

Οι επιπτώσεις του υδραργύρου στην υγεία και οι νεώτερες εξελίξεις σχετικά με το οδοντιατρικό αμάλγαμα

Δ. ΔΙΟΝΥΣΟΠΟΥΛΟΣ¹

Εργαστήριο Οδοντικής Χειρουργικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ

The effect of mercury in health and current aspects regarding dental amalgam

D. DIONYSOPOULOS¹

Department of Operative Dentistry, School of Dentistry Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Ο σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση των σύγχρονων απόψεων σχετικά με την επίδραση του Hg στην υγεία, καθώς και την ενημέρωση των οδοντιάτρων για τις νεώτερες εξελίξεις σε σχέση με τη χρήση του οδοντιατρικού αμαλγάματος. Το οδοντιατρικό αμάλγαμα χρησιμοποιείται με επιτυχία στην οδοντιατρική ως εμφρακτικό υλικό για περισσότερο από 160 χρόνια λόγω της ευκολίας τοποθέτησής του, της αντοχής του στην αποτριβή, του χαμηλού κόστους και της μακράς του παραμονής στο στόμα. Τα τελευταία χρόνια η χρήση του έχει ελαττωθεί σημαντικά για αισθητικούς λόγους και για τον προβληματισμό των ασθενών για πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία τους. Αν και δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι το αμάλγαμα μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην υγεία, οι οδοντίατροι θα πρέπει να γνωρίζουν για την απειλευθέρωση υδραργύρου (Hg) και να μπορούν να εξηγήσουν στους ασθενείς ποιες είναι οι σύγχρονες απόψεις για το θέμα αυτό. Ο πιο γνωστός κίνδυνος για την υγεία από την πρόσληψη Hg, είναι οι δυσμενείς επιπτώσεις του στο νευρικό σύστημα (ΝΣ). Η δυνατότητα του Hg να περνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιτρέπει την είσοδό του στον εγκέφαλο και το κεντρικό ΝΣ. Το αποτέλεσμα της επίδρασης του Hg στον νευρικό ιστό μπορεί να είναι απομυέλωση, δυσλειτουργία του αυτόνομου ΝΣ, επιβράδυνση της αγωγιμότητας των αισθητικών νεύρων και μη φυσιολογική μετανάστευση των κυττάρων. Δύο σχετικά πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρονται ως απόδειξη της ασφάλειας των εμφράξεων αμαλγάματος. Όμως, πολύ πρόσφατες επανεκτιμήσεις των αποτελεσμάτων τους έδειξαν ότι τα επίπεδα έκθεσης σε ατμούς Hg από εμφράξεις αμαλγάματος, μπορεί να μην είναι ασφαλή για ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες.

Λέξεις κλειδιά: Αμάλγαμα, υδράργυρος, οδοντικές εμφράξεις, ασφάλεια χρήσης

Summary

The aim of this literature review was to investigate the effect of mercury on human health and to demonstrate the most current aspects regarding the use of dental amalgam. Dental amalgam has successfully been used as a restorative material in dentistry for over 160 years and is still being used due to its ease of application, wear-resistant, low cost and durability. However amalgam's popularity has decreased in recent years due to esthetics and patient concerns about its potential for adversely affecting their health. Controversy persists about amalgam's possible role in causing health problems due to its release of mercury (Hg). Although conclusive evidence is lacking that directly correlates amalgam with adverse health effects, dentists should remain knowledgeable about Hg release from amalgam in order to address their patients' concerns. The most well-known health hazard from Hg exposure is its adverse effect on neural tissue. The capability of mercury to readily cross the blood/brain barrier allows it access to the brain and central nervous system. Mercury's effects on neural tissue include demyelination, autonomic dysfunction, sensory nerve conduction delay and abnormal cell migration. Two trials known as the Children's Amalgam Trials are widely cited as evidence of safety. However, recent reanalyses of one of these trials now suggested that the levels of exposure to Hg vapor from dental amalgams may be unsafe for certain subpopulations.

Key words: Amalgam, mercury, dental restorations, safety of use

Εισαγωγή

Ο υδράργυρος (Hg) χρησιμοποιείται στην κλινική οδοντιατρική από την δεκαετία του 1830, όταν άρχισε για πρώτη φορά να χρησιμοποιείται σε εμφράξεις αμαλγάματος, δηλαδή για πάνω από 180 χρόνια¹⁻³. Η χρήση των εμφράξεων του αμαλγάματος στην κλινική οδοντιατρική κατά τα τελευταία χρόνια ελαττώθηκε σημαντικά για λόγους αισθητικής, για τον φόβο πρόκλησης προβλημάτων στη γενική υγεία και για την προστασία του περιβάλλοντος από τη ρύπανση⁴.

Στα πλαίσια της προστασίας του περιβάλλοντος από τη ρύπανση με τον Hg, ο Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών (Ο.Η.Ε.) συνέβαλε στην υπογραφή της Σύμβασης της Μινάματα από εκπροσώπους 140 χωρών και τη σύμφωνη γνώμη της Παγκόσμιας Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας (F.D.I.) το 2013 στην ομώνυμη πόλη της Ιαπωνίας^{5,6}. Η Σύμβαση πήρε το όνομά της εις μνήμη των θυμάτων της μαρτυρικής πόλης Μινάματα, στην οποία προκλήθηκε ένα από τα σοβαρότερα στην ιστορία περιβαλλοντικό έγκλημα μέσω της απόρριψης Hg και άλλων βαρέων μετάλλων στη θάλασσα της περιοχής από εργοστάσιο παραγωγής πλαστικών υλικών. Χιλιάδες κάτοικοι της περιοχής γύρω από τη Μινάματα υπέστησαν επί δεκαετίες χρόνια δηλητηρίαση από Hg, καθώς κατανάλωναν μολυσμένα ψάρια και θαλασσινά, αλιευμένα από την θάλασσα. Δυστυχώς, πέρασαν πολλά χρόνια μέχρι να επιβεβαιωθεί ότι τα κρούσματα νευρολογικών διαταραχών που άρχισαν να παρατηρούνται ήταν αποτέλεσμα της χρόνιας δηλητηρίασής τους από τον Hg, της «νόσου Minamata», όπως ονομάστηκε μετά την αποκάλυψη αυτής της μεγάλης περιβαλλοντικής καταστροφής.

Ο σκοπός της σύμβασης αυτής ήταν ο περιορισμός της χρήσης του Hg στην παγκόσμια βιομηχανία⁷. Η σύμβαση ζητούσε επίσης τον σταδιακό περιορισμό της χρήσης του οδοντιατρικού αμαλγάματος (Παράρτημα Α, Μέρος II)^{8,9}. Η σύμβαση εγκρίθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση το 2017 και το Συμβούλιο Ευρωπαίων Οδοντιάτρων (Council of European Dentists). Στα πλαίσια της συμμόρφωσης στη σύμβαση, συστήνεται η χρήση διαχωριστών αμαλγάματος σύμφωνα με το ευρωπαϊκό πρότυπο EN ISO 11143: 2008 και η υποχρεωτική συσκευασία του αμαλγάματος σε μορφή κάψουλας σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά πρότυπα EN ISO 13897: 2004 και EN ISO 24234: 2015, με σκοπό να ελαττωθεί η ρύπανση του περιβάλλοντος από τον Hg¹⁰. Το Συμβούλιο Ευρωπαίων Οδοντιάτρων συστήνει, επίσης, την αποφυγή τοποθέτησης εμφράξεων αμαλγάματος σε εγκύους και παιδιά έως 15 ετών, εκτός αν ο οδοντίατρος το θεωρεί απαραίτητο¹⁰.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ποικίλων κλινικών μελετών, οι εμφράξεις αμαλγάματος απελευθερώνουν Hg σε μικρές ποσότητες μέσα στο στόμα σε όλη τη διάρκεια παραμονής τους, ο οποίος προσλαμβάνεται από τον οργανισμό κυρίως μέσω του αναπνευστικού συστήμα-

τος^{11,12}. Με βάση τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα η απελευθέρωση του Hg από τις εμφράξεις αμαλγάματος δεν αποτελεί κίνδυνο για τη γενική υγεία των ασθενών, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις που μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας¹³.

Το οδοντιατρικό αμάλλαμα είναι ένα κράμα που αποτελείται από περίπου ίσες ποσότητες Hg και σκόνης κράματος μετάλλων. Η περιεκτικότητα % κ.β. του κάθε στοιχείου στο κράμα είναι: $\geq 40\%$ άργυρος (Ag), $\leq 32\%$ κασσίτερος (Sn), $\leq 30\%$ χαλκός (Cu), $\leq 5\%$ ίνδιο (In), $\leq 1\%$ παλλιάδιο (Pd), $\leq 1\%$ λευκόχρυσος (Pt), $\leq 2\%$ ψευδάργυρος (Zn) και $\leq 3\%$ υδράργυρος (Hg), σύμφωνα με τη διεθνή προδιαγραφή ISO 24234 του 2005¹⁴.

Με βάση τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization), η ποσότητα του Hg που απορροφάται από τον οργανισμό σε άτομα που φέρουν εμφράξεις αμαλγάματος κυμαίνεται στα 1-22 μικρογραμμάρια ημερησίως (μg/d), με το μεγαλύτερο αριθμό των ατόμων να προσλαμβάνουν ποσότητα μικρότερη από 5 μg/d¹⁵. Η μέγιστη εβδομαδιαία επιτρεπτή λήψη Hg έχει προσδιοριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στα 1,6 μg/Kg b.w. (μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος)¹⁶. Η χρόνια δηλητηρίαση με Hg δυστυχώς δεν είναι εύκολο να διαγνωσθεί, καθώς οι σύγχρονες μέθοδοι διάγνωσης που εξετάζουν τα επίπεδα του Hg στο αίμα και στα ούρα δείχνουν μόνο την πρόσφατη έκθεση στον Hg και δεν εκφράζουν τη ποσότητά του στα άλλα όργανα¹⁷⁻²².

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια αντιπαράθεση μεταξύ των ερευνητών για το αν η μικρή αυτή ποσότητα του Hg που απελευθερώνεται από τις εμφράξεις αμαλγάματος είναι ασφαλής για την υγεία και για το αν το όριο ασφαλείας διαφέρει μεταξύ των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων¹⁹. Από τη μια πλευρά αυτής της αντιπαράθεσης βρίσκονται πολλά ερευνητικά κέντρα και οργανισμοί που σχετίζονται με τη δημόσια υγεία και υποστηρίζουν ότι η χρήση του αμαλγάματος είναι ασφαλής²³⁻²⁵. Από την άλλη πλευρά, όμως, υπάρχουν ερευνητές, οι οποίοι βασιζόμενοι σε πρόσφατα επιδημιολογικά ευρήματα αμφισβητούν αυτήν την καθησυχαστική άποψη σχετικά με την ασφάλεια των εμφράξεων αμαλγάματος και μάλιστα πολλοί υποστηρίζουν ότι μπορεί να υπάρχει και γενετική προδιάθεση σε ορισμένα άτομα στην πρόκληση βλαβών στην υγεία τους από τον Hg που απελευθερώνεται από τις εμφράξεις αμαλγάματος²⁶.

Ο σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση των σύγχρονων απόψεων για τον μεταβολισμό και το μηχανισμό τοξικής δράσης του Hg, καθώς και για τις νοσολογικές οντότητες οι οποίες αποδίδονται στον Hg, δίνοντας έμφαση στη νευροτοξικότητά του, με σκοπό την ενημέρωση των οδοντιάτρων σχετικά με αυτό το θέμα που τόσο πολύ απασχολεί τελευταία τη διεθνή ερευνητική κοινότητα και τους ασθενείς.



Εικόνα 1. Η υγρή μορφή του υδραργύρου σε θερμοκρασία δωματίου.

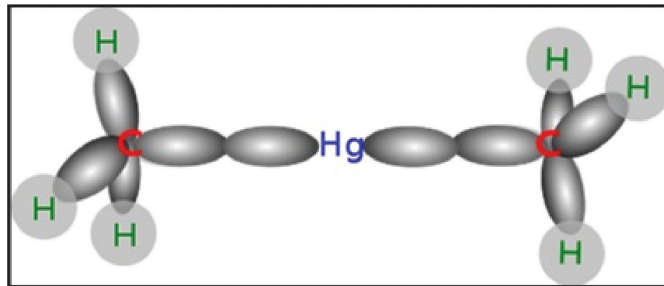
A. Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός του υδραργύρου

Ο υδράργυρος ανήκει στα μεταλλικά στοιχεία με ατομικό αριθμό 80 και ατομικό βάρος 200,59. Έχει θερμοκρασία τήξης $-38,87^{\circ}\text{C}$ και θερμοκρασία βρασμού $356,58^{\circ}\text{C}$. Δηλαδή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος βρίσκεται σε υγρή μορφή με χρώμα αργυρόλευκο (Εικ. 1). Είναι σχετικά καλός αγωγός της θερμότητας και αρκετά καλός αγωγός του ηλεκτρισμού. Ανήκει στα βαρέα μέταλλα και βρίσκεται στον τομέα d του περιοδικού πίνακα, ενώ επίσης ανήκει στα στοιχεία μετάπτωσης. Τα κράματα του Hg με άλλα μέταλλα ονομάζονται αμαλγάματα.

Για την καλύτερη κατανόηση του προβλήματος του Hg που περιέχεται στο αμάλγαμα και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανίσει, είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς τις διάφορες μορφές με τις οποίες το στοιχείο αυτό εμφανίζεται στη φύση. Ο Hg απαντάται σε τρεις μορφές: α) με τη μορφή ανόργανων αλάτων του, β) με τη μορφή οργανικών ενώσεων του και γ) ως στοιχειακός ή μεταλλικός.

Ο ανόργανος Hg απαντάται με τη μορφή αλάτων του κυρίως με αλογόνα (Cl, Br, I, F), όπως ο χλωριούχος υδράργυρος (HgCl_2) και εμφανίζεται με τη μορφή λευκής σκόνης ή με τη μορφή κρυστάλλων. Σε αυτή τη μορφή βρίσκεται ως μονοσθενής (Hg^+) ή δισθενής (Hg^{++}). Απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα ύστερα από κατάποση σε ποσοστό 7-15%²⁵ και από το δέρμα διαμέσου των σημηματογόνων και ιδρωτοποιών αδένων, καθώς και των θυλάκων των τριχών²⁷. Τα ανόργανα άλατα του υδραργύρου δεν είναι λιποδιαλυτά και έτσι δύσκολα μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό και τον αιματοπληκούντιο φραγμό. Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής τους στον οργανισμό είναι περίπου 60 μέρες και αποβάλλονται κυρίως από τα κόπρανα και τα ούρα²⁸.

Ο οργανικός Hg βρίσκεται ως δισθενής (Hg^{++}) και η πιο συνηθισμένη μορφή του είναι ο μεθυλιωμένος υδράργυρος [$\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$] (Εικ. 2), ο οποίος σχηματίζεται κυρίως



Εικόνα 2. Η μοριακή μορφή του μεθυλιωμένου υδραργύρου.

από μικροοργανισμούς του εντέρου που μετατρέπουν τον ανόργανο Hg σε μεθυλιωμένο. Ο μεθυλιωμένος Hg είναι υδατοδιαλυτός, εισέρχεται στην τροφική αλυσίδα και, όταν καταναλωθεί, απορροφάται εύκολα, αλλά αποβάλλεται από τον οργανισμό δύσκολα. Σχεδόν όλη η ποσότητα μεθυλιωμένου Hg που προσλαμβάνεται από τον άνθρωπο οφείλεται σε κατανάλωση ψαριών και σε αυτό οφείλονται οι διάφορες προειδοποιήσεις που δημοσιεύονται και αφορούν τους πιθανούς κινδύνους από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ορισμένων ψαριών.

Ο στοιχειακός ή μεταλλικός υδράργυρος (Hg_0) απαντάται με τη μορφή είτε ατμών είτε υγρού μετάλλου και απορροφάται ελάχιστα από την γαστρεντερική οδό σε ποσοστό μικρότερο από 0,01%²⁹. Η απορρόφηση του από το δέρμα είναι επίσης πολύ μικρή. Η αναπνοή είναι η κύρια οδός πρόσληψης του στοιχειακού υδραργύρου σε μορφή ατμών. Οι εισπνεόμενοι ατμοί Hg απορροφώνται εύκολα από τους πνεύμονες σε ποσοστό 80% περίπου και γρήγορα διαχέονται στο αίμα, μέσω του οποίου κατανέμονται σε όλα τα όργανα του σώματος³⁰. Ο στοιχειακός Hg μετά την απορρόφηση του οξειδώνεται ενζυμικά στα ερυθροκύτταρα μέσα σε λίγα λεπτά και μετατρέπεται σε δισθενή υδράργυρο (Hg^{+2}). Τα ιόντα του δισθενούς Hg που κυκλοφορούν στο αίμα, δύσκολα μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό και τον αιματοπληκούντιο φραγμό επειδή δεν είναι λιποδιαλυτά. Όμως, παρά την ταχύτατη οξείδωση των ατμών του Hg, ένα μέρος τους παραμένει μη οξειδωμένο για ένα μικρό χρονικό διάστημα και μεταφέρεται στον εγκέφαλο και στον πηλακούντα. Εκεί λόγω της μεγάλης λιποδιαλυτότητας και διάχυσης που εμφανίζει ο στοιχειακός Hg, διαβαίνει γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό και τον αιματοπληκούντιο φραγμό. Η οξείδωση που συμβαίνει στη συνέχεια μέσα στους ιστούς αυτούς, μετατρέπει τον στοιχειακό Hg σε δισθενή (Hg^{+2}), ο οποίος όμως περνά πολύ δύσκολα τους προαναφερθέντες φραγμούς. Η διαδικασία αυτή λειτουργεί σαν παγίδα του Hg και έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του στον εγκέφαλο³¹.

Ο στοιχειακός Hg μπορεί να εισέλθει στον εγκέφαλο και διαμέσου του βληνογόνου και του συνδετικού ιστού της ρινικής κοιλότητας και από εκεί διαμέσου των νευρικών κυττάρων του οσφρητικού συστήματος, όπως συμ-

βαίνει και με το μαγγάνιο (Mn)³²⁻³⁴. Τα όργανα στα οποία συσσωρεύεται κατά κύριο λόγο ο στοιχειακός Hg, που προσλαμβάνεται με τη μορφή ατμών με την αναπνοή, είναι ο εγκέφαλος και τα νεφρά.

Η αποβολή του Hg γίνεται κυρίως με τα ούρα και τα κόπρανα, αν και μικρές ποσότητες Hg μπορούν να αποβληθούν με την αναπνοή, τον ιδρώτα και το σάλιο. Η βιολογική ημιζωή του Hg στο σώμα εκτιμάται ότι είναι περίπου 30-60 ημέρες²⁸, όμως η ημιζωή στον εγκέφαλο δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια και εκτιμάται ότι μπορεί να είναι μέχρι και 20 χρόνια. Η μακρά αυτή παραμονή του Hg στον εγκέφαλο είναι πιθανό να οφείλεται στην ισχυρή σύνδεσή του με το σελήνιο (Se) και τις υδροθειομάδες (-SH) των κυττάρων μετά την οξειδωσή του³⁵.

B. Η τοξικότητα του υδραργύρου

Ο στοιχειακός Hg δεν είναι τοξικός αλλά γίνεται τοξικός από τη στιγμή που θα μετατραπεί χημικά σε ιονισμένη μορφή (Hg²⁺). Η περαιτέρω βιομετατροπή σε μεθυλιωμένο υδράργυρο (CH₃HgCH₃) οδηγεί σε εξαιρετικά τοξική μορφή Hg, που συγκεντρώνεται εκλεκτικά σε ιστούς πλούσιους σε λιπίδια, όπως τα νευρικά κύτταρα. Μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους και ζώα, έχουν δείξει ότι οι ατμοί Hg από εμφράξεις αμαλγάματος απορροφώνται γρήγορα από τους πνεύμονες και κατανέμονται σε διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων και των οργάνων των εμβρύων²². Σε μια πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα Hg στον ορό εγκύων μητέρων με εμφράξεις αμαλγάματος σε σύγκριση με έγκυες μητέρες χωρίς εμφράξεις αμαλγάματος, χωρίς όμως αυτό να επηρεάσει τις βιομετρικές μετρήσεις των εμβρύων³⁶. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο Hg εμφανίζεται και στο μητρικό γάλα, το ποσό του οποίου είναι ανάλογο με τον αριθμό των εμφράξεων αμαλγάματος της μητέρας³⁷. Σε μια άλλη κλινική μελέτη, όπου μετρήθηκε ο Hg που αποβάλλεται από τα ούρα σε 463 παιδιά, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του αριθμού των επιφανειών των δοντιών που έχουν εμφραχθεί με αμάλγαμα και της συγκέντρωσης του Hg στα ούρα³⁸.

Από τον Hg που προσλαμβάνεται από τον οργανισμό ένα μέρος αποβάλλεται από τα ούρα και τα κόπρανα, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι η αποβολή αυτή επιβραδύνεται στην περίπτωση που τα ένζυμα που ευθύνονται για την αποβολή εξασθενούν, με αποτέλεσμα αυξημένη συγκράτηση του Hg και αυξημένη τοξικότητα^{18,21}. Έχει βρεθεί, επίσης, ότι τα νευρικά κύτταρα στη φάση της ανάπτυξης είναι τα πιο ευαίσθητα όργανα που μπορεί να επιδράσει ο Hg¹⁷. Σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων έχει βρεθεί μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων, στις ίδιες συγκεντρώσεις Hg που έχουν βρεθεί σε νεογνά, που οι μητέρες τους είχαν εμφράξεις αμαλγάματος και οι οποίες δεν είχαν εκτεθεί σε άλλη μόλυνση με Hg^{17,39}.

Η τοξική δράση του Hg ακολουθεί έναν πολύπλοκο

μηχανισμό που περιλαμβάνει δέσμευση του θείου (S), το οποίο απαντάται στις πρωτεΐνες των κυττάρων, είτε ως δομικό συστατικό είτε ως λειτουργικός παράγοντας^{17,40,41}. Πιο συγκεκριμένα δεσμεύσει τα ενεργά άκρα της θειόλης (-SH) των ενζύμων, των υποδοχέων, των μορίων-μεταβιβαστών και των διόδων μεταφοράς της κυτταρικής μεμβράνης, με δυσμενή συνέπεια στις βασικές λειτουργίες των κυττάρων¹⁷. Αυτή η τοξική δράση του Hg εκφράζεται στο κύτταρο με μεταβολές της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, αυξημένο οξειδωτικό stress, υπεροξείδωση των μεμβρανών λιπιδίων, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και διαταραχή στην παραγωγή των νευροδιαβιβαστών, των κυτοκινών και των ορμονών^{17,40}. Τα συμπτώματα που μπορεί να προκύψουν από αυτές τις κυτταρικές δυσλειτουργίες είναι ποικίλα και όχι εξειδικευμένα, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να διερευνηθούν μέχρι να εμφανιστεί μια σοβαρότερη βλάβη.

Επειδή ο μηχανισμός της χρόνιας τοξικής δράσης του Hg είναι ευρύς, τα συμπτώματα από τα διάφορα όργανα δεν είναι χαρακτηριστικά. Μια μορφή τοξικής αντίδρασης του Hg είναι η φλεγμονή των ούλων που παρατηρείται σε περιοχές που έρχονται σε στενή σχέση με αυχενικές εμφράξεις αμαλγάματος¹⁵. Όταν το αμάλγαμα βρίσκεται σε στενή επαφή με τον βλεννογόνο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορούν να εμφανιστούν αντιδράσεις οι οποίες κλινικά μοιάζουν με τις λεικηνοειδείς αντιδράσεις, οι οποίες είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και η διαφορική διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με δοκιμασία ευαισθησίας^{15,42}.

Ένα από τα περισσότερο ευαίσθητα όργανα του ανθρώπου στην τοξική δράση του Hg είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)⁴³. Η δυνατότητα του Hg να διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, του επιτρέπει να φτάνει γρήγορα στον εγκέφαλο και στο ΚΝΣ. Ο Hg στον νευρικό ιστό μπορεί να προκαλέσει απομυέλιση, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), επιβράδυνση της αγωγιμότητας των αισθητικών νευρών, ανώμαλη διχοτόμηση των κυττάρων του ΚΝΣ και μη φυσιολογική μετανάστευση των κυττάρων⁴⁴. Η έκφραση των βλαβών αυτών στο νευρικό ιστό μπορεί να είναι μεταξύ άλλων παραισθησία, παρεγκεφαλική αταξία, ελάττωση του οπτικού πεδίου και απώλεια ακοής^{44,45}. Βέβαια, τα συμπτώματα αυτά μπορούν να εμφανιστούν μόνο όταν το επίπεδο του Hg στα ούρα είναι πολύ υψηλό (> 25μg/g κρεατινίνης), δηλαδή να είναι περίπου 6 φορές υψηλότερο από αυτό που αποδίδεται σε εμφράξεις αμαλγάματος που υπάρχουν στη στοματική κοιλότητα⁴⁶.

Το 2006 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων κλινικών ερευνών, οι οποίες μελέτησαν την επίδραση των εμφράξεων αμαλγάματος στη λειτουργία του νευρικού συστήματος σε παιδιά και είναι γνωστές στη διεθνή βιβλιογραφία ως Children's Amalgam Trials^{47,48}. Η μια έγινε στη Νέα Αγγλία, όπου 534 παιδιά μελετήθηκαν για 5 χρόνια και η άλλη στην Πορτογαλία, όπου 507 παιδιά

μελετήθηκαν για 7 χρόνια. Τα αποτελέσματα των δύο μελετών έδειξαν ότι δεν υπήρξε διαφορά στη νευρολογική συμπεριφορά μεταξύ της ομάδας των παιδιών που είχαν στο στόμα τους εμφράξεις αμαλγάματος και της ομάδας που είχε εμφράξεις μόνο από σύνθετη ρητίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι και στις δύο μελέτες, τα παιδιά της ομάδας με εμφράξεις αμαλγάματος εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα υδραργύρου στα ούρα^{49,50}.

Όμως, από νεότερες μελέτες που επαναξιολόγησαν τα αποτελέσματα αυτών των κλινικών μελετών, προκύπτει ότι δεν μπορεί να υποστηριχθεί με βεβαιότητα ότι το αμάλγαμα είναι ασφαλές. Αντίθετα, υποστηρίζεται ότι το αμάλγαμα μπορεί να είναι ένας παράγοντας χρόνιας επιβάρυνσης του οργανισμού με Hg και ότι αυτό μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νευρολογικών και άλλων βλαβών σε άτομα με γενετική προδιάθεση, για τα οποία τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ταυτοποίησης⁵¹⁻⁵⁶.

Επίσης, σε πρόσφατες μελέτες όπου αξιολογήθηκε η επίδραση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων από ηλεκτρονικές συσκευές (π.χ. κινητά, WiFi) στην απελευθέρωση Hg από εμφράξεις αμαλγάματος, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα Hg με αποτέλεσμα οι συγγραφείς να συστήνουν την αποφυγή της χρήσης των συσκευών αυτών από εγκύους και από ευαίσθητα άτομα όταν έχουν εμφράξεις αμαλγάματος^{57,58}.

Γ. Η νόσος του αμαλγάματος (amalgam illness)

Η «νόσος του αμαλγάματος» είναι μια νοσολογική κατάσταση η οποία περιγράφεται από τους ασθενείς, η οποία αποδίδεται από αυτούς στην πρόσληψη ατμών Hg από τις εμφράξεις αμαλγάματος που έχουν στο στόμα. Τα συμπτώματα συνήθως είναι τελείως διαφορετικά από αυτά που παρατηρούνται κατά την τοξική δράση του Hg και σε αυτά περιλαμβάνονται η κόπωση, η δυσκολία συγκέντρωσης, οι μυϊκοί πόνοι και ανοσολογικές διαταραχές⁵⁹. Υπάρχει μια λίστα στην οποία υπάρχουν 400 περίπου συμπτώματα τα οποία φέρονται ότι έχουν σχέση με τη νόσο του αμαλγάματος⁶⁰. Εξαιτίας αυτών υπάρχει μεγάλη σύγχυση και διαφωνία, σε σχέση με το αν πραγματικά υφίσταται η νόσος του αμαλγάματος. Η διαφωνία οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη αφενός σαφών διαγνωστικών κριτηρίων και αφετέρου αποδεκτών βιολογικών δοκιμασιών για τη διερεύνηση της νόσου.

Επίσης, αυτό που περιπλέκει ακόμα περισσότερο την κλινική εικόνα, είναι το γεγονός ότι ένας αριθμός από ψυχιατρικές διαταραχές εμφανίζει συμπτώματα παρόμοια με αυτά που υποστηρίζεται ότι οφείλονται στις εμφράξεις αμαλγάματος. Η ψυχολογική, λοιπόν, κατάσταση των ασθενών είναι πιθανό να παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς σε δύο σχετικές μελέτες βρέθηκε ότι το 70% των ασθενών που ισχυρίζονταν ότι έπασχαν από τη νόσο του

αμαλγάματος εμφάνιζαν ψυχιατρικό πρόβλημα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου το ποσοστό αυτό ήταν μόνο 14%^{61,62}. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μια σειρά μελετών έδειξαν ότι ο σπουδαιότερος παράγοντας που εμπλέκεται στη νόσο του αμαλγάματος είναι τα υπάρχοντα ψυχολογικά προβλήματα που εμφανίζει ο ασθενής και όχι ο Hg των εμφράξεων αμαλγάματος^{61,62}.

Σε μια μελέτη⁶³, 67 ασθενείς που εμφάνιζαν τη νόσο του αμαλγάματος συγκρίθηκαν με 64 ασθενείς, οι οποίοι αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ιατρική και οδοντιατρική εξέταση και η ψυχολογική τους κατάσταση εκτιμήθηκε με μια ημι-δομημένη (semi-structured) συνέντευξη. Οι ιατρικές εξετάσεις δεν μπόρεσαν να εξηγήσουν τα συμπτώματα που ανέφεραν οι ασθενείς. Η ψυχιατρική, όμως, εξέταση έδειξε ότι στην ομάδα των ασθενών που εμφάνιζαν τα συμπτώματα, υπήρχαν περισσότερα άτομα με αλεξιθυμικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, που δεν εμφάνιζε συμπτώματα. Τα άτομα με αλεξιθυμία δεν μπορούν να μιλήσουν για τα συναισθήματά τους, επειδή στερούνται συναισθηματικής αντίληψης. Εμφανίζουν μια αδυναμία στο να προσδιορίσουν, να κατανοήσουν ή να περιγράψουν τα συναισθήματά τους⁶³. Τα άτομα αυτά είναι επιρρεπή σε διάφορες οργανικές και ψυχιατρικές διαταραχές και ανταποκρίνονται λιγότερο στις καθιερωμένες θεραπείες από άτομα που δεν εμφανίζουν αυτά τα χαρακτηριστικά⁶³. Το τελικό αποτέλεσμα της ψυχιατρικής εξέτασης έδειξε ότι το 89% των ασθενών που υπέφεραν από τη νόσο του αμαλγάματος εμφάνιζαν ψυχιατρικές διαταραχές, σε σύγκριση με το 6% της ομάδας ελέγχου. Κατά τη στοματική εξέταση των ασθενών αυτών, βρέθηκε ότι το 55% των ασθενών με νόσο του αμαλγάματος και το 73% της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισαν σημάδια στοματικής νόσου⁶⁴. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα, ότι τα συμπτώματα που εμφάνιζαν οι ασθενείς ήταν το αποτέλεσμα μάλλον ψυχιατρικής νόσου παρά στοματικής βλάβης.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη⁶⁵, όπου εξετάστηκαν 218 ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν στοματικό γαλβανισμό, δεν βρέθηκε καμία ένδειξη ύπαρξης οξείας ή χρόνιας τοξικής δράσης του Hg. Από τους ασθενείς αυτούς το 43% εμφάνισε ψυχολογικές διαταραχές, όπως άγχος και πανικό, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτούς παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα Hg στο αίμα. Στην ίδια μελέτη⁶⁵, εξετάστηκαν 10 ασθενείς με συμπτώματα, τα οποία οι ίδιοι πίστευαν ότι οφείλονταν στις εμφράξεις αμαλγάματος που είχαν στο στόμα και συγκρίθηκαν με μια ομάδα ελέγχου 8 ατόμων χωρίς συμπτώματα. Εξετάστηκε η ενδοστοματική απελευθέρωση ατμών Hg και τα επίπεδα Hg στο πλάσμα, στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα ούρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ημερήσια πρόσληψη των ατμών Hg που απελευθερώθηκε από τις εμφράξεις αμαλγάματος, ήταν μικρότερη από το 5% της ελάχιστης δόσης που ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO)⁶⁶ θεω-

ρεί ότι μπορούν να προκαλέσουν ελαφρά συμπτώματα σε ιδιαίτερα ευαίσθητα άτομα. Επίσης, τα άτομα με συμπτώματα δεν εμφάνισαν μεγαλύτερη πρόσληψη ατμών Hg, ούτε μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε Hg του αίματος και των ούρων. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν οι ερευνητές ήταν ότι από τη μελέτη αυτή δεν προέκυψαν επιστημονικά δεδομένα, τα οποία να μπορούν να υποστηρίξουν ότι τα συμπτώματα των ασθενών ήταν τα αποτελέσματα της απελευθέρωσης Hg από τις εμφράξεις αμαλγάματος.

Όταν ο οδοντίατρος εξετάζει ασθενείς με συμπτώματα της νόσου του αμαλγάματος, θα πρέπει να γνωρίζει το ρόλο που μπορεί να παίζει η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή. Οι επιδημιολογικές έρευνες που έχουν γίνει, έχουν δείξει ότι το αμάλλαμα είναι ασφαλές για το γενικό πληθυσμό. Όμως, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι οι επιδημιολογικές μελέτες εκφράζουν τον γενικό πληθυσμό και δεν αναφέρονται σε κάθε άτομο ξεχωριστά. Συνεπώς, ο οδοντίατρος θα πρέπει, όταν κρίνει ο ίδιος, τους ασθενείς με συμπτώματα της «νόσου του αμαλγάματος» να τους παραπέμπει σε ειδικούς ιατρούς για να βεβαιωθεί ότι τα συμπτώματα δεν υποκρύπτουν αδιάγνωστη παθολογική κατάσταση.

Συμπεράσματα

Η χρήση του αμαλγάματος κατά τα τελευταία χρόνια ελαττώθηκε σημαντικά για λόγους αισθητικής, για τον φόβο πρόκλησης προβλημάτων στη γενική υγεία, αλλά και για περιβαλλοντικούς λόγους. Παρά τον μεγάλο αριθμό των μελετών που έχουν γίνει δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι οι εμφράξεις αμαλγάματος είναι δυνατό να προκαλέσουν προβλήματα υγείας στους ασθενείς. Σήμερα υπάρχει ένας προβληματισμός για το αν η μικρή ποσότητα του Hg που απελευθερώνεται από τις εμφράξεις αμαλγάματος είναι ασφαλής για την υγεία των ασθενών. Γεγονός, πάντως, είναι ότι η χρήση του οδοντιατρικού αμαλγάματος συνεχώς μειώνεται και περιορίζονται οι ενδείξεις του στην οδοντιατρική πράξη. Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι σύμφωνα με το Νομοθετικό ψήφισμα του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 14^{ης} Μαρτίου 2017 σχετικά με την πρόταση κανονισμού του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τον υδράργυρο, έως την 1η Ιουλίου 2019 κάθε κράτος μέλος θα πρέπει να καταρτίσει εθνικό σχέδιο σχετικά με τα μέτρα που προτίθεται να εφαρμόσει για τη σταδιακή κατάργηση των οδοντιατρικών αμαλγαμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Osborne JW. Dental amalgam and mercury vapor release. *Adv Dent Res* 1992; 6:135-8.
2. Anusavice KJ. *Phillips' Science of Dental Materials 11th Edition* WB Saunders, Philadelphia, 2003.

3. Berry TG, Summit JB, Chung AK, Osborne JW. Amalgam at the new millennium. *J Am Dent Assoc* 1998; 129:1547-56
4. Dunne SM, Grainsford ID, Wilson NH. Current materials and techniques for direct restorations in posterior teeth. Part 1 - Silver amalgam. *Int Dent J* 1997; 47:123-36.
5. Fisher J, Varenne B, Narvaez D, Vickers C, The Minamata Convention and the phase down of dental amalgam. *Bull World Health Organ* 2018; 96:436-8.
6. Τζούτζας ΙΓ, Αντωνιάδου Μ. Οδοντιατρικό αμάλλαμα. Επιβίωση υπό όρους ή απόσυρση; Επιστημονική Επιτροπή της Ελληνικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας, 2018.
7. Budnik LT, Casteleyn L. Mercury pollution in modern times and its socio-medical consequences. *Sci Total Environ* 2018; 654: 720-34.
8. Lynch CC, Farnel DJJ, Stanton IG, Chestnutt GI, Brunton PA, Wilson NHF. No more amalgams: Use of amalgam and amalgam alternative materials in primary dental care. *Br Dent J* 2018; 225:171-6.
9. Bakhurji E, Scott T, Mangione T, Sohn W. Dentists' perspective about dental amalgam: current use and future direction. *J Public Health Dent* 2017; 77: 207-15.
10. CED guidance document. National action plan for reduction of use of dental amalgam, February 2018.
11. Brownawell AM, Berent S, Brent RL, Bruckner JV, Doull J, Gershwin EM, et al. The potential adverse health effects of dental amalgam. *Toxicol Rev* 2005; 24: 1-10.
12. FDA (US Food and Drug Administration). About dental amalgam fillings, 2013. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DentalProducts/DentalAmalgam/ucm171094.htm>.
13. Dionysopoulos D. Oral reactions related to contact with dental amalgam. *J Dent App* 2014; 1:21-2.
14. Κακάμπουρα Α, Βουγιουκλάκης Γ. Βασικές αρχές Οδοντικής Χειρουργικής, Πασχαλίδης ΠΧ – Broken Hill Publishers LTD, Αθήνα, 2012; 128.
15. IPCS (International Programme on Chemical Safety). Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. World Health Organization, United Nations Environment Programme, 2003.
16. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 61st Meeting, Rome, 10-19 June 2003.
17. Berlin M, Zalups RK, Fowler BA. Mercury. In: Nordberg G, Fowler RA, Nordberg M, Friberg LT (eds) *Handbook on the toxicology of metals*, 3rd ed. Academic Press, Burlington 2007.
18. Mutter J, Naumann J, Guethin C. Comments on the article, 'the toxicology of mercury and its chemical compounds' by Clarkson and Magos (2006). *Crit Rev Toxicol* 2007; 37: 537-49.
19. Schober SE, Sinks TH, Jones RL, Bolger PM, McDowell M, Osterloh J, et al. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, *J Am Med Assoc* 2000; 289: 1667-74.
20. Berglund A. Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intra-oral mercury vapor inhaled after release from dental amalgam. *J Dent Res* 1990; 69:1646-51.
21. Mutter J, Naumann J, Sadaghian C, Walach H, Drasch G. Amalgam studies: disregarding basic principles of mercury toxicity. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 391-7.
22. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Mercury exposure from «silver» tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *FASEB J* 1995; 9: 504-8.
23. ADA (American Dental Association) Statement on dental amalgam, 2013. <http://www.ada.org/1741.aspx>
24. Makhija SK, Gordan W, Gilbert GH, Litaker MS, et al. Practitioner, patient and carious lesion characteristics associated with type of restorative material: findings from the Dental Practice-Based Research Network. *JADA* 2011; 142:622-32.

25. Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Toxic effects of metals. In: Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD, editors. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008; 931-79.
26. Διονυσόπουλος Δ. Ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης στις επιπτώσεις του υδραργύρου του οδοντιατρικού αμαλγάματος στην υγεία. Στοματολογία 2017; 74: 19-24.
27. Chan TY. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products. Clin Toxicol (Phila) 2011; 49: 886-91.
28. Dart RC, Sulliva JB. Mercury, in: Dart RC, editor. Medical toxicology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 1437-48.
29. World Health Organization; International Program on Chemical Safety. Inorganic mercury: environmental health criteria 118. Geneva: World Health Organization; 1991.
30. Research Triangle Institute; Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for mercury. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 1999.
31. Bridges CC, Zalups RK. Transport of inorganic mercury and methylmercury in target tissues and organs. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2010; 13: 385-410.
32. Henriksson J, Tjälve H. Uptake of inorganic mercury in the olfactory bulbs via olfactory pathways in rats. Environ Res 1998; 77:130-40.
33. Henriksson J, Tallkvist J, Tjälve H. Transport of manganese via the olfactory pathway in rats: dosage dependency of the uptake and subcellular distribution of the metal in the olfactory epithelium and the brain. Toxicol Appl Pharmacol 1999; 156:119-28.
34. Park JD, Kim KY, Kim DW, Choi SJ, Choi BS, Chung YH, et al. Tissue distribution of manganese in iron-sufficient or iron-deficient rats after stainless steel welding-fume exposure. Inhal Toxicol 2007; 19: 563-72.
35. Friberg L, Mottet NK. Accumulation of methylmercury and inorganic mercury in the brain. Biol Trace Elem Res 1989; 21: 201-6.
36. Bedir Findik R, Celik HT, Ersoy AO, Tasci Y, Moraloglu O, Karakaya J. Mercury concentration in maternal serum, cord blood, and placenta in patients with amalgam dental fillings: effects on fetal biometric measurements. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 22: 1-5.
37. Richardson GM, Wilson R, Allard D, Purtill C, Douma S, Gravière J. Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. Sci Total Environ 2011; 409: 4257-68.
38. Baek HJ, Kim EK, Lee SG, Jeong SH, Sakong J, Merchant AT, Im SU, Song KB, Choi YH. Dental amalgam exposure can elevate urinary mercury concentrations in children. Int Dent J 2016; 66: 136-43.
39. Kern JK, Geier DA, Audhya T, King PG, Sykes L, Geier MR. Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2012; 72: 13-153.
40. ATSDR (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological profile for mercury. Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1999.
41. Kern JK, Haley BE, Geier DA, Sykes LK, King PG, Geier MR. Thimerosal exposure and the role of sulfation chemistry and thiol availability in autism. Int J Environ Res Public Health 2013; 10: 3771-800.
42. Διονυσόπουλος Δ, Παρχαρίδης Ε, Καραουλιάνη Κ. Λειχνοειδείς αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου συσχετιζόμενες με την επαφή με εμφράξεις αμαλγάματος. Ελληνικά Στοματολογικά Χρονικά 2015; 59: 35-49.
43. Homme KG, Kern JK, Haley BE, Geier DA, King PG et al. New science challenges old notion that mercury dental amalgam is safe. Biometals 2014; 27: 19-24.
44. Roberts HW, Charlton DG. The release of mercury from amalgam restorations and its health effects: A review. Oper Dent 2009; 34:605-14.
45. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. Environ Health Persp 2002; 110: 11-23.
46. Mandel ID. Amalgam hazards. An assessment of research. J Am Dent Assoc 1991; 122:62-5.
47. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA 2006; 295: 1775-83.
48. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS et al. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA 2006; 295: 1784-92.
49. FDA (US Food and Drug Administration). Dental devices: classification of dental amalgam, reclassification of dental mercury, designation of special controls for dental amalgam, mercury, and amalgam alloy. Fed Regist 2009; 74: 38686-714.
50. Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. A significant relationship between mercury exposure from dental amalgams and urinary porphyrins: a further assessment of the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. Biometals 2011; 24: 215-24.
51. Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. A significant dose-dependent relationship between mercury exposure from dental amalgams and kidney integrity bio-markers: a further assessment of the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. Hum Exp Toxicol 2013; 32: 434-40.
52. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, Martin MD, Pillai PB, Farin FM. Modification of neurobehavioral effects of mercury by genetic polymorphisms of metallothionein in children. Neurotoxicol Teratol 2013; 39: 36-44.
53. Woods JS. Urinary porphyrin profiles and genetic susceptibility to mercury toxicity. Presentation at the spring conference of the International Academy of Oral Medicine and Toxicology, San Antonio, Mar 2009. <http://www.youtube.com/watch?v=eW0kDV-jMF4>.
54. Woods JS, Hever NJ, Russo JE, Martin MD, Farin FM. Genetic polymorphisms affecting susceptibility to mercury neurotoxicity in children: summary findings from the Casa Pia Children's Amalgam clinical trial. Neurotoxicology 2014; 44: 288-302.
55. Custodio HM, Harari R, Gerhardsson L, Skerfving S, Broberg K. Genetic influences on the retention of inorganic mercury. Arch Environ Occup Health 2005; 60: 17-23.
56. Barcelos GR, Grotto D, de Marco KC, Valentini J, Lengert AV, Oliveira AA, Garcia SC, Braga GU, Schlawicke Engstrom K, Colus IM, Broberg K, Barbosa F Jr. Polymorphisms in glutathione-related genes modify mercury concentrations and antioxidant status in subjects environmental exposed to methylmercury. Sci Total Environ 2013; 463: 319-25.
57. Mortazavi G, Mortazavi SM. Increased mercury release from dental amalgam restorations after exposure to electromagnetic fields as a potential hazard for hypersensitive people and pregnant women. Rev Environ Health 2015; 30: 287-92.
58. Mortazavi G, Haghani M, Rastegarian N, Zarei S, Mortazavi SM. Increased Release of Mercury from Dental Amalgam Fillings due to Maternal Exposure to Electromagnetic Fields as a Possible Mechanism for the High Rates of Autism in the Offspring: Introducing a Hypothesis. J Biomed Phys Eng 2016; 6: 41-6.
59. Malt UF, Nerdrum P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, Löne J. Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings: A descriptive study of 99 self-referred patients compared with 272 controls. Psychosom Med 1997; 59: 32-41.
60. Foundation for Toxic Free Dentistry. System Analysis of Patient Adverse Reaction Reports submitted to the US Food and Drug

- Administration, 1992.
61. Bratel J, Haraldson T, Meding B, Yontchev E, Ohman SC, Ottosson JO. Potential side effects of dental amalgam restorations (I) An oral and medical investigation. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 234-43.
 62. Bratel J, Haraldson T, Ottosson JO. Potential side effects of dental amalgam restorations. (II). No relation between mercury levels in the body and mental disorders. *Eur J Oral Sci* 1997; 105:244-50.
 63. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. *Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness* Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1997.
 64. Furhoff AK, Tomson Y, Ilie M, Bågedahl-Strindlund M, Larsson KS. A multidisciplinary clinical study of patients suffering from illness associated with release of mercury from dental restorations Medical and odontological aspects. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 247-52.
 65. Herrström P, Högstedt B. Clinical study of oral galvanism: No evidence of toxic mercury exposure but anxiety disorder an important background factor. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 232-7.
 66. World Health Organization. *Environmental Health Criteria 118 Inorganic Mercury* World Health Organization, Geneva, 1991.