

# Kontaktna preosjetljivost na stomatološke protetske materijale - slitine

Ketij Mehulić<sup>1</sup>  
Muharem Mehulić<sup>2</sup>  
Patricija Kos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zavod za stomatološku protetiku Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb

<sup>3</sup>Privatna stomatološka ordinacija, Buje

## Sažetak

*Reakcije tipa IV, ili reakcije kasne preosjetljivosti, jedna su od manifestacija stanične imunosti. Te su reakcije uzrokovane specifično senzibiliziranim T-limfocitima. U stomatologiji posebice zanimljiva kontaktna preosjetljivost. Nadomjestci su u dugotrajnom izravnom doticaju s oralnim tkivima i slinom, a ujedno se u funkciji troše i savijaju. Ta zbijanja dovode do korozivnih procesa koji rezultiraju oslobađanjem iona, njihovom akumulacijom u tkivima i mogućom senzibilizacijom, to jest alergijskom reakcijom. Stomatolozi bi u svojem radu trebali birati slitine s manjom tendencijom otpuštanja iona, odnosno dobre biosnošljivosti. Preporuča se izbjegavati uporabu slitina s visokim udjelom nikla.*

*Epikutani (patch) test indiciran je u svakoga pacijenta koji u svojoj povijesti bolesti navodi preosjetljivost na kovine ili druge materijale koji će se upotrijebiti za izradbu protetskoga nadomjestka.*

*Ključne riječi: kontaktna preosjetljivost, stomatološki protetski materijali - slitine, patch test.*

Acta Stomat Croat  
2005; 181-187

PREGLEDNI RAD  
Primljeno: 15. listopada 2003.

Adresa za dopisivanje:

Ketij Mehulić  
Zavod za stomatološku protetiku  
Stomatološki fakultet  
Gundulićeva 5, 10 000 Zagreb  
e-mail mehulic@sfzg.hr

## Uvod

Reakcije preosjetljivosti na stomatološke protetske materijale nisu do kraja razjašnjeni problemi današnje stomatologije. Dramatičan porast čestote alergijskih bolesti u općoj populaciji (1) te velik broj novih protetskih građivnih i pomoćnih materijala na tržištu čine intrigantnu spregu. Etiologija lezije u usnoj šupljini nastale nakon umetnutoga nadomjestka često je nejasna, mišljenja kliničara različita, a dijagnostika zahtjevna i skupa (2).

Jesu li protetski pacijenti s obzirom na izravan, dug doticaj s nadomjestkom rizična skupina ili su izuzeti od problema alergije, pitanje je na koje će ovaj pregledni članak pokušati dati odgovor.

Zahvaljujući Spectoru (1951.), alergološka ispitivanja na stomatološke protetske slitine postaju sve važnija, priznaju se i polako uvode u praksu (3). Uvođenje fluorescentnoga rendgenskog spektroskopa, elektronskoga mikroskopa i Energy Dispersive X-Ray Microanalysis (EDX), otkrivanje i kvantifika-

cija iona kovine otpuštenih iz fiksnoprotetskih radova u slini i sulkusnoj tekućini (4) raščlamba iz brusaka (5-7) postaje jednostavnija i uvelike pridonosi rasvjetljavanju problema alergije u stomatologiji. Deset najčešće otpuštenih iona kovina bili su: ioni srebra, bakra, cinka, nikla, zlata, paladija, kositra, indija i kroma (4).

Osnovni kriterij u izboru materijala za nadomjestak jest njegova biološka tolerancija. No pojava neželjenih reakcija: kemijskih, toksičnih, alergijskih ili pak kancerogenih, pobuđuje sumnju na manjkavost kliničkih istraživanja ili pak nepotpunost u prikazu sastava materijala (8-12).

Nadomjesci u usnoj šupljini istodobno budu izloženi različitim procesima: savijanju, trošenju i koroziji (13), pri čemu se raskida pasivni sloj na površini nadomjestka, nastaje jednolično izgrizanje, otapanje materijala i otpuštanje iona (14). Trošenjem se na nadomjestku povećava površina s koje se ioni tada otpuštaju u većoj količini. Korozija i trošenje zatvaraju s otpuštanjem iona začarani krug. Pukotine i udubljenja najčešća su mjesta zahvaćena korozijom (15). Postojanje različitih vrsta kovina u ustima (u izravnom doticaju, sa slinom kao elektrolitom i bez izolatora) lako će izazvati galvansku koroziju, posljedično pasivizaciju, te otpuštanje (16) i nakupljanje kovinskih ostataka u tkivu (17-20).

Coombs i Gell su godine 1963. predložili podjelu alergijskih reakcija prema imunim mehanizmima koji uzrokuju oštećenja tkiva. Po toj podjeli (dopunjenoj 1975.) alergijske se reakcije dijele na humoralne: tip 1, tip 2, tip 3, i celularne: tip 4, za stomatologe najvažniji tip. Reakcija tipa 4 uzrokovana je specifično senzibiliziranim T-limfocitima, a dokazuje se epikutanim (patch) testom. Na mjestu doticaja s antigenom reakcija se razvija polagano kao upala. Potrebna su 48-72 sata da reakcija postane pozitivna, a u staničnom infiltratu karakteristični su limfociti uz Langerhansove stanice. Nakon doticaja s antigenom, aktiviraju se regrutirane (monociti, bazofili, neutrofili) i rezidentne stanice (mononuklearni fagociti, mastociti). Konkretno, otpuštanjem kovinskih iona iz nadomjestka stvaraju se tzv. senzibilizirajući agensi, koji nisu antigeni ali stječu takva svojstva vežući se za tkivo (izravno ili nakon intermedijarnih kemijskih reakcija) stvarajući konjugate haptent-protein. Ti kompleksi uzrokuju senzibilizaciju, a reakcije kasne preosjetljivosti kad god koža

ili sluznica dođe u doticaj s istom ili kemijski sličnom tvari (21, 22).

Opisano je više slučajeva stomatitisa, stomatopiroze, lihena, lihenoidnih reakcija i drugih bolesti usne šupljine koje su se razvile pošto je umetnut nadomjestak (23-25). Marcusson (26) je povezo umetanje protetskoga rada i preosjetljivosti na nikal s pojavom sindroma kroničnoga umora, poteškoćama koncentracije, poremećajem sna, glavoboljama, boli u zglobovima i mišićima te osjetljivosti zubi. Također navodi i pečenje usta i jezika, suhoću usta, osjećaj struje u ustima te bol i zamor TMZ (27). Merritt (19) opisuje pojavu kovinskoga okusa u ustima nakon protetske sanacije s nadomjestkom od kobalt-krom slitine.

Pojava kontaktnog alergijskog dermatitisa sve je češća i kod terapeuta i kod zubnoga tehničara, pogotovo nakon dugotrajnije izloženosti protetskim materijalima (28-31), a pojavljuju se i u drugim granama stomatologije (32, 33).

### Dijagnostika kasne preosjetljivosti

Iscrpna anamneza prva je karika u lancu dijagnoze alergije; pri tome je potrebno utvrditi prijašnju pojavu alergijskih bolesti i postojanje atopijske dijetaze. Važniji su također podatci o trenutačnoj terapiji, obilježjima okoline u kojoj pacijent živi, zanimanju i mjestu rada, vrstama pripravaka za osobnu higijenu, i sl. (34). Van Arsdel (35) predlaže alergološku obradbu svakog pacijenta s pozitivnom anamnezom prije protetske terapije.

Alergološki test koji se u dijagnostici kasne preosjetljivosti izvodi na bolesnicima (*in vivo*) je epikutani (patch) test, a po potrebi se izvode i *in vitro* testovi (36). Epikutani test je biološki test kojim se određuje ima li ili nema kasne alergijske reakcije na specifični antigen (37). Testiranje se provodi po preporukama Međunarodne skupine za istraživanje kontaktnog dermatitisa (ICDRG) (34). Upotrebljavaju se alergeni u netoksičnoj koncentraciji, najčešće 2%-tni u vazelinu, parafinu, vodi (38), petrolatumu (39) ili u nekom drugom otapalu (metanol, etanol, aceton) (40) smještenom u disku od celuloze, prekrivenim nepropusnim aluminijskim papirom presvučenim polietilenom. Postavljaju se na očišćenu, intaktnu kožu, obično gornjega dijela leđa ili gor-

njega vanjskog dijela nadlaktice, gdje ostaju pokriveni 48 sati. Tada se prvi put očitavaju rezultati, a sljedeći nakon 72 i 96 sati. Reakcije mogu biti negativne (osoba nije senzibilizirana na određeni antigen) ili pozitivne pa se ovisno o jakosti reakcije označavaju na tri načina:

- + za neznatni eritem i edem uz crvenilo, moguće papule bez vezikula
- ++ za neznatni eritem, edem, pojedinačne papule i pokoja vezikula
- +++ mnogobrojne papule i vezikule, pokoja bula, erodirana površina i jako vlaženje (36, 37, 41).

Moguća je pojava lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Do lažno pozitivnog rezultata dovest će previsoka koncentracija haptena, unakrsna reakcija s nedefiniranim tvarima, upala blizu mjesta testiranja, iritacija nakon pokrivanja, itd. Uzroci lažno negativnih rezultata jesu pogreške u tehnici izvedbe testa i anergija (prolazna ili trajna). Do prolazne anergije mogu dovesti akutne infekcije, vakcinacije, zračenje, akutni alkoholizam, imunosupresivni lijekovi, a do trajne; bolesti limfnog sustava (limfom, kronična leukemija), maligni tumori i druge teške kronične bolesti, starost, spontani gubitak kasne preosjetljivosti u inače zdrave osobe i niz nepoznatih genetički uvjetovanih razloga (35,42).

Slično epikutanom, test se može izvesti epimukozno, a Axell (43) opisuje intraoralno testiranje. U dijagnostici kasne preosjetljivosti u kliničkoj imunologiji, *in vitro*, upotrebljavaju se test inhibicije migracije i test limfocitne transformacije (36, 44). Postoje i studije o identifikaciji metal-specifičnih limfocita koji bi se rabili kao biomarkeri prigodom dijagnosticiranja preosjetljivosti (45).

### Alergeni potencijal kovine

Schaffran (46) je upozorio na neke zanimljive povezanosti: pacijenti pozitivni na zlato bili su pozitivni i na nikal, a pozitivni na paladij također su bili pozitivni i na nikal. Rizik upotrebe paladija u stomatološkim protetskim slitinama izrazito je nizak zbog niske vrijednosti otpuštanja iona paladija (46).

Kansu i Aydin (47) su platinu, i to njezinu sol, stavili na sedmo mjesto po alergogenom potencijalu.

Alergija na krom može se javiti samo prelaskom u šesterovalentnu sol-kromat. Senzibilizacija je olakšana ekspozicijom preko deterdženata, izbjeljivača, kozmetičkih pripravaka (48).

U svojim su istraživanjima Merritt (49) i Sunderman (50) dokazali da svi ioni kobalta davani na usta budu izlučeni urinom unutar 48 sati.

Alergije na nikal su češće u industrijski razvijenim zemljama, češće se javljaju u žena (10%) nego u muškaraca (1-2%), vjerojatno zbog njihove senzibiliziranosti preko nakita (48, 51). Nikal izaziva više kontaktnih alergijskih reakcija nego sve kovine zajedno, pa čak i u onim slitinama u kojima ga ima u vrlo maloj koncentraciji (1,5%) (47). Alergeni učinci nikla i berilija na stomatološke pacijente i toksični učinci na zubotehničare potencijalni je problem u stomatologiji (52, 53). Korozija slitina koje sadrže nikal rezultira otpuštanjem iona i njihovom akumulacijom u susjednome tkivu (54-58), i u udaljenim organima (59, 60). Ipak, tvrdi Goh (53), sustavski odgovor na elementarni nikal i spojeve nikla u dužem razdoblju nije još dovoljno istražen. Zna se da neke slitine na bazi nikla, osobito one koje sadrže berilij, podliježu jačoj koroziji, pogotovo pri nižim pH vrijednostima (52, 57). Kod senzibilizirane osobe nije presudna koncentracija u slitini za poticanje alergijske reakcije (61, 62). Koncentracija nikla od 2,5 µg/mL pokazala se je toksičnom za stanice gingive u kulturi tkiva (63). Ioni nikla, kobalta i kroma vežu se za proteine (najčešće albumin) i tako se prenose kroz tijelo. Vežanje ima tendenciju reverzibilnosti i kovina može biti prenesena na određeno mjesto (npr. bubreg), zatim oslobođena od proteina te eliminirana urinom. Nikal davan pokusnim životinjama na usta izlučen je urinom unutar 24 sata (64, 65). Premda su istraživanja o ulozi iona kovina limitirana, postoje podatci da je nikal kemoprivlačan te zbog toga povećava akutnu upalnu reakciju, koja je obično kratkotrajna, ali opisani su slučajevi i dužeg postojanja (66). Nikal je u nekim spojevima, osobito subsulfid ili nikal-karbonil, pokazivao kancerogenost u slučaju stalnog izlaganja na radnome mjestu (67-69). Alergija na nikal pokazala se je presudnom za određivanje osjetljivosti na paladij, budući da je većina (93-100%) ljudi koji su preosjetljivi na ione paladija isto su tako preosjetljivi i na nikal (20). Prema Geurtsenu, taj je postotak mnogo manji i iznosi 34-65,5% (11).

Navedeni klinički slučajevi mogu upućivati na pogrešan zaključak da će slitine s niklom često izazvati alergijske reakcije, što u kliničkoj praksi nije tako. Radi se o sporadičnim slučajevima i većina recentnih studija o kliničkoj upotrebi slitina s određenim udjelom nikla, u ortopedске i stomatološke svrhe, pokazuje njegovu široku uporabu bez pojave alergije (70). Naime kada bi visok postotak ljudi koji su alergični na nikal (15% prema Gohu) (53) odbacivao nadomjestke u sastavu koji se nalazi, bilo bi razloga za veliku zabrinutost zato što on postoji u sastavu mnogih stomatoloških protetskih slitina.

Čestoću preosjetljivosti i alergijskoga odgovora ne bi trebalo zanemariti, ali treba imati na umu da postoji mnogo više ljudi s preosjetljivošću na kovinu nego ljudi koji zaista reagiraju na protetski nadomjestak (71).

Alergije na zlato su kontradiktorne. Anhlide (72) tvrdi da alergija na protetske radove izrađene iz zlatnih slitina ne postoji, tu tvrdnju potvrđuje i Alanko (40), a Ahlgren (73) i Björkner (74) upozoravaju na pojavu doticajne alergije i pozitivnoga kožnog testa na soli zlata.

Indij-sulfat, indij-klorid i iridij klorid inertni su spojevi (75). Cink, rubidij, renij, silicij, mangan, tungsten i drugi elementi u stomatološkim su protetskim slitinama u manjemu postotku i u dostupnoj literaturi nije pronađena alergija na njih. Kadmij, nekoć upotrebljavan, odbačen je zbog kancerogenosti (76).

Titan je u posljednje vrijeme zbog svoje ekonomičnosti i biokompatibilnosti postao materijal od visokog interesa u protetici. Otpornost titana na okolinu primarno ovisi o tankoj, žilavoj membrani površinskog oksida. Ta pasivna oksidna membrana stabilna je u široku rasponu pH potencijala i temperature. Zbog toga razloga titan je uglavnom otporan na blago reduktivne, neutralne i visoko oksidativne okoline. Jedino pod visoko reduktivnim uvjetima taj se oksidni film raspada pa se može javiti korozija. Ti uvjeti obično se ne nalaze u ustima. Paradoksalno navedenom, na samoformirajući zaštitni film može se štetno djelovati pretjeranom upotrebom najčešćih preventivnih sredstava u stomatologiji, površinskom aplikacijom fluorida (77).

## Zaključak

Učestala pojava alergijskih reakcija na različite tvari uključuje i mogućnost nastanka preosjetljivosti na stomatološke protetske gradivne i pomoćne materijale. Protetske slitine, njihov sastav i tehnološka obradba, odnosno kakvoća lijeva, pridonijet će da se postignu bolja struktura i bolja svojstva u kliničkoj uporabi. Nadomjestak u ustima podliježe korozivnim procesima, otpuštanjem iona i stvaranjem korozivskih kompleksa koji mogu biti uzrokom senzibilizacije organizma. Nikal izaziva više doticajnih alergijskih reakcija nego sve ostale kovine zajedno. Krom i platina u svojem elementarnom stanju nisu alergogeni, ali njihove soli mogu pokazati takav učinak.

Paladij i platina pokazuju iznimno niske vrijednosti otpuštanja iona iz slitine pa je zato rizik upotrebe stomatoloških protetskih slitina u satavu kojih su upotrebljeni ti elementi malen. Za zlato se pregledom relevantnih baza podataka mogu naći kontradiktorni podatci, ali kliničari će se složiti da su visokoplemenite zlatne slitine vrlo postojane u usnoj šupljini.

Ako temeljem iskaza bolesnika, kliničkoga nalaza ili kliničkih testova postoji sumnja na alergiju na bilo koji stomatološki protetski materijal, potrebno je prije izradbe nadomjestka provesti ispitivanje ciljanim alergenima, napraviti odgovarajuće krvne pretrage i zatim odabrati materijal za izradbu nadomjestka. Vrlo iscrpna anamneza, koja je u svakodnevnom radu stomatološke prakse često manjkava, sada će se ponovno pokazati korisnom i nezaobilaznom. Pogrešan je put rješavati probleme nakon pojave simptoma, i s etičke i s materijalne strane. Prije je potrebno potaknuti stomatologe da poštuju sve navedene karike, pogotovo kada je riječ o pacijentima s atopijskom anamnezom. S druge strane, nepotrebno je i skupo provesti alergološko ispitivanje svim protetskim pacijentima, jer je vrlo malo onih u kojih se je razvila alergijska reakcija nakon što im se je umetnuo nadomjestak.

## Literatura

1. KANERVA L, LAHTINEN A, TOIKKANEN J, FORSS H, ESTLANDER T, SUSITAIVAL P, JOLANKI R. Increase in occupational skin diseases of dental personnel. Contact Dermatitis 1999; 40: 104-8.

2. MJOR IA. Biological side effects to materials used in dentistry. *J Royal Coll Surgeon* 1999; 44: 146-9.
3. SPECTOR LA. Allergic manifestation to mercury. *J Am Dent Assoc* 1951; 42: 320-3.
4. SUZUKI N. Metal allergy in dentistry: detection of allergen metals with X-ray fluorescence spectroscopy and its application toward allergen elimination. *Int J Prosthodont* 1995; 8: 351-9.
5. HAYASHI Y, NAKAMURA S. Clinical application of energy dispersive X-ray microanalysis for nondestructively confirming dental metal allergens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 623-6.
6. FORSELL M, MARCUSSEON JA, CARLMARK B, JOHANSSON O. Analysis of the metal content of *in vivo* fixed dental alloys by means of a simple office procedure. *Swed Dent J* 1997; 21: 161-8.
7. MINAGI S, SATO T, SUZUKI K, NISHIGAWA G. In situ microsampling technique for identification of elements of a restoration with exposed metal to identify potential allergens. *J Prosthet Dent* 1999; 82: 221-5.
8. BAUČIĆ M. Otpuštanje metalnih iona iz zlatno-platinske legure ovisno o različitim uvjetima. Zagreb: Stomatološki fakultet 2002. Magistarski rad.
9. ČATIĆ A. Otpuštanje iona teških metala iz nikal-krom slitine u različitim uvjetima kiselosti. Zagreb: Stomatološki fakultet 2002. Magistarski rad.
10. KIM H, JOHNSON JW. Corrosion of stainless steel, nickel-titanium, coated nickel-titanium, and titanium orthodontic wires. *Angle Orthod* 1999; 69: 39-44.
11. GEURTSSEN W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 71-84.
12. KEDICI PS, MEMIKOGLU MM, KANSU G, ISIMER A, GUNHAN O. Case report: ionisation tendency of a base metal alloy in the oral environment. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 1995; 3: 231-4.
13. SARKAR NK, BERZINS DW, PRASAD A. Dealloying and electroformation in high-Pd dental alloys. *Dent Mater* 2000; 16: 374-9.
14. BLACK J. Does corrosion matter. *J Bone Joint Surg* 1988; 70: 517-20.
15. BROWN SA, MERRITT K. Metal allergy and metalurgy. In: Weinstein A, Gibbons D, Brown S, Ruff W. *Implant retrieval: Material and biological analysis*. Washington, 1981; NBS SP 601: 299-321.
16. BROWN SA, FLEMMING CAC, KAWALEC JS. Fretting corrosion accelerates crevice corrosion of modular hip tapers. *J Appl Biomater* 1995; 6: 19-26.
17. MERRITT K, BROWN SA. Effects of metal particles and ions on the biological system. *Techniq orthop* 1993; 8: 228-36.
18. MERRITT K, BROWN SA. Experimental studies. In: Morrey BF, (ed). *Biological, material and mechanical considerations of joint replacement*. New York: Raven Press 1993: 147-59.
19. MERRITT K, BROWN SA. Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clinical orthopaed* 1996; 329: 233-43.
20. WATAHA JC, HANKS CT. Biological effects of palladium and risk of using palladium in dental casting alloys. *J Oral Rehab* 1996; 28: 163-5.
21. REICHLER S. Neuroendocrine-immune interactions. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1246-53.
22. AILER R., COHEN N., FELTEN D. Psychoneuroimmunology. Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
23. SCALF LA, FOWLER JF Jr, MORGAN KW, LOONEY SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermat* 2001; 12: 146-50.
24. KOCH P, BAHMER FA. Oral lichenoid lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 422-30.
25. TAYLOR TD, MORTON TH Jr. Ulcerative lesions of the palate associated with removable partial denture castings. *J Prosthet Dent* 1991; 66: 213-21.
26. MARCUSSEON JA, LINDH G, EVENGARD B. Chronic fatigue syndrome and nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 268-72.
27. MARCUSSEON JA. Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thiosulfate and palladium chloride in patients claiming side-effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 320-3.
28. HAMANN CP, RODGERS PA, SULLIVAN K. Allergic contact dermatitis in dental professionals: effective diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 185-94.
29. GALL H. Allergies to dental materials and dental pharmacologic agents. *Hautarzt* 1983; 34: 326-31.
30. GIROUX L, PRATT MD. Contact dermatitis to incontinence pads in a (meth)acrylate allergic patient. *Am J Contact Dermat* 2002; 13: 143-5.
31. SCHUURS AH, VAN JOOST T, VAN LOON LA. Cutaneous and mucosal reactions to dental materials. *Ned Tijdschr Tandheelk* 1999; 106: 334-9.
32. RAHILLY G, PRICE N. Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod* 2003; 30: 171-4.
33. HAMANN CP, RODGERS PA, SULLIVAN K. Management of dental patients with allergies to natural rubber latex. *Gen Dent* 2002; 50: 526-36.
34. HOLGATE ST, CHURCH MK, LICHTENSTEIN LM. *Atopic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis*. In: *Allergy*, 2nd edition. New York: Mosby 2000: 105-27.
35. VAN ARSDEL PP Jr, LARSON EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. *Annals of Internal Medicine* 1989; 110: 304-12.

36. LIPOZENČIĆ J. Dermatološka dijagnostika. U: ur. Dermatologija. Zagreb: Naklada Zadro, 1999: 27-9.
37. ZEČEVIĆ J, KANSKY A. Dijagnostičko značenje i klinička interpretacija epikutanog testa. U: ur. Standardizacija dijagnostičkih postupaka u alergologiji i kliničkoj imunologiji SAKI. Zbor liječnika Hrvatske 1983: 75-87.
38. VAN LOON LAJ, BOS JD, DAVIDSON CL. Clinical evaluation of fifty-six patients referred with symptoms tentatively related to allergic contact stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 572-5.
39. GEBHARD M, GEIER J. Evaluation of patch test result with denture material series. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 191-5.
40. ALANKO K, KANERVA L, JOLANKI R, ESTLANDER T. Oral Mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 263-7.
41. SCHAFFER T, BOHLER E, RUHDORHER S, WEIGL L, WESSNER D, FILIPIAK B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192-6.
42. LEFFORD MJ. Tuberculosis. In: *Immunological diseases*. Brown and Comp, Boston 1978: 613.
43. AXELL L, SPIECHOWICZ E, GLANTZ PO, ANDERSSON G, LARSSON A. A new method for intra-oral patch testing. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 58-62.
44. MARIGO M, NOUER DF, GENELHU MC, MALAQUIAS LC, PIZZIOLO VR, COSTA AS, et al. Evaluation of immunologic profile in patients with nickel sensitivity due to use of fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 124: 46-52.
45. STEJSKAL VD, DANERSUND A, LINDVALL A, HUDECEK R, NORDMAN V, YAQOB A, et al. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 289-98.
46. SCHAFFRAN RM, STORRS FJ, SCHALOCK P. Prevalence of gold sensitivity in asymptomatic individuals with gold restorations. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 201-6.
47. KANSU G., KEVER AYDIN A. Evaluation of the biocompatibility of various dental alloys: part 2 - allergenic potentials. *Eur J Prosthodont Rest Dent* 1996; 3: 155-61.
48. WILTHSIRE WA, FERREIRA MR, LIGHTHELM At.J. Allergies to dental materials. *Quintessence Int* 1996; 513-20-3.
49. MERRITT K, CROWE TD BROWN SA. Elimination of nickel, cobalt and chromium following repeated injections of high dose metal salts. *J Biomed Mater Res* 1989; 23: 845-62.
50. SUNDERMANJR FW, HOPFER SM, SWIFT T. Cobalt, chromium and nickel concentrations in body fluids of patients with porous coated knee or hip prostheses. *J Orthop Res* 1989; 7: 307-15.
51. BURROWS D. Hypersensitivity to mercury, nickel and chromium in relation to dental materials. *Int Dent J* 1986; 36: 30-4.
52. COVINGTON JS, McBRIDE MA, SLOOGLE WF, DISNEY AL. Quantization of nickel and beryllium leakage from base metal casting alloys. *J Prosthet Dent* 1985; 51: 127-36.
53. GOH CL. Prevalence of contact allergy by sex, race and age. *Contact Dermatitis* 1985; 14: 237-40.
54. PELTONEN L. Nickel sensitivity: An actual problem. *Int J Dermatol* 1981; 20: 352-3.
55. AL-WAHEIDI EHM. Allergic reaction to nickel orthodontic wires: A case report. *Quintessence Int* 1995; 26: 385-7.
56. GRIMSDOTTIR MR, HENSTEN-PETTERSEN A. Composition and *in vitro* corrosion of orthodontic appliances. *Am J Orthod* 1973; 101: 525-32.
57. WATAHA JC, LOCKWOOD PE, KHAJOTIA SS, TURNER R. Effects of pH on element release from dental casting alloys. *J Prosthet Dent* 1998; 80: 691-8.
58. BARRANCO VP, SOLOMAN H. Eczematous dermatitis from nickel. *JAMA* 1972; 222: 1244-6.
59. WOOD JFL. Mucosal reaction to cobalt-chromium alloy. *Brit Dent J*, 1974; 136: 423-4.
60. BIANCO-DAIMAU L, CARRASQUILLO-ALBERTY H, SILVA-PARRA J. A study of nickel allergy. *J Prosthet Dent* 1984; 52: 116-9.
61. STAERKJAER L, MENNE T. Nickel allergy and orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1990; 12: 284-9.
62. JONES TK, HANSEN CA, SINGER ML. Dental implications of nickel sensitivity. *J Prosthet Dent* 1986; 56: 507-9.
63. MJOR A. The biological compatibility of alternative alloys. *Int Dent J* 1983; 33: 35-9.
64. BROWN SA, FARNSWORTH LJ, MERRITT K, CROWE TD. *In vitro* and *in vivo* metal ion release. *J Biomed Mater Res* 1988; 22: 321-38.
65. BLACK J, MAITIN EC, GELMAN H, MORRIS DM. Serum concentrations of chromium cobalt and nickel after total hip replacement: A six month study. *Biomaterials* 1983; 4: 160-4.
66. REMES A, WILLIAMS DF. Chemotaxis and the inhibition of chemotaxis of human neutrophils in response to metal ions. *Eur Soc Biomater* 1989; 175: 45-7.
67. SAMITZ MH, KATZ SA. Nickel dermatitis hazards from prostheses. *In vivo* and *in vitro* solubilization studies. *Br J Dermatol* 1975; 92: 287-90.
68. SAHMALI SM, KURAL O, KILIC Z. Systemic effects of nickel-containing dental alloys: analysis of nickel levels in serum. *Quintessence Int* 1991; 22: 961-6.
69. FISHER AA. Safety of stainless steel in nickel sensitivity. *J Am Med Assoc* 1972; 221: 1279-82.
70. WILTHSIRE WA. Nickel and cobalt based alloys for resin bonded prostheses. *Quintessence Dent Technol Yearbook* 1980; 13: 153-60.
71. PANIGUTTI MA, MERRITT K, BRUNER RJ, KRAAY MJ, BROWN SA. Correlation of allergy, metal levels, implant alloy and implant damage in patients undergoing revision joint arthroplasties. *Trans Soc Biomater* 1992; 15: 7-10.
72. ANHLIDE I, AHLGREN C, BJORKNER B, BRUZE M, LUNDH T, MOLLER H, et al. Gold concentration in blood

- in relation to the number of gold restorations and contact allergy to gold. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 301-5.
73. AHLGREN C, AHLIDE I, BJORKNER B, BRUZE M, LIEDHOLM R, MOLLER H, et al. Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta Derm Venerol* 2002; 82: 41-4.
74. BJÖRKNER B, BRUZE M, MOLLER H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate: An Indication of gold allergy? *Contact Dermatitis* 1994; 30: 144-51.
75. MARCUSSEON JA, CEDERBRANT K, HEILBORN J. Indium and iridium allergy in patients exposed to dental alloys. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 297-8.
76. PURELLO-D'AMBROSIO F, GANGEMI S, MINCIULLO P, RICCIARDI L, MERENDINO RA. Burning mouth syndrome due to cadmium in a denture wearer. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 105-6.
77. WANG RR, FENTON A. Titanium for prosthodontic applications: A review of the literature. *Quintessence Int* 1996; 27: 401-8.