wilson MH: Changes in the fluoride- induced modulation of maturation stage amelo- blasts of rats. *J Dent Res* 1985;64:1365-1370.
- DenBesten PK, Yan Y, Featherstone JD, et al: Effects of fluoride on rat dental enamel matrix proteinases. *Arch Oral Biol* 2002;47:763-770.
- DenBesten PK, Thariani H (1992). Biological mechanisms of fluorosis and level and timing of systemic exposure to fluoride with respect to fluorosis. *J Dent Res* 71:1238-1243.
- Dishman M V, Covey D A, Baughan L W. The effect of peroxide bleaching of composite to enamel bond strength. *Dent Mater* 1994, 10:33-36.
- Driscoll, W.S.; Horowitz, H.; Meyers, R.; Heifetz, S.; Kingman, A.; and Zimmerman, E. (1986): Prevalence of Dental Caries and Dental Fluorosis in Areas with Negligible, Optimal and Above Optimal Fluoride Concentrations in Drinking Water, *J Am Dent Assoc* 113:29-33.
- Donly KJ, O`Neill M, Croll TP. Enamel microabrasion: A microscopic evaluation of the "abrasion affect". *Quintessence Int* 1992;23:175-179.
- Driscoll, W.S., Horowitz, H.S., Meyers, R.J., Heifetz, S.B., Kingman, A. and Zimmerman, E.R. 1983 Prevalence of dental caries and dental fluorosis in areas with optimal and above-optimal water fluoride concentrations. *Journal of the American Dental Association*, 107, 42-47.
- Eager J.M.: "Denti di Chiaie (Chiaie teeth)" *Publ. Health Rep.* 16 (Nov. 1, 1901) 2576-7
- Echhoff T. "Legalitetsprinsippet". *Tidsskrift for Rettsvitenskap* 1963;76:273-5.
- Ekstrand J (1996). Fluoride metabolism. In: *Fluoride in dentistry*. Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Copenhagen: Munksgaard, pp. 55-68.
- Ekstrand J, Ehrnebo M.: Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:211-5.
- El-Nadeef MA, Honkala E. Fluorosis in relation to fluoride levels in water in central Nigeria. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26:26-30.
- Everett ET, McHenry MA, Reynolds N, Eggertsson H, Sullivan J, Kantmann C, et al. (2002). Dental Fluorosis: variability among different inbred mouse strains. *J Dent Res* 81:794-798.

- Everett ET, Yan D, Weaver M, Liu L, Foroud T, Martinez-Mier EA (2009). Detection of dental fluorosis-associated quantitative trait loci on mouse chromosomes 2 and 11. *Cell Tissues Organs* 189:212-218.
- Everett E.T., Critical Reviews in oral biology & medicine, *J Dent Res* 90(5):552-560, 2011.
- Fejerskov O, Johnson NW, Silverstone LM: The ultrastructure of fluorosed human dental enamel. *Scand J Dent Res* 1974;82:357-372.
- Fejerskov O, Manji F, Baelum V (1990). The nature and mechanism of dental fluorosis in man. *J dent Res* 69: 692-700.
- Fejerskov, Ekstrand og Burt. Fluoride in dentistry. 2.ed 1996, Seksjon IV "Clinical use of fluoride".
- Fincham AG, Moradian- Oldak J: Recent advances in amelogenin biochemistry. *Connect Tissue Res* 1995;32:119- 124.
- Flaten TP. A nation-wide survey of the chemical composition of drinking water in Norway. *Sci Total Environ* 1991;102:35-71
- Fynn H.A.: "Some remarks on the defects in enamel of the children of Colorado Springs", *Items of Interest* 32 (1910) 31;
- Galagan DJ, Vermillion JR. Determination of optimum fluoride concentrations. *Public Health Rep* 1957 72:491-493
- Giambro NJ, Proszak K, DenBesten PK: Characterisation of fluorosed human enamel by color reflectance, ultrastucture, and elemental composition. *Caries Res* 1995;29:251-257.
- Gizaw B. The origin of high bicarbonate and fluoride concentrations in waters of the Main Ethiopian Rift Valley, East African Rfit System. *J Afr Earth Sci* 1996;22:391-402.
- Goward, P.E. (1976): Enamel Mottling in a Non-fluoride Community in England, *Community Dent Oral Epidemiol* 4:111-114.
- Gossa T. Fluoride contamination and treatment in the Ethiopian Rift valley. *World Water Forum* 4. Addis Ababa, Ethiopia: Ministry of Water Resources; 2006 [Mexico].
- Groeneveld A. et al. *J Dent res* 1990; 69(Spec Issue): 751-55
- Gulati P, Singh V, Gupta MK, Vaidya V, Dass S, Prakash S. Studies on the leaching of fluoride in tea infusions. *Science of the Total Environment* 1993; 138: 213-222
- Hauge S, Østerberg R, Bjorvatn K, Selvig KA. Defluoridation of drinking water with pottery: effect of firing temperature. *Scandinavian Journal of Dental Research* 1994; 102: 329-333
- Heløe LA, Birkeland JM. The public opinion in Norway on water fluoridation. *Community Dent Oral Epidemiol* 1974;2:95-7
- Heymann HO. Nonrestorative treatment of discolored teeth: Reports from an International Symposium. *J Am Dent Assoc* 1997;128(supplement):15-25
- Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed. *Fluoride Chemistry* New York: Academic Press 1965:1-375
- Holt RD, Morris CE, Winter GB, Downer MC (1994). Enamel opacities and dental caries in children who used a low fluoride toothpaste between 2 and 5 years of age. *Int Dent J* 44:331-341
- Horowitz, H. (1986): Indices for Measuring Dental Fluorosis, *J Public Health Dent* 46:179-183.
- Horowitz, H.; Driscoll, W.S.; Meyers, R.; Heifetz, S.; and Kingman, A. (1984): A New Method of Assessing the Prevalence of Fluorosis – The Tooth Surface Index of Fluorosis, *J Am Dent Assoc* 109:37-41
- Hu JC, Ryu OH, Chen JJ, et al: Localization of EMSP1 expression during tooth formation and cloning of mouse cDNA. *J Dent Res* 2000;79:70- 76.
- Hu JC, Sun X, Zhang C, et al: Enamelysin and kallikrein- 4 mRNA expression in Developing mouse molars. *Eur J Oral Sci* 2002;110:307-315.
- Hujoel PP, Zina LG, Moimaz SA, Cunha-Cruz J. Infant formula and enamel fluorosis: a systematic review. *JADA* 2009; 140(7): 841-854.
- Ibrahim YE, Affan AA, Bjorvatn K. Prevalence of dental fluorosis in Sudanese children in two villages with 0,25 and 2,56 ppm fluoride in the drinking water. *Int J Paediatr Dent* 1995;5:223-9.
- Iizuka, Y. And Yasaki, T. (1976): Differential Diagnosis Between Dental Fluorosis and Non-fluoride Mottling, *Bull Kanagawa Dent Coll* 4:55-56.
- Ismail AI, Hasson H. Fluoride supplements, dental caries and fluorosis: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2008 Nov;139(11):1457-68
- Jackson, D. (1961): A Clinical Study of Non-Endemic "Mottling of Enamel", *Arch Oral Biol* 5:212-223.
- Jackson, D.; James, P.M.C.; and Wolfe, W.B. (1975): Fluoridation in Anglesey, A Clinical Study, *Br Dent J* 138:165-171.
- Jokstad A, Mjör IA, Qvist V. The age of restorations in situ. *Acta Odontol Scand* 1994 Aug;52(4):234-42.
- Kahama RW. Fluorosis in children and sources of fluoride around Lake Elementaita region of Kenya. *Fluoride* 1997;30:1341-1344

- Kaseva ME. Contribution of trona (magadi) into excessive fluorosis- a case study in maji ya chai ward, northern Tanzania. *Sci Total Environ* 2006;336:92-100.
- Kerebel B, Daculsi G: Ultrastructural and crystallographic study of human enamel in endemic fluorosis (in French). *J Biol Buccale* 1976;4:143– 154.
- Kierdorf H, Kierdorf U: Disturbances of the secretory stage of amelogenesis in fluorosed deer teeth: a scanning electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 1997;289:125-135.
- Kierdorf H, Kierdorf U, Richards A, Josephsen K: Fluoride- induced alterations of enamel structure: an experimental study in the miniature pig. *Anat Embryol (Berl)* 2004;207:463– 474.
- Kilpatrick NM, Welbury RR. Hydrochloric acid/pumice microabrasion technique for the removal of enamel pigmentation. *Dent Update* 1993; 20: 105-7.
- Kruger BJ (1970a). An autoradiographic assessment of the effect of fluoride on the uptake of 3H-proline by ameloblasts in the rat. *Arch Oral Biol* 15:103-108.
- Kruger BJ (1970b). The effect of different levels of fluoride on the ultrastructure of ameloblasts in the rat. *Arch Oral Biol* 15:109-114.
- Kubota K, Lee DH, Tsuchiya M, Young CS, Everett ET, Martinez-Mier EA, et al. (2005). Fluoride induces endoplasmic reticulum stress in ameloblasts responsible for dental enamel formation. *J Biol Chem* 280:23194-23202.
- Kubota K, Lee DH, Tsuchiya M, et al: Fluoride induces endoplasmic reticulum stress in ameloblasts responsible for dental enamel formation. *J Biol Chem* 2005;280:23194– 23202.
- Kuehns: *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* 6 (1888) 446; H.T. Dean to F. S. McKay, May 17, 1940; in the H. T Dean papers, NLM, History of Medicine Division;
- Larsen MJ, Pearce EIF. Defluoridation of drinking water by brushite and calcite. *Caries Res* 2002; 36: 201
- Leonard RH. Nightguard vital bleaching: Dark stains and long-term results. *Compend Contin Educ Dent* 2000; 21 (Suppl. 28): 18-27.
- Li Y, Decker S, Yuan ZA, et al: Effects of sodium fluoride on the actin cytoskeleton of murine ameloblasts. *Arch Oral Biol* 2005;50:681– 688.
- Liang, C., Ji, R. and Cao, S. 1997 Epidemiological analysis of endemic fluorosis in China. *Environmental Carcinogenicity and Ecotoxicological Reviews*, C15 (2), 123–138.
- Limeback H, Vierra APGF, Lawrence H. Improving esthetically objectionable human enamel fluorosis with a simple microabrasion technique. *Eur J Oral Sci* 2006;114(suppl.1):123-126
- Lyyaruu DM, Bervoets TJ, Bronckers AL (2006). Short exposure to high levels of fluoride induces stage-dependent structural changes in ameloblasts and enamel mineralization. *Eur J Oral Sci* 114(Suppl 1):111-115.
- Lyyaruu DM, Blijleven N, Hoeben-Schornagel K, Bronckers AL, Wöltgens JH (1989a). X-ray microanalysis of the mineralization patterns in developing enamel in hamster tooth germs exposed to fluoride in vitro during the secretory phase of amelogenesis. *Adv Dent Res* 3:211-218.
- Lyyaruu DM, Lenglet WJ, Wöltgens JH, Bronckers AL (1989b). Micro-PIGE determination of fluorine distribution in developing hamster tooth germs. *J Histochem Cytochem* 37:581-587.
- Lyyaruu DM, Tros GH, Bronckers AL, Wöltgens JH (1990). Micro-PIXE study of the effects of fluoride on mineral distribution patterns in enamel and dentin in the developing hamster tooth germ. *Scanning Microsc* 4:315-322.
- Mabelya L, van't Hof MA, König KG, van Palenstein Helderma WH (1994). Comparison of two indices of dental fluorosis in low, moderate and high fluorosis Tanzanian populations. *Community Dent Oral Epidemiol* 22:415-420.
- Mabelya L, König KG, van Palenstein Helderma Wh. Dental fluorosis, altitude and associated dietary factors. *Caries Res* 1992;26:65-7
- Mabelya L, van Palenstein Helderma WH, van't Hof MA, König KG. Dental fluorosis and the use of high fluoride containing trona tenderizer (magadi). *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:170-6.
- Magne P. Megabrasion: A conservative strategy for the anterior dentition. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997;9:389-395. Malde M, Zerihun L, Julshamn K, Bjorvatn K. Fluoride intake in children living in a high-fluoride area in Ethiopia. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2003; 13: 27-34
- Malentlema TN. The likely increase of fluoride uptake due to type of diet of the people of Tanzania. *Dar es Salaam: Tanzania Food and Nutrition Centre Report no. 737; 1980*
- Malinowska E, Inkielewicz I, Czarnowski W, Szefer P. Assessment of fluoride concentration and daily intake by human from tea and herbal infusions. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1055-61.
- Manji F, Baelum V, Fejerskov O (1986a). Dental fluorosis in an area of Kenya with 2ppm fluoride in the drinking water. *J Dent Res* 65:659-662.
- Manji F, Baelum V, Fejerskov O: Fluoride, altitude and dental fluorosis. *Caries Res* 1986c; 20:473-480
- Manji F, Baelum V, Fejerskov O, Gemert W (1986b). Enamel Changes in two low-fluoride areas of Kenya. *Caries Res* 20:371-380.

- Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B, Charles P, Lekic CP, Carevic M. Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. *Food Chem Toxicol* 2009;47:1080-4.
- Martinez-Mier EA, Soto-Rojas AE, Urena-Ciret JR, Stookey GK, Dunipace AJ. Fluoride intakes from foods, beverages and dentifrice by children in Mexico. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:221-30.
- Mascarenhas AK, Burt BA. Fluorosis risk from early exposure to fluoride toothpaste. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26:241-8
- Matsuo S, Nakagawa H, Kiyomiya K, Kurebe M (2000). Fluoride-induced ultrastructural changes in exocrine pancreas cells of rats: fluoride disrupts the export of zymogens from the rough endoplasmic reticulum (rER). *Arch Toxicol* 73:611-617.
- Matsuo S, Inai T, Kurisu K, Kiyomiya K, Kurebe M: Influence of fluoride on secretory pathway of the secretory ameloblast in rat incisor tooth germs exposed to sodium fluoride. *Arch Toxicol* 1996;70:420– 429.
- McCloskey RJ. A technique for removal of fluorosis stains. *J Am Dent Assoc* 1994; 109: 63-4.
- McKay FS: The relation of mottled enamel to caries. *J Am Dent Assoc* 1928;15:1429-1437.
- McKay FS: Mottled enamel: early history and its unique features; in Moulton FR, (ed.): *Fluoride and Dental Health*. Washington, DC, American Association for the Advancement of Science, 1942, pp 1-5.
- McKay F.S., in collaboration with G.V. Black: "An investigation of mottled teeth", *Dental Cosmos* 58 (1916) 477, 627, 781, 894;
- McKay F.S., Black G.V.: "An investigation of mottled teeth.", *Dental Cosmos* 58 (1916) 627;
- McKay to Surgeon General, Jan 9, 1926, in the H.T. Dean papers;
- Milsom K, Mitropoulos CM: Enamel defects in 8-year-old children in fluoridated and non-fluoridated part of Cheshire. *Caries Res* 1990;24:286-289.
- Monsour P, Harbrow J, Warshawsky H: Effects of acute doses of sodium fluoride on the morphology and the detectable calcium associated with secretory ameloblasts in rat incisors. *J Histchem Cytochem* 1989;37:463– 471.
- Moradian-Oldak J, Jimenez I, Maltby D, Fincham AG: Controlled proteolysis of amelogenins reveals exposure of both carboxy- and amino-terminal regions. *Biopolymers* 2001;58:606-616.
- Mousny M, Banse X, Wise L, Everett ET, Hancock R, Vieth R, et al. (2006). The genetic influence on bone susceptibility to fluoride. *Bone* 39:1283-1289.
- Mousny M, Omelon S, Wise L, Everett ET, Dumitriu M, Holmyard DP, et al. (2008). Fluoride effects on bone formation and mineralization are influenced by genetics. *Bone* 43:1067-1074.
- Murray, J.J. and Shaw, L. (1979): Classification and Prevalence of Enamel Opacities in the Human Deciduous and Permanent Dentitions, *Arch Oral Biol* 24:7-12.
- Natvig H, Askvold R, Goffeng I. Fluoridinnhold i norske vannforsyninger . Oslo. Helsedirektoratet; 1973
- Natvig H, Askvold R, Goffeng I. Fluoridinnhold i norske vannforsyninger . Oslo. Helsedirektoratet; 1975
- Newbrun E, Brudevold F: Studies on the physical properties of fluorosed enamel-I: Microradiography. *Arch Oral Biol* 1969;2:15-20.
- Ng'ang'a P M, Ogaard B, Cruz R, et al. Tensile strength of ortodontic brackets bonded directly to fluorotic and non-fluorotic teeth: in vitro comparative study, *Am J Orthod Dentofacial Prthop* 1992 102: 244-250
- Nielsen JM. Fluoride contaminated magadi in Tanzania: occurrence, formation and purification (thesis). Copenhagen: Technical University of Denmark; 1997. P.28-9.
- Nishikawa S, Josephsen K: Cyclic localization of actin and its relationship to junctional complexes in maturation ameloblasts of the rat incisor. *Anat Rec* 1987;219:21– 31.
- Ockerse. Chronic Endemic dental fluorosis in Kenya, East Africa. *British Dental Journal* 1953; 95: 57-60.
- Ockerse, T. 1944 Incidence of dental caries among school children in South Africa. Government Printer, Pretoria
- Ockerse, T. 1949 Dental Caries chemical and experimental investigations. Thesis submitted for D.Sc. University of Pretoria, South Africa.
- Olsson B. Dental caries and fluorosis in Arussi Province, Ethiopia. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 1978; 6:338-343.
- O'Mullane, D.; Clarkson, J.; Holland, T.; O'Hickey, S.; and Whelton, H. (1986): *Children's Dental Health in Ireland, 1984*, Government publications Office, Dublin 2.
- Opinya GN, Mburu DN, Birkeland JM, Lokken P. High fluoride levels in some Kenyan beverages: a health risk. *Discovery and Innovation* 1990; 2(1):91-96
- Osuji O, Leake JL, Chipman ML, Nikiforuk G, Locker D, Levine N. Risk factors for dental fluorosis in a fluoridated community. *J Dent Res* 1988;67:1488-92

- Pallesen U. Blegning af tænder: Indikation, klinikk og biologiske hensyn. *Nor Tannlegeforen Tid* 1993; 103: 526-36.
- Pallesen U. Blegning af misfarvede tænder. *Odontologi* 96. København: Munksgaard; 1996.
- Pendrys DG, Stamm JW: Relationship and total fluoride intake to beneficial effects and enamel fluorosis. *J Dent Res* 1990;69(spec No):529-538, discussion 556-527.
- Pendrys DG, Haugejorden O, Bårdsen A, Wang NJ, Gustavsen F. The risk of enamel fluorosis and caries among Norwegian children. *JADA* 2010; 141(4):401-414
- Price RB, Loney RW, Doyle MG, Moulding MB. An evaluation of a technique to remove stains from teeth using microabrasion. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1066-1071.
- Rango T, Kravchenko J, Atlaw B, McCornick PG, Jeuland M, Merola B, Vengosh A. Grounwater quality and its health impact: An assessment of dental fluorosis in rural inhabitants of the Mail Ethiopian Rift. *Environment International* 43 (2012) 37-47
- Rango T, Bianchini G, Beccaluva L, Ayenew T, Colombani N. Hydrogeochemical study in the main Ethiopian Rift: new insights to source and enrichment mechanism of fluoride. *Environ Geol* 2009;58: 109-18.
- Rango T, Bianchini G, Beccaluva L, Tassinari R. Geochemistry and water quality assessment of central Main Ethiopian Rift natural waters with emphasis on source and occurrence of fluoride and arsenic. *J Afr Earth Sci* 2010a;57:479-91.
- Rango T, Colombani N, Mastrocicco M, Bianchini G, Beccaluva L. Column elution experiments on volcanic ash: geochemical implications on Main Ethiopian Rift waters. *Water Air Soil Pollut* 2010b;208:221-33.
- Reimann C, Bjorvatn K, Frengstad B, Melaku Z, Tekle-Haimanot R, Siewers U. Drinking water quality in the Ethiopian section of the East African Rift Valley, part 1: data and health aspects. *Sci Total Environ* 2003; 31:65-80.
- Reynolds KE, Whitford GM, Pashley DH. Acute fluoride toxicity: the influence of acid-base status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;45:415-27
- Richards A: Nature and mechanisms of dental fluorosis in animals. *J Dent Res* 1990;69(Spec No);701-705, discussion 721.
- Richards A, Kragstrup J, Nielsen- Kudsk F: Pharmacokinetics of chronic fluoride ingestion in growing pigs. *J Dent Res* 1985;64:425- 430.
- Richards A, Likimani S, Baelum V, Fejerskov O: Fluoride concentrations in unerupted fluorotic human enamel. *Caries Res* 1992;26:328- 332.
- Richards A, Fejerskov O, Baelum V. Enamel fluoride in relato to severity for human dental fluorosis: *Adv Dent Res* 1989 3:147-153
- Riordan P.J.: *Dental Fluorosis, Diagnosis, Epidemiology, Risk Factors and Prevention*, 1994
- Robinson C, Brookes SJ, Shore RC, Kirkham J: The developing enamel matrix: nature and function. *Eur J Oral Sci* 1998;106(suppl 1):282- 291.
- Robinson C, Yamamoto K, Connell SD, et al: The effects of fluoride on the nanostructure and surface pK of enamel crystals: an atomic force microscopy study of human and rat enamel. *Eur J Oral Sci* 2006;114(suppl 1):99- 104, discussion 127- 109, 380.
- Russel, A.L. (1961): *The Differential Diagnosis of Fluoride and Non-fluoride Enamel Opacities*, Public Health Rep 21: 143-146.
- Rwenyonyi CM, Bjorvatn K, Birkeland JM, Haugejorden O. Altitude as a Risk Indicator of Dental Fluorosis in Children Residing in Areas with 0,5 and 2,5 mg Fluoride per Litre in Drinking Water. *Caries Res* 1999;33:267-274
- Ryu OH, Hu CC, Simmer JP: Biochemical characterization of recombinant mouse amelogenins: protein quantitation, proton absorption, and relative affinity for enamel crystals. *Connect Tissue Res* 1998;38:207- 214, discussion 241- 206.
- Sasaki S, Takagi T, Suzuki M: Cyclical changes in pH in bovine developing enamel as sequential bands. *Arch Oral Biol* 1991;36:227- 231.
- Sharma R, Tsuchiya M, Bartlett JD (2008). Fluoride induces endoplasmic reticulum stress and inhibits protein synthesis and secretion. *Environ Health Perspect* 116:1142-1146.
- Shillingburg HT, Grace CS. Thickness of enamel and dentin. *J South Calif Dent Assoc* 1973; 41, 33-52.
- Shinoda H: Effect of long- term administration of fluoride on physico- chemical properties of the rat incisor enamel. *Calcif Tissue Res* 1975;18:91- 100.
- Simmer JP, Fincham AG: Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rec Oral Biol Med* 1995;6:84-108.
- Singh KA et al. *J Dent Res* 2000; 79-159
- Smith CE, Nanci A, Denbesten PK: Effects of chronic fluoride exposure on morphometric parameters defining the stages of amelogenesis and ameloblast modulation in rat incisos. *Anat Rec* 1993;237:243-258.
- Smith CE, Nanci A: Protein dynamics of amelogenesis. *Anat Rec* 1996;245: 186- 207.
- Smith CE: Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med*

- 1998;9:128– 161.
- Sosialdepartementet. Innstilling om tilsetning av fluorider til drikkevannet. Oslo. Sosialdepartementet; 1968.
- Spak CJ, Hardell LI, De Chateau P. Fluoride in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:699-701
- Stephen et al. (*Br dent J* 1978;144:202-6): Driscoll et al. *J Amer Dent Ass* 1979; 99 817-21
- Suckling G, Thurley DC, Nelson DG: The macroscopic and scanning electron- microscopic appearance and microhardness of the enamel, and the related histological changes in the enamel organ of erupting sheep incisors resulting from a prolonged low daily dose of fluoride. *Arch Oral Biol* 1988;33:361– 373.
- Suckling, G.W.; Pearce, E.I.F.; and Cutress, T.W. (1976): Developmental Defects of Enamel in New Zealand School Children, *NZ Dent J* 72:201-210.
- Sundstrom B, Jongebloed WL, Arends J: Fluorosed human enamel. A SEM investigation of the anatomical surface and outer and inner regions of mildly fluorosed enamel. *Caries Res* 1978;12:329–338.
- Tanimoto K, Le T, Zhu L, et al: Effects of fluoride on the interactions between amelogenin and apatite crystals. *J Dent Res* 2008;87:39– 44.
- Tavener JA, Davies GM, Davies RM, Ellwood RP (2006). The prevalence and severity of fluorosis in children who received toothpaste containing either 440 or 1450 ppm F from the age of 12 months in deprived and less deprived communities. *Caries Res* 40:66-72
- Taves DR: Dietary intake of fluoride ashed (total fluoride) v. Unashed (inorganic fluoride) analysis of individual foods. *Br J Nutr* 1983;49:295-301.
- Thylstrup, A. and Fejerskov, O. (1978): Clinical Appearance and Surface Distribution of Dental Fluorosis in Permanent Teeth in Relation to Histological Changes, *Community Dent Oral Epidemiol* 6:315-328.
- Trautner K, Sibert G. An experimental study of bioavailability of fluoride from dietary sources in man. *Arch Oral Biol* 1986;31:223-8.
- Van Palenstein Helderma WH, Mkasabuni E, Mjengera HJ, Mabelya L. Severe dental fluorosis in children consuming fluoride containing magadi salt. *Tanzan Dent J* 1997;8:16-20.
- Vieira A, Hancock R, Dumitriu M, et al: How does fluoride affect dentin microhardness and mineralization? *J Dent Res* 2005;84:951– 957.
- Vieira AP, Hancock R, Eggertsson H, Everett ET, Grrynpas MD (2005). Tooth quality in dental fluorosis genetic and environmental factors. *Calcif Tissue Int* 76:17-25.
- Viswanathan G, Jaswanth A, Gopalakrishnan S, Sivailango S. Mapping of fluoride endemic areas and assessment of fluoride exposure. *Sci Total Environ* 2009;407:1579-87.
- Viswanathan G, Gopalakrishnan S, Sivailango S. Assessment of water contribution on total fluoride intake of various age groups of people in fluoride endemic areas of Dindigul District, Tamil Nadu, South India. *Water Res* 2010;44:6186-200.
- Von der Fehr FR, Larsen MJ, Bragelien J. Dental fluorosis in children on a fluoride program. *Caries Res* 1989;23(2):102-103
- Von der Fehr FR, Larsen MJ, Bragelien J. Dental fluorosis in children using fluoride tablets. *Caries Res* 1989;23(3):444-456
- Von der Fehr FR, Haugejorden O. The start of caries decline and related fluoride use in Norway. *Eur J Oral Sci* 1997;105(1):21-26
- Walker JS, D.D.S., *J. Am. Dent. Assn.* 20 (1933) 1867
- Wang NJ, Gropen AM, Ogaard B. Risk factors associated with fluorosis in a non-fluoridated population in Norway. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25(6):396-401
- Wei SHY, Hattab FN, Mellberg JR. Concentration of fluoride and selected other elements in teas. *Nutrition* 1989; 5(4): 237-240
- Welbury RR, Shaw L. A simple technique for removal of mottling, opacities and pigmentation from enamel. *Dent Update* 1990; 17: 161-3.
- Whitford GM (1989). *The metabolism and toxicity of fluoride*. Basel, Switzerland: Karger.
- Whitford GM. *The metabolism and toxicity of fluoride*. Basel: Karger 1985:31-87
- Whitford GM, Reynolds KE, Pashley DH. Acute fluoride toxicity: influence of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:31-9
- Whitford GM. *The metabolism and toxicity of fluoride*. Monographs in oral science Karger, New York: Basel; 1996. p. 46-58
- Wondwossen F, Åström AN, Bjorvatn K, Bårdsen A. The relationship between dental caries and dental fluorosis in areas with moderate- and high-fluoride drinking water in Ethiopia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004; 32: 337-44
- Wondwossen F, Åström AN, Bjorvatn K, Bårdsen A. Sociodemographic and behavioural correlates of severe dental fluorosis. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2006; 16: 95-103

- Wong MC, Clarkson J, Glenny AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, Walsh T, Worthington HV. Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res*. 2011 May; 90(5):573-9. Epub 2011 Jan 19
- World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality. Geneva: World Health Organization, 1985.
- Wray A, Welbury R. UK National Clinical Guidelines In Pediatric Dentistry: Treatment of intrinsic discoloration in permanent anterior teeth in children and adolescents. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:309-315.
- Yan Q, Zhang Y, Li W, Denbesten PK: Micromolar fluoride alters ameloblast lineage cells in vitro. *J Dent Res* 2007;86: 336– 340.
- Yanagisawa T, Takuma S, Fejerskov O: Ultrastructure and composition of enamel in human dental fluorosis. *Adv Dent Res* 1989;3:203– 210.
- Yanagisawa T, Takuma S, Tohda H, Fejerskov O, Fearnhead RW: High resolution electron microscopy of enamel crystals in cases of human dental fluorosis. *J Electron Microsc (Tokyo)* 1989;38:441– 448.
- Yoder KM, Mabelya L, Robinson VA, Dunipace AJ, Brizendine EJ, Stookey GK (1998). Severe Dental fluorosis in a Tanzanian population consuming water with negligible fluoride concentration. *Community Dent Oral Epidemiol* 26:382-393.
- Yoder KM, Mabelya L, Robinson VA, Dunipace AJ, Brizendine EJ, Stookey GK. Severe dental fluorosis in a Tanzanian population consuming water with negligible fluoride concentration. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26: 382-93
- Young, M.A.(1973): An Epidemiological Study of Enamel Opacities. PhD Thesis, University of London.
- Zhang Y, Yan Q, Li W, DenBesten PK: Fluoride down- regulates the expression of matrix metalloproteinase- 20 in human fetal tooth ameloblast- lineage cells in vitro. *Eur J Oral Sci* 2006;114(suppl 1):105– 110, discussion127– 109, 380.
- Zhang Y, Li W, Chi HS, Chen J, DenBesten PK: JNK/c-Jun signaling pathway mediates the fluoride-induced downregulation of MMP-20 in vitro. *Matrix Biol* 2007;26:633-641
- Zheng L, Zhang Y, He P, Kim J, Schneider R, Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK: Nbc1 in Mouse and Human Ameloblasts may be Indirectly Regulated by Fluoride. *J Dent Res* 2011;90:782–787.
- Zhou R, Zaki AE, Eisenmann DR: Morphometry and autoradiography of altered rat enamel protein processing due to chronic exposure to fluoride. *Arch Oral Biol* 1996;41:739-747.
- Zimmerman, E.R. (1954): Fluoride and Non-Fluoride Enamel Opacities, *Public Health Rep* 69:1115-1120

FDI Commission On Oral Health, Research&Epidemiology(1982): An Epidemiological Index of Developmental Defects of Dental Enamel (D.D.E. Index), *Int Dent J* 32:159-167(no authors listed)

- <http://www.lovdatab.no> FOR 2001-12-04 nr 1372: Forskrift om vannforsyning og drikkevann (Drikkevannsforskriften)
- http://www.grunnvann.no/gin_veiledere/gv-12.pdf
- <http://www.nrk.no/nyheter/distrikt/ostafjells/telemark/1.4869293>
- http://www.uib.no/info/dr_grad/2005/WondwossenFantaye.htm
- <http://www.ngu.no/no/hm/Georessurser/Grunnvann/Grunnvannsdatenbasen/>
- <http://www.miljostatus.no/grunnvann>
- <http://www.fluoride-history.de/mottledTeeth.htm>