

Nils Jacobsen og Arne Hensten

Reproduksjonsskadelige stoffer i dentale plastmaterialer?

Etter amalgamforbudet er det satt fokus på nytte og risiko ved økt bruk av resinbaserte dentale materialer. Slike materialer kan frigi komponenter som ellers finnes i avfall fra mer hverdagslige plastprodukter. Miljømedisinen har vært særlig opptatt av de såkalte hormonforstyrrelser, særlig østrogenhermere, som kan gi avvik i kjønnsutviklingen og reproduksjonsskader hos fisk og dyr. To slike stoffer, Bisfenol-A (BPA) og ftalat finnes i enkelte dentale materialer som henholdsvis degradereprodukt/forurensning eller mykner. Dyreeksperimentelle studier har vist at det er en lavdoseeffekt av slike stoffer, noe som har fått myndighetene til å inndra småbarnsprodukter som f. eks. BPA-holdige tåteflasker og ftalatholdig utstyr. Også innen neonatalmedisin er man på vakt overfor slike stoffer som kan stamme fra medisinsk utstyr.

Utlekksforsøk har vist at BPA og ftalat kan sive ut fra resinbaserte dentalmaterialer og kan spores igjen i saliva for en kortere periode. Slike utlekksstoffer kan gi en økning av østrogenhermende indikatorer i cellekultur. BPA i fissurforsøglingsmidler har fått særlig oppmerksomhet i klinisk odontologi fordi slike materialer anvendes på barn. Eksponeringen for BPA og ftalat ved tannbehandling har imidlertid vært vurdert av europeiske og amerikanske helsemyndigheter og er funnet problemfri fordi konsentrasjonen av utsivede stoffer er så beskjeden og varer så kort tid. Odontologisk forskning har bidratt til å avklare et tema fra forurensningsproblematikken som har en viss relevans til klinisk odontologi.

Amalgamforbudet i Norge bringer aktsomhetsfokus i odontologien over på de resinbaserte materialene. Våre materialer stammer fra plastindustrien og kan i prinsippet inneholde lignende toksiske komponenter som

Forfattere

Nils Jacobsen, professor emeritus, dr.odont. Nordisk institutt for odontologiske materialer (NIOM a/s)

Arne Hensten, professor, dr.odont. Institutt for klinisk odontologi, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø

mer hverdagslige plastprodukter. Her står forurensningsproblematikk sentralt. Miljømedisinen har lenge vært opptatt av de helsemessige utfordringer for dyr og mennesker som plastmaterialene representerer i naturen, på grunn av opphopningen av nedbrytningsprodukter i næringskjeden og særlig i Arktis (1).

Stoffer som kan innvirke på hormonfunksjonen, spesielt såkalte østrogenhermere, har fått spesiell oppmerksomhet, fordi tilførsel av slike stoffer kan ha reproduksjonsskadelige effekter ved lave konsentrasjoner (2). Relevansen til odontologi gjelder i den grad odontologiske materialer frigjør komponenter som anses som potensielt risikable i en slik sammenheng. Hensikten med den følgende oversikten er å gjøre rede for hvilke type av stoffer det er tale om og hvilken risiko, om noen, de måtte representere.

Resinbaserte produkter i odontologien

Tannlegepraksis omfatter anvendelse av en rekke resinbaserte materialer til fyllinger, proteser, fissurforsøglingsmidler, rebaseeringsmidler, tannreguleringsutstyr, temporære materialer etc. De fleste materialene er basert på polymerisering av metakrylat-monomerer som f. eks. metylmetakrylat (MMA), Bisfenol-A-glycidylmetakrylat (Bis-GMA). Diglycidyldimetakrylat (Bis-DMA) kan være en modifierende monomer sammen med Bis-GMA i mange fyllingsmaterialer (3). Avhengig av bruksområdet krever slike produkter tilsetning av anorganiske eller organiske fyllstoffer, mykne-

Hovedbudskap

- Østrogenhermerne Bisfenol-A og ftalat kan lekke ut fra noen plastbaserte tannmaterialer
- Begge stoffene er miljøgifter fra plastprodukter med en forstyrrende effekt på kjønnsutvikling og fertilitet hos fisk og dyr
- Begge stoffene er forbudt i gjenstander og tekstiler for småbarn, men mulig eksponering ved tannbehandling er minimal og medfører ingen påvist risiko

Tabell 1. Eksempler på østrogenhermere utlekket fra dentale plastmaterialer. Henvisning til referanser i parentes.

Påvist ved cellekulturteknikk

I rebaseringsmidler (tissue conditioners) (14), og protesematerialer (34):

N-butyl-benzyl-ftalat (BBP)

di-n-butyl-ftalat (DBP)

di-2 etylhexyl-ftalat (DEHP)

I fissurførseglingsmidler (10,11) og restaureringsmaterialer (12):

bisfenol-A (BPA); bisfenol-A-dimetakrylat (Bis-DMA)

2-hydroksi-4-metoksibensofenon (HMBP): fotostabilisator

2,2-dimetoksi-2-fenylacetofenon, (DMPA): fotoinisiator

2,6-di-tert-butyl-p-cresol, BHT, E321: inhibitor i restaureringsmaterialer (14)

bisfenol-A (BPA): i polykarbonatkroner (27)

Uspesifiserte østrogenhermere i kjeveortopediske adhesiver (15)

Påvist ved fertilitetsforsøk hos mus

Trietylenglycol-dimetakrylat (TEGDMA)

Bis-GMA

BPA (22)

re og stoffer som er nødvendige for herdeprosessen og fargestabiliteten, dvs. initiatorer, akseleratorer, inhibitorer, ultrafiolett-stabilisatorer etc. Det er blant disse komponentene man kan finne østrogenhermere (Tabell 1). To stoffgrupper med relasjon til forurensningsproblematikken har vakt spesiell interesse innen odontologi, nemlig Bisfenol-A (BPA) og ftalater (Figur 1).

Hormonhermere i industrielle plastprodukter

Bisfenol-A er en viktig byggeblokk i fremstillingen av plastprodukter som polyestere, epoksy og polykarbonater. Harde plastprodukter av denne art finnes som vannflasker og tåteflasker, som intern overflate av hermetikkbokser, og i sportsutstyr, medisinsk utstyr, CD-er, leketøy etc.

Ftalater er estere av ftalatsyre og anvendes som myknere i plast, spesielt av polyvinylklorid typen (PVC). Myke plastprodukter finnes som adhesiver og lim til gulvdekker, tekstiler, smøremidler, diverse medisinsk utstyr etc.

Både for BPA og ftalater gjelder at målbare mengder kan påvises i miljøet. I tillegg til Bisfenol-A og ftalater kan stoffer som polyklorerte bifenyler (PCB), dioksiner, furaner, pesticider, bromerte flammehemmere og filterstoffer for ultrafiolett lys ha østrogenhermende virkning (4).

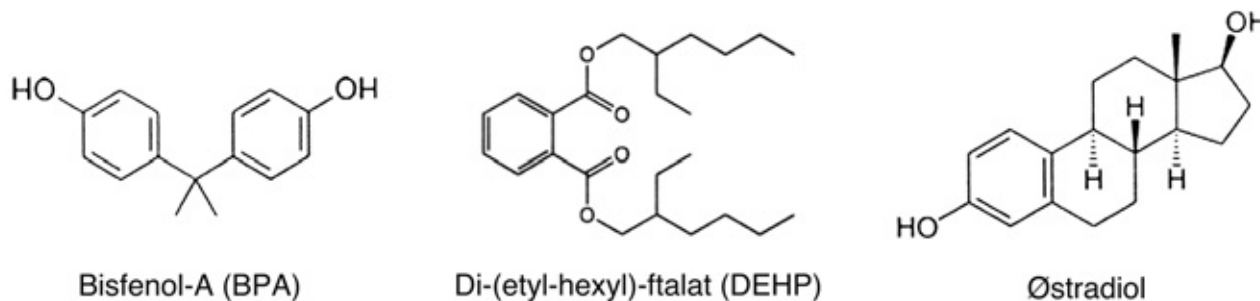
Hvordan virker østrogen og østrogenhermere?

Østrogen er en gruppe steroider med funksjon som kvinnelig kjønnshormon. Hormonet finnes som østradiol (Figur 1) hos kvinner i fertil alder, østron etter menopausen og østriol under graviditet. Østrogenene blir produsert i ovarier og placenta og til en viss grad også i vev som lever, binyrer og mammae. Hormonene diffunderer lett gjennom cellemembraner og bindes til bestemte kjermereseptorer, som i sin tur aktiverer kjønnsregulerende gener ved fosterutviklingen (5). En balansert østrogen/testosterontilgang sørger for normal utvikling av kjønnsorganer, mens overskudd av østrogen kan føre til svekket utvikling av mannlige kjønnskarakteristikker og nedsatt fertilitet.

Østrogenhermere kan forstyrre dette bildet, i det de kan sette i gang utilsiktet østrogenaktivitet. Det er blitt hevdet at slike xeno-østrogen kan være involvert i reproduksjons- og utviklings sykdommer og malignitet

ved å etterligne naturlig østradiol. Virkningsmekanismen er basert på at disse stoffene har affinitet til østrogenreseptorene, til tross for begrensede kjemiske likhetspunkter mellom hermerne og de originale hormonene (Figur 1). Affiniteten mellom Bisfenol-A og østrogenreseptorer er også langt mindre enn mellom naturlig østrogen og slike reseptorer, kanskje mindre enn 1/1000. Ettersom østrogenhermere likevel har en effekt ved meget lave konsentrasjoner, kan det også finnes andre biokjemiske mekanismer på cellenivå ut over reseptorbindingen (2).

Økningen av mannlige kjønnsanomalier og nedsatt fertilitet hos enkelte ville dyr settes i samband med miljøforurensing av slike stoffer. Også tilfeller av pseudohermafrodisme hos guttebarn er blitt assosiert med at moren har vært utsatt for hormonhermere under svangerskapet, selv om årsakssammenhengen kan være vanskelig å bevise (6). Eksperimentelle data fra BPA-studier på rotter og mus tyder også på reproduksjonsskader dersom eksponeringen forgår i fosterlivet eller i den neonatale perioden. Mulige reproduksjonsskader ved eksponeringsdoser som ligger under dagens grense for tolerabelt inntak, har vakt særlig bekymring (7). Man kan imidlertid ikke uten videre overføre slike data til humane forhold på grunn av artsforskjeller med hensyn til endokrinologi og farmakokinetikk. Mennesker omsetter og skiller ut BPA raskere enn gnagere. Etter en



Figur 1. Strukturformler for Bisfenol-A (BPA), ftalat (DEHP) og østradiol.

omfattende gjennomgang av dyreeksperimentell forskning der lavdoser av BPA er brukt, blir det påpekt at resultatene av dyreeksperimentelle studier ofte er lite konsistente, er vanskelig å tolke, og at overføringsverdien til humane forhold er tvilsom (8).

En annen mulig virkning av hormonhermere er koplet til utvikling av sentralnervesystemet via en effekt på thyroideahomeostasen. I likhet med potensielle effekter på reproduksjonen blir det påpekt at eksponeringen er spesielt bekymringsfull for gravide, nyfødte og småbarn (4). Enkelte forskere har gått så langt som til å antyde en sammenheng mellom ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) og visse ftalater, målt ved urinprøver (9).

Østrogenhermende effekt in vitro

Studier av celler i kultur er mye anvendt for å studere toksiske mekanismer. Biokjemiske metoder tillater resonnementer om hvilke intracellulære funksjoner som blir skadet. Også det odontologiske forskningsmiljøet har anvendt slike teknikker ved studier av østrogenhermere som kan stamme fra dentale materialer. Fissurforsøglingsmidler har vært spesielt i søkelyset. Utlekksstoffer fra et bestemt fissurforsøglingsmiddel viste seg å øke østrogene indikatorer på celler i kultur (10). Lignende effekter ble påvist i eluat fra et restaureringsmateriale fra samme produsent (11). Det aktive stoffet ble identifisert som BPA eller Bis-DMA (12).

Fortynnede løsninger av rebaseeringsmidler har også vist østrogenhermende effekt i cellekultur. De aktive ingrediensene ble identifisert som ftalater (13). Andre forsøk tyder på at komponenter som fotoinitiatoren 2,2-dimetoksi-2-fenylacetofenon (DMPA), fotostabilisatoren 2-hydroksi-4-metoksi-benzofenon (HMBP) og inhibitoren BHT (2,6-di-tert-butyl-p-cresol, E321), som er funnet frigitt fra kompositter, kan ha en lignende virkning (14). Også ortodontiske adhesiver, oppbevart i saliva, har vist seg å ha østrogenhermende virkning in vitro (15).

Frigjøring og opptak av BPA og ftalat i miljøet

Opptak av BPA er mulig via tarm og lunger som følge av nedbrutt plastsøppel i naturen, eller ved direkte kontakt med plastprodukter. På grunn av de potensielle reproduksjonsskadene har helsemyndighetene vært særlig opptatt av BPA i plastgjenstander for barn. EUs grense for tolerabelt daglig inntak ligger på 5 mg/kg kroppsvekt per dag, som også er norsk standard, mens beregnede eksponeringsdata i befolkningen ligger på 0,04–0,08 mikrogram/kg/dag, altså en solid sikkerhetsmargin. Fra toksikologisk hold påpekes det imidlertid at man må ta hensyn til den kumulative effekt av flere hormonhermere i miljøet og ikke betrakte hvert stoff for seg (8).

Ftalater i plastprodukter som PVC frigjøres lettere enn BPA fordi de ikke er kovalent bundet. Slike stoffer er påvist i ferskvann, saltvann og avløpsvann og kan finnes igjen i matvarer og i atmosfæren. Som for BPA har helsemyndighetene vært opptatt av ftalatholdige småbarnprodukter, samt nyfødtes kontakt med PVC i medisinsk utstyr som slanger, blodposer etc. (16,17). Klima- og forurensningsdirektoratet (Klif) har nedlagt forbud mot leketøy og andre småbarnsprodukter som inneholder visse ftalater (www.klif.no). I januar 2010 måtte således votter og hansker som viste seg å inneholde DEHP (di 2-etylhexyl-ftalat) tilbakekalles (Figur 2).

Har du kjøpt votter eller hansker fra Aretti, Norheim eller McKinley?

TILBAKEKALLING!

Det er oppdaget innhold av et helseskadelig stoff i det sorte forsterkningsmaterialet i håndflaten på votter og hansker av merkene Aretti, Norheim og McKinley.

Det sorte forsterkningsmaterialet i de aktuelle produktene viser seg å inneholde det helseskadelige kjemikaliestoffet DEHP som er forbudt i leketøy og småbarnsprodukter.

Gresvig har derfor stanset salg av de aktuelle produktene med umiddelbar virkning.

I tillegg ønsker vi at kunder som har kjøpt slike votter eller hansker hos G-Sport, Intersport eller Sportshuset etter 1. oktober 2009, leverer disse tilbake hos nærmeste forhandler.

Tilbakekallingen gjelder samtlige barne- og voksenmodeller fra Aretti, samt voksenmodeller av alpinhansker fra henholdsvis Norheim og McKinley, alle med sort forsterkningsmateriale i håndflaten. Ta kontakt med din nærmeste forhandler dersom du er i tvil om din vott/hanske inneholder det omtalte stoffet.

Innløvert vare vil bli kompensert med erstatningsvare eller pengene tilbake. Ved spørsmål, vennligst kontakt oss på vår servicetelefon 94 17 96 64.

INTERSPORT SPORT SPORTSHUSET GRESVIG AS

Figur 2. Faksimile fra VG 19.1. 2010 om inndragning av votter og hansker som inneholder ftalat.

Frigjøring av BPA og ftalat fra dentale materialer

BPA finnes assosiert med Bis-GMA i fissurforsøglere, ortodontiske adhesiver og kompositte fyllingsmaterialer, og ftalater kan finnes som mykner i plateproteser, rebaseeringsstoffer (tissue conditioners), temporære fyllingsmaterialer og fissurforsøglere. I tillegg anvendes ofte vinylhansker, et ftalat-holdig PVC-produkt, som erstatning for lateks i klinikken.

Tallrike utlekksforsøk i medier som alkohol og saltvann har vist at organiske komponenter siver ut fra resinbaserte restaureringsmaterialer. Det gjelder både restmonomerer og en rekke komponenter som har med herdeprosessen og ultrafiolett-stabiliseringen å gjøre (18–20). Også Bisfenol-A er funnet i slike eluater fra fissurforsøglere og kompositter av Bis-GMA/Bis-DMA-typen (21, 22), men det er ikke et konsistent funn (23, 24). Enkelte forskere mener at ko-monomeren Bis-DMA hydrolyseres lettere enn Bis-GMA, og fører til større konsentrasjon av BPA i eluatet (25, 26). Polykarbonatkroner har også vist seg å lekke BPA (27), mens temporære polymere fyllingsmaterialer har frigitt prosentvis betydelige mengder ftalater (28).

BPA og ftalat fra dentale materialer i saliva

In vivo-forsøk bekrefter in vitro-observasjonene, men mye tyder på at østrogenhermere i saliva er et kortvarig fenomen. I 1996 mente Olea og medarbeidere å kunne påvise BPA i saliva opp til en time etter behandling med et fissurforsøglingsmiddel (10), mens andre forskere har funnet at konsentrasjonen av BPA avtar ganske raskt etter behandlingen (29). Fung og medarbeidere hevdet i 2000 at salivakonsentrasjonen kort tid etter fissurforsøglingsmiddel kunne være sammenlignbart med miljøkontaminasjonen fra matprodukter, avhengig av mengden av anvendt fissurforsøglingsmiddel (30). Eksperimentell oppbevaring av Bis-DMA og BPA i saliva viste at Bis-DMA ble omdannet til BPA, som var stabil (31).

Et bestemt fissurforsøglingsmiddel gav imidlertid så høye salivaverdier av BPA at det kunne sammenliknes med den konsentrasjonen som anvendes ved testing av østrogeneffekt på forsøksdyr (11). Slike opplysninger fikk den amerikanske tannlegeforeningens forskningsavdeling til å gå ut med informasjon om at syntesen av Bis-GMA i dentale materialer ikke vanligvis skjer på basis av Bisfenol-A, som den kjemiske betegnelsen for Bis-GMA kunne tyde på, og at BPA enten er en forurensning, eller stammer fra enzymatisk hydrolyse av ko-monomeren Bis-DMA i dette spesielle fissurforsøglingsmiddelet (32). En lignende forklaring på spor av BPA i slike materialer er påpekt av andre (25, 26, 33).

Ftalat er påvist i saliva etter innsetting av nye plateproteser (34). Målinger av hårdhet og ftalatinhold i rebaseringsmaterialer har vist at utsivning av ftalatmyknere til saliva i alt vesentlig skjer i de 3 første dagene (35).

Diskusjon

Miljøproblematikken, inklusiv hormonhermere, overvåkes i Norge av samarbeidende statlige direktorater som Klima- og forurensningsdirektoratet (Klif) og Mattilsynet. Forbudet mot BPA-holdige tåteflasker stammer således fra Mattilsynet, mens inndragning av ftalatholdige tekstiler stammer fra Klif. De to instansene har en felles nettside som gir en lettfattelig oversikt over «farlige» produkter (www.erdetfarlig.no). Bakgrunnen er forståelig. Både studier av dyr og fisk i naturen og dyreeksperimentelle studier viser virkningen av slike stoffer. Nettsiden nevner bare ett produkt med relasjon til odontologi, nemlig tannpasta med triklosan. Det er således ikke myndighetene, men det odontologiske forskningsmiljøet som selv har brakt østrogenhermere på agendaen.

Det foreliggende utdrag fra forskningen på dette området tyder på at spor av østrogenhermende stoffer som BPA og i enkelte tilfeller ftalater er å finne i saliva umiddelbart etter visse former for restaurerende eller profylaktisk tannbehandling (11, 34). Det er også på det rene at man kan påvise en hormonhermende effekt på celler i kultur av in vitroeluateer fra resinbaserte materialer. Riktignok er det en viss uklarhet om utsivet BPA fra resinbaserte fyllingsmaterialer stammer fra selve hovedmonomeren Bis-GMA, fra en komonomer som Bis-DMA, eller er å betrakte som en forurensning av råvarene. Ellers er spørsmålsstillingen den samme innen odontologien som i miljømedisinen når det gjelder de to hormonhermerne som er trukket frem her.

Hvor stor overføringsverdi har så informasjonen fra miljøforskning, eksperimentelle dyrestudier og cellekulturer til klinisk odontologi? Hva er svaret dersom miljøbevisste pasienter spør om det er sant at Bisfenol-A fra PVC-holdige materialer, som hoper seg opp i fisk og rev og gaupe, også finnes i dentale materialer? De forskningsrapporter som er referert her, er valgt ut etter skjønn og i forenklet form ut fra et omfattende forskningsområde. Konklusjonene med hensyn til odontologiske implikasjoner må støtte seg på nyere sammenfatninger fra det toksikologiske fagmiljøet (2, 8) og på offisielle uttalelser fra myndigheter og vitenskapskomiteer tilknyttet tannlegeorganisasjoner.

Europakommisjonens komité for nye helseisiki har behandlet ftalatspørsmålet i relasjon til medisinsk utstyr, som dentale materi-

aler sorterer under. I 2008 konkluderte komiteen med at risikoen for reproduksjonsskader er begrenset til neonatalproblematikken, der det kan være langvarig kontakt med ftalatholdig (DEHP) utstyr, men heller ikke på dette området kan man vise til aktuelle tilfeller der en reproduksjonsskadelig effekt er påvist. Det understrekes at de konsentrasjoner som antyder slike effekter hos gnagere, ikke er direkte overførbare på mennesker. Det eneste dentale materiale som nevnes direkte i den foreløpige rapporten, er en ortodontisk plassholder som ble mye brukt i Finland, men dette utsagnet er tatt ut i den endelige versjonen (36). Den amerikanske tannlegeforeningen har tatt standpunkt til BPA-spørsmålet i samråd med den amerikanske Food and Drug Administration (FDA): eksponeringen for BPA fra dentale materialer er liten og mindre enn eksponeringen fra matvarer og miljø, som heller ikke anses å ha noen effekt (37).

Det kan konkluderes med at odontologisk forskning legger vekt på å klarlegge alle aspekter ved potensielt reproduksjonsskadelige stoffer i dentale plastmaterialer. Forskningen omfatter studier på ulike nivåer som utlekkstudier, kjemiske analyser, testing ved cellekulturer, dyrestudier, kliniske forsøk etc. Samtidig arbeider både produsenter og fagmyndigheter kontinuerlig for å bytte ut toksiske stoffer i plastprodukter med mer nøytrale stoffer. Alt tyder på at både tannleger og deres pasienter må kunne føle seg trygge på at risiko/nytteforholdet når det gjelder resinbaserte dentale materialer og hormonhermere ligger trygt på nyttesiden.

English summary

Jacobsen N, Hensten A.

Estrogenicity and resin based dental materials

Nor Tannlegeforen Tid 2010; 120: 748–52.

The amalgam controversy has put an increased focus on the risk/benefit of resin-based dental materials. One aspect is that estrogen mimicking substances, otherwise related to pollution from plastic products, could be released from dental materials. Environmental research has shown that hormone disruptors of this kind lead to ambiguous genitalia and lowered reproduction in fish and wild animals. Two such substances, Bisphenol-A (BPA) associated with the Bis-GMA monomer and a phthalate softener are present in some dental materials. Animal studies have indicated adverse effects at low doses of these substances. Norwegian authorities have therefore banned BPA and phthalate-containing products intended for small children. Neonatal medicine has paid particular attention to substances of this kind derived from medical equipment.

Dental research has shown that small quantities of BPA and phthalates are eluted from resin-based materials and may be traced in saliva for a short period of time. In vitro eluates of this kind may increase estrogenic indicators in cell cultures. Dental fissure sealants have been given particular attention because of their application in child dental care. However, the exposure to BPA and phthalates associated with dental treatment has been evaluated by European and American health authorities without concerned remarks for reasons of minute quantities and short time exposure.

Referanser

1. Norsk Polarinstitutt: Effekter av miljøgifter i Arktis. Faktaark 017/N 2007. <http://npweb.npolar.no/tema/1167948404.16> (lest 04.08.10).
2. Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low dose of Bisphenol-A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1053–8.
3. Schmalz G. Resin-Based Composites. Kapittel 5, pp. 99–137, i Schmalz og Arenholt-Bindslev (red): *Biocompatibility of Dental Materials*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2009.
4. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrin Diabetes Obes.* 2009; 16: 385–91.
5. Zubay G. Integration of metabolism and hormone action. In: *Biochemistry*, Chapter 24; 659–690. Wm. C. Brown Publishers. Dubuque Iowa, Melbourne Australia, Oxford England. Third edition 1993.
6. Paris F, Jeandel C, Servant N, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in three male newborns with ambiguous genitalia: a potential consequence of prenatal exposure to environmental disruptors. *Environ Res.* 2006; 100: 39–43.
7. Sekizawa J. Low-dose effects of bisphenol A: a serious threat to human health? *J Toxicol Sci.* 2008; 33: 389–403.
8. Goodman JE, Witorsch RJ, McConnel EE, Glenn Sipes I, Slayton TM, Yu CJ, Franz AM, Rhomberg LR. Weight-of-evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of Bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 2009; 39: 1–75.
9. Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Too HJ, Kim JW, Yang YH, Kim HW, Bhang SY, Hong YC. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry.* 2009; 66: 958–63.
10. Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect.* 1996; 104: 298–305.
11. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *Am J Dent Assoc.* 2006; 137: 352–62.
12. Lewis JB, Rueggeberg FA, Lapp CA, Ergle JW, Schuster GS. Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clin Oral Investig.* 1999; 3: 107–13.
13. Hashimoto Y, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. Estrogenic activity of tissue conditioners in vitro. *Dent Mater.* 2003; 19: 341–6.
14. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res.* 2004; 83: 222–6.
15. Gioka C, Eliades T, Zinellis S, Pratsinis H, Athanasiou AE, Sliades G, Klefsas D. Characterization and in vitro estrogenicity of orthodontic adhesive particulates produced by simulated debonding. *Dent Mater.* 2009; 25: 376–82.
16. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. *Am J Ind Med.* 2001; 39: 100–11.
17. Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2004; 113: 429–34.
18. Lygre H, Høl PJ, Moe G. Organic leachables from polymer-based dental filling materials. *Eur J Oral Sci.* 1999; 107: 378–83.
19. Michelsen VB, Lygre H, Skålevik R, Tveit AB, Solheim E. Identification of organic eluates from four polymer-based dental filling materials. *Eur J Oral Sci.* 2003; 111: 263–71.
20. Michelsen VB, Moe G, Skålevik R, Jensen E, Lygre H. Quantification of organic eluates from polymerized resin-based dental restorative materials by use of GC/MS. *J Chromatogr B.* 2007; 850: 83–91.
21. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas JM, Olea N. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 21–7.
22. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci.* 2004; 112: 267–72.
23. Nathanson D, Lertpitayakun P, Lamkin MS, Edalatpour M, Chou LL. In vitro elution of leachable components from dental sealants. *J Am Dent Assoc.* 1997; 128: 1517–23.
24. Polydorou O, Trittler R, Hellwig, Kümmerer K. Elution of monomers from two conventional dental composite materials. *Dent Mater.* 2007; 23: 1535–41.
25. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clin Oral Invest.* 1999; 3: 114–9.
26. Polydorou O, König A, Hellwig E, Kümmerer K. Long-term release of monomers from modern dental-composite materials. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117: 68–75.
27. Takahashi A, Higashino F, Aoyagi M, Kyo S, Nakata T, Noda M, Shindon T, Sano H. Bisphenol A from dental polycarbonate crown upregulates the expression of hTERT. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004; 71: 214–21.
28. Kawahara T, Nomura Y, Tanaka N, Teshima W, Okazaki M, Shintani H. Leachability of plasticizer and residual monomer from commercial temporary restorative resins. *J Dent.* 2004; 32: 277–83.
29. Arenholt-Bindslev D, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G. Time-related Bisphenol A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clin Oral Investig.* 1999; 3: 120–5.
30. Fung EY, Ewoldsen NO, ST Germain HA, Miaw CL, Chou HN, Gruninger SE, Meyer DM. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131: 51–8.
31. Atkinson JC, Diamond F, Eichmiller F, Selwitz R, Jones G. Stability of Bisphenol A, triethylene-glycol dimethacrylate, and bisphenol A dimethacrylate in whole saliva. *Dent Mater.* 2002; 18: 128–35.
32. American Dental Association, Division of Science. Kommentarer til referanse 23. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137: 1210–1212.
33. Söderholm KJ, Mariotti A. BIS-GMA-based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc.* 1999; 130: 201–9.
34. Lygre H, Solheim E, Gjerdet NR, Berg E. Leaching of organic additives from dentures in vivo. *Acta Odontol Scand.* 1993; 51: 45–51.
35. Elsemann RB, Cosme DC, Souto AA, da Silva DF, Mello JS, Shinkai RS. Degradation of tissue conditioners in complete dentures: an in situ study. *Int J Prosthodont.* 2008; 21: 486–8.
36. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR) 2008. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm (lest 10.03.2010).
37. ADA, 2008. Bisphenol A and dental materials. Council on scientific affairs statement. <http://www.ada.org/1766.aspx> (lest 04.08.2010).

Adresse: Nils Jacobsen, professor emeritus, Nordisk institutt for odontologiske materialer (NIOM a/s). Postboks 70, 1305 Haslum

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.