

# Biokompatibilnost dentalnih materijala

---

**Bagić, Lidija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:127:432164>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lidija Bagić

# **BIOKOMPATIBILNOST DENTALNIH MATERIJALA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren u Zavodu za endodonciju i restaurativnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Nada Galić, Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Barbara Kružić Jovičić, mag. educ. philol. croat. et mag. educ. philol. angl.

Lektor engleskog jezika: Barbara Kružić Jovičić, mag. educ. philol. croat. et mag. educ. philol. angl.

Rad sadrži: 44 stranica

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije 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**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Nadi Galić na savjetima, predanosti i stručnoj podršci tijekom izrade ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na potpori i ohrabrenju tijekom svih godina školovanja.

Hvala svim mojim dragim kolegama i prijateljima koji su mi uljepšali studentske dane.

## **BIOKOMPATIBILNOST DENTALNIH MATERIJALA**

### **Sažetak**

Biokompatibilnost dentalnih materijala predstavlja jedan od ključnih preduvjeta za njihovu sigurnu i učinkovitu primjenu u stomatološkoj praksi. U ovom radu prikazana je biokompatibilnost različitih dentalnih materijala, uključujući amalgame, kompozite, adhezivne sustave, dentalne cemente i keramičke materijale. Također se razmatra biokompatibilnost dentalnih implantata, sredstava za oralnu higijenu te proizvoda za izbjeljivanje zubi i ljepila za proteze. Svrha ovog rada jest prikazati biokompatibilne, toksične i alergijske učinke tih materijala te njihovo ponašanje u kontaktu s oralnim tkivima.

**Ključne riječi:** biokompatibilnost; citotoksičnost; dentalni materijali; reakcije tkiva; alergijske reakcije

## **BIOCOMPATIBILITY OF DENTAL MATERIALS**

### **Summary**

The biocompatibility of dental materials is a key requirement for their safe and effective application in dental practice. This paper presents the biocompatibility of various dental materials, including amalgams, composites, adhesive systems, dental cements, and ceramic materials. The biocompatibility of dental implants, oral hygiene products, tooth whitening agents, and denture adhesives is also discussed. The purpose of this paper is to present the biocompatible, toxic, and allergic effects of these materials and their behavior in contact with oral tissues.

**Keywords:** biocompatibility; cytotoxicity; dental materials; tissue reactions; allergic reactions

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
2. BIOKOMPATIBILNOST DENTALNIH MATERIJALA.....	3
2.1.1. Lokalna reakcija .....	4
2.1.2. Sistemska reakcija .....	4
2.1.3. Alergijske reakcije .....	5
2.1.4. Ostale reakcije .....	5
2.2. Ispitivanje biokompatibilnosti .....	5
2.2.1. Biološka testiranja .....	6
2.2.1.1. <i>In vitro/ex vivo</i> testovi .....	7
2.2.1.2. <i>In vivo</i> testovi .....	7
2.2.1.3. Klinička ispitivanja .....	8
2.3. Biokompatibilnost dentalnih amalgama .....	9
2.3.1. Kemijski sastav amalgama .....	9
2.3.2. Toksičnost dentalnog amalgama i zdravstveni rizici.....	9
2.4. Biokompatibilnost adhezijskih sustava.....	11
2.4.1. Kontakt s oralnim tkivom i mehanizmi otpuštanja komponenti .....	11
2.4.2. Toksičnost adhezijskih sustava.....	11
2.5. Biokompatibilnost kompozitnih materijala .....	13
2.5.1. Toksičnost materijala .....	13
2.5.2. Rubno propuštanje.....	14
2.6. Biokompatibilnost dentalnih cemenata.....	14
2.6.1. Cink-fosfatni cement .....	14
2.6.2. Cink oksid-eugenol.....	15
2.6.2.1. Modifikacije ZnO-E cemenata .....	15
2.6.2.2. Toksičnost eugenola.....	15
2.6.3. Cink polikarboksilatni cement.....	16
2.6.3.1. Biokompatibilnost cink-polikarboksilatnih cemenata.....	16
2.6.4. Staklenoionomerni cementi .....	16
2.6.4.1. Staklenoionomerni cementi modificirani smolom .....	16
2.6.5. Mineral trioksid agregat (MTA) .....	17
2.7. Biokompatibilnost keramičkih materijala.....	17
2.7.1. Biokompatibilnost cirkonija .....	18
2.8. Biokompatibilnost dentalnih implantanata .....	18

2.8.1.	Bioinertni materijali.....	19
2.8.1.1.	Titan .....	20
2.8.1.2.	Tantal.....	20
2.8.1.3.	Keramika .....	20
2.8.1.4.	Cirkonij-oksidna keramika.....	21
2.9.	Biokompatibilnost materijala koji se koriste u endodonciji .....	21
2.9.1.	Sredstva za ispiranje korijenskih kanala (irigansi) .....	22
2.9.1.1.	Natrijev hipoklorit.....	22
2.9.1.2.	EDTA .....	23
2.9.1.3.	Klorheksidin.....	24
2.9.2.	Intrakanalni medikamenti .....	24
2.9.2.1.	Kalcijev hidroksid .....	24
2.9.3.	Materijali za punjenje korijenskih kanala.....	25
2.9.3.1.	Gutaperka .....	25
2.9.3.3.	Cementi na bazi polimera.....	26
2.10.	Biokompatibilnost sredstava za oralnu higijenu .....	26
2.10.1.	Zubne paste.....	26
2.10.1.1.	Fluor.....	26
2.10.1.3.	Triklosan .....	28
2.10.2.	Otopine za ispiranje usta.....	28
2.10.2.1.	Klorheksidin.....	28
2.10.2.2.	Eterična ulja.....	29
2.10.2.3.	Alkohol.....	29
2.10.2.4.	Benzidamin hidroklorid.....	29
2.10.2.5.	Povidon jod .....	29
2.10.2.6.	Cetilpiridinijev klorid.....	30
2.10.2.7.	Natrijev bikarbonat.....	30
2.10.2.8.	Vodikov peroksid.....	30
2.11.	Proizvodi za izbjeljivanje zubi .....	30
2.11.1.	Gelovi za izbjeljivanje .....	30
2.11.2.	Trake za izbjeljivanje.....	31
2.12.	Ljepila za proteze .....	31
3.	RASPRAVA.....	32



4. ZAKLJUČAK.....	36
5. LITERATURA .....	38
6. ŽIVOTOPIS .....	43

## Popis skraćenica

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ISO – Međunarodna organizacija za standard (engl. *International Standard Organization*)

ADA – Američka stomatološka asocijacija (engl. *American Dental Association*)

FDI – Svjetska stomatološka federacija (engl. *World Dental Federation*)

CEN – Europski odbor za normizaciju (engl. *European Committee for Standardization*)

CE – Conformité Européenne

Hg<sup>2+</sup> – Živin(II) ion

Ppm – engl. *parts per million*

EU – Europska unija

Bis-GMA –bisfenol-A-glicidildimetakrilat

UDMA – uretandimetakrilat

TEGDMA – trietilenglikoldimetakrilat

HEMA – hidroksietilmetakrilat

CQ – kamforkinon

PGF2 $\alpha$  – prostaglandin F2 $\alpha$

PGE2 – prostaglandin E2

ZnO-E – cink oksid-eugenol

ZnO – cinkov oksid

SIC – staklenoionomerni cementi

MTA – mineral trioksid-agregat

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – aluminijev oksid

BaO – barijev oksid

CaO – kalcijev oksid

K<sub>2</sub>O – kalijev oksid

Li<sub>2</sub>O – litijev oksid

Na<sub>2</sub>O – natrijev oksid

ZnO – cinkov oksid

ZrO<sub>2</sub> – cirkonijev oksid

APF – zakiseljeni fosfatni fluorid

Ti-6Al-4V – titan, 6 % aluminij i 4 % vanadij

NaOCl – natrijev hipoklorit

HOCl – hipoklorasta kiselina

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina

Ca<sup>2+</sup> – kalcijev ion

OH<sup>-</sup> – hidroksidni ion

CRCS – kalcijev hidroksidni endodontski cement

SLS – natrijev lauril sulfat

CPC – cetilpiridinijev klorid

## 1. UVOD

Povećanje stope razvoja novih materijala za primjenu u stomatologiji dovelo je do povećane svijesti o biološkim rizicima i ograničenjima tih materijala. Stomatološki materijali koriste se za zamjenu oštećenih ili defektnih zubnih tkiva i stoga trebaju biti kemijski stabilni i inertni u usnoj šupljini. Međutim svi materijali u određenoj mjeri pokazuju sklonost otapanju ili razgradnji. Kada su otopljene komponente materijala toksične, moguće su lokalne ili sistemske reakcije. Stoga, zbog dugotrajne upotrebe i trajnosti stomatoloških materijala u usnoj šupljini, kao i njihovog kontakta ili izloženosti stomatološkom osoblju, neophodno je osigurati njihovu biokompatibilnost (1).

Biokompatibilnost se definira kao sposobnost materijala da izazove odgovarajući biološki odgovor u tijelu u skladu s predviđenom primjenom, a da pri tome ne izaziva štetne reakcije. Ona nije svojstvo koje ovisi samo o materijalu već i o njegovom međudjelovanju s biološkom okolinom u kojoj se nalazi. Ključno je poznavanje mehaničkih, fizikalnih i kemijskih svojstava materijala koji se primjenjuje. Osim o samom sastavu materijala, biokompatibilnost ponajviše ovisi o mjestu kontakta materijala s tkivom, trajanju boravka u tijelu te naprezanju kojem je materijal izložen. Usna je šupljina izrazito dinamičan i agresivan medij u kojemu se neprestano mijenjaju sastav, temperatura, pH-vrijednost i količina sline. Na dinamiku interakcije materijala s organizmom mogu utjecati opće zdravstveno stanje pacijenta, lijekovi koje uzima, kao i brojni drugi čimbenici poput dobi, prehrambenih i higijenskih navika (2).

Svrha rada je dati pregled suvremenih stavova o toksičnim sastojcima dentalnih materijala te prikaz odgovarajućih in vitro i in vivo testova koji se rabe u procjeni njihovog mogućeg štetnog učinka po zdravlje ljudi i okoliš. Time se željelo potvrditi poznatu činjenicu da se dentalni materijali moraju primjenjivati isključivo prema uputama proizvođača, kako bi se izbjegle bilo kakve pogreške koje bi mogle dovesti do moguće toksičnosti navedenih materijala bilo po organizam čovjeka (pacijenta, dentalnog osoblja), bilo po okoliš.

## **2. BIODOKOMPATIBILNOST DENTALNIH MATERIJALA**

Budući da su stomatološki materijali u izravnom kontaktu s usnom šupljinom, ključno je imati sveobuhvatno razumijevanje njihove biokompatibilnosti, toksičnosti i fiziokemijskih svojstava (1). Kada se biomaterijal postavi uz prirodno tkivo u tijelu može izazvati lokalne ili sistemske biološke učinke. Ti su učinci kontrolirani tvarima koje se oslobađaju iz materijala i biološkim odgovorima na te tvari. Priroda, ozbiljnost i lokacija tih učinaka određeni su raspodjelom oslobođenih tvari. Kod dentalnih materijala lokalni učinci mogu se pojaviti u pulpi zuba, parodontu, na periapeksu ili u obližnjim oralnim tkivima kao što su bukalna sluznica ili jezik (3).

Toksičnost materijala opisuje se kao sposobnost kemijske tvari da ošteti biološki sustav. Lokalna toksičnost nastaje na mjestu primjene, za razliku od sistemske toksičnosti u kojoj se nepovoljna reakcija pojavljuje u području udaljenom od mjesta primjene. Reakcija organizma na dentalne materijale može se očitovati na različite načine, ovisno o vrsti materijala i individualnim značajkama pacijenta. Suvremena podjela nepoželjnih utjecaja na organizam razlikuje četiri glavne skupine mogućih reakcija: lokalne, sistemske, alergijske i ostale reakcije (2, 4).

## **2.1. Reakcije tkiva**

### **2.1.1. Lokalna reakcija**

Lokalna reakcija odnosi se na odgovor tkiva na materijal unutar usne šupljine. Očituje se crvenilom, osjetljivošću, boli ili oticanjem. Osim fizičkog dodira dentalnog materijala i tkiva, problemi mogu nastati i zbog oslobađanja tvari iz materijala, prisutnošću bakterija ili mehaničkim/fizičkim podražajima (2, 5).

### **2.1.2. Sistemska reakcija**

Sistemska reakcija na primijenjeni dentalni materijal obuhvaća reakciju udaljenih tkiva i organa. Tvari ispuštene iz dentalnih materijala putem probavnog sustava, udisanjem ili izravnom apsorpcijom mogu ući u krvotok ili limfatički sustav. Krajnji sistemski odgovor ovisi o četiri ključne varijable: koncentraciji određene tvari, vremenu izloženosti, brzini i načinu izlučivanja te tvari iz organizma te o zahvaćenim tkivima i organima. Potrebno je razlikovati akutnu i kroničnu toksičnost. Akutna toksičnost odnosi se na neželjene učinke koji se pojavljuju

nakon oralne ili kožne primjene jedne ili više doza unutar 24 sata ili nakon udisaja unutar 4 sata. Kronična je toksičnost izrazito rijetka pojava i podrazumijeva razvoj neželjenih učinaka uslijed dugotrajne izloženosti nekoj tvari ili materijalu (2, 3, 5).

### **2.1.3. Alergijske reakcije**

Razlika između sistemske toksičnosti i alergijskih reakcija temelji se na koncentraciji tvari koja izaziva štetne učinke. Alergijski učinci zahtijevaju manje doze da izazovu zdravstvene učinke nego sistemska toksičnost (5). Postoje četiri različite vrste alergijskih reakcija. Tipovi I, II i III posredovani su antitijelima, dok tip IV uključuje aktiviranje imunskih stanica (limfociti T). Stomatološki materijali mogu uzrokovati alergije tipa I (neposredna reakcija) i tipa IV (odgođena reakcija). U usnoj se šupljini rijetko pojavljuju zbog visoke otpornosti oralne sluznice na senzibilizaciju i prodiranje antigena kroz epitel.

### **2.1.4. Ostale reakcije**

Ta skupina reakcija uključuje mutagene i kancerogene učinke (2). Tvari oslobođene iz materijala mogu uzrokovati promjene u genomu DNK-a, odnosno genotoksičnost. Stanični reparatorni mehanizmi uspijevaju ispraviti genotoksična oštećenja ili se, alternativno, prijenos genetskih oštećenja može izbjeći programiranom staničnom smrću, odnosno apoptozom. Ipak, ako se genetska oštećenja prenesu na iduću generaciju, taj učinak naziva se mutagenost. Važno je razlikovati mutagenost i kancerogenost. Kancerogenost označava promjene u DNK-u koje su uzrokovale nekontroliran rast i diobu stanica, što potiče stvaranje malignih tumora. Kancerogenost je rezultat nekoliko mutacija. Svi mutageni događaji ne dovode nužno do kancerogeneze. Međutim, mutagenost se može koristiti kao pokazatelj moguće kancerogenosti tvari koje izravno oštećuju DNK (4).

## **2.2. Ispitivanje biokompatibilnosti**

Prije kliničke primjene svaki dentalni materijal mora biti temeljito ispitan kako bi se osigurala njegova biokompatibilnost i sigurnost za pacijenta. Postoji niz testova za procjenu biokompatibilnosti materijala, uključujući *in vitro/ex vivo*, *in vivo* i klinička ispitivanja. Materijal ne smije predstavljati rizik za pacijenta te mora biti bezopasan za sva oralna tkiva,



uključujući gingivu, oralnu sluznicu, pulpu i kost. Zbog toga je nužno pridržavati se visokih standarda biokompatibilnosti prilikom odabira i primjene dentalnih materijala.

Kako bi se biokompatibilnost procijenila, potrebno je napraviti niz testova ovisno o namjeni, položaju i trajnosti primjene materijala. Ti testovi trebaju obuhvatiti detaljne analize staničnih reakcija i mogućih sistemskih učinaka kako bi se osiguralo da materijali ne izazivaju štetne reakcije. Procjena biokompatibilnosti uključuje različite vrste bioloških testiranja, testiranje fizikalnih svojstava (npr. mehaničkih i korozivnih) te procjenu omjera rizika i koristi.

Standard ISO 10993 primjenjuje se na medicinske uređaje uključujući dentalne materijale i sastoji se od 20 dijelova koji pokrivaju različite aspekte biološkog testiranja. Standard obuhvaća testove za citotoksičnost, senzibilizaciju, sistemsku toksičnost, genotoksičnost, kancerogenost, reproduktivnu toksičnost te imunotoksikološko testiranje. Početni testovi mogu biti *in vitro* ili testovi na životinjama, dok se dopunski testovi provode na životinjama ili ljudima. Za dentalne materijale relevantan je i ISO 7405, koji opisuje specifične testove za te materijale, uključujući testove uporabe i testove stanične kulture (3).

Ispitivanje biokompatibilnosti nije samo polazna točka razvoja novih materijala već i kontinuirani proces koji se nastavlja i nakon početne primjene u dentalnoj medicini. Niti jedan materijal nije u potpunosti inertan i bez rizika za primjenu u ljudskom tijelu, zbog čega ispitivanje biokompatibilnosti počinje procjenjivanjem potencijalnog rizika. Rizik se definira kao vjerojatnost pojave štetnog utjecaja i procjena njegove ozbiljnosti. Analiza rizika uključuje prikupljanje informacija o materijalu i njegovim mogućim štetnim učincima na organizam, procjenu omjera štete i koristi te percepciju rizika u društvu. Kontrola i upravljanje rizikom provode se kroz ispitivanje i certificiranje materijala prije njihove upotrebe na tržištu, u skladu s normama kao što su ADA, FDI, ISO i CEN. U Hrvatskoj, kao članici Europske unije, vrijede ISO-norme usklađene s regulativama EU-a, a svaki proizvod na tržištu mora imati CE-znak (1–3).

### **2.2.1. Biološka testiranja**

Tri vrste testova koriste se za analizu biokompatibilnosti dentalnih materijala: 1. *in vitro* testovi na kulturama stanica, 2. *in vivo* testovi koji ispituju sistemsku toksičnost na životinjama putem intramuskularne ili potkožne implantacije i 3. klinički testovi koji se provode na životinjama ili

na ljudima (promatranje reakcije tkiva nakon umetanja materijala, naprimjer, u zubima). Svaki od tih testova ima prednosti i nedostatke i svaka vrsta koristi se za evaluaciju materijala prije nego što se može doći na tržište. Nijedan pojedinačni test ne može točno procijeniti biološki odgovor na materijal. Osim toga ne postoji jasan konsenzus o optimalnim kombinacijama testova koje se moraju provesti za svaku vrstu materijala (2, 3).

#### **2.2.1.1. *In vitro/ex vivo* testovi**

Za *in vitro* testove materijal ili ekstrakt materijala stavlja se u izravan ili neizravan kontakt s nekim biološkim sustavom izvan organizma. Izravan kontakt izlaže materijal ili njegov ekstrakt izravno biološkom okruženju, dok neizravan kontakt uključuje barijeru kao što je agar, membranski filter ili dentin. *In vitro* testovi mogu se provoditi u posudama za kulturu stanica, epruvetama ili drugim spremnicima. Biološki sustavi mogu se sastojati od stanica sisavaca, staničnih organela, tkiva, bakterija ili određenih enzima te se može birati vrsta tkiva ovisno o ciljevima ispitivanja (epitelno, vezivno ili živčano). Ti testovi mogu se koristiti za mjerenje rasta stanica, stanične funkcije i integriteta genetskog materijala stanice. *In vitro* testovi relativno su brzi i jeftini te se mogu relativno lako standardizirati. Najveća prednost *in vitro* ispitivanja jest mogućnost kontrole kako bi se dobili vrlo pouzdani podaci i ponovljive mjere (2, 3, 6).

Jedan od velikih nedostataka *in vitro* studija jest njihova ograničena relevantnost za kliničku praksu. *In vitro* testovi ne mogu simulirati složene interakcije koje postoje u organizmu između imunološkog i cirkulacijskog sustava. Naprimjer, kultura stanica *in vitro* možda neće uzeti u obzir interakcije između stanica i biokemijskih procesa, za što je potreban biološki medij. *In vitro* testovi mogu se koristiti za provjeru ima li tvar eluirana iz testnog materijala općeniti potencijal da bude štetna za stanice. Stoga su *in vitro* studije često praćene studijama na životinjama (*in vivo*) (2, 3).

#### **2.2.1.2. *In vivo* testovi**

Testiranja na životinjama uključuju postavljanje materijala u organizam. Od *in vitro* testova razlikuju se po tome što se koristi cijela životinja umjesto stanica ili tkiva iz životinje. U nekim testiranjima na životinjama testni materijali ne primjenjuju se kao kod pacijenata, npr. kada se restaurativni materijali implantiraju potkožno u štakore. U tom slučaju procjenjuje se više nespecifična toksična reakcija. U drugim testiranjima na životinjama materijali se usitnjavaju i

hrane se životinje u takozvanim akutnim ili kroničnim testovima toksičnosti. Taj proces simulira oralni unos materijala, iako oralna konzumacija u takvim količinama nije realistična. Zbog toga se ti testovi postupno ukidaju. U drugim testovima na životinjama, naprimjer, onima koji uključuju zamorce, procjenjuje se sposobnost tvari iz materijala da senzibilizira i potom izazove alergijsku reakciju. Mnoge druge metode testiranja na životinjama opisane su u literaturi za testiranje određenih svojstava materijala, npr., mutagenosti ili kancerogenosti, ali se rijetko koriste za testiranje dentalnih materijala. Nasuprot tome, testiranja se često provode na način koji simulira stvarnu primjenu kod pacijenata. Primjerice, restaurativni materijali postavljaju se u kavitete klase V na zubima majmuna kako bi se procijenila njihova učinkovitost i sigurnost. Međutim slični testovi primjene mogu se provoditi i na ljudima, posebno na zubima koji su predviđeni za vađenje iz ortodontskih razloga (3).

Prednost ispitivanja na životinjama leži u njihovoj sposobnosti da omogućе intaktnom biološkom sustavu interakciju s ispitivanim materijalom, što pomaže u razumijevanju kako ispitivani materijali utječu na složene biološke procese. Međutim nedostaci uključuju visoke troškove, kontrolne poteškoće, dugo vrijeme potrebno za dobivanje rezultata te etičke zabrinutosti zbog tretiranja životinja. Značajnost tih testova u simulaciji ljudskih odgovora također se često dovodi u pitanje zbog znatnih fizioloških razlika između ljudi i životinja koje utječu na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje tvari. Iako su biološka tkiva u načelu slična, reakcije na materijale mogu se značajno razlikovati, zahtijevajući pažljivu selekciju životinjskih modela ovisno o ciljevima istraživanja. Unatoč tim nedostacima, ispitivanja na životinjama ostaju ključna za evaluaciju novih materijala prije njihove kliničke uporabe (2, 3, 7).

### **2.2.1.3. Klinička ispitivanja**

Završna faza testiranja biokompatibilnosti novih dentalnih materijala jesu klinička ispitivanja na pacijentima. Do te faze dolaze samo oni materijali koji su pokazali netoksičnost i dobru integraciju u tkivima u skladu s njihovom predviđenom funkcijom u tijelu. Takva istraživanja zahtijevaju visoku razinu kontrole i nadzora od strane znanstvenih i etičkih odbora nadležnih institucija. Izuzetno je važno upoznati pacijente koji sudjeluju u istraživanju sa svim mogućim nuspojavama koje su predviđene prilikom procjene rizika i koje su zabilježene nakon *in vitro* ispitivanja i ispitivanja na životinjama. Pismeni pristanak na temelju potpunih informacija svih

pacijenata mora se prikupiti prije početka istraživanja. Klinički testovi imaju nekoliko nedostataka, uključujući složenost dizajna, teškoće u eksperimentalnoj kontroli i izazove u interpretaciji. Također klinička ispitivanja na ljudima mogu uključivati pravna i povjerljiva pitanja koja se ne pojavljuju kod testova na životinjama i *in vitro* testova (2, 3).

### **2.3. Biokompatibilnost dentalnih amalgama**

Dentalni amalgam jest mješavina žive i metala koja se koristi u stomatologiji za ispunu zuba oštećenih karijesom. Iako studije pokazuju da pravilno postavljeni nadomjesci ne predstavljaju nikakvu opasnost za zdravlje, biokompatibilnost zubnog amalgama ostaje kontroverzno pitanje. Većina kontroverzi proizlazi iz poznate toksičnosti žive i pitanja o tome ima li živa iz amalgamskih ispuna toksične učinke (8).

#### **2.3.1. Kemijski sastav amalgama**

Kemijski sastav amalgama sugerira potencijal za štetno djelovanje zbog prisutnosti teških metala koji imaju potencijalnu toksičnost. Osim žive, koja čini najveći udio, slitina obično sadrži srebro, kositar i bakar (9).

#### **2.3.2. Toksičnost dentalnog amalgama i zdravstveni rizici**

Kronična izloženost srebru može izazvati stanje poznato kao argirija, koje se očituje sivoplavom obojenošću kože i sluznice. Iako sam kositar nije toksičan, njegovi organski oblici, poput trietil-kositra, znatno su toksični. Kronična izloženost trietil-kositru može izazvati cerebralni edem, što dovodi do glavobolje, povraćanja, psihičkih poremećaja i konvulzija. Bakar je element u tragovima u ljudskom organizmu i ključan je za funkciju određenih enzima. Međutim bakreni sulfat može izazvati okus kovine u ustima, epigastrični bol, povraćanje, a u nekim slučajevima i proljev, šok, žuticu te oštećenja jetre i bubrega (10).

U prirodi se živa nalazi u tri oblika (organskom, anorganskom i elementarnom), dok se u amalgamu nalazi samo elementarna živa. Istraživanja su pokazala da se 80 % oslobođene žive iz amalgama inhalira, oko 10 % resorbira se kroz probavni sustav, a ostalih 10 % taloži se u okolne organe i tkiva. Iako je elementarna živa lipofilna i može prijeći krvno-moždanu barijeru, placentu i mliječnu žlijezdu, elementarna živa iz amalgamskih ispuna se, čim uđe u organizam, djelovanjem enzima vodik-peroksid katalaze, oksidira u anorganski oblik  $Hg^{2+}$ . Uslijed

ioniziranog oblika, anorganska živa vrlo teško prolazi lipoproteinsku membranu te ne može proći krvno-moždanu barijeru niti ući u posteljicu i mliječnu žlijezdu. Resorpcija anorganske žive iz probavnog sustava odvija se vezanjem na tiolne skupine proteina u stanicama tankog crijeva.  $Hg^{2+}$  ima afinitet prema sulfhidrilnim skupinama te se može vezati na brojne proteine (hemoglobin), različite lizosomske enzime, enzim  $Na^+/K^+$ ATP-azu i dr. Prema podacima dosadašnjih istraživanja o toksičnosti dentalnog amalgama, moglo bi se zaključiti da njegov utjecaj na organizam još nije dostatno razjašnjen jer različita istraživanja daju suprotne nalaze. Naime, iako nije potvrđen toksični učinak dentalnog amalgama, postoji sumnja da, možda, ne postoji dovoljno sofisticirana tehnika za detekciju nakupljene žive u organizmu. Poznato je da organizam kod izloženosti živi luči endogene proteine, tzv. metalotioneine, prema kojima živa ima veći afinitet nego prema sulfhidrilnim skupinama, koje su joj, inače, ciljno mjesto toksičnog djelovanja u organizmu. Živa i metalotioneini stvaraju stabilne spojeve Hg-metalotioneine, koji se ne otapaju unutar organizma ali se, čini se, ni ne izlučuju iz njega (9).

Ipak živa iz amalgamskih ispuna u organizmu čini svega 10 – 15 %, dok preostalih 85 – 90 % potječe iz hrane, posebno ribe i atmosfere. Velika epidemiološka istraživanja pokazuju da 99,98 % ispitanika s amalgamskim ispunima ne pokazuju simptome trovanja živom. Alergijske reakcije na živu koje se očituju lokalnim oralnim simptomima ili kožnim reakcijama također su iznimno rijetke (2, 11).

Priprema amalgamskih ispuna jedno je od područja u kojem se živa koristi u najvećim količinama u EU-u i predstavlja značajan izvor onečišćenja okoliša (9, 12), stoga bi se njezina upotreba trebala postupno ukinuti. Svaka država članica morala je objaviti svoj nacionalni plan za to do 1. srpnja 2019. godine, s ciljem potpunog prestanka njegove upotrebe do 2030. godine (12). Unatoč svojoj dugoj povijesti uspjeha kao restaurativnog materijala, dentalni amalgam sve se manje koristi u suvremenoj stomatologiji. Suvremeni restaurativni materijali poput kompozitnih smola, keramike i staklenoionomernog cementa postali su sve dostupniji i raznovrsniji te čine potpunu zamjenu za dentalni amalgam, zbog čega je upotreba amalgama znatno pala. Njegova upotreba mogla bi biti ograničena u bliskoj budućnosti i on bi mogao potpuno nestati iz stomatološke prakse (3, 9).

## **2.4. Biokompatibilnost adhezijskih sustava**

Restaurativni materijali koji se postavljaju uz vitalnu pulpu mogu inducirati biološke učinke uslijed komponenti koje se oslobađaju iz materijala i reakcijom pulpe na te komponente (13). Uobičajeni sastav adhezijskih sustava uključuje zaostatne monomere (HEMA, TEGDMA), inicijatore, inhibitore ili stabilizatore, otapala i ponekad anorganska punila. Poznato je da dentalni adhezivi oslobađaju tvari koje imaju biološke učinke (citotoksičnost, kancerogenost, mutagenost i genotoksičnost) i toksične potencijale (13).

### **2.4.1. Kontakt s oralnim tkivom i mehanizmi otpuštanja komponenti**

Dentalni adhezijski sustavi dolaze u blizak kontakt sa zubnim i oralnim tkivom, posebno stanicama pulpe i gingive. Zbog tog bliskog i dugotrajnog kontakta adhezivi bi trebali pokazivati visok stupanj biokompatibilnosti (13). Poznata su dva osnovna mehanizma otpuštanja komponenta. Prvi je otpuštanje nevezanih monomera i/ili dodataka nakon nepotpune polimerizacije. Drugi mehanizam nastupa uslijed degradacije ili erozije tijekom vremena, što rezultira otpuštanjem pojedinih komponenti (2). Brojna *in vitro* istraživanja pokazala su da oslobođeni monomeri i druge komponente adhezijskih sustava mogu uzrokovati oštećenja na kultiviranim stanicama. Osim toga mnoge *in vivo* studije pokazale su da nepotpuno polimerizirane komponente koje dospiju u pulpni prostor uzrokuju upalnu reakciju i dezorganizaciju tkiva (13). Nepotpuna veza ili prodiranje smole u kolagensku mrežu dentina može dovesti do ulaska tekućine duž razmaka šireg od 1  $\mu\text{m}$ , što se naziva mikrocurenje te može dovesti do nekoliko nepoželjnih događaja, uključujući infekciju pulpnog tkiva uslijed migracije bakterija prema pulpi. Razmak također potiče razgradnju materijala duž ruba, što povećava širinu rubne pukotine i pojačava stupanj kontaminacije (3).

Čimbenik koji izravno utječe na biološke odgovore na adhezijske sustave jest konverzija monomera u polimere tijekom polimerizacije. Vrsta svjetlosne jedinice i parametri svjetla utječu na citotoksična svojstva dentalnih adheziva, kao i vrijeme polimerizacije i način primjene. Kraće vrijeme svjetlosnog stvrdnjavanja obično rezultira nižim stupnjem konverzije, inferiornim mehaničkim svojstvima i većom citotoksičnošću.

### **2.4.2. Toksičnost adhezijskih sustava**

Imunosupresija, blaga do teška upala pulpnog tkiva i apoptoza stanica štetni su učinci adhezivnih smola koji su prethodno zabilježeni. Bis-GMA, HEMA, UDMA, TEGDMA

smatraju se među najtoksičnijim smolama (1). *In vitro* studije pokazale su da su monomeri kao Bis-GMA i UDMA jako citotoksični za fibroblaste, dok su HEMA i TEGDMA umjereno citotoksični.

HEMA je najčešći hidrofilni monomer prisutan u adhezijskim sustavima. Poznato je da brzo difundira kroz dentin prema pulpi, što može izazvati reakcije preosjetljivosti kod pojedinaca (13). Relativno male količine HEMA-e koje se oslobađaju iz adheziva ili kompozita na bazi smole mogu izmijeniti normalne funkcije monocita, čime doprinose potencijalnoj imunotoksičnosti nekih proizvoda na bazi smole (3). Također HEMA može suprimirati rast mnogih tipova stanica i inducirati kašnjenje u progresiji staničnog ciklusa primarnih fibroblasta povećanjem stvaranja reaktivnih kisikovih radikala.

TEGDMA se koristi u novijim biomaterijalima kao razrjeđivač smole. *In vitro* istraživanja pokazala su da inducira toksičnost u ljudskim fibroblastima povezanu s ranim i drastičnim smanjenjem razine glutationa, što dovodi do proizvodnje reaktivnih kisikovih radikala. To stanje uzrokuje odgođenu proliferaciju stanica i procese mineralizacije. Mehanizmi koji leže u osnovi tih pojava još uvijek su slabo razumljivi. Eksperimenti s različitim antioksidansima sugeriraju da je proizvodnja reaktivnih kisikovih radikala glavna uzročna komponenta stanične smrti izazvane TEGDMA-om. Također je poznato da TEGDMA ima veću citotoksičnost prema fibroblastima u usporedbi s HEMA-om.

UDMA povećava stabilnost u vlažnom i suhom dentinu. Međutim otpuštanje UDMA-e iz dentalnih materijala može doseći toksične razine u ljudskim oralnim stanicama, uzrokujući njihovu nekrozu. Također je zabilježeno da UDMA inducira morfološke promjene u stanicama pulpe i smanjuje njihovu funkcionalnost.

Inicijatori, kao što je kamforkinon, mogu se osloboditi iz dentalnih adheziva i povezani su s citotoksičnošću zbog njihove sposobnosti generiranja slobodnih radikala. CQ uzrokuje značajan porast intracelularnih reaktivnih kisikovih radikala u ljudskim pulpnim fibroblastima unutar 90 minuta izloženosti. CQ također inhibira ekspresiju kolagena tipa I i stimulira proizvodnju prostaglandina E2 (PGE2) i PGF2 $\alpha$  u pulpnim stanicama.

Adhezivi trebaju biti biofunkcionalni, zaštitni i preventivni, s učincima koji doprinose boljoj prognozi restaurativnih tretmana (13). Pridržavanje uputa proizvođača prilikom nanošenja adheziva i pravilne polimerizacije ključno je za izbjegavanje štetnih učinaka (2).

## **2.5. Biokompatibilnost kompozitnih materijala**

Kompozitni materijali sastoje se od organske matrice (Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, EDMA) i anorganskog punila (čestice koloidnog silicija, kristaliničnog kvarca, borosilikatnog stakla, cinkova silikata, barijeva sulfata i dr.) te sredstva koje ih povezuje (najčešće  $\gamma$ -metakriloksi-propiltrimetoksi silan). Uz te osnovne komponente dodaju se i manji udjeli drugih sastojaka koji pridonose poboljšanju sveukupne kvalitete materijala, kao što su stabilizatori boje, inhibitori i inicijatori, odnosno aktivatori polimerizacije, rendgenska kontrastna sredstva te različiti pigmenti (2, 14).

Zabrinutost oko biokompatibilnosti restaurativnih materijala obično se odnosi na učinke na pulpu iz dva aspekta: 1. kemijska toksičnost materijala i 2. zabrinutost povezana s polimerizacijskim skupljanjem kompozita i naknadnim rubnim propuštanjem koje može omogućiti prodor bakterija (3).

### **2.5.1. Toksičnost materijala**

Kemijski utjecaj na pulpu od kompozita moguć je ako komponente (nopolimerizirani zaostatni monomeri) difundiraju iz materijala te dopiju do pulpe ili okolnih tkiva (3). Stupanj svjetlosno inducirane pretvorbe monomera u polimere koji utječe na citotoksičnost ovisi o različitim parametrima, kao što su intenzitet svjetla, trajanje osvjetljavanja, vrsta fotoinicijatora i ostali sastojci u kompozitnom materijalu, te o načinu postavljanja kompozitnog materijala u kavitet (15). Kompozitni materijali nanose se u kavitet u slojevima debljine 2 mm kako bi se osiguralo da cijela debljina sloja bude dobro polimerizirana jer deblji slojevi povećavaju citotoksičnost (16). Bulk kompoziti iznimka su i mogu se nanositi u debljim slojevima (17).

Pod izuzetno rijetkim uvjetima neki pacijenti i stomatološko osoblje mogu razviti alergijske reakcije na kompozitne materijale (3). Eksperimentalni podaci pokazuju da metakrilatni monomeri imaju samo blagi do umjereni potencijal za izazivanje alergija. Alergijske reakcije nastaju zbog izlaganja oralne sluznice ili kože slobodnim monomerima jer je malo vjerojatno da će uzrokovati alergiju kada su potpuno polimerizirani. Kada dođe do reakcija, one se



najčešće očituju kao odgođene reakcije tipa IV, koje zahvaćaju oralnu sluznicu koja je u izravnom kontaktu s restauracijom, što dovodi do alergijskog kontaktnog dermatitisa ili mukozitisa. S druge strane neposredne reakcije tipa I na kompozitne materijale smatraju se iznimno rijetkima (18).

Iz neodgovarajuće polimeriziranih kompozitnih materijala mogu se, uslijed trošenja i pucanja te djelovanja salivarnih enzima, odnosno hidrolitičke degradacije kompozitnog ispuna, osloboditi nepolimerizirani. Ipak odgovarajuće polimerizirani kompoziti relativno su biokompatibilni jer pokazuju minimalnu topljivost, a nereagirane komponente ispuštaju se u vrlo malim količinama, premalim da izazovu toksične reakcije (3).

### **2.5.2. Rubno propuštanje**

Skupljanje kompozita tijekom polimerizacije i naknadno marginalno propuštanje može omogućiti ulazak bakterija, a ti mikroorganizmi mogu uzrokovati sekundarni karijes ili reakcije pulpe. Stoga restaurativni postupak mora biti proveden tako da skupljanje tijekom polimerizacije i marginalno curenje svede na najmanju moguću mjeru (3).

## **2.6. Biokompatibilnost dentalnih cemenata**

Dentalni su cementi materijali koji se stvrdnjavaju unutar usne šupljine i služe za privremene ili trajne ispune, podloge ispod restaurativnih materijala te cementiranje fiksno protetskih radova. Idealno, cement ne bi trebao uzrokovati oštećenje zuba, trebao bi imati odgovarajuća fizička svojstva za svoju namjenu i pružati pasivna ili bioaktivna svojstva te ga organizam ne bi trebao prepoznati kao strani materijal (2, 3).

### **2.6.1. Cink-fosfatni cement**

Cink fosfatni cement jedan je od najstarijih dentalnih cemenata (19). Osnovni je sastojak praha cinkov oksid s dodatkom magnezijevog oksida te ostalih oksida poput bizmuta i silicija. Tekućina se sastoji od fosforne kiseline pomiješane s vodom, aluminijskim fosfatom i ponekad cinkovim fosfatom (20).

Prilikom miješanja praha i tekućine dolazi do egzotermne reakcije koja generira toplinu i stvara kiselinsku smjesu s pH 3,5. Budući da se cement nanosi na preparirane zube dok još sva tekućina nije reagirala s prahom, nereagirana fosforna kiselina s niskim pH od približno 1,5

dolazi u kontakt s preparacijom i uzrokuje otapanje zaostatnog sloja i začepjenja dentinskih tubula. Budući da cementiranje može stvoriti značajan hidraulički pritisak, nereagirana kiselina utiskuje se u dentinske tubule, a ovisno o preostaloj debljini dentina, odnosno udaljenosti od dna preparacije do pulpe, može izazvati manju ili veću iritaciju (20). Zbog toga cement može biti citotoksičan prilikom cementiranja na pripremljenom zubu (3).

Cink-fosfatni cementi učinkoviti su i dugotrajni, ali njihova visoka početna kiselost i egzotermna reakcija mogu uzrokovati iritaciju pulpe, posebno kod tankih slojeva dentina. Pažljivo rukovanje i korištenje zaštitnih slojeva ključni su za smanjenje negativnih učinaka na pulpu (20).

### **2.6.2. Cink oksid-eugenol**

Cink oksid-eugenol cementi prvi su put razvijeni početkom tridesetih godina prošlog stoljeća. Ti se cementi tradicionalno koriste za privremeno cementiranje i kao podloge u restaurativnoj stomatologiji zbog svojih terapijskih svojstava i neutralnog pH. Sastoje se od praha cinkovog oksida i tekućine koja sadrži eugenol (2, 3).

Iako su ZnO-E cementi poznati po svojim terapijskim svojstvima, njihova biokompatibilnost izaziva zabrinutost zbog potencijalne citotoksičnosti i alergijskih reakcija na eugenol. Nepotpuno reagirani eugenol može oslabiti djelovanje cementa ili čak djelovati toksično (2).

#### **2.6.2.1. Modifikacije ZnO-E cemenata**

Postoje različite modifikacije ZnO-E cementa kako bi se poboljšala njihova čvrstoća i otpornost na abraziju. Jedan sustav zamjenjuje dio eugenola ortoetoksibenzojevom kiselinom i uključuje aluminijev oksid u prahu. Drugi sustav sastoji se od eugenolne tekućine i posebnog praha koji sadrži polimerne čestice i čestice cinkovog oksida (3).

#### **2.6.2.2. Toksičnost eugenola**

Ključni sastojak tih cemenata, eugenol, poznat je po svojim inhibicijskim učincima na važne stanične procese poput migracije stanica, sinteze prostaglandina, staničnog disanja i mitohondrijske aktivnosti (21). Studije su pokazale da ZnO-E cementi aktiviraju sustav komplementa i izazivaju upalu, a uz to su vrlo citotoksični prema fibroblastima (22). Ti učinci ukazuju na potencijalne negativne posljedice uporabe ZnO-E cementa zbog čega se sve manje

koriste, a zamjenjuju ih cinkov oksid cementi bez eugenola, koji koriste različite vrste karboksilnih kiselina umjesto eugenola (3).

### **2.6.3. Cink polikarboksilatni cement**

Polikarboksilatni cementi stvrdnjavaju se acido-baznom reakcijom. Prah se sastoji uglavnom od cinkovog oksida, magnezijevog oksida, bizmuta i aluminijskog oksida. Može sadržavati kositreni fluorid koji povećava čvrstoću. Tekućina je vodena otopina poliakrilne kiseline ili kopolimera akrilne kiseline (20). Prilikom vezanja cementa cink se povezuje s poliakrilnom kiselinom putem karboksilnih skupina, koje također formiraju veze s kalcijem prisutnim u caklini i dentinu. Taj proces omogućuje stvaranje kemijske veze cementa sa zubom (2).

#### **2.6.3.1. Biokompatibilnost cink-polikarboksilatnih cementa**

Polikarboksilatni cementi pokazuju povoljna biološka svojstva jer minimalno iritiraju pulpu čak i pri tankom sloju preostalog dentina, što se pripisuje velikim molekulama poliakrilne kiseline u usporedbi s fosfornom kiselinom, koje teško prodiru u dentinske tubuluse (20, 23).

### **2.6.4. Staklenoionomerni cementi**

Staklenoionomerni cementi (SIC) sastoje se od praha i tekućine. Prašak uključuje različite omjere silicijevog dioksida, aluminijskog oksida te aluminijskih i kalcijevih fluorida. Tekućina je prvotno bila poliakrilna kiselina, ali zbog sklonosti stvaranju gela dodana je itakonska kiselina te maleična i tartarična kiselina (2).

Glavna prednost tih materijala je kemijski bazirana adhezija na caklinu i dentin, otpuštanje fluora, biokompatibilnost sa strukturom zuba, jednostavnost upotrebe, estetski izgled, sposobnost da ostanu retinirani na tvrdom zubnom tkivu (24). Nedostaci SIC-a su trošenje, dimenzionalne promjene, neprozirnost, hrapavost površine i slaba savojna čvrstoća. Da bi se riješili navedeni nedostaci, staklenoionomernim cementima dodaju se različita punila radi poboljšane trajnosti i veće primjenjivosti u restaurativnoj stomatologiji (2).

#### **2.6.4.1. Staklenoionomerni cementi modificirani smolom**

Staklenoionomerni cementi modificirani smolom, poznati kao hibridni ionomerni cementi, kombiniraju odlike konvencionalnih staklenoionomernih cementa s dodatkom metakrilatnih monomera. Neki hibridni ionomerni cementi sadrže nereaktivne čestice punila, što omogućuje produženo vrijeme manipulacije i manju osjetljivost na vlagu tijekom stvrdnjavanja. Iako

hibridni ionomeri pokazuju bolje mehaničke osobine u odnosu na tradicionalne SIC-ove, biokompatibilnost tih materijala ostaje predmet istraživanja i rasprava (3).

Neki hibridni ionomerni cementi ispuštaju HEMA-u, monomer koji može izazvati upalu pulpe i alergijski kontaktni dermatitis, što smanjuje njihovu biokompatibilnost u usporedbi s konvencionalnim SIC-om. Dentalno osoblje može biti izloženo riziku od štetnih učinaka poput kontaktnog dermatitisa i drugih imunoloških reakcija (3).

### **2.6.5. Mineral trioksid agregat (MTA)**

MTA-cementi inovativni su materijali koji su postali popularni u endodontskoj primjeni zbog svojih izvrsnih svojstava brtvljenja i biokompatibilnosti (3). Osnovni sastav MTA-cementa čine trikalcij-silikat, dikalcij-silikat i radioopaktna punila poput bizmut oksida, cirkonija ili tantala, a tvari koje se pojavljuju u tragovima jesu silicijev oksid, kalcijev oksid, magnezijev oksid, kalcijev i natrijev sulfat. MTA se stvrdnjava reakcijom s vodom, formirajući visoko alkalni cement (pH oko 12) sastavljen od kalcij-silikat hidrata i kalcij hidroksida (3, 25).

MTA je biokompatibilan i bioaktivan materijal koji potiče cijeljenje periradikularnog područja uz cementogenezu i osteogenezu, regeneraciju parodontnog ligamenta te nestanak upale i kliničkih simptoma. MTA u izravnom kontaktu s ljudskim tkivom oslobađa kalcijeve ione i olakšava pričvršćivanje i proliferaciju stanica, stvara antibakterijsko okruženje zahvaljujući svojoj alkalnoj pH-vrijednosti, modulira proizvodnju citokina, potiče diferencijaciju i migraciju stanica koje stvaraju kost i cement te stvara hidroksiapatit na površini MTA-a i pruža biološku barijeru. Ako sadrži ione željeza, MTA može izazvati obojenja zubnih struktura, no nije toksičan. Može uzrokovati kontrakciju krvnih žila, ali ne proizvodi nikakve negativne učinke na mikrocirkulaciju u vezivnom tkivu (26–29).

### **2.7. Biokompatibilnost keramičkih materijala**

Pri odabiru keramike, izvrsna kemijska postojanost važan je preduvjet zbog izloženosti širokom spektru čvrstih tvari i tekućina s različitim pH-vrijednostima i temperaturama u oralnom okruženju. Keramički materijali poznati su po visokoj razini biokompatibilnosti. Metalni oksidi, kao što su  $Al_2O_3$ , BaO, CaO,  $K_2O$ ,  $Li_2O$ ,  $Na_2O$ , ZnO i  $ZrO_2$  dijelovi su keramičkih materijala za jezgru ili keramičkih materijala za slojevanje, dok je silicijev dioksid glavni

sastojak matriksa svih keramičkih materijala za slojevanje. Ti oksidi i srodni spojevi u dentalnim keramikama pokazuju minimalnu topljivost u normalnim oralnim tekućinama i pićima. Međutim izrazito kisela okruženja mogu povećati brzinu otpuštanja određenih metalnih i silicijskih iona. Naprimjer, fluorid s fosfatnom kiselinom poznat je po tome što nagriza površine keramičkih materijala za slojevanje, kao i glazuru i boju keramike. Ta pojava sugerira da se APF ne bi trebao koristiti kod pacijenata s keramičkom ili metal keramičkom restauracijom (3).

### **2.7.1. Biokompatibilnost cirkonija**

Biokompatibilnost cirkonija temeljito je proučavana. Nisu zabilježeni lokalni ili sistemski citotoksični učinci niti štetne reakcije povezane s cirkonijem. Odgovor kosti na cirkonij *in vivo* i upala u blizini cirkonija pokazali su se zadovoljavajućima. Nadalje bakterije i patogeni čini se da se adheriraju na cirkonij u istoj mjeri kao i na druge materijale.

Nekoliko istraživača pokazalo je da, za razliku od drugih dentalnih materijala, većina dentalnih keramika ne izaziva štetne učinke pri kontaktu s oralnom sluznicom. Druga istraživanja pokazala su da glazirane keramike, koje su korištene u implantacijskim ispitivanjima, uzrokuju vrlo blage upalne reakcije. Te glazirane keramike uzrokovale su manje iritacija od kompozitnih smola ili zlata. Na temelju toga, u usporedbi s drugim dentalnim materijalima, keramika ima mali potencijal za izazivanje iritacije ili senzibilizirajućih reakcija. S obzirom na to da istraživanja pokazuju da keramički materijali ne uzrokuju izravnu iritaciju stanica sluznice, može se zaključiti da se manje iritacije koje su opažene mogu pripisati mehaničkoj iritaciji, npr. od hrapavih površina (3).

### **2.8. Biokompatibilnost dentalnih implantanata**

Nadomještanje izgubljenih zubi važan je aspekt moderne stomatologije. Konvencionalne metode uključuju mobilnu protezu ili fiksno protetski rad, međutim, zbog nedostataka tih terapija, sve više primjenjuje se metoda implantacije. Implantacija se definira kao umetanje bilo kojeg materijala, poput alopastične tvari ili drugog tkiva u tijelo u terapijske, dijagnostičke ili eksperimentalne svrhe (3). Materijali koji se rabe za izradbu dentalnih implantata spadaju u skupinu alopastičnih, odnosno neživih materijala koji se unose u biološku sredinu (30).

Fizička i kemijska svojstva materijala za implantate trebaju obuhvaćati dobru biokompatibilnost, otpornost i čvrstoću. Osim implantata postoje različiti materijali koji se koriste za premazivanje implantata i koji utječu na učinkovitost kliničke primjene. Te materijale također treba ispitati na moguće toksične učinke kako bi se postigli uspješni rezultati u praksi (1). Temeljna istraživanja na životinjskim modelima prije kliničke primjene implantata obuhvaćaju ispitivanje toksičnosti, biokompatibilnosti i procjenu uspješnosti oblika implantata na određenom mjestu. European Society of Biomaterials postavilo je 1986. godine kriterije za procjenu vrijednosti materijala za izradu dentalnih implantata na temelju niza pokusa, a mjere se stupnjem njegove biokompatibilnosti. Odlika je tog svojstva da ne izazivaju reakcije na strano tijelo u živom organizmu, ne resorbiraju se te nisu toksični ni kancerogeni. Prema reakcijama koje izazivaju u koštanom metabolizmu i vrsti tkivnog cijeljenja nakon ugradnje, materijali se dijele na biotolerantne, bioinertne i bioaktivne (31).

Biotolerantni materijali najčešće su kovine (nehrđajući čelik, krom-kobalt-molibden slitina, slitina plemenitih kovina) te plastične mase (polioksimetilen i polimetilmetakrilat). Bioreakcija na takve materijale jest fibroosealna inkorporacija.

Bioinertni materijali (titan, tantal, aluminijsko-oksidna keramika) usađivanjem u kost ne narušavaju regenerativnu sposobnost koštanoga tkiva. Nakon ugradnje kost se može remodelirati bez imunološkog odgovora, što omogućuje neposrednu koštanu vezu s implantatom.

Bioaktivni materijali (staklena keramika, kalcijfosfatna keramika) nakon implantacije u koštano tkivo pobuđuju osteogenezu. Međutim njihov je osnovni problem resorbilnost, što ograničava njihovu dugotrajnu funkcionalnost.

### **2.8.1. Bioinertni materijali**

Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da su bioinertni materijali najprikladniji za dentalnu implantologiju. Zbog toga su u današnjoj komercijalnoj upotrebi najčešći implantati izrađeni od nekog bioinertnoga materijala, koji su eventualno presvučeni slojem nekog bioaktivnoga materijala kako bi se poboljšala njihova oseointegracija (32).

### **2.8.1.1. Titan**

Iz širokog spektra materijala za dentalne implantate često se primjenjuju titan i legure titana, za koje je značajno da pomažu osteointegraciju i biointegraciju. Titan koji se upotrebljava za izradu implantata zapravo je legura titana s poboljšanim mehaničkim svojstvima u odnosu na čisti titan. Testovi su pokazali da titan ima izvanrednu otpornost na koroziju u biološkoj sredini, dok njegove dodatne prednosti uključuju visoku biokompatibilnost, nisku toplinsku vodljivost, tvrdoću, veliku rastezljivost, otpornost na deformacije, malu gustoću, neutralan okus, dobru rendgensku vidljivost i prihvatljivu cijenu. Alergijske reakcije rijetke su (23, 33–35).

Titan se može upotrebljavati kao čista kovina i u slitini s drugim kovinama. Slitiniranjem se poboljšavaju mehanička svojstva titana poput tvrdoće, rastezljivosti i elastičnosti. U implantologiji se najčešće koriste slitine titana s aluminijem i vanadijem (Ti-6Al-4V). Međutim vrijednosti njihovih modula elastičnosti znatno su više od vrijednosti modula elastičnosti ljudske kosti. Istraživanja su također pokazala da je vanadij izuzetno toksičan, što je potaknulo intenzivna istraživanja usmjerena na razvoj novih legura koje sadrže elemente netoksične za ljudski organizam (35, 36).

### **2.8.1.2. Tantal**

„Trabekularni metal“ je biomaterijal čija je struktura najbližnja strukturi spongiozne kosti. Njegova celularna struktura više se približava fizičkim i mehaničkim osobinama kosti nego bilo koji drugi sintetički materijal. Jedinstvena, visokoporozna, trabekularna konfiguracija omogućava brzu i značajnu infiltraciju koštanog tkiva. Osim što posjeduje izvrsnu biokompatibilnost, odlikuje ga i velika otpornost na koroziju (36).

Tantal je biološki relativno inertan materijal s ograničenim kapacitetom vezivanja za kost, zbog čega mora proći toplinsku obradu u alkalnom okruženju, što dovodi do opsežnog stvaranja hidroksilapatita na njegovoj površini, a time i do bolje integracije implantata. Novo koštano tkivo koje nastaje unutar pora poroznog tantala nakon njegove implantacije ne razlikuje se od normalne kosti (37, 38).

### **2.8.1.3. Keramika**

Keramički materijali čine veliku grupu materijala sličnih svojstava, ali različite strukture. Sastoje se od složenih kombinacija metalnih i nemetalnih elemenata. Ti materijali mogu biti

čisti kristalni oksidi, poput aluminijevog oksida, koji se koristi kao zlatni standard za keramičke implantate zbog svoje inertnosti, bez dokaza o otpuštanju iona ili imunoloških reakcija *in vivo*. Materijali mogu biti i mješavine oksida kao što su staklo ili porculan. Iako imaju loše mehaničke osobine i teško je proizvesti složene oblike, keramički materijali imaju velike mogućnosti kao implantacijski materijali zbog svoje glatke površine i zbog povoljne reakcije tkiva. Zato se koriste za izradu endosealnih implantata (3, 23).

U pogledu biokompatibilnosti i oseointegracije, keramički materijali najprihvatljiviji su. Kalcijevi i fosfatni spojevi dio su keramičkih implantata, ostvaruju izmjenu iona s okolnom kosti u oba smjera, što je temelj za kvalitetni mehanizam oseointegracije. Nažalost, zbog mehaničke inferiornosti, keramički i srodni materijali nisu u široj uporabi, ali se zbog svoje biološke vrijednosti nanose na površinu nekih metalnih implantata (30).

#### **2.8.1.4. Cirkonij-oksidna keramika**

U modernoj stomatologiji porast estetskih zahtjeva pacijenata doveo je do popularnosti cirkonija kao materijala za dentalne implantate. Radi se o bioinertanomu metalu koji se ističe visokom tvrdoćom, sjajem te izuzetnom savojnom čvrstoćom i otpornošću na lom i koroziju. Njegova boja slonovače, koja je vrlo slična prirodnoj boji zuba, čini ga iznimno korisnim u estetski kritičnim područjima usne šupljine (39, 40).

### **2.9. Biokompatibilnost materijala koji se koriste u endodonciji**

Biokompatibilnost materijala za punjenje korijenskih kanala izuzetno je važna jer oni dolaze u izravan kontakt s okolnim tkivom. Kako bi se učestalost nuspojava svela na najmanju moguću mjeru, biokompatibilnost svih endodontskih materijala treba ispitati različitim *in vitro* i *in vivo* testovima prije kliničke primjene.

Materijali korišteni u endodonciji imaju širok spektar indikacija: od vitalnih tretmana pulpe, do materijala za punjenje korijenskih kanala, do onih koji se koriste u endodontskoj kirurgiji. Općenito se mogu podijeliti u dvije glavne kategorije: 1. materijali za održavanje vitalnosti pulpe i 2. materijali za tretman korijenskog kanala u koje se ubrajaju materijali za dezinfekciju pulpnog prostora (irigansi i intrakanalni lijekovi) i punjenje korijenskog kanala (materijali i sredstva za brtvljenje). Procjena toksičnosti ključni je aspekt testiranja biokompatibilnosti



endodontskih materijala jer otkriva njihovu sposobnost da oštete biološki sustav. Toksičnost se procjenjuje na razini stanice, lokalnog tkiva i sistemskih učinaka. U endodonciji se lokalne reakcije prvenstveno javljaju u pulpi, periradikularnim tkivima i povremeno u gingivi. Endodontski materijali mogu ispuštati tvari u lokalna tkiva (lokalna toksičnost), usnu šupljinu, u krv putem cirkulacije ili čak u dišni sustav putem inhalacije. Stoga mjesto primjene može biti različito od mjesta djelovanja, a ti materijali mogu uzrokovati i sistemsku toksičnost.

Potencijalne interakcije između endodontskih materijala i njihovih pojedinačnih komponenti s mikroorganizmima trebaju se uzeti u obzir prilikom rasprave o biokompatibilnosti. Mikroorganizmi mogu ostati unutar pulpne komore ili korijenskog kanala nakon endodontskog tretmana, ponovno inficirati kanale kroz mikropukotine ili proliferirati u ekstraradikularna tkiva. Stoga bi bilo iznimno korisno da ti materijali imaju antibakterijsku sposobnost uz biokompatibilnost. Međutim endodontski materijali s jakom antimikrobnom aktivnošću obično pokazuju veću toksičnost, pa čak i mutagene učinke. Antimikrobna aktivnost endodontskih materijala prema patogenima obično se ispituje jednostavnim *in vitro* testovima kao što su testovi difuzije na agaru i testovi izravnog kontakta (41).

### **2.9.1. Sredstva za ispiranje korijenskih kanala (irigansi)**

#### **2.9.1.1. Natrijev hipoklorit**

NaOCl je jedan od najpopularnijih i najčešće korištenih endodontskih irigansa zbog svoje antibakterijske aktivnosti i sposobnosti otapanja nekrotičnog tkiva. Antimikrobni učinak NaOCl proizlazi iz stvaranja hipokloraste kiseline (HOCl) koja oksidira sulfhidrilne skupine unutar bakterijskih enzimskih sustava, čime se narušava mikrobn metabolizam. Iako učinkovit, NaOCl može biti štetan izvan korijenskog kanala i uzrokovati oštećenja periradikularnih tkiva (42).

Budući da je proteolitički učinak ovisan o količini slobodnog dostupnog klora koji se troši tijekom procesa, često ispiranje s nižom koncentracijom može postići jednako proteolitički učinak kao i upotreba više koncentracije. Stoga odgovarajuća koncentracija NaOCl za endodontsko ispiranje može biti 0,5 – 1,0 % s pH blizu neutralnog, jer takav pH ima optimalnu antimikrobnu učinkovitost s minimalnim iritirajućim učinkom na tkivo (22).

Većina komplikacija u upotrebi natrijevog hipoklorita nastaje uslijed slučajnog ubrizgavanja periapikalno, što može izazvati reakcije tkiva odlikovane bolom, oticanjem i, u nekim slučajevima, razvojem sekundarne infekcije i parestezije. Stoga treba biti vrlo pažljiv prilikom korištenja natrijevog hipoklorita tijekom endodontskog ispiranja. Preporučuje se da kliničar provjerava kako klinički tako i radiografski postoji li nezreli vrh korijena, resorpcija korijena, apikalne perforacije ili bilo koji drugi uvjeti koji mogu rezultirati ekstrudiranjem većih količina iriganta iz korijenskog kanala u okolno tkivo. Ispiranje treba provoditi polako nježnim pokretima igle kako bi se osiguralo da se igla ne zaglavi u kanalu (22, 42).

U *in vitro* uvjetima koncentracija od samo 1 : 1000 NaOCl u fiziološkoj otopini uzrokuje potpunu hemolizu crvenih krvnih stanica. Koncentracija od 0,025 % NaOCl smatra se najsigurnijom jer je baktericidna, ali ne i toksična za tkivo. Trenutno se koriste različite koncentracije NaOCl (0,5 %, 1 %, 2,5 % ili 5,25 %) za ispiranje korijenskih kanala. Klinički testovi pokazali su da koncentracije od 0,5 % i 5 % imaju sličnu učinkovitost u podršci mehaničkog čišćenja korijenskog kanala. Također su zabilježene reakcije preosjetljivosti na NaOCl (42, 43).

#### **2.9.1.2. EDTA**

EDTA općenito prihvaća se kao najučinkovitiji kelatirajući agens i lubrikant u suvremenoj endodontskoj praksi. Koristi se u endodontskoj terapiji za poboljšanje kemomehaničkog proširenja kanala, uklanjanje zaostatnog sloja te čišćenje i pomoć u dezinfekciji dentinskih zidova. Najčešće se koristi otopina 15 % dinatrijeva EDTA sol u neutralnoj otopini (22).

Istraživanja su procijenila citotoksične učinke različitih koncentracija neutralnog i alkalnog EDTA-a. I neutralni i alkalni EDTA pokazali su umjerenu do ozbiljnu citotoksičnost ovisno o koncentraciji. Osim toga, pokazalo se da EDTA inhibira sposobnost makrofaga da se vežu na supstrat, kao i vezanje vazoaktivnih peptida na membrane makrofaga *in vitro*. Ti rezultati sugeriraju da curenje EDTA u periapikalna tkiva tijekom pripreme korijenskog kanala može inhibirati funkciju makrofaga i tako izmijeniti upalni odgovor u periapikalnim lezijama. EDTA također ima slaba antibakterijska i antifungalna svojstva, što dodatno utječe na njezinu upotrebu u endodontskoj terapiji (22, 43).

### **2.9.1.3. Klorheksidin**

Klorheksidin je kationski bisbigvanid s optimalnim antimikrobnim djelovanjem u rasponu pH 5,5 do 7,0. Aktivan je protiv širokog spektra mikroorganizama, uključujući gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, bakterijske spore, viruse, kvasce i dermatofite. Djeluje adsorpcijom na staničnu stijenku mikroorganizma, uzrokujući destabilizaciju i interferira s osmozom. U niskim koncentracijama djeluje bakteriostatski, a u visokim baktericidno te se adsorbira na dentalna tkiva i sluznicu, omogućujući dugotrajno oslobađanje na terapijskoj razini (tzv. substantivnost) (22).

Klorheksidin glukonat pokazuje visok učinak kao endodontska otopina za ispiranje i intrakanalni antimikrobni uložak. Citotoksičnost klorheksidina ovisi o duljini izloženosti i sastavu medija izloženosti (43). Dodavanje fetalnog goveđeg seruma, albumina, lecitina i toplinski ubijene *Escherichie coli* smanjuje citotoksičnost, vjerojatno zbog vezivanja klorheksidina na negativno nabijene komponente. Slične reakcije unutar korijenskog kanala mogu smanjiti potencijal citotoksične reakcije u periapikalnim tkivima.

Citotoksični učinci klorheksidina na ljudske gingivalne stanice pokazali su konzistentnu toksičnost za kultivirane ljudske stanice i mikroorganizme. Također klorheksidin uzrokuje brzu štetu staničnoj membrani neutrofila u koncentracijama iznad 0,005 % unutar 5 minuta, što ukazuje na njegov litički učinak (22).

U usporedbi s natrijevim hipokloritom, klorheksidin je jednako učinkovit kao antibakterijski agens, ali ima relativno manju toksičnost. To ga čini korisnom alternativom za pacijente alergične na natrijev hipoklorit, iako su zabilježeni slučajevi preosjetljivosti i na klorheksidin, uključujući anafilaktičke reakcije (22, 43).

## **2.9.2. Intrakanalni medikamenti**

### **2.9.2.1. Kalcijev hidroksid**

Kalcijev hidroksid koristi se za razne endodontske postupke kao intrakanalni medikament, pulpno prekrivanje i pulpotomiju. Najčešće se koristi kao pasta, a može biti i u obliku cementa. Njegovo antibakterijsko djelovanje proizlazi iz visokog pH od oko 12,5, što uništava stanične stijenke bakterija i proteinske strukture (22).

Kalcijev hidroksid u periapikalnoj regiji uglavnom se dobro podnosi i resorbira. Iako može izazvati upalni odgovor i inhibirati zacjeljivanje kosti, dugoročno je jedna od najmanje iritirajućih tvari za punjenje korijenskih kanala. Međutim može negativno utjecati na zacjeljivanje mekih tkiva i inhibirati vezivanje gingivalnih fibroblasta. Stoga se preporučuje izbjegavanje njegove uporabe kao privremenog medikamenta kada se pokušava regenerirati ili uspostaviti nova veza u tkivima koja su u blizini endodontski tretiranih zuba (22, 43).

### **2.9.3. Materijali za punjenje korijenskih kanala**

#### **2.9.3.1. Gutaperka**

Gutaperka je temeljni materijal za punjenje korijenskih kanala, iako čini samo oko 20 % sastava modernih gutaperka konusa. Glavni je sastojak cinkov oksid koji osigurava većinu radioopaktnosti. Preostalih 10 % sastava nije specificirano jer se radi o vlasničkoj informaciji, ali uključuje mješavinu smola, voskova i metalnih sulfata (44).

Čista gutaperka biološki je inertan materijal s prihvatljivom biokompatibilnosti i niskim stupnjem toksičnosti, ali zbog sadržaja cinkovog oksida, gutaperka u kontaktu s periapeksnim parodontnim tkivom može izazvati iritaciju, stvarajući vezivnu kapsulu bogatu upalnim stanicama (45). Studije su pokazale da gutaperka konusi mogu biti citotoksični u *in vitro* uvjetima, što se pripisuje toksičnim agensima vezanim uz vodootporne tvari koje se oslobađaju kada se gutaperka razgradi na manje čestice. Gutaperka je, općenito, biološki prihvatljiva, ali može izazvati upalne reakcije ako dođe do prekomjernog prodora materijala u periapikalna tkiva. Velike čestice gutaperke izazivaju minimalnu upalu, dok male čestice i one tretirane smolom–kloroformom izazivaju intenzivan, lokaliziran upalni odgovor. Tehnike punjenja toplom gutaperkom mogu dodatno zakomplicirati situaciju zbog topline generirane tijekom obturacije. Ta promjena može negativno utjecati na parodont, iako se temperature rijetko povećavaju za više od 10 °C iznad normalne tjelesne temperature (2, 44). U kombinaciji s cementom gutaperka se smatra najbližim idealnom materijalu za punjenje kanala (45). Ukupna toksičnost gutaperke ovisi o prisutnosti dodataka (2).

### **2.9.3.2. Cementi na bazi kalcij-hidroksida**

Cementi poput Sealapexa i CRCS-a sadrže kalcij-hidroksid koji otpušta  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{OH}^-$  ione za terapijski učinak. Međutim studije su pokazale da Sealapex oslobađa ione ali se i dezintegrira, dok CRCS oslobađa zanemarljive količine iona. *In vivo* studije pokazale su da se oba cementa lako dezintegriraju u tkivu i mogu izazvati kroničnu upalu. Kalcij-hidroksid materijali za brtvljenje općenito pokazuju dobar stupanj kompatibilnosti sa stanicama, no neki, poput navedenih, mogu izazvati nepovoljne reakcije.

### **2.9.3.3. Cementi na bazi polimera**

Noviji cementi na bazi polimera, poput AH26 i AH Plus, mogu biti vrlo toksični kada su svježe pripremljeni zbog oslobađanja formaldehida. Međutim toksičnost se značajno smanjuje nakon što cementi očvrstnu. Među njima, AH Plus pokazuje niži citotoksični potencijal u usporedbi s AH26. Najnovija izvješća proizvođača navode kako je iz AH Plus punila eliminiran formaldehid.

### **2.9.3.4. Staklenoionomerni cementi**

Ketac-Endo je stakleno-ionomerni cement namijenjen za endodontsku upotrebu. Uzrokuje blagu iritaciju tkiva i ima nisku toksičnost u *in vitro* uvjetima. Ispitivanja su pokazala da izaziva blagu upalnu reakciju koja se smanjuje s vremenom, potvrđujući dobru biokompatibilnost (44).

## **2.10. Biokompatibilnost sredstava za oralnu higijenu**

### **2.10.1. Zubne paste**

Zabrinutost oko sigurnosti nekih uobičajenih sastojaka u pastama za zube sve je veća. Biološke studije i izvješća o nuspojavama najčešće se odnose na fluor, SLS i triklosan.

#### **2.10.1.1. Fluor**

Visoke koncentracije fluora (50 – 100 ppm) u vodi za piće mogu izazvati negativne učinke poput neurotoksičnosti, uključujući učinke na pamćenje i učenje, kao i poremećaje u neurološkom razvoju. Unos velikih količina pasta za zube koje sadrže fluor može uzrokovati akutnu sistemsku toksičnost koja počinje s gastrointestinalnim simptomima i može se vrlo brzo razviti. Najveću zabrinutost zbog fluoridiranih zubnih pastu potiče toksičnost izazvana fluorom

kroz slučajnu ili namjernu ingestiju (46). Toksična doza je 5 mg/kg tjelesne težine. Prema Američkoj akademiji za pedijatriju maksimalna dnevna doza fluorida za djecu od 0,05 do 0,07 mg fluorida/kg tjelesne težine dnevno, što iznosi 0,3 g 1500 ppm zubne paste s fluorom. Preporučena gornja granica unosa fluorida dnevno za odrasle je 10 mg (6,6 g 1500 ppm fluoridne pasta za zube) (47).

Važno je educirati roditelje i skrbnike o pažljivom rukovanju pastama za zube koje sadrže fluor i njihovom čuvanju izvan dohvata djece kako bi se spriječila mogućnost gutanja.

Kronična izloženost fluoru kod male djece tijekom formiranja zuba može povećati rizik od razvoja dentalne fluoroze. Fluor ometa proces mineralizacije zuba kroz različite mehanizme. Može izravno utjecati na ameloblaste ili interagirati s proteinima i enzimima kao što je proteinaza u razvijajućem caklinskom matriksu. Kašnjenje u uklanjanju caklinskih proteina tijekom faze sazrijevanja može dovesti do stvaranja porozne cakline. Fluoroza uzrokuje hipomineralizaciju cakline koja počinje na površinskoj razini, ali se u teškim slučajevima može proširiti dublje u dentinsko-caklinsko spojište. Razvoj fluoroze je ovisan o vremenu, dozi i trajanju izloženosti fluoru.

#### **2.10.1.2. Natrijev lauril sulfat**

SLS (engl. *sodium lauryl sulfate*) jest anionski deterdžent koji se najčešće koristi, a dodaje se pastama za zube kako bi poboljšao njihovo čišćenje. Pokazano je da SLS može dehidrirati, uzrokovati iritaciju i deskvamaciju oralne sluznice te povećati učestalost aftoznih ulkusa kod nekih pacijenata. Predloženi mehanizam je da SLS denaturira mukozni sloj oralne sluznice i izlaže osnovni epitel, čime se povećava rizik od razvoja ponavljajućih aftoznih ulkusa. Stoga se savjetuje izbjegavanje upotrebe proizvoda za oralnu njegu koji sadrže SLS kod pacijenata koji pate od suhoće usta ili osjetljive sluznice. Smatra se da SLS može potencijalno uzrokovati preosjetljivost na metalne ione povećavajući permeabilnost sluznice. Istraživanja u *in vitro* uvjetima pokazala su da SLS može utjecati na adsorpciju fluora na caklini i stoga može smanjiti učinkovitost fluora u prevenciji zubnog karijesa. Na tržištu su uvedene različite formulacije pasta za zube bez SLS-a kako bi se izbjegle potencijalne nuspojave pasta za zube koje sadrže SLS.

### **2.10.1.3. Triklosan**

Triklosan je antibakterijski agens širokog spektra koji se dodaje pastama za zube i otopinama za ispiranje usta kako bi poboljšao njihovu učinkovitost u smanjenju plaka i poticanju zdravlja parodonta. Postoji nekoliko zabrinutosti u vezi s potencijalnim nuspojavama triklosana u proizvodima za oralnu njegu. *In vitro* eksperimenti pokazali su da triklosan može inducirati apoptozu u ljudskim gingivalnim fibroblastima. S druge strane, ljudske i životinjske studije pokazale su da triklosan može smanjiti iritacijski potencijal SLS-a na oralnoj sluznici. Iako su prijavljene alergijske reakcije kao što je kontaktna urtikarija na triklosan, vjeruje se da taj materijal ima nizak alergijski potencijal. Triklosan u kombinaciji s klorom iz vode iz slavine može formirati klorirane organske spojeve i kloroform, poznat kancerogen za ljude. Postoji zabrinutost u vezi s dugotrajnom upotrebom pasta za zube koje sadrže triklosan i njihovim učinkom na funkciju štitnjače. Međutim, nedavno kliničko ispitivanje pokazalo je da upotreba paste za zube s triklosanom tijekom 4 godine nije imala značajan učinak na funkciju štitnjače te sugerira da 0,3 % triklosana u pastama za zube može biti sigurno i bez značajnih štetnih učinaka na štitnjaču.

### **2.10.2. Otopine za ispiranje usta**

Različite vrste otopina za ispiranje usta razvijene su za specifične namjene, ovisno o glavnim aktivnim sastojcima.

Fluoridne otopine sadrže 0,05 % natrijevog fluorida i preporučuju se za svakodnevnu upotrebu kao zaštita protiv karijesa kod pacijenata s povećanim rizikom.

Otopine za uklanjanje plaka sadrže antiseptike poput klorheksidina, eteričnih ulja, cetilpiridinijevog klorida i triklosana. Zbog nuspojava prilikom dugotrajne uporabe, preporučuju se za kratkotrajnu upotrebu u specifičnim uvjetima.

Vodice za desenzibilizaciju koriste se kod pacijenata s preosjetljivošću dentina. Sadrže aktivne sastojke poput kalijevog nitrata (3 – 5 %) ili arginina (0,8 %).

#### **2.10.2.1. Klorheksidin**

Klorheksidin je kationski antiseptik sa širokim spektrom antimikrobne aktivnosti, dostupan u različitim oblicima kao što su vodica za ispiranje usta, gel, sprej i pasta za zube. Preporučuje se za kratkotrajnu upotrebu u različitim kliničkim situacijama, uključujući poboljšanje oralne

higijene nakon parodontoloških tretmana, kod pacijenata s fiksacijom čeljusti nakon traume ili operacija, kod medicinski kompromitiranih pacijenata, kao i za nositelje ortodontskih aparatića u prvih 4 – 8 tjedana, te u tretmanu oralnog zadaha. Najčešće nuspojave uključuju smeđe mrlje na zubima, poremećaj okusa, eroziju oralne sluznice, oticanje parotidne žlijezde i povećanu tvorbu supragingivnog kamenca.

#### **2.10.2.2. Eterična ulja**

Vodice za ispiranje usta koje sadrže eterična ulja koriste se niz godina i pokazuju sličnu učinkovitost kao klorheksidin u smanjenju plaka i gingivalne upale. Uobičajena eterična ulja uključuju timol, mentol, eukaliptol i metil salicilat. Najčešća je nuspojava promjena okusa, a rijetke alergijske reakcije i reverzibilne lokalne reakcije također su zabilježene. Kliničke studije nisu zabilježile značajne štetne reakcije niti patološke promjene na oralnoj sluznici, osim rijetkih slučajeva ljuštenja epitela i eritema kod pacijenata sa suhim ustima. Genotoksična analiza nije pokazala nikakve promjene, što dodatno potvrđuje sigurnost korištenja tih vodica za ispiranje usta.

#### **2.10.2.3. Alkohol**

Postojala je zabrinutost oko kancerogenog potencijala antiseptičkih vodica za ispiranje usta koje sadrže alkohol. Većina sustavnih pregleda pokazala je da ne postoji povezanost između etanolnih vodica i rizika od oralnog karcinoma. Međutim preporučuje se oprez kod osoba s povećanim rizikom od razvoja oralnog karcinoma.

#### **2.10.2.4. Benzidamin hidroklorid**

Benzidamin hidroklorid je protuupalni sastojak koji se koristi za smanjenje nelagode i upale u usnoj šupljini, uključujući oralne ulceracije i mukozitis induciran radioterapijom. Iako postoje naznake o genotoksičnosti u pojedinim životinja, studije na ljudima nisu pokazale značajne štetne učinke. Može izazvati povremenu paresteziju oralne sluznice i fotoalergijski kontaktni dermatitis.

#### **2.10.2.5. Povidon jod**

Povidon jod (Betadine) koristi se kao antibakterijski agens u liječenju akutnih oralnih infekcija i kao dodatak parodontnim tretmanima. Nuspojave uključuju lokalnu iritaciju, alergijske



reakcije, oštećenje funkcije štitnjače te metaboličku acidozu i oštećenje bubrežne funkcije pri dugotrajnoj upotrebi.

#### **2.10.2.6. Cetilpiridinijev klorid**

CPC je kationski kvartarni amonijev spoj s antibakterijskim i svojstvima za smanjenje plaka. Nuspojave uključuju mrlje na zubima, promjenu okusa i osjećaj pečenja.

#### **2.10.2.7. Natrijev bikarbonat**

Natrijev bikarbonat nema izravno antibakterijsko djelovanje, ali djeluje kao sredstvo za čišćenje povećavanjem pH-vrijednosti u usnoj šupljini, čime sprječava rast bakterija. Pokazalo se da manje iritira oralnu sluznicu kod osjetljivih pacijenata u usporedbi s drugim antiseptičkim vodicama.

#### **2.10.2.8. Vodikov peroksid**

Vodikov peroksid je oksidirajući agens preporučan za kratkotrajnu upotrebu zbog svoje učinkovitosti u uklanjanju anaerobnih bakterija. *In vitro* genotoksični potencijal vodikovog peroksida dokazan je na bakterijama i stanicama u kulturi, ali nema *in vivo* genotoksičnosti zbog djelovanja metabolizirajućih enzima. Istraživanja na životinjama pokazala su da dugotrajna izloženost može imati tumorogene učinke na gastrointestinalni trakt. Upotreba vodice za ispiranje usta s niskom koncentracijom vodikovog peroksida smatra se relativno sigurnom, iako su zabilježeni nuspojave poput povećanja lingvalnih papila kod dugotrajne upotrebe (46).

### **2.11. Proizvodi za izbjeljivanje zubi**

#### **2.11.1. Gelovi za izbjeljivanje**

Aktivni sastojak u većini gelova za izbjeljivanje zubi jest karbamid peroksid, koji proizvodi vodikov peroksid u kontaktu s vodom. Vodikov peroksid može inducirati lokalnu kancerogenost putem oštećenja DNK-a uzrokovanih slobodnim radikalima. Najčešća nuspojava izbjeljivanja zubi jest osjetljivost, koja se povećava pri korištenju koncentracija iznad 10 % karbamid peroksida.

### 2.11.2. Trake za izbjeljivanje

Trake za izbjeljivanje sadrže fleksibilne polietilenske trake koje oslobađaju 6 – 14 % vodikovog peroksida, ovisno o proizvodu. Istraživanja su pokazala da trake sa 6 % vodikovog peroksida mogu biti sigurne i učinkovite, kao i gelovi za izbjeljivanje. Osjetljivost zubi i desni bila je slična bez obzira na metodu izbjeljivanja, ali je iritacija gingive bila veća pri korištenju 10 %-tnog karbamid peroksid gela.

### 2.12. Ljepila za proteze

Ljepila za proteze poboljšavaju retenciju i stabilnost proteza, a mogu biti topljiva (gelovi, kreme, praškovi) i netopljiva (jastučići, listići). Najčešći su aktivni sastojci polivinil metil eter maleat kopolimer i karboksimetilceluloza, uz dodatak cinkovih i kalcijevih soli za bolju adheziju.

Potencijalni štetni učinci ljepila za proteze uključuju:

- kontaminaciju mikroorganizmima: Istraživanja u laboratorijskim uvjetima pokazala su da ljepila mogu biti kontaminirana bakterijama i gljivicama. Međutim studije *in vivo* nisu pokazale značajne promjene u populaciji mikroorganizama prije i nakon korištenja ljepila tijekom dva mjeseca.
- citotoksičnost i iritaciju sluznice: Istraživanja u laboratorijskim uvjetima povezala su ljepila s različitim razinama citotoksičnosti, ovisno o dozi i trajanju primjene. Kliničke studije nisu uočile upalne reakcije ili iritaciju sluznice kod pacijenata koji održavaju dobru oralnu higijenu. Ipak dugotrajna upotreba ljepila može uzrokovati smanjenje debljine rožnatog sloja nepčane sluznice.
- neurološke probleme: Dugotrajna upotreba ljepila koja sadrže cink može dovesti do smanjenih razina bakra i povećanih razina cinka u organizmu. Klinička istraživanja pokazala su da prestanak upotrebe takvih ljepila normalizira razine bakra i cinka u serumu (46).



Na temelju činjenica prikazanih u radu jasno je da je biokompatibilnost dentalnih materijala ključna za sigurnu i učinkovitu primjenu u stomatološkoj praksi. Kako bi materijal bio primjenjiv, mora proći testove i ispitivanja koji obuhvaćaju različite aspekte njegove interakcije s ljudskim tijelom.

Usna šupljina izazovno je okruženje zbog stalnih promjena u sastavu, temperaturi i pH-vrijednosti, pa dentalni materijali moraju biti kemijski inertni kako bi se spriječila njihova razgradnja ili otapanje, što bi moglo izazvati lokalne ili sistemske toksične reakcije. Reakcije organizma na materijale mogu varirati od lokalnih iritacija do sistemskih toksičnih učinaka.

Poznato je da živa ima toksične učinke na organizam, no istraživanja tijekom proteklih desetljeća nisu uspjela potvrditi štetne zdravstvene posljedice povezane s dentalnim amalgamom. Ipak amalgam doprinosi onečišćenju okoliša, a moderni materijali poput kompozita, koji su estetski i ekološki prihvatljiviji, polako ga zamjenjuju.

Upotreba adheziva i kompozita ključna je za postizanje dugotrajnih i kvalitetnih restauracija, ali je važno razumjeti potencijalne biološke rizike koje ti materijali mogu izazvati. Citotoksičnost adheziva ovisi o stupnju polimerizacije monomera, a na to utječu vrsta svjetlosne jedinice, intenzitet i trajanje svjetlosnog stvrdnjavanja. Loša polimerizacija smanjuje mehanička svojstva i povećava citotoksičnost, osobito kod monomera poput Bis-GMA i UDMA. Pravilna primjena i odgovarajuće svjetlosno stvrdnjavanje, prema uputama proizvođača, mogu smanjiti te rizike.

Slično tome kompozitni materijali nose određeni rizik za pulpu ako komponente is cure ili difundiraju kroz restauraciju i dopiju do pulpe. Kao i kod adheziva, stupanj polimerizacije kompozita ovisi o parametrima svjetlosne jedinice i pravilnoj primjeni. Osim toga kompoziti podliježu skupljanju tijekom polimerizacije, što može dovesti do marginalnog propuštanja, omogućavajući ulazak bakterijama. Kako bi se to izbjeglo, kompoziti se nanose u slojevima debljine 2 mm, čime se osigurava dobra polimerizacija svakog sloja.

Svaki od dentalnih cementa ima svoje specifične prednosti i potencijalne rizike. Pravilna primjena i rukovanje ključni su za smanjenje štetnih učinaka na pulpu i druga tkiva. Iako

su neki cementi, poput MTA-a, visoko biokompatibilni i potiču regenerativne procese, drugi, poput ZnO-E i staklenoinomera modificiranih smolom, mogu izazvati upalne reakcije i alergije. Prilikom odabira cementa potrebno je pažljivo procijeniti biokompatibilnost i dugoročne učinke na zdravlje pacijenta.

Keramika se ističe kao materijal koji izaziva minimalne biološke reakcije u kontaktu s oralnom sluznicom. Glazirane keramike, ipak, mogu uzrokovati blage upalne reakcije, premda one nisu ozbiljne niti izražene u velikoj mjeri. Mehanička iritacija, koja se spominje kao mogući uzrok manjih iritacija, otvara pitanje o važnosti kvalitete obrade i završne obrade keramičkih površina. Hrapavost površine koja može proizaći iz loše poliranih ili oštećenih keramičkih radova mogla bi biti uzrok iritacije oralne sluznice. Stoga, iako keramički materijali sami po sebi ne izazivaju iritaciju stanica sluznice, pažnja koja se posvećuje detaljima tijekom procesa proizvodnje i obrade keramike igra ključnu ulogu u smanjenju rizika od mehaničke iritacije.

Moderni dentalni implantati predstavljaju napredak u nadomještanju izgubljenih zubi, nadmašujući tradicionalne metode. Titan, najčešće korišten materijal, nudi visoku biokompatibilnost i otpornost na koroziju, ali ima potencijalnu toksičnost zbog čega se istražuju alternative poput tantala i cirkonijevog oksida koji pružaju dobre biološke osobine i estetske prednosti. U konačnici, izbor materijala ovisi o ravnoteži između biokompatibilnosti, mehaničkih svojstava i specifičnih potreba pacijenta, s ciljem postizanja dugotrajne funkcionalnosti.

Biokompatibilnost endodontskih materijala ključna je za uspjeh endodontskih tretmana jer ti materijali dolaze u izravan kontakt s okolnim tkivima. Kao irigans najčešće se koristi NaOCl zbog svoje učinkovitosti. Međutim može izazvati ozbiljne komplikacije ako dođe do ekstrudiranja izvan korijenskog kanala. EDTA pokazuje umjerenu do ozbiljnu citotoksičnost ovisno o koncentraciji i može inhibirati funkciju makrofaga, što može ometati upalni odgovor. S druge strane klorheksidin ima manju toksičnost u usporedbi s natrijevim hipokloritom i može biti bolja opcija za pacijente alergične na NaOCl. Kalcijev hidroksid koji se koristi kao intrakanalni medikament relativno se dobro podnosi, ali može izazvati upalne reakcije i usporiti zacjeljivanje mekih tkiva. Gutaperka u

kombinaciji s cementom za brtvljenje blizu je idealnom materijalu za punjenje, iako ukupna toksičnost može ovisiti o dodatnim komponentama.

Fluor, natrijev lauril sulfat (SLS) i triklosan, uobičajeni sastojci u pastama za zube, imaju svoje prednosti, ali i potencijalne nuspojave. Fluor je učinkovit u prevenciji karijesa, no u visokim koncentracijama može izazvati toksičnost, osobito kod djece. SLS može iritirati oralnu sluznicu i povećati rizik od aftoznih ulkusa, dok triklosan izaziva zabrinutost zbog mogućih negativnih učinaka na zdravlje, poput rizika za štitnjaču. Odabir paste treba prilagoditi individualnim potrebama i osjetljivostima pacijenata kako bi se izbjegli štetni učinci.

Biokompatibilnost otopina za ispiranje usta ovisi o njihovim aktivnim sastojcima koji imaju različite učinke na oralnu sluznicu i opće zdravlje. Klorheksidin, iako učinkovit antiseptik, može izazvati nuspojave poput mrlja na zubima i poremećaja okusa. Eterična ulja pokazuju visoku razinu biokompatibilnosti s minimalnim nuspojavama. Otopine koje sadrže alkohol nisu povezane s povećanim rizikom od karcinoma, iako se savjetuje oprez. Benzidamin hidroklorid, povidon jod i vodikov peroksid mogu izazvati iritacije ali su sigurni uz ograničenu uporabu.

Gelovi za izbjeljivanje zubi sadrže karbamid peroksid, koji oslobađa vodikov peroksid, glavni aktivni sastojak. U višim koncentracijama može izazvati nuspojave poput osjetljivosti zuba, no niže koncentracije sigurne su. Trake za izbjeljivanje također koriste vodikov peroksid, obično u rasponu od 6 do 14 %, a istraživanja pokazuju da su jednako učinkovite kao i gelovi, iako mogu uzrokovati iritaciju gingive.

Ljepila za proteze dolaze u različitim oblicima, a klinička ispitivanja nisu pokazala značajne promjene u oralnoj mikroflori nakon dva mjeseca korištenja. Iako laboratorijski testovi ukazuju na moguću citotoksičnost, kod pacijenata s dobrom oralnom higijenom ozbiljne reakcije nisu zabilježene.

Na temelju navedenog može se zaključiti kako kombinacija različitih *in vitro* i *in vivo* testova može pružiti cjeloviti pregled međudjelovanja biomaterijala s domaćinom. Stoga je važno redovito provjeravati biokompatibilnost novih dentalnih materijala kako bi se osigurala njihova sigurnost i učinkovitost.



Prilikom odabira i primjene dentalnih materijala važno je imati na umu njihovu biokompatibilnost i moguće štetne učinke koje pojedini materijal može izazvati. Iako većina materijala koji se koriste u stomatologiji pokazuje prihvatljivu razinu biokompatibilnosti, ipak postoje određeni rizici koji zahtijevaju pažnju i oprez. Uz pravilnu primjenu i pod stručnim nadzorom, dentalni materijali sigurni su za većinu pacijenata, no kontinuirana edukacija dentalnog osoblja i daljnja istraživanja ključni su za unaprjeđenje sigurnosti i zaštitu zdravlja pacijenata, kao i za zaštitu okoliša.



## **5. LITERATURA**

1. Shahi S, Özcan M, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Al-Haj Husain N, Eftekhari A, et al. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Jan 15;29:1–24.
2. Mehulić K i sur. *Dentalni materijali*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
3. Anusavice KJ. *Phillips' Science of Dental Materials*. St Louis: Saunders, 2003.
4. Sikalidis C, editor. *Advances in Ceramics - Electric and Magnetic Ceramics, Bioceramics, Ceramics and Environment* [Internet]. InTech; 2011. [cited 2024 Sep 9] Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/726>
5. Paqué PN, Özcan, M. A Review on Biocompatibility of Dental Restorative and Reconstruction Materials. *Curr Oral Health Rep*. 2024;11:68–77.
6. Katić V, Špalj S. Ispitivanje svojstava materijala za uporabu u dentalnoj medicini, *Medicina Fluminensis*. 2014;50.(3):268-78.
7. Pallavi SU. Why Is In Vivo Better Than In Vitro [Internet]? [cited 2024 Sep 9] Available from: <http://www.medicinenet.com>
8. Uçar Y, Brantley WA. Biocompatibility of dental amalgams. *Int J Dent*. 2011;2011:981595.
9. Žuntar I, Glavota, M. (2022). Živa iz dentalnog amalgama - toksični, zdravstveni i ekološki aspekti. *Farmaceutski Glasnik*. 2022;78(9-10):443-62.
10. Galić N, Prskalo K, Prpić-Mehičić G, Šutalo J, Anić I. i Prester Lj. Toksičnost dentalnog amalgama I. *Acta Stom Croat*. 1997;31(3):243-51.
11. Galić N, Šutalo J, Prpić-Mehičić G, Anić I. Dentalni amalgam. *Acta Stomatol Croat*. 1994;28(2):147-53.
12. Plan for the abolition of dental amalgam by 2030 National plan required by an EU regulation [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://environmentalmedicine.eu/wp-content/uploads/FI-plan.pdf>
13. Tadin A, Gavić L, Galić N. Biocompatibility of Dental Adhesives [Internet]. *Adhesives - Applications and Properties*. InTech; 2016. [cited 2024 Sep 9] Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/64943>
14. Mousavinasab SM. Biocompatibility of composite resins. *Dent Res J (Isfahan)*. 2011;8(Suppl 1):S21-9.
15. Spagnuolo G, Annunziata M, Rengo S. Cytotoxicity and oxidative stress caused by dental adhesive systems cured with halogen and LED lights. *Clin Oral Investig*. 2004;8(2):81-5.
16. Matošević D. Pogreške pri izradi kompozitnih ispuna (2. Dio). *Sonda*. 2004;11(2.):79-82.

17. Mihanović D, Barić J, Varga K, Matijević J. Bulk kompozitni materijal. *Sonda*. 2014;28(2):72-3.
18. Oderinu OH, Makinde OE. (2020). Immediate Hypersensitivity Reaction to Composite Restorations. *Nigerian Dental Journal*. 2020;24:276-79.
19. Kotha AK, Nicholson JW, Booth SE. Biological Evaluation of Zinc Phosphate Cement for Potential Bone Contact Applications. *Biomedicines*. 2023;11(2):250.
20. Pameijer C. Biocompatibility of Luting Cements for Dental Applications. In: *Biocompatibility of Dental Biomaterials*. p.78-94.10 [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/316674994\\_Biocompatibility\\_of\\_Luting\\_Cements\\_for\\_Dental\\_Applications](https://www.researchgate.net/publication/316674994_Biocompatibility_of_Luting_Cements_for_Dental_Applications)
21. Jimenez-Bueno I, Garcia-Contreras R, Aranda-Herrera B, Sakagami H, Lopez-Ayuso CA, Nakajima H, Jurado CA, Nurrohman H. Cytotoxicity, Differentiation and Biocompatibility of Root-End Filling: A Comprehensive Study. *Biomimetics*. 2023; 8(7):514.
22. Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 1. Intracanal drugs and substances. *Int End J*. 2003;36:75–85.
23. Jerolimov V i sur. Osnove stomatoloških materijala. [monograph on the Internet]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005. [cited 2024 Sept 9]. Available from: [http://www.sfzg.unizg.hr/\\_download/repository/Osnove\\_stomatoloskih\\_materijala.pdf](http://www.sfzg.unizg.hr/_download/repository/Osnove_stomatoloskih_materijala.pdf)
24. Goršeta K, Negovetić Vranić D, Glavina D, Škrinjarić I. Primjena suvremenih stakleno-ionomernih cemenata u dječjoj stomatologiji. *Medix*. 2009;80/81:248-51.
25. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod*. 2010;36(1):16-27.
26. Bogen G, Kuttler S. Mineral trioxide aggregate obturation: a review and case series. *J Endod*. 2009;35(6):777-90.
27. Rawtiya M, Verma K, Singh S, Munuga S, Khan S. MTA-Based Root Canal Sealers. *J Orofac Res*. 2013;3(1):16-21.
28. Jukić Krmek S, Klarić E, Marović D, Matijević J, Baraba A. *Pretklinička endodoncija* Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
29. Naik RM, Pudakalkatti PS, Hattarki SA. Can MTA be: Miracle trioxide aggregate? *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(1):5-8.
30. Jerolimov V. Materijali dentalnih implantata. *Sonda*. 2002;5(1):31-2.

31. Švajhler T, Filipović-Zore I, Kobler P, Macan D. Uporaba eksperimentalnih životinja u ispitivanju dentalnih implantata. *Acta Stomatol Croat.* 1997;31(3):213-20.
32. Knežević G i sur. *Osnove dentalne implantologije.* Zagreb: Školska knjiga; 2002.
33. Lugović Mihić L, Šitum M, Šešerko A. Alergijske reakcije na stomatološke materijale. *Sonda.* 2009;19(3):33-5.
34. Živko Babić J, Jerolimov V. *Metali u stomatološkoj protetici.* Zagreb: Školska knjiga; 2005.
35. Čatović A, Jerolimov V, Živko-Babić J, Carek V, Dulčić N, Lazić B. Titan u stomatologiji. *Acta Stomatol Croat.* 1998;32(2):351-65.
36. Ristić B, Popović Z, Adamović D, Devedžić G. Izbor biomaterijala u ortopedskoj hirurgiji. *Vojnosanit Pregl.* 2011;67:847–55.
37. Bencharit S, Byrd WC, Altarawneh S, et al. Development and applications of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(6):817-26.
38. Paganias CG, Tsakotos GA, Koutsostathis SD, Macheras GA. Osseous integration in porous tantalum implants. *Indian J Orthop.* 2012;46(5):505-13.
39. Christel P, Meunier A, Heller M, Torre JP, Peille CN. Mechanical properties and short-term in-vivo evaluation of yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia. *J Biomed Mater Res.* 1989;23(1):45-61.
40. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol.* 2003;29(1):8-12.
41. Hosseinpour S, Gaudin A, Peters OA. A critical analysis of research methods and experimental models to study biocompatibility of endodontic materials. *Int Endod J.* 2022;55(Suppl 2):346-69.
42. Gomes-Filho JE, Aurélio KG, Costa MM, Bernabé PF. Comparison of the biocompatibility of different root canal irrigants. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(2):137-44.
43. Gufaran AS. Biocompatibility of endodontic materials [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. *National journal of dental science and research.* 2016;1(4):44-7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/308033946\\_Biocompatibility\\_of\\_endodontic\\_materials](https://www.researchgate.net/publication/308033946_Biocompatibility_of_endodontic_materials)
44. Hauman CH, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 2. Root-canal-filling materials. *Int Endod J.* 2003;36(3):147-60.
45. Zjača K, Prskalo K. Materijali za punjenje korijenskog kanala. 2004;Sonda:11(2):83-5.

46. Moharamzadeh K. Biocompatibility of oral care products. In: Helton R, ed. Biocompatibility of Dental Materials. Sawston: Woodhead Publishing; 2017.
47. van Loveren C. Toothpastes. Karger, Amsterdam: Monographs in Oral Science; 2013.



Lidija Bagić rođena je 1998. godine u Zagrebu. Nakon završetka osnovne i srednje škole upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica je Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj godini 2022/23. Aktivno sudjeluje na 6. i 7. simpoziju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu kao voditeljica radionice. Tijekom studija asistirala je u privatnoj ordinaciji.