

DENTÁLNE KOMPOZITNÉ VÝPLŇOVÉ MATERIÁLY AKO MOŽNÝ ZDROJ TOXICKEJ ZÁŤAŽE ĽUDSKÉHO ORGANIZMU

Pilotná štúdia

DENTAL COMPOSITE FILLING MATERIALS AS A POTENTIAL RISK OF TOXICITY FOR HUMAN ORGANISM

Pilot study

Tkáčiková S., Sabo J.

Ústav lekárskej a klinickej biofyziky, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, Slovenská republika

SOUHRN

Úvod a cieľ: Kompozitné materiály používané v zubnom lekárstve sa stávajú čoraz populárnejšími z viacerých dôvodov – estetiky, precitlivenosti niektorých jedincov na amalgám a obáv z možného uvoľňovania reaktívnych iónov kovov z amalgámu a zároveň aj obmedzovania jeho používania kvôli negatívnemu vplyvu na životné prostredie jednak počas výroby ako aj pri jeho likvidácii. Kompozitné materiály sú zložené z monomérov, plniva, iniciačného systému polymerizácie a z ďalších látok zlepšujúcich vlastnosti výplňového materiálu. Po aplikácii do kavity výplňový materiál tuhne polymerizačným procesom, ktorý je iniciovaný chemicky alebo svetlom, prípadne duálne. Konverzia monomérov používaných v stomatológii nikdy nedosiahne sto percent, čo predstavuje jednu zo slabín týchto materiálov. Pri styku kompozitných materiálov s vodou, alkoholom ako aj kyslým prostredím sa zistilo, že niektoré komponenty ako napríklad nespolymerizované monoméry sa môžu z kompozitu postupne uvoľňovať. V ústnej dutine sú kompozitné výplne vystavené neustálemu pôsobeniu slín a zároveň aj potravín a nápojov, ktoré vplývajú na uvoľňovanie zložiek kompozitov. Tieto môžu spôsobovať lokálne alergické reakcie, ale preháňaním slín s obsahom monomérov ovplyvňovať aj celý ľudský organizmus.

Metodika: V tejto práci bolo stanovené množstvo nespolymerizovaných monomérov uvoľnených z vybraných kompozitných materiálov pripravených v tvare valčeka s výškou približne 2 mm s priemerom 3 mm, s hmotnosťou približne 0,05 g a vytvrdených – spolymerizovaných podľa postupu udávaného výrobcem. Následne boli kompozity ponorené do nestimulovane odobratých slín pri teplote 37 °C a množstvo uvoľnených monomérov stanovené v niekoľkých časových intervaloch. Na analýzu slín bola použitá technika vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s UV detektorom. Experimentálne bolo sledované, aké množstvo monomérov sa vyplaví do slín s postupujúcim časom od vytvrdenia kompozitu.

Výsledky: V priebehu uvoľňovania monomérov z kompozitných materiálov do slín postupne vzrastá ich množstvo, rôzne monoméry sa vyplavujú v rôznych koncentračných hladinách. Najväčšie množstvo uvoľnených monomérov

bolo namerané z kompozitných materiálov obsahujúcich trietylenglykol-dimetakrylát, najmenej sa vyplavil nespolymerizovaný bisfenol-A-glycidyl-metakrylát.

Záver: Vzhľadom na pomerne vysoké hladiny uvoľnených monomérov je pri vývoji kompozitných materiálov dôležité monitorovať ich hladiny v slinách v prvých hodinách po aplikácii ako aj v dlhodobom časovom odstupe za účelom výroby biologicky kompatibilnejšieho kompozitu.

Kľúčová slova: kompozitná výplň, sliny, uvoľňovanie monomérov, chromatografia

SUMMARY

Introduction, aim: Composite materials used in dentistry are increasingly used for several reasons – aesthetics, hypersensitivity of some individuals to amalgam and concerns about the possible release of amalgam metals, and at the same time limiting its use due to the negative impact on the environment both during production and disposal. Composite materials consist of monomers, filler, polymerization initiation system and other substances that improve the properties of the filler. After application to the cavity, the filler material solidifies by a polymerization process which is initiated chemically, by light or dual. The conversion of monomers used in dentistry will never reach 100%, which is one of the weaknesses of these materials. Upon contact of the composite materials with water, alcohol as well as an acidic environment, it has been found that some components, such as non-polymerized monomers, can be gradually released from the composite. In the oral cavity, composite fillings are exposed to the constant action of saliva as well as food and beverages, which affect the release of composite components. They can cause local allergic reactions, but they can also affect the whole human body by swallowing saliva-containing monomers.

Methods: In this work, the amount of unpolymerized monomers released from selected composite materials, prepared in the shape of a cylinder with a height of approx. 2 mm and diameter of 3 mm, weighing approximately 0.05 g and cured – polymerised according

to the procedure specified by the manufacturer, was determined. Subsequently, the composites were immersed in unstimulated saliva at 37 °C and the amount of monomers released was determined at several time intervals. A high performance liquid chromatography with a UV detector was used for saliva analysis. The amount of monomers released into saliva over time from the curing of the composite was monitored.

Results: During the elution of monomers from composite fillers into saliva, their amount gradually increases, different monomers leach out at different concentration levels. The largest amount of released monomers was measured

from composite materials containing triethylene glycol dimethacrylate, while bisphenol A-glycidyl methacrylate was eluted in the smallest quantity.

Conclusion: Due to the relatively high levels of released monomers, it is important in the development of composite materials to monitor their levels in saliva in the first hours after application as well as in the long term in order to produce a more biologically compatible composite.

Key words: composite material, saliva, monomer release, chromatography

Tkáčiková S, Sabo J.

Dentálne kompozitné výplňové materiály ako možný zdroj toxického záťaženia ľudského organizmu.

Čes stomatol Prakt zubní lék. 2021; 121(2): 48–54. doi: 10.51479/cspzl.2021.007

ÚVOD

Podľa údajov štúdie Carvalho a Schiffnera viac ako deväťdesiat percent dospelých obyvateľov Európy vo veku 35–44 rokov má poškodené tvrdé zubné tkanivá zubným kazom [1]. Zubný kaz sa tak stal najčastejšou chronickou chorobou vo svete, ktorá ovplyvňuje ako zdravotný stav jedinca, tak aj zdravotný systém jednotlivých štátov. Konzervačné ošetrenie zubov po odstránení poškodenej skloviny a dentínu pokračuje rekonštrukciou pôvodného anatomického tvaru zuba pomocou rôznych výplňových materiálov. Tieto materiály musia mať vhodné mechanické a fyzikálne vlastnosti, ale s dôrazom na ich biokompatibilitu s ľudským organizmom. Medzi prvé priame estetické náhrady patrili silikátové cementy, ktoré však neboli odolné voči prostrediu ústnej dutiny. Neplnené akrylátové živice, ktoré ich nahradili, síce vykazovali väčšiu rezistenciu voči ústnemu prostrediu, ale mali nízku mechanickú odolnosť, pri vytvrdzovaní výrazne kontrahovali a nevyhovovali ani biologickými vlastnosťami. V roku 1962 Bowen predstavil prvý výplňový kompozit s obsahom monoméru bisfenol-A-glycidyl-metakrylát a kremičitého plniva, ktorý tuhne radikálovou polymerizáciou. Súčasný kompozitný materiál sú zložené zo zmesi monomérov, plniva, iniciátorov polymerizácie a z ďalších látok zlepšujúcich vlastnosti výplňového materiálu. Výber monomérov výrazne ovplyvňuje reaktivitu, viskozitu, polymerizačnú kontrakciu, mechanické vlastnosti a absorpciu vody kompozitom. Za účelom vylepšenia aplikačných a mechanických vlastností kompozitov a zvýšenia stupňa konverzie pri polymerizácii sa často kombinujú v jednom kompozite rôzne monoméry. Tie sú následne svetlom alebo chemicky

polymerizované in situ. Stupeň konverzie sa v dentálnych kompozitných materiáloch pohybuje zvyčajne v rozsahu 55–77 % [2, 3, 4]. Najčastejšie používanými monomérmi vo výplňových materiáloch sú dimetakrylátové monoméry bisfenol-A-glycidyl-metakrylát (Bis-GMA), trietylenglykol-dimetakrylát (TEGDMA) a uretán-dimetakrylát (UDMA). Ďalšími používanými sú etoxylovaný Bis-GMA (Bis-EMA), dietylenglykol-dimetakrylát (DEGDMA), 1,6-hexándiol-dimetakrylát (HDDM), bisfenol-A-dimetakrylát (Bis-DMA) a ďalšie.

Biokompatibilita kompozitných materiálov sa pri ich každodennom používaní v stomatologickej praxi dostáva čoraz viac do povedomia. Toxické účinky monomérov boli potvrdené štúdiami na viacerých bunkových líniiach, vrátane ľudských gingiválnych fibroblastov. Zistilo sa, že citlivosť rôznych bunkových línii na rôzne monoméry je rôzna a je v korelácii s koncentráciou monomérov ako aj s dĺžkou kontaktu buniek s materiálom [5, 6]. Yoshii vo svojej štúdiu in vitro na HeLa S3 bunkách pozoroval vyššiu cytotoxicitu akrylátov v porovnaní s metakrylátmi a dimetakrylátmi. Zároveň zistil, že prítomnosť hydroxylovej skupiny v štruktúre akrylátov a metakrylátov zvyšuje ich cytotoxicitu [7]. Al-Hiyasat a kol. v roku 2004 pozorovali 54,5% redukciu tehotenstiev myši po vstrebaní TEGDMA v intestinálnom trakte [8]. Darmani a kol. v roku 2006 tiež poukázal na výrazný toxický vplyv Bis-GMA a TEGDMA na reprodukčné orgány samíc myši po enterálnej aplikácii počas 28 dní [9]. V súčasnosti je potvrdené in vitro aj in vivo, že bisfenol A (BPA) pôsobí ako endokrinný disruptor. Napriek tomu, že samotný BPA nie je súčasťou dentálnych výplní, jeho deriváty, najčastejšie Bis-GMA, sú bežne používané. Viaceré štúdie potvrdili prítomnosť

Tab. 1 Prehľad použitých kompozitných materiálov na vytvorenie analyzovaných vzoriek**Tab. 1** Overview of composite materials used to create the analyzed samples

| Materiál | Obchodný názov | Výrobca | Prítomnosť monoméru podľa MSDS |
|----------|---------------------|--------------------------|---|
| A | Charisma Classic | Kulzer GmbH, Nemecko | Bis-GMA TEGDMA |
| B | Grandio Flow | VOCO GmbH, Nemecko | 1,6-hexándiol-dimetakrylát Bis-GMA TEGDMA |
| C | GC Gaenial Anterior | GC EUROPE N.V., Belgicko | UDMA |

rezíduí BPA v slinách aj moči u niektorých pacientov, ktorým boli aplikované takéto materiály. Predpokladá sa, že zdrojom môžu byť rezíduá pochádzajúce z procesu výroby ako aj degradácia derivátov, napríklad hydrolyza v prípade Bis-DMA [10].

Cieľom tejto práce bolo stanoviť vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou množstvo nespolymerizovaných monomérov uvoľnených z vybraných kompozitných materiálov po ich vytvrdení podľa návodu výrobcu a následnom lúhovaní v nestimulovaných slinách v závislosti od dĺžky časovej expozície. Týmto chceme poukázať na dôležitosť monitorovania hladín uvoľnených monomérov v slinách pacienta v prvých hodinách po zhotovení kompozitných výplní pacientovi a zistiť, či by bolo možné znížiť množstvo monomérov prijatých pacientom v súvislosti s aplikáciou týchto materiálov.

METODIKA

Na testovanie množstva uvoľnených monomérov z kompozitných materiálov boli použité nestimulované sliny od probanda s intaktným chrupom, odobrané formou vyplývania do odberovej skúmavky. Proband bol poučený, aby minimálne tridsať minút pred odberom neprijímal žiadne potraviny ani tekutiny. Pokus bol schválený etickou komisiou UPJŠ LF (12N/2017).

Na sledovanie uvoľňovania monomérov boli vybrané tri kompozitné materiály od tieňa A2, pri ktorých bolo merané množstvo monomérov Bis-GMA, TEGDMA a UDMA. Charakteristika týchto materiálov podľa MSDS (Material Safety Data Sheet) je uvedená v **tabulke 1**.

Z každého materiálu boli vytvorené tri vzorky v tvare valčeka s výškou približne 2 mm s priemerom 3 mm, s hmotnosťou 0,05 g, ktoré boli vytvrdené s použitím polymerizačnej lampy Woodpecker LED E (Guilin, Kuej-lin, China) so svetelným výkonom 1200 mW.cm⁻², čas ožarovania bol 20 sekúnd z jednej strany. Vzorky boli následne ponorené do jedného mililitra slín v sklenej skúmavke a vytrepávané na termomixéri pri teplote 37 °C v tme počas presne sledovaného časového intervalu. Vzorky A1, B1, C1 po dobu 1,5 hodín, vzorky A2, B2, C2 po dobu šiestich hodín a vzorky A3, B3, C3 po dobu 24 hodín. Po uplynutí sledovaného času boli vzorky zo slín odstránené a extrakty zmrazené na -80 °C. Pred ďalším spracovaním boli extrakty rozmrazené, proteíny v slinách vyzrážané acetonitrilom (Merck, Darmstadt, Nemecko) v chlade pri 4 °C po dobu 60 minút s občasným pretrepaním a následne odstránené centrifugáciou 20 minút pri preťažení 14 000 g (Boecore, Inc., Colorado Spring, CO 80903, USA). Supernatant s vyplavenými monomérmi bol prefiltrovaný použitím striekačkového mikrofíltra 0,2 µm, Phenex-NY (Phenomenex, Torrance, Kalifornie, USA).

HPLC PODMIENKY STANOVENIA

Chromatografická analýza bola uskutočnená metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) na systéme Agilent Technologies Infinity 1260 s UV detektorom MWD VL (USA) v gradientovom móde použitím mobilnej fázy A (MF A) v zložení acetonitril – metanol (Merck, Darmstadt, Nemecko) – voda (Merck, Darmstadt, Nemecko) v obje-

Tab. 2 Časový priebeh gradientu pre chromatografickú separáciu monomérov Bis-GMA, TEGDMA a UDMA metódou HPLC/UV**Tab. 2** Gradient profile for chromatographic separation of monomers Bis-GMA, TEGDMA and UDMA by HPLC/UV method

| Čas | 0 min | 2 min | 10 min | 18 min | 18-1ed | 20 min |
|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| % MF B | 0 | 0 | 80 | 80 | 0 | 0 |

Tab. 3 Hodnoty limitov detekcie (LOD) a limitov kvantifikácie (LOQ) pre stanovenie monomérov v slinách metódou HPLC/UV pri vlnovej dĺžke 227 nm

Tab. 3 Detection limit (LOD) and quantification limit (LOQ) values of monomers in saliva by HPLC / UV at 227 nm

| | Bis-GMA | TEGDMA | UDMA |
|----------------------------|---------|--------|-------|
| LOD [ng.ml ⁻¹] | 1,42 | 26,13 | 20,16 |
| LOQ [ng.ml ⁻¹] | 4,73 | 86,91 | 83,33 |

movom pomere 1/1/2 v/v/v a mobilnej fázy B (MF B) v zložení acetonitril – metanol v objemovom pomere 1/1 v/v s prietokom 0,6 ml. min⁻¹. Všetky rozpúšťadlá boli čistoty gradient grade. Pribeh gradientu je zobrazený v **tabulke 2**.

Chromatografická analýza bola uskutočnená pri kontrolovanej teplote 40 °C na analytickej kolóne Zorbax Eclipse AAA, 3×150 mm, s veľkosťou častíc 3,5 μm (Agilent Technologies Santa Clara, CA, USA), s objemom nástreku vzorky 20 μl. Na prípravu zásobných roztokov s koncentráciou monomérov 1 mg.ml⁻¹ v metanole boli použité štandardy Bis-GMA (Sigma Aldrich, Nemecko), TEGDMA (SPEX CertiPrep, San Francisco, USA) a UDMA (Sigma, Aldrich, Nemecko). Zásobné roztoky boli uskladnené v mrazničke pri teplote -18 °C a nevykazovali zmenu koncentrácie po dobu minimálne šiestich mesiacov. Pracovné roztoky na zostrojenie kalibračnej krivky boli pripravené zo zásobného roztoku nariedením do MF A v rozsahu od 50 ng.ml⁻¹ do 3000 ng.ml⁻¹. Monoméry boli detegované pomocou UV detektora pri troch vlnových dĺžkach, 204 nm, 227 nm, a 275 nm, pre kvantifikáciu bola použitá vlnová dĺžka 227 nm. Použitá metóda bola validovaná pre interné potreby laboratória. Výťažnosť extrakcie

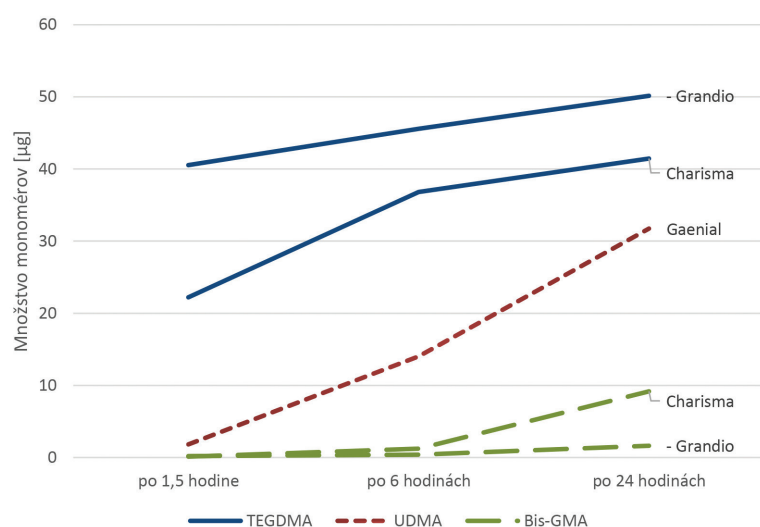
bola stanovená na 95–100 %. Limit detekcie (LOD) bol stanovený ako trojnásobok šumu základnej línie detektora a limit kvantifikácie (LOQ) ako desaťnásobok šumu základnej línie. Hodnoty LOD a LOQ pre jednotlivé monoméry sú uvedené v **tabulke 3**.

Každý extrakt s vylúhovanými monomérmi bol po rozmrazení nezávisle nariedený trikrát, aby sa eliminovala chyba riedenia. Jeden z takto nariedených extraktov bol analyzovaný ihneď po nariedení, ostatné nariedené extrakty boli až do analýzy uskladnené pri teplote -20 °C. Bolo overené, že koncentrácia extrahovaných monomérov sa nemenila po celý čas uskladnenia, doba uskladnenia nepresiahla 15 dní. Každá vzorka bola meraná minimálne v dvoch rozdielnych dňoch na overenie opakovateľnosti merania. Na štatistické spracovanie výsledkov bol použitý Microsoft Excel, priemerné výsledky sú uvedené spolu so smerodajnou odchýlkou. Zároveň v každom sete analýz boli analyzované aj „slepé“ vzorky, tzv. blank samples. Pri meraniach bol opakovane zaradený tzv. prístrojový blank – injektovaním len samotného rozpúšťadla. Zároveň bola testovaná možná kontaminácia pri spracovaní vzorky spôsobená použitým materiálom a chemikáliami – extrakciu podľa celého extrakčného postupu

Tab. 4 Množstvá monomérov Bis-GMA, TEGDMA a UDMA vyplavených z kompozitných materiálov Charisma (vzorky A1–A3), Grandio (vzorky B1–B3) a Gaenial (vzorky C1–C3) do slín. Vzorky A1, B1, C1 extrahované po dobu 1,5 hod, vzorky A2, B2, C2 po dobu 6 hod a vzorky A3, B3, C3 po dobu 24 hod. Množstvá uvoľnených monomérov boli prepočítané na vzorku s hmotnosťou 0,05 g

Tab. 4 Amounts of Bis-GMA, TEGDMA and UDMA monomers leached from Charisma (samples A1–A3), Grandio (samples B1–B3) and Gaenial (samples C1–C3) composite materials into saliva. Samples A1, B1, C1 extracted for 1.5 hours, samples A2, B2, C2 for 6 hours and samples A3, B3, C3 for 24 hours. The amounts of monomers released were calculated on a sample of 0.05 g

| Vzorka | Čas extrahovania vzorky v slinách [hod] | Množstvo eluovaného Bis-GMA [μg] | Smerodajná odchýlka [μg] | Množstvo eluovaného TEGDMA [μg] | Smerodajná odchýlka [μg] | Množstvo eluovaného UDMA [μg] | Smerodajná odchýlka [μg] |
|--------|---|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| A1 | 1,5 | 0,12 | 0,01 | 22,2 | 0,3 | - | - |
| A2 | 6 | 1,22 | 0,06 | 36,8 | 0,9 | - | - |
| A3 | 24 | 9,17 | 1,22 | 41,5 | 0,7 | - | - |
| B1 | 1,5 | 0,20 | 0,01 | 40,5 | 0,7 | - | - |
| B2 | 6 | 0,40 | 0,03 | 45,6 | 1,8 | - | - |
| B3 | 24 | 1,63 | 0,10 | 50,2 | 0,2 | - | - |
| C1 | 1,5 | - | - | - | - | 1,8 | 0,0 |
| C2 | 6 | - | - | - | - | 14,0 | 1,3 |
| C3 | 24 | - | - | - | - | 31,7 | 0,7 |



Graf 1 Množstvá monomérov, uvoľnených z kompozitných materiálov v závislosti od času extrakcie (A – Charisma, B – Grandio, C – Gaenial) prepočítaných na vzorku s hmotnosťou 0,05 g

Graph 1 Amounts of monomers released from composite materials as a function of extraction time (A – Charisma, B – Grandio, C – Gaenial), calculated on a sample of 0.05 g

ako vzorky len s použitím rozpúšťadiel. Kvôli kontrole boli testované aj sliny probanda. Žiadne „blanky“ nevykazovali zvýšený signál oproti pozadiu v retenčných časoch, kedy eluujú sledované monomérvy.

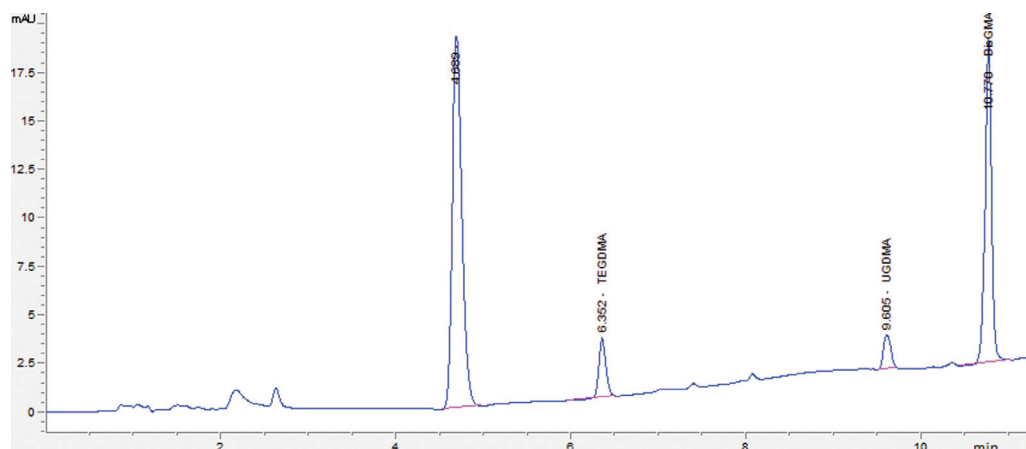
VÝSLEDKY

Počiatočná identifikácia monomérov bola uskutočnená na základe retenčných časov stanovených chromatografickou analýzou štandardných roztokov TEGDMA – 6,352 min, UDMA – 9,605 min a Bis-GMA – 10,770 min (**obr. 1**). Následne bola ich identita overená porovnaním absorpcie pri troch vlnových dĺžkach ako aj metódou vnútorného prídavku. Kvantifikácia identifikovaných monomérov sa uskutočnila metódou externého štandardu pomocou kalibračnej krivky. Kalibračná krivka bola zostrojená na základe stanovenia plochy píku s korelačným koeficientom 0,994–0,998.

Množstvo identifikovaných monomérov vyplavených z jednotlivých vzoriek kompozitov v závislosti od času extrahovania v slinách je uvedené v **tabulke 4**. Tieto hodnoty predstavujú množstvá uvoľnených monomérov v µg prepočítané na množstvo uvoľnené zo vzorky priemernej veľkosti s hmotnosťou 0,05 g, ktorá bola voľne obmývaná slinami zo všetkých strán. Súhrnné grafické spracovanie nameraných údajov je uvedené v **grafe 1**.

DISKUSIA

Z **grafu 1** je zrejme, že množstvo vyplavených nespolymerizovaných monomérov do slín závisí nielen od typu monoméru, ale aj od samotného výrobcu kompozitného materiálu. Pri porovnaní množstva Bis-GMA monoméru vyplaveného zo vzoriek A3 a B3 po 24 hodinách lúhovania bol pozorovaný výrazný rozdiel. V prípade materiálu Charisma bolo množstvo uvoľneného monoméru po 24 hodinách päť celých šesťkrát vyššie než v prípade materiálu Grandio. Z porovnania hodnôt uvoľnených monomérov v slinách vyplýva, že monomér TEGDMA sa vyplavuje najvýraznejšie a to ihneď po polymerizácii. Z materiálu Charisma v priebehu prvých 1,5 hodín dochádza k vyplaveniu viac ako 50 % monoméru (v porovnaní s množstvom, ktoré sa uvoľní po extrakcii po 24 hodinách). V prípade materiálu Grandio je zaznamenané vyplavenie dokonca až viac ako 80 %. Monomér UDMA sa vyplavuje pomalšie v porovnaní s monomérom TEGDMA. Počas prvých hodín bolo detegovaných približne len šesť percent monoméru, po šiestich hodinách približne 44 % z množstva, ktoré sa vyplaví za 24 hodín. Nárast elúcie UDMA je stále výrazný až do 24 hodín od vytvrdnutia kompozitného materiálu. Pri porovnaní celkového vyplaveného množstva nespolymerizovaných monomérov po 24 hodinách, množstvo monomérov Bis-GMA bolo výrazne nižšie ako pri monoméroch TEGDMA a UDMA. Pri kompozitoch, ktoré obsahovali oba monomérvy, TEGDMA aj Bis-GMA, sa množstvo vyplaveného Bis-GMA pohybovalo v rozsahu 3–22 % oproti uvoľnenému množstvu TEGDMA. Avšak pri vplyve na organizmus je potrebné tiež zväžiť fakt, že v rade monomérov toxicita rastie od TEGDMA < UDMA < Bis-GMA [4, 5]. Najvýraznejšia elúcia monoméru Bis-GMA bola pozorovaná v čase medzi 6–24 hodín od vytuhnutia kompozitu. Tieto pozorovania potvrdzujú, že TEGDMA ako menšia molekula oproti Bis-GMA a UDMA vykazuje vyššiu mobilitu, a je teda z materiálu vyplavená rýchlejšie [11]. Vzhľadom na to, že vymývanie monomérov z kompozitného materiálu v našom experimente bolo po celej jeho ploche, navyše neožarovaná časť v prípade zubnej výplne nie je v kontakte so slinami, ale dentínom, predpokladáme, že reálne hodnoty, ktoré prijme pacient, budú nižšie. Avšak niektoré štúdie poukazujú aj na možnosť prechodu monomérov do tela pacienta cez dentín [12, 13]. Metaanalýza Van Landuyta a kol. z údajov 72 vedeckých článkov potvrdila štatisticky významnú koreláciu medzi objemom extrakčného roztoku



Obr. 1
Chromatogram roztoku štandardov monomérov Bis-GMA, TEGDMA a UDMA s koncentráciou 1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ s detekciou pri vlnovej dĺžke 227 nm

Fig. 1
Chromatogram of the monomer standards solution Bis-GMA, TEGDMA and UDMA with a concentration of 1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, detection at 227 nm

a množstvom uvoľnených monomérov [14]. Situácia v ústnej dutine predstavuje systém s kontinuálnym prísunom rozpúšťadla - slín, takže z tohto hľadiska množstvo uvoľnených monomérov môže byť naopak vyššie.

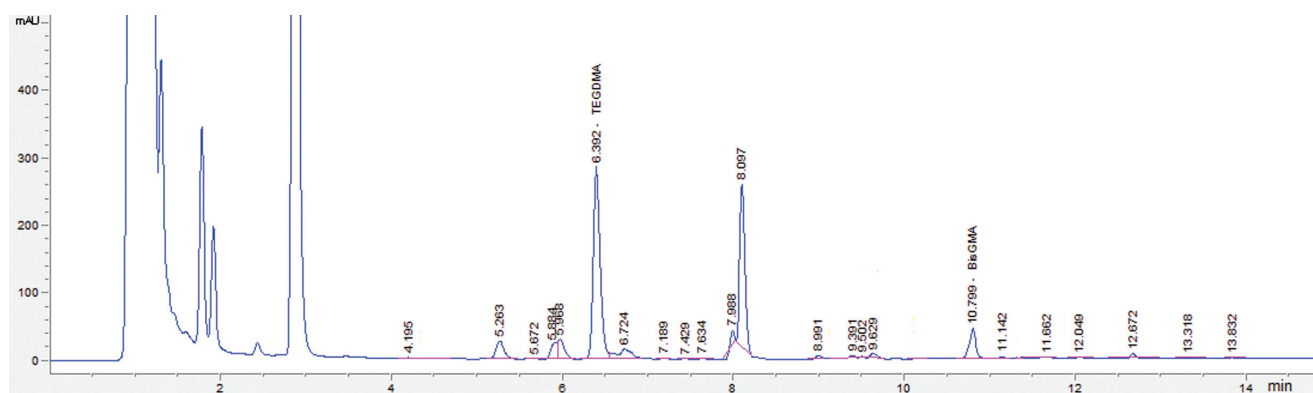
Z hľadiska kontroly potravín sú v členských krajinách EÚ legislatívne stanovené hodnoty najvyšších prípustných množstiev vybraných cudzorodých látok a ich hladiny sú pravidelne sledované ako samotnými producentami potravín, tak aj nezávislými kontrolnými orgánmi na základe štátnych objednávok. Keďže prehltané sliny s uvoľnenými monomérmi sa dostávajú do ľudského organizmu podobne ako potraviná, je potrebné aj tieto množstvá sledovať. Ak by boli bežne k dispozícii nezávisle získané údaje o množstve uvoľňovaných monomérov do slín v priebehu prvých 24 hodín z komerčne vyrábaného kompozitu, lekári, ako aj samotní pacienti by takouto informáciou získali ďalší ukazovateľ na jeho výber. V prípade pacientov, ktorým je nutné aplikovať väčšie množstvo kompozitných výplní v krátkom časovom slede, okrem charakteristík kompozitu z dentálneho hľadiska by bolo vhodné brať do úvahy aj zastúpenie jed-

notlivých monomérov a tým znížiť vplyv týchto materiálov na ľudský organizmus. V snahe znížiť množstvo prijatých vyplavených monomérov Sasaki a kol. zistili, že kloktanie teplou vodou 30 sekúnd po aplikácii výplne môže znížiť množstvo vyplaveného Bisfenolu A (BPA) [15]. Rueggeberg a kol. a Komurcuoglu a kol. uvádzajú, že keď sa po vytvrdnutí výplne obrúsil jej povrch pemzou, tak sa výrazne eliminovalo množstvo reziduí monomérov, vyskytujúcich sa najviac na povrchu výplne, kde je najväčší kontakt so vzdušným kyslíkom, inhibujúcim polymerizáciu [16, 17]. V štúdiu Pongprueksa a kol. pozorovali signifikantne vyššie množstvá eluovaných monomérov z tzv. bulk-fill kompozitných materiálov, než materiálov s konvenčnou vrstviacou technikou [18].

Podľa Van Landuyt a kol. sa množstvá uvoľnených monomérov uvedených v sledovaných článkoch líšili v rozsahu až stotisíckrát medzi minimálnou a maximálnou nameranou hodnotou, čo bolo najviac ovplyvnené typom materiálu, technikou spracovania pred samotným lúhovaním, ďalej lúhovacím roztokom ako aj analytickou technikou [14].

Obr. 2
Chromatogram slín po extrakcii kompozitu Charisma s pozitívnym nálezom TEGDMA a Bis-GMA s detekciou pri vlnovej dĺžke 227 nm

Fig. 2
Chromatogram of a saliva after extraction of Charisma composite with a positive finding of TEGDMA and Bis-GMA, detection at 227 nm



Z tohto dôvodu množstvo monomérov, ktoré by sa stanovilo priamo v slinách pacienta, môže poskytnúť reálnejší odhad (**obr. 2**).

ZÁVER

Aplikácia dentálnych kompozitných materiálov v ústnej dutine sa dnes týka väčšiny populácie. Vzhľadom na fakt, že stupeň konverzie monomérov nikdy nie je úplný, časť nespolymerizovaných monomérov sa dostáva priamo do slín pacienta. Toto množstvo môže spôsobovať toxickú záťaž pacienta pri ich prehltaní, ale aj dráždenie sliznice ústnej dutiny v dôsledku alergických reakcií citlivých jedincov. Pri výbere vhodného kompozitu je preto dôležité klásť dôraz na jeho zloženie, ale aj na optimalizáciu podmienok polymerizácie s dosiahnutím čo najvyššieho stupňa konverzie. V nadväzujúcej práci sa chceme zamerať na množstvo monomérov prítomných v slinách pacientov v prvých minútach

po aplikácii kompozitnej výplne ako aj po dlhšom časovom odstupe od aplikácie.

Podakovanie

Za odborné rady a konzultácie MUDr. Vladimíre Schwartzovej, PhD., MPH, z Kliniky Stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie UPJŠ LF a UN LP, Rastislavova 43, Košice.

Štúdia vznikla za podpory grantu Vega 1/0196/20 a Európskeho fondu regionálneho rozvoja, kód ITMS2014+: 313011V446.

RNDr. Soňa Tkáčiková, PhD.

Ústav lekárskej a klinickej biofyziky
Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika
Tr. SNP 1, 040 11 Košice
Slovenská republika
e-mail: sona.tkacikova@upjs.sk

LITERATÚRA

- Carvalho JC, Schiffner U.** Dental Caries in European Adults and Senior Citizens 1996–2016: ORCA Saturday Afternoon Symposium in Greifswald, Germany – Part II, Caries Res. 2019; 53: 242–252.
- Lempel E, Czibulya Z, Kunsági-Máté S, Szalma J, Sümegi B, Böddi K.** Quantification of conversion degree and monomer elution from dental composite using HPLC and Micro-Raman spectroscopy. Chromatographia. 2014; 77(17–18): 1137–1144.
- Lempel E, Czibulya Z, Kovács B, Szalma J, Tóth Á, Kunsági-Máté S, Varga Z, Böddi K.** Degree of conversion and Bis-GMA, TEGDMA, UDMA elution from flowable bulk fill composites. Int J Mol Sci. 2016; 17(5): 732.
- Gupta SK, Saxena P, Pant AV, Pant AB.** Release and toxicity of dental resin composite. Toxicol Int. 2012; 19(3): 225–234.
- Reichl FX, Esters M, Simon S, Seiss M, Kehe K, Kleinsasser N.** Cell death effects of resin-based dental material compounds and mercurials in human gingival fibroblasts. Arch Toxicol. 2006; 80: 370–377.
- Geurtsen W, Lehmann F, Sphal W, Leyhausen G.** Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblasts cultures. J Biomed Mater Res. 1998; 41: 474–480.
- Yoshii E.** Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: relationships of monomer structures and cytotoxicity. J Biomed Mater Res. 1997; 37: 517–524.
- Al-Hiyasat AS, Darmani H, Milhem MM.** Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives. Clin Oral Invest. 2005; 9: 21–25.
- Darmani H, Al-Hiyasat AS.** The effect of Bis-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility. Dent Mater. 2006; 22: 353–358.
- Dursun E, Fron-Chabouis H, Attal JP, Raskin A.** Bisphenol A release: Survey of the composition of dental composite resins. Open Dent J. 2016; 10: 446–453.
- Cebe MA, Cebes F, Cengiz MF, Cetin AR, Arpag OF, Ozturk B.** Elution of monomer from different bulk fill dental composite resins. Dent Mater. 2015; 31(7): e141–149.
- Gerzinaab TM, Humeab WR.** Diffusion of monomers from bonding resin-resin composite combinations through dentine in vitro. J Dent. 1996; 24(1–2): 125–128.
- Ciucchi B, Bouillaguet S, Holz J, Pashley D.** Dentinal fluid dynamics in human teeth, in vivo. J Endod. 1995; 21(4): 191–194.
- Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snaauwaert J, Yoshihara K, Scheers H, Godderis L, Hoet P, Van Meerbeek B.** How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. Dent Mater. 2011; 27(8): 723–747.
- Sasaki N, Okuda K, Kato T, Kakishima H, Okuma H, Abe K, Tachino H, Tsuchida K, Kubono K.** Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. J Mater Sci Mater Med. 2005; 16(4): 297–300.
- Rueggeberg FA, Dlugokinski M, Ergle JW.** Minimizing patients' exposure to uncured components in a dental sealant. J Am Dent Assoc. 1999; 130(12): 1751–1757.
- Komurcuoglu E, Olmez S, Vural N.** Evaluation of residual monomer elimination methods in three different fissure sealants in vitro. J Oral Rehabil. 2005; 32(2): 116–121.
- Pongprueksa P, De Munck J, Duca RC, Poels K, Covaci A, Hoet P, Godderis L, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL.** Monomer elution in relation to degree of conversion for different types of composite. J Dent. 2015; 43(12): 1448–1455.