

Uporaba fluorida in njegov vpliv na zdravje

The use of fluoride and its effect on health

Domen Kanduti, Petra Šterbenk, Barbara Artnik

Katedra za javno zdravje,
Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani,
Zaloška 4,
1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Barbara Artnik,
dr. dent. med., spec.
socialne medicine,
e: barbara.artnik@
mf.uni-lj.si

Ključne besede:

prehrana; fluoridi;
topikalna uporaba;
mehanizem delovanja;
toksičnost

Key words:

diet; fluorides; topical
administration;
mechanism of action;
toxicity

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85: 348–53

Prispelo: 4. jan. 2016,
Sprejeto: 1. jun. 2016

Izvleček

Ustrezna skrb za naše zobe je eden od temeljev za vzpostavitev človekovega splošnega zdravja. Karies še vedno predstavlja enega največjih javnozdravstvenih problemov na področju ustnega zdravja. Za najuspešnejši preventivni ukrep pri zmanjševanju pojavnosti kariesa velja uporaba fluorida. Ker je fluorid sestavni del naravnega okolja, je v življenju človeka stalno prisoten, njegova koncentracija pa se po posameznih območjih razlikuje. V organizem ga lahko vnašamo s hrano, preko vdihanega zraka in s sredstvi, ki vsebujejo fluorid. V Sloveniji pitna voda ni fluoridirana, količina naravno prisotnega fluorida pa je nizka. Fluoridi so v zelo visokih koncentracijah potencialno toksični. Najpomembnejši vpliv fluoridov na pojavnost kariesa je preko njihove vloge na proces re- in demineralizacije sklenine. Evropska akademija za otroško in preventivno zobozdravstvo (EAPD) priporoča preventivno topikalno uporabo sredstev s fluoridi zaradi njihovega kariostatskega delovanja.

Abstract

Appropriate oral health care is fundamental for any individual's health. Dental caries is still one of the major public health problems. The most effective way of caries prevention is the use of fluoride. Fluoride occurs naturally in our environment and is always present in our lives. However, the concentration differs from area to area. Exposure can occur through diet, respiration and fluoride supplementation. Fluoride, therefore, crosses the placenta in low concentrations. Drinking water in Slovenia is not fluoridated; the amount of naturally present fluoride is very low. Fluoride can be toxic in extremely high concentrations. The most important effect of fluoride on caries incidence is due to its role in the process of remineralisation and demineralisation of tooth enamel. The European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) recommends a preventive topical use of fluoride supplements because of their cariostatic effect.

Uvod

Za najuspešnejši preventivni ukrep pri zmanjševanju pojavnosti kariesa velja uporaba fluorida.¹ V telo ga vnašamo s hrano, preko vdihanega zraka in s sredstvi, ki vsebujejo fluoride.² Dolgo je veljalo prepričanje, da je glavni kariostatski učinek fluorida odvisen od vgradnje fluorida v sklenino, ki nastaja med razvojem zoba. Raziskave v zadnjih 30 letih so privedle do spoznanja, da ima največje učinke pri zmanjševanju kariesa vsakodnevna uporaba topikalnih sred-

stev, ki vsebujejo fluoride. Metode, ki so privedle do večje izpostavljenosti fluoridom in k znižanju tveganja za karies ter njegove pojavnosti, veljajo za enega največjih dosežkov na področju dentalnega javnega zdravja v 20. stoletju.³

Fluor v zemeljski skorji

Fluorid je del naravnega okolja in je v življenju človeka stalno prisoten. Koncentracije se po posameznih območjih

razlikujejo. Z biološkega stališča je fluor element v sledih, saj je zastopan v zelo majhnih količinah in ga zato navajamo v enoti delci na milijon (*angl.* parts per million – ppm). Je najbolj elektronegativen in reaktiven od vseh elementov, ker ima majhen polmer atoma. Zaradi visoke reaktivnosti se le redko nahaja v elementarnem stanju, pogosteje je vezan kot anorganski fluorid.⁴ Nahaja se v litosferi, atmosferi, hidrosferi in biosferi. Po pogostosti v zemeljski skorji zajema trinajsto mesto in predstavlja 0,065 % mase zemeljske skorje. Veliko ga je v kamninah vulkanskega izvora. V okolje se sprošča preko vulkanskih izbruhov, z raztapljanjem kamenin in s številnimi človeškimi dejavnostmi (izgorevanje premoga, obdelava rude, pridelava in uporaba gnojil, industrijski obrati).^{2,5,6} Večina površinskih voda vsebuje manj kot 0,1 ppm fluorida, morska voda pa vsebuje od 1,2–1,4 ppm fluorida. Višje koncentracije fluorida v vodah so v bližini vročih vrelcev vulkanskega izvora in lahko vsebujejo do 6000 ppm fluorida. Normalna akumulacija fluorida iz prsti je majhna. Rastline, ki rastejo v bolj kislih tleh, imajo težnjo k večji akumulaciji fluorida. Poznanih je nekaj vrst rastlin, ki lahko akumulirajo nekaj sto ppm fluorida, med njimi je najbolj poznan čajevc (*lat.* *Camellia sinensis*, *syn.* *Thea sinensis*).⁴

Fluorid v prehrani

Fluorid je prisoten tudi v naši prehrani. Najdemo ga v žitaricah (7 % skupnega fluoridnega vnosa), mesu (predvsem piščančjem) in ribah (6 % skupnega fluoridnega vnosa) ter drugi hrani (12 % skupnega fluoridnega vnosa).^{2,6} Izjemo ma ga v visokih vrednostih najdemo v konzerviranih sardelah in lupinarjih (2–3 ppm), konzerviranem sadju (od 0,08 ppm naprej), izdelkih iz mletega

piščančjega mesa (večji odstotek zmlete kostnine) (od 0,15 ppm naprej), črnem (3–5 ppm) in zelenem čaju (1,2 ppm), kavi in kavnih nadomestkih (0,91–1,25 ppm), čokoladnem mleku (od 0,05 ppm naprej) in v nekaterih pripravkih za dojenčke (0,01–0,5 ppm).^{2,7} Prisotnost fluorida v prehrani je v večini posledica uporabe fluoridirane vode (75 % skupnega fluoridnega vnosa).⁸

Na vsebnost fluorida v hrani lahko vplivajo tudi materiali, ki se uporabljajo pri sami pripravi. Aluminij namreč fluorid absorbira, teflon pa ga še dodatno oddaja.² V nekaterih državah so fluoridi kot dodatni preventivni dejavnik dodani mleku in soli.⁹ Fluoridirano sol v Evropi najdemo v Nemčiji, Franciji in v Švici, kjer predstavlja od 30 % do 80 % vse na trgu prisotne soli in je v uporabi od leta 1955.¹⁰ Sol je običajno fluoridirana z 250 ppm fluoridov, mleko pa od 2,5 do največ 5 ppm.^{8,11} Zaradi sodobnih smernic, ki priporočajo zmanjšano količino vnosa soli, je ta metoda manj primerna.¹¹ Razi-skave na področju uporabe fluoridirane mлека njegove učinkovitosti niso ne potrdile ne ovrgle.¹² Sredstvo sistemskega vnosa fluorida so tudi izdelki za vzdrževanje ustne higiene. Del zobne paste s fluoridi med ščetkanjem zaužijemo. Za otroke zato priporočamo ustrezno nižje koncentracije fluoridov v zobnih pastah in manjšo količino zobne paste (Tabela 1).^{11,13}

Presnova fluorida

Po zaužitju se okoli 90 % fluorida absorbira v prebavilih (do 25 % v želodcu, ostalo v proksimalnem delu tankega črevesja), preostalih 10 % se izloči z blatom.¹⁴ Po absorpciji se fluorid prenese v krvni obtok in se porazdeli po organizmu.⁹ Vrh nastopi po 20–60 minutah. V krvi se nahaja v ionski obliki in vezan na beljakovine.¹⁴ Koncentracija fluorida v serumu redko preseže vrednost 0,06

ppm, večino časa je okoli vrednosti 0,01 ppm in v krvi ni homeostatsko uravnavana.⁸ Pri odraslih se v telesu shrani okoli 36 % fluorida, pri otrocih okoli 50 %, pri čemer se 99 % skladišči predvsem v mineraliziranih tkivih (zobje, kosti) in 1 % v mehkih tkivih.¹⁴ Preostali delež absorbiranega fluorida se iz telesa izloči preko ledvic v urin, delež, izločen preko slin in znoja, pa je zanemarljivo majhen.⁹ Ledvice so tako edini organ, ki preko izločanja fluorida v urinu skrbijo za primerno ravnovesje teh ionov v organizmu. Na presnovo lahko vplivajo številni dejavniki. Najpomembnejši so: motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja, hematokrit, nadmorska višina, telesna dejavnost, cirkadiani ritem, hormoni, delovanje ledvic, genetske predispozicije in prehrana.¹⁴ O prehajanju fluorida preko posteljice oziroma o vlogi posteljice kot pregrade je objavljenih več nasprotujočih si izsledkov.¹⁵ Kadar je koncentracija fluorida pri nosečnici v krvi nizka, prehaja preko posteljice v plod.¹⁶ Običajno predstavlja koncentracija v posteljici 60 % materine koncentracije fluorida v krvi. Če je koncentracija v materini krvi povečana (nad 0,4 ppm), deluje posteljica kot pregrada in zmanjša prehod fluorida ter varuje plod pred previsokimi koncentracijami.^{16,17} Fluorid prehaja iz plazme tudi v materino mleko, a je ta koncentracija nizka.¹⁸

Fluorid v vodi

V Sloveniji pitna voda ni načrtno fluoridirana, količina naravno prisotnega fluorida pa je nizka. V Letnem poročilu o kakovosti pitne vode iz leta 2014 je objavljeno, da so koncentracije fluorida nizke oziroma so na meji zaznavanja, zato so bile izpuščene iz nadaljnega programa preizkušanj. Mejna vrednost fluorida v pitni vodi je v Sloveniji določena pri 0,8 mg/l.¹⁹

V nekaterih državah po svetu se pitna voda v preventivne namene fluoridira. Cilj direktive Healthy people 2010 je bil zvišati delež optimalno fluoridirane pitne vode na 75 % vse pitne vode v ZDA.²⁰ Ta metoda je še posebej primerna na območjih, kjer drugačna preventiva za zmanjševanje pojavnosti kariesa ni dostopna.⁹

Mehanizem delovanja fluorida

Primarno in najpomembnejše delovanje fluorida je topikalno, ko je fluoridni ion v ustrezni koncentraciji prisoten v slini, biofilmu na površini sklenine in v zobu.^{21,22} Najdemo ga v več oblikah, kot so: prosti ion, vezan v kristalih fluorhidroksiapatita, v obliki kalcijevega fluorida.²¹

Glavni mineral, ki po končanem razvoju zoba gradi sklenino, je kalcijev hidroksiapatit.^{23,24} Ob izrastu zoba v ustno votlino je sklenina ves čas izpostavljena številnim demineralizacijskim in ob prisotnosti ustreznih ionov v slini ter biofilmu pomembnim remineralizacijskim procesom. Ti procesi lahko sklenino bodisi oslabijo, bodisi jo utrdijo. Prisotnost fluorida v kislem okolju zmanjša raztapljanje kalcijevega hidroksiapatita. Glavni način delovanja je zaviranje demineralizacije sklenine preko več različnih mehanizmov. V zobnem plaku se nahajajo različne kariogene bakterije, najpomembnejši sta *S. mutans* in *S. sanguinis*.² Končni produkt njihove presnove sladkorjev so kisline, ki privedejo do povečanja kislosti. Ko pH pade pod vrednost 5,5 (kritični pH hidroksiapatita), pride do demineralizacije sklenine. V določenem obdobju lahko procesi demineralizacije prevladajo nad procesi remineralizacije, kar je osnovno dogajanje pri karioznem procesu.²² Proces je na začetku reverzibilen, zato je mogoče z ustreznimi preventivnimi

ukrepi nastanek novih karioznih sprememb zmanjšati. Ob prisotnosti fluorida je demineralizacija manjša, saj se fluorid adsorbira na površino skleninskih kristalov in jih štiti pred degradacijo sklenine. Ker fluoridni ion ne prekrije vseh površin kristalov, na določenih delih ob padcu pH pod vrednosti 5,5 vseeno prihaja do demineralizacije sklenine. Izplavljanje kislin iz biofilma, njihova pufrska kapaciteta in pufrska kapaciteta slin, ki je zasičena s kalcijevimi, fosfatnimi in fluoridnimi ioni, ter pH nad 5,5, so osnova za proces remineralizacije. Fluorid se delno vgradi v sklenino in nadomesti del kristalov hidroksiapatita s kristali fluorhidroksiapatita. Ob cikličnih re- in demineralizacijskih procesih pride do preobrazbe najbolj izpostavljenih delov sklenine, ki je zaradi znižanja kritičnega pH novo nastalih kristalov fluorhidroksiapatita na 4,5 bolj odporna na kislino okolje.²¹

Najpomembnejši vpliv fluorida na pojavnost kariesa je tako preko njegove vloge na proces re- in demineralizacije. Kljub temu nekoliko vpliva tudi na fiziologijo bakterijskih celic, kar posredno vpliva na proces demineralizacije. Fluorid na celice deluje preko več mehanizmov. Prvi je neposredna inhibicija celičnih encimov (encimi glikolize, H⁺ATP-aza). Vpliva tudi na prepustnost celične membrane ter spreminja znotrajcelični pH, kar posredno zmanjša glikolizno aktivnost celice in zniža raven kislinskih produktov.²¹

Čezmerna uporaba in toksičnost fluorida

Zobna fluoroza je stanje s fluoridom spremenjene sklenine, ki nastane med njenim razvojem. Največje tveganje za nastanek fluoroze predstavlja povečan sistemski vnos fluorida v prvih šestih letih življenja, ko poteka izgradnja zobnih kron večine stalnih zob.²⁵ Po šestem letu je tveganje za nastanek fluoroze zanemarljivo, razen pri tretjih kočnikih.¹¹ Nastala sklenina je slabše mineralizirana, vsebuje več beljakovin kot zdrava, je porozna, opačna, njena presevnost pa je manjša.²⁵ Klinično se kaže raznoliko, kvalitativno od tankih, nejasno razmejenih beloopačnih, vzdolžno potekajočih prog, večjih lis ali rumeno-rjavkasto zabarvanih predelov močno porozne sklenine, kvantitativno do izgube sklenine v različnem obsegu.

Za optimalni učinek zobnih past s fluoridi je potrebno upoštevati sodobne smernice o uporabi izdelkov, ki vsebujejo fluoride (Tabela 1). Tako je verjetnost za razvoj zobne fluoroze majhna, zaščitni učinek fluorida pred razvojem kariesa pa značilno pomemben. Zobna fluoroza po popolni izrasti zob v ustno votlino ne nastaja.²⁶

Kot vsaka snov, ki se ji v življenju izpostavljam (kisik, voda, kuhinjska sol), je tudi fluorid v določenih količinah lahko toksičen. Akutna toksičnost nastane ob zaužitju posamičnega odmerka ali pa več odmerkov fluorida v kratkem obdo-

Tabela 1: Priporočila za uporabo zobne paste s fluoridi pri otrocih.¹¹

Starost	Koncentracija fluoridov	Dnevna uporaba	Količina
Od 6 mesecev do 2 let	500 ppm	2×	za grahovo zrno
Od 2 do 6 let	1000 ppm	2×	za grahovo zrno
6 let in več	1450 ppm	2×	1–2 cm

bju. To privede do zastrupitve. Prvi prizadeti organ je želodec. Znaki in simptomi, ki se pojavijo najprej, so slabost, abdominalna bolečina, bruhanje s prisotnostjo krvi in driska. Sledijo kolaps s pridruženo bledico, oslabelostjo, plitkim dihanjem, šibkimi srčnimi toni, hladno vlažno kožo, cianozo, dilatiranimi zenicami, hipokalcemijo in hiperkaliemijo. Ko so ti znaki izraženi, v dveh do štirih urah pogosto pride do smrti. Možen je tudi nastanek mišične paralize, karpopedalnega spazma in spazma udov. Na podlagi raziskav in nekaj smrtnih primerov je bil določen verjetni toksični odmerek (*angl.* probably toxic dose, PTD), ki znaša 5 mg/kg telesne teže. PTD je minimalni odmerek, ki lahko povzroči resne in življenjsko ogrožajoče znake in simptome ter zahteva takojšnje ukrepanje in hospitalizacijo. Primer: PTD bi pri 20 kg otroku bila dosežena ob zaužitju 100 g (75 ml) zobne paste z vsebnostjo 1000–1500 ppm fluoridov oziroma 100 tabletk, ki vsebujejo fluoride (0,5–1 mg fluorida).²⁷

Kljub vsesplošni prisotnosti fluorida v našem življenju in resnosti stanj, povezanih z njihovo toksičnostjo, je danes smrtnih primerov zaradi zastrupitve v primerjavi s prvo polovico dvajsetega stoletja zelo malo. Takrat je bil v vsesplošni uporabi natrijev fluorid kot pesticid in podganji strup. Zaradi svojega videza so ga velikokrat zamenjali z moko, sladkorjem v prahu oziroma s katerim koli belim izdelkom v prahu, ki se uporablja v kuhinji. Najbolj odmeven je primer iz bolnišnice Oregon State Hospital iz leta 1942, ko je med pripravo obroka z jaj-

ci prišlo do zamenjave mleka v prahu s podganjim strupom (natrijev fluorid), kar je privedlo do 467 akutnih zastrupitev, 47 pa se jih je končalo s smrtnim izidom. Navedeni primer velja za eno najštevilčnejših zastrupitev s fluoridi.²⁸ Danes do zastrupitev prihaja predvsem zaradi nenadzorovanega zaužitja izdelkov za zobno in ustno higieno in čezmerno fluoridirane vode (primer: Hooper Bay, Aljaska, 1992).²⁷

Evropske smernice za uporabo fluoridov

Evropska akademija za otroško in preventivno zobozdravstvo (*angl.* European Academy of Paediatric Dentistry, EAPD) priporoča preventivno uporabo zobnih past s fluoridi kot osnovni preventivni ukrep proti kariesu.¹¹ Nastanek kariesa najenostavneje in najučinkoviteje preprečujemo z dvakratdnevniim ščetkanjem z zobno pasto s fluoridi. Zobno pasto le izpljunemo in ne izplakujemo z vodo.

Starši naj otroku pričnejo ščetkati zobe z zobno pasto, ki vsebuje fluoride, takoj po izrasti prvega zoba. Za otroke priporočamo uporabo zobne paste s fluoridi v koncentracijah in količinah, ki jih priporoča EAPD (Tabela 1). Starši naj odmerjajo priporočene količine zobne paste ter otroku pri ščetkanju zob pomagajo in nadzorujejo ščetkanje vsaj do starosti 7 let.

»Zob ni potrebno čistiti! Čistiti moramo le tiste, ki jih želimo obdržati.«
(avtor neznan)

Literatura

1. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004; 32: 319–21.
2. Axelsson P. Preventive materials, methods, and programs: Vol 4. Illinois: Quintessence Publishing (IL). 2004. p. 263–368.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900–1999. Fluori-

- dation of drinking water to prevent dental caries. *Morb Mort Wkly Rep* 1999; 48: 933–40.
4. Smith FA, Ekstrand J. The occurrence and the chemistry of fluoride. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, eds. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen: Munksgaard; 1996. p. 17–26.
 5. Fawell J, Bailey K, Chilton J, Dahi E, Fewtrell L, Magara Y. *Fluoride in drinking-water*. London: World Health Organization; 2006. Dosegljivo 22. 3. 2016 s spletne strani: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43514/1/9241563192_eng.pdf
 6. Australian Government. National Health and Medical Research Council. A systematic review of the efficacy and safety of fluoridation. PART A: review of methodology and results; 2007. Dosegljivo 22. 3. 2016 s spletne strani: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/eh41_1.pdf
 7. United States Agriculture Department. USDA National Fluoride Database of Selected Beverages and Foods – Release 2. 2005. Dosegljivo 7. 12. 2015 s spletne strani: <http://www.ars.usda.gov/services/docs.htm?docid=6312>
 8. Fomon SJ, Ekstrand J. Fluoride intake. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, eds. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen: Munksgaard; 1996. p. 40–52.
 9. Limeback H, Robinson R. Fluoride therapy. In: Limeback H, ed. *Comprehensive preventive dentistry*. Arnes, Iowa, USA; Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 251–82.
 10. Marthaler TM, Petersen PE. Salt fluoridation—an alternative in automatic prevention of dental caries. *Int Dent J* 2005; 55: 351–8.
 11. European Academy of Paediatric Dentistry. Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2009; 10: 129–35.
 12. Yeung CA, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall AG, Tickle M, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003876.
 13. Mascarenhas AK, Burt BA. Fluorosis risk from early exposure to fluoride toothpaste. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26: 241–8.
 14. Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride metabolism. In: Buzalaf MAR, ed. *Fluoride and the oral environment*. Monogr Oral Sci. Basel: Karger; 2011. p. 20–36.
 15. Ekstrand J. Fluoride metabolism. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, eds. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen: Munksgaard; 1996. p. 55–68.
 16. Gurumurthy Sastry M, Mohanty S, Rao P. Role of placenta to combat fluorosis (in fetus) in endemic fluorosis area. *Natl J Integr Res Med* 2010; 1(4): 16–9.
 17. Gupta S, Seth AK, Gupta A, Gavane AG. Transplacental passage of fluorides. *J Pediatr* 1993; 123: 139–41.
 18. Ekstrand J, Boréus LO, de Chateau P. No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 761–2.
 19. Ministrstvo za zdravje. Monitoring pitne vode 2014 – letno poročilo o kakovosti pitne vode v letu 2014. Dosegljivo 22. 3. 2016 s spletne strani: <http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/pr14monitoringpitnevode2014zakljucno-porocilo.pdf>
 20. Centers for Disease Control and Prevention. Healthy People 2010. Final Review; 2010. Dosegljivo 22. 3. 2016 s spletne strani: http://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2010/hp2010_final_review.htm
 21. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honorio HM, ten Cate JM. Mechanism of action of fluoride for caries control. In: Buzalaf MAR, ed. *Fluoride and the oral environment*. Monogr Oral Sci. Basel: Karger; 2011. p. 97–114.
 22. Jan J, Cankar K, Fidler A. *Zobni karies – osnove sodobnega diagnosticiranja in zdravljenja*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2014.
 23. Gašperšič D, Jan J, Štamfelj I. Tvorba zobnih tkiv v kroni. *Zobozdrav Vestn* 2012; 67: 59–65.
 24. Gašperšič D, Jan J. *Histologija zobnega organa: tretja popravljena izdaja*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2003.
 25. Hočevnar L, Pavlič A. *Zobna fluoroza*. *Zobozdrav Vestn* 2012; 67: 119–26.
 26. Center for Disease Control and Prevention. Oral health. Community water fluoridation. Fluoridation safety. Dental fluorosis. Dosegljivo 20. 12. 2015 s spletne strani: http://www.cdc.gov/fluoridation/safety/dental_fluorosis.htm
 27. Whitford GM. Acute toxicity of ingested fluoride. In: Buzalaf MAR, ed. *Fluoride and the oral environment*. Monogr Oral Sci. Basel: Karger; 2011. p. 66–80.
 28. Salem Public Library. Salem Online History. 467 Poisoned at Oregon State Hospital. November 18, 1942. Dosegljivo 27. 11. 2015 s spletne strani: http://www.salemhistory.net/brief_history/state_hospital_poisoning.htm