

EFECTELE UNOR BIOMATERIALE DENTARE ASUPRA ȚESUTURILOR PARODONTALE

Influence of some dental biomaterials on periodontal tissue

Șef Lucr. Dr. A. Soancă, Prof. Dr. A. Roman, Asist. Univ. Dr. D. Condor, Asist. Univ. Dr. C. Cioban,
Asist. Univ. Dr. Ș.A. Petruțiu

Disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

REZUMAT

Biomaterialele dentare de restaurare sunt destinate refacerii formei și funcției structurilor dentare afectate și protecției concomitente a țesuturilor restante, cu crearea unei adeziuni între suprafața dentară și materialul de restaurare. Datorită proximității lor de structurile dentare și țesuturile orale, biomaterialele dentare trebuie să răspundă unor cerințe majore de biocompatibilitate și durabilitate biologică. Cercetările care se derulează în domeniu încearcă să răspundă cât mai bine acestor deziderate, dezvoltând noi biomateriale cu performanțe clinice crescute. Cu toate acestea, materialele compozite prezintă încă o serie de neajunsuri, printre care se numără contracția de polimerizare asociată prizei materialului, care induce ruperea interfeței adezive și apariția zonelor de microinfiltrație marginală. Materialele compozite pot elibera în mediul oral monomeri nepolimerizați sau alte particule, în timpul prizei sau după aplicare prin degradarea materialului. S-au raportat diferite efecte adverse ale materialelor compozite și componentelor lor, cum ar fi citotoxicitate, teratogenitate, efect carcinogenic, mutagenic sau genotoxic. Cu toate progresele realizate în acest domeniu, la ora actuală nu există materialul restaurativ dentar „ideal”, care să ofere caracteristici similare cu structura dintelui natural și care să fie complet biocompatibil. Totuși, respectarea unor protocoale stricte de manipulare clinică poate ameliora neajunsurile menționate.

Cuvinte cheie: biomateriale, materiale compozite, biocompatibilitate

ABSTRACT

Dental biomaterials are designed to restore form and function of the dental tissue, to protect the remaining tissue and to create a bond between the dental surface and the restorative material. Due to their proximity to dental structures and oral mucosa, dental biomaterials must fulfil the requirements of biocompatibility and biological durability. The research in the field is focused on achieving these requirements by developing new highly performant biomaterials. But at present, composite materials still present some drawbacks like the polymerisation shrinkage associated to the curing process that leads to the adhesive interface breakdown and marginal microleakage. Composite materials may release substances into the oral environment during setting and later as a result of material degradation. Different side effects of composite materials and their components have been reported i.e. cytotoxic, teratogenic, carcinogenic, mutagenic or genotoxic. Despite the developments in the field, at present no „ideal” restorative biomaterial with similar characteristics with the natural teeth and completely biocompatible is available. However, the application of strict clinical protocols may improve the above mentioned shortcomings.

Keywords: biomaterials, composite resins, biocompatibility

Știința materialelor dentare reprezintă la ora actuală o provocatoare arie interdisciplinară (1), care a evoluat continuu în ultimii ani și a dus la apariția de biomateriale cu tehnici noi de utilizare și la extinderea aplicabilității clinice a acestora.

Biomaterialele sunt definite, conform Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite ale Americii, ca fiind „orice substanță sau combinație de substanțe, altele decât medicamente de origine naturală sau sintetică, care pot fi utilizate pentru o anumită

Autor corespondent:

Șef Lucr. Dr. Andrada Soancă, Disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Str. Victor Babeș nr. 8, 400012 Cluj-Napoca, România
E-mail: andrapopovici@yahoo.com

perioadă de timp, care mărește sau înlocuiesc parțial sau total orice țesut, organ sau funcție a organismului, cu scopul de a menține sau îmbunătăți calitatea vieții unui individ“. (2)

Biomaterialele sunt larg utilizate în medicina dentară în diverse scopuri cum ar fi: restaurări dentare, regenerarea parodontală, implanturi dentare, tratamente endodontice, protezări sau aparate ortodontice. Biomaterialele restaurative sunt destinate refacerii formei și funcției structurilor dentare afectate și protecției concomitente a țesuturilor restante, cu crearea unei adeziuni între suprafața dentară și materialul de restaurare. Există o gamă largă de biomateriale de restaurare cum ar fi: materiale compozite, metale (amalgam dentar, titan, aur), mase ceramice (feldspatică, alumina, zirconiu) etc. (3) O serie de factori precum structura, proprietăți mecanice ale materialului, citotoxicitate, biocompatibilitate, biodegradarea materialului, dar și factori precum tehnica operatorie și starea de sănătate a pacientului influențează utilizarea și comportamentul clinic ale unui biomaterial restaurator. (1) Contactul direct al biomaterialului cu țesuturile organismului determină interacțiuni între material și mediul biologic care țin de biocompatibilitatea biomaterialului. (4) Interacțiunea este bidirecțională în sensul că materialul poate fi influențat de mediul biologic dar poate, la rândul său, să influențeze biologia organismului. (4,5) Reacțiile biologice se produc fie local, fie au răsunet sistemic, la distanță de locul de contact. (4,6)

Datorită proximității lor cu structurile dentare și țesuturile orale, biomaterialele aplicate în medicina dentară trebuie să răspundă unor cerințe majore de biocompatibilitate și durabilitate biologică. (7) Biocompatibilitatea se referă la „abilitatea unui material de a funcționa într-o aplicare specifică în prezența unui răspuns adecvat al gazdei“. (8) În mod specific, biomaterialele utilizate în cavitatea orală nu trebuie să exercite efecte toxice asupra țesuturilor moi orale, asupra pulpei dentare sau la nivel sistemic, prin substanțele toxice eliberate din compoziția lor, să nu conțină agenți sensibilizanți responsabili de generarea de reacții alergice și să nu aibă efect carcinogenic. (4,6,9) În afară de biocompatibilitate, biomaterialele de restaurare mai trebuie să posede proprietăți mecanice și biologice optime, stabile în timp, și calități estetice performante adaptate cerințelor pacienților, și nu în ultimul rând să fie ușor de utilizat (2). Cercetările care se derulează în domeniu încearcă să răspundă cât mai bine acestor deziderate dezvoltând noi materiale cu performanțe clinice crescute. (2) Cu toate progresele realizate în acest domeniu, la ora actuală

nu există materialul restaurativ dentar „ideal“, care să ofere caracteristici similare cu structura dintelui natural (10) și aceasta în condițiile unei largi aplicabilități clinice, cum ar fi restaurări compozite, lineri, sisteme adezive, reconstituiri de bonturi, inlay-uri. (11)

Rășinile compozite sunt importante biomateriale de restaurare, care au o compoziție de bază caracteristică, și anume o matrice organică și o umplură anorganică (filler), legate cu ajutorul unui agent de cuplare (silan) și o serie de alte substanțe chimice cu rol în producerea și modularea reacției de polimerizare (inițiatori, activatori, stabilizatori, alți aditivi). (5) Există însă o serie de variații ale compoziției lor impuse de indicația clinică de utilizare (materiale de restaurare, sigilant, ciment etc.). (12) Mai mult decât atât, variații ale compoziției materialelor compozite sunt impuse de restaurarea dinților anteriori sau posteriori, pentru a răspunde astfel cerințelor de reabilitare în zonele respective.

Matricea organică uzuală este formată din monomeri principali (i.e. bisfenol-A glicidil metacrilat – BisGMA; uretan-dimetacrilat – UDMA) și monomeri de diluție (i.e. trietilen glicol-dimetacrilat – TEGDMA; hidroxi etil-metacrilat – HEMA), care reduc vâscozitatea monomerilor principali și cresc capacitatea de adeziune la dentină. Umplutura anorganică influențează proprietățile mecanice și optice ale rășinilor compozite și de obicei conține cuarț, silice coloidală și sticlă de aluminosilicat de bariu (13), iar dimensiunile acestora clasifică aceste materiale de restaurare în compozite hibride, microhibride și nanohibride. (14)

Majoritatea rășinilor compozite sunt fotopolimerizabile, dar pot fi și dual polimerizabile, când conțin și o componentă autopolimerizabilă. Cel mai cunoscut inițiator de polimerizare este camforchiona, accelerată (activată) de o amină terțiară. (15)

Rășinile compozite au consistență diferită în funcție de indicația clinică, de la compozite fluide („flowable“), care pot fi aplicate ușor în spații foarte înguste, până la compozite condensabile („packable“), care pot oferi o rezistență mărită restaurării, similară obturațiilor de amalgam. Vâscozitatea redusă a compozitelor fluide se obține prin reducerea conținutului de particule anorganice sau prin adăugare de surfactanți care măresc fluiditatea materialului, evitând astfel astfel reducerea cantității de particule anorganice cu consecințe negative asupra proprietăților mecanice ale materialului. (16)

Cu toate performanțele estetice și mecanice recunoscute la ora actuală, materialele compozite prezintă însă o serie de neajunsuri printre care se numără contracția de polimerizare asociată prizei

materialului, care induce tensiuni la nivelul interfeței material-structură dentară, cu ruperea interfeței adezive și apariția zonelor de microinfiltrație marginală și care, la rândul ei, determină sensibilitate postoperatorie, carii secundare și, în final, eșecul restaurării. (17,18)

Cercetările intense în domeniu au încercat să ofere răspunsuri acestei probleme. Astfel, contracția de polimerizare a putut fi redusă prin îmbunătățirea compoziției materialelor compozite. Au fost dezvoltate materiale noi la care s-au adus modificări asupra umpluturii anorganice cum ar fi modificarea numărului, mărimii, tipului de particule anorganice. Compozitele moderne conțin nanoparticule sau aglomerări de nanoparticule, cu dimensiuni între 0,1-100 nm, ceea ce permite includerea unui număr mai mare de particule anorganice în matricea organică, cu reducerea consecutivă a contracției de polimerizare asociate matricii organice. (19) În ceea ce privește tipul de particule, s-a încercat îmbunătățirea proprietăților materialelor compozite prin adaosul de particule ceramice, zirconiu, stronțiu, nanofibre, fibre de sticlă, particule de titan. (13) Particulele anorganice pot prezenta forme diferite (sferice, neregulate), cu arii de suprafață diferite care influențează cantitatea de matrice organică prezentă între particule (20) și, implicit, procesul de polimerizare, fără să existe însă un consens în ceea ce privește forma care asigură performanțe mai bune ale materialului. (21)

Legat de matricea organică, s-au utilizat monomeri cu masă moleculară mare și contracție redusă de polimerizare. (22,23) Un astfel de monomer este rășina UDMA modificată, DX511, de la Dupont care se găsește în materialul Kalore® (GC Corporation) și se consideră că reduce contracția de polimerizare, deoarece are o masă moleculară mai mare decât BisGMA și UDMA (865 g/mole vs. 512g/mole vs. 471g/mole). (12) Monomerul uretanic TCD (triciclo-decan) din compozitul Venus Diamond® (Kulzer) și monomerii dimetacrilici derivați ai acidului dimer din N'Durance® (Septodont) au fost și ei asociați cu o contracție de priză mai mică; ultimele molecule au avut și o rată crescută de conversie a dublelor legături C=C. (24)

Folosirea rășinilor pe bază de oxiran îmbunătățesc adâncimea de polimerizare, scad contracția de priză și cresc duritatea materialului în comparație cu rășinile pe bază de Bis-GMA. (25)

Modificarea dinamicii reacției de polimerizare este un alt mecanism prin care la ora actuală se caută să se compenseze stresul contracției de polimerizare a compozitelor, prin creșterea fluidității materialului, asigurându-se astfel o mai bună

adaptare la nivelul interfeței. (26) Un material fluid nou, SureFil® SDR™ Flow (Dentsply, York, PA, USA), folosit ca liner în cavitățile ocluzale și proximale, conține un monomer de tip UDMA care are incorporat o grupare fotoactivă; a fost obținută o reducere a stresului asociat contracției de priză cu 60-70% a rășinii fără umplutură în comparație cu rășinile metacrilice. (27) Însă acest material prezintă o rigiditate și plasticitate mai mare, ceea ce ridică semne de întrebare asupra comportamentului pe termen lung a legăturii interfaciale.

Contracția de polimerizare poate fi controlată și în practica curentă prin folosirea clinică de protocole bine precizate, care au în vedere polimerizarea corectă, și anume controlul intensității luminii de polimerizare (28), aplicarea unor rășini compozite fluide ca lineri (29), restaurări compozite indirecte (30) sau tehnica de aplicare în straturi a materialului compozit (22,30). Folosirea unei tehnici de reconstrucție indirectă crește și rata de conversie a monomerului, scăzând astfel solubilizarea monomerilor reziduali nepolimerizați. Tehnica indirectă utilizează sisteme de biomateriale cu proprietăți mecanice și optice superioare, care, pe lângă polimerizarea uzuală, sunt supuse unui protocol de polimerizare secundar, în cuptoare speciale, ceea ce asigură o rată optimă de conversie a materialului. (31) Fixarea ulterioară a restaurărilor se realizează cu ajutorul unor cimenturi dualpolimerizabile, contracția de polimerizare putând fi legată de cantitatea redusă de ciment utilizată pentru fixarea restaurării.

Un alt neajuns legat de folosirea actuală a biomaterialelor compozite este eliberarea de substanțe de la nivelul materialului. Materialele compozite pot elibera în mediul oral monomeri nepolimerizați, aditivi sau particule anorganice, în timpul prizei sau după aplicare prin degradarea materialului. (32) S-a demonstrat că peste 30 de substanțe diferite de monomerii reziduali pot fi eliberate din materialele compozite. (33) Monomerii nepolimerizați și aditivii sunt eliberați în primele ore de la aplicarea materialului la nivelul dintelui, în timp ce componentele de material eliberate prin degradarea enzimatică (esteraze salivare) a materialului sau hidroliza legăturii filler anorganic-matrice organică sunt solubilizate în timp. (34) Degradarea materialului este favorizată de anumite condiții din cavitatea orală, cum ar fi modificările termice, compoziția salivei, forțele masticatorii, dieta sau acțiunea microorganismelor orale. (35)

Condițiile clinice, timpul scurt de polimerizare (20-40 de secunde), temperatura de 37°C din cavitatea orală, favorizează polimerizarea incompletă a materialelor compozite. (36) De fapt, gradul de

conversie al biomaterialelor compozite nu este niciodată complet și el variază între 50 și 70%. (37) Solubilizarea monomerilor reziduali afectează proprietățile restaurărilor, dar induc și o serie de efecte biologice locale (inflamație parodontală, leziuni lichenoidale ale mucoasei orale, reacții alergice, leziuni pulpăre) (38,39) sau sistemice (reacții alergice, șoc anafilactic) (39). Permeabilitatea epitelului gingival și oral permite pătrunderea substanțelor eliberate din materialele de restaurare, ceea ce explică reacțiile sistemice. (6)

Prezența monomerilor metacrilici liberi ridică mari semne de întrebare cu privire la biocompatibilitatea materialelor de restaurare pe bază de metacrilati. Cantitatea de substanțe eliberate din materialul compozit influențează gradul de citotoxicitate al materialului. (40) S-a sugerat o concentrație a metacrilatului în organismul uman datorată restaurărilor dentare, de ordin milimolar (41), dar estimarea este dificilă. Calculele cele mai pesimiste s-au referit la valori de 1,5 μM de BisGMA eliberată din compozitele comerciale, o concentrație de 100 de ori mai mică decât concentrația minimă de BisGMA care s-a observat că induce leziuni ale dublei spirale de ADN la nivelul fibroblastelor umane. (42) Această valoare s-a obținut după 24 h de incubare, dar în realitate expunerea la materialele compozite este de ani, crescând posibilitatea efectului genotoxic.

S-au raportat diferite efecte adverse ale materialelor compozite și componentelor lor, cum ar fi estrogenic (43), teratogenic (44), carcinogenic (44), mutagenic (45), genotoxic (9,33) și citotoxic (41,46).

Efectul citotoxic al moleculelor eliberate din biomaterialele compozite se referă la alterarea ratei de proliferare, diferențiere sau apoptoză a celulelor (47). Nivelurile de citotoxicitate sunt diferite pentru diferitele molecule eliberate (48,49). Bis-GMA este un monomer cu citotoxicitate dovedită, care, eliberat în cantități mici, poate cauza alterări ale funcției fibroblastelor gingivale, iar în cantități mari moartea celulară. (50) Principalul monomer solubilizat din structura compozitelor este însă TEGDMA (51); această moleculă s-a dovedit a fi intens citotoxică și moderat genotoxică. (52) TEGDMA poate penetra ușor membrana celulară reacționând cu structurile și moleculele intracelulare. (53) Unele studii au arătat că TEGDMA poate scădea nivelurile intracelulare de glutatation și poate cauza citotoxicitate severă a culturilor de fibroblaste. (54) Glutatationul este o peptidă cunoscută pentru efectul de detoxifiere celulară, menținere a echilibrului redox și de protecție față de leziunile asociate stresului oxidativ cauzat de speciile reactive de

oxigen. (55) Dereglarea metabolismului acestei peptide de către moleculele de monomer și a echilibrului redox ar putea determina întârzieri ale ciclului celular și apoptoză. (56)

HEMA este o moleculă eliberată din biomaterialele compozite cu efect citotoxic demonstrat asupra culturilor primare de fibroblaste umane. (57) TEGDMA și HEMA ar putea exercita efectul citotoxic și prin alterarea straturilor lipidice ale membranelor celulare (58) cu alterări consecutive ale permeabilității membranare. Toxicitatea mai ridicată a monomerului Bis-GMA față de TEGDMA și UDMA se datorează liposolubilității sale (59). Bis-GMA are capacitate de migrare în stratul bilaminar lipidic al fosfolipidelor conținând colesterol din membrana celulară. (60)

A fost descris un efect toxic sinergic al asocierii de monomeri (BisGMA/TEGDMA sau BisGMA/HEMA) asupra culturilor de fibroblaste umane. (61)

Monomerii metacrilici pot induce genotoxicitate prin lezarea ADN-ului celular de către stresul oxidativ. (9) TEGDMA poate induce producția de specii reactive de oxigen la nivelul fibroblastelor umane. (6) Ruperea dublei spirale de ADN este cea mai severă leziune a ADN-ului, care, dacă nu este reparată de mecanismele intrinseci, poate duce la ruperea cromozomului, transformare malignă sau moarte celulară. (62) Persistența ADN-ului lezat poate duce și la inactivarea genelor supresoare tumorale și activarea pro-oncogenelor, ceea ce poate promova transformarea malignă. (63) Toți monomerii care s-au demonstrat că sunt eliberați din materialele compozite pot induce ruperea dublei spirale de ADN, *in vitro*. (64) Eliberarea constantă și îndelungată de monomeri metacrilici din restaurările compozite poate semnala un potențial risc pentru populația purtătoare de astfel de materiale.

Cercetările actuale încearcă să găsească raspuns acestor neajunsuri asociate materialelor compozite. Modificările în compoziția rășinilor compozite ar putea ameliora pierderea de substanțe toxice în timp. Astfel, asocierea chitosanului, polimer cu proprietăți antioxidante, în materialele de restaurare sau sistemele adezive ar putea scădea efectul genotoxic (lezional al ADN) al HEMA și UDMA. (65)

Materialele compozite non-condensabile sunt mai puțin toxice, dar citotoxicitatea materialelor crește odată cu mărimea stratului de material. (39) Modificările în structura materialelor și schimbarea raportului filler/monomer influențează gradul de toxicitatea al materialelor. (39) Compozitele bazate pe silorani sunt considerate mai puțin citotoxice. (47) Noul sistem monomeric siloran este obținut

din reacția moleculelor de oxirane și silorane și se consideră că ar beneficia de avantajele celor două componente individuale, și anume contracția redusă de polimerizare și hidrofobicitatea mare. Cu toate acestea, date recente arată efectele citotoxice ale acestora asupra keratinocitelor gingivale. (48)

Din punct de vedere clinic, pentru creșterea ratei de conversie a monomerilor și scăderea particulelor solubilizabile cu potențial toxic se are în vedere respectarea protocoalelor care asigură o polimerizare cât mai bună. Pentru restaurările directe, timpul de polimerizare, grosimea stratului de material și distanța dintre vârful activ al lămpii de polimerizare și obturație sunt factori importanți care influențează calitatea polimerizării. Protocolul standard recomandă plasarea stratificată a biomaterialului compozit în straturi care nu depășesc 2 mm grosime, ceea ce are în vedere o expunere bună a materialului pentru polimerizare și o reducere a stresului de polimerizare. (12) S-a sugerat că aplicarea materialului în strat unic generează un stres important de polimerizare. (66) Puține date clinice susțin însă folosirea unui anumit protocol de aplicare al materialului compozit. (12) Totuși, pentru cavitățile mari, plasarea biomaterialului în straturi subțiri sau folosirea unor timpi de polimerizare crescuți pentru straturile profunde ar putea să fie luate în considerație pentru asigurarea unei polimerizări adecvate a rășinii compozite. (22) Dacă totuși se dorește substituția unui strat mai gros de dentină, este necesară folosirea de materiale de umplură („bulk fill“) care au contracție redusă de polimerizare și permit polimerizarea unui strat de până la 4 mm grosime, de tipul SDR Bulk® (Dentsply DeTrey) sau Tetric Evoceram Bulk fill® (Ivoclar Vivadent). Aceste compozite de umplură au nuanțe deschise, care permit transmiterea luminii de polimerizare în profunzime. Nuanțele închise de material absorb mai multă lumină datorită pigmentului conținut și

reduc penetrarea acesteia. Polimerizarea prelungită și aplicarea de straturi mai subțiri decât pentru nuanțele deschise poate fi avută în vedere.

PERSPECTIVE ȘI CONCLUZII

Tendențele actuale de îmbunătățire continuă a proprietăților biomaterialelor au în vedere adăugarea în compoziția acestora nanofibre, fibre de sticlă și nanoparticule de titan. (13) Incorporarea de silsesquioxane în nanocompozite a obținut rezultate interesante în termeni de reducere a contracției de priză dar, din păcate, proprietățile lor mecanice au fost diminuate. (12) Folosirea particulelor de silice topită și a nanoparticulelor de dicalciu sau tetracalcium fosfat a dus la îmbunătățirea proprietăților mecanice și a potențialului de remineralizare. (67) Alte arii de dezvoltare se referă la incorporarea de agenți antibacterieni de tip derivați de fluor, clorhexidină, nanoparticule de oxid de zinc (12). Ideea dezvoltării unor materiale „inteligente“ care să „răspundă“ mediului înconjurător prin eliberarea de ioni cu rol în remineralizare sau cu efect antimicrobian rămâne un punct de concentrare al cercetărilor actuale.

Biomaterialele compozite constituie una dintre principalele preocupări ale cercetării din ultimii ani, din dorința îndeplinirii dezideratelor estetice și funcționale ale pacienților, cu scopul îmbunătățirii performanțelor clinice ale restaurărilor prin ameliorarea compoziției, dezvoltarea de noi strategii de aplicare și optimizarea proprietăților mecanice și biologice ale biomaterialelor.

Mulțumiri

Acest articol a fost publicat prin Fondul Social European, Programul Operațional Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/138776.

BIBLIOGRAFIE

- Kalita S.J.** Nanostructured Biomaterials in *Functional Nanostructures: Synthesis, Characterization and Applications*, edited by Sudipta Seal, Series title: Nanostructure Science and Technology, Ed. David J. Lockwood, Springer Science, Business Media, New York, 2008. p.168-219
- Bergman C.P., Stumpf A.** Biomaterials in *Dental Ceramics. Microstructure, Properties and Degradation*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2013, p. 9-13
- Nandi S.K., Biswas S.** In Vivo Characterization of Biomaterials in Bandyopadhyay A., Bose S, eds. *Characterization of Biomaterials*, Elsevier Inc, Oxford, UK, 2013, p.256-298
- Atai Z., Atai M.** Side Effects and Complications of Dental Materials on Oral Cavity, *American Journal of Applied Sciences* 2007, 4 (11): 946-949
- Van Noort R.** Introduction to dental materials, 2nd edn. Mosby Wolfe, London, 2002
- Tadin A., Marovic D., Galic N., Kovacic I., Zeljezic D.** Composite-induced toxicity in human gingival and pulp fibroblast cells. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2014a; 72: 304-311
- Moharamzadeh K., Brook I.M., Scutt A.M., Thornhill M.H., VanNoort R.** Mucotoxicity of dental composite resins on a tissue-engineered human oral mucosal model. *J Dent* 2008; 36:331-6.
- Mallinen S.K., Nuvvu S., Matinlinna J.P., Yiu C.K., King N.M.** Biocompatibility of various dental materials in contemporary dentistry: a narrative insight. *J Investig Clin Dent*. 2013; 4(1):9-19.

9. Visalli G., Baluce B., La Maestra S., Micale R.T., Cingano L., De Flora S., et al. Genotoxic damage in the oral mucosa cells of subjects carrying restorative dental fillings. *Arch Toxicol* 2013; 87:179-87.
10. Ababneh K.T., Al-Omari M., Alawneh T.N.E. The Effect of Dental Restoration Type and Material on Periodontal Health, *Oral Health Prev Dent* 2011; 9: 395-403
11. Gautam R., Singh R.D., Sharma V.P., Siddhartha R., Chand P., Kumar R. 2012. Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry. *J Biomed Mater Res Part B* 2012;100B:1444-1450.
12. Ferracane J.L. Resin composite- State of the art, *Dental Mater* 2011, 27: 29-38
13. Chen M.H. Update on dental nanocomposites. *J Dent Res* 2010; 89: 549-60.
14. Baek D.M., Park J.K., Son S.A., Ko C.C., Garcia-Godoy F., Kim H., Kwon Y.H. Mechanical properties of composite resins light-cured using a blue DPSS laser. *Lasers Med Sci* 2013, 28:597-604
15. Stansbury J.W. Curing dental resins and composites by photopolymerization. *J Esthet Dent* 2000;12:300-8
16. Bayne S.C., Thompson J.Y., Swift Jr E.J., Stamatiades P., Wilkerson M. A characterization of first-generation flowable composites. *J Am Dent Assoc* 1998;129 (5):567-77.
17. Koubi S., Faucher A., Brouillet J.L., Weissrock G., Pertot W., Victor J.L. Les inlays-onlays en résine composite. Nouvelle approche. *Information Dentaire* 2006, 5:194-205
18. Peutzfeldt A. Biomateriaux d'obturations coronaires pour technique adhesive. en Roulet J.F., Degrange M., Editors. *Collage et Adhesion*. La revolution silencieuse, Paris: Quintessence International; 2000. p.61-80
19. Karabela M.M., Sideridou I.D. Synthesis and study of properties of dental resin composites with different nanosilica particles size, *Dental Mater* 2011, 27: 825-835
20. Miyasaka T., Yoshida T. Effect of binary and ternary filler mixtures on the mechanical properties of composite resins. *Dent Mater J* 2000; 19:229-44.
21. Turssi C.P., Ferracane J.L., Vogel K. Filler features and their effects on wear and degree of conversion of particulate dental resin composites. *Biomaterials* 2005; 26:4932-4937
22. Frauscher K.E., Ilie N. Depth of cure and mechanical properties of nano-hybrid resin-based composites with novel and conventional matrix formulation. *Clin Oral Invest* 2011; 16(5):1425-34
23. Stansbury J.W., Trujillo-Lemon M., Lu H., Ding X., Lin Y., Ge J. Conversion-dependent shrinkage stress and strain in dental resins and composites. *Dent Mater* 2005, 21:56-67.
24. Marchesi G., Breschi L., Antonioli F., DiLenarda R., Ferracane J., Cadenaro M. Contraction stress of low-shrinkage composite materials assessed with different testing systems. *Dent Mater* 2010;26:947-53.
25. Eick JD, Kotha SP, Chappelow CC, Kilway KV, Giese GJ, Glaros AG, et al. Properties of silorane-based dental resins and composites containing a stress-reducing monomer. *Dent Mater* 2007;23:1011-7.
26. Ilie N., Hickel R. Resin composite restorative materials, *Australian Dental Journal* 2011; 56:(1 Suppl): 59-66
27. Jin X., Bertrand S., Hammesfahr P.D. New radically polymerizable resins with remarkably low curing stress. *J Dent Res* 2009; 88(Spec Iss A):1651.
28. Feilzer A.J., Dooren L.H., de Gee A.J., Davidson C.L. Influence of light intensity on polymerization shrinkage and integrity of restoration-cavity interface. *Eur J Oral Sci* 1995;103: 322-6
29. Alomari Q.D., Reinhardt J.W., Boyer D.B. Effect of liners on cusp deflection and gap formation in composite restorations. *Oper Dent* 2001;26:406-11.
30. Lee M.R., Cho B.H., Son H.H., Um C.H., Lee I.B. Influence of cavity dimension and restoration methods on the cusp deflection of premolars in composite restoration. *Dent Mater* 2007; 23:288-95.
31. Poskus L.T., Latempa A.M., Chagas M.A., Silva E.M., Leal M.P., Guimarães J.G. Influence of post-cure treatments on hardness and marginal adaptation of composite resin inlay restorations: an in vitro study. *J Appl Oral Sci* 2009; 17(6):617-22.
32. Van Landuyt K.L., Nawrot T., Geebelend B., De Munck J., Snauwaert J., Yoshihara K., Scheers H., Godderis L., Hoet P., Van Meerbeek B. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach, *Dent Mater* 2011; 27(8):723-47
33. Tadin A., Marovic D., Galic N., Milevoj A., Medvedec Mikic I., Zeljezic D. Genotoxic biomonitoring of flowable and nonflowable composite resins in peripheral blood leukocytes. *Acta Odontol Scand* 2013;71:923-9.
34. Michelsen V.B., Kopperud H.B., Lygre G.B., Björkman L., Jensen E. Kleven I.S., Svahn J., Lygre H. Detection and quantification of monomers in unstimulated whole saliva after treatment with resin-based composite fillings in vivo. *Eur J Oral Sci* 2012;120:89-95
35. Gupta S.K., Saxena P., Pant V.A., Pant A.B. Release and toxicity of dental resin composite. *Toxicol Int* 2012;19:225-34.
36. Sideridou I., Tserki V., Papanastasiou G. Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins. *Biomaterials* 2002;23:1819-29.
37. Neves A.D., Discacciati J.A., Orefice R.L., Yoshida M.I. Influence of the power density on the kinetics of photopolymerization and properties of dental composites. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* 2005;72: 393-400.
38. Hensten-Pettersen A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. *Eur. J. Oral Sci.* 1998, 106, 707-712.
39. Moharamzadeh K., Brook I.M., Van Noort R. Biocompatibility of Resin-based Dental Materials, *Materials* 2009, 2, 514-548
40. Wataha J.C. Predicting clinical biological responses to dental materials. *Dent Mater* 2012;28:23-40
41. Schweikl H., Spagnuolo G., Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res* 2006;85(10):870-7
42. Durner J., Debiak M., Burkle A., Hickel R., Reichl F.X. Induction of DNA strand breaks by dental composite components compared to X-ray exposure in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol* 2011;85:143-8.
43. Darmani H., Al-Hiyasat A.S. The effects of BIS-GMA and TEGDMA on female mouse fertility. *Dent Mater* 2006; 22: 353-8.
44. Larsson K.S. Potential teratogenic and carcinogenic effects of dental materials. *Int Dent J* 1991;41:206-11.
45. Schweikl H., Schmalz G. Triethylene glycol dimethacrylate induces large deletions in the hprt gene of V79 cells. *Mutat Res* 1999;438:71-8.
46. Chang H.H., Chang M.C., Lin L.D., Lee J.J., Wang T.M., Huang C.H., et al. The mechanisms of cytotoxicity of urethane dimethacrylate to Chinese hamster ovary cells. *Biomaterials* 2010;31:6917-25.
47. Kopperud H.M., Schmidt M., Kleven I.S. Elution of substances from a silorane-based dental composite. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(1):100-2.
48. Moharamzadeh K., Van Noort R., Brook I.M., Scutt A.M. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *Dent. Mater.* 2007a, 23, 40-44.
49. Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 1998;106:696-706.
50. Chang M.C., Chen L.I., Chan C.P., Lee J.J., Wang T.M., Yang T.T., et al. The role of reactive oxygen species and hemeoxygenase-1 expression in the cytotoxicity, cell cycle alteration and apoptosis of dental pulp cells induced by BisGMA. *Biomaterials* 2010;31: 8164-71.
51. Sideridou I.D., Achilias D.S. Elution study of unreacted Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, and Bis-EMA from light-cured dental resins and resin composites using HPLC. *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.* 2005, 74, 617-626.
52. Geurtsen W., Lehmann F., Spahl W., Leyhausen G. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *J Biomed Mater Res* 1998;41:474-80.
53. Engelmann J., Leyhausen G., Leibfritz D., Geurtsen W. Metabolic effects of dental resin components in vitro detected by NMR spectroscopy. *J Dent Res* 2001; 80(3):869-75.

- 54. Martins C.A., Leyhausen G., Geurtsen W., Volk J.** Intracellular glutathione: a main factor in TEGDMA-induced cytotoxicity? *Dent Mater* 2012, 28(4):442-8
- 55. Dickinson D.A., Forman H.J.** Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochem Pharmacol* 2002; 64(5-6):1019-26
- 56. Spagnuolo G., Galler K., Schmalz G., Cosentino C., Rengo S., Schweikl H.** Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase amplifies TEGDMA-induced apoptosis in primary human pulp cells. *J. Dent. Res* 2004, 83, 703-707.
- 57. Moharamzadeh K., Van Noort R., Brook I.M., Scutt A.M.** HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2007b, 18, 133-137.
- 58. Schuster G.S., Caughman G.B., Rueggeberg F.A., Lefebvre C.A., Cibirka R.** Alterations in cell lipid metabolism by glycol methacrylate (HEMA). *J Biomater Sci Polym Ed* 1999;10(11):1121-33.
- 59. Issa Y., Watts D.C., Brunton P.A., Waters C.M., Duxbury A.J.** Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblasts *in vitro*. *Dent. Mater.* 2004, 20, 12-20.
- 60. Fujisawa S., Kadoma Y., Komoda Y.** Changes in ¹H-NMR chemical shifts of Bis-GMA and its related methacrylates induced by their interaction with phosphatidylcholine/cholesterol liposomes. *Dent Mater J* 1991 Dec;10(2):121-7.
- 61. Durner J., Wellner P., Hickel R., Reichl F.X.** Synergistic interaction caused to human gingival fibroblasts from dental monomers. *Dent Mater* 2012;28:818-23.
- 62. Szczepanska J., Pawlowska E., Synowiec E., et al.** Protective effect of chitosan oligosaccharide lactate against DNA double-strand breaks induced by a model methacrylate dental adhesive. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2011;17(8):BR201-BR208.
- 63. Helleday T., Lo J., Gent D.C., Engelward B.P.** DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment. *DNA Repair* 2007;16:923-935
- 64. Urcan E., Scherthan H., Styllou M., Haertel U., Hickel R., Reichl F.X.** Induction of DNA double-strand breaks in primary gingival fibroblasts by exposure to dental resin composites. *Biomaterials* 2010;31:2010-14.
- 65. Sedelnikova O.A., Rogakou E.P., Panyutin I.G., Bonner W.M.** Quantitative detection of (125)IdU-induced DNA double-strand breaks with gamma-H2AX antibody. *Radiat Res* 2002;158:486-492
- 66. Park J., Chang J., Ferracane J., Lee I.B.** How should composite be layered to reduce shrinkage stress: Incremental or bulk filling? *Dental Mater* 2008, 24: 1501-1505
- 67. Xu H.H.K., Weir M.D., Sun L., Moreau J.L., Takagi S., Chow L.C., et al.** Strong nanocomposites with Ca, PO₄, and F release for caries inhibition. *J Dent Res* 2010; 89:19-28.