

بررسی تأثیر میزان بالای فلوراید آب آشامیدنی بر هوش کودکان

دکتر بهمن سراج[†] - دکتر مهدی شهبابی* - دکتر محمد فلاحزاده** - دکتر فرناز فلاحزاده***

دکتر نسرين آخوندی***

*استادیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی و عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی، درمانی تهران

**استادیار گروه آموزشی روانپزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی قزوین

***متخصص دندانپزشکی کودکان

****استادیار گروه آموزشی مدیریت دانشگاه آزاد اسلامی تهران

Title: Effect of high fluoride concentration in drinking water on children's intelligence.

Authors: Seraj B. Assistant Professor*, Shahrabi M. Assistant Professor*, Falahzade M. Assistant Professor**, Falahzade F. Pedodontist, Akhondi N. Assistant Professor***

Address:*Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences

**Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences

***Department of Management, Azad University

Background and Aim: Human and animal studies linking fluoride with diminished intelligence have been published. Although adverse effects of high intake of fluoride on intelligence and mental acuity continue to be reported, they are still controversial. The aim of this research was to investigate the relationship between fluoride in drinking water and children's intelligence.

Materials and Methods: In this cross sectional study, 41 children were selected from the high fluoride area with 2.5mg/l (ppm) fluoride in the drinking water and 85 children were selected from low fluoride area with 0.4mg/l (ppm) fluoride in the drinking water. The intelligence quotient (IQ) of each child was measured by the Raven's test. The history of illnesses affecting the nervous system, head trauma, birth weight (>2.5kg or ≤ 2.5kg), residential history, age and sex of children were investigated by questionnaires completed by the children's parents. Data were analyzed by Chi-Square test with p<0.05 as the limit of significance.

Results: In the high fluoride area the mean IQ of children (87.9±11) was significantly lower than in the low fluoride area (98.9±12.9) (P=0.025).

Conclusion: Based on the findings of this study, exposure of children to high levels of fluoride may carry the risk of impaired development of intelligence.

Key Words: Intelligence Quotient; Fluoride; Drinking water

چکیده

زمینه و هدف: در زمینه رابطه هوش و فلوراید آب مطالعاتی انجام گرفته است. مطالعات انسانی به صورت محدود و مطالعات حیوانی تأثیر فلوراید بالا را بر اختلالات تکامل و فانکشنال سیستم عصبی مرکزی نشان داده‌اند. با وجود مشاهده اثرات زیان آور فلوراید بر روی

[†] مؤلف مسؤول: نشانی: تهران - خیابان انقلاب اسلامی - خیابان قدس - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان
تلفن: ۰۲۶۴۰۶۶۴۰ نشانی الکترونیک: serajbah@yahoo.com

هوش، فرضیات درباره ماهیت این رابطه هنوز در مرحله آزمون می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بهره هوشی در کودکان ۷-۱۱ ساله با میزان فلوراید آب آشامیدنی مورد مصرف آنها، انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، بهره هوشی در ۴۱ کودک از روستای نجم آباد دارای فلوراید (ppm) $2/5$ و 85 کودک از روستای زویار دارای فلوراید (ppm) $0/4$ در آب آشامیدنی، با استفاده از آزمون ریون اندازه‌گیری شد. تاریخچه بیماری سیستم عصبی مرکزی، ضربه سر، وزن تولد ($2/5 \text{ kg} >$ یا $2/5 \text{ kg} \leq$)، تاریخچه سکونت، سن و جنس کودکان و اطلاعات مربوط به وضعیت خانوادگی با استفاده از پرسشنامه‌ای که توسط والدین کودکان کامل گردید، مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات با استفاده از آزمون Chi-Square با $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در روستای نجم آباد با میزان فلوراید بالا، میانگین بهره هوشی به صورت معنی‌داری کمتر از روستای زویار با فلوراید آب آشامیدنی پایین بود ($P=0/025$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد، اگر کودکان در معرض سطوح بالای فلوراید قرار گیرند، خطر نقص در تکامل هوشی آنها وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: بهره هوشی؛ فلوراید؛ آب آشامیدنی

وصول: ۸۴/۰۱/۲۸ اصلاح نهایی: ۸۴/۰۸/۱۴ تأییدچاپ: ۸۵/۰۱/۲۶

مقدمه

کولین شناخته شده است (۵). بدون استیل کولین ارتباط بین سلولهای مغز اتفاق نمی‌افتد و استیل کولین آنزیم لازمی برای عملکرد شناختی است. تماس فلوراید با مغز وسیع است و منجر به تغییرات مورفولوژیک واضح در مغز شامل اثر بر نورون‌ها و سیستم عروقی می‌شود (۶)، سد خونی مغز را می‌شکند و باعث سفتی و ضخامت عروق خونی می‌گردد، ضمن این که جذب سرب و آلومینیوم را در مغز افزایش می‌دهد. در نورون‌ها نیز دژنراسیون آکسونی با دمیلینه شدن فیبرهای میلینه گزارش شده است (۷).

مطالعه سیناپتیک با میکروسکوپ الکترونی تغییرات ساختمانی سیناپتیک مغز موشها را در رابطه با فلوروزیس نشان داده است (۸). با تجویز فلوراید بیش از حد اپتیمم اثرات سوء بر تیروئید اتفاق می‌افتد و فلوراید بلعیده شده، باعث بزرگی تیروئید می‌شود (۹)؛ همچنین کاهش آدنیلات سیکلاز تیروئید و کاهش تیروکسین خون (T4) و تری‌یدوتیروئین (T3) و افزایش TSH را به دنبال دارد (۱۰). هیپوتیروئیدیسم و آنمی با داروهای آنتی تیروئید و همچنین با فلوراید می‌تواند

Xiang و همکاران با اشاره به مطالعه کلاسیک Roholm بر روی ۶۸ کارگر که به طور مزمین به فلوراید اکسپوز شدند، در ۸۴٪ آنها فلوروزیس اسکلتی و ۲۲٪ علائم نورولوژیک مشاهده کردند (۱).

طی گزارشهای Xiang و همکاران، در همان زمان Shortt و همکاران نیز ۱۰ مورد با فلوروزیس مشاهده کردند که همراه با آسیب سیستم عصبی مرکزی با علائم فشار بر طناب نخاعی بود (۱).

در مطالعه Harison تغییرات نوروپاتولوژیکال به شکل وازودیلاتاسیون‌های منتشر و هموراژی‌های متوسط در مغز یک مرد ۴۰ ساله مسموم شده با سدیم فلورواستات، مشاهده شد (۲). درمغز، فلوراید می‌تواند باعث تغییر شکل و کاهش فعالیت آنزیمی شود (۳). توانایی فلوراید جهت ورود به مغز با توانایی برای ایجاد کمپلکس محلول در چربی با آلومینیوم افزایش می‌یابد (۴). توانایی فلوراید جهت ایجاد تغییرات دژنراتیو در سلولهای عصبی مرکزی و جلوگیری از فعالیت در این سلولها و منع فعالیت بسیاری از آنزیمها شامل آنزیمهای

فلوراید بالا با کرتینیسیم تحت کلینیکی انجام شد، سه ناحیه، یکی فلوراید بالا و ید پایین (ناحیه A)، دیگری سطح ید پایین (ناحیه B) و سوم ناحیه کنترل با فرآورده‌های ید (ناحیه C) مورد مطالعه قرار گرفتند (۳). کودکان ناحیه A نسبت به ناحیه B، IQ پایینتر و TSH بالاتر داشتند و ناحیه C کمترین درصد عقب ماندگان ذهنی را دارا بود.

در مطالعه Xiang و همکاران نیز با افزایش سطح فلوراید آب آشامیدنی، کاهش IQ و افزایش عقب‌ماندگی ذهنی ($IQ < 70$) و هوش مرزی (۷۰-۷۹) آشکار شد. ارتباط بین فلوراید آب آشامیدنی، فلوراید ادرار و IQ در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (۱). مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بهره هوشی در کودکان ۷-۱۱ ساله با میزان فلوراید آب آشامیدنی مورد مصرف آنها، انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه که به صورت مقطعی (cross-sectional)، صورت گرفت، کودکان ۷-۱۱ ساله مدارس ابتدایی دو روستای نجم‌آباد و زویار از توابع دهستان اقبال غربی در شهرستان قزوین با امکانات اجتماعی، اقتصادی و آموزشی مشابه ولی مقادیر متفاوت فلوراید در آب آشامیدنی (نجم‌آباد ۲/۵ ppm و زویار ۰/۴ ppm) مورد مطالعه قرار گرفتند.

پرسشنامه‌ای شامل تاریخچه اقامت، تاریخچه بیماری عفونی شدید تب دار دوران کودکی (منجر به بستری شدن)، تاریخچه زایمان سخت (توأم با کبودشدگی) و تاریخچه ضربه سر شدید (منجر به بیهوشی)، همچنین سن، جنس و وزن هنگام تولد (تا ۲/۵ kg یا بالای آن) توسط والدین دانش‌آموزان این دو مدرسه ابتدایی تکمیل شد.

کودکانی که در تمام عمر ساکن روستای مورد نظر نبودند یا سابقه بیماری عفونی تب دار شدید دوران کودکی، زایمان سخت و سابقه ضربه سر شدید داشتند، در مطالعه قرار

ایجاد گردد (۱۰) و این تأثیرات می‌تواند به عنوان مکانیسمی از تأثیر فلوراید بر IQ مطرح شود زیرا تکامل سیستم عصبی ممکن است با سطوح بالا یا پایین هورمون‌های تیروئید مختل شود (۱۱).

مطالعات حیوانی نشان دادند که سطوح فلوراید مغز با اکسیژن افزوده به فلوراید، افزایش می‌یابد (۱۲، ۱۳). در مطالعه Shivarajashankara و همکاران نشان داده شد، سمیت مزمن با فلوراید طی مراحل اولیه زندگی باعث تغییرات دژنراتیو عصبی در مغز موشها می‌شود که ممکن است پایه عصبی حافظه و یادگیری معیوب باشد (۱۴).

در مطالعه Trabelsi و همکاران نیز تأثیر فلوراید بر مخچه نشان داده شد (۱۰). طی بررسی Lakshemi و همکاران گزارش شد که سطوح فلوراید در مغز و ماهیچه موشها با تجویز NaF به میزان ۲۰ mg/kg body weight به مدت ۴ روز، افزایش می‌یابد (۱۵).

نتایج مطالعه Gli و همکاران، آپوپتوز در هیپاتوسیت‌ها و نورونها بعد از مسمومیت مزمن با فلوراید را نشان داد (۱۶). در مطالعه Zhang و همکاران توانایی یادگیری موشها بعد از نوشیدن غلظت‌های بالای فلوراید کاهش قابل توجه داشت (۱۷). در مطالعه Sun و همکاران توانایی یادگیری و حافظه موشهای در معرض فلوراید زیاد، به طور واضح پایینتر از گروه کنترل بود و کاهش عملکرد مغزی این موشها نشان داده شد (۱۸). Ashashi و Patala تغییرات نوروتوکسیک فلوراید و تغییر عملکرد مغز در دوز بالای فلوراید در خرگوشها را گزارش کردند (۲).

در مطالعات انسانی نیز چنین رابطه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. Lu و همکاران در مطالعه خود نتیجه گرفتند که تماس با فلوراید در دوران بارداری در انسان بر عملکرد مغزی جنین و نوروترانسمیترها اثر منفی داشته و ضریب هوشی این کودکان پایینتر از نواحی دیگر بوده است (۴).

در مطالعه Lin و همکاران که در مورد رابطه ید پایین و

در بخش استنباطی نیز از آزمونهای اسمیرنوف- کلموگروف و کای اسکوئر با $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری استفاده شد.

یافته‌ها

طبق نتایج مندرج در جدول ۱ بهره هوشی ۶۰٪ کودکان در روستای زویار و ۳۹٪ کودکان در روستای نجم‌آباد در طیف نرمال (۹۰-۱۰۹) قرار داشت. در هر دو روستا هیچ کودکی در گروه > 129 (بسیار عالی) قرار نگرفت. در زویار ۱۶/۵٪ کودکان در گروه نرمال درخشان (۱۱۰-۱۱۹ IQ) و در نجم‌آباد ۴/۹٪ کودکان در این گروه بودند.

گروه ممتاز (۱۲۰-۱۲۹ IQ) ۷/۱٪ از کودکان در زویار را در بر گرفت؛ در حالی که در نجم‌آباد هیچ کودکی در این گروه قرار نگرفت. ضمن این که ۸/۳٪ کودکان در زویار از نظر هوشی در حد مرزی یا پائینتر قرار داشتند؛ در حالی که در نجم‌آباد ۲۴/۴٪ کودکان در این گروه قرار گرفتند (جدول ۱).

نتیجه آزمون اسمیرنوف- کلموگروف نشان داد که بهره هوشی در جامعه کودکان ۷-۱۱ ساله مورد مطالعه به تفکیک (میزان فلوراید آب آشامیدنی) و نیز در کل جامعه کودکان ۷-۱۱ ساله از توزیع نرمال پیروی نمود.

جدول ۱- فراوانی توأم گروه بندی بهره هوشی افراد مورد بررسی و محل زندگی آنها

محل						بهره هوشی
کل		نجم‌آباد (فلوراید زیاد)		زویار (فلوراید کم)		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۳/۵	۱۷	۲۴/۴	۱۰	۸/۳	۷	۷۹-۷۰ (بوردرلاین)
۱۵/۸	۲۰	۳۱/۷	۱۳	۸/۲	۷	۸۹-۸۰ (نرمال پائین)
۵۳/۲	۶۷	۳۹	۱۶	۶۰	۵۱	۱۰۹-۹۰ (نرمال)
۱۲/۷	۱۶	۴/۹	۲	۱۶/۵	۱۴	۱۱۹-۱۱۰ (نرمال درخشان)
۴/۸	۶	---	---	۷/۱	۶	۱۲۹-۱۲۰ (ممتاز)
۱۰۰	۱۲۶	۱۰۰	۴۱	۱۰۰	۸۵	کل

نگرفتند. با نظر متخصص آمار از دانش‌آموزان مدرسه ابتدایی نجم‌آباد ۴۱ نفر و از دانش‌آموزان مدرسه ابتدایی زویار ۸۵ نفر در گروه‌های مورد مطالعه قرار گرفتند. IQ کودکان بعد از هماهنگی با مدیران روستایی و مدیران دو مدرسه و دریافت رضایت والدین بررسی و مقایسه گردید و تأثیر میزان فلوراید آب مصرفی بر آن مشخص شد. برای تعیین IQ کودکان از آزمون هوشی Raven's استفاده شد که انجام آن طبق روش استاندارد توصیه شده بود (۱۸). کودکان در گروه‌های ۱۵ نفری توسط یک مدیر و دو دستیار مورد ارزیابی قرار گرفتند. پاسخنامه‌های مربوط به آزمون به شیوه استاندارد تصحیح و نمره‌گذاری و IQ هر فرد با توجه به آن ثبت گردید. رتبه‌های IQ به صورت عقب‌افتادگی ذهنی ($IQ < 70$)، مرزی ($70 - 79$ IQ)، نرمال پایین ($80 - 89$ IQ)، نرمال ($90 - 109$ IQ)، نرمال درخشان ($110 - 119$ IQ)، ممتاز ($120 - 129$ IQ) و بسیار ممتاز (> 129) در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS Ver 11.5 انجام شد. روشهای آماری در دو بخش توصیفی و استنباطی به کار رفتند که در بخش توصیفی محاسبه آمارها برای متغیرهای مورد نظر در تحقیق انجام گردید و جداول فراوانی نسبی برای طبقات بهره‌هوشی در دو روستا تنظیم شد.

جدول ۲- مشخصات آماری بهره هوشی کودکان مورد بررسی به تفکیک جنس در دو محل (فلوراید زیاد، فلوراید کم)

P-value	مشخصات آماری			محل
	پسر	دختر	جنس	
۰/۹۹۸	۲۴	۱۷	تعداد	نجم‌آباد (فلوراید زیاد)
	۷۸/۶	۸۸/۲	میانگین بهره هوشی	
	۱۱/۲	۱۱	انحراف معیار	
	۸۰/۵	۷۷/۵	مد	
۰/۶۵۳	۳۷	۴۸	تعداد	زویار (فلوراید کم)
	۹۹/۴	۹۸/۶	میانگین بهره هوشی	
	۱۳/۸	۱۲/۲	انحراف معیار	
	۹۵/۵	۹۵/۵	مد	

کودکان با وزن بیش از ۲/۵ کیلوگرم $98/7 \pm 12/6$ بود. بهره هوشی کودکان با وزن مساوی یا کمتر از ۲/۵ کیلوگرم $86/7 \pm 10/6$ و در کودکان با وزن بیش از ۲/۵ کیلوگرم $88/2 \pm 11/3$ بود ($P=0/979$).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه در زویار (دارای فلوراید آب آشامیدنی ppm ۰/۴) بهره هوشی به صورت معنی‌دار نسبت به روستای نجم‌آباد (دارای فلوراید آب آشامیدنی ppm ۲/۵) بیشتر بود که در راستای سایر تحقیقات تأکیدی بر تأثیر میزان فلوراید بر IQ دارد. در مجموع طبق مطالعات انجام شده فلوراید در دوران جنینی از جفت رد شده و می‌تواند در دوره‌های جنینی و کودکی نقص بیوشیمیایی و فانکشنال در سیستم عصبی مرکزی ایجاد کند (۱).

در بررسی کلی جامعه کودکان ۷-۱۱ ساله در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین سن و IQ مشاهده نشد که هماهنگ با تحقیق Li و همکاران بود (۸). همچنین در تحقیق Xiang و همکاران نیز در یکی از دو روستا (روستای دارای فلوراید پایین در آب آشامیدنی) این رابطه معنی‌دار بوده و کاهش IQ

در روستای زویار (دارای فلوراید ppm ۰/۴) میانگین بهره هوشی $98/9 \pm 12/9$ و در روستای نجم‌آباد (دارای فلوراید ppm ۲/۵) $87/9 \pm 11$ به دست آمد.

فاصله اطمینان ۹۵٪ برای تفاضل میانگین بهره هوشی در این دو جامعه با فرض برابری واریانس‌ها $15/7 - 6/5$ بود که حاکی از بالاتر بودن میانگین بهره هوشی در روستای زویار (با فلوراید کمتر) در مقایسه با روستای نجم‌آباد (با فلوراید بیشتر) بود؛ در ضمن نتایج گروه‌بندی بهره هوشی در دو محل فوق (طبق جدول ۱) باز هم حاکی از بالاتر بودن بهره هوشی در روستای با فلوراید کمتر نسبت به روستای با فلوراید بیشتر بود ($P=0/025$).

در هر روستا به تفکیک جنس نتایج زیر به دست آمد: بهره هوشی پسران در روستای زویار (با فلوراید کم) $99/4 \pm 13/8$ و در دختران $98/6 \pm 12/2$ بود ($P=0/998$). در روستای نجم‌آباد بهره هوشی پسران $87/6 \pm 11/2$ و در دختران $88/2 \pm 11$ بود ($P=0/653$) (جدول ۲).

همچنین به تفکیک وزن هنگام تولد این نتایج به دست آمد:

در روستای زویار (با فلوراید کم) بهره هوشی کودکان با وزن مساوی یا کمتر از ۲/۵ کیلوگرم $100/3 \pm 15$ و در

گروه هوش مرزی (۷۰-۷۹) نسبت به روستای زویار بالاتر بود که این نتیجه نیز تأکیدی بر تأثیر میزان بالای فلوراید بر بهره هوشی دارد.

نتایج این مطالعه بر تأثیر میزان فلوراید مصرفی بر بهره هوشی و بر لزوم کنترل دقیق منابع احتمالی فلوراید در دسترس عموم مردم تأکید کرده است. از آنجا که فلوراید یک ماده بالقوه سمی است، لزوم مطالعات جدید در رابطه با عوارض احتمالی دیگر آن و مطالعاتی در مورد راهکارها و نحوه نظارت هنگام کاربردهای موضعی به ویژه توسط والدین احساس می‌شود.

در رابطه با موضوع مورد تحقیق یعنی رابطه فلوراید با هوش انجام تحقیقاتی در مورد امکان در نظر گرفتن حد آستانه برای تأثیر فلوراید بر IQ (حدی که پایینتر از آن اثر مضر بر IQ نداشته باشد) پیشنهاد می‌شود تا در این راستا بتوان نگرانی مربوط به استفاده از این ماده گرانبها در پیشگیری از پوسیدگی را حداقل در زمینه هوش که از اهمیت خاصی در زندگی بشر برخوردار است کاهش داده یا رفع نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران به شماره قرارداد ۲۳۳۳ می‌باشد که بدین وسیله قدردانی می‌گردد.

با افزایش سن مشاهده شد و در دیگری رابطه معنی‌داری به دست نیامد (۱) و تنها در تحقیق Zhao و همکاران رابطه کاملاً معنی‌دار سن و هوش به دست آمد (۱۹). با توجه به نتایج گوناگون و متناقض که در این تحقیقات به دست آمده به نظر می‌رسد، تحقیقات بیشتری در رابطه با ارتباط سن و IQ ضمن در نظر گرفتن فلوراید مصرفی مورد نیاز باشد. در این مطالعه رابطه معنی‌دار بین جنس و IQ مشاهده نشد که در تحقیق Zhao و همکاران نیز به همین صورت بوده است (۱۹).

در تحقیق Xiang و همکاران نیز در یک روستا این رابطه معنی‌دار بود، ولی در روستای دیگر چنین نبود (۱). در کتب روانشناسی نیز جنس به عنوان فاکتوری که تأثیری بر IQ ندارد، ذکر شده است (۲۰).

در مطالعه حاضر وزن هنگام تولد نیز بررسی شد که در تحقیقات مشابه مورد توجه قرار نگرفته بود، ولی به نظر می‌رسد بر تکامل سیستم عصبی مرکزی مؤثر باشد. به هر حال طبق این تحقیق وزن هنگام تولد با تقسیم بندی زیر ۲/۵ kg و بالای آن فاقد تأثیر معنی‌دار بر بهره هوشی بود.

همچنین این مطالعه نشان داد که در هنگام گروه‌بندی بهره هوشی افراد نمونه در روستای زویار درصد کودکان در گروه نرمال درخشان (۱۱۰-۱۱۹) و ممتاز (۱۲۰-۱۲۹) بسیار بالاتر از درصد کودکان در گروه مشابه در روستای نجم آباد بود و در روستای نجم‌آباد (فلوراید بالا) درصد کودکان در

منابع:

- 1- Xiang Q, Liang Y, Chen L. Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence. Fluoride 2003; 36: 84-94.
- 2- Shashi A. Histopathological investigation of fluoride induced neurotoxicity in rabbits. Fluoride 2003; 36:95-105.
- 3- Spittle B. Fluoride and intelligence. Fluoride 2000; 33:49-52.
- 4- Lu Y, Sun ZR, Wu LN, wang X, Lu W, Liu SS. Effect of high-fluoride water on intelligence in children. Fluoride 2000; 33:74-8.
- 5- Ren Da-li. An investigation of intelligence development of children aged 8-14 years in high fluoride and low iodine areas. J of Control of Endemic Diseases 1989; 4:251.
- 6- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. Chronic administration of aluminium- fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alteration in neuronal and cerebrovascular integrity. Brain Res 1998; 784: 284-98.

- 7- Sesikeran B, Rao SH, Krishnamurthi D, Reddy DR. Studies on sural nerve biopsies in endemic skeletal fluorosis. *Fluoride* 1994; 27:189-93.
- 8- SLi X, Zhi JL, Gao Ro. Effect of fluoride exposure on intelligence in children. *Fluoride* 1995; 28: 189-192.
- 9- McLaren JR. Possible effects of fluoride on the thyroid. *Fluoride* 1976; 9: 105-11.
- 10- Trabelsi M, Guermazi F, Zehal N. Effect of fluoride on thyroid function and cerebellar development in mice. *Fluoride* 2001; 34: 165-173.
- 11- Balazs R, Kouacs S, Teinh Graber P, Cocks WA, Eayrs JT. Biochemical effects of thyroid deficiency on the developing brain. *J Neurochem* 1968; 15: 1335-49.
- 12- Mullenix PJ, Denbesten PK, Schunior A, Kernan WJ. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurological Teratol* 1995; 17: 169-71.
- 13- Guan ZZ, Wang YN, Xiao KQ, Dai D, Chen YH, Liu JL, etal. Influencee of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 537-42.
- 14- Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna P. Histological changes in the brain of young fluoride intoxicated rats. *Fluoride* 2002; 35: 12-21.
- 15- Lakshmi M, Pratap Reddy K. Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. *Fluoride* 2000; 33: 17-26.
- 16- Li G, LU X, Jing L. Hepatocyte and neuron apoptosis induced by chronic fluorosis in rats [abstracts]. *Fluoride* 2000; 514-15.
- 17- Zhang Z, XU X, Shen X. Effect of fluoride exposure on synaptic structure of brain areas related to learning-memory in mice [abstracts]. *Fluoride* 2002; 35 132.
- 18- Sun ZR, Liu FZ, Wu LN. Effects of high fluoride drinking water on the cerebral function of mice [abstracts] *Fluoride* 2001; 34-80.
- 19- Zhao LB, Liang GH, Zhang DN. Effect of a high fluoride water supply on childrens intelligence. *Fluoride* 1996; 29 190-192.

۲۰- پاشاشریفی ح. نظریه و کاربرد آزمونهای هوش و شخصیت. تهران؛ سخن: ۱۳۷۶. فصول ۴، ۳، ۲.