

Bisfenol A

Vedrana Erdec¹, Petra Fabekovec¹
doc. dr. sc. Kristina Goršeta²

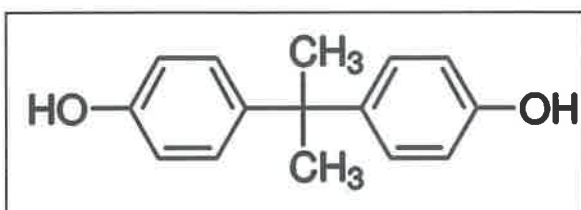
[1] studentice 5.godine

[2] Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

U posljednje vrijeme u žarištu su istraživanja endokrini disruptori, tj. kemikalije za koje se smatra da imaju mogućnost ometanja endokrinog sustava tijela te negativni učinak na razvojne, reproduktivne, neurološke i imunološke procese u ljudi i životinja. Endokrini disruptori mogu biti razne prirodne i umjetne tvari, a mogu se naći u raznim materijalima i proizvodima uključujući i dentalne materijale, lijekove, kozmetiku, dodatke hrani, plastiku, poliklorirane bifenile, DDT i druge pesticide, te bisfenol A. Bisfenolu A pridaje se posebna pozornost jer je riječ o izuzetno raširenoj kemikaliji (1).

Što je bisfenol A?

Bisfenol A (BPA) jest organski spoj (Slika 1) koji se koristi u proizvodnji polikarbonatne plastike i epoksi smola. Polikarbonati su izvrsne prozirnosti i koriste se za izradu spremnika za prehrambene proizvode čime postaje sveprisutan u mnogim potrošačkim proizvodima (bočice za hranjenje dojenčadi, plastični pribor za jelo (čaše i tanjuri) i drugi spremnici za čuvanje hrane). Bisfenol A sastojak je i epoksidnih smola u prevlakama konzervi, čime se sprječava kvarenje hrane i botulizam. Osim plastične i limene ambalaže, sadrži ga elektronička oprema, papir, igračke i dr. Također, kao monomer važna je komponenta restaurativnih kompozitnih materijala i sredstava za pečačenje (2,3,4).



Slika 1. Kemijska struktura bisfenola A. Preuzeto iz (16).

Utjecaj BPA na zdravlje

BPA pripada skupini ksenoestrogena. Kao agonist estrogenih i antagonist androgenih receptora, nepovoljno utječe na zdravlje. Ometa funkciju endokrinog sustava zahvaćajući žljezdano tkivo dojki, jajnika, prostate, testisa te gušterače, jetre i mozga. Izlaganje BPA može pridonijeti karcinogenezi u tim tkivima i organima, razvoju šećerne bolesti te uzrokovati reproduktivne i imunosne poremećaje (4,5,6).

Dobro je poznata Paracelsusova tvrdnja da samo doza čini tvar otrovom ili lijekom. Danas se zna da nije važna samo doza već i vrijeme izloženosti nekoj tvari. Znanstvena istraživanja ukazuju i na toksičnost niskih doza BPA (7). Određene smetnje pri ispitivanjima na štakorima (neurološki razvoj, tjeskoba, promjene mliječnih žlijezda i prostate) u nekoliko istraživanja javile su se i pri niskim koncentracijama BPA.

Novije analitičko istraživanje o BPA proveo je američki državni laboratorij (Pacific Northwest National Laboratory, PNNL) iz Washingtona pri čemu je utvrđeno da su rizici koji se povezuju s BPA preniski da bi značili rizik za zdravlje. Istraživanje je uključilo 150 studija o utjecajima koja su se usredotočila na konkretno pitanje je li koncentracija BPA dovoljno visoka da bi aktivirala estrogeni učinak u krvi. U osnovi, BPA se veže uz iste bjelančevine kao i estrogen, ali u mnogo manjoj mjeri. Analitičko istraživanje otkrilo je da bi koncentracija u krvi trebala biti mnogo viša da bi se pokrenuli biološki učinci (8).

Nacionalni centar za toksikološka istraživanja američke Agencije za hra-

nu i lijekove proveo je istraživanja na glodavcima koji se smatraju osjetljivijima na estrogen. Iako su oralno dobivali 100 do 1 000 puta više doze BPA nego što se smatra da su ljudi svakodnevno izloženi putem hrane, aktivni oblik BPA nije se mogao otkriti u fetusu osam sati nakon izlaganja majke. Iz toga su zaključili da BPA postaje neaktivan prolaskom kroz jetru. Time je dokazano da oralno uzimanje BPA kod glodavaca dovodi do njegove brze inaktivacije (9).

Budući da jedini dokazi o štetnim reproduktivnim i razvojnim učincima BPA dolaze iz istraživanja na štakorima i miševima bez relevantnog dokaza o učincima na ljudima, ostalim primatima ili domaćim životinjama, u obzir treba uzeti ključne razlike između vrsta koje mogu ograničiti jednostavno prenošenje rezultata s glodavaca na ljude (1).

Svega nekoliko studija provedeno je na ljudima. Studija koju je proveo Centers For Disease Control (CDC) na uzorku od 2517 ljudi starijih od 6 godina pokazala je prisutnost BPA u urinu kod 93 % ispitanika (10).

U EU, propisane dozvoljene doze dnevnog unosa BPA iznose 0,01 mg/kg tjelesne mase. Međutim, ta regulativa ne uzima u obzir povećanu osjetljivost metaboličkih i razvojnih procesa na izlaganje BPA u perinatalnom razdoblju života. Smatra se da BPA u malim dozama može posredovati u procesima amelogeneze i mineralizacije cakline tijekom razvoja (4,5,11).

BPA u dentalnim kompozitnim materijalima

Materijali za pečačenje imaju vrlo važnu ulogu u prevenciji karijesa i očuvanju oralnog zdravlja. Materijalima za pečačenje zatvara se fisurni sustav okluz-

ijskih površina i sprječava zadržavanje plaka. Ovaj postupak predstavlja najvažniju tehniku u prevenciji karijesa okluzijske plohe, a isto tako može biti terapijski postupak u zaustavljanju inicijalnih karijesnih lezija (12). Za pečaćenje fisura najčešće se koriste kompozitne smole ili staklenoionomerni cementi.

Kompozitni materijali predstavljaju standard u restaurativnoj stomatologiji, prvenstveno zbog postizanja visoke estetike te mogućnosti imitacije prirodnog zuba. Sastoje se od organske smolaste matrice, anorganskih čestica punila i svezujućeg sredstva. Organska matrica je ta koja se temelji na dimetakrilatnim monomerima (DMA) velike molekulske mase. Aromatski bisfenol-A-glicidil-dimetakrilat (bis-GMA) otkrio je Rafael L. Bowen 60-ih godina 20. stoljeća, pa se naziva i Bowenovom smolom. Zbog velike viskoznosti, bis-GMA se razrjeđuje manje viskoznim ko-monomerima kao što je trietilen-glikol-dimetakrilat (TEGDMA) te bisfenol-A-dimetakrilat (bis-DMA), uz dodavanje stabilizatora i inicijatora polimerizacije u smolu. Druga organska matrica u širokoj upotrebi je uretan-dimetakrilat (UDMA) smanjene viskoznosti

i, uz to, ne otpušta BPA. Međutim, upotreba mu je ograničena zbog toga što ne postiže dovoljne vrijednosti čvrstoće i krutost kao materijali temeljeni na bis-GMA (2,6,12,13,14).

Od 1996.g. počinje se istraživati povezanost BPA i dentalnih materijala. Naime, tada je otkriveno da se iz materijala za pečaćenje otpuštaju male količine BPA (2,3,12).

BPA se u pravilu ne koristi kao komponenta u proizvodnji kompozitnih materijala. U njihov sastav dolazi na dva načina:

kao međuprodukt razgradnje ostalih komponenata (enzimi slinje mogu razgraditi monomere kao što su bis-DMA koji se dodaje materijalu u svrhu poboljšavanja svojstava),

kao materijal u tragovima (ostatni BPA) nakon proizvodnje ostalih komponenata (bis-DMA i bis-GMA nastaju iz BPA kao početnog sastojka te se on može naći u tragovima ukoliko se nije sav pretvorio u bis-DMA ili bis-GMA) (2,3,6,12,15,16,17).

Mnogo materijala za pečaćenje podvrgnuto je ispitivanju u svrhu mjerenja prisutnosti BPA u slini nakon postavljanja na zub. Nathanson i suradnici (1997.) u svo-

jem istraživanju nisu otkrili oslobađanje BPA iz ispitivanih materijala za pečaćenje. Mannabe i suradnici (2000.) izvijestili su o mogućnosti kontaminacije nepotpuno polimeriziranog materijala, posebice u površinskom sloju. Međutim, radi se o niskim dozama, nedovoljnim za postizanje ksenoestrogenog učinka in vivo. Joskow i suradnici su 2006. godine zapazili otpuštanje BPA iz Delton LC Opaque™ do kojeg dolazi razgradnjom bis-DMA. Također, zapaženo je povišenje koncentracije BPA u slini nakon postavljanja materijala kratkotrajno i kroz 24 sata vraća se na početne vrijednosti. Mazzaoui i Polydorou sa suradnicima dokazuju prisutnost BPA u slini nakon primjene ScotchBond Multipurpose™, Delton™ i Ceram X™. U drugoj studiji, Polydorou nije detektirao BPA iz Clearfil Core™, dok je to uspio kod Clearfil DC Core Automix™ (3). Materijali na bazi smole kod kojih je utvrđeno otpuštanje BPA prikazani su u tablici 1.

Potencijalni rizik za zdravlje

Potencijalna toksičnost otpuštanja BPA iz dentalnih materijala može se odraziti lokalno na pulpu i okolno tkivo ili

Tablica 1. Dentalni materijali na bazi smole kod kojih je ispitivano otpuštanje BPA. Preuzeto iz (3).

Material	Manufacturer	BPA detected	BPA not detected	Ref
Delton	Dentsply Trubyte		✓	Nathanson
Concise	3M/ESPE		✓	Nathanson
Helioseal	Ivoclar		✓	Nathanson
Prisma Shield	Dentsply Caulk		✓	Nathanson
Seal-Rite I	Pulpdent Corp		✓	Nathanson
Seal-Rite II	Pulpdent Corp		✓	Nathanson
Defender	Henry Schein		✓	Nathanson
Delton LC Opaque	Dentsply	✓		Joskow
Scotchbond Multipurpose	3M/ESPE	✓		Mazzaoui
Delton	Dentsply	✓		Mazzaoui
Filtek Supreme XT	3M/ESPE		✓	Polydorou
Ceram X	Dentsply	✓		Polydorou
Clearfill Core	Kuraray		✓	Polydorou
Clearfill Photo Core	Kuraray	✓		Polydorou
Clearfill DC Core automix	Kuraray	✓		Polydorou
Filtek Silorane	3M/ESPE		✓	Kopperud
J.M. Poly Crown (polycarbonate)	Nissin Co., Japan	✓		Takahashi

sistemske na cijelo tijelo.

Razlikujemo tri načina apsorpcije bisfenola A iz dentalnih materijala:

- ingestija otpuštenih komponenti materijala kroz GI trakt,
- difuzija u pulpu kroz dentinske tubule,
- inhalacija hlapljivih komponenti u pluća (6,13).

Najviša koncentracija otpuštenog BPA iz dentalnih kompozitnih materijala postiže se neposredno nakon postavljanja samog ispuna, nakon čega vrijednost vrlo brzo opada. Količine izmjerene u slini 50 000 puta su niže od maksimalnih dopuštenih. Te male količine bisfenola A pronađene u slini i urinu, ali ne i u krvi, pokazuju da BPA otpušten iz kompozitnih materijala nema sistemskog utjecaja (6,13,17).

Kako bi se izbjeglo eventualno toksično djelovanje otpuštenog BPA iz dentalnih kompozitnih materijala, mogu se provesti neki klinički postupci kojima se može spriječiti njegova apsorpcija:

- korištenje abrazivnog kamenčića za poliranje,
- ispiranje mlakom vodom 30 s,
- ispiranje ispuna pusterom 30 s

uz odvođenje tekućine sisaljkom (13,14,16).

Zaključno, izloženost bisfenolu A iz dentalnih kompozitnih materijala minimalna je i potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio rizik za zdravlje (6,13,17).

Prvi materijal izbora za ispune u male djece je staklenoionomerni cement koji ne sadrži BPA, a također se primjenjuje i za pečaćenje fisura. Budući da postoji pre malo znanstvenih dokaza o toksičnosti BPA, preporučuje se biti na oprezu kod primjene dentalnih kompozitnih materijala kod trudnica i male djece (4).


S obzirom na velik broj istraživanja koja su oprečna u mišljenjima oko opasnosti primjene materijala koja otpuštaju BPA, teško će se donijeti odluka o njegovoj zabrani. Međutim, ograničenja proizvodnje i uporabe su na snazi u nekoliko zemalja. U Kanadi je 2010. godine ograničena primjena BPA u proizvodima za malu djecu, kao što su bočice za dojenčad. U Švedskoj je 2013. godine stupila na snagu zabrana primjene BPA za ambalažu za prehrambene proizvode za djecu mlađu od tri godine (18).

Europska komisija donijela je 28. siječnja 2011. direktivu 2011/8/EU o

ograničenju primjene BPA za bočice za dojenčad pa je zabranjena njihova proizvodnja i prodaja na tržištu Europske unije. Odluka je donesena kao preventivna mjera izrečena prema pravilu opreza koje se primjenjuje u situacijama kada postoji određena znanstvena nesigurnost (1).

Stavovi svjetskih stomatoloških organizacija o BPA

ADA (American Dental Association) u potpunosti podržava istraživanja kojima će se ispitati daljnji učinci i štetnost BPA na zdravlje. Međutim, na temelju dosadašnjih dokaza, ADA ne smatra da postoji osnova po kojoj izlaganje BPA iz dentalnih materijala predstavlja opasnost za zdravlje (3,15).

FDI (Fédération Dentaire Internationale) ne dozvoljava korištenje BPA u proizvodnji smolastih materijala, ali dopušta prisutnost ostatnog BPA u minimalnim količinama. Korisnost tih materijala nadmašuje ionako ograničena saznanja o štetnom djelovanju otpuštenog BPA iz ispuna. Naravno, zalažu se za daljnja ispitivanja i podizanje svijesti o preventivnim mjerama za sprječavanje nastanka karijesa kako bi se smanjila potreba za korištenjem dentalnih restaurativnih materijala (19). 

LITERATURA

1. Rujnić-Sokele M. Bisfenol A – kemikalija oko koje se lome koplja. Polimeri. 2012; 33(3-4):130-33.
2. ADA Professional Product Review. Determination of bisphenol a released from resin-based dental composite restoratives. J Am Dent Assoc. 2014;9(3).
3. British Dental Association. Bisphenol a in dental materials [Internet]. 2011 Feb; Available from: https://www.bda.org/dentists/policy-campaigns/public-health-science/fact-files/Documents/bisphenol_a_in_dental_materials.pdf
4. Ferreira LL, Couto R, Oliveira PJ. Bisphenol A as epigenetic modulator: setting the stage for carcinogenesis? Eur J Clin Invest. 2015 Jan;45(1):32-6.
5. Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier MC, Berdal A, et al. Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. Endocrinology. 2014 Sep; 155(9):3365-75.
6. LaBauve JR, Long KN, Hack GD, Bashirelahi N. What every dentist should know about bisphenol A. Gen Dent. 2012 Sep-Oct;60(5):424-32.

7. Vandenberg LN, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. Endocr Rev. 2012 Jun; 33(3):378-455.
8. New meta-study on BPA. Package design [Internet]. 2013 Apr. Available from: http://www.actega.com/fileadmin/altana/downloads/press/New%20Meta-Study_Package%20Design.pdf
9. U.S. Food and Drug Administration. Bisphenol A (BPA): use in food contact application [Internet]. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm
10. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol a at levels of human exposure. Endocrinology. 2006 Jun;147(6):56-69.
11. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol a. Am J Pathol. 2013 Jul;183(1):108-18.
12. Hentges SG. Bisphenol A in dental composites. Hum Ecol Risk Assess [Internet]. Available from: https://iaomt.org/wp-content/uploads/article_BPA-review.pdf
13. Abouelleil H, Attik N, Jeannin C, Colon P, Grosgeat B. Potential Toxicity of Bisphenol A and Other Related Substances in Dental Restorative Resins. J Oral Sci Health. 2015;2(1):1-15.
14. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):760-8.
15. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Statement on bisphenol a and dental materials [Internet]. 2013 Apr. Available from: <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/bisphenol-a>
16. Eramo S, Urbani G, Sfasciotti GL, Brugnolletti O, Bossi M, Polimeni A. Estrogenicity of bisphenol a released from sealants and composites: a review of the literature. Ann Stomatol. 2010 Jul;1(3-4):14-21.
17. Chen L, Suh BI. Bisphenol A in dental materials: A review. JSM Dent. 2013 Aug; 1: 1004.
18. The Hague. Sweden bans use of Bisphenol A [Internet]. 2013 Nov. Available from: http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Sweden%20bans%20use%20of%20Bisphenol%20A_The%20Hague_Sweden_1-11-2013.pdf
19. FDI World Dental Federation. FDI policy statement on bisphenol-A in dental restorative and preventive materials. Int Dent J. 2013 Dec;63(6):284.