

Živa iz dentalnog amalgama - toksični, zdravstveni i ekološki aspekti

Žuntar, Irena; Glavota, Marta

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 443 - 462**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:846331>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Živa iz dentalnog amalgama – toksični, zdravstveni i ekološki aspekti

IRENA ŽUNTAR¹, MARTA GLAVOTA²

¹Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakulteta, Samostalni kolegij Toksikologija, A. Kovačića 1, Zagreb

²Studentica 5. godine Integriranog preddiplomskog i diplomskog studija farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakulteta, A. Kovačića 1, Zagreb

Uvod

Pri pomisli na amalgam javljaju se brojne nedoumice i kontroverze. O njegovoj potencijalnoj toksičnosti i sigurnosti raspravlja se već dugi niz godina. Dentalni amalgam je nesumnjivo najčešće upotrebljavani restaurativni materijal za ispunu zubnih kaviteta nakon različitih rekonstrukcija zuba, odnosno kako bi se nadoknadilo zubno tkivo nakon liječenja karijesa (1, 2). Iako je zbog svojih brojnih prednosti u primjeni više od 150 godina, Europska komisija je donijela 2017. godine Uredbu o postepenom uklanjanju amalgama iz upotrebe u stomatologiji, a što je Republika Hrvatska, kao članica Europske unije, primijenila u svom zakonodavstvu već 2018. godine (3, 4).

S kemijskog stajališta amalgam je slitina žive s jednim ili više metala (srebro, kositar, bakar), a upravo je živa, koja čini više od 50 % amalgamskih ispuna, uzrok odbojnosti i nesuglasica kada je riječ o njegovoj sigurnosti (5). Elementarna živa je jedini metal koji je na sobnoj temperaturi u tekućem stanju pri čemu isparava u značajnim količinama. Također, živa je za razliku od ostalih metala nešto topljivija u vodi te je izrazito kemijski stabilna. Relativna molekulska masa žive iznosi 200,6, a njezino vrelište 356,57 °C (6). Uzevši u obzir njezine karakteristike te njeno postojanje u elementarnom, organskom i anorganskom obliku, a time i različite puteve apsorpcije možemo ju smatrati jednom od najtoksičnijih metala. Iako, s obzirom na količinu, područje stomatologije nije glavni izvor potrošnje žive, prema Programu Ujedinjenih naroda za okoliš (enlg.

United Nations Environment Program, UNEP) dentalni amalgam čini 21 % od ukupne potrošnje žive u proizvodima (7). Zbog još uvijek prisutne obimne primjene amalgamskih ispuna, zabirnutost za javno zdravlje u potpunosti je razumno.

Zanimljivo je da se još u Kini u 6. stoljeću pr. Kr. u djelima Su Kunga (iz dinastije Tang) *Materia medica* spominje slitina sličnog sastava poput dentalnog amalgama te preporučuje taj spoj od žive, srebra i kositra za ispune zuba. Nadalje, slitina koja je po kemijskom sastavu sličila na današnji amalgam, koristila se još u srednjem vijeku. Godine 1538. uveden je naziv “amalgam” od strane njemačkog liječnika Jochana Stockera. On je za ispune koristio smjesu vreloga zelenog vitriola i žive (8, 9). U 19. st. Louis Regnart je povećao udio žive i time je postignuto smanjenje temperature potrebne za zagrijavanje i izlivanje materijala. Regnart je zahvaljujući tome postao poznat kao “otac amalgama” (10). Kroz sljedeća razdoblja sastav se izmjenjivao, no udio žive konstantno je ostajao visok. Naposljetku, uvođenjem amalgama u Sjedinjene Američke Države (engl. *United States of America*, USA) 1833. godine dovelo je do žestokih sukobljavanja i suprotnih stavova u pogledu primjene amalgama. U konačnici je izbio “prvi amalgamski rat” koji je za posljedicu imao unaprjeđenje kvalitete sastava i rukovanja amalgamom (11, 12). “Drugi amalgamski rat” izbio je u Europi, a pokrenuo ga je profesor kemije dr. Alfred Stock. Naime, on je u svojoj mladosti zadobio otrovanje živom zbog česte izloženosti velikim količinama žive tijekom svog rada u laboratoriju. Kasnije je u svojim radovima zagovarao i upozoravao na opasnost dentalnog amalgama te je zahtijevao da se zabrani njegova uporaba u stomatologiji. Sve to je potaknulo osnivanje Povjerenstva za istraživanje toksičnosti dentalnog amalgama u Berlinu, a ono je nakon istraživanja donijelo odluku o opravdanoj primjeni amalgama u stomatologiji (12, 13). Unatoč brojnim istraživanjima, člancima i znanstvenim radovima, još uvijek postoje mnogobrojne sumnje. Suvremeni nepokolebljivi stavovi prisutni među populacijom, ali i među stručnjacima, smatraju se “trećim amalgamskim ratom” (9, 12).

Cilj pisanja ovog rada bio je razjasniti toksičnost sveprisutnog dentalnog amalgama. Kritički se osvrnuti na njegov zdravstveni i okolišni utjecaj te na temelju pouzdanih činjenica istražiti, proučiti te u konačnici donijeti zaključak o sigurnosti njegove primjene.

Materijali i metode

Tijekom pisanja ovog rada, a u svrhu donošenja relevantnih zaključaka, korišteni su znanstveni radovi putem bibliografskih baza podataka (PubMed, Google Scholar, Web of Science, Current Contents) kao i stručna literatura (radovi, udžbenici).

Kao metoda ovog istraživanja korišteno je online pretraživanje podataka na temelju ključnih riječi, naslova i predmetnice (deskriptora). Ključne riječi primjenjivane prilikom pretraživanja su: dental amalgam, mercury, toxicity, safety, restoration, oral toxicology i druge.

Rezultati i rasprava

Sastav i karakteristike dentalnog amalgama

Sastav amalgamskih ispuna može se razlikovati, te se prema različitim udjelima pojedinih sastavnica mogu podijeliti u različite skupine. Najvažnija podjela je prema udjelu bakra u amalgamu: konvencionalni amalgam sadrži 3–6 % bakra, mješoviti 9 % te amalgam s visokim udjelom bakra sadrži i do 28 % bakra. Povećanjem udjela bakra smanjuje se količina gama2 faze (neizreagirane čestice kositra u kombinaciji sa živom, Sn7-8Hg). Veći postotak gama2 faza uzrokuje manju čvrstoću i odgovorna je za neuspješne restauracije zuba (12, 14). Iako su mogući različiti omjeri pojedinih sastavnica, prema Američkoj udruzi dentalne medicine (engl. *American Dental Association*, ADA) postoje određeni standardi navedeni u specifikaciji No. 1 kako bi se osigurala odgovarajuća kvaliteta (12, 15).

Dentalni amalgam odlikuju mnogobrojne prednosti, zahvaljujući kojima još uvijek uspješno parira suvremenim konvencionalnim materijalima. Najznačajnije karakteristike amalgama su otpornost i izdržljivost. Osim dugovječnosti, njegova jednostavnost primjene, manji broj koraka prilikom postavljanja te ekonomičnost, kao jedan od bitnijih faktora, predstavlja amalgam visoko konkurentnim materijalom za ispunu zubnih kaviteta (16). Također, zubni ispuni amalgama pokazuju manju sklonost nakupljanja patogenih mikroorganizma poput *Lactobacillus* u odnosu na kompozitne materijale (17). Budući da Laktobacili značajno doprinose razvoju zubnog karijesa, time se smanjuje i vjerojatnost njegovog ponovnog nastanka (18). Istraživanja sugeriraju da antimikrobni potencijal amalgama ponajviše ovisi o udjelu žive, ali ne smije se isključiti utjecaj cinka i bakra (17). Dakako, amalgamu možemo pripisati i neke nedostatke. Tamna boja amalgama, koja odudara od prirodne boje zuba, glavni je razlog nezadovoljstva pacijenta i njihovog prisezanja alternativnim mogućnostima. Velika mana amalgama je i sam mehanizam uspostavljanja interakcija između amalgama i zuba. Postavljanje amalgamskih ispuna zahtjeva posebnu pripremu kod koje je potrebno ukloniti veći dio zdravog zubnog tkiva kako bi došlo do odgovarajuće mehaničke interakcije sa zubom, dok se kod suvremenih materijala uklanja isključivo karijes (12, 19). Moguća toksičnost dentalnog amalgama, kako na samo zdravlje pacijenta tako i na okoliš, posljednjih godina je ono što amalgam čini manje prihvatljivim. Spoznaja o toksičnim učincima žive i njezinog

oslobađanja tijekom restauracije dovela je do velike zabrinutosti (20). Konvencionalni materijali postaju sve dostupniji i raznovrsniji (kompozitne smole, keramika i staklenoionomerni cementi). Shodno tomu, neke zemlje Europske unije odlučile su se na potpunu zabranu amalgama. Norveška je bila prva zemlja koja se na to odvažila još 2008. godine. Zabranila je primjenu žive u svim proizvodima pa tako i u amalgamu, a slijedile su je Švedska i Danska (21).

Živa – toksičnost i izloženost iz amalgamskih ispuna

Kemijski sastav amalgama implicira na rizik za štetno djelovanje. Amalgam u najvećoj količini čine teški metali odnosno metali s visokom gustoćom u usporedbi s vodom te s potencijalom toksičnosti (8). Osim žive koja čini najveći udio, u slitini se najčešće nalaze srebro, kositar i bakar (5). Iako je zaključeno kako postoji vrlo mali zdravstveni rizik dentalnog amalgama kao i drugih restaurativnih materijala (2, 22), Europska komisija je donijela odluku o postupnom uklanjanju amalgama do 2030. godine (3). Najveću pozornost javnosti pa tako i ovog rada privukla je negativna moć žive i njezina općepoznata reaktivnost. U prirodi se živa nalazi u tri oblika (organskom, anorganskom i elementarnom), dok se u amalgamu nalazi samo elementarna živa (12, 23). Elementarni oblik žive smatra se najmanje toksičnim kemijskim oblikom žive, a oksidacijsko stanje +2 toksičnije je od oksidacijskog stanja +1 dok su organski spojevi žive (metilživa) toksičniji od anorganskih (23, 24). Činjenica da je elementarna živa manje toksična ne daje veliku utjehu s obzirom da u organizmu tijekom biotransformacije dolazi do prijelaza iz jednog oblika u drugi (8, 23). Elementarna je živa lipofilna te stoga u obliku pare može prijeći krvno-moždanu barijeru gdje se akumulira i djelovanjem katalaze vodikovog peroksida lako oksidira do anorganske žive Hg^{2+} (23, 25). Elementarna živa koja se nalazi u amalgamu ulazi u organizam udisanjem (apsorbira se u značajnoj mjeri, 75 % i više) i osim krvno-moždane prolazi placentarnu barijeru, ulazi i u mliječne žlijezde, a nakon čega se oksidira do Hg^{2+} . Taj proces prolaska membrana i potom oksidacije je vrlo brz i odvija se u svega nekoliko minuta. Tako nastala anorganska živa može primjerice dojenjem, putem majčinog mlijeka, ući u organizam dojenčeta i uzrokovati trovanje (8, 23, 26, 27). Anorganska živa se zbog svog naboja za razliku od organske u prilično manjoj količini apsorbira u gastrointestinalnom sustavu (11, 23). Posebnost žive je njena sklonost vezanju na tiolne skupine (-SH) različitih aminokiselina pri čemu nastaju snažne kovalentne veze. Upravo tim mehanizmom živa inhibira aktivnost Na^+/K^+ pumpe u membrani stanica bubrega, srca, eritrocita i drugih organa (28). Nadalje, stupanje u interakcije sa sulfhidrilnim skupinama cisteina živi omogućuje da vrlo lako prelazi krvno-moždanu barijeru koristeći

transportere aminokiselina, što je čini snažnim neurotoksinom (28). Osim toga, mijenja funkcije mnogih esencijalnih proteina, ali i drugih biomolekula poput nukleinskih kiselina te blokira funkciju mitohondrija, uzrokuje nakupljanje slobodnih radikala i inducira oksidacijski stres (28, 29). Kako se toksokinetika između kemijskih oblika žive razlikuje, tako su i kliničke posljedice izloženosti živi drugačije. No neki od najčešćih simptoma, bez obzira na kemijski oblik, akutne toksičnosti žive su: kašalj, otežano disanje, slabost, mučnina, povraćanje, salivacija. Dok su kod kronične izloženosti simptomi prvenstveno neurološke etiologije npr. razdražljivost, glavobolja, vrtoglavica depresija, tremor i drugo (23, 30). Također, vrlo je važno naglasiti njezinu tendenciju akumuliranja u organizmu, posebice kada govorimo o tkivu jetre, bubrega i mozga, a što proizlazi iz spore eliminacije (prvenstveno urinom) i relativno brze apsorpcije (23).

Iako je do danas prikupljen priličan broj podataka o toksičnosti žive, ipak kada je riječ o njezinim rizicima u dentalnom amalgamu još uvijek postoje dileme u znanstvenoj zajednici (22, 31). Najveći problem predstavlja utvrđivanje količine oslobođene žive. Osim što veliki broj faktora utječe na otpornost samog amalgama, problem je i uspostavljanje u znanstvenim istraživanjima specifičnih *in vivo* uvjeta usne šupljine kao i prikladnost uređaja za mjerenje (električni potencijal, mehaničke sile, raznolikost hrane i pića i drugo) (12, 29, 1, 32). Provedene studije pokazuju da je najveća izloženost živi iz amalgama tijekom restauracija, odnosno tijekom samog postavljanja ili uklanjanja ispuna (12, 20). Mehaničke sile i elektrokemijske reakcije odgovorne su za najveći postotak oslobađanja čestica amalgama i para žive. Kao para, živa se može udisati te odlazi u pluća gdje se u alveolama apsorbira 80 %, dok se progutane čestice amalgama apsorbiraju u znatnom manjem postotku (10 %), a najmanji dio se apsorbira putem zubne pulpe ili gingive te preko nosne sluznice direktno u središnji živčani sustav (12, 32, 33). Zubi, pa tako i oni s amalgamskim ispunima, su u usnoj šupljini izloženi raznim kemijskim, fizičkim i biološkim reakcijama, zbog čega dolazi do "trošenja" amalgama, odnosno do promjena u njegovom sastavu, kakvoći površine i obliku (32). Mehaničke sile uzrokuju okluzivno trošenje i lomove amalgama, a najčešće su te sile posljedica žvakanja, četkanja zubi i nasilnog liječenja (34). Elektrokemijske reakcije dodatno pridonose smanjenju otpornosti amalgama uzrokujući koroziju. Jačina korozije ovisi o razlici potencijala metala i elektrolita, a ulogu elektrolita u usnoj šupljini imaju meko i koštano tkivo te slina (35, 36). Iako je u kontekstu učinka žive iz amalgama i njegove sigurnosti relevantna elementarna i anaroganska živa (2), u *in vitro* pokusima dokazana je mogućnost pretvorbe žive iz amalgama u metilživu pod utjecajem bakterija *Streptococcus mutans* ili *Streptococcus mitis* (37). Metilživa znatno je

toksičnija od elementarne žive, prvenstveno zbog bolje apsorpcije, te je jači neurotoksin. Zbog prisutnosti ovih bakterija u usnoj šupljini smatra se da postoji mogućnost metiliranja žive iz dentalnog amalgama, no to još uvijek nije dokazano *in vivo* (37). Berdouses i suradnici u svom su radu predstavili tablicu preračunatih dnevnih doza žive korištenjem podataka i drugih autora, a koja je pokazala kretanje dnevnih doza žive prilikom restauracije od 0,03 µg/dan (*in vitro* studija, jedna amalgamska restauracija) do 4,87 µg/dan (*in vivo* studije, višestruke amalgamske restauracije) (34). Budući je procjena izloženosti živom iz amalgamskih ispuna vrlo složena i neprecizna, za odgovarajuću procjenu nedavnoj izloženosti živi iz amalgamske plombe uzima se koncentracija žive u urinu i krvi (2, 38, 39). Iako se živa izlučuje i slinom, smatra se kako je unos slinom vrlo mali (0, 2 i 3 µg/kg tjelesne mase/tjedan) budući da je i mala apsorpcija probavnim putem (2, 40). Svjetska zdravstvena organizacija izvijestila je da je prosječni podatak za unos žive iz amalgama 10 µg/dan (41). Procijenjeni dnevni unos žive apsorpcijom iz dentalnog amalgama kreće se od 3 µg/dan do 17 µg/dan. Kako su u znanstvenim radovima koji su se bavili procjenom izloženosti ljudi živom iz amalgamskih ispuna uočene značajne varijacije u toj procjeni, a koja ovisi o brojnim faktorima, tako je Znanstveni odbor pri Europskoj komisiji koji se bavio pitanjem sigurnosti dentalnih amalgama (engl. *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*, SCENIHR) odlučio procjenu izloženosti predstaviti putem koncentracije žive u urinu. Procijenjeno je da svaki amalgamski ispun pridonosi povećanju koncentracije žive u urinu za 0,1µg/L te da se srednja koncentracija žive u urinu djelatnika u području dentalne medicine kreće od 3–22 µg/L dok je ona u profesionalno neizloženih osoba od 0,1–5µg/L (2). U tablici 1. prikazane su koncentracije žive u biološkim uzorcima, krvi i urinu, te zraku osoba koje imaju dentalne amalgamske ispune te vrijednosti u istim uzorcima, a koji se smatraju sigurnima za profesionalno izložene osobe.

Tablica 1. ► Koncentracije žive u krvi i urinu te zraku osoba s amalgamskim plombama u odnosu na razine žive koje se za profesionalnu izloženost smatraju sigurnima (2, 45).

Uzorak	Vrijednosti žive u osoba s dentalnim amalgamskim ispunima	Limit profesionalne izloženosti
Krv	3–5 µg Hg/L	9 µg Hg/L
Urin	1–5 µg Hg/L	30 µg/g kreatinina
Zrak	3–17 µg Hg/dan	70µg Hg/dan ^o

^o Temeljeno na alveolarnoj ventilaciji od 9 L/min, zadržavanju elementarne žive od 0,8. Preporučeni europski limit je 0,02 mg/m³.

Najnovije znanstveno istraživanje praćenja koncentracije žive u biološkim uzorcima mladih Njemaca u razdoblju od 23 godine pokazalo je smanjenje izloženosti uslijed očito uspješnih koraka u smanjenju emisija pri čemu je relevantan trend smanjenja amalgamskih ispuna, ali su i nadalje amalgamske plombe i konzumacija ribe glavni činitelji izmjerenim koncentracijama žive u urinu i krvi (43). Naime, i SCENIHR je u svom mišljenju iz 2015. godine istaknuo kako je izloženost opće populacije živi najvećim dijelom posljedica konzumacije riba, koje sadrže nakupljenu organsku, metilživu (veće ribe grabežljivice obično sadrže veće koncentracije žive od onih koje su niže u prehrambenom lancu) i dentalnog amalgama zbog elementarne i anorganske žive (2).

Štetni učinci amalgama na organizam

Svjetska zdravstvena organizacija 2020. godine označila je živu kao jednu od 10 kemikalija koje predstavljaju zabrinutost za ljudsko zdravlje (44). Toksični potencijal amalgama koji sadrži živu ovisit će ponajprije o broju ispuna, sastavu, površini, mehaničkim silama kojima je izložen (navika žvakanja, struktura hrane, četkanje zuba), odnosu disanja kroz nos i usta te o inhalaciji, ingestiji i tjelesnoj masi čovjeka, pa i genetici (18, 21). Općenito nisu jednoznačno dokazani toksični učinci na pojedine organske sustave, ali postoji velik broj podataka koji ukazuju na njezinu uključenost u različitim patološkim stanjima. Učinak amalgama na organizam može biti lokalni, u usnoj šupljini, ili sistemski (2, 12). Na lokalnoj razini su to najčešće lokalne reakcije preosjetljivosti, alergijske reakcije te nastanak amalgamske tetovaže.

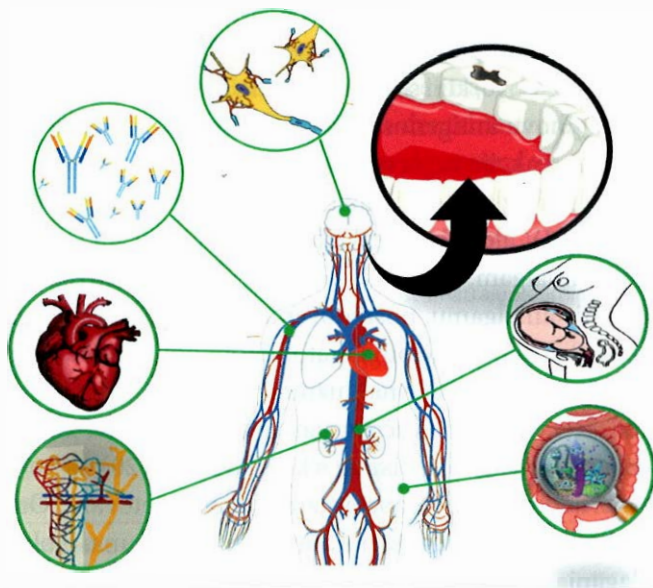
Alergijska reakcija javlja se kao posljedica otpuštanja IgE iz mastocita i bazofila na poticaj metala, najčešće žive, koji se oslobađaju iz amalgama te potom vežu na proteine i mijenjaju njihovu antigenost. Najčešći simptomi koji se javljaju u slučaju lokalne alergijske reakcije su: crvenilo, otečenost sluznice i usana, svrbež, kožni osip u usnoj šupljini i glavi te lokalizirane lezije nalik ekcemu (45, 46). Oralni lichen planus kao tip IV alergijske reakcije je u ovom slučaju lokalna alergijska reakciju na dentalni amalgam, a javlja se kod osoba koje su senzibilizirane zbog dugotrajnog izlaganja amalgamu, posredovana kontaktnom preosjetljivošću. Karakterizirana je bilateralnom bijelom keratotičnom površinom, ulceracijama, erozivnim lezijama, a lokalizirana je na sluznici obraza, gingivi i jeziku (47, 48). Na sreću nije zabilježen velik broj slučajeva alergijskih reakcija, ali ako do njih dođe nužno je zamijeniti amalgamski ispun s kompozitom (20).

Od lokalnih reakcija nerijetko se može opaziti amalgamska tetovaža. Ona nastaje tijekom restauracije ili tijekom implantacije amalgamskih ispuna. Dolazi do utisnuća, odnosno odlaganja amalgamskih čestica u sluznicu, a klinički se

očituje kao plavo-siva pigmentacija na gingivi, najčešće u blizini zuba. Amalgamska tetovaža ne smatra se opasnom, no pokazano je da se živa ovim putem može osloboditi i dospjeti u krvotok (49, 50). Također, dokazane su i veće koncentracije žive u pulpi zuba s amalgamskim ispunima te negativan utjecaj na gingivu kod kronične izloženosti amalgamu (6). Međutim, važno je naglasiti kako i neki novi restaurativni materijali mogu uzrokovati pojavu lihenoidnih lezija (2, 51). Amalgamu alternativni materijali predstavljaju veliku skupinu različitih materijala, a često sadrže različite organske kemikalije za koje su toksikološki podaci manjkavi ili čak nedostaju. Moguće su reakcije u šupljini zuba kao i okolnom mekom tkivu te je neosnovano pretpostavljati da alternative amalgamu, a koje ne sadrže živu, nemaju nikakav štetan učinak i da su osobdene moguće zabrinutosti za zdravlje (2).

Epidemiološke studije ukazale su na mogući štetan učinak žive iz dentalnog amalgama. Sistemske učinci obuhvaćaju živčani i mokraćni sustav, ali isto tako i imunosni, respiratorni, kardiovaskularni, gastrointestinalni, hematološki i reproduktivni (2, 12, 20). Na slici 1. prikazani su zubi od kojih jedan ima amalgamski ispun i organski sustavi za koje znanstveni radovi ukazuju na mogući najveći rizik o štetnom učinku žive.

Anatomska blizina usne šupljine i centralnog živčanog sustava te prolazak žive kroz krvno-moždanu barijeru i njeno nakupljanje u mozgu osnovne su činjenice koje povezuju amalgam s neuromuskularnim bolestima. Provedene su



Slika 1. ◀ Prikaz zuba s amalgamskim ispunom (gore desno u crnom krugu) i organskih sustava (u zeleno označenim krugovima) za koje znanstveni radovi ukazuju na mogući najveći rizik od njegovog toksičnog učinka (izvor slika je pixabay.com; Pixabay License; Free for commercial use, No attribution required, <https://pixabay.com/>)

studije na zdravim pojedincima, osobama profesionalno izloženim amalgamu, djeci, trudnicama te na osobama oboljelim od Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (2, 20). Kod osoba koje su bile profesionalno izložene amalgamu dokazane su veće koncentracije žive u biološkim tekućinama i tkivima. Također, prikupljene su informacije kako su osobe iz te skupine češće prijavljivale znakove i simptome koji uključuju središnji živčani sustav. Treba napomenuti kako u ovom istraživanju ne treba isključiti stres i starenje kao mogućnost uzroka simptoma (52). Pored toga, živa je sposobna prolaziti i kroz placentu te su stoga rađene studije koje bi ustanovile utjecaj amalgama na fetus. Pokazano je da se u plodnoj vodi živa nalazi u većoj koncentraciji kod onih majki koje su tijekom trudnoće podvrgnute restauraciji amalgamskih ispuna. Unatoč povećanim razinama žive nije uočen negativan utjecaj na novorođenčad, a koncentracije u pupkovini ne smatraju se rizičnima za neuralni razvoj djeteta (2, 53, 54). Potpuno randomizirana ispitivanja rađena su na djeci s krajnjim ciljem utvrđivanja utjecaja amalgama na neuropsihološki razvoj i procjenu petogodišnje promjene kvocijenta inteligencije (engl. *intelligence quotient*, IQ). Nisu zabilježene statistički značajne razlike kod one djece s amalgamskim punjenjem u odnosu na onu bez (55). Dok se u jednom drugom istraživanju pokazalo kako dolazi do opadanje pažnje, koncentracije i pamćenja kod djece s amalgamom (56). Novija opsežnija studija provedena na 200 000 ispitanika pokazala je jasniju poveznicu Alzheimerove i Parkinsonove bolesti s amalgamom. Pokazalo se da postoji značajno veći rizik od razvijanja bolesti kod pacijenata s amalgamom iako se ne zna točna uzročno-posljedična veza (57, 58). Nadalje, švedska studija pokazala je vezu između profesionalne izloženosti i razine anorganske žive u mozgu jednog obdukcijskog uzorka, dok su se u ostalih koncentracije kretale ispod prosječne razine žive u tkivu mozga (10 µg/kg) te bile u vezi s brojem amalgamskih ispuna i njihovih površina (59).

Provedene epidemiološke studije pokazale su ograničene dokaze veze dentalnih amalgama i učinka na funkciju bubrega (60–65), a potrebno je utvrditi dugoročne rizike daljnjim istraživanjima. Međutim, u urinu su nađene povećane razine nekih biomarkera, enzima N-acetilglukozamina, mikroalbuminurija i povećani porfirini, a za koje je potrebno daljnja evaluacija mogućeg kliničkog značaja (60–62, 64–67).

Analogno lokalnoj alergijskoj reakciji, stvaraju se protutijela na proteine čije su tiolne skupine modificirane vezanjem žive. Na taj način proteini domaćina postaju strani imunosnom sustavu, odnosno on ih ne prepoznaje kao vlastite. No provedena ispitivanja navode kako u pacijenata s amalgamom nema povećanja ukupnog niti relativnog broja T i B limfocita, monocita ili NK stanica (68).

Zbog svoje lipofilnosti živa može prelaziti i membrane stanica pa tako ulazi u eritrocite gdje se veže za sulfhidrilne skupine hemoglobina, mijenja njegovu tercijarnu strukturu i smanjuje stupanj vezanja kisika, dok vezanjem na tiolne skupine Na^+/K^+ ATP-aze dolazi do disfunkcije mitohondrija i smanjenja proizvodnje energije. Interakcijom žive sa selenom nastaje kompleks živa-selen, čime je blokirana funkcija metaloenzima koji u svom aktivnom mjestu sadrže selen, a to su primjerice: peroksidaze, katalaze i superoksid dismutaze. Štoviše, sama povećana izloženost živi uzrokuje produkciju reaktivnih kisikovih specija. Sukladno tome u znanstvenim radovima razmatrani su mogući učinci dentalnog amalgama i na kardiovaskularni sustav. Dobiveni rezultati ukazuju da nema značajnih korelacija, međutim ispitanicima s amalgamskih ispunima utvrđen je viši krvni tlak, niži hemoglobin, anemija te sklonost brzom umaranju (69).

Tijekom kronične izloženosti živom iz dentalnog amalgama u pokusu na životinjama utvrđeno je kako raste broj bakterija otpornih na živu. Ovim pokusom mogla bi se povući paralela s antimikrobnom rezistencijom koja u suvremeno doba predstavlja ozbiljnu prijetnju za društvo općenito (70).

Nedavna studija autora Sibley i Muttera ukazala je da su ispitanici s amalgamskim ispunima manje zdravi u odnosu na ispitanike bez amalgamskih plombi podudarnih po spolu i dobi (71). Iako je ukupno ispitivana skupina bila manja (101 dobrovoljac) zaključili su kako bi liječnici trebali uzeti u obzir toksičnost žive iz dentalnog amalgama kao etiološki činitelj mnogih zdravstvenih poremećaja kao što su kronični respiratorni simptomi, emocionalno-mentalni poremećaji, probavni problemi, imunosni poremećaji, kardiovaskularne anomalije, menstrualne anomalije, dentalne bolesti kao i niz drugih zdravstvenih bolesti kao što je multipla skleroza (71, 72)

Toksičnost amalgama na okoliš

Veliki globalni problem predstavlja kontaminacija okoliša živom. Znanstveni odbor europske komisije za zdravstveni i okolišni rizik potvrdio je ulogu amalgama kao značajnog faktora rizika za okoliš (73). Elementarna živa nalazi se u ribama, konzervansima, termometrima, kozmetici, cjepivima, a veliku većinu čine i zubni amalgami (34). Nekontroliranim odlaganjem amalgamskog otpada živa dospijeva u vodu, tlo i zrak. Samo 46 % trituiranog amalgama koristi se za novi ispun, manje amalgamske čestice nastale tijekom poliranja i brušenja odvođe se kanalizacijom, a nerijetko se odbacuju i u komunalni otpad (74). U Europskoj uniji (EU) dentalni amalgam predstavlja značajan i najveći izvor korištene žive kao i značajan izvor onečišćenja okoliša. Procijenjeno je da je korištena količina dentalne žive u EU u 2010. godini bila između 55 i 95 tona godiš-

nje (t/godišnje), a predviđa se da će u 2025. godini ta količina biti između 27 i 43 t/godišnje (75). Otpadne žive iz amalgama oko 20 t/godišnje završava u obliku čvrstog otpada dok se 16 t/godišnje otpušta u zrak te 46 t/godišnje otpušta u otpadne vode (uključujući 38 t otpadnog amalgama nastalog zamjenom ispuna) (75). Također, procjenjuje se da je u 2010. godini emisija žive iz dentalnih amalgama u tlo i vodu iz izvora pokopanih preminulih ljudi bila 3,7 t, dok se nešto manja brojka odnosila na otpuštenu živu u zrak iz izvora krematorija, ali statistike pokazuju trend porasta korištenja postupka kremacije u zemljama EU (75). Ako se uzme da oko 75 % stanovnika EU ima dentalne ispune, procjena je da je u njima u sadašnjem trenutku sadržano oko 1500 t žive (76). Prema nedavnom izvješću Europske komisije iz 2020. godine, procjena izvedivosti postupnog uklanjanja dentalnog amalgama, pokazuje procjenu za 2018. godinu prema kojoj je u prosjeku u 28 zemalja EU iskorišteno žive od strane doktora stomatologije u količini od 26,8–58,3 t/godišnje. Procijenjeno je da je emisija žive iz dentalnog amalgama oko 1,6 t, a drugi izvori emisije žive u zrak odnose se na ispuštanje iz stomatoloških ustanova tijekom procesa dentalne restauracije uključujući bušenje (0,2–0,5 t) i otpuštanje iz postojećih restauracija (0,6–1,3 t). Prilikom svake restauracije procijenjeno je da se pojedinačno utroši oko 850 g žive (77). Također, procijenjeno je da je iz dentalnih amalgama ukupno otpušteno bioraspoložive žive oko 11,8–23,8 t (oko 5,2–9,4 t otpušteno u zrak, ispušteno u vodu oko 3,5–7,6 t, a kao čvrsti otpad ili ispušteno u podzemne vode oko 3,1–6,8 t) dok je količina tretirane žive iz amalgama iznosila oko 15–32,5 t (odnosi se na zbrinjavanje ili recikliranje) (77). U navedenom izvješću vidljivo je da je Hrvatska kao članica EU svrstana u grupu 1 zemalja koje u visokom udjelu koriste dentalni amalgam (iznad 30 %) u odnosu na ukupno korištene restauratorske dentalne materijale te je amalgam u 2018. godini korišten u količini od 714,4 kg (77). Osim toga, u istom je izvješću tablica podataka koje dostavlja Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. A. Štampar, a odnosi se na mjesečne izmjerene koncentracije žive u deponiranom mulju od 2013. do 2018. godine. Tako je, primjerice samo za mjesec siječanj, 2013. godine bilo manje od 1 mg žive/kg suhe tvari, a 2018. godine 1,77 mg/kg s.t. (77).

Općeniti je zaključak izvješća za zemlje EU da se upotreba dentalnog amalgama smanjuje te da je procjena uklanjanja amalgama s tehničkog i ekonomskog gledišta izvediva, ali da postoji neka razina ometanja u takvom osiguravanju sustava u zemljama koje troše velike količine amalgama (uz Hrvatsku tu su još Bugarska, Rumunjska i Slovenija) te u zemljama u kojima sustav nacionalne zdravstvene zaštite različito pokriva amalgamske ispune i dentalne restauracije bez žive, iako se pokazalo da pacijenti općenito preferiraju ispune bez žive (74).

Živa je izrazito opasna za vodeni okoliš, a na što nas podsjeća i velika tragedija koja se dogodila 1950-ih godina u Minamata zaljevu. Naime, petrokemijska tvornica u Japanu izlijevala je velike količine žive, ali i drugih metala u zaljev. Nažalost, incident je imao velike posljedice za cijeli ekosustav, a za sobom je ostavio 2 265 žrtava, mnogi su izgubili živote, rođena djeca imala su teške deformitete, a najčešći simptomi otrovanja bili su: oslabljeni vid i sluh, konvulzije, tremor, poremećaj govora i koordinacije. Živa koja se odlagala u more, u ljudski organizam dospjela je putem konzumacije ribe. Živa se u okolišu transformira, pa se tako anorganski oblik žive, nastao fotokemijskom oksidacijom elementarne žive iz amalgama, može inaktivirati prevodenjem u netopivi živin sulfid, ali isto tako može pod utjecajem metanogenih bakterija prijeći u metilživu. Bakterije koje sudjeluju u ovom procesu dio su hranidbenog lanca u kojem je u konačnici čovjek, prvenstveno kao konzumator morske hrane. Veće i dugoživuće ribe predstavljaju veći rizik s obzirom na to da imaju izraženiju koncentraciju metilžive, a što je posljedica njezine bioakumulacije u organizmu. Slučaj kontaminacije okoliša metilživom zabilježen je i u Hrvatskoj, a radilo se o postupku proizvodnje polivinilklorida u Kaštel Sućurcu pri čemu se živa taložila u Kaštelanskom zaljevu (24).

Hrvatska agencija za hranu provela je tijekom 2012. i 2013. godine istraživa-nje s ciljem utvrđivanja razine toksičnih metala, među kojima je i živa, u akvatič-nim organizmima te procjene razine rizika na zdravlje potrošača (78). Uzorkova-nje je provedeno u proljeće i jesen 2012. i 2013. godine u Zagrebu, Splitu, Rijeci i Osijeku, a ukupno je uzorkovano 161 uzorak morske i slatkovodne ribe, rakova i školjkaša te glavonožaca. Rezultati su pokazali da je u 9 uzoraka živa prelazila najveću dopuštenu količinu (NDK), razina žive bila je ispod granice kvantifika-cije u 25 uzoraka te detekcije u jednom uzorku. U skupini morskih riba utvrđen je najveći medijan koncentracije (0,095 mg/kg), dok je najniži bio u rakovima i školjkašima (0,025 mg/kg). Procijenjena prosječna tjedna izloženost metilživi u prosječnih konzumenata akvatičnih organizama kretala se od 0,01 do 0,07 µg metilžive/kg tjelesne mase tjedno, a u visokih konzumenata od 0,035 do 0,409 µg metilžive/kg tjelesne mase tjedno. Nadalje, u prosječnih konzumenata akvatičnih organizama prosječna tjedna izloženost anorganskoj živi bila je od 0,002 do 0,013 µg žive/kg tjelesne mase tjedno, a u visokih konzumenata od 0,023 do 0,144 µg žive/kg tjelesne mase tjedno. Temeljem rezultata zaključeno je kako je rizik za zdravlje potrošača zanemariv budući je procijenjena prosječna tjedna izloženost metilživi u visokih konzumenata znatno ispod izračunatog privremneog dopu-štenog tjednog unosa (engl. *Tolerable weekly intake*, TWI) od 1,3 µg/kg tjelesne mase, a rizik za zdravlje prosječnih konzumenata akvatičnih organizama još je

manji. Jednaka procjena rizika utvrđena je i u odnosu na anorgansku živu jer su procijenjene izloženosti znatno ispod TWI od 4 µg/kg tjelesne mase (78).

Amalgamski otpad iz stomatološke zaštite ubraja se u toksični, medicinski otpad, a čije je zbrinjavanje regulirano Pravilnikom o gospodarenju medicinskim otpadom (NN 50/15, 56/19) temeljenim na Zakonu o održivom gospodarenju otpadom (NN 84/21). Navedenim Zakonom preuzeti su odgovarajući akti EU (direktive i uredbe), a kojima je osnovni cilj zaštita zdravlja ljudi i očuvanje okoliša (79, 80). Pravilnikom o gospodarenju medicinskim otpadom imenovana je odgovorna osoba za gospodarenje medicinskim otpadom, a koje obuhvaća odvojeno sakupljanje i privremeno skladištenje medicinskog otpada na mjestu nastanka, obuku osoblja povezanog s razdvajanjem, odvojenim sakupljanjem, označavanjem spremnika, privremenim skladištenjem, obradom medicinskog otpada na mjestu nastanka i vođenjem potrebnih evidencija i dostave podataka temeljem odredbi Zakona, ovog pravilnika i ostalih posebnih propisa (79). Također, proizvođač medicinskog otpada takav otpad mora predati ovlaštenoj osobi/tvrtki koja posjeduje odgovarajuću dozvolu za gospodarenje medicinskim otpadom. Proizvedeni otpad sanira se prema Postupku zbrinjavanja medicinskog otpada koji je ukratko opisan u radu Firić i suradnika, a na primjeru Stomatološke poliklinike u Zagrebu (81). U istom se radu navodi kako je ukupna količina medicinskog otpada za 2009. godinu u Hrvatskoj u primarnoj zdravstvenoj zaštiti iz izvora ordinacija dentalne medicine iznosila 61 kg/godinu, a što odgovara 816,24 t (81). Kako bi se smanjila razina žive u okolišu potrebno je koristiti amalgamske separatore, reciklirati i kontrolirano odlagati odnosno zbrinjavati sve vrste amalgamskog otpada. To se odnosi i na izvor iz krematorija budući da je taj postupak u porastu u zemljama EU, ali za ugradnju tehnologije kojom se smanjuje otpuštanje žive nema specifične legislative unutar EU već postoji preporuka o primjeni najbolje dostupne tehnologije kako bi se preveniralo i kontroliralo ulazak žive u okoliš. Primjećeno je kako Hrvatska uz Češku i Latviju nije instalirala takvu tehnologiju (77).

Zaključak

Amalgam zasigurno ima mnoge prednosti koje su mu donijele dugu postojanost na tržištu. Štoviše, svojim karakteristikama još uvijek uspješno privlači pristaše. No njegova toksičnost ne može se zaobići. Iako nema u potpunosti nedvojbenih i konačnih zaključaka o štetnim posljedicama njegove primjene, zahvaljujući modernim materijalima njegova upotreba svodi se na minimum. Posebice je važno osvrnuti se na osjetljivije skupine pacijenata, odnosno trudnice, dojilje i djecu kod kojih je upotreba amalgama potpuno zabranjena.

Time se smanjuje rizik koji predstavlja sama živa u pogledu zdravlja, ali i okoliša. Upravo je zagađenje okoliša problem na globalnoj razini, a čega su sve više svjesni i sami potrošači. Glavna kočnica potpune zabrane amalgama je očito novac. Naime, cijena amalgama je još uvijek niža od alternativnih materijala bez žive, a što predstavlja veliki problem u zemljama niskog dohotka te za skupinu ljudi nižeg socio-ekonomskog statusa u zemljama s visokim dohotkom. Prema tome najbolja strategija smanjenja potrošnje amalgama bila bi profilaksa, a u koju bi se trebali uključiti svi dionici zdravstvene zaštite uključujući ne samo stručnjake dentalne medicine već i magistri farmacije te magistri medicinske biokemije. Potrebno je pokrenuti javnozdravstvene kampanje o higijeni oralne šupljine, podignuti svijest o važnosti zdravlja zubi, promovirati sigurne alternativne materijale kao ispune s dostupnom cijenom što većem broju ljudi, općenito educirati opću populaciju krenuvši od najranije dobi te se okrenuti novim obećavajućim metodama liječenja zubnog karijesa kao i istraživanju.

Sažetak

Dentalni amalgam ima dugu tradicionalnu upotrebu u stomatologiji. Zahvaljujući svojoj trajnosti i otpornosti, ali i cijeni, još uvijek je jedan od najčešće primjenjivanih materijala za ispunu zubnih kaviteta. U ovom radu su na objektivan i sažet način opisane prednosti i rizici njegove primjene. Kao glavna mana dentalnog amalgama ističe se toksičnost žive koja je bila kontroverza od samog početka njegove sinteze. Živa se smatra jednim od najtoksičnijih teških metala s različitim učincima na neurološki, kardiovaskularni i imunosni sustav. Iako tijekom restauracije dolazi do oslobađanja žive iz dentalnog amalgama, to se nije pokazalo klinički značajnim. Jedan od najvažnijih problema je odlaganje amalgamskog otpada i njegovo štetno djelovanje na okoliš. Novi konvencionalni materijali postaju sve kvalitetniji i dostupniji te sve više zamjenjuju amalgam.

9-10
2022

Mercury from dental amalgam – toxic, health and environmental aspects

I. Žuntar, M. Glavota

Abstract Dental amalgam has a long traditional use in dentistry. Thanks to its durability, resistance, and, also its price, it is still one of the most widespread materials used for dental cavities. In this review, the advantages

and flaws of amalgam application are described in an objective and concise way. Its main disadvantage is mercury toxicity which was controversial from the very beginning of its synthesis. Mercury is among the most toxic heavy metals with diverse effects on neurological, cardiovascular and immune system. Although mercury is released from dental amalgam during restoration, it has not shown to be of any medical significance. One of the most important problem is disposal of amalgam waste and its toxic effects on the environment. New conventional materials are improving their quality while getting more available and are becoming more suitable as an amalgam replacement.

1. Bharti R, Kaur Wadhvani K, Prakash Tikku A, Chandra A. Dental amalgam: An update. *J Conserv Dent*. 2010; 13:204–208.
2. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users. European Union, 2015. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_046.pdf, datum pristupa: 4.6.2022.
3. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/852 of the European Parliament and of the Council of 17 May 2017 on mercury, and repealing Regulation (EC) No 1102/2008. *Off J Eur Union*. 2017; L137:1–21. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0852&rid=7>, datum pristupa: 4.6.2022.
4. Zakon o provedbi Uredbe (EU) 2017/852 Europskog parlamenta i Vijeća od 17. svibnja 2017. o živi i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 1102/2008 (NN 115/18)
5. Dental Amalgam Fillings, <https://www.fda.gov/medical-devices/dental-devices/dental-amalgam-fillings>, datum pristupa: 20.5.2022.
6. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. I.eksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=67759>, datum pristupa 4.6.2022.
7. UNEP, 2016, Lessons from countries phasing down dental amalgam use. UNEP Chemicals and Waste Branch, Geneva, Switzerland. Job Number: DTI/1945/GE <https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/31212/Dental.pdf>, datum pristupa: 4.6.2022.
8. Galić N, Prskalo K, Prpić-Mehičić G, Šutalo J, Anić I, Prester Lj. Toksičnost dentalnog amalgama I. *Acta Stomatol Croat*. 1997; 31:243–251.
9. Molin C. Amalgam-fact and fiction. *Scand J Dent Res*. 1992; 100:66–73.
10. Eames WB. Preparation and condensation of amalgam with a low mercury alloy ratio. *J Am Dent Assoc*. 1959; 58:78–83.
11. Odom JG. Ethics and dental amalgam removal. *J Am Dent Assoc*. 1991; 122:69–71.
12. Galić N, Prpić-Mehičić G. Dentalni amalgami (7. poglavlje). U: Dentalni materijali. Mehulić K. (ur.). Medicinska naklada, Zagreb, 2017; 128–146.
13. Mackert JR Jr. Dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc*. 1991; 122:54–61.

14. Marshall SJ, Grayson W, Marshall JR, Anusavice KJ. Dental amalgams. U: Philips Science of Dental Materials (11th ed.). Anusavice KJ. (ur.). Saunders Elsevier, St. Lois, Missouri, 2003; 495–543.
15. American National Standard, American Dental Association (ANSI/ADA) Specification No. 1-2003. Alloys for dental amalgam. <https://webstore.ansi.org/standards/ada/ansiadaspecification2003>, datum pristupa: 20.5.2022.
16. Mark AM. Amalgam fillings: safe, strong, and affordable. J Am Dent Assoc. 2019; 150:894.
17. Morrier JJ, Suchett-Kaye G, Nguyen D, Rocca JP, Blanc-Benon J, Barsotti O. Antimicrobial activity of amalgams, alloys and their elements and phases. Dent Mater. 1998; 14:150–157.
18. Byun R, Nadkarni MA, Chhour KL, Martin FE, Jacques NA, Hunter N. Quantitative analysis of diverse Lactobacillus species present in advanced dental caries. J Clin Microbiol. 2004; 42:3128–3136.
19. Hinoura K, Setcos JC, Philips RW. Cavity design and placement techniques for Class 2 composites. Oper Dent. 1988; 13:12–19.
20. Rathore M, Singh A, Pant VA. The dental amalgam toxicity fear: a myth or actuality. Toxicol Int. 2012; 19:81–88.
21. Banning amalgam: Countries and treaties leading the way. <http://holisticdentistry.ie/blog-Banning-amalgam-Countries-and-treaties-leading-the-way.html>, datum pristupa: 21.5.2022.
22. Rodríguez-Farre E, Testai E, Bruzell E, De Jong W, Schmalz G, Thomsen M, Hensten A. The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users. Regul Toxicol Pharmacol. 2016; 79:108–109.
23. Dart RC, Sullivan JB. Mercury (Chapter 224). U: Medical toxicology, 3rd edition, Dart RC (ur.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2004; 1437–1448.
24. Pavolović G, Siketić S. Kemijski aspekti ekotoksikologije žive i njenih spojeva. Sigurnost. 2011; 53:17–28.
25. Halbach S, Ballatori N, Clarkson TW. Mercury vapor uptake and hydrogen peroxide detoxification in human and mouse red blood cells. Toxicol Appl Pharmacol. 1988; 96:517–524.
26. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. Am J Ind Med. 2007; 50:757–764.
27. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. J Environ Public Health. 2012; 2012:460508.
28. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Aschner M, Rocha JBT, Michalke B, Skalnaya MG, Skalny AV, Butnariu M, Dadar M, Sarac I, Aaseth J, Björklund G. Sulfhydryl groups as targets of mercury toxicity. Coord Chem Rev. 2020; 417:213343.
29. Cariccio LV, Samà A, Bramanti P, Mazzon E. Mercury Involvement in Neuronal Damage and in Neurodegenerative Diseases. Biol Trace Elem Res. 2019; 187:341–356.

30. Risher JF, Amler SN. Mercury Exposure: Evaluation and Intervention The Inappropriate Use of Chelating Agents in the Diagnosis and Treatment of Putative Mercury Poisoning. *Neurotoxicology*. 2005; 26:691–699.
31. Jirau-Colón H, González-Parrilla L, Martínez-Jiménez J, Adam W, Jiménez-Velez B. Rethinking the Dental Amalgam Dilemma: An Integrated Toxicological Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16:1036.
32. Marek M. Acceleratory of corrosion of dental amalgam by abrasion. *J Dent Res*. 1984; 63:1010–1013.
33. Hahn LJ, Kloiber R, Leininger R, Vimy MJ, Lorscheider FL. Whole body imaging of the distribution of mercury released from dental filling into monkey tissues. *FASEB J*. 1990; 4:3256–3260.
34. Berdouses E, Vaidyanathan TK, Dastane A, Weisel C, Houpt M, Shey Z. Mercury release from dental amalgams: an in vitro study under controlled chewing and brushing in an artificial mouth. *J Dent Res*. 1995; 74:1185–1193.
35. Marek M. The release of mercury from dental amalgam: the mechanism and in vitro testing. *J Dent Res*. 1990; 69:1167–1174.
36. Mutter, J. Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *J Occup. Med Toxicol*. 2011; 6:2.
37. Heintze U, Edwardsson S, Dérand T, Birkhed D. Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro. *Scand J Dent Res*. 1983; 91:150–152.
38. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal*. 2012; 10:2985.
39. Grandjean P, Yorifuji T. Mercury (Chapter 8). U: *Patty's Toxicology* (6th ed.). Bingham E, Cohns B (ur.). New York: Wiley 2012: 213–227.
40. Björkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J. Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997; 144:156–162.
41. World Health Organisation (WHO). Environmental Health Criteria 118, Inorganic mercury. Geneva: World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, 1991. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40626/IPCS_EHC_118.pdf;jsessionid=F08151D604C7F70AA0AC71F18A670EAC?sequence=1, datum pristupa: 5.6.2022.
42. European Commission Employment, Social Affairs & Inclusion, Health and Safety at work – The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds (SCOEL/SUM/84). 2007. [file:///C:/Users/izuntar/Downloads/Scoel%20recommendations%20\(5\).pdf](file:///C:/Users/izuntar/Downloads/Scoel%20recommendations%20(5).pdf), datum pristupa: 5.6.2022.
43. Bartel-Steinbach M, Lermen D, Gwinner F, Schäfer M, Göen T, Conrad A, Weber T, von Briesen H, Kolossa-Gehring M. Long-term monitoring of mercury in young

- German adults: Time trend analyses from the German Environmental Specimen Bank, 1995–2018. *Environ Res.* 2022; 207:112592.
44. World health organisation (WHO). 10 Chemicals of Public Health Concern. World Health Organisation. 2020. <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern> , datum pristupa: 4.6.2022.
 45. Gottwald B, Kupfer J, Traenckner I, Ganss C, Gieler U. Psychological, allergic, and toxicological aspects of patients with amalgam-related complaints. *Psychother Psychosom.* 2002; 71:223–232.
 46. Forte G, Petrucci F, Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008; 7:145–162.
 47. Laeijendecker R, Dekker KS, Burger MP, Mulder HGP, Joost VT, Neumann AM. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol.* 2004; 140:1434–1438.
 48. Scully C, Eisen D, Bagan JV. The diagnosis and management of oral lichen planus; a consensus approach. *Oral Biosci Med.* 2004; 1:21–28.
 49. Cox SW, Eley BM. The release, tissue distribution and excretion of mercury from experimental amalgam tattoos. *Br J Exp Pathol.* 1986; 67:925–935.
 50. Owens BM. Oral amalgam Tattoos: A Diagnostic Study. *Compend Contin Educ Dent.* 1993; 2:210–215.
 51. McCullough MJ, Tyas MJ. Local adverse effects of amalgam restorations. *Int Dent J.* 2008; 58:3–9.
 52. Nagpal N, Bettiol S, Isham A, Hoang H, Crocombe A.L. A Review of Mercury Exposure and Health of Dental Personnel. *Saf Health Work.* 2017; 8:1–10.
 53. Luglie PF, Campus G, Chessa G, Spano G, Capobianco G, Fadda GM, Dessole S. Effect of amalgam fillings on the mercury concentration in human amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271:138–142.
 54. Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2008; 18:326–331.
 55. Bellinger DC, Trachtenberg F, Daniel D, Zhang A, Tavares MA, McKinlay S. A dose-effect analysis of children's exposure to dental amalgam and neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138:1210–1216.
 56. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitão J, Castro-Caldas A, Luis H, Bernardo M, Rosenbaum G, Martins IP. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006; 295:1784–1792.
 57. Sun YH, Nfor ON, Huang JY, Liaw YP. Association between dental amalgam fillings and Alzheimer's disease: a population-based cross-sectional study in Taiwan. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7:65.

58. Hsu YC, Chang CW, Lee HL, Chuang CC, Chiu HC, Li WY, Horng JT, Fu E. Association between History of Dental Amalgam Fillings and Risk of Parkinson's Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*. 2016; 11:e0166552.
59. Björkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, Bertelsen BI, Morild I, Lilleng P, Lind B, Palm B, Vahter M. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health*. 2007; 6:30.
60. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children. A randomized clinical trial *JAMA* 2006; 295:1775–1783.
61. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitão J, Castro-Caldas A, Luis H, Bernardo M, Rosenbaum G, Martins IP. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295:1784–1792.
62. Barregard L, Trachtenberg F, McKinlay S. Renal effects of dental amalgam in children: the New England children's amalgam trial. *Environ Health Perspect*. 2008; 116:394–399.
63. Ye X, Qian H, Xu P, Zhu L, Longnecker MP, Fu H fillings. Nephrotoxicity, neurotoxicity, and mercury exposure among children with and without dental amalgam. *Int J Hyg Environ Health*. 2009; 212:378–386.
64. Al-Saleh I, Al-Sedairi AA, Elkhatib R. Effect of mercury (Hg) dental amalgam fillings on renal and oxidative stress biomarkers in children. *Sci Total Environ*. 2012; 431:188–196.
65. Al-Saleh I, Al-Sedairi AA. Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam. *Sci Total Environ*. 2011; 409:3003–3015.
66. Mortada LW, Sobh AM, El-Defrawy MM, Farahat ES. Mercury in dental restoration: is there a risk of nephrotoxicity? *J Nephrol*. 2002; 15:171–176.
67. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, Leitão JG, Simmonds PL, Echeverria D, Rue TC. Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. *J Toxicol Environ Health A*. 2009; 72:891–896.
68. Shenker JB, Maserejian NN, Zhang A, McKinlay S. Immune Function Effects of Dental Amalgam in Children: A Randomized Clinical Trial. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139:1496–1505.
69. Siblingud RL. The relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system. *Sci Tot Envir*. 1990; 99:23–25.
70. Summers AO. Organization, expression and evolution of genes mercury resistance. *Annu Rev Microbiol*. 1986; 40:607–634.
71. Siblingud R, Mutter J. An Overview of Evidence that Mercury from Dental Fillings may be an Etiological Factor in Many Health Disorders. *J Biomed Res Environ Sci*. 2021; 2:472–485.
72. Siblingud R, Mutter J. A Hypothesis and Additional Evidence that Mercury May be an Etiological Factor in Multiple Sclerosis. *J Mult Scler (Foster City)*. 2020; 7:1–7.

73. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER). Opinion on the environmental risks and indirect health effects of mercury from dental amalgam (update 2014), 2014. . https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_165.pdf, datum pristupa: 4.6.2022.
74. Appel HG, Volkel G, Rahimy SI. Environmental pollution by tooth amalgam. Biomed Tech (Serc). 1989; 34:242–243.
75. EU COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT IMPACT ASSESSMENT. Ratification and Implementation by the EU of the Minamata Convention on Mercury Accompanying the document Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on mercury, and repealing Regulation (EC) No 1102/2008 (SWD/2016/17 final), 2016. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016SC0017&from=EN>, datum pristupa: 4.6.2022.
76. European Environment Agency (EEA). Mercury in Europe's environment – A priority for European and global action. European Environmental Agency Report No 11/2018, 2018. <https://www.eea.europa.eu/publications/mercury-in-europe-s-environment>, datum pristupa: 4.6.2022.
77. EU Final report (under Framework Contract No. ENV.C.4/FRA/2015/0042 – Service request 15). Assessment of the feasibility of phasing-out dental amalgam, 2020, <https://circabc.europa.eu/sd/a/4fd46a0f-54aa-48c6-8483-288ad3c1c281/Dental%20Amalgam%20feasibility%20study%20-%20Final%20Report.pdf>, datum pristupa: 4.6.2022.
78. Hrvatska agencija za hranu. Znanstveno mišljenje o prisutnosti žive, olova, kadmija i arsena u akvatičnim organizmima na tržištu Republike Hrvatske (Zahtjev HAH-Z-2014-2). 2014: 1–65.
79. Pravilnik o gospodarenju medicinskim otpadom (NN 50/15, 56/19)
80. Zakonu o održivom gospodarenju otpadom (NN 84/21)
81. Firić I, Keleminec M, Firić M. Zbrinjavanje otpada u ordinacijama dentalne medicine. Sigurnost. 2017; 59:19–26.

Primljeno 6. lipnja 2022.