

Η βιοσυμβατότητα και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προκαλούν οι εμφράξεις των ρητινωδών υλικών

Δ. ΔΙΟΝΥΣΟΠΟΥΛΟΣ¹, Ε. ΚΟΛΙΝΙΩΤΟΥ-ΚΟΥΜΠΙΑ²
Εργαστήριο Οδοντικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Biocompatibility and adverse reactions to constituents of resin-based restorative materials

D. DIONYSOPOULOS¹, E. KOLINIOTOU-KOUMPIA²
Department of Operative Dentistry, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Ο σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει, με βάση τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, τις γνώσεις σχετικά με τη σύνθεση και τη βιοσυμβατότητα των σύγχρονων ρητινωδών εμφρακτικών υλικών, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσει, στους ασθενείς και το οδοντιατρικό προσωπικό, η χρήση τους στην οδοντιατρική πράξη.

Τα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά, μετά την τοποθέτησή τους στους οδοντικούς ιστούς, απελευθερώνουν στο στοματικό περιβάλλον απολυμερίστα μονομερή, πρόσθετα συστατικά και συστατικά των ενισχυτικών τους ουσιών. Η απελευθέρωση των ουσιών αυτών αρχικά οφείλεται στον ατελή πολυμερισμό και στη συνέχεια στην αποδόμηση των ρητινωδών υλικών. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τα υλικά αυτά είναι σπάνιες και τα συμπτώματα υποχωρούν μετά την απομάκρυνση των εμφράξεών τους.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να προκαλέσουν τα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά στον οργανισμό είναι είτε τοπικές είτε συστηματικές. Οι τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται στο στοματικό βλενογόνο και στον πολφό των δοντιών. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί από εμφράξεις ρητινωδών εμφρακτικών υλικών είναι η υπερευαισθησία και οι αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Μελέτες κυτταροτοξικότητας των συστατικών που εκλύονται από τα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά έδειξαν ότι μερικά από αυτά είναι κυτταροτοξικά, ιδιαίτερα πριν από τον πολυμερισμό ή αμέσως μετά. Όμως, οι ποσότητες που εκλύονται είναι τόσο μικρές ώστε δεν αναμένονται κλινικά εμφανείς κυτταροτοξικές αντιδράσεις στους ασθενείς.

Τα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει αλλεργία σε κάποιο συστατικό των υλικών αυτών. Ο οδοντίατρος πρέπει να έχει ακριβή γνώση της σύνθεσης των υλικών αυτών, ώστε να εκτιμά και να προλαμβάνει τις αλλεργικές αντιδράσεις και τις άλλες παρενέργειες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ανεπιθύμητες αντιδράσεις, βιοσυμβατότητα, ρητινώδη εμφρακτικά υλικά

Summary

This article reviews the biological aspects of resin-based dental materials and discusses the side effects that may cause these materials in patients and dental staff. Biocompatibility is defined as the ability of a material to function in a specific application in the

presence of an appropriate host response. This definition implies an interaction among a host, a material, and an expected function of the material. All three factors must be in harmony before the material can be considered biocompatible.

Resin-based materials are not inert in the oral environment and may release components, initially due to incomplete polymerization and later due to degradation. Adverse reactions to these chemicals have been reported and reaction symptoms commonly subside after removal of the materials. Although these reactions are rare, considering the millions of treatments provided, many individuals may potentially be affected.

These reactions that may cause resin-based materials can be classified into two main categories: local reactions and systemic reactions. Local adverse reactions caused by resin-based materials can be assessed from two different viewpoints: mucosal toxicity and pulpal toxicity. Systemic adverse reactions such as hypersensitivity and anaphylactic reactions associated with resin-based dental materials have been reported. Systemic adverse effects of resin-based materials can be assessed by four different tests: allergy testing, systemic toxicity test, estrogenicity test and genotoxicity tests.

Cytotoxicity tests show that cytotoxic substances leach from resin-based materials, particularly when unset or shortly after polymerization. However, the doses were so minute that no clinically relevant cytotoxic effect is expected in patients.

Resin-based materials must not be used in cases of

KEY WORDS: biocompatibility, resin-based restorative materials, side effects

Received on 20th June, 2012. Accepted on 15th Sep., 2012.

¹ PhD

² Associate Professor

Στάλθηκε στις 20.6.2012. Εγκρίθηκε στις 15.9.2012

¹ Διδάκτωρ

² Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

allergy to these materials or their components. A profound knowledge of the composition of these materials is essential in order to analyze and prevent these and other side effects.

Dentists should be cognizant of patient complaints about adverse reactions that may result from components of resin-based materials. To minimize monomer leaching and any potential risk of dermatological reactions, resin-based materials should be adequately cured. In some cases, the dental staff is at higher risk of adverse reactions to biomaterials than the patients. For example dental resins (primarily acrylics) and rubber products cause adverse reactions mainly in dental staff. Hand and fingertip reactions such as dry, cracking and flaking skin, itching, irritation, and swelling have been reported.

Dentists and dental personnel should avoid direct skin contact with uncured resin-based materials because monomers may penetrate commonly used latex and vinyl gloves within a short period of time.

Εισαγωγή

Τα σύγχρονα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι οι σύνθετες ρητίνες, οι συνδετικοί παράγοντες, τα comonomers και οι ρητινώδεις τροποποιημένες υαλοϊονομερείς κονίες, ενώ χρησιμοποιούνται και ρητινώδη sealant ως υλικά κάλυψης οπών και σχισμών.

Οι σύνθετες ρητίνες χρησιμοποιούνται στην οδοντιατρική περισσότερο από 40 χρόνια και πέρα από τη χρήση τους για αισθητικές αποκαταστάσεις προσθίων δοντιών, έχουν αποδειχθεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, αποτελεσματικό υποκατάστατο του αμαλγάματος για αποκαταστάσεις οπίσθιων δοντιών¹.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες σύνθετες ρητίνες στην οδοντιατρική πράξη είναι οι μεθακρυλικές ρητίνες². Τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί νέες κατηγορίες σύνθετων ρητινών, όπως τα ormocers, οι σιλοράνες και τα giomers³.

Παρά τη μεγάλη χρήση των ρητινωδών υλικών σε διάφορες μορφές αποκαταστάσεων, η απελευθέρωση ορισμένων από τα συστατικά τους, μετά την τοποθέτησή τους στη στοματική κοιλότητα, έχει δημιουργήσει προβληματισμό για την πιθανή τοξικότητά τους. Οι τρεις κύριες οδοί, με τις οποίες τα χημικά συστατικά που απελευθερώνονται από τα ρητινώδη υλικά προσλαμβάνονται από τον οργανισμό, είναι η κατάποση, η διείσδυσή τους μέσω των οδόντιοσωληναρίων στον πολφό και η εισπνοή τους από τους πνεύμονες^{4,5}.

Ο σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν, με βάση τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι γνώσεις σχετικά με τη σύνθεση και τη βιοσυμβατότητα των σύγχρονων ρητινωδών εμφρακτικών υλικών και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσουν στους ασθενείς και το οδοντιατρικό προσωπικό.

Η χημική σύνθεση των ρητινωδών υλικών

Οι σύνθετες ρητίνες, οι οποίες είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά, αποτελούνται από ρητινώδη οργανική μήτρα (μεθακρυλικά μονομερή) και από ανόργανες ενισχυτικές ουσίες (κυρίως βαριούχες ύαλοι), που βρίσκονται σε διασπορά μέσα σε αυτήν. Μεταξύ των ανόργανων ενισχυτικών ουσιών και της οργανικής μήτρας υπάρχει μια μεσόφαση, ο συζευκτικός παράγοντας, ο οποίος είναι το μέσο σύνδεσής τους. Επίσης, συνυπάρχουν και διάφορα άλλα χημικά στοιχεία σε πολύ μικρές ποσότητες, που έχουν συγκεκριμένους ρόλους, όπως είναι τα συστήματα κατάλυσης του πολυμερισμού (ενεργοποιητές-επιταχυντές), οι αναστολείς του πολυμερισμού και οι σταθεροποιητές υπεριώδους ακτινοβολίας⁶.

Τα μονομερή της οργανικής μήτρας των σύνθετων ρητινών είναι τα μόρια που συμμετέχουν στις αντιδράσεις πολυμερισμού προς σχηματισμό του πολυμερούς προϊόντος. Οι περισσότερες σύνθετες ρητίνες βασίζονται στο μονομερές Bis-GMA. Οι ακραίες μεθακρυλικές ομάδες που διαθέτει το μόριό του, δίνουν τη δυνατότητα σχηματισμού διασταυρούμενου πλέγματος^{7,8}.

Το Bis-GMA αποτελεί μέχρι σήμερα βασικό μονομερές στα περισσότερα εμπορικά σκευάσματα των σύνθετων ρητινών, γιατί υψίσταται μικρότερη συστολή πολυμερισμού συγκριτικά με άλλα μονομερή μικρότερου μοριακού βάρους, έχει μεγαλύτερη ταχύτητα πήξης και προσδίδει καλύτερες μηχανικές ιδιότητες. Τα μειονεκτήματά του, είναι το μεγάλο ιξώδες του, η χρωματική του αστάθεια, η ευαισθησία του στο οξυγόνο (αναστολή του πολυμερισμού) και η αυξημένη απορρόφηση νερού που παρουσιάζει⁹.

Με την πάροδο του χρόνου και τη συνεχή εξέλιξη των σύνθετων ρητινών στο οργανικό μέρος χρησιμοποιήθηκαν και άλλα μονομερή. Εναλλακτικά, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μονομερή είναι διάφορα παράγωγα ουρεθάνης, όπως η διμεθακρυλική ουρεθάνη (UDMA), που παρουσιάζει μικρότερη συγκριτικά συστολή πολυμερισμού και μεγαλύτερο βαθμό πολυμερισμού και το παράγωγο αιθυλικός μεθακρυλικός εστέρας της δι-φαινόλης Α (Bis-EMA), που παρουσιάζει μικρότερη απορρόφηση νερού⁹.

Για τη μείωση του μεγάλου ιξώδους των μονομερών προσθέτονται στην οργανική μήτρα των σύνθετων ρητινών τα συμμονομερή, η συγκέντρωση των οποίων δεν πρέπει να υπερβαίνει το 25% κ.β. της οργανικής μήτρας. Ως συμμονομερή χρησιμοποιούνται κυρίως τα μεθακρυλικά παράγωγα της αιθυλενογλυκόλης, με συχνότερο το διμεθακρυλικό εστέρα της τριαιθυλικής γλυκόλης (TEGDMA). Το μικρότερο μοριακό βάρος που έχει σε σχέση με τα βασικά μονομερή, εξασφαλίζει ευκολία κλινικών χει-

ρισμών. Η παρουσία του όμως, εξασθενεί το πολυμερές πλέγμα. Επιπλέον, εμφανίζει μεγάλη συστολή πολυμερισμού, μεγαλύτερο συντελεστή θερμικής διαστολής σε σχέση με τα βασικά μονομερή και κυρίως μεγάλη τοξικότητα, εξαιτίας της μεγάλης απελευθέρωσης που παρουσιάζει από τα υλικά. Προσφέρει όμως, καλύτερη απόδοση στην αντίδραση του πολυμερισμού, λόγω της ευνοϊκής στερεοχημείας που παρουσιάζει¹⁰.

Για τη βελτίωση των ιδιοτήτων των σύνθετων ρητινών έγιναν σημαντικές τροποποιήσεις των βασικών μονομερών τους και παρασκευάστηκαν νέα, όπως η αλειφατική διμεθακρυλική ουρεθάνη (UEDMA)¹¹, το Bis-GMA χωρίς υδροξυλομάδες (hydroxyl-free Bis-GMA)¹², η μερικώς αρωματική διμεθακρυλική ουρεθάνη (partial aromatic UDMA)¹³, τα μεθακρυλικά με πολλαπλές διακλαδώσεις (branched methacrylates)¹⁴, καθώς και μια σειρά από μονομερή με μεγάλο μοριακό βάρος, όπως τα διμερή όξινα διμεθακρυλικά (dimmer acid-based dimethacrylates)¹⁵ και η TCD (tricyclodecane) ουρεθάνη¹⁶.

Οι σιλοράνες αποτελούν μια νέα σχετικά κατηγορία σύνθετων ρητινών, που εμφανίστηκαν με σκοπό να παρουσιάζουν μειωμένη συστολή πολυμερισμού σε σχέση με τις μεθακρυλικές σύνθετες ρητίνες¹⁷. Περιέχουν αντί για μεθακρυλικά μονομερή νέα μονομερή τις οξιράνες. Οι οξιράνες έχουν υψηλή αντιδραστικότητα, υφίστανται μικρότερη συστολή κατά τον πολυμερισμό και είναι υπεύθυνες για τον διαφορετικού τύπου πολυμερισμό των σιλοράνων¹⁷. Το πολυμερές δίκτυο των σιλοράνων σχηματίζεται κατά την αντίδραση του πολυμερισμού με άνοιγμα του κατιοντικού δακτυλίου των κυκλοαλοφατικών ομάδων των οξιράνων. Αυτός ο τύπος πολυμερισμού (κατιοντικός) είναι η αιτία ανάπτυξης μικρότερης συστολής και ασθενέστερων τάσεων συστολής πολυμερισμού¹⁷.

Οι πολυόξινες τροποποιημένες σύνθετες ρητίνες ή comonomers, είναι μια κατηγορία υλικών που συγγενεύουν περισσότερο με τις σύνθετες ρητίνες παρά με τις συμβατικές υαλοϊονομερείς κονίες. Περιέχουν στην οργανική μήτρα τους μικρές ποσότητες όξινων μονομερών, όπως το TCB (προϊόν της αντίδρασης του τετρακαρβοξυλικού βουτανίου με δύο μόρια HEMA) και το DCDMA (κυκλοαλειφατικό δικαρβοξυλικό διμεθακρυλικό οξύ)¹⁸. Τα όξινα αυτά μονομερή έχουν τη δυνατότητα να αντιδρούν τόσο με τα μεθακρυλικά μονομερή, μέσω του πολυμερισμού των ελεύθερων ριζών, όσο και με τα κατιόντα που απελευθερώνονται από την ύαλο των comonomers, με αντίδραση εξουδετέρωσης οξέος-βάσης¹⁹.

Μια άλλη κατηγορία σύνθετων ρητινών είναι τα οργανικά τροποποιημένα κεραμικά (ormocers), που αποτελούνται από τρία συστατικά: οργανικά μεθακρυλικά πολυμερή, ανόργανα κεραμικά και πολυσι-

λοξάνες²⁰. Στα ormocers, η μήτρα τους αποτελείται από οργανικά και ανόργανα συμπολυμερή, με αποτέλεσμα τα οργανικά μονομερή να μην απελευθερώνονται τόσο εύκολα από το δίκτυο που σχηματίζεται μετά τον πολυμερισμό τους, ενώ παρουσιάζουν και μειωμένη συστολή πολυμερισμού.

Η προσθήκη των ανόργανων ενισχυτικών ουσιών καθορίζει τις περισσότερες φυσικομηχανικές ιδιότητες στις σύνθετες ρητίνες. Αυτές οι ενισχυτικές ουσίες είναι κατά κύριο λόγο ανόργανες ενώσεις, όπως άμορφο πυρίτιο, χαλαζίας, πυριτιούχοι, βαριούχοι και στροντιούχοι ύαλοι, ζirkόνιο, φθοριούχο υττέrbιο και κεραμικές ίνες. Στα fillers, που αποτελούν κατηγορία των σύνθετων ρητινών, περιέχονται επιπλέον ενισχυτικές ουσίες από προαντιδράσαντα συστατικά υαλοϊονομερούς κονίας (PRG-fillers)²¹.

Τα ρητινώδη εμφρακτικά υλικά, που προαναφέρθηκαν, τοποθετούνται πάντα στις κοιλότητες με τη χρήση συνδετικών συστημάτων. Στα συνδετικά αυτά συστήματα περιέχονται χημικά συστατικά, τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα 1²².

Η απελευθέρωση συστατικών από τα ρητινώδη υλικά

Κατά τον πολυμερισμό των ρητινωδών υλικών θα έπρεπε, θεωρητικά, όλα τα μονομερή να αντιδρούν και να μετατρέπονται σε πολυμερή, δηλαδή οι διπλοί δεσμοί άνθρακα (C=C) θα έπρεπε να διασπώνται και να δίνουν απλούς δεσμούς (-C-C-). Στην πραγματικότητα, στο τελικό προϊόν της αντίδρασης παραμένει ένα σημαντικό ποσό ακόρεστων διπλών δεσμών άνθρακα. Αυτό οφείλεται στη στερεοχημεία των μορίων, δηλαδή τα μεθακρυλικά μονομερή, που περιέχουν διπλούς δεσμούς άνθρακα, δεν είναι προσανατολισμένα στο χώρο κατά τρόπο που να μπορούν να συνδεθούν με άλλους διπλούς δεσμούς άνθρακα και να σχηματίσουν το πολυμερές δίκτυο²³.

Τα ρητινώδη υλικά, μετά την τοποθέτησή τους στους οδοντικούς ιστούς απελευθερώνουν στο στοματικό περιβάλλον απολυμέριστα μονομερή, πρόσθετα συστατικά και συστατικά των ενισχυτικών τους ουσιών. Στις κλινικές συνθήκες, όπου ο χρόνος φωτοπολυμερισμού δεν ξεπερνά τα 40 sec και η θερμοκρασία είναι 37°C, τα ρητινώδη υλικά ποτέ δεν πολυμερίζονται πλήρως, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση απολυμέριστων μονομερών. Ο βαθμός μετατροπής των C=C κυμαίνεται μεταξύ 50-70% και εξαρτάται από το είδος των μονομερών²⁴⁻²⁶. Ο μεγαλύτερος βαθμός μετατροπής των C=C επιτυγχάνεται μετά από 24 ώρες, πράγμα που σημαίνει ότι αμέσως μετά το φωτοπολυμερισμό μπορεί να είναι ακόμα χαμηλότερος (30-40%)²⁷⁻²⁹.

Μετά την τοποθέτηση των ρητινωδών υλικών στη στοματική κοιλότητα μπορεί να πραγματοποιηθεί απελευθέρωση ολόκληρων ενισχυτικών ουσιών,

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Τα συστατικά που περιέχονται στα συνδετικά συστήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα.

Οργανικά μονομερή		PENTA:	dipentaerythritol pentaacrylate monophosphate
4-AETA:	4-acryloyloxy ethyl trimellitate anhydride	Phenyl-P:	2-(methacryloyloxyethyl)phenyl hydrogenphosphate
4-AET:	4-acryloyl ethyl trimellitic acid	PMDM:	pyromellitic diethylmethacrylate
AMPS:	2-acrylamido-2-methyl-1-propane sulfonic acid	PMGDM:	pyromellitic glycerol dimethacrylate
Bis-MEP:	bis [2-(methacryloyloxy) ethyl] phosphate	Pyro-EMA:	tetramethacryloyloxy ethyl pyrophosphate
Bis-EMA:	ethoxylated bisphenol A glycol dimethacrylate	TCB:	butan-1,2,3,4-tetracarboxylic acid di-2-hydroxyethyl methacrylate ester
Bis-GMA:	bisphenol A diglycidyl methacrylate	TEGDMA:	triethylene glycol dimethacrylate
BPDM:	biphenyl dimethacrylate	TMPTMA:	trimethylolpropane trimethacrylate
Di-HEMA-P:	di-2-hydroxy ethyl methacryl hydrogenphosphate	UDMA:	urethane dimethacrylate
DMAEMA:	dimethyl amino ethyl methacrylate	Ενεργοποιητές και αναστολείς πολυμερισμού	
EAIPA:	ethyl 2-[4-(dihydroxyphosphoryl)-2-oxabutyl] acrylate	BHT:	butyl hydroxy toluene (αναστολέας πολυμερισμού)
EGDMA:	ethylene glycol dimethacrylate	BPO:	benzoylperoxide (ενεργοποιητής ελεύθερων ριζών)
GDMA:	glycerol dimethacrylate	BS acid:	benzenesulfinic acid sodium salt (ενεργοποιητής ελεύθερων ριζών)
GPDM:	glycerol phosphate dimethacrylate	CQ:	camphorquinone (φωτοενεργοποιητής)
HDDMA:	1,6-hexanediol dimethacrylate	DHEPT:	N,N-di-(2-hydroxyethyl)-4-toluidine (επιταχυντής-ενεργοποιητής)
HEMA:	2-hydroxy ethyl methacrylate	MEHQ:	monoethyl ether hydroquinone (αναστολέας πολυμερισμού)
HEMA-P:	2-hydroxy ethyl methacryl dihydrogenphosphate	ODMAB:	2-(ethylhexyl)-4-(dimethylamino)benzoate (επιταχυντής-ενεργοποιητής)
HFGA-GMA:	hexafluoro glutaric anhydride – glycerol dimethacrylate adduct	TPO:	Lucirin TPO, BASF (φωτοενεργοποιητής)
HPMA:	2-hydroxy propyl methacrylate	UV-9:	2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (φωτοενεργοποιητής)
MA:	methacrylic acid	Ενισχυτικές ουσίες και συζευκτικοί παράγοντες	
MAEPA:	2,4,6 trimethylphenyl 2-[4-(dihydroxyphosphoryl)-2-oxabutyl] acrylate	Coupling factor A174:	g-methacryloxy propyl trimethoxy silane (g-MPTS)
MAC-10:	11-methacryloyloxy-1,1,-undecanedicarboxylic acid	F-PRG:	full reaction type pre-reacted glass-ionomer fillers
10-MDP:	10-methacryloyloxy decyldihydrogen phosphate	NaF:	sodium fluoride
MDPB:	methacryloyloxy dodecyl pyridinium bromide	Na ₂ SiF ₆ :	disodium hexafluorosilicate
4-META:	4-methacryloyloxy ethyl trimellitate anhydride	POSS nano-particulates:	polyhedral oligomer silsesquioxanes
4-MET:	4-methacryloyloxy ethyl trimellitic acid		
MMA:	methyl methacrylate		
MMEP:	mono-2-methacryloyloxy ethyl phthalate		
5-NMSA:	N-methacryloyl-5-aminosalicylic acid		
NPG-GMA:	N-phenylglycine glycidyl methacrylate		
NTG-GMA:	N-tolyglycine glycidyl methacrylate		
PEGDMA:	polyethylene glycol dimethacrylate		
PEM-F:	pentamethacryloyloxy ethylcyclohexaphosphazene monofluoride		

λόγω της υδρόλυσης του δεσμού τους (συζευκτικός παράγοντας) με την οργανική μήτρα ή απελευθέρωση συστατικών των ενισχυτικών ουσιών, όπως SiO₂, Ba, Sr, Na, F, λόγω υδρόλυσης και ανταλλαγής ιόντων με το στοματικό περιβάλλον³⁰⁻³².

Η προοδευτική ενδοστοματική αποδόμηση των ρητινωδών υλικών έχει ως αποτέλεσμα ακόμα μεγαλύτερη απελευθέρωση των συστατικών τους³¹. Η αποδόμηση αυτή μπορεί να οφείλεται σε μηχανικούς³², υδρολυτικούς ή ενζυματικούς παράγοντες³³

και έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των πολυμερών που σχηματίζουν το δίκτυο και την απελευθέρωση μονομερών ή ολιγομερών, τα περισσότερα από τα οποία δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί³³. Η περαιτέρω διάσπαση των μονομερών μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό φορμαλδεΐδης (CH₂O), η οποία είναι καρκινογόνος ουσία ή και δι-φαινόλης Α που έχει οιστρογόνο δράση.

Η γήρανση ενός ρητινώδους υλικού στο στοματικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό

ΠΙΝΑΚΑΣ II

Τα οργανικά μονομερή και τα προϊόντα αποδόμησής τους που απελευθερώνονται από τα ρητινώδη υλικά και έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια.

Συντομογραφία	Χημική ουσία	Μοριακός τύπος	Μοριακό βάρος
Bis-DMA	Bisphenol A dimethacrylate	C ₂₃ H ₂₄ O ₄	364
Bis-GMA	Bisphenol A diglycidyl methacrylate	C ₂₉ H ₃₆ O ₈	512
Bis-PMA	Propoxylated bisphenol A glycol dimethacrylate	C ₂₉ H ₃₆ O ₆	480
Bis-EMA	Ethoxylated bisphenol A glycol dimethacrylate	C ₂₇ H ₃₆ O ₆	452
UDMA	Urethane dimethacrylate	C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₈	470
UPGMA	Urethan bisphenol A dimethacrylate	C ₅₁ H ₇₆ N ₄ O ₁₄	968
TEGDMA	Triethylene glycol dimethacrylate	C ₁₄ H ₂₂ O ₆	286
TEGMA	Triethylene glycol monomethacrylate	C ₁₀ H ₁₈ O ₅	218
TetEGDMA	Tetraethylene glycol dimethacrylate	C ₁₆ H ₂₆ O ₇	330
DEGDMA	Diethylene glycol dimethacrylate	C ₁₂ H ₁₈ O ₅	242
EGDMA	Ethylene glycol dimethacrylate	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	198
DDDMA	1,10-Decandiol dimethacrylate	C ₁₈ H ₃₀ O ₄	310
HDDMA	1,6-Hexandiol dimethacrylate	C ₁₄ H ₂₂ O ₄	254
HEMA	2-hydroxyethyl methacrylate	C ₆ H ₁₀ O ₃	130
PDDMA	1,5-Pentandiol dimethacrylate	C ₁₃ H ₂₀ O ₄	240
BDDMA	1,4-Butandiol dimethacrylate	C ₁₂ H ₁₈ O ₄	226
MBDDMA ½	BDDMA-methano adduct ½	C ₁₃ H ₂₂ O ₅	258
DBDDMA ½	BDDMA-auto adduct ½	C ₂₀ H ₃₂ O ₇	384
PRDMA	1,2-Propandiol dimethacrylate	C ₁₁ H ₁₆ O ₄	212
DMTCDDA	Bis(acryloxymethyl) tricyclo decane	C ₁₈ H ₂₄ O ₄	304
BEMA	Benzyl methacrylate	C ₁₁ H ₁₂ O ₂	176
SIMA	3-Trimethoxysilanpropyl methacrylate	C ₁₀ H ₂₀ O ₅ Si	248
TMPTMA	Trimethylolpropan trimethacrylate	C ₁₈ H ₂₆ O ₆	338
MMA	Methyl methacrylate	C ₅ H ₈ O ₂	100
MAA	Methacrylic acid	C ₄ H ₆ O ₂	86

πόρων, που είναι αποτέλεσμα της απορρόφησης νερού και της διόγκωσης του υλικού³⁴, με συνέπεια την επιτάχυνση της αποδόμησής του και τη μεγαλύτερη απελευθέρωση απολυμέριστων μονομερών, τα οποία είχαν εγκλωβιστεί στο δίκτυο του πολυμερούς³².

Τα οργανικά πολυμερή και προϊόντα αποδόμησής τους, που απελευθερώνονται από τα ρητινώδη υλικά και έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια φαίνονται στον Πίνακα II³⁵. Τα συστατικά που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι τα Bis-GMA, HEMA, TEGDMA, UDMA και BPA.

Η βιοσυμβατότητα των ρητινωδών υλικών

Βιοσυμβατότητα ενός υλικού ονομάζεται η ιδιότητα του υλικού, όταν τοποθετείται σε ένα ζωντανό ιστό να μην προκαλεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις³⁶. Τα ρητινώδη υλικά έχουν παρουσιάσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις, αν και αυτό συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια^{37,38}, εξαιτίας της απελευθέρωσης διάφορων συστατικών τους στους γύρω ιστούς. Έχει βρεθεί ότι περισσότερο από το 12% των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς προέρχονται από ρητινώδη πολυμερή υλικά³⁷. Οι

ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να προκαλέσουν τα ρητινώδη υλικά στον οργανισμό είναι είτε τοπικές είτε συστηματικές.

Οι τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται α) στο στοματικό βλεννογόνο, λόγω της άμεσης επαφής του με τα ρητινώδη υλικά και β) στον πολφό των δοντιών, λόγω της διείσδυσης συστατικών των ρητινωδών υλικών, μέσω των οδοντινοσωληναρίων στον πολφό³⁹.

α) Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο βλεννογόνο μπορεί να είναι τοπικός ερεθισμός (ερυθρότητα), αύξηση επιθηλιακού ιστού ή λειχηνοειδείς αντιδράσεις⁴⁰. Ο έλεγχος βιοσυμβατότητας των ρητινωδών υλικών στο στοματικό βλεννογόνο μπορεί να πραγματοποιηθεί in vitro: 1) με την τεχνική καλλιέργειας μονής στιβάδας κυττάρων στοματικού βλεννογόνου (monolayer cell culture) και 2) με την τεχνική του τρισδιάστατου μοντέλου ιστού στοματικού βλεννογόνου (3D oral mucosal model), ενώ in vivo: 1) με δοκιμασίες σε πειραματόζωα (animal tests), 2) με δοκιμασία εμφύτευσης (implantation testing) και 3) με δοκιμασία ερεθισμού (irritation test)³⁹.

β) Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον πολφό αφορούν κυρίως διαφόρου βαθμού φλεγμονώδη αντίδραση. Ο έλεγχος της βιοσυμβατότητας των σύνθετων ρητινών και των συνδετικών παραγόντων

στον πολφό μπορεί να πραγματοποιηθεί *in vitro*: 1) με την τεχνική καλλιέργειας μονής στιβάδας κυττάρων πολφικού ιστού (monolayer cell culture), 2) με τη δοκιμασία διαχωρισμού με οδοντίνη (dentin barrier test) και 3) με την τεχνική καλλιέργειας τρισδιάστατης τομής δοντιού (3D tooth slice organ culture), ενώ *in vivo*: 1) με δοκιμασίες σε πειραματόζωα (animal tests) και 2) με δοκιμασίες σε εθελοντές (usage tests)³⁹.

Οι συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που έχουν παρατηρηθεί από εμφράξεις με ρητινώδη υλικά, είναι η υπερευαισθησία και οι αναφυλακτικές αντιδράσεις. Ο έλεγχος για το κατά πόσο τα υλικά αυτά προκαλούν συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις πραγματοποιείται με τέσσερις δοκιμασίες: 1) τη δοκιμασία συστηματικής τοξικότητας (systemic toxicity test), 2) τη δοκιμασία οιστρογόνου δράσης (estrogenicity test), 3) τη δοκιμασία μεταλλαξιογόνου δράσης (mutagenicity test) και 4) τη δοκιμασία αλλεργίας (allergy test)³⁹.

Η κυτταροτοξικότητα των ρητινώδων υλικών

Η κυτταροτοξικότητα εκφράζεται με μορφολογικές και ποσοτικές διαφοροποιήσεις στα κύτταρα που εξετάζονται, όπως η ζωτικότητα τους, ο πολλαπλασιασμός τους και ορισμένες κυτταρικές τους λειτουργίες (απόπτωση, συγκόλληση, μετανάστευση και έκκριση ουσιών)³⁹.

Για την εκτίμηση της κυτταροτοξικότητας των διάφορων συστατικών, που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των ρητινώδων υλικών, έχουν γίνει πολλές μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων⁴¹⁻⁴³. Τα αποτελέσματα από τις περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι τα ρητινώδη υλικά που εξετάστηκαν απολυμέριστα ήταν κυτταροτοξικά, ενώ αυτά που πολυμερίστηκαν δεν παρουσίασαν κυτταροτοξικότητα⁴⁴⁻⁴⁷.

Σε μελέτη στην οποία εξετάστηκαν δοκίμια σύν-

θετης ρητίνης που δεν αφαιρέθηκε το επιφανειακό απολυμérico στρώμα (ζώνη αναστολής πολυμερισμού), εμφάνισαν μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα από δοκίμια όπου αφαιρέθηκε το επιφανειακό στρώμα με τις διαδικασίες λείανσης και στίλβωσης⁴⁷. Στην ίδια μελέτη, όπου ελέγχθηκε και η επίδραση του χρόνου ακτινοβολήσης κατά το φωτοπολυμερισμό στην κυτταροτοξικότητα των σύνθετων ρητινών, βρέθηκε ότι τα δοκίμια που πολυμερίστηκαν για μικρότερο χρόνο (15 sec) εμφάνισαν μεγαλύτερη τοξικότητα από τα δοκίμια που πολυμερίστηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (30 sec και 60 sec)⁴⁷.

Η κυτταροτοξικότητα των σύνθετων ρητινών εξαρτάται επίσης και από τη χημική τους σύνθεση. Έχει βρεθεί ότι τα *orthocer* και οι σιλοράνες εμφανίζουν μικρότερη κυτταροτοξικότητα, εξαιτίας του ότι λόγω της διαφορετικής τους σύνθεσης απελευθερώνουν σε μικρότερο ποσοστό οργανικά μονομερή^{48,49}. Επίσης, η περιεκτικότητα των ενισχυτικών ουσιών επηρεάζει το βαθμό κυτταροτοξικότητας των σύνθετων ρητινών, καθώς οι λεπτόρρευστες (flowable) σύνθετες ρητίνες, που περιέχουν μικρότερα ποσά ενισχυτικών ουσιών, εμφανίζουν μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα από τις συμβατικές⁵⁰.

Στον Πίνακα III φαίνεται η κυτταροτοξικότητα διαφόρων συστατικών των ρητινώδων υλικών από μελέτες σε ινοβλάστες ποντικών εκφρασμένη σε TC⁵⁰. Η τιμή TC⁵⁰ δείχνει τη συγκέντρωση (μM) μιας χημικής ουσίας, που προκαλεί ελάττωση του κυτταρικού μεταβολισμού κατά 50% ή κυτταρικό θάνατο^{51,52}.

Έχει βρεθεί από μελέτες σε ανθρώπινα και ζωικά κύτταρα πνεύμονα ότι το TEGDMA και το HEMA παρουσιάζουν κυτταροτοξικότητα σε συνάρτηση με το χρόνο⁵³. Οι Guersten και συν.⁵⁴ μελέτησαν την κυτταροτοξικότητα 35 συστατικών σύνθετων ρητινών σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλα-

ΠΙΝΑΚΑΣ III

Η κυτταροτοξικότητα διαφόρων μονομερών, συμμοномерών και ενεργοποιητών που χρησιμοποιούνται στα ρητινώδη υλικά ύστερα από μελέτες σε ινοβλάστες ποντικών^{51,52}. Όσο μικρότερη είναι η τιμή TC₅₀ (μM) τόσο πιο κυτταροτοξική είναι η ουσία.

Χημική ουσία	Συντομογραφία	Τύπος	TC ₅₀
Ethoxylated bisphenol A dimethacrylate	Bis-EMA	μονομερές	3.00 μM
Bisphenol A diglycidyl methacrylate	Bis-GMA	μονομερές	9.35 μM
Bis-glycidylether of bisphenol A	BADGE	μονομερές	14.00 μM
Urethan dimethacrylate	UDMA	μονομερές	17.40 μM
Bisphenol A	BPA	προϊόν μονομερών	28.00 μM
1,6-hexanediol dimethacrylate	HDDM	συμμοномерές	28.00 μM
Glycidyl methacrylate	GMA	προϊόν μονομερών	48.00 μM
Triethyleneglycol dimethacrylate	TEGDMA	συμμοномерές	124.50 μM
Camphorquinone	CQ	φωτοενεργοποιητής	235.00 μM
N,N dihydroxyethyl-p-toluidine	DHEpT	επταχυντής	760.00 μM
2-hydroxyethyl methacrylate	HEMA	μονομερές	3600.00 μM

στών και βρήκαν ότι τη μεγαλύτερη τοξικότητα παρουσίασαν τα Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, Bis-EMA και DEGDMA. Οι Thoneman και συν.⁵⁵ σε μελέτη κυτταροτοξικότητας συστατικών ρητινωδών υλικών, βρήκαν ότι ο βαθμός τοξικότητας αυτών των συστατικών έχει την εξής σειρά: Bis-GMA > GMA > HDDM > BPA > CQ > TEGDMA > HEMA > MMA.

Σε δοκιμασίες κυτταροτοξικότητας που έγιναν με εμφύτευση σύνθετων ρητινών υποδόρια, ενδομυϊκά και στο φατνιακό οστό πειραματοζώων, βρέθηκε ότι τα δοκίμια απολυμέριστης σύνθετης ρητίνης και τα δοκίμια που χρησιμοποιήθηκαν αμέσως μετά τον πολυμερισμό τους, προκάλεσαν βλάβες στους ιστούς ύστερα από 1-2 εβδομάδες. Αντίθετα τα δοκίμια που είχαν πολυμερισθεί πλήρως συνήθως ήταν αδρανή⁵⁶⁻⁵⁸.

Σε μια συγκριτική μελέτη κυτταροτοξικότητας σύνθετων ρητινών με αμάλαμα, βρέθηκε ότι ορισμένες σύνθετες ρητίνες εμφάνισαν μεγαλύτερες ιστικές βλάβες από το αμάλαμα, ύστερα από υποδόρια εμφύτευση των δοκιμών σε πειραματοζώα⁵⁹.

Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, σχετικά με την επίδραση που έχουν τα μονομερή των σύνθετων ρητινών στους ρυθμιστικούς παράγοντες του κυτταρικού μεταβολισμού, έδειξαν ότι η κυτταρική λειτουργία επηρεάζεται από τα μονομερή ακόμα και σε ίδιες ποσότητες που χρησιμοποιούνται in vivo, όπως κατά την τοποθέτηση συνδετικών παραγόντων σε πολύ βαθιές κοιλότητες⁶⁰⁻⁶³.

Τα μονομερή των συνδετικών παραγόντων πιθανόν να επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του πολφού, την ικανότητα αποκατάστασης τραυμάτων του, την κυτταρική διαφοροποίηση και την κυτταρική αναγέννηση, όπως κατά τη διαδικασία παραγωγής επανορθωτικής οδοντίνης⁶⁴⁻⁶⁶. Για το λόγο αυτό οι συνδετικοί παράγοντες δε συνιστάται να χρησιμοποιούνται για άμεση κάλυψη του πολφού, αλλά προτείνεται η χρήση υδροξειδίου του ασβεστίου ή M.T.A. και στη συνέχεια τοποθέτηση υαλοϊονομερούς κόνιας ως ουδέτερο στρώμα^{62-64,67}.

Η συστηματική τοξικότητα των ρητινωδών υλικών

Η συστηματική τοξικότητα καθορίζεται από τη μέση θανατηφόρο δόση LD₅₀, η οποία εκφράζει την ποσότητα (mg/Kg) μιας ουσίας που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο το 50% του κυτταρικού πληθυσμού που εξετάζεται. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα βασικά μονομερή και συμμονομερή με LD₅₀ > 2000mg/Kg βάρους σώματος δεν είναι τοξικά. Δυστυχώς, πολύ λίγες είναι οι μελέτες σχετικές με τη συστηματική τοξικότητα των ρητινωδών υλικών. Στον Πίνακα IV⁵¹ παρουσιάζονται οι τιμές LD₅₀ ορισμένων συστατικών από ρητινώδη υλικά που βρέθηκαν από μελέτες σε ποντίκια.

ΠΙΝΑΚΑΣ IV

Η συστηματική τοξικότητα ορισμένων συστατικών των ρητινωδών υλικών που βρέθηκε σε μελέτες με ποντίκια⁵¹.

**Τιμές LD₅₀ που θεωρούνται τοξικές (<2000mg/Kg βάρους σώματος).*

Χημική ουσία	LD50 (mg/Kg)
Glycidyl methacrylate	597*
Glutaraldehyde	600*
Maleic acid	708*
Phosphoric acid	1530*
Bisphenol A	3250
Bis-GMA	>5000
UDMA	>5000
HEMA	5888
Methyl methacrylate	8000
TEGDMA	10837

Η οιστρογόνο δράση των ρητινωδών υλικών

Έχει βρεθεί ότι ορισμένα από τα συστατικά που απελευθερώνονται από τα ρητινώδη υλικά εμφανίζουν οιστρογόνο δράση, δηλαδή δεσμεύουν τους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών των κυττάρων, εμποδίζοντας τη φυσιολογική ενδοκρινική λειτουργία³⁹. Οι in vitro μέθοδοι που εφαρμόζονται για τον έλεγχο της οιστρογόνου δράσης αυτών των συστατικών είναι: 1) ο έλεγχος πολλαπλασιασμού MCF-7 κυττάρων (E-Screen), 2) ο έλεγχος σύνδεσης των κυτταρικών υποδοχέων (receptor binding assay) και 3) ο έλεγχος γονιδίων κυτταρικών σειρών και ζυμών (reporter gene assay)³⁹.

Μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων, όπου ερευνήθηκε η οιστρογόνο δράση της δι-φαινόλης A (Bis-phenol A), του Bis-DMA, του Bis-GMA και άλλων συστατικών, έδειξαν ότι η δι-φαινόλη A και το Bis-DMA είχαν οιστρογόνο δράση, η οποία όμως ήταν πολύ μικρότερη από την οιστραδιόλη (17β-estradiol), η οποία χρησιμοποιήθηκε ως θετικός μάρτυρας⁶⁸⁻⁷¹, ενώ βρέθηκε ότι το Bis-GMA και το προϊόν της διάσπασης του BADPE-40H, δεν έχουν οιστρογόνο δράση⁷².

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος E-Screen βρέθηκε ότι οι σύνθετες ρητίνες και τα sealant που περιείχαν Bis-GMA και δι-φαινόλη A παρουσίασαν οιστρογόνο δράση^{73,74}. Σε άλλες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος reporter gene, βρέθηκε ότι σύνθετες ρητίνες, συνδετικοί παράγοντες και sealant που περιέχουν δι-φαινόλη A παρουσίασαν οιστρογόνο δράση^{65,68,75,76}. Οι ποσότητες της δι-φαινόλης A και των άλλων συστατικών που προσλαμβάνονται από τον οργανισμό μετά την απελευθέρωσή τους από ρητινώδη υλικά, είναι τόσο μικρές που δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία³⁵.

Η μεταλλαξιγόνο δράση των ρητινωδών υλικών

Η μεταλλαξιγόνο δράση μιας ουσίας εκφράζεται με αλλαγές που μπορεί να προκαλέσει στη δομή του DNA (point or gene mutations) ή στα χρωμοσώματα (chromosomal aberrations) του πυρήνα των κυττάρων που εξετάζονται⁷⁷. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος ελέγχου της μεταλλαξιγόνο δράσης των οδοντιατρικών υλικών είναι η δοκιμασία του Ames, όπου χρησιμοποιούνται βακτήρια *Salmonella*.

Έχει βρεθεί ότι τα μονομερή Bis-GMA και UDMA δεν εμφανίζουν μεταλλαξιγόνο δράση in vitro σε ευκαρυωτικά κύτταρα και σε καλλιέργειες μικροβίων. Όμως, με την παρουσία του ενζύμου εστεράση της χοληστερόλης το Bis-GMA σχηματίζει το προϊόν BADPE-40H, το οποίο παράγει προϊόντα αλλοίωσης του κυτταρικού πυρήνα (micronuclei) σε καλλιέργεια λεμφοκυττάρων ανθρώπου, κάτι που σημαίνει ότι εμφανίζει μεταλλαξιγόνο δράση⁷⁸.

Το συμμοномерές TEGDMA σε ορισμένες μελέτες φαίνεται να εμφανίζει μεταλλαξιγόνο δράση⁷⁹⁻⁸¹, όπως και ο ενεργοποιητής τριφαινυλοαντιμόνιο (triphenyl stibine), ο οποίος περιέχεται σε ορισμένα υλικά που περιέχουν Bis-GMA⁸². Η γλουταραλδεύδη, η οποία περιέχεται σε ορισμένους συνδετικούς παράγοντες, εμφανίζει επίσης μεταλλαξιγόνο δράση⁸³⁻⁸⁵, καθώς και το DMPT το οποίο χρησιμοποιείται συχνά ως ενεργοποιητής⁸⁶.

Τα ακρυλαμίδια (acryl amides), τα οποία περιέχονται σε ορισμένους συνδετικούς παράγοντες, θεωρούνται από τη Διεθνή Εταιρία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer) ως δυνητικά καρκινογόνες ουσίες, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου σε άτομα που ήρθαν σε επαφή με αυτά τα συστατικά^{87,88}.

Οι σύνθετες ρητίνες τύπου σιλοράνης περιέχουν μονομερή εποξυ-ρητινών (σπιροορθοκαρβονικά, οξιράνες), με σκοπό να παρουσιάζουν μικρότερη συστολή πολυμερισμού. Τα μονομερή αυτά, σε ορισμένες μελέτες, φαίνεται να παρουσιάζουν μεταλλαξιγόνο δράση^{89,90}, ενώ σε άλλες όχι^{91,92}.

Η εκτίμηση της σχέσης των εργαστηριακών αποτελεσμάτων της μεταλλαξιγόνο δράσης των διαφόρων συστατικών των ρητινωδών υλικών, με την κλινική επίπτωση από τη χρήση των υλικών αυτών είναι πολύ δύσκολη. Πάντως, οι συγκεντρώσεις των ουσιών που χρησιμοποιούνται in vitro για την πρόκληση της μεταλλαξιγόνο δράσης, είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτές που στην πράξη εκτίθενται οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν στο στόμα τους ρητινώδη υλικά. Έτσι, θεωρείται μάλλον άπιθανο η χρήση των ρητινωδών υλικών στην καθημερινή πράξη να κρύβει κινδύνους μετάλλαξης ή καρκινογένεσης.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς και οδοντιατρικό προσωπικό

Παρά το γεγονός ότι τα ρητινώδη υλικά χρησιμοποιούνται στην οδοντιατρική για πολλά χρόνια και γίνεται ευρεία χρήση τους, τεκμηριωμένα περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς είναι σχετικά σπάνια. Έχουν εμφανιστεί περιστατικά ασθενών, οι οποίοι παραπονέθηκαν για διάφορες ασθένειες, τις οποίες απέδωσαν στα ρητινώδη υλικά. Δεν υπάρχουν όμως, επιστημονικά τεκμηριωμένες αποδείξεις σχέσης μεταξύ της αιτίας και του αποτελέσματος και στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρούνται ψυχοσωματικά συμπτώματα. Έχει ενδιαφέρον το ότι τα συμπτώματα τα οποία ισχυρίζονται ότι εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, είναι παρόμοια με τα συμπτώματα που ισχυρίζονται ότι εμφανίζουν οι ασθενείς με εμφράξεις αμαλγάματος.

α. Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις, τόσο στους ασθενείς όσο και στο προσωπικό του οδοντιατρείου, μπορούν να εμφανιστούν από τη χρήση των ρητινωδών υλικών. Οι αντιδράσεις μπορεί να είναι άμεσες, αναφυλακτικού τύπου (Τύπου I) ή επιβραδυνόμενου τύπου (Τύπου IV), αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ο ακριβής προσδιορισμός του τύπου της αντίδρασης μπορεί να είναι δύσκολος.

Τα ρητινώδη υλικά περιέχουν συστατικά, όπως βασικά μονομερή, συμμοномерή, ενεργοποιητές και αναστολείς πολυμερισμού, τα οποία θεωρούνται αλλεργιογόνα⁴⁰. Τα αποτελέσματα έρευνας έδειξαν ότι σε 16.000 ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση, το υπεροξειδίο του βενζολίου είχε την 4η θέση ως αλλεργιογόνος παράγοντας και το μεθυλο-μεθακρυλικό οξύ (MMA) την 10^η θέση⁹³. Επίσης, έχει βρεθεί ότι το HEMA, το TEGDMA και το EGDMA εμφανίζουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα για πρόκληση υπερευαισθησίας^{94,95}. Η φορμαλδεύδη και η γλουταραλδεύδη, που απελευθερώνονται κατά τον πολυμερισμό των ρητινωδών υλικών, επίσης συμπεριλαμβάνονται στις αλλεργιογόνες ουσίες⁹⁶.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες σε πειραματόζωα, κυρίως σε ινδικά χοιρίδια, για να εκτιμηθεί η αλλεργική δράση των συστατικών των ρητινωδών υλικών. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι 13 από τα 15 πειραματόζωα εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση, ύστερα από ευαισθητοποίηση με μια σύνθετη ρητίνη⁹⁷. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι το 50% από τα πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση, ύστερα από ευαισθητοποίηση με δύο διαφορετικές σύνθετες ρητίνες που περιείχαν Bis-GMA και TEGDMA⁹⁸. Συνδετικοί παράγοντες που περιέχουν HEMA έχει βρεθεί επίσης, ότι προκαλούν αλλεργική αντίδραση σε πειραματόζωα⁹⁹.

β. Αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς

Αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς, ύστερα από επαφή με ρητινώδη υλικά, αναφέρονται πολλές στη διεθνή βιβλιογραφία¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. Μια έντονη αλλεργική αντίδραση αναφέρεται από τον Hallstrom, κατά την οποία ένα εξάχρονο κορίτσι έπαθε αναφυλακτικό shock ύστερα από τοποθέτηση sealant¹⁰¹. Αμέσως μετά την τοποθέτηση του sealant εμφανίστηκαν συμπτώματα άσθματος, ενώ κατά τη διάρκεια των δύο επόμενων ημερών εμφανίστηκε έντονη κνίδωση, εξάνθημα, διογκώσεις σε όλο το στόμα και φυσαλίδες στο πρόσωπο, στα αυτιά και στα χείλη, που συνοδεύονταν από έντονο κνησμό. Ενδοστοματικά εμφανίστηκαν φυσαλιδώδεις εκδηλώσεις στα ούλα, δίπλα στα δόντια που τοποθετήθηκε το sealant.

Σε ένα άλλο παρόμοιο περιστατικό, ένα εξάχρονο αγόρι 15 λεπτά μετά την τοποθέτηση sealant εμφάνισε ναυτία, χωρότητα και σύγχυση¹⁰³. Η διάγνωση ήταν αναφυλακτική αντίδραση στα ρητινώδη συστατικά του sealant.

Ο Hensten-Pettersen αναφέρει μια σειρά περιστατικών με αντιδράσεις στο δέρμα και το βλεννογόνο από εμφρακτικά υλικά, όπως λειχνοειδείς αντιδράσεις σε σύνθετες ρητίνες και αναφυλακτικές αντιδράσεις σε sealant^{40,105}. Επίσης, αναφέρονται και από άλλους ερευνητές τεκμηριωμένες αναφυλακτικές αντιδράσεις σε παιδιά, όπως και λειχνοειδείς βλάβες από σύνθετες ρητίνες^{106,107}. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί και από τη χρήση συνδετικών παραγόντων για ορθοδοντική χρήση, μη μεταλλικών brackets και ρητινώδων κινητών συσκευών για ορθοδοντική χρήση¹⁰⁸.

Έχει αναφερθεί περιστατικό όπου η απλή επίσκεψη στο οδοντιατρείο ενός τεχνικού, όχι για οδοντιατρική θεραπεία, προκάλεσε αλλεργική αντίδραση στο διμεθακρυλικό. Εκτιμήθηκε ότι τα σωματίδια του υλικού που αιωρούνται στον αέρα προκάλεσαν την αλλεργική αντίδραση¹⁰⁹. Σε μια άλλη περίπτωση έχουν αναφερθεί λειχνοειδείς αντιδράσεις στο στοματικό βλεννογόνο από άμεση επαφή με σύνθετες ρητίνες¹⁰⁶. Οι αντιδράσεις περιορίζονταν στην περιοχή επαφής με τη σύνθετη ρητίνη και υποχώρησαν μόλις η σύνθετη ρητίνη αντικαταστάθηκε με άλλο υλικό. Όταν οι λειχνοειδείς αντιδράσεις δεν περιορίζονται μόνο στην περιοχή επαφής του υλικού με το στοματικό βλεννογόνο, τότε είναι πολύ πιθανό η αλλοίωση των ιστών να μην οφείλεται στο υλικό^{51,107}.

Οι Auzerie και συν. ανέφεραν ότι 3 από τα 5 περιστατικά λειχνοειδούς αντίδρασης που μελέτησαν, εμφάνισαν ύστερα από δερματική δοκιμασία (patch test) θετική αντίδραση στη φορμαλδεΰδη, ενώ στη μία περίπτωση ο ασθενής εμφάνισε θετική αντίδραση στο μονομερές EGDMA¹¹⁰.

Σε μια μελέτη που έγινε στη Σουηδία σε 514 ασθενείς, για τους οποίους υπήρχε υπόνοια ότι εμφανίζουν κάποια αντίδραση στα εμφρακτικά υλικά, σε 151 από αυτούς έγινε δερματική δοκιμασία. Από τους 151 ασθενείς μόνο ένας παρουσίασε θετική αντίδραση στο μονομερές EGDMA και ένας άλλος παρουσίασε θετική αντίδραση στο υπεροξειδίο του βενζολίου¹¹¹.

Σε άλλη μελέτη που έγινε στη Νορβηγία, σε 193 ασθενείς με ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε συστατικά πολυμερών οδοντιατρικών υλικών, οι 22 παρουσίασαν θετική αντίδραση σε δερματική δοκιμασία (patch test), ενώ οι υπόλοιποι ήταν αρνητικοί¹¹².

Τέλος, σε μια ανασκόπηση για αντιδράσεις ασθενών σε οδοντιατρικά υλικά, που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο, από τις 468 περιπτώσεις, όπου αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι 67 εκτιμήθηκε ότι οφείλονταν σε ρητινώδη υλικά¹¹³.

γ. Αλλεργικές αντιδράσεις στο οδοντιατρικό προσωπικό

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα ρητινώδη οδοντιατρικά υλικά, δεν περιορίζονται μόνο στους ασθενείς, αλλά αφορούν και το προσωπικό των οδοντιατρείων. Η επαφή του δέρματος με μονομερή ή με απολυμέριστα και μερικές πολυμερισμένα υλικά, μπορεί να προκαλέσει δερματίτιδα εξ επαφής ή έκζεμα^{101,104,108,112,114,115}. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ρητινώδη υλικά έχουν περιγραφεί σε διάφορες ανασκοπήσεις για οδοντιάτρους και οδοντιατρικό προσωπικό στις Σκανδιναβικές χώρες^{108,109,116,117}.

Οι Piirila και συν. περιέγραψαν αλλεργικές αντιδράσεις σε 12 άτομα, από τα οποία 6 ήταν οδοντίατροι και 6 βοηθοί οδοντιάτρου¹¹⁸. Από αυτούς οι 9 εμφάνισαν άσθμα, οι 2 ρινίτιδα και ο ένας λαρυγγίτιδα. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμασιών έδειξαν ότι και τα 12 άτομα ήταν αλλεργικά στα μεθακρυλικά μονομερή. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης ότι ο αριθμός των περιστατικών με επαγγελματικής αιτιολογίας άσθμα, η αιτία του οποίου ήταν ακρυλικές ενώσεις, αυξήθηκε από 3 περιστατικά την περίοδο 1985-1991 σε 14 την περίοδο 1992-1997¹¹⁸. Η αύξηση αυτή εμφανίστηκε μερικά χρόνια μετά την εμφάνιση των συνδετικών παραγόντων και την αύξηση της χρήσης των συνθέτων ρητινών στα οπίσθια δόντια.

Στην κλινική εικόνα των περιστατικών του οδοντιατρικού προσωπικού με αλλεργική αντίδραση, έχουν αναφερθεί έκζεμα, που εντοπίζεται στα χέρια και στο πρόσωπο, διογκωση των άκρων των δακτύλων¹¹⁹, αναπνευστικά προβλήματα, δερματίτιδα στα χέρια, το θώρακα, το λαιμό και το πρόσωπο^{120,121}, επιπεφυκίτιδα⁹⁵, παραισθησία των άκρων των δακτύλων, γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία και διάρροια¹²² και φαρυγγίτιδα¹²³.

Επειδή τα γάντια latex και βινιλίου που χρησιμοποιούνται στα οδοντιατρεία είναι διαπερατά από το HEMA και το TEGDMA¹²⁴⁻¹²⁶ και δεν προσφέρουν σημαντική προστασία από την επαφή με το δέρμα, καλό είναι το οδοντιατρικό προσωπικό να μην έρχεται σε επαφή με ρητινώδη υλικά ακόμα και αν φορά γάντια^{116,117}. Τα γάντια από νεοπρένιο (neopren), υποστηρίζεται ότι παρέχουν μεγαλύτερη προστασία από τα μονομερή των ρητινωδών υλικών¹²⁷.

Συμπεράσματα

Μονομερή και άλλα χημικά συστατικά εκλύονται από τα ρητινώδη υλικά, όπως είναι οι σύνθετες ρητίνες, οι συνδετικοί παράγοντες, τα compromers, οι ρητινώδεις τροποποιημένες υαλοϊονομερείς κονίες και τα sealant. Παρά το γεγονός ότι τα εκλυόμενα συστατικά μπορούν να ανιχνευθούν στο σάλιο των ασθενών, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών δεν εμφανίζει ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα ρητινώδη υλικά.

Επειδή η ποσότητα των χημικών συστατικών που εκλύονται ελαττώνεται όσο αυξάνει ο βαθμός πολυμερισμού των υλικών, πρέπει να πολυμερίζονται επαρκώς και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Σε ό,τι αφορά τα προϊόντα αποδόμησης των ρητινωδών υλικών, δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένες πληροφορίες για τη φαρμακολογική τους δράση, το μεταβολισμό τους και τη βιοσυμβατότητά τους και για το λόγο αυτό δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι παρουσιάζουν συστηματική τοξικότητα.

Οι οδοντίατροι θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ότι σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένοι ασθενείς είναι δυνατό να παρουσιάσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ρητινώδη υλικά. Σε όλες τις περιπτώσεις τα ανεπιθύμητα συμπτώματα υποχωρούν μετά την απομάκρυνση των αποκαταστατικών υλικών.

Σε ασθενείς που εμφανίζονται λειχηνοειδείς αντιδράσεις, οι οποίες περιορίζονται στο σημείο όπου εφαπτεται το ρητινώδες εμφρακτικό υλικό στο βλεννογόνο, θα πρέπει το εμφρακτικό υλικό να αντικαθίσταται από υλικό μη ρητινώδες (αμάλαμα, υαλοϊονομερή κονία, χυτό ή κεραμικό ένθετο).

Επειδή οι οδοντίατροι και το οδοντιατρικό προσωπικό διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν δερματίτιδα ή έκζεμα λόγω της επαφής του δέρματος με μονομερή ή με ανεπαρκώς πολυμερισμένα ρητινώδη υλικά, θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα εργαλεία για το χειρισμό τους και να αποφεύγουν την άμεση επαφή τους με αυτές, ακόμα και όταν φορούν γάντια.

Βιβλιογραφία

1. Sunnegardh-Gronberg K, van Dijken JW, Funegard U,

Lindberg A, Nilsson M. Selection of dental materials and longevity of replaced restorations in Public Dental Health clinics in northern Sweden. *J Dent* 2009; 37:673-8.

2. Peutzfeldt A. Resin composites in dentistry: the monomer systems. *Eur J Oral Sci* 1997; 105:97-116.
3. Ilie N, Hickel R. Investigations on mechanical behavior of dental composites. *Clin Oral Investig* 2009; 13:427-38.
4. Rogalewicz R, Voelkel A, Kownacki I. Application of HS-SPME in the determination of potentially toxic organic compounds emitted from resin-based dental materials. *J Environ Monit* 2006; 8:377-83.
5. Marquardt W, Seiss M, Hickel R, Reichl FX. Volatile methacrylates in dental practices. *J Adhes Dent* 2009; 11:101-7.
6. Albers HF. Tooth-colored restorations. 9th ed. BC Decker Inc; 2002.
7. Van Noort R. Introduction to Dental Materials, 3rd ed. Elsevier, London, UK, 2007.
8. Peutzfeldt A. Resin composites in dentistry: the monomer systems. *Eur J Oral Sci* 1997; 105:97-116.
9. Floyd CJE, Dickens SH. Network structure of Bis-GMA- and UDMA-based resin systems. *Dent Mater* 2006; 22:1143-9.
10. Feilzer AJ, Dauvillier BS. Effect of TEGDMA / BisGMA ratio on stress development and visco-elastic properties of experimental two-paste composites. *J Dent Res* 2003; 82:824-8.
11. Patent ICIL. Dental compositions. England Patent No1465897, 1977.
12. Patent EFPPG. New acrylates and methacrylates. UK Patent No1263541, 1972.
13. Moszner N, Fischer UK, Angermann J, Rheinberger V. A partially aromatic urethane dimethacrylate as a new substitute for Bis-GMA in restorative composites. *Dent Mater* 2008; 24:694-9.
14. Klee JE, Neidhart F, Flammersheim H-J, Mulhaupt R. Monomers for low shrinking composites. 2a: Synthesis of branched meth-acrylates and their application in dental composites. *Macromol Chem Phys* 1999; 200:517-23.
15. Trujillo-Lemon M, Ge J, Lu H, Tanaka J, Stansbury J. Dimethacrylate derivatives of dimer acid. *J Polymer Science* 2006; 44:3921-9.
16. Frauscher KE, Ilie N. Depth of cure and mechanical properties of nano-hybrid resin-based composites with novel and conventional matrix formulation. *Clin Oral Investig* 2011 Dec 2 [Epub ahead of print].
17. Weinmann W, Thalacker C, Guggenberger R. Siloranes in dental composites. *Dent Mater* 2005; 21:68-74.
18. Nicholson JW. Compomers: Ask the experts. *J Esth Rest Dent* 2008; 20:3-4.
19. Eliades G, Kakaboura A, Palaghias G. Acid-base reaction and fluoride release profiles in visible light-cured polyacid-modified composite restoratives (compomers). *Dent Mater* 1998; 14:57-63.
20. Wolter H, Storch W, Ott H. New inorganic/organic copolymers (ORMOCERS) for dental applications. *Mat Res Soc Symp Proc* 1994; 143-9.

21. Ikemura K, Tay FR, Endo T, Pashley DH. A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesives comprising new Pre-Reacted Glass ionomer (PRG) fillers. *Dent Mater* 2008; 27:315-39.
22. Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, Peumans M, Yoshida Y, Poitevin A και συν. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials* 2007; 28:3757-85.
23. Ruyter IE, Svendsen SA. Remaining methacrylate groups in composite restorative materials. *Acta Odontol Scand* 1978; 36:75-82.
24. Park SH. Comparison of degree of conversion for light-cured and additionally heat-cured composites. *J Prosthet Dent* 1996; 76:613-8.
25. Halvorson RH, Erickson RL, Davidson CL. Energy dependent polymerization of resin-based composite. *Dent Mater* 2002; 18:463-9.
26. Neves AD, Discacciati JA, Orefice RL, Yoshida MI. Influence of the power density on the kinetics of photopolymerization and properties of dental composites. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* 2005; 72:393-400.
27. Feng L, Carvalho R, Suh BI. Insufficient cure under the condition of high irradiance and short irradiation time. *Dent Mater* 2009; 25:283-9.
28. Soderholm KJ, Mukherjee R, Longmate J. Filler leachability of composites stored in distilled water or artificial saliva. *J Dent Res* 1996; 75:1692-9.
29. Soderholm KJ, Yang MC, Garcia I. Filler particle leachability of experimental dental composites. *Eur J Oral Sci* 2000; 108:555-60.
30. Zhou M, Drummond JL, Hanley L. Barium and strontium leaching from aged glass particle/resin matrix dental composites. *Dent Mater* 2005; 21:145-55.
31. Finer Y, Santerre JP. The influence of resin chemistry on a dental composite's biodegradation. *J Biomed Mater Res A* 2004; 69:233-46.
32. Koin PJ, Kilislioglu A, Zhou M, Drummond JL, Hanley L. Analysis of the degradation of a model dental composite. *J Dent Res* 2008; 87:661-5.
33. Santerre JP, Shajii L, Tsang H. Biodegradation of commercial dental composites by cholesterol esterase. *J Dent Res* 1999; 78:1459-68.
34. Shajii L, Santerre JP. Effect of filler content on the profile of released biodegradation products in micro-filled Bis-GMA/TEGDMA dental composite resins. *Biomaterials* 1999; 20:1897-908.
35. Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K και συν. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater* 2011; 27:723-47.
36. Williams DF. *Definitions in biomaterials*. Elsevier: Oxford, UK, 1987.
37. Scott A, Egner W, Gawkrödger DJ, Hatton PV, Sherriff M, van Noort R, Yeoman C, Grummitt J. The national survey of adverse reactions to dental materials in the UK: a preliminary study by the UK Adverse Reactions Reporting Project. *Br Dent J* 2004; 196:471-7.
38. Mjor IA. Problems and benefits associated with restorative materials: side effects and long-term cost. *Adv Dent Res* 1992; 6:7-16.
39. Moharamzadeh K, Brook IM, Van Noort R. Biocompatibility of resin-based dental materials. *Materials* 2009; 2:514-48.
40. Hensten-Pettersen A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:707-12.
41. Koliniotou-Koumpia E, Dionysopoulos P, Koulaouzidou E, Kortsaris AH, Papadogiannis Y. In vitro cytotoxicity of six dentin bonding agents. *J Oral Rehabil* 2001; 28:971-975.
42. Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Yiannaki E, Palaghias G, Helvatjoglu-Antoniades M. Effects of dentin bonding agents on the cell cycle of fibroblasts. 2009; *J Endod* 35:275-279.
43. Koulaouzidou EA, Helvatjoglu-Antoniades M, Palaghias G, Karanika-Kouma A, Antoniades D. Cytotoxicity of dental adhesives in vitro. 2009; *Eur J Dent* 3:3-9.
44. Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:696-706.
45. Hume WR, Gerzina TM. Bioavailability of components of resin-based materials which are applied to teeth. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7:172-9.
46. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rep Oral Biol Med* 2000; 11: 333-55.
47. Caughman WF, Caughman GB, Shiflett, RA, Rueggeberg F, Schuster GS. Correlation of cytotoxicity, filler loading and curing time of dental composites. *Biomaterials* 1991; 12:737-40.
48. Schmalz G, Hiller KA, Bosl C, Schweikl H. Generation of reactive oxygen species by dental composites. AADR 35th Meeting & Exhibition in Orlando, FL. *J Dent Res* (2006) 85 (spec iss A, www.dentalresearch.org), 1653.
49. Wataha JC, Rueggeberg FA, Lapp CA, Lewis JB, Lockwood PEV, Ergle JW και συν. In vitro cytotoxicity of resin-containing restorative materials after aging in artificial saliva. *Clin Oral Investig* 1999; 3:144-9.
50. Wataha JC, Lockwood PE, Bouillaguet S, Noda M. In vitro biological response to core and flowable dental restorative materials. *Dent Mater* 2003; 19:25-31.
51. Schmalz G, Hiller KA. Resin-based composites. In: Schmalz G, Arenholt-Bindslev D. *Biocompatibility of dental materials*. Springer Verlag, Berlin 2009; 99-137.
52. Ratanasathien S, Wataha JC, Hanks CT, Dennison JB. Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res* 1995; 74:1602-6.
53. Schmalz G, Buhler HJ. Toxicity testing of filling materials in the rat implantation test. *Dtsch Zahnarztl* 1983; 254-60.
54. Reichl FX, Walther UI, Durner J, Kehe K, Hickel R, Kunzelmann KH και συν. Cytotoxicity of dental composite components and mercury compounds in lung cells. *Dent Mater* 2001; 17:95-101.
55. Geurtsen W, Lehmann F, Spahl W, Leyhausen G. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *J Biomed Mater Res* 1998; 41:474-80.
56. Thonemann B, Schmalz G, Hiller KA, Schweikl H. Responses of L929 mouse fibroblasts, primary and

- immortalized bovine dental papilla-derived cell lines to dental resin components. *Dent Mater* 2002; 18:318-23.
57. Schmalz G, Schmalz C. Toxicity tests on dental filling materials. *Int Dent J* (1981) 31:185-92.
 58. Steinbrunner RL, Setcos JC, Kafrawy AH. Connective tissue reactions to glass ionomer cements and resin composites. *Am J Dent* 1991; 4:281-4.
 59. Nadarajah C, Cohen RE, Neiders ME, Aguirre A. Cellular inflammatory responses to implanted dental materials. *J Prosthet Dent* 1996; 75:552-61.
 60. Noda M, Wataha JC, Lockwood PE, Volkmann KR, Kaga M, Sano H. Sublethal 2-week exposures of dental material components alter TNF- α secretion of THP-1 monocytes. *Dent Mater* 2003; 19:101-5.
 61. Samuelsen JT, Dahl JE, Karlsson S, Morisbak E, Becher R. Apoptosis induced by the monomers HEMA and TEGDMA involves formation of ROS and differential activation of the MAP-kinases p38, JNK and ERK. *Dent Mater* 2007; 23:34-9.
 62. Schmalz G, Schweikl H, Hiller KA. Release of prostaglandin E₂, IL-6 and IL-8 from human oral epithelial culture models after exposure to compounds of dental materials. *Eur J Oral Sci* 2000; 108:242-8.
 63. Spagnuolo G, Mauro C, Leonardi A, Santillo M, Paterno R, Schweikl H και συν. NF-kappaB protection against apoptosis induced by HEMA. *J Dent Res* 2004; 83:837-42.
 64. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res* 2006; 85:870-7.
 65. Tziafas D, Koliniotou-Koumpia E, Tziafa C, Papadimitriou S. Effects of antibacterial self-etch adhesive on the repair capacity of pulp-dentin complex in infected dog teeth. *Int Endo J* 2006; 40:58-66.
 66. Koliniotou-Koumpia E, Papadimitriou S, Tziafas D. Pulpal responses after application of current adhesive systems to deep cavities. *Clin Oral Investig* 2007; 11:313-320.
 67. Koliniotou-Koumpia E, Tziafas D. Pulpal responses following direct pulp capping of healthy dog teeth with dentine adhesive systems. *J Dent* 2005; 33:639-647.
 68. Hashimoto Y, Nakamura M. Estrogenic activity of dental materials and bisphenol A related chemicals in vitro. *Dent Mater J* 2000; 19:245-62.
 69. Lewis JB, Rueggeberg FA, Lapp CA, Ergle JW. Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clin Oral Investig* 1999; 3:107-13.
 70. Nathanson D, Ghulman M, Ashayeri N, Chou L. In vitro estrogenic activity of leachable components from dental sealants and components. *J Dent Res* 1999; 78:130.
 71. Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Matsuo M, Ebisu S. Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *J Dent Res* 2000; 79:1838-43.
 72. Kostoryz EX, Eick JD, Glaros AG, Judy BM, Welshons WV, Burmaster S και συν. Biocompatibility of hydroxylated metabolites of Bis-GMA and BFDGE. *J Dent Res* 2003; 82:367-71.
 73. Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A και συν. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996; 104:298-305.
 74. Schafer TE, Lapp CA, Hanes CM, Lewis JB, Wataha JC, Schuster GS. Estrogenicity of bisphenol A and bisphenol A dimethacrylate in vitro. *J Biomed Mater Res* 1999; 45:192-7.
 75. Nomura Y, Ishibashi H, Miyahara M, Shinohara R, Shiraishi F, Arizono K. Effects of dental resin metabolites on estrogenic activity in vitro. *J Mater Sci Mater Med* 2003; 14:307-10.
 76. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res* 2004; 83:222-6.
 77. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials--advantages and limitations. *J Dent* 1994; 22:6-11.
 78. Suarez S, Sueiro RA, Garrino J. Genotoxicity of the coating lacquer on food cans, bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), its hydrolysis products and a chlorhydrin of BADGE. *Mutat Res* 2000; 470:221-2.
 79. Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res* 1998; 415:119-30.
 80. Schweikl H, Schmalz G, Spruss T. The induction of micronuclei in vitro by unpolymerized resin monomers. *J Dent Res* 2001; 80:1615-20.
 81. Schweikl H, Altmannberger I, Hanser N, Hiller KA, Bolay C, Brockhoff G και συν. The effect of triethylene glycol dimethacrylate on the cell cycle of mammalian cells. *Biomaterials* 2005; 26:4111-8.
 82. Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W. Genotoxicity of dental materials. *Mutat Res* 1996; 368:181-94.
 83. Schweikl H, Schmalz G. The V79/hprt mammalian gene mutation assay for the evaluation of dental materials for mutagenicity. *J Dent Res* 1994; 73:953.
 84. Schweikl H, Schmalz G, Gottke C. Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials* 1996; 17:1451-6.
 85. Schweikl H, Schmalz G. Glutaraldehyde-containing dentin bonding agents are mutagens in mammalian cells in vitro. *J Biomed Mater Res* 1997; 36:284-8.
 86. Taningher M, Pasquini R, Bonatti S. Genotoxicity analysis of N,N-dimethylaniline and N,N-dimethyl-p-toluidine. *Environ Mol Mutagen* 1993; 21:349-56.
 87. Demirci M, Hiller KA, Bosl C, Galler K, Schmalz G, Schweikl H. The induction of oxidative stress, cytotoxicity and genotoxicity by dental adhesives. *Dent Mater* 2008; 24:362-71.
 88. Granath E, Tornqvist M. Who knows whether acrylamide in food is hazardous to humans? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:842-3.
 89. Kostoryz EL, Wetmore LA, Brockmann WG, Yourtee DM, Eick JD. Genotoxicity assessment of oxirane-based dental monomers in mammalian cells. *J Biomed Mater Res* 2004; 68A:660-7.
 90. Schweikl H, Schmalz G, Weinmann W. Mutagenic activity of structurally related oxiranes and siloranes in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 2002; 521:19-27.
 91. Eick JD, Kostoryz EL, Rozzi SM, Jacobs DW, Oxman

- JD, Chappelow CC, Glarosa AG, Yourteeb DM. In vitro biocompatibility of oxirane/polyol dental composites with promising physical properties. *Dent Mater* 2002; 18:413-21.
92. Kostoryz EL, Tong PY, Chappelow CC, Glaros AG, Eick JD, Yourtee DM. In vitro toxicity of spiroorthocarbonate monomers designed for non-shrinking dental restoratives. *J Biomater Sci Polym Ed* 2000; 11:187-96.
93. Richter G, Geier J. Dental materials - are there problematic substances for allergy diagnostics? Part I. *Hautarzt* 1996; 47:839.
94. Goon AT, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis* 2006; 55:219-26.
95. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by acrylic tri-cure glass ionomer. *Contact Dermatitis* 1997; 37:49-50.
96. Savonius B, Keskinen H, Tuppurinen M, Kanerva L. Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:416-24.
97. Bjorkner B, Niklasson B, Persson K. The sensitizing potential of di-(meth)acrylates based on bisphenol A or epoxy resin in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1984; 10:286-304.
98. Sohoel H, Gjerdet NR, Hensten-Pettersen A, Ruyter IE. Allergenic potential of two orthodontic bonding materials. *Scand J Dent Res* 1994; 102:126-9.
99. Katsuno K, Manabe A, Kurihara A, Itoh K, Hisamitsu H, Wakumoto S και συν. The adverse effect of commercial dentine - bonding systems on the skin of guinea pigs. *J Oral Rehabil* 1998; 25:180-4.
100. Connolly M, Shaw L, Hutchinson I, Ireland AJ, Dunnill MG, Sansom JE. Allergic contact dermatitis from bisphenol A - glycidyl dimethacrylate during application of orthodontic fixed appliance. *Contact Dermatitis* 2006; 55:367-8.
101. Hallstrom U. Adverse reaction to a fissure sealant. Report of a case. *J Dent Child* 1993; 60:143-6.
102. Hutchinson I. Hypersensitivity to an orthodontic bonding agent. A case report. *Br J Orthod* 1994; 21: 331-3.
103. Kanerva L, Zwanenburg R. Allergic contact reactions to poly(oxy-1,2-ethanediyl)a,a-[(1-methylethylidene)di-4,1-phenylene]-bis-[ω-[(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-oxyl]]. *Contact Dermatitis* 2000; 43:115-7.
104. Rix M, Andersen UM. Anaphylactic reaction elicited by a fissure sealant, containing methacrylate. *Tandlaegernes Nye Tidsskrift* 1995; 10:358-9.
105. Hensten-Pettersen A. Biocompatibility of restorative materials. *Oper Dent* 2001; 6:229-35.
106. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. *Acta Odontol Scand* 1988; 46:63-5.
107. Blorngren J, Axell T, Sandahl O, Jontell M. Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:311-3.
108. Jacobsen N, Hensten-Pettersen A. Occupational health problems and adverse patient reactions in orthodontics. *Eur J Orthod* 1989; 11: 254-64.
109. Bong JL, English, JSC. Allergic contact dermatitis from air-borne exposure to acrylates. *Contact Dermatitis* 2000; 43:242.
110. Auzeerie V, Mahe E, Marck Y, Auffret N, Descamps V, Crickx B. Oral lichenoid eruption due to methacrylate allergy. *Contact Dermatitis* 2001; 45:241.
111. Stenman E, Bergman M. Hypersensitivity reactions to dental materials in a referred group of patients. *Scand J Dent Res* 1989; 97:76-83.
112. Scott A, Egner W, Gawkrödger DJ, Hatton PV, Sherriff M, van Noort R και συν. The national, survey of adverse reactions to dental materials in the UK: a preliminary study by the UK Adverse Reactions Reporting Project. *Br Dent J* 2004; 196:471-7.
113. Lonroth EC, Shahnavaz H. Hand dermatitis and symptoms from the fingers among Swedish dental personnel. *Swed Dent J* 1998; 22:23-32.
114. Lygre H. Prosthodontic biomaterials and adverse reactions: a critical review of the clinical and research literature. *Acta Odontol Scand* 2002; 60:1-9.
115. Hensten-Pettersen A, Jacobsen N. The role of biomaterials as occupational hazards in dentistry, *Int Dent J* 1990; 40:159-66.
116. Ortengren U, Andreasson H, Karlsson S, Meding B, Barregard L. Prevalence of self-reported hand eczema and skin symptoms associated with dental materials among Swedish dentists. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 496-505.
117. Lonroth EC, Shahnavaz H. Adverse health reactions in skin, eyes, and respiratory tract among dental personnel in Sweden. *Swed Dent J* 1998; 22:33-45.
118. Piirila P, Kanerva L, Keskinen H, Estlander T, Hytonen M, Tuppurainen M, Nordman H. Occupational respiratory hyper-sensitivity caused by preparations containing acrylates in dental personnel. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1404-11.
119. Kanerva X, Estlander T, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy acrylates and aliphatic acrylates. *Contact Dermatitis* 1989; 20:201-11.
120. Jolanki R, Kanerva L, Estlander X. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis* 1995; 33:94-9.
121. Kanerva L, Jolanki R, Leino T, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis from 2-hydroxyethyl methacrylate and ethylene glycol dimethacrylate in a modified acrylic structural adhesive. *Contact Dermatitis* 1998; 33:84-9.
122. Mathias CG, Caldwell TM, Maibach HI. Contact dermatitis and gastrointestinal symptoms from hydroxyethyl methacrylate. *Br J Dermatol* 1979; 100:447-9.
123. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Pekkarinen E. Occupational pharyngitis associated with allergic patch test reactions from acrylics. *Allergy* 1992; 47:571-3.
124. Munksgaard EC. Permeability of protective gloves by HEMA and TEGDMA in the presence of solvents. *Acta Odontol Scand* 2000; 58:57-62.
125. Lonroth EC, Wellendorf H, Ruyter IE. Permeability of different types of medical protective gloves to acrylic monomers. *Eur J Oral Sci* 2003; 111:440-6.

126. Andreasson H, Boman A, Johnsson S, Karlsson S, Barregard L. On permeability of methyl methacrylate, 2-hydroxyethyl methacrylate and triethylene glycol dimethacrylate through protective gloves in dentistry. Eur J Oral Sci 2003; 111:529-35.
127. Nakamura M, Oshima H, Hashimoto Y. Monomer permeability of disposable dental gloves. J Proshet Dent 2003; 90:81-5.