

Toksičnost dentalnog amalgama II

Dental Amalgam Toxicity II

Nada Galić¹
Katica Prskalo¹
Goranka Prpić-Mehičić¹
Jozo Šutalo¹
Ivica Anić¹
Ljerka Prester²

¹Zavod za bolesti zubi,
Stomatološki fakultet
Sveučilišta u Zagrebu
²Institut za medicinska
istraživanja, Zagreb

Sažetak

U ovom radu naveli smo moguće putove ulaska sastojaka oslobođenih iz amalgamskih ispuna u čovjekov organizam i njihov mogući patološki utjecaj. Opisani su mehanizmi djelovanja i navedena su istraživanja o utjecaju amalgamskog ispuna na sluznicu usne šupljine, parodont, pulpu, bubrege, živčani sustav, krvožilni sustav, imunološki i probavni sustav. Analizirana je moguća reakcija preosjetljivosti na amalgamski ispun, a navedeni su i nalazi o mogućem teratogenom učinku amalgamskog ispuna i mogućem štetnom utjecaju dentalnog amalgama (osobito otpadnoga dentalnog amalgama) na okoliš. Prema postojećim podacima moglo bi se zaključiti da utjecaj amalgamskog ispuna na organizam još nije dostatno razjašnjen jer različita istraživanja daju suprotne nalaze. Ipak, budući da se živa iz odbačenoga dentalnoga amalgama može metilirati u okolišu (u ribljim škrgama i djelovanjem nekih mikroorganizama) u visokotoksičnu organsku živu, amalgam čini veliku opasnost za okoliš. Zato pozornost treba obratiti na prikupljanje, skladištenje i recikliranje otpadnoga materijala.

Ključne riječi: dentalni amalgam, toksičnost

Acta Stomatol Croat
1997; 253—263

PREGLEDNI RAD
Primljeno: 15. svibnja 1997.
Received: May, 15. 1997

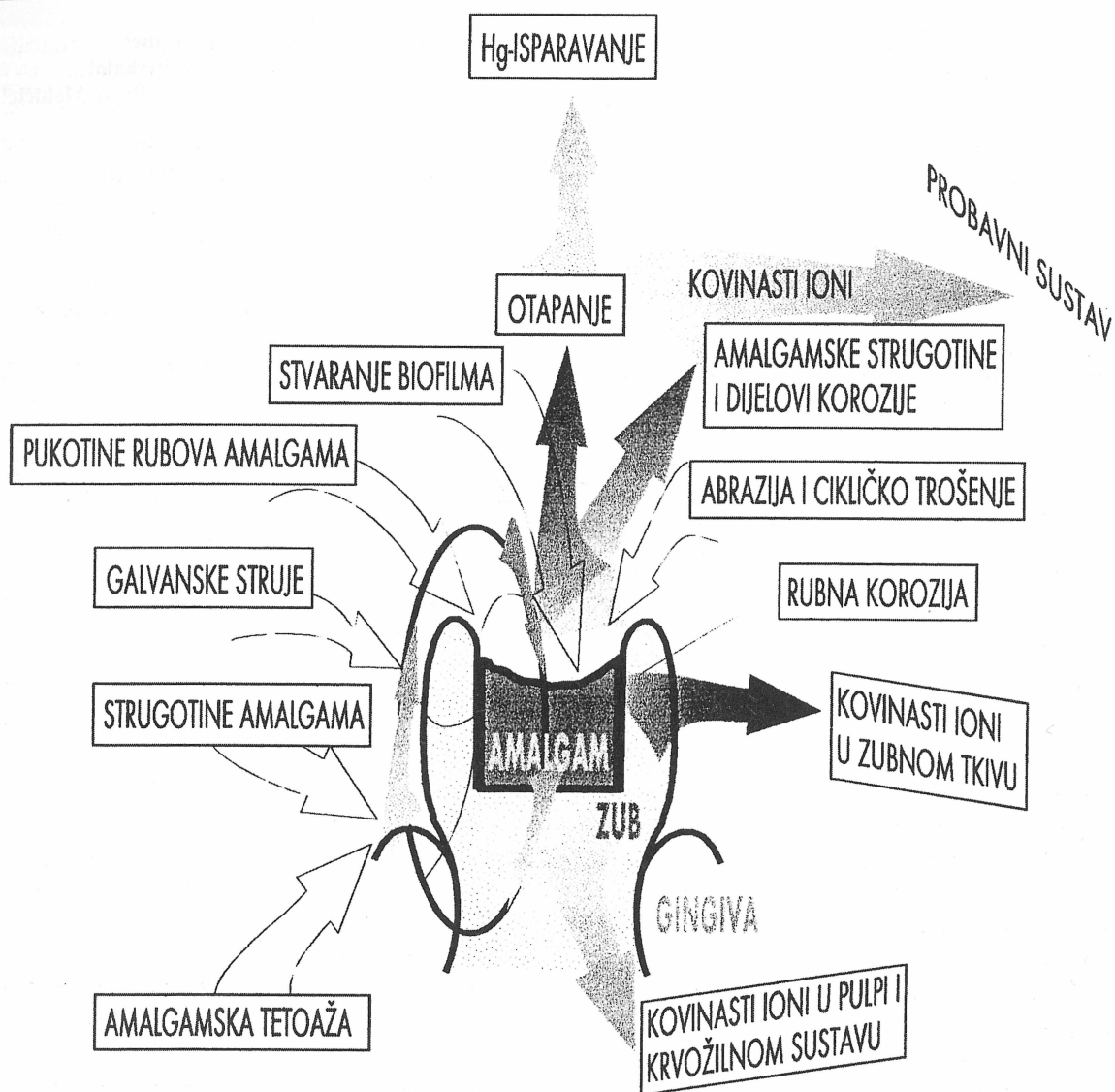
1. Utjecaj amalgamskog ispuna na okolna tkiva i udaljene organe

Štetni utjecaji stomatoloških materijala na pacijentovo zdravlje mogu biti lokalni, u usnoj šupljini, ili sistemski, što ovisi o mogućnosti prodora otpuštenih sastojaka iz materijala u organizam, odnosno od stupnja njihove resorpcije (1).

Putovi žive i ostalih elemenata iz amalgamskog ispuna (Slika 1):

1. Udisanje živinih para. Smatra se da se oko 80% udahnutih živinih para apsorbira plućima.

2. Smatra se da se probavnim sustavom resorbira manje od 10% anorganske žive.
3. Jedan dio žive izravno se prenosi od oronazalne šupljine do mozga. (Nema dokaza, ali se pretpostavlja zbog anatomske građe i povezanosti tih područja).
4. Prijelaz žive iz amalgamskog ispuna u pulpu. (Drži se da nema toga prijelaza ako je sav dentin zaštićen podlogom).
5. Prijelaz žive u sluznicu i u vezivno tkivo usne šupljine (2).



Slika 1. *Mogući utjecaj žive i drugih sastojaka iz dentalnog amalgama na okolna tkiva i udaljene organe*

Figure 1. *Possible influence of mercury and other components of dental amalgam on surrounding tissues and distant organs*

1.1. Utjecaj amalgamskog ispuna na usnu šupljinu

1.1.1. Utjecaj amalgamskog ispuna na sluznicu usne šupljine

Oštećenja na sluznici usne šupljine mogu biti uslijed specifičnih imunoloških ili nespecifičnih toksičnih reakcija nastalih na sastojke iz amalgamskog ispuna (3).

Imunološki temelj za oštećenja sluznice izazvana proizvodima iz ispuna jest kontaktna alergija koju izazivaju oslobođeni kovinasti ioni iz amalgamskog

ispuna što prodiru u epitel, vežu se za proteine domaćina i stimuliraju imunološki sustav.

Povišena razina žive pronađena je u lizosomima makrofaga i fibroblasta vezivnoga tkiva lihenoidnog oštećenja u usnoj šupljini. No, živa je opažena i u zdravoj sluznici i u oštećenoj sluznici uslijed oralnoga lichenusa planusa s postojanjem amalgamskog ispuna ili bez njega (4).

Navodi se da oštećenja sluznice koja su u dodirnome području s amalgamskim ispunom nestaju potpuno ili gotovo potpuno pošto se ukloni amalgamski ispun, a oštećenja koja nisu u dodirnome podru-

čju ostaju. Zato se drži da oštećenja sluznice koja prelaze dodirno područje amalgamskog ispuna jesu oralni lichen planus, a ostale su alergijska reakcija ili toksična reakcija.

Smatra se da preosjetljivost na živu iz korodiranog amalgamskog ispuna ima bitnu ulogu u nastanku oralnoga lichen planusa. To podupiru nalazi preosjetljivosti na živu prema kojima pacijenti s oralnim lichen planusom pokazuju osjetljivost u 16-26%, a u općoj je populaciji osjetljivost na živu 1-4%. Pitanje je, pritom, nije li porast osjetljivosti na živu posljedica povećane propusnosti oštećene sluznice usne šupljine kod lichen planusa za alergen žive.

Ostali razlozi vezanosti amalgamskog ispuna uz oralni lichen planus mogla bi biti imunološka ili toksična reakcija na nakupljeni plak na površini amalgamskog ispuna, a također i tzv. oralni galvanizam koji može nastati kao posljedica postojanja raznih kovina u usnoj šupljini i razlike električnoga potencijala između njih (5,6,7,8).

Kronične toksične reakcije mogu nastati uslijed ponavljano ili neprekidnog utjecaja toksičnih čimbenika tijekom duga razdoblja.

Budući da se klinički izgled oštećenja sluznice uslijed toksične reakcije i reakcije preosjetljivosti ne razlikuju, dijagnoza se postavlja alergijskim testom.

Utisnućem dijelova dentalnog amalgama u tkivni fluid gingive nastaje amalgamska tetoaža sluznice, a čini se da nastaje kao posljedica brušenja amalgamskog ispuna visokookretajnom bušilicom, ali i od biodegradacije amalgamskog ispuna (9). Nalazi amalgamske tetoaže u zamoraca pokazuju da te promjene nastaju kao degradacija malih amalgamskih čestica u makrofagima i gigantskim stanicama. Tijekom tih procesa živa se oslobađa, prolazi u krvnu struju i krvlju se rasprostire po cijelome organizmu (10).

1.1.2. Utjecaj amalgamskog ispuna na parodont

Drži se da kronična izloženost živi može izazvati gingivitis, gubitak alveolarne kosti, gubitak zuba, bruksizam, oštećenja sluznice usne šupljine, kovinasti okus i pojačano lučenje sline.

Nije razlučeno djeluje li amalgamski ispun štetno po sluznicu usne šupljine zbog nakupljenoga plaka na sebi ili zbog kemijskih sastojaka amalgamskog ispuna.

Sanchez i sur. (11) histološki su razmatrali gingivno tkivo u blizini amalgamskog ispuna i kontrolnu gingivu bez amalgamskog ispuna. Stupanj upale na kontrolnome tkivu (bez amalgamskih ispuna) bio je 1,6, u blizini poliranog amalgamskog ispuna stupanj je bio 1,8, a u blizini nepoliranog amalgamskog ispuna stupanj upale bio je 2,5.

1.1.3. Utjecaj amalgamskog ispuna na pulpu

Opaženo je da zubi s amalgamskim ispunom imaju znatno višu razinu žive u pulpi od zuba bez amalgamskog ispuna. Pritom zubi bez podloge imaju znatno višu razinu žive od onih koji imaju podlogu. Također se navodi da je veća količina žive u pulpi kod dubljih kaviteta (12).

1.2. Utjecaj amalgamskog ispuna na ostale organe i sustave

Nakon udisanja živinih para iz amalgamskog ispuna živa oksidira u Hg^{2+} i raspodijeli se u organizam. Pojedine studije (13,14) izvješćuju o nakupljanju žive iz amalgamskog ispuna u tijelu. Jedan mali dio žive iz amalgamskog ispuna prolazi krvno-moždanu branu prije nego se oksidira, a potom se može nakupljati u mozgu. Obdukcijske studije pokazale su da je koncentracija žive u bubrezima osoba s amalgamskim ispunima veća nego u ostalim organima. Osim što se živa iz amalgamskih ispuna nakuplja u bubrezima, mozgu i jetrima, smatra se da može utjecati na krvožilni i probavni sustav te na druge sustave. Živa se iz tijela izlučuje uglavnom urinom i stolicom, a manji se dio žive može zadržati u tijelu u biološki inaktivnom obliku.

1.2.1. Utjecaj amalgamskog ispuna na bubrege

Kako bubrezi imaju ulogu pročišćavati krv, najviše su podložni nakupljanju žive. Smatra se da je kritično razdoblje nefrotoksičnosti žive vrijeme do početka stvaranja metalotioneina u bubrezima. Toksični učinak anorganske žive (Hg^{2+}) na bubrege očituje se uvijek kad je stvaranje endogenoga metalotioneina nedostavno, najčešće pri velikim količinama Hg^{2+} (15). Ponovljene količine Hg^{2+} prouzrokuju početak stvaranja metalotioneina, zato kod kronične izloženosti Hg^{2+} biva veća tolerancija prema Hg^{2+} nego kod akutne izloženosti većim dozama anorganske žive (16). Ako stvaranje metalotionei-

na nije dostatno, može nastati interakcija Hg^{2+} s visokomolekulskim proteinima u bazalnoj membrani i mikrosomima, što je uzrokom povećanoga nakupljanja Hg^{2+} unutar stanica. Vezanje Hg^{2+} za membranu može biti reverzibilno i ireverzibilno, ovisno o količini Hg^{2+} .

Poput metalotioneina i selen štiti stanice bubrega od toksičnosti žive. Selen svezuje živu čineći postojani spoj živin selenid ($HgSe$) unutar lizosoma bubrega, čime onemogućuje toksični učinak žive (17).

Studije o osobama koje su profesionalno izložene živi pokazuju da nema oštećenja bubrega dok je koncentracija žive u urinu oko 25 puta veća od one koja je izmjerena kod nositelja amalgamskog ispuna (18).

Neke studije (19,20) kojima se mjerila koncentracija žive u urinu i oštećenje bubrega ispitanika s amalgamskim ispunima i onih bez amalgamskog ispuna nisu našle znatne razlike između ispitivanih skupina.

Pojedina istraživanja (21,22) pokazuju da osobe s amalgamskim ispunom imaju veću koncentraciju žive i enzima NAG u urinu od osoba bez amalgamskih ispuna. Boyd i sur. (23) smatraju da bi osobe s 12 i više amalgamskih ispuna mogle biti izložene opasnosti od poremećaja rada bubrega. Sibleurud (24) izvješćuje da se u ljudi nakon dvije godine otkako je postavljen amalgamski ispun oslobađa znatna količina živinih para iz ispuna, te da osobe s amalgamskim ispunom izlučuju urinom tri puta veću količinu žive od osoba bez amalgamskog ispuna.

U opsežnoj studiji na stomatolozima (25) koju je provelo ADA opaženo je da 10% stomatologa ima povišenu koncentraciju žive u urinu, neki i vrlo visoku. Koristeći koncentraciju β_2 , mikroglobulina, serum kreatinina i kreatinin klirens u serumu i urinu, ispitivači nisu našli statistički značajnu povezanost između povišene koncentracije žive u urinu i oštećenja rada bubrega.

Fung i Molvar (26) smatraju da je opasnost od poremećaja rada bubrega (koju su na životinjama ustvrdili Boyd i sur.) u ljudi vrlo mala, iako amalgamski ispuni utječu na rast koncentracije žive u bubrezima. Naime, spojevi metalotioneina i selen sa živom onemogućuju toksičnost žive, no dulje ju vrijeme zadržavaju u organizmu.

Najpouzdaniji pokazatelj stvarne količine žive u organizmu jest kompleksonska terapija, budući da živa ima veću sklonost prema spojevima kao što je npr. DMPS (2,3-dimerkaptopropan-1-sulfonska kiselina) nego prema selenu i metalotioneinu pa se lakše otpušta iz tih spojeva. Zato se pokretanje žive iz organa u kojima se nakuplja (mozak, bubrezi) postiže uporabom kompleksonske terapije. Test provokacije s DMPS bolji je pokazatelj tjelesnog opterećenja živom od mjerenja koncentracije žive u krvi i urinu, jer je izlučivanje žive u urinu nakon primjene DMPS-a povećano i do šest puta (27,28).

1.2.2. Utjecaj amalgamskog ispuna na živčani sustav

Budući da su živine pare (Hg^0) lipofilne, vrlo lako prolaze krvno-moždanu branu. U mozgu se elementarna živa oksidira u anorganski oblik djelovanjem enzima (29). Smatra se da se živine pare mogu izravno resorbirati u SŽS preko nosne sluznice. Zna se da je koncentracija anorganske žive u mozgu osoba koje nisu izložene živi relativno mala, a obdukcijски nalazi pak pokazuju veće nakupljanje žive u mozgu, hipofizi i bubrezima stomatološkog osoblja (30,31,32).

Obdukcijски nalaz kovina u ljudskome mozgu kod Alzheimerove bolesti pokazuje da je razina žive viša u strukturama s ulogom pamćenja (bazalne jezgre, amigdala, hipokampus) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima iste dobi. Neki istraživači (33) navode dentalni amalgam kao mogući izvor žive. Khatoon i Duhr (34) smatraju da oštećenja mikrotubulusa mozga kod Alzheimerove bolesti nastaju zbog izloženosti anorganskoj živi iz ispuna. Obdukcijски nalaz osoba s Alzheimerovom bolesti pokazuju povećanu koncentraciju žive u subcelularnim područjima SŽS-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bez Alzheimerove bolesti (32). Kako štakori tretirani sa živom pokazuju ireverzibilno oštećenje tubulusa mozga poput onoga kod Alzheimerove bolesti, a takav nije primjećen kod štakora tretiranih aluminijem, autori zaključuju da je anorganska živa uključena u etiologiju Alzheimerove bolesti. Neurone SŽS-a čine uglavnom citoskeletalni proteini, što uključuje tubulin, aktin i B-50/GAP-43, a membrane čine fosfoproteini. Neuronski metabolizam tih proteina reguliran je ADP-ribozilacijom. Pokusi na štakorima s $HgCl_2$ u *in vitro* i *in vivo* uvje-

tima pokazuju znatno smanjenu ADP-ribozilaciju tubulina i aktina u mozgu štakora. U slučaju *in vivo* pokusa, razina koncentracije žive u mozgu pokazuje istu vrijednost poput razine žive izmjerene kod majmuna 28 dana nakon što je stavljen dentalni amalgam (2). Lorscheider i sur. (35) smatraju da ti nalazi potvrđuju svezu izloženosti anorganskoj živi i neurodegradacije. Drugi istraživači (36) preporučuju da se u budućim istraživanjima odredi je li povišena koncentracija žive u mozgu pacijenata s Alzheimerovom bolesti primarna ili je ona nastala zbog pojačana taloženja žive u bolešću oštećeni mozak.

Kod visokih koncentracija žive u urinu i serumu osoba koje su profesionalno izložene živi, uključujući i mali broj stomatologa, mogu postojati i neurološki znaci. Prvi znak je blagi mišićni tremor koji može napredovati do oštećenja rada mišića i zahvatiti cijeli motorički sustav. Mogu se javiti nagli trzaji, nesigurno (klimavo) hodanje, nesanica, depresija, umor, bezvoljnost, razdražljivost, a i smanjena duševna sposobnost. Jaki stupanj toksičnosti može biti uzrokom manično-depresivne psihoze s halucinacijama (37).

Iyer i sur. (38) smatraju da je kod stomatološkog osoblja veća opasnost od polineuropatija zbog udisanja živinih para. Koncentracija žive u urinu, pri kojoj se javljaju blaži oblici navedenih simptoma, iznosi oko 25 µg Hg/g kreatinina. To je šest puta više nego koncentracija žive izmjerena u urinu kod osoba koje imaju mnogo amalgamskih ispuna.

Ahlbom i sur. (39) upozoravaju na znatan porast opasnosti od intrakranijalnih glioma u stomatologa i stomatološkog osoblja, a i u drugih zanimanja izloženih živi. Autori smatraju da je to posljedica kancerogenog učinka žive te da živa iz dentalnog amalgama, unatoč malim količinama, može izazvati takve tumore. Dosadašnji oskudni podatci ne potvrđuju kancerogenost žive iz dentalnog amalgama (29). Barregard i sur. (40) zabilježili su dvostruko veću čestotu tumora mozga u stomatološkog osoblja nego u osoba koje nisu profesionalno izložene živi. Wikstrand i Bigner (41) drže da imunosupresija žive ima važnu ulogu u tumorima mozga.

Smatra se slučajnošću poboljšano zdravstveno stanje kod nekih neuroloških bolesti (multipla skleroza) nastalo pošto je uklonjen amalgamski ispun. Neki su autori proglasili dentalni amalgam uzroč-

nikom nastanku multiple skleroze, što je potaknulo pacijente da zamjenjuju svoje amalgamske ispune drugim nadomjescima. Pritom su neki osjetili poboljšanja te je ta činjenica potaknula mnoga istraživanja na tome polju. Istraživači su se složili da su ta prolazna poboljšanja vjerojatno bila slučajno istodobna s trenutačnim remisijama bolesti. Takvo je stajalište i Nacionalne udruge oboljelih od multiple skleroze u SAD-u (42).

Saxe i sur. (43) istraživali su povezanost između žive iz amalgamskog ispuna i funkcije mozga na starijim ženama dugogodišnjega jednakog načina života (časne sestre u jednome samostanu). Autori ne nalaze utjecaj amalgamskog ispuna na bilo koju od devet ispitivanih neuroloških funkcija.

1.2.3. Utjecaj amalgamskog ispuna na krvožilni sustav

Siblerud (24) je kroz dulje razdoblje mjerio utjecaj oslobođene žive iz amalgamskog ispuna na krvožilni sustav. Živine su pare lipofilne, zato lako prolaze kroz lipidnu staničnu membranu. Pri ulasku u eritrocite, atomi živinih para oksidiraju u anorgansku živu koja ima vrlo veliku sklonost prema sulfhidrilnim skupinama hemoglobina. Pritom se može oštetiti sinteza hema u eritrocitima, smanjiti aktivnost enzima ATP-aze i izazvati pad osmotske fragilnosti eritrocita. Anorganska živa može utjecati na terciarnu strukturu molekule hemoglobina, što može promijeniti disocijaciju kisika. Nakon oksidacije dio žive vezan je za albumine (oko 50%), a jednako toliko žive (oko 50%) vezano je za eritrocite. Oksidirani živini ioni mogu stvarati reverzibilne sveze s tkivima ligandima, kao što su, primjerice, tiolne skupine proteina, čime živa može utjecati na pojedine krvne vrijednosti (24,29). Zapaženo je da živa u tijelu usporava ritam srca i mijenja tonus n. vagusa. Drži se da je to posljedica sadržaja n. vagusa, tj. acetilkolina koji ima specifičan utjecaj na kolinreceptorske proteine srčanoga mišića (mjesto na kojima su sulfhidrilne skupine). Siblerud (24) nalazi da, u usporedbi s ispitanicima bez amalgamskog ispuna, nositelji amalgamskog ispuna imaju znatno viši krvni tlak, niži hemoglobin, niži hematokrit, tahikardiju, anemiju, budu ujutro umorni i općenito se lakše umaraju. Berglund (44) i Snap (45) iznose da sedam okluzijskih amalgamskih ispuna povećava koncentraciju žive u krvi za oko 1,2 µg/L. Smatra se da bi

najviša dopuštena koncentracija Hg u krvi bila 30 µg/L. Neki pak smatraju da ne bi trebala biti viša od 10 µg/L, a dopuštena koncentracija žive u krvi osoba koje nisu izložene trajnom djelovanju žive ne bi smjela prelaziti 5 µg/L.

U posljednjih nekoliko godina provedena su ispitivanja koncentracije žive u krvi osoba s amalgamskim ispunima, te istih tih ispitanika nakon što im je uklonjen amalgam. Ishodi jednog istraživanja pokazali su kod 9 od 10 osoba znatan pad koncentracije žive u krvi. Prosječan pad bio je za 1,1 µg/L. Nalazi koncentracije žive u krvi razlikuju se kod raznih ispitivača (45,46).

Neki istraživači (46) ne nalaze razliku u koncentraciji žive u krvi i urinu osoba s amalgamskim ispunom u usporedbi s osobama bez amalgamskog ispuna. Ipak, prevladava mišljenje da je prosječna koncentracija žive u krvi osoba s amalgamskim ispunima viša od kontrolnih ispitanika bez amalgamskih ispuna, a postoji i velika ovisnost o množini amalgamskih ispuna (2).

Stomatološko je osoblje izloženo živi tijekom rada s dentalnim amalgamom. Zbog toga se je u nekim zemljama mjerila koncentracija žive u krvi stomatološkog osoblja.

Moeller-Madsen i sur. (47) u Danskoj analizirali su krv 130 stomatologa i 40 osoba koje nisu bili izložene živi. Srednja koncentracija žive u krvi stomatologa bila je 4,0 µg/L (raspon: 1,2 - 19,2) a 2,0 µg/L (raspon 1,1 - 4,6) u kontrolnih ispitanika. Autori zaključuju da je to dovoljno ispod dopuštene granice od 30 µg/L, te da stomatološko osoblje u Danskoj nije profesionalno izloženo većim dozama žive. Studije iz pojedinih zemalja potvrđuju da izloženost živinim parama u stomatološkim ordinacijama u posljednjih 10 - 15 godina opada, a to se zaključuje prema nižim vrijednostima žive u krvi ispitanika koji rade u stomatološkim ordinacijama. Drži se da je to posljedica veće pažnje pri radu s dentalnim amalgamom (2).

Fung i Molvar (26) su u studiji na 24 pacijenta postavili do osam novih amalgamskih ispuna i promatrali koncentraciju anorganske žive i metil-žive u krvi i urinu nakon 2 dana, te nakon 2,4,6 i 12 mjeseci. Nisu pronašli metil-živu, a anorganska živa nađena je kod 14 od 24 pacijenta. Vrijednosti nisu bile iznad 50 µg/ml žive u krvi i iznad 30 µg/ml žive u urinu.

1.2.4. Utjecaj amalgamskog ispuna na imunološki sustav

Radovi o utjecaju dentalnog amalgama na imunološki status, a na temelju hipersenzibilnosti, sve su češći (48). Weiner, Nylander i Berglund (29) iznose hipotezu da živa interferira sa stanicama imunološkog sustava i mijenja imunološki odgovor. Interakcija sa -SH skupinama membrane stanice može izazvati otežano prepoznavanje vlastite membrane i razviti imunološku reakciju na domaće membranske receptore.

Zna se da se živa nekih lijekova povezuje s promjenama koja je opisana kao imunološki utemeljen glomerulonefritis (49).

Eggleston (50) je na dvama pacijentima opazio povezanost razine T-limfocita s postojanjem amalgamskog ispuna u ustima. On navodi da broj T-limfocita raste kad se amalgamski ispun izvadi, a pada kad se amalgamski ispun ponovno stavi.

Mackert i sur. (51) obavili su ispitivanje na 37 osoba (21 ispitanik s amalgamskim ispunom i 16 ispitanika bez amalgamskog ispuna). Ispitali su ukupan broj leukocita, ukupan broj limfocita i postotak pojedinih limfocita. Uporabom monoklonskih protutijela za CD2(T11); CD3(T3); CD4(T4); CD8(T8); CD20(B1) i Leu7 određivane su navedene podskupine. Istraživači izvješćuju da nisu našli statistički značajne pomake u odnosu prema kontrolnoj skupini.

Eedy i sur. (52) ustanovili su u studenata stomatologije porast ukupnoga broja limfocita, ukupnih CD3, CD4 i CD8 u usporedbi s kontrolnom skupinom. Autori nisu opazili razliku u omjeru CD4/CD8 (T helper/T supresor), u broju humoralnih B stanica (CD21) i u broju NK stanica (CD16). Pritom ni studenti ni ispitanici kontrolne skupine nisu pokazivali alergiju na živine spojeve. Istraživači smatraju da je mogući razlog promjene broja limfocita profesionalna izloženost studenata stomatologije živinim parama iz dentalnog amalgama.

Wilhelm i sur. (53) mjerili su relativan i ukupan broj granulocita, limfocita, monocita, B stanica, T stanica (CD4 i CD8) i NK stanica, te funkcijsku sposobnost T stanica ispitanika s amalgamskim ispunima i skupine bez amalgamskih ispuna. Autori izvješćuju da statistički značajne promjene promatranih vrijednosti nisu našli ni u jedne ispitivane skupine. Zato zaključuju da amalgamski ispun nema

učinak na promatrane vrijednosti imunološkoga sustava.

1.2.5. Utjecaj amalgamskog ispuna na dijelove probavnog sustava

Lorscheider i sur. (35) ističu da kronična izloženost nekih životinja živi iz dentalnog amalgama može povećati broj crijevnih bakterija otpornih na živu. Zna se da su bakterije koje pokazuju otpornost na živu često otporne na jedan ili na više antibiotika, uključuju ampicilin, tetraciklin, streptomycin, kanamicin, kloramfenikol i eritromicin. Drži se da su ta dva tipa otpornosti bakterija genetski povezani. Summers i sur. (54) zaključuju da kronična izloženost životinja živi iz dentalnog amalgama povećava broj bakterija otpornih na živu, koje zatim, postaju otporne i na antibiotsku terapiju.

1.2.6. Generalizirana reakcija preosjetljivosti na amalgamski ispun

Generalizirana alergijska reakcija na živu (tip IV) uključuje crvenilo i osip na licu te pretežno na vanjskim stranama udova.

White i Smith (55) našli su samo u 28 slučajeva osip pripisan amalgamskim ispunima u stomatološkim i dermatološkim izvješćima. Više od pola bilo je prije senzibilizirano, te ih nije prouzročio amalgamski ispun, što pokazuje da je osjetljivost na živu iz amalgamskog ispuna niska. To podupire studija (4) koja nije našla značajnu razliku u reakciji na alergijske testove na živu kod osoba bez obzira na to jesu li one imale amalgamske ispune ili nisu.

Kod opisanih preosjetljivosti na živu, oštećenja sluznice uglavnom su ograničena i prolaze nakon dva do tri tjedna, čak i ako se alergen ne ukloni. Čini se da je to zbog toga što je oslobođena živa smanjena na razinu koja ne izaziva reakciju. Smatra se da postupak stavljanja ili vađenja amalgamskog ispuna više senzibilizira organizam nego njegovo trajno postojanje u usnoj šupljini.

U slučajevima kad smetnje ne prolaze,poručuje se izvaditi amalgamski ispun (56).

Izvješća pokazuju da osobe koje su profesionalno izložene amalgamu više unose žive u organizam od osoba s amalgamskim ispunima unutar usne šupljine. Opazilo se je da u studenata stomatologije tijekom studija raste pozitivna potkožna reakcija na

dentalni amalgam, no ni jedan student nije pokazao generaliziranu reakciju preosjetljivosti (57).

Iako nema sigurnih pokazatelja utjecaja dentalnog amalgama na zdravlje nositelja amalgamskog ispuna, postoje mnoge studije (5,58,59) koje opisuju povezanost amalgamskih ispuna s raznim zdravstvenim tegobama. Među njima prevladavaju umor, glavobolja, nesanica, loše raspoloženje, gubitak teka, proljevi, metalni okus, peckanje i pečenje jezika i usta, bolovi i druge smetnje, uglavnom neuroloških i imunoloških poremećaja. Zapravo, sve su to tegobe kojima nije moguće odrediti točnu etiologiju.

2. Teratogeni učinak amalgamskog ispuna

Na teratogeni učinak žive utječu četiri čimbenika: kemijski oblik žive, količina žive, stadij embrionalnog razvoja, i genetska konstitucija embrija (60).

Zna se da je prijenos dvovalentnih kationa kroz posteljicu na zametak selektivan. Elementarna živa i metil-živa zbog svoje topljivosti u lipidima lako prolaze kroz posteljicu u zametak, a anorganska se živa nakuplja u posteljici te samo mali dio prolazi u zametak. Budući da su to uglavnom rezultati pokusa na životinjama, smatra se da zbog osobitosti ljudskih i životinjskih mehanizama toksičnosti nije uputno prenositi te nalaze na ljudski zametak. Ipak, Suzuki i sur. (60) izvješćuju o nalazu organske i anorganske žive u ljudskom fetalnom mozgu i jetrima. Smatra se da se živa iz fetalnih jetara preraspodijeli u ostale organe (mozak).

Drži se da dnevni unos živinih para iz amalgamskog ispuna od oko 5 µg ne može izazvati teratogeni učinak.

Goering i sur. (36) nalaze da živa iz dentalnog amalgama može utjecati na reproduktivnu sposobnost dentalnog osoblja.

Kleman i sur. (61), naprotiv, nisu našli utjecaj množine amalgamskog ispuna u trudnica na koncentraciju anorganske žive u amnijskoj tekućini.

Neke studije (61, 62) također nisu sa sigurnošću utvrdile utjecaj amalgamskog ispuna, odnosno profesionalne izloženosti amalgamu u stomatološkim ordinacijama na reproduktivnu sposobnost ispitivanih osoba i čestoću malformacija čeda.

3. Utjecaj dentalnog amalgama na okoliš

Živa postoji u zraku, vodi i hrani, a također i u mnogim medicinskim i kozmetičkim pripravcima. Nakuplja se u kopnenim i vodenim hranidbenim lancima, najviše je ima u morskoj ribi. U onečišćenoj morskoj vodi koncentracija metil-žive u riba može biti višestruko povećana od dopuštene. Utvrđeno je da svatko tko nije profesionalno izložen živinim parama danomice unosi u organizam 10 do 20 µg žive.

Prirodno otpuštanje žive iz zemljine kore je oko 150.000 tona u godini. No, kao rezultat prerade rude, minerala i izgaranja fosilnoga goriva, u okoliš svake godine dospije oko 20 do 30 tisuća tona žive.

Procjenjuje se da se u godini oko 10.000 tona žive rabi za ljudske potrebe. Od toga se 3 - 4% upotrebljava u stomatologiji. Podatci iz godine 1995. pokazuju da se u SAD-u za 75 - 80% ispuna na zubima upotrebljuje dentalni amalgam. Prema tome, procjenjuje se da je u toj zemlji godišnja potrošnja elementarne žive u stomatologiji oko 100.000 kg. Zbog spoznaje o štetnosti živina otpada postoje zahtjevi da se smanji potrošnja žive (63).

Neke studije (63,64) mjerile su količinu žive u stomatološkim ordinacijama i klinikama. Rahiny (63) iznosi da oko 46% svježe trituriranog dentalnog amalgama bude postavljeno kao novi amalgamski ispun. Preostale amalgamske čestice (ostatci u kapsulama, suvišak pri stavljanju novog amalgamskog ispuna, ostatci nakon oblikovanja amalgamskog ispuna) trebale bi se skupljati u posebne posude za recikliranje. Manje amalgamske čestice nastale tijekom finog oblikovanja, brušenja i poliranja budu usisane i otplavljene odvodnim sustavom. Dio njih taloži se u tubama i odvodima u klinici. Ako ne postoje amalgamski separatori, dio otpada odlazi u kanalizaciju. Pojedine studije (65,66) potvrđuju da su vrijednosti onečišćenja kanalizacije živom u klinikama koje imaju amalgamske separatore niže nego u onima bez njih. Izmjerene vrijednosti su u rasponu od 24 do 1700 µg Hg/dan. Izvađeni zubi s amalgamskim ispunom, kapsule dentalnog amalgama, vaterolice i drugi otpad onečišćen amalgamom bude uglavnom uništen s ostalim čvrstim ot-

padom. Pritom se živa oslobađa kao biološki raspoložive živine pare, koje bi mogle biti metilirane u organsku živu u ribama ili djelovanjem nekih mikroorganizama. Zato bi trebalo sav navedeni otpadni materijal skupljati, kontrolirano odlagati i uništavati (66).

Razmatran je i mogući utjecaj kremacije i pokopa ljudi s amalgamskim ispunima u usnoj šupljini na razinu živinih para u zraku i tlu. Budući da u suvremenom svijetu raste broj kremacija, podrazumijeva se da bi to mogao biti važan izvor onečišćenja živom. Podatci su vrlo raznoliki i temelje se na grubim procjenama. Prema nekim ispitivanjima količina oslobođene žive po kremaciji iznosi od 1,8 - 3,89 µg (67). Novija Švedska ispitivanja (63) ne dobivaju vrijednosti veće od 2,1 µg (prosječno 0,6 µg Hg po kremiranju). Neki istraživači ustanovili su porast vrijednosti žive u tlu i biljkama blizu krematorija, a drugi nisu opazili promjenu (63,67). Opazilo se je da istodobno sagorijevanje ampula selena pri kremaciji osoba s amalgamskim ispunima smanjuje oslobađanje živinih para. Istraživanja tla i vode u području groblja nisu pokazala različitu razinu žive u usporedbi s ostalim područjima.

Kako bi se spriječilo nekontrolirano odlaganje žive potrebno je pri radu upotrebljavati koferdam, obilato vodu i amalgamski separator, koji mora biti klinički i laboratorijski testiran s 95 - 99% uspješnosti pri izdvajanju čestica dentalnog amalgama. Tako dobiveni otpad zatim treba reciklirati, odnosno kontrolirano odlagati (63,64,66).

Iz navedenih podataka možemo zaključiti da se sastojci iz dentalnog amalgama oslobađaju prema izloženosti amalgamskog ispuna koroziji i trošenju. Budući da su razni istraživači dobili sasvim suprotne rezultate, smatramo da toksičnost dentalnog amalgama po zdravlje čovjeka nije dostatno proučeno te da zahtijeva daljnja istraživanja. Zbog mogućnosti pretvorbe elementarne i anorganske žive iz otpadnog amalgama u okolišu u visokotoksičnu organsku živu, pri stomatološkim je zahvatima s dentalnim amalgamom prijeko potrebno služiti se tzv. amalgamskim separatorima radi skupljanja i recikliranja otpadnog dentalnog amalgama.

DENTAL AMALGAM TOXICITY II

Summary

This review describes possible ways of penetration of components released from the amalgam filling into the individual's organism and their possible pathologic effect. Some activity mechanisms are described and research cited on the influence of amalgam filling on oral mucous, periodontal, pulp, kidneys, neural, cardiovascular, immunologic and digestive systems. Possible hypersensitivity reaction to amalgam filling is analyzed. Furthermore, the results of possible teratologic effect of amalgam filling, as well as the effect of dental amalgam (especially waste dental amalgam) on the environment, is discussed.

According to existing data it can be concluded that the influence of amalgam filling on the organism of the individual has not yet been sufficiently explained, because the results of investigations are contradictory. However, in the environment (within fish and bay activity of some microorganisms) mercury from waste dental amalgam can be transformed into highly toxic organic mercury, which can be a great danger to the environment. Consequently, great attention should be paid to the collection, storage and recycling of waste dental amalgam.

Key words: dental amalgam, toxicity

Adresa za dopisivanje:
Address for correspondence:

Nada Galić
Zavod za bolesti zubi
Stomatološki fakultet
Sveučilišta u Zagrebu
Gundulićeva 5
10000 Zagreb

Literatura

- BERGLUND A, MOLIN M. Mercury vapor release from dental amalgam in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings. *Eur J Oral Sci* 1996;104:56-63.
- ELEY BM, COX SW. The release, absorption and possible health effects of mercury from dental amalgam: a review of recent findings. *Br Dent J* 1993;175:355-362.
- LANGWORT S, ELINDER CG, SUNDQUIST KG. Minor effects of low exposure to inorganic mercury on the human immune system. *Scand J Work Environ Health* 1994;19:405-413.
- Von MAYENBURG et al. Patch with amalgam at various concentrations. *Cont Derm* 1991;24:266.
- NORDLIND K, LIDEN S. *In vitro* lymphocyte reactivity to heavy metal salts in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity to amalgam restorations. *Brit J Derm* 1993;128:38-41.
- EVERSOLE LR, RINGER M. The role of dental restorative materials in the pathogenesis of oral lichen planus. *Oral Surg* 1984;57:383-387.
- STENMAN E, BERGMAN M. Hypersensitivity to dental materials in a referred group of patients. *Scand J Dent Res* 1989;82:292-297.
- HOLMSTRUP et al. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:585-590.
- OWENS BM. Oral amalgam Tattoos: A Diagnostic Study. *Compend Contin Educ Dent* 1993;2:210-215.
- ELEY BM. A study mercury redistribution, extraction and renal pathology in guinea pigs implanted with powdered dental amalgam for between 2 and 4 years. *J Exp Path* 1990;71:375-393.
- SANCHES M et al. A histological study of gingival tissue response to amalgam silicate and resin restorations. *J Periodontol* 1969;40:543-546.
- WILHERHAUSEN-ZONCHENBET D et al. Quecksilbergehalt der Pulpa bei amalgamgefüllten Zähnen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1994;49:271-273.
- BARREGARD MD. Biological monitoring of exposure to mercury vapor. *Scand J Work Environ Health* 1993;1:45-49.

14. LANGWORTH S et al. Biological monitoring of environmental and occupational exposure to mercury. *Int Arch Environ Health* 1991;63:161-167.
15. BERLIN M. Mercury. U: Handbook on the Toxicology of Metals, 2. izdanje, Elsevier Science Publishers 1986:387-445.
16. WHO. Environmental Health Criteria 118. Inorganic Mercury World Health Organisation, Geneva 1991:1-168.
17. YONEDA S et al. Characterization of mercury and selenium binding protein specific for the detoxification of both metals in serum. *Metal ions in Biol and Med* 1996;4:100-102.
18. HANSON M, PLEVA J. The dental amalgam issue. A review. *Experient* 1991;47:9-21.
19. BEGEROW et al. Long-term mercury extraction in urine removal of amalgam fillings. *Int Arch Occ Env* 1994;66:209-212.
20. ARENHOLT-BINDSLEW DA, SCMALZ G. Quecksilber-Eyposition beim Entfernen von Amalgam-Füllungen. *Dtsch Zahnartzl Z* 1995;50:870-874.
21. ETI S et al. Slight renal effect of mercury from amalgam fillings. *Pharmacol Toxicol* 1995;76:47-49.
22. APOSHIAN HV et al. Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA. *J Toxicol-Clin Toxicol* 1991;30(4):505-528.
23. BOYD ND et al. Mercury from dental "silver" tooth filling impairs sheep kidney function. *Am J Physiol* 1991;261:1010-1014.
24. SIBLERUD RL. The relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system. *Sci Tot Envir* 1990;99:23-25.
25. MANDEL ID. Amalgam hazards. *JADA* 1991;122:62-65.
26. FUNG YK, MOLVAR MP. Toxicity of mercury from dental environment and from amalgam restorations. *Clin Toxicol* 1992;30(1):49-61.
27. MOLIN M et al. Mobilised mercury in subjects with varying exposure to elemental mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:187-192.
28. PRESTER LJ. Učinak terapije kelirajućim spojevima na toksikokinetiku anorganske žive u štakora različite dobi. Zagreb, 1995. Disertacija.
29. WEINER et al. Does mercury from amalgam restorations constitute a health hazard? *Sci Tot Envir* 1990;99:1-22.
30. EGGLESTON DW, NYLANDER M. Corelation of dental amalgam with mercury in brain tissue. *J Prosthet Dent* 1987;58:704-707.
31. NYLANDER M et al. Mercury concentrations in the human brain and kidney in relation to exposure from dental fillings. *Swed Dent J* 1987;58:704-707.
32. REINHARDT JW. Side-effects: Mercury contribution to body burden from dental amalgam. *Adv Dent Res* 1992;6:110-113.
33. DUHR E et al. Hg²⁺ induces GTP tubulin interactions in rat similar to those observed in Alzheimer's disease. *FASEB J* 1991;5:456.
34. KHATOON S et al. Aberrant guanosine triphosphate-tubulin interaction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1989;26:210-215.
35. LORSCHIEDER FL et al. The dental amalgam controversy-inorganic mercury and the CNS; genetic linkage of mercury and antibiotic resistances in intestinal bacteria. *Toxicol* 1993;97:19-22.
36. GOERING PL et al. Toxicity assessment of mercury vapour from dental amalgams. *Feund Appl Toxicol* 1992;19:319-329.
37. BROWN LJ. Dental amalgam. *JADA* 1991;122:73-80.
38. IYER K et al. Mercury poisoning in a dentist. *Arch Neurol* 1976;33:788-790.
39. ALBHOM et al. Dentists, dental nurses and brain tumours. *Br Med J* 1986;292:662.
40. BARREGARD L, SALLSTEN G, JARVHOLM B. Mortality and cancer incidence in chloralcalci workers exposed to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 1990;47:99-104.
41. WIKSTRAND CJ, BIGNER DD. Immunobiologic aspects of the brain and human gliomas. *Am J Pathol* 1980;98:517-567.
42. SIBLERUD RL, KIMHOLZ E. Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in multiple sclerosis. *Sci Tot Envir* 1994;142:191-205.
43. SAXE SR et al. Dental amalgam and cognitive function in older women: Findings from a nun study. *JADA* 1995;126:1495-1501.
44. BERGLUND A. Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intraoral mercury vapour inhaled after release from dental amalgam. *J Dent Res* 1990;69:1646-1651.
45. SNAPP KR et al. The contribution of dental amalgam to mercury in blood. *J Dent Res* 1989;68:780-785.
46. LANGWORTH CG et al. Mercury exposure from dental fillings. I. Mercury concentrations in blood and urine. *Swed Dent J* 1988;12:69-70.
47. MOLLER-MADSEN M et al. Mercury concentrations in blood from Danish dentists *Scand J Dent Res* 1988;96:56-59.
48. HICKEL R et al. Nebenwirkungen von Amalgam? Eine interdisziplinäre Studie. *Dtsch Zahnartzl* 1991;46:542-544.
49. ZIFF MF. Documented clinical side-effects to dental amalgam. Review. *Adv Dent Res* 1992;6:131-134.
50. EGGLESTON DW. Effect of dental amalgam and nickel alloys on T-lymfocytes Prelimiry report. 1983;51:617-623.

51. MACKERT JR et al. Leukocyte levels in subjects with and without amalgam restorations. *J Dent Res* 1988;67:262.
52. EEDY DJ et al. Elevated T cell subpopulations in dental students. *J Prosthet Dent* 1990;63:593-596.
53. WILHELM et al. Einfluss von Amalgam auf Zellen des Immunsystems. *Dtsch Zahnarztl Z* 1991;46:544-547.
54. SUMMERS AO. Organization, expression and evolution of genes mercury resistance. *Annu Rev Microbiol* 1986;40:607-634.
55. WHITE IR, SMITH BGN. Dental amalgam dermatitis. *Br Dent J* 1984;156:259-270.
56. POWELL LV et al. Mercury vapour release during insertion and removal of dental amalgam. *Oper Dent* 1994;19:70-74.
57. EEDY DJ et al. Elevated T cell subpopulations in dental students. *J Prosthet Dent* 1990;63:593-596.
58. MEURMAN JH. Patients complaining about amalgam-related symptoms suffer more often from illness and chronic craniofacial pain than their controls. *Scand J Dent Res* 1990;98:167-172.
59. KOCH WH, WEITZ M. Was raten Sie Ihrem Patienten? *Therapie Woche* 1991;41:3-22.
60. LARSSON KS. Teratological aspects of dental amalgam. *Adv Dent Res* 1992;6:114-120.
61. KLEMANN DA et al. Der Einfluss von Amalgam Füllungen auf die Quecksilberkonzentrationen in Fruchtwasser und Muttermilch. *Dtsch Zahnarztl Z* 1990;45:141-145.
62. WARFVINGE K. Mercury exposure of female dentist before pregnancy. *Br Dent J* 1995;178:149-152.
63. ARENHOLT-BINDSLEV DA. Dental amalgam-environmental aspects. *Adv Dent Res* 1992;6:125-130.
64. ROGERS KD. Status of scrap (recyclable) dental amalgams as environmental health hazards or toxic substances. *JADA* 1989;119:159-166.
65. RIVOLA et al. Feurbestattung und Quecksilberumweltlast. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1990;100:1299-1303.
66. WIRZ G et al. Mercury vapours from premeasured amalgam capsules. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1993;103:958-964.
67. YOSHIDA M et al. Amount mercury from dental amalgam filling released into the atmosphere by cremation. *Jap J Pub Health* 1994;41:618-624.