

Toksičnost dentalnih materijala

Grbavac, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:088057>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-14**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine
Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Katarina Grbavac

TOKSIČNOST DENTALNIH MATERIJALA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Zavodu za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: prof.dr.sc. Nada Galić, Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju

Lektor hrvatskog jezika: Jure Burić, profesor hrvatskog jezika i književnosti i njemačkog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Sonja Gjuraš-Jovanović, profesor engleskog jezika i književnosti

Sastav povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____

2. _____

3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 41 stranica

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla

Zahvala

Hvala profesorici Nadi Galić na pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Hvala svim mojim dragim ljudima na svemu tokom ovih šest godina.

Toksičnost dentalnih materijala

Sažetak

Dentalni materijal koji koristimo u terapiji mora zadovoljavati određene funkcije i uz to mora biti biokompatibilan, odnosno bezopasan za sva oralna tkiva te ne smije izazvati neželjene reakcije. Neželjene reakcije dijele se na sistemnu toksičnost, lokalne reakcije, alergijske reakcije i ostale reakcije. Prije nego što je materijal odobren za upotrebu on mora proći određena testiranja. Mora proći primarne testove koji vrednuju stanični odgovor, zatim sekundarne testove koji vrednuju tkivni odgovor, testove na pokusnim životinjama te u konačnici kliničke testova na ljudima. U ovom radu opisana je moguća toksičnost dentalnih amalgama, utjecaj na usnu šupljinu, na ostale organe i sustave. Zatim, prikazan je sastav kompozita i adhezijskih sustava i elementi koji potencijalno mogu biti toksični. Opisan je sastav i podjela staklenoionomernih cemenata i utjecaj sastava cementa na tkiva. Slijedi prikaz sredstava za ispiranje kanala, intrakanalnih lijekova i materijala za punjenje. Naposljetku, opisana je primjena fluora u prevenciji zubnog karijesa i štetni učinci koje fluor može imati na zube.

Ključne riječi: biokompatibilnost, neželjene reakcije, testiranja, toksičnost

Dental materials toxicity

Summary

Dental materials used in treatments must be functional as well as biocompatible, that is, harmless to all oral tissues and they mustn't provoke (cause) adverse effects. These effects can be subdivided into: systemic toxicity, local reactions, allergic reactions and other reactions. Before a material is approved for market launch, it must undergo specific types of testing: primary testing that evaluates cell response, secondary testing that evaluates tissue response, then experimental testing on animals and, finally, clinical testing on people. This paper describes possible toxicity of dental amalgams and their effect on oral cavity and other organs and systems. It shows the constitution of composite and adhesive systems and elements that can potentially be toxic. It describes the constitution and classification of glassionomer cements and the impact that their constitution has on tissues. The paper also presents various irrigants for root canal disinfection, intracanal medicaments and root canal filling materials. Finally, it describes the appliance of fluorine in the prevention of dental caries, as well as harmful effects that fluorine can have on teeth.

Key words: biocompatibility, adverse health effects, testings, toxicity

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. NEŽELJENE REAKCIJE ORGANIZMA NA DENTALNE MATERIJALE	3
2.1. Sistemna toksičnost	4
2.2. Lokalne reakcije.....	4
2.3. Alergijske reakcije	4
2.4. Ostale reakcije	4
3. TESTOVI TOKSIČNOSTI MATERIJALA	5
3.1. Citotoksičnost	6
3.2. Testovi osjetljivosti.....	6
3.3. Testovi iritacije kože.....	6
3.4. Test intrakutane reakcije.....	6
3.5. Genotoksičnost	7
3.6. Implantacija	7
3.7. Studije na ljudima.....	7
4. TOKSIČNOST DENTALNIH AMALGAMA	8
4.1. Moguća toksičnost dentalnog amalgama.....	9
4.2. Utjecaj amalgamskog ispuna na usnu šupljinu	9
4.2.1. Utjecaj na sluznicu usne šupljine	9
4.2.2. Utjecaj na parodont	9
4.2.3. Utjecaj na pulpu	9
4.3. Utjecaj na ostale organe i sustave.....	10
4.3.1. Utjecaj na živčani sustav	10
4.3.2. Utjecaj na bubrege	10
4.3.3. Utjecaj na krvožilni sustav	10
4.3.4. Utjecaj na imunski sustav	11

4.3.5. Utjecaj na probavni sustav	11
4.3.6. Generalizirana reakcija preosjetljivosti na amalgamski ispun	11
4.4. Teratogeni učinak	11
5. TOKSIČNOST KOMPOZITA	12
5.1. Sastav kompozita	13
5.2. Biološki odgovor tkiva na kompozitne materijale.....	13
5.3. Citotoksičnost kompozitnih materijala	13
5.3.1. Konverzija monomera.....	14
5.3.2. Vrsta polimerizacije	14
5.3.3. Debljina sloja kompozita	14
5.3.4. Obrambena funkcija pulpe.....	14
5.3.5. Jetkanje i adhezivni sustav	15
5.4. Poredak sastojaka prema citotoksičnosti	15
6. TOKSIČNOST ADHEZIJSKIH SUSTAVA.....	16
6.1. Sastav i svojstva adhezijskih sustava.....	17
6.2. Toksičnost HEMA-e i TEGDMA-e	17
6.3. Toksičnost cijanoakrilata	18
7. TOKSIČNOST STAKLENOIONOMERNIH CEMENATA	19
7.1. Sastav i podjela staklenoionomernih cemenata	20
7.2. Toksičnost staklenoionomernih cemenata	20
7.2.1. Utjecaj poliakrilne kiseline na tkiva.....	20
7.2.2. Utjecaj smola na tkiva.....	20
7.2.3. Utjecaj metala na tkiva.....	21
8. TOKSIČNOST SREDSTAVA U ENDODONCIJI.....	22
8.1. Sredstva za ispiranje korijenskih kanala i intrakanalni lijekovi	23
8.1.1. Natrijev hipoklorit.....	23
8.1.2. Etilen diamin tetraoctena kiselina (EDTA).....	23

8.1.3. Klorheksidin.....	23
8.2. Sredstva za ispune korijenskih kanala	24
8.2.1. Gutaperka	24
8.2.2. Cementi temeljeni na cink-oksidi eugenolu	24
8.2.3. Cementi temeljeni na umjetnim smolama.....	24
8.2.4. Materijali temeljeni na kalcijevom hidroksidu	24
8.2.5. Mineral trioksid agregat	25
8.3. Sredstva za otapanje ispuna korijenskih kanala.....	25
9. TOKSIČNOST PROIZVODA KOJI SADRŽE FLUOR.....	26
9.1. Primjena fluora	27
9.2. Štetni učinci fluora.....	27
9.2.1. Akutna toksičnost.....	27
9.2.2. Kronična toksičnost	27
9.2.3. Dentalna fluoroz.....	28
9.2.4. Genotoksičnost.....	28
10. RASPRAVA.....	29
11. ZAKLJUČAK	32
12. LITERATURA.....	34
13. ŽIVOTOPIS	40

Popis skraćenica

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

FDA - Food and Drug Administration

ANSI - American National Standards Institute

ISO - International Organization of Standardization

n. - nervus

Bis-GMA - bisfenol A-glicidil metakrilat

Bis-DMA - bisfenol A-dimetakrilat

UDMA - uretan dimetakrilat

MMA - metil metakrilat

TEGDMA - trietilen glikol dimetakrilat

EGDMA - etilen glukol dimetilakrilat

HEMA - hidroksietil metakrilat

SIC - staklenoionomerni cement

NaOCl - natrijev hipoklorit

EDTA - etilen diamin tetraoctena kiselina

F - fluor

NaF - natrijev fluorid

Ca(OH)₂ - kalcij hidroksid

ppm - parts per million

SnF₂ - kositrov fluorid

U današnje vrijeme izuzetno je važan odnos između ljudskog tijela i materijala s kojima dolazi u doticaj. Usna šupljina je izrazito specifičan medij u kojem su materijali izloženi slini, bakterijama te promjenama temperature, pH vrijednosti, sastava i količine sline. Opće stanje pacijenta, lijekovi koje uzima, higijenske i prehrambene navike mogu igrati ulogu u međudjelovanju materijala i organizma. Potrebno je poznavati kemijska, fizička i mehanička svojstva materijala koji se primjenjuju. Uz svojstva materijala, bitan je i način na koji materijal komunicira s tijelom te duljina kontakta. Materijale možemo podijeliti na one koji se primjenjuju površinski (npr. zubne proteze), one koji su u tijelu, ali komuniciraju sa okolinom (npr. cementi i zubne plombe) i one koji su u potpunosti implantirani u tijelo (npr. implantati). Duljinu kontakta dijelimo na ograničeni kontakt (do 24 sata), produljeni kontakt (od 24 h do 30 dana) i stalni kontakt (dulje od 30 dana). Dentalni materijal mora zadovoljavati određene funkcije, a da pri tome ne izaziva lokalne ili sistemske reakcije. Mora biti bezopasan za sva oralna tkiva: oralnu sluznicu, kost, pulpu i gingivu te ne smije djelovati teratogeno i kancerogeno. Zbog neželjenih reakcija bitno je da su materijali koji dolaze u dodir s tijelom biološki podnošljivi, odnosno biokompatibilni. Biokompatibilnost je svojstvo materijala koje mu omogućava da obavlja određenu funkciju unutar organizma domaćina pri čemu ne izaziva negativan odgovor. Postoje dvije razine biokompatibilnosti:

1. Opća kompatibilnost

Proučava se reakcija materijala s ljudskim tkivom, tj. je li materijal otrovan za stanicu. Većina ljudi slično reagira na tu vrstu podražaja.

2. Imunološka kompatibilnost

Pojedinci imaju različite reakcije na pojedine materijale (1).

Toksičnost je dugo bila osnovno svojstvo materijala koje se istraživalo kada se utvrđivala biokompatibilnost. Toksičnost je štetni kemijski utjecaj materijala na tkivo (2).

Svrha ovog rada je prikazati učinke i neželjene reakcije koje materijali mogu imati na organizam te testove kojima se oni ispituju prije nego što su odobreni za upotrebu.

2.NEŽELJENE REAKCIJE ORGANIZMA NA DENTALNE MATERIJALE

Suvremena podijela neželjene reakcije dijeli na: sistemnu toksičnost, lokalne reakcije, alergijske reakcije i ostale reakcije.

2.1. Sistemna toksičnost

Uzrokovana je otrovnim ili difuzibilnim tvarima iz materijala koje se mogu apsorbirati u krvožilni ili limfatični sustav te uzrokovati reakcije na udaljenim tkivima ili organima. Sustavni odgovor ovisi o koncentraciji određene tvari, trajanju izlaganja tijela toj tvari, brzini i načinu izlučivanja iz organizma i koji organ ili tkivo je zahvaćen. Dijelimo ju na akutnu i kroničnu. Akutna toksičnost definira se kao neželjene reakcije koje nastaju nakon oralne ili kožne primjene jedne ili više doza tijekom 24 ili udisanjem tijekom četiri sata. Kronična toksičnost je razvoj neželjenih reakcija kao rezultat dugotrajne izloženosti nekome materijalu.

2.2. Lokalne reakcije

Reakcije koje se događaju u usnoj šupljini na mjestu dodira materijala s tkivom ili u neposrednoj blizini. Nalazimo ih na gingivi, oralnoj sluznici, tvrdim zubnim tkivima ili se javljaju kao reakcija pulpnog tkiva. Mogu nastati zbog neposrednog dodira ili zbog ispuštanja tvari iz materijala. Ovo je najčešći oblik neželjenih reakcija.

2.3. Alergijske reakcije

Oralna sluznica je vrlo otporna na senzibilizaciju i prodiranje antigena kroz epitel pa su alergijske reakcije u usnoj šupljini rijetka pojava . U usnoj šupljini najčešće se pojavljuju tip I i tip IV alergijske reakcije.

2.4. Ostale reakcije

U ovu skupinu pripadaju reakcije uzrokovane mutagenim i kancerogenim djelovanjem materijala na tkiva . Materijali mogu izazvati promjene ili direktno oštećenje DNA ili staničnih mehanizama. Takav utjecaj vrlo je opasan za ljudsko zdravlje i može imati letalne posljedice (1-3).

3. TESTOVI TOKSIČNOSTI MATERIJALA

Ovisno o njihovoj rizičnosti, FDA je svrstala sve dentalne materijale u tri skupine:

Klasa 1: materijali niskog rizika koji zahtijevaju samo opću kontrolu

Klasa 2: materijali srednjeg rizika koji moraju zadovoljiti propise ANSI-a

Klasa 3: materijali visokog rizika koji se podvrgavaju širokom opsegu testova prije nego što se plasiraju na tržište (2).

U skladu s postojećim standardima, svi dentalni materijali moraju biti testirani primarnim testovima (vrednovanje staničnog odgovora), sekundarnim testovima (vrednovanje tkivnog odgovora) i usage testovima (testovi na pokusnim životinjama) da bi se konačno podvrgnuli kliničkim testovima na ljudima.

3.1. Citotoksičnost

Cilj testova staničnih kultura je uočiti potencijalnu toksičnost koja se uočava na staničnim elementima. To su in-vitro testovi koji predstavljaju osnovu svih daljnjih testiranja. Najčešće se koriste primarne diploidne stanice-oralni fibroblasti i trajne matične stanice (HeLa, 3T3, L929) .

3.2. Testovi osjetljivosti

Testovi koji se uz testove staničnih kultura koriste kao osnovni testovi za nove materijale. Njihova svrha je uočiti imunološke reakcije koje materijal izaziva. Kod pokusnih životinja se manifestiraju kao crvenilo i natečenost, a kod ljudi kao kontaktni dermatitis .

3.3. Testovi iritacije kože

Testovi se provode na albino zečevima čija koža reagira i na najmanje podražaje. Reakcije se manifestiraju kao crvenilo i natečenost . Ako je promjena reverzibilna, omogućuje daljnja testiranja, a ako je ireverzibilna, materijal se odbacuje.

3.4. Test intrakutane reakcije

Koriste se za tekuće materijale. Manifestacije su crvenilo i otečenost.

3.5. Genotoksičnost

Ovi testovi služe za otkrivanje učinka materijala na kromosome i gene, odnosno služe za predviđanje potencijalne kancerogenosti. Provede se in vivo i in vitro testovi. Dijelimo ih na eukariotske i prokariotske. ISO ih preporučuje za sve materijale koji su u stalnom kontaktu s tijelom (dulje od 30 dana) .

3.6. Implantacija

Za testove implantacije koriste se pokusne životinje (zamorac, hrčak, kunić), a sredstvo se implantira u njihovo potkožno vezivno tkivo, mišiće i kosti. Ovim testovima nastojimo postići okruženje približno onome u kojem će materijal biti smješten.

3.7. Studije na ljudima

Statistička procjena biokompatibilnosti (1, 2).

4.TOKSIČNOST DENTALNIH AMALGAMA

4.1. Moguća toksičnost dentalnog amalgama

Dentalni amalgam je slitina žive s jednim ili više metala (srebro, kositar, bakar i dr.) čiji je sastav strogo određen i kontroliran. S obzirom na sastav, opravdana je bojazan od mogućeg toksičnog učinka dentalnog amalgama. Štetni utjecaji mogu biti lokalni, u usnoj šupljini, ili sistemski, što ovisi o stupnju resorpcije.

Kada govorimo o toksičnosti dentalnog amalgama, uglavnom mislimo na citotoksičnost žive. Živa koju pronalazimo u organizmu može potjecati iz hrane, zraka, industrije te dentalnih amalgama. Živa u organizmu koja potječe iz amalgamskih ispuna neznatna je i iznosi oko 10-15%. Ostatak (85-90%) potječe iz hrane i atmosfere. Živa postoji u elementarnom, anorganskom i u organskom obliku (4). U dentalnom amalgamu nalazi se elementarna živa. Nakon udisanja ona ubrzo oksidira u anorgansku živu. Elementarna živa lako prolazi krvno-moždanu membranu i posteljicu. Anorganska živa slabo se apsorbira iz probavnog sustava jer teško prolazi kroz staničnu lipoproteinsku membranu (4, 5).

4.2. Utjecaj amalgamskog ispuna na usnu šupljinu

4.2.1. Utjecaj na sluznicu usne šupljine

Amalgamski ispun povezuje se sa specifičnom imunološkom reakcijom preosjetljivosti, tj. nastajanjem oralnog lichen planusa (tip IV alergijske reakcije) i sa nespecifičnom toksičnom reakcijom (6).

Utisnućem dijelova dentalnog amalgama u sluznicu nastaje amalgamska tetaoža (7).

4.2.2. Utjecaj na parodont

Smatra se da kronična izloženost može izazvati gingivitis, gubitak alveolarne kosti, gubitak zuba. Nije razlučeno djeluje li amalgamski ispun štetno na parodont zbog svog kemijskog sastava ili zbog nakupljenog plaka na sebi (8).

4.2.3. Utjecaj na pulpu

Zubi s amalgamskim ispunom, zubi bez podloge i s dubljim kavitetom imaju znatno veću razinu žive u pulpi od zubi bez amalgamskog ispuna (9).

4.3. Utjecaj na ostale organe i sustave

Nema sigurnih pokazatelja utjecaja dentalnog amalgama na zdravlje nositelja ispuna. Postoje studije koje opisuju povezanost amalgamskog ispuna s raznim zdravstvenim tegobama. Tegobe su uglavnom neurološke i imunološke, npr. umor, glavobolja, nesanica, proljev, metalni okus, bolovi, pečenje jezika i usta itd. Tim tegobama nije moguće odrediti točnu etiologiju (10).

4.3.1. Utjecaj na živčani sustav

Kod visoke koncentracije žive u urinu i serumu koje nalazimo kod osoba koje su profesionalno izložene živi mogu postojati neurološki znaci. Prvo se javlja blagi mišićni tremor koji može napredovati i zahvatiti cijeli motorički sustav. Mogu se javiti nagli trzaji, nesanica, depresija, umor, bezvoljnost i razdražljivost (11).

4.3.2. Utjecaj na bubrege

Uloga bubrega je da pročišćavaju krv tako da su oni najviše podložni nakupljanju žive . Kritično vrijeme nefrotoksičnosti je razdoblje početka stvaranja metalotionena u organizmu (3, 4, 12). Toksičnost na bubrege se očituje prilikom nedostatnog stvaranja metalotionena, najčešće pri velikim količinama anorganske žive (10). Fung i Molvar (13) smatraju da je opasnost od nefrotoksičnosti vrlo mala jer spojevi metalotionena i selena sa živom onemogućuju toksičnost žive iako je dulje zadržavaju u organizmu.

4.3.3. Utjecaj na krvožilni sustav

Živine pare su lipofilne te lako prolaze kroz lipidnu staničnu membranu (4). Pri ulasku u eritrocite, živine pare oksidiraju u anorgansku živu. Ona može utjecati na terciarnu strukturu hemoglobina i promijeniti disocijaciju kisika. Zapaženo je da živa u tijelu usporava ritam srca

i mijenja tonus n.vagusa. Siblingrud (14) nalazi da ispitanici koji imaju amalgamske ispune imaju viši krvni tlak, niži hemoglobin i hematokrit, tahikardiju, anemiju te su češće umorni.

4.3.4. Utjecaj na imunostani sustav

Istraživanja pokazuju nejednakošću glede utjecaja na imunološki sustav. Neki rezultati pokazuju imunosupresiju, neki porast broja imunostanih stanica, a neki tvrde da nema utjecaja (15, 16).

4.3.5. Utjecaj na probavni sustav

Istraživanja na životinjama pokazuju da kronična izloženost živi iz dentalnog amalgama povećava broj bakterija otpornih na živu koje zatim postaju otporne i na antibiotike (17).

4.3.6. Generalizirana reakcija preosjetljivosti na amalgamski ispun

Generalizirana alergijska reakcija na živu (tip IV) uključuje crvenilo i osip na licu te ne vanjskim stranama udova . Kod opisanih preosjetljivosti na živu, oštećenja sluznice uglavnom su ograničene i prolaze nakon dva do tri tjedna, čak ako se alergen ne ukloni. U slučajevima kad smetnje ne prolaze, preporuka je izvaditi amalgamski ispun (18).

4.4. Teratogeni učinak

Elementarni i organski oblik žive lako prolaze kroz posteljicu, a anorganski oblik se nakuplja u posteljici . Budući da se elementarna živa oksidira u anorganski oblik neposredno nakon ulaska u organizam, smatra se da živa iz dentalnog amalgama ne može doprijeti do posteljice (3, 4).

5.TOKSIČNOST KOMPOZITA

5.1. Sastav kompozita

Kompoziti su složeni materijali koji se sastoje od organske matrice, anorganskog punila te sredstva koje ih međusobno povezuje (1). U sastav kompozita ulaze i stabilizatori boje, inhibitori, pigment i aktivatorski sustav (2).

Organska polimerna matrica temelji se na metakrilnim monomerima visoke molekulske težine. Danas se koriste Bis-GMA, Bis-DMA, UDMA, MMA, TEGDMA i EGDMA.

Anorgansko punilo dodaje se organskoj matrici radi poboljšanja fizičko-mehaničkih i kemijskih svojstava te zbog povećanja tvrdoće kompozitnog ispuna. Tvari koje se koriste kao anorganska punila su: pirogeni silicijev dioksid, kristalinični kvarc, borosilikatno staklo i dr.

Sredstva koja se najčešće koriste za povezivanje čestica anorganskog punila i organske matrice su organosilani, među njima najčešće gama-metaksiloksipropiltrimetoksi silan (3, 19, 20, 21).

5.2. Biološki odgovor tkiva na kompozitne materijale

Neželjene nuspojave mogu biti posljedica toksičnih ili alergijskih reakcija koje mogu biti lokalne ili sustavne. Lokalne promjene na oralnoj sluznici najčešće su iritacije praćene proliferacijom epitela ili lihenoidne reakcije. Zabilježene su i reakcije preosjetljivosti te pojava hiperemije ili nekroze pulpe. Sustavne reakcije su rijetke. Većina prijavljenih slučajeva bila je kod stomatološkog osoblja. Zaštita rukavicama je djelomična jer monomeri prolaze kroz lateks jer su male molekularne težine.

Kako bi se izbjegle neželjene reakcije i štetno djelovanje potrebna je dovoljna polimerizacija, ispravnost i snaga polimerizacijskog uređaja te optimalna udaljenost između lampe i ispuna (3).

5.3. Citotoksičnost kompozitnih materijala

Citotoksičnost se ispituje raznim in vitro i in vivo metodama (22 - 27). Kompoziti su toksični 24 sata neposredno nakon polimerizacije, a stupanj toksičnosti se smanjuje na beznačajnu

razinu nakon sedam dana (24). Ovi podaci dobiveni su u in vitro uvjetima, u nedostatku in vivo testiranja, kompozitni ispuni se prihvaćaju kao biokompatibilni materijali (28).

5.3.1. Konverzija monomera

Uslijed brze polimerizacije neke polimerne veze imaju neizreagirane dvostruke ugljikove veze na krajevima lanaca. Neizreagirani monomer ostaje slobodan unutar polimerne mreže. U normalnim uvjetima postigne se 45%-70% konverzije . Na stupanj konverzije utječe udio anorganskog punila, veličina čestica punila, vrijeme polimerizacije i sastav.

Zaostatani monomer predstavlja potencijalnu biološku opasnost ako postoji način oslobađanja prema pulpi, gingivi, slini ili krvi. On mora biti slobodan od polimera da bi difundirao, mora biti topljiv, a doza i vrijeme ekspozicije moraju biti dovoljni da bi izazvali biološku reakciju (29, 30).

5.3.2. Vrsta polimerizacije

Vrsta polimerizacije te intenzitet svjetla imaju utjecaj na citotoksičnost. Spagnuolo i suradnici su uspoređivali osvjetljavanje halogenim svjetlom i LED lampom. Nakon polimerizacije LED lampom, došlo je do većeg oslobađanja reaktivnog kisika koji smanjuje preživljenje stanice (31).

Knežević i suradnici uočili su najveću citotoksičnost kod polimerizacije LED lampom visokog intenziteta i kod svih nepolimeriziranih kompozita .

5.3.3. Debljina sloja kompozita

Debljin sloja kojeg polimeriziramo također utječe na citotoksičnost. Preporučuje se polimerizacija u slojevima od 2 mm (osim ako se radi o bulk kompozitu), a ako je sloj deblji, citotoksičnost je veća (31, 32).

5.3.4. Obrambena funkcija pulpe

Budući da pulpa ima obrambenu funkciju na podražaj HEMA-e i TEGDMA-e (33), istraživanja pokazuju da nema bojazni od sistemne toksičnosti tih komponenti materijala po organizam nositelja kompozitnih ispuna (28). Međutim, iako pulpa ima obrambenu funkciju, dokazano je otpuštanje tih dviju komponenti nakon polimerizacije ispuna. Nađene su u slini, dentinu i pulpi danima nakon postavljanja. Najveća koncentracija nađena je 24 sata nakon polimerizacije (33 - 35).

5.3.5. Jetkanje i adhezivni sustav

Postupci jetkanja i adhezije osiguravaju bolju povezanost zuba s ispunom i ne dozvoljavaju naknadnu bakterijsku invaziju. To je isto jedan od uvjeta biokompatibilnosti (36).

5.4. Poredak sastojaka prema citotoksičnosti

Razna istraživanja se provode kako bi se stvorila lista toksičnosti koja bi olakšala izbor materijala. Najtoksičniji sastojak je Bis-GMA, zatim UDMA, TEGDMA te najmanje toksičan HEMA (23).

6. TOKSIČNOST ADHEZIJSKIH SUSTAVA

6.1. Sastav i svojstva adhezijskih sustava

Adhezijski sustavi imaju ulogu posrednika u vezanju i retenciji kompozitnih materijala uz tvrda zubna tkiva. Temelj adhezije je zamjena minerala uklonjenog iz zuba smolastim monomerom koji se pri polimerizaciji mikromehanički uklješti u stvorenim porama.

Osim dobre sposobnosti vezanja za tvrda zubna tkiva, adheziv mora biti biokompatibilan i ne smije podraživati pulpu i druga tkiva.

Sastoje se od tri komponente:

1. Jetkajuća otopina koja je odgovorna za demineralizaciju površine dentina i uklanjanje zaostatnog sloja
2. Primer koji je odgovoran za infiltraciju i prožimanje supstrata
3. Adheziv ili bond koji je završni premaz i osigurava mikromehaničko svezivanje kompozita na dentin (3).

6.2. Toksičnost HEMA-e i TEGDMA-e

Citotoksičnost ovisi o permeabilnosti dentina i najveća je u prvih 24-48 sati nakon polimerizacije. Na citotoksičnost utječe i vrsta svjetla za polimerizaciju. Također, nepolimerizirani dentinski adhezivi pokazuju viši stupanj citotoksičnosti od polimeriziranih.

U vodenom mediju dentinski adhezivi otpuštaju HEMA-u i TEGDMA-u (37).

HEMA uzrokuje apoptozu u stanicama humanih fibroblasta te nekrozu acinusa submandibularnih žlijezda. HEMA i TEGDMA nemaju embriotoksični i teratogeni utjecaj, ali imaju genotoksični utjecaj na humane limfocite (38, 39).

Genotoksičnost nekih adheziva može se povezati sa silicij dioksidom ili drugim spojevima silicija u njima (40).

U in vitro uvjetima HEMA prodire kroz jetkane dentinske diskove. Prodiranje ovisi o debljini dentinskog sloja, efikasnosti polimerizacije, koncentraciji i vremenu ekspozicije (27).

6.3. Toksičnost cijanoakrilata

Cijanoakrilati su komponenta u adhezivim koja može izazvati senzibilizaciju terapeuta, npr. urtikarija ili kontaktni dermatitis. Zaštita se provodi zračenjem prostora, klima uređajima s posebnim filterima i osobnom zaštitom.

Pare cijanoakrilata iz adheziva imaju mutageno djelovanje (3).

7.TOKSIČNOST STAKLENOIONOMERNIH CEMENATA

7.1. Sastav i podjela staklenoionomernih cementata

Prema načinu stvrdnjavanja možemo ih podijeliti na one koji se vežu kemijski nakon miješanja praha i tekućine (CGIC) i one koji se svezuju i svjetlosnom polimerizacijom (smolom modificirani staklenoionomerni cementi-RMGIC).

Staklenoionomerni cementi sastoje se od praha i tekućine. Prah čini fluoraluminosilikatno staklo s kalcijem i fluorom, a tekućinu 47,5% vodena otopina poliakrilne kiseline i njezini kopolimeri (itakonska, polimaleična, tartarična), vinska kiselina te voda. U sastavu RMGIC nalazimo i kamfokinon koji je fotoaktivator te organsku matricu HEMA-u (3).

7.2. Toksičnost staklenoionomernih cementata

Preparati su uglavnom biokompatibilni. Citotoksičnost je najveća neposredno nakon miješanja. Ona se smanjuje kroz 48 sati (41).

Meka tkiva usne šupljine i zubna pulpa imaju visok stupanj tolerancije na SIC. Reakcija pulpe ovisi o debljini dentina. Pulpu je nužno zaštititi ako je dentin tanji od 1 mm. Permeabilnost dentina se povećava sa dubinom kaviteta.

Suspektne komponente SIC-a su poliakrilna kiselina, metali dodani u prah te nepolimerizirana smola.

7.2.1. Utjecaj poliakrilne kiseline na tkiva

Poliakrilna kiselina je blaga kiselina. Sastavljena je od dugih molekularnih lanaca, velike molekularne težine koji ograničavaju difuziju kroz dentinske kanaliće. SIC može podražiti pulpu i uzrokovati blagi upalni odgovor jer je pH vrijednost 2. Unutar prvog sata nakon što se postavi SIC, pH raste i slijedi oporavak pulpe.

7.2.2. Utjecaj smola na tkiva

Konvencionalni SIC su minimalno toksični, dok smolom modificirani SIC pokazuje puno viši stupanj citotoksičnosti. Organska matrica (najčešće HEMA), inkorporira se u lipidne

slojeve membrane i dolazi do oštećenj i smrti stanica (odontoblasta i ostalih stanica pulpe i kosti). Oštećuju i rast i funkciju makrofaga, izazivaju reakciju preosjetljivosti i kontaktni dermatitis te djeluju citotoksično, imunosupresivno ili imunoproliferacijski na T-limfocite.

7.2.3. Utjecaj metala na tkiva

Suspektnima se smatraju ioni aluminija, željeza, flura, stroncija, cinka i dr. (41-45).

8. TOKSIČNOST SREDSTAVA U ENDODONCIJI

Svi endodontski materijali pokazuju toksičnost kada su svježe zamiješani (1). Stupanj citotoksičnosti ovisi o udjelu eugenola, kloroforma, jodoforma, paraformaldehida i eukaliptola. Materijal će biti više biokompatibilan što se prije i potpunije stvrdne i postane stabilan u korijenskom kanalu. Tkiva bolje podnose materijale koji bolje brtve, koji su netopljivi i kemijski stabilni (3).

8.1. Sredstva za ispiranje korijenskih kanala i intrakanalni lijekovi

8.1.1. Natrijev hipoklorit

NaOCl je sredstvo za ispiranje korijenskih kanala. Koristi se u koncentraciji od 0.5%-5.25%, a pH vrijednost mu je 11-12. Dobro dezinficira, lubricira i ispire korijenske kanale. Otapa nekrotično i vitalno tkivo.

Ima oksidacijski učinak, uzrokuje hemolizu eritrocita i gubitak staničnih proteina. Ometa kemotaksiju neutrofila i toksičan je za fibroblaste i endotelne stanice.

Ako dođe do potisnuća NaOCl u parodont javlja se nagla, oštra i produljena bol s difuznim naticanjem i pojavom hematoma. Kaustični učinak može uzrokovati stvaranje ulceracija, striktura i edema s područjima hemoragija (3, 46).

8.1.2. Etilen diamin tetraoctena kiselina (EDTA)

EDTA je sredstvo za ispiranje sa pH vrijednosti 7.3. Citotoksičnost ovisi o koncentraciji, može biti jaka do umjerena. Prodorom u periapikalna tkiva dolazi do inhibicije funkcije makrofaga, odnosno upalnog odgovora domaćina.

8.1.3. Klorheksidin

Koristimo ga kao sredstvo za ispiranje i intrakanalni lijek. Manje je citotoksičan od natrij hipoklorita. Njegova toksičnost ovisi o duljini izloženosti sredstvu i sastavu medija. Dodatak goveđeg fetalnog seruma, albumina, lecitina i dr. reducira toksičnost.

U baktericidnim koncentracijama citotoksičan je za fibroblaste, a u koncentraciji od 0.005% tijekom pet minuta razara membranu neutrofila. Nakon periapikalne primjene može doći do reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije (46, 47).

8.2. Sredstva za ispune korijenskih kanala

8.2.1. Gutaperka

Sastoji se od čiste gutaperke (20%), cink-oksida(60-70%), kolofonija, male količine kovinskih sulfata i pigmentata.

Gutaperka je relativno netoksična, a citotoksičnost ovisi o dodacima. Stupanj oslobađanja cinkovih iona određuje stupanj toksičnosti (3, 46, 48).

8.2.2. Cementi temeljeni na cink-oksid eugenolu

U sastavu se nalazi eugenol koji inhibira stanično disanje, izaziva lizu stanice, inhibira živčanu aktivnost, deprimira vazokonstrikciju, aktivnost norepinefrina i histamina te izaziva vazodilataciju Također, u sastavu nalazimo kolofonij i smole koje oštećuju lipide stanične stijenke, povećavaju njezinu permeabilnost i djeluju citotoksično (3, 46).

8.2.3. Cementi temeljeni na umjetnim smolama

Neki od komercijalnih preparata su Diaket, AH 26, AH Plus, Ketac-Endo.

Diaket je poliketonski kompleks koji ima visoku citotoksičnost u prvih 48 sati. Citotoksičan je zbog ketona. Diaket je povučen iz upotrebe.

AH 26 i AH Plus su epoksi smole koje imaju snažnu, ali reverzibilnu početnu citotoksičnost. Citotoksičnost uzrokuju srebro i paraformaldehid koji mogu uzrokovati reverzibilnu neurotoksičnost i inhibiciju n.frenicusa te upalnu reakciju koja traje do 14 dana (49, 50). Noviji pripravci ne sadrže srebro, citotoksičnost im je smanjena (51, 52).

8.2.4. Materijali temeljeni na kalcijevom hidroksidu

U vodenoj otopini disociraju na kalcijeve i hidroksilne ione. Hidroksilni ioni pokazuju snažan antimikrobni učinak i sposobnost otapanja tkiva. Vodena otopina stvara visoki pH koji denaturira proteine stanične membrane i oštećuje DNA te djeluje citotoksično na bakterije i stanice domaćina.

Primjena ovih preparata je sigurna. Citotoksičnost je ograničena na mikroorganizme i tkivo s kojima je u neposrednom dodiru (3, 46).

8.2.5. Mineral trioksid agregat

Materijal na bazi kalcij silikata koji se koristi za retrogradno punjenje korijenskih kanala. Visoko je biokompatibilan i može se vezati za dentin. U dodiru s periradikularnim tkivom stvara vezivno fibrozno tkivo i cement te uzrokuje neznantan stupanj upale (53, 54).

8.3. Sredstva za otapanje ispuna korijenskih kanala

Neka od sredstava za otapanje ispuna korijenskih kanala su eukaliptusovo ulje, narančino ulje, ulje igličastog i bijelog bora, halotan i dr.

Sredstvo koje se koristilo u prošlosti je kloroform. Proglašen je potencijalno kancerogenim za čovjeka jer je snažno citotoksičan.

Eukaliptusovo ulje i narančino ulje su blago toksični, a halotan može uzrokovati respiratornu depresiju pacijenata i stomatološkog osoblja (3, 46).

9.TOKSIČNOST PROIZVODA KOJI SADRŽE FLUOR

9.1. Primjena fluora

Fluor je glavni čimbenik u prevenciji zubnog karijesa. Laboratorijska istraživanja pokazala su kako je fluor najdjelotvorniji u prevenciji karijesa kada se dugotrajno održava njegova niska koncentracija u usnoj šupljini (55, 56).

Fluor se može primjeniti topikalno ili sistemski. Topikalna fluoridacija uključuje zubne paste, vodice za ispiranje usta, gelove i lakove. Sistemska fluoridacija provodi se kroz vodu, sol, mlijeko, dodatke prehrani (tablete, kapi, pastile).

Koncentracija fluora u proizvodu trebala bi biti poznata korisniku (23). Vodice za ispiranje s 0.2% NaF i 0.4% SnF₂ sadrže 1 mg F/ml. Zubne paste sadrže otprilike 1000 ppm F, što je 1 mg F/g. Prilikom korištenja tableta s fluorom Američko dentalno udruženje preporučuje količinu od maksimalno 264 mg NaF (120 mg F). Toksična doza je 5 mg/kg tjelesne težine (55 - 58).

9.2. Štetni učinci fluora

9.2.1. Akutna toksičnost

Akutnu toksičnost izaziva jednokratni unos velike količine fluora. Doza koja se smatra smrtonosnom je 35-70 mg F/kg. Simptomi koji se javljaju su mučnina, povraćanje i abdominalni bolovi. Može doći do slabljenja pulsa, generalne slabosti, paralize mišića za gutanje, spazma ekstremiteta, pada krvnog tlaka i do suprimirane respiracije.

Ako dođe do akutne toksičnosti potrebno je unijeti veliku količinu kalcija u obliku otopine Ca(OH)₂ ili mlijeka.

9.2.2. Kronična toksičnost

Uzrokovana je dugotrajnim unosom malih količina fluora. Količina od 2-8 mg dnevno tijekom godina može uzrokovati skeletalnu fluorozu. Javlja se smanjenje gustoće kosti, boli u zglobovima i krutost zglobova. Odlaganje fluora u kosti ovisi o dobi osobe. Više fluora se odloži u kostima mladih ljudi (55, 58).

9.2.3. Dentalna fluoroza

Dentalna fluoroza je difuzni simetrični hipomineralizacijski poremećaj ameloblasta. Događa se prilikom izlaganja fluoru dok je caklina u razvoju. Caklina je karakterističnog izgleda. Porozna i opaktna te ima bijele mrlje, žutosmeđe točke ili smeđe jamice (55, 58, 59).

9.2.4. Genotoksičnost

Genotoksičnost fluora nije dokazana na ljudima ni na životinjama (55).

Iz činjenica prikazanih u radu možemo uočiti kako je odnos dentalnih materijala i ljudskog tijela, odnosno usne šupljine izrazito bitan. Prilikom odabira materijala bitno je poznavati njegova svojstva. Uz svojstva, bitan je i način komunikacije i duljina kontakta. Materijal koji ćemo koristiti prilikom stomatološkog zahvata mora imati određene funkcije i mora biti biokompatibilan. Ne smije imati štetan učinak na usnu šupljinu ni na organizam.

Svaki materijal mora proći testiranja prije nego što se plasira na tržište. Bitno je da je svaki doktor dentalne medicine upoznat sa sastavom i mogućim djelovanjem materijala na tkiva. Cilj je odabrati materijale koji će ispuniti željenu funkcionalnost i pritom neće uzrokovati neželjenu reakciju u organizmu.

Prilikom upotrebe dentalnog amalgama bitno je biti upoznat sa sastavom i znati može li ijedna komponenta materijala imati toksični učinak. Kod toksičnog učinka amalgama uglavnom se misli na učinak žive. Živa u dentalnom amalgamu je u elementarnom obliku i nakon udisanja ona oksidira u anorgansku živu. Živa u anorganskom obliku slabo se apsorbira iz probavnog sustava i teško prolazi kroz staničnu membranu. Postoje studije koje povezuju učinak dentalnog amalgama i razne zdravstvene tegobe, ali tim tegobama nije moguće odrediti točnu etiologiju. Nema sigurnih pokazatelja utjecaja amalgama na ljudsko zdravlje.

Kada proučavamo toksičnost kompozitnih materijala bitno je znati da na toksičnost utječe duljina i način polimerizacije, debljina sloja kompozita, sastav, jetkanje i adhezijski sustav. Kako bi smanjili moguću toksičnost, bitno je pravilno jetkati i koristiti adhezijski sustav kako bi kompozit i zub bili dobro povezani. Materijal trebamo stavljati u slojevima debljine 2 mm (osim ako se radi o bulk kompozitu) te polimerizirati dovoljno dugo.

Adheziv koji koristimo kao posrednik za vezanje kompozitnih materijala i zubnog tkiva mora biti biokompatibilan i ne smije podraživati pulpu i druga tkiva. Kako bi smanjili citotoksičnost bitno je dobro polimerizirati adheziv. Bitna je i osobna zaštita prilikom korištenja adheziva te zračenje prostora jer cijanoakrilati koji se mogu nalaziti u sastavu adheziva mogu uzrokovati kontaktni dermatitis ili urtikariju kod treapeuta.

Staklenoionomerni cementi smatraju se biokompatibilnim materijalima. Pulpa i meka tkiva imaju visok stupanj tolerancije na SIC. Iako se materijal smatra biokompatibilnim, postoje

komponente koje su suspektne. To su poliakrilna kiselina, metali dodani u prah i nepolimerizirana smola.

Toksičnost endodontskih materijala veća je kada su tek zamješani, a stupanj citotoksičnosti ovisi o sastavu, odnosno udjelu eugenola, kloroforma i dr. Od sredstava za ispiranje najčešće se koristi natrijev hipoklorit. Potrebno ga je koristiti sa oprezom jer ako dođe do potisnuća u parodont javlja se bol, difuzno oticanje i hematom. Mogu nastati ulceracije, strikture i edem. Ako EDTA proдре u periapikalna tkiva nastaje upalni odgovor domaćina. Klorheksidin može izazvati reakciju preosjetljivosti ili anafilaktičku reakciju. Od sredstava za punjenje korijenskih kanala najčešće se koristi gutaperka koja je relativno netoksična i cementi temeljeni na umjetnim smolama. Oni imaju početnu citotoksičnost koja je reverzibilna. Cementi na temelju cink-oksida eugenolu u sastavu ima eugenol koji ima toksično djelovanje. Materijali temeljeni na kalcijevom hidroksidu su sigurni za upotrebu jer je citotoksičnost ograničena na mikroorganizme i tkivo s kojim je neposredno u dodiru. Mineraltrioksid agregat je visoko biokompatibilan materijal i siguran je za upotrebu. Prilikom otapanja ispuna korijenskih kanala sigurno je koristiti eukaliptusovo ili narančino ulje. Ne preporučuje se korištenje kloroforma jer je proglašen kancerogenim.

Flour je bitan čimbenik u prevenciji zubnog karijesa, ali on može imati i štetne posljedice. Bitno je paziti na koncentraciju fluora u proizvodima koje koristimo jer prevelika doza može biti toksična. Akutna toksičnost nastaje jednokratnim unosom velike količine fluora, ona uzrokuje tegobe u cijelom organizmu, a može biti smrtonosna. Kronična toksičnost nastaje dugotrajnim unosom malih količina fluora i može utjecati na kosti i zglobove. Ako je osoba izložena prevelikim koncentracijama fluora dok je caklina u razvoju, nastaje dentalna fluoroza.

Bitan čimbenik stomatološkog zahvata je materijal koji će doktor dentalne medicine odabrati i upotrijebiti. Znanje o materijalima, njihovim svojstvima te toksičnosti i biokompatibilnosti omogućava donošenje ispravne odluke koja neće štetiti pacijentu i osigurat će uspješan rezultat.

Svaki doktor dentalne medicine trebao bi biti upoznat sa kemijskim, fizičkim i mehaničkim svojstvima materijala koji se primjenjuju. Bitan je i način komunikacije i duljina kontakta između tijela i materijala. Osim što materijal mora zadovoljavati određene funkcije, mora biti i bezopasan za sva oralna tkiva i ne smije izazivati lokalne ili sistemske reakcije.

1. Biocompatibility of dental restorative materials. Dostupno na:www.health.com
2. Burne D. Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials*. 1986;7(3):163-75.
3. Mehulić K, i sur. *Dentalni materijali*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
4. Haddad LM, Winchester MD. *Poisoning and drug overdose*. Philadelphia, London, Montreal, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company;1990.p.1102-33.
5. Cherian MG, Nordberg M. Cellular adaptation in metal toxicologyand metallothionein. *Toxicology*. 1983;28:1-15.
6. Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG. Minor effects of low exposure to inorganic mercury on the human immune system. *Scand J Work Envir H*. 1994;19:405-13.
7. Owens BM. Oral amalgam Tattoos: A diagnostic study. *Compend Contin Educ Dent*. 1993;2:210-5.
8. Sanches M, et al. A histological study of gingival tissue response to amalgam, silicate and resin restorations. *J Periodonol*.1969;40:543-6.
9. Wilherhausen-Zonchenbet D, et al. Quecksilbergehalt der Pulpa bei amalgamgefüllten Zähnen. *Dtsch Zahnärztl Z*. 1994;49:271-3.
10. Langworth S, et al. Biological monitoring of environmental and occupational exposure to mercury. *Int Arch Environ Health*. 1991;63:161-7.
11. Brown LJ. Dental amalgam. *JADA*. 1991;122:73-80.
12. Galić N, Prpić-Mehičić G, Prester LJ, Krnić Ž, Blanuša M, Erceg D. Elimination of mercury from amalgam in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2001;15:1-4.
13. Fung YK, Molvar MP. Toxicity of mercury from dental environment and from amalgam restorations. *Clin Toxicol* 1992;30(1):49-61.
14. Siblingrud RL. The relationship between mercury from dental amalgam and cardiovascular system. *Sci Tot Envir* 1990;99:23-5.
15. Weiner JA, Nylander M, Berglund F. Does mercury from amalgam restorations constitute a health hazard? *Sci Total Envir*. 1990;99:1-22.
16. Mackert JR, et al. Lymphocyte levels in subjects with and without amalgam restorations. *J Am Dent Assoc*. 1991;122(3): 49-53.

17. Lorscheider FL, et al. The dental amalgam controversy-inorganic mercury and the CNS; genetic linkage of mercury and antibiotic resistances in intestinal bacteria. *Toxicol.* 1993;97:19-22.
18. Powell LV, et al. Mercury vapor release during insertion and removal of dental amalgam. *Oper Dent.* 1994;19:70-4.
19. Šutalo J. Kompozitni materijali u stomatologiji. Zagreb: Grafički Zavod Hrvatske; 1998.
20. Bergmann P, Noack MJ, Roulet N. Der Einfluss der Kavitätenform auf das Randverhalten von Klasse I Kompositfüllungen. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1990;45:663-6.
21. Croll TP. Repair of defective class I composite resin restorations. *Quintess Int.* 1990;21:695.
22. Jontell M, Hanks CT, Bratel J, Bergenholtz G. Effects of unpolymerized resin components on the function of accessory cells derived from the rat incisor pulp. *J Dent Res.* 1995;74(5):1162-7.
23. 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.
24. Schedle A, et al. Cytotoxic effects of dental composites, adhesive substances, compomers and cements. *Dent Mat.* 1998;14(6):429-40.
25. Bouillaguet S, et al. Long-term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials. *J Oral Rehabil.* 2002;29:7-13.
26. Tadin A, Marovic D, Galic N, Milevoj A, Medvedec Mikic I, Zeljezic D. Genotoxic biomonitoring of flowable and non-flowable composite resins in peripheral blood leukocytes. *Acta Odontol Scand.* 2013;72(4):304-11.
27. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. Immune defense mechanisms of the dental pulp. *Crit Rev Oral Bio Med.* 1998;9(2):179-200.
28. Schmalz G. The biocompatibility of Non-Amalgam Dental Filling Materials. *European Journal of Oral Sciences.* 1998;106:696-706.
29. Trujillo M, Newman SM, Stansbury JW. Use of near-IR to monitor the influence of external heating on dental composite photopolymerization. *Dent Mat.* 2004;20(80):766-77.

30. Knežević A, Tarle Z, Meniga A, Šutalo J, Pichler G, Ristić M. Degree of conversion and temperature rise during polymerization of composite resin sampels with blue diodes. *J Oral Rehabil.* 2001; 28:586-91.
31. Spagnuolo G, Annunziata M, Rengo S. Cytotoxicity and oxidative stress caused by dental adhesive system cured with halogen and LED lights. *Clin Oral Invest.* 2004;8(2):81-5.
32. Knezevic A, Zeljezic D, Kopjar N, Tarle Z. Cytotoxicity of composite materials polymerized with LED curing units. *Oper Dent.* 2008 Jan-Feb;33(1):23-30.
33. Hume WR, et al. „Bioavailability of Components of Resin-Based Materials Which Are Applied to Teeth“. An Official Publication oft he American Association of Oral Biologists. *Crit Rev Oral Bio Med.* 1996;7:172-9.
34. Geurtsen W, Leyhausen G. Chemical-biological interactions oft he resin monomer triethylenglycol-dimathacrylate (TEGDMA). *J Dent Res.* 2001;80:2046-50.
35. Geurtsen W. „Biocompatibility of resin-modified filling materials“. *Crit Rev Oral Bio Med.* 2000;11:333-55.
36. Cox CF. Biocompatibility of dental materials in absence of bacterial infection. *Oper Dent.* 1987;12:146-52.
37. Katoh Y. Clinicopathological study on pulp irritation of adhesive resinous material-direct capping effect on adhesives in conjunction with Ca(OH)₂. *J Dent Res.* 1996;75:347-9.
38. Fenech M. Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. *Drug Discovery Today.* 2002,7(22):1128-7.
39. Natarajan AT. Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutat Res.* 2002;504:3-16.
40. Zhong BZ, Whong WZ, Ong TM. Detection of mineral-dust-included DNA damage in two mammalian cells linues using the alkaline single cell/comet assay. *Mut Res.* 1997;393(3):181-7.

41. Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Economides NA, Beltes P, Kortsaris AH. Antiproliferative effect of mineral trioxide aggregate, zinc oxide-eugenol cement and glass-ionomer cement against three fibroblastic cell lines. *J Endod.* 2005;31(1):44-6.
42. de Souza Costa CA, Hebling J, Garcia-Godoy F, Hanks CT. 2003. *In vitro* cytotoxicity of five glass-ionomer cements. *Biomaterials.* 2003;24:3853-8.
43. Souza PP, Aranha AM, Hebling J, Giro EM, Costa CA. *In vitro* cytotoxicity and *in vivo* biocompatibility of contemporary resin-modified glass-ionomer cements. *Dent Mater.* 2006;22:838-44.
44. Stanislawski L, Daniau X, Lauti A, Goldberg M. Factors responsible for pulp cell cytotoxicity induced by resin modified glass ionomer cements. *J Biomed Mater Res.* 1999;48:277-88.
45. Six N, Lasfargues JJ, Goldberg M. *In vivo* study of the pulp reaction to Fuji IX, a glass ionomer cement. *J Dent.* 2000;28:413-22.
46. Torabinejad M, Walton RE. *Endodoncija: Načela i praksa.* 4.hrv.izd. Zagreb: Naklada Slap; 2009.
47. Kljajić R, Dujmenović L, Galić N. Medikamenti u endodonciji. *Sonda.* 2013;14(25):56-61.
48. Goldberg F, Grufinkel J, Spielberg C. Microscopic study of standardized gutta-percha points. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1979; 32:275-6.
49. Zhang W, Li Z, Peng B. *Ex vivo* cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. *Int End J.* 2010;43:769-74.
50. Silva EJ, Accorsi-Mendonca T, Almeida JF, Ferraz CC, Gomes BP, Zaia AA. Evaluation of cytotoxicity and up-regulation of gelatinases in human fibroblast cells by four root canal sealers. *Int End J.* 2012;45:49-56.
51. Teixeira L, Basso FG, Hebling J, Souza Costa CA, Mori GG, Silva-Sousa YTC, de Oliveira CF. Cytotoxicity evaluation of root canal sealers using an *in vitro* experimental model with roots. *Braz Dent J.* 2017;28(2):165-71.
52. Bin CV, Valera MC, Camargo SEA, Rabelo SB, Silva GO, Balducci I, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of root canal sealers based on mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2012;38:495-500.

53. Holland R, Filho JAO, de Souza V, Nery MJ, Bernabe PFE. Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations. *J Endod.* 2001;27(4):281-4
54. Baek SH, Plenk Jr H, Kim S. Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, Super-EBA, and MTA as root-end filling materials. *J Endod.* 2005;31(6):444-9.
55. Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res.* 2009;20(3):350-5.
56. Tenuta LM, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. *Braz Oral Res.* 2010;24 Suppl 1:9-17.
57. Chapman PM. Fluoride toxicity. *Environ Toxicol Chem.* 2013;32(6):1215.
58. Del Piero S. Fluoride toxicity. *Environ Toxicol Chem.* 2013;32(6):1215.
59. Fejerskov O, Larsen MJ, Richards A, Baelum V. Dental tissue effects of fluoride. *Adv Dent Res.* 1994;8(1):15-31.

Katarina Grbavac rođena je 11.01.1995. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole 2009. godine upisuje prirodoslovno-matematičku XV.gimnaziju. Godine 2013. upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji je završila 2019. godine. Tijekom studija bila je u uredništvu studentskog časopisa Sonda i asistirala je u privatnoj ordinaciji dentalne medicine.