

## ABSTRACT

Udviklingen af dentale adhæsivsystemer startede for mere end 70 år siden, men produkterne kom for alvor i brug i 1980'erne. I moderne operativ tandbehandling står adhæsive teknikker helt centralt, og materialerne benyttes i et bredt spektrum af behandlingsmetoder. Adhæsivsystemer er en gruppe af meget komplekse materialer med stor variation i kemisk sammensætning og anvendelsesmetode. Systemerne, som anvendes i dag, er relativt enkle at bruge, men man må være klar over, at mange indholdsstoffer som fx syrer og monomerer har et generelt toksisk potentiale og kan fremkalde allergi. For at opnå den bedst mulige forståelse for materialernes skadepotentiale er det vigtigt at være klar over indholdsstofferne og eksponeringsrisikoen for både patient og tandplejepersonale. Med god indsigt i dette har man også et godt værktøj til at minimalisere eksponeringen og dermed faren for skadelige virkninger.

**EMNEORD** Dental adhesive | methacrylate | biocompatibility | allergy



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

**JAN T. SAMUELSEN**

j.t.samuelсен@niom.no

## Biologiske effekter af dentale adhæsivsystemer

**JAN T. SAMUELSEN**, dr.philos., seniorforsker NIOM, Oslo

**JON E. DAHL**, dr.odont., dr.scient., privatpraktiserende tandlæge. Storo storsenter tannklinikk, Oslo

**FRODE STAXRUD**, dr.philos., tandlæge, cariolog, seniorforsker NIOM, Oslo

► Accepteret til publikation den 26. januar 2024

Tandlægebladet 2024;128:664-70

**D**ENTALE ADHÆSIVSYSTEMER (bondingsystemer) blev første gang introduceret i 1949. Oskar Hagger (ved De Trey) fremstillede et selvætsende adhæsiv (Sevriton Cavity Seal), som var baseret på sure monomerer, der var i stand til at ætse og binde sig på molekylært niveau til tandsubstans. Problemet med Haggers bonding var en stærk skrumpning af både bondingen og fyldningsmaterialet.

Teknologien var ikke kommet langt endnu. I 1955 opdagede Michael Buonocore (1) effekten af at syreætsede emalje for at opnå bedre fæste af resinbaserede materialer til tandsubstans. Med en kraftig forbedring af kompositterne ved indføring af bisfenol A-glycidyl metakrylat (Bis-GMA; Bownes resin) (2) tidligt i 1960'erne begyndte kompositteknologien at skyde fart. Behovet for en bedre metode til at "lime" komposit til tandsubstansen førte til udviklingen af et særskilt bonding-trin. Bondingen/adhæsivet måtte være tyndtflydende for at opnå tilstrækkelig kontakt til tandvæv (kort afstand mellem materialet og underlaget), så adhæsionsmekanismer skulle kunne virke. Der er gjort store fremskridt inden for adhæsiv tandbehandling fra "første generations systemer" til nutidens behandlingsmetoder, som spænder fra såkaldte fjerde til niende generations adhæsivsystemer. De forskellige "generationer" beskriver udvikling over tid, hvor målet har været at forbedre bindingsstyrken, forenkle påføringsprocedurerne og forbedre de kliniske resultater (3). I moderne tandbehandling står adhæsive teknikker helt centralt, og de benyttes i et bredt spektrum af behandlingsmetoder. Adhæsivsystemer anvendes både til direkte og indirekte restaureringer og af og til som forseglingsmateriale. De giver en god binding mellem de hårde tandvæv og tandrestaureringsmaterialerne. Systemerne og deres anvendelse i klinikken findes mere uddybende beskrevet i en anden artikel i dette tema af Tandlægebladet (Læg Reid et al.).

Det grundlæggende princip for adhæsivsystemerne er tredelt (gælder fra fjerde generation, selvom nogle trin kan være lagt sammen til en klinisk procedure i senere generationer):

- Første trin er ”konditionering” af overfladen på den del af tanden (dentin/emalje), som er aktuel, dvs. hårdtvævet forbehandles med syreætsning. Syren fjerner mineraler fra overfladen, så der dannes et dybere relief og dermed et forøget areal, hvor monomererne kan flyde ind og hærdes samt binde sig til hårdtvævs-overfladen. Andre formål med dette trin er at rengøre overfladen, fjerne løst organisk materiale (smearlag) og ikke mindst forøge overfladeenergien (-spændingen), så primeren kan flyde ud over (fugte) hele det tilgængelige areal.
- Det andet trin er at påføre en hydrofil primer. Overfladeenergien på primeren er nogenlunde lig med tandoverfladens overfladeenergi efter ætsning med syre. Dette gør, at primeren kan flyde let ud over den ætsede tandflade og fugte hele fladen. Den trænger også dybere ned i det fugtige tandvæv, fordi den har hydrofile egenskaber (dvs. den fungerer i fugtigt miljø).
- Det tredje trin er at påføre selve adhæsivet. Dette gøres, efter at primeren har fået tid til at virke, og opløsningsmidlet er fordampet efter let luftblæsning. Selve adhæsivet er hydrofob, dvs. det blander sig ikke med vand. En vigtig pointe er, at primeren er såkaldt amfifil, hvilket betyder, at den er både hydrofil og hydrofob. Primerens hydrofile egenskaber gør, at den kan trænge ind i tandstrukturen (fugtig), mens den hydrofobe del vil binde sig til hydrofobe molekyler i adhæsivet. Efter luftblæsning for at gøre adhæsivlaget så tyndt som muligt, lyshærdes primer og adhæsiv på én gang. Nu vil den hydrofobe overflade på adhæsivet kunne binde sig til de hydrofobe monomerer i komposit og resincement.

Påføringsprocessen for adhæsivsystemerne kan som tidligere beskrevet ske i tre separate kliniske trin eller kombinationer, som giver et eller to kliniske trin. I stedet for den nævnte inddeling i ”generationer” er det blevet kutyme at klassificere adhæsivsystemerne ud fra antallet af kliniske trin. En vanlig inddeling er æts og skyl-adhæsivsystemer (2- og 3-trins), selvætsende adhæsivsystemer (1- og 2-trins) og universaladhæsivsystemer (som oftest 1-trins). De såkaldte 3-trins æts og skyl-produkter refererer til ætsning med syre, primer og adhæsivpåføring. Ætseproceduren regnes som et særskilt trin. I dag anbefales altid ætsning af emalje og af enkelte også kort ætsning af dentin (maks. 5 sekunder) for at fjerne smearlaget, rense overfladen og øge overfladeenergien. Ætsning bliver derfor at regne som et særskilt trin uanset adhæsivsystemet. Ud fra den betragtning må også universaladhæsivsystemerne regnes for 2-trinssystemer. Princippet for selve adhæsionen er for alles vedkommende en kombination af mikromekanisk og kemisk binding.

Trods tilsyneladende enkle principper er der et stort udvalg af forskellige adhæsivprodukter til rådighed på det europæiske marked. De mange producenter af adhæsivsystemer har hver et udvalg, som kan variere fra 3-trins æts og skyl-systemer til universal-systemer. På den baggrund siger det sig selv, at adhæsiver er en lidt homogen materialegruppe vurderet med hensyn til deres kemiske sammensætning. Ud fra en generel betragtning ligger der i adhæsivernes natur, som indebærer både ætsning og høj reaktivitet (monomerer, som skal binde og polymerisere), et potentiale til at påvirke levende celler og væv i eksponerede individer. For bedst muligt at forstå dette skadepotentiale, som ligger i materialerne, er det derfor vigtigt at være klar over indholdsstoffer og eksponeringsrisiko for både patient og tandplejepersonale. Med god indsigt i dette har ▶

## Kemiske bestanddele

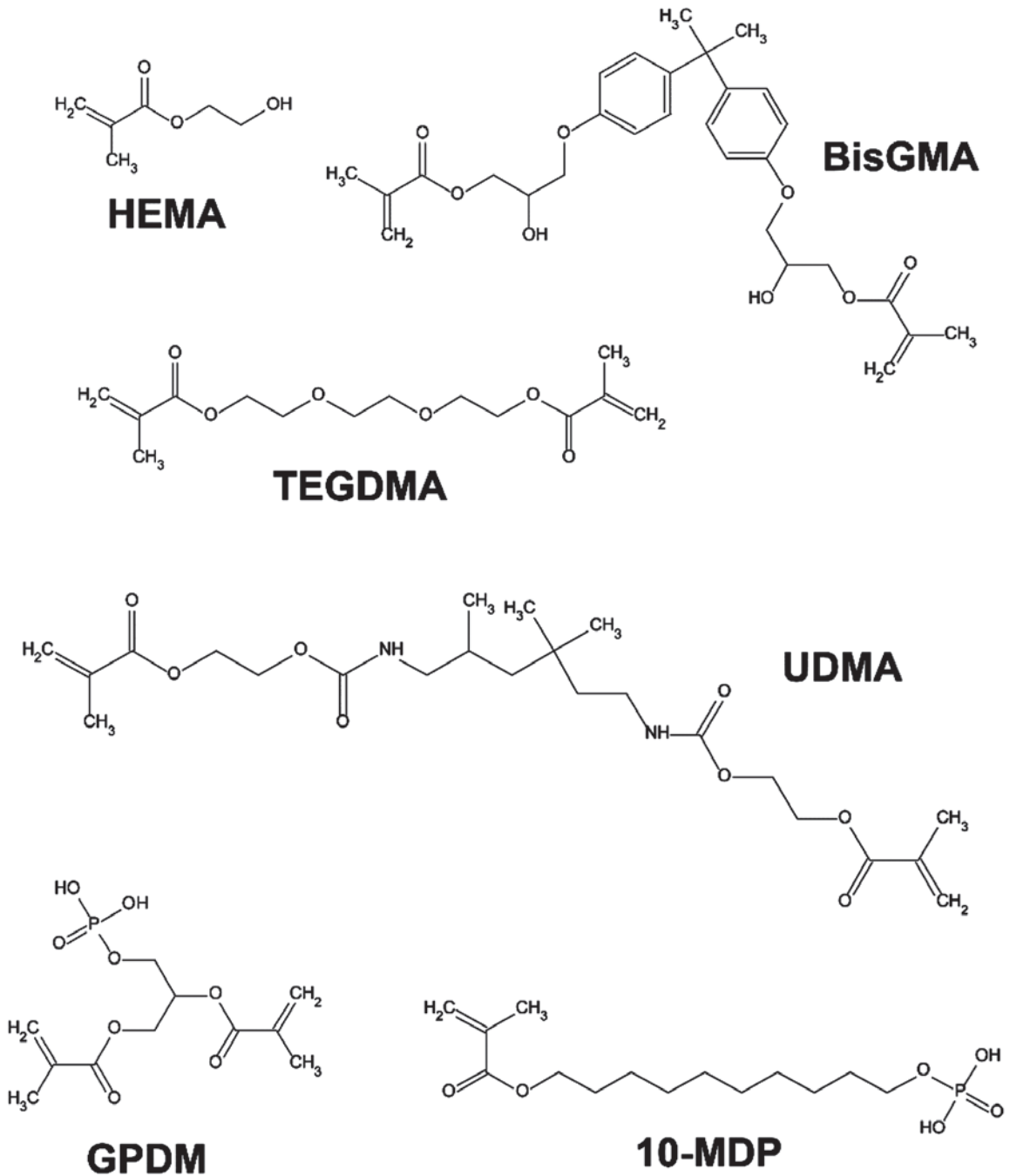
Type	Indholdsstoffer	Indholdsstoffers funktion
Æts og skyl (2- og 3- trins)	35 % H3PO4	Ætsning af emalje og dentin
	Hydrofil monomer (fx HEMA)	Priming af emalje og dentin
	Hydrofobe monomerer (fx TEGDMA og BisGMA)	Adhæsivresin
Selvætsende (1-2 trin)	Syremodificerede monomerer (fosfat-funktionaliserede monomerer som fx 10-metakryloyloxydecyl dihydrogenfosfat (10-MDP)) Kan også indeholde andre hydrofile monomer som HEMA	Ætsning og priming af emalje og dentin
	Hydrofobe monomerer (fx TEGDMA og BisGMA)	Adhæsivresin
Universal (1 trin)*	Ligner 1-trins selvætsende	Ætsning og priming af emalje og dentin
	Karboksyilat- og/eller fosfatmonomerer (fx 10-MDP og 4-[2-(metakryloyloxy)etoxycarbonyl]-phthalsyre (4-MET))	Binder ionisk til calcium i hydroksylapatit

\* Disse benævnes oftest som 1-trins, men bliver også omtalt som 2-trins, da der oftest benyttes et ætse-trin før påføring (jf. 3-trins æts og skyl).

**Table 1.** Viser de principielle kemikaligrupper og deres funktion i forskellige adhæsivsystemer. Der findes også fotoinitatorsystemer, som får limen til at hærde og binde sig til tandstrukturen, når den udsættes for lys, men disse er ikke anført i tabellen.

**Table 1.** Shows the main chemical constituents and their function in different adhesive systems. A photo initiator that allows the adhesive to harden and bind to the tooth structure when exposed to light is also part of the adhesive system (not mentioned in the table).

Kemiske strukturer



**Fig. 1.** Figuren viser strukturformler for almindeligt forekommende monomerer i dentale adhæsivsystemer. Den hydrofile monometakrylat HEMA anvendes typisk til priming af emalje og dentin. De lipofile dimetakrylater BisGMA, TEGDMA og UDMA er typiske komponenter i adhæsivresinen, mens glycerofosfatdimetakrylat (GPDM) og 10-metakryloyloxydecyl dihydrogenfosfat (10-MDP) er metakrylater, som er funktionaliseret med en "sur" fosfatgruppe.

**Fig. 1.** The figure shows the structural formula for common monomers in dental adhesive systems. The hydrophilic monomethacrylate HEMA is common for enamel and dentin priming. The lipophilic dimethacrylates BisGMA, TEGDMA and UDMA are common components of the adhesive resin while glycerophosphate dimethacrylate (GPDM) and 10-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (10-MDP) are metacrylates functionalized with an "acidic" phosphate group.

man også et godt værktøj til en tryk anvendelse ved at minimisere eksponeringen og dermed faren for skadelige effekter.

### INDHOLDSSTOFFER I ADHÆSIVSYSTEMER

Fra hovedfunktionerne i adhæsivsystemer kan disse som nævnt inddeles i et ætsemiddel, en primer og et adhæsivresin. Ætsemidlet i æts og skyl-systemer er som regel 35-37 % fosforsyre. Primeren er sammensat af hydrofile monomerer (fx 2-hydroksyethylmetakrylat (HEMA)), sædvanligvis i et hydrofilt opløsningsmiddel som acetone, ætanol eller vand. I selvætsende adhæsivsystemer anvendes monomerer, der som regel er syrefunktionaliseret med en eller flere fosfatgrupper. Adhæsivet danner bindingen mellem præpareret hård tandsubstans og fx resinmatrixen i en komposit. Adhæsivet er typisk en blanding af dimetakrylatmonomerer som fx bisfenol A-glycidyl metakrylat (Bis-GMA), etoxileret bisfenol-A dimetakrylat (Bis-EMA) og triætylenglykol dimetakrylat (TEGDMA). Tabel 1 viser de principielle kemikaliegupper og deres funktion i forskellige adhæsivsystemer. Fig. 1 viser strukturformel af monomerer, som typisk benyttes i adhæsivsystemerne. Endvidere indeholder adhæsivsystemerne et initiatorsystem og i nogle tilfælde uorganiske fillerpartikler (4).

### BIOLOGISKE EFFEKTER AF INDHOLDSSTOFFER

Blandt de monomerer, som anvendes i adhæsivsystemer, er 2-hydroxyætylmetakrylat (HEMA) den, man kender bedst. Monomeren er en hovedbestanddel i mange adhæsivsystemer, og der foreligger et stort antal forskningsartikler om dens effekter på levende celler. HEMA har lav molekylvægt (130 Da) og er en såkaldt amfifil monomer. Som nævnt i indledningen gør dette, at den både kan binde til hydrofil dentin og emalje og samtidig til hydrofobe monomerer i adhæsivresinen. Disse egenskaber gør HEMA til den i særklasse mest brugte primer og en hovedbestanddel i de fleste adhæsivsystemer, både selvætsende og æts og skyl-adhæsiver. Disse egenskaber medfører også, at ikkebundet monomer lettere kan lække ud under og efter behandling og let kan optages i levende celler (5).

Fra klinisk erfaring ved man, at HEMA har potentiale til at udløse kontaktdermatitis efter direkte kontakt med hud (6). Sådanne reaktioner kan være af irriterende eller allergisk natur (7). Der synes desuden hyppigt at være krydsreaktion mellem akrylatmonomerer, så individer, der er sensibiliseret for en monomer, kan blive multiallergiske og dermed ikke bør eksponeres for nogen akrylatmonomerer (8).

De fleste cellekulturstudier er udført med monomerer, som til en vis grad er vandopløselige og dermed også opløselige i cellekulturmedium. En stor del af vores viden om metakrylater er derfor baseret på studier af metakrylater som HEMA, metylmetakrylat (MMA) og TEGDMA. Resultaterne tyder på, at den elektrofile metakrylatgruppe, som reagerer ved polymerisering, også er den, der giver ophav til toksicitet (9). Ud fra en sådan hypotese kan man antage, at mange observationer med enkelte metakrylater er overførbare til andre metakrylater, i lighed med den krydsreaktion mellem akrylatmonomerer, som er beskrevet ovenfor. Eksponeringsdosis og metakrylatgruppens reaktivitet (stærkt til svagt elektrofil; påvirkes af hele molekylstrukturen)

## Klinisk relevans

Mange af indholdsstofferne i dentale adhæsivsystemer har et velbeskrevet potentiale til at skade celler og væv. I klinikken er allergiske reaktioner de hyppigst observerede bivirkninger; men med god indsigt i indholdsstoffernes toksicitet og håndtering med fokus på at begrænse eksponering af både patient og tandplejepersonale er der minimal fare for skadelige effekter. Vakuumsug, ventilation og brug af kofferdam er gode tiltag til begrænsning af eksponeringen.

(10,11) vil da være det afgørende for udvikling af ovennævnte uønskede biologiske effekter.

I tråd med kliniske observationer af kontaktdermatitis ser mange metakrylatmonomerer ud til at kunne binde til cystein (9). Cystein er en nukleofil aminosyre, som findes i de fleste proteiner sammen med tripeptidet glutation (GSH). Binding af metakrylater til kroppens egne proteiner via cystein kan medføre konformationsændringer i proteinerne, som igen giver ophav til kontaktallergi. En reaktionsmekanisme via sådanne hapten-modificerede proteiner er godt kendt fra andre elektrofile forbindelser (12). Forudsat en sådan mekanisme kan laboratoriestudier tolkes sådan, at fx TEGDMA er langt mere potent, når det handler om kontaktallergi, end monomeren HEMA (9).

De elektrofile egenskaber ved metakrylatmonomererne, som er nødvendige for god polymerisering, kan imidlertid også aktivere forsvarsmekanismerne i celler (13,14). HEMA kan forstyrre redox-balancen i eksponerede celler, så forsvaret mod oxidativt stress styrkes, og autofagikapaciteten øges. Oxidativt stress er en tilstand, hvor prooxidanter dominerer over antioxidant. Dette kan have negative effekter på molekyler som fx proteiner, lipider og DNA. Autofagi er den proces, som fjerner defekte molekyler og organeller i cellerne. Andre studier tyder på, at metakrylateksponering kan påvirke syntesen af betændelsesmediatorer (15). Det er ikke afklaret, hvilken betydning disse effekter har på eksponerede individer, men det er nærliggende at antage, at cellernes evne til at håndtere fx bakterieinfektioner kan påvirkes. I så fald vil både korrekt signalisering via betændelsesmediatorer og et velfungerende "autofagi-maskineri" være vigtige. Generel cytotoxicitet (16), nedgang i GSH-niveau (17) og ændringer i cellevækst (18) er andre fund, som er beskrevet i metakrylateksponerede celler.

En ulempe med HEMA er, at den fremmer vandoptagelse, hvilket kan føre til hydrolyse af bindinger mellem materiale og tand og reducere fæstet over tid (19). Med dette og stoffets velkendte allergipotentialer som baggrund har der været eksperimenteret med akrylamidbaserede monomerer som et alternativ. I forhold til biologiske effekter og eksponeringssituationen er det imidlertid småt med tilgængelige data, og desuden er der elektrofile forbindelser, som vil kunne interagere med celler på en uheldig måde. Producenterne af adhæsivsystemerne giver heller ikke altid nøjagtige beskrivelser af disse akrylamidba- ▶

serede forbindelser. Dermed er det vanskeligt at vurdere det toksiske potentiale.

Andre metakrylatmonomerer, som ofte optræder som indholdsstoffer, er BisGMA og UDMA. Der foreligger langt mindre viden om disse stoffers effekt på levende celler, men fra hypotesen om, at metakrylatgrupper generelt giver samme reaktivitet, kan man forvente tilsvarende effekter, som er observeret for andre metakrylater. Stor forskel i vand- og fedtopløselighed kan imidlertid give stor forskel i, hvilke subcellulære områder molekylerne vil kunne påvirke. Andre reaktive grupper i molekylerne, som fx karboxylat og fosfat i sure monomerer, vil også kunne påvirke et toksisk respons.

BisGMA syntetiseres med udgangspunkt i bisfenol-A (BPA). På baggrund af dette har der været bekymring for mulig forurening i og lækage af det hormonforstyrrende stof BPA fra resinbaserede tandmaterialer, som indeholder BisGMA. I et studie fra 2018 bekræftes det, at BPA kan lække fra sådanne materialer, men det konkluderes også, at lækage af BPA giver et nærmest ubetydeligt bidrag i forhold til den totale BPA-dosis, man normalt udsættes for. Bidraget fra denne eksponering synes derfor ikke at have betydning for uønskede sundhedseffekter i relation til BPA-eksponering (20).

Vi har som nævnt begrænset viden om toksiciteten af de mange syrefunktionaliserede monomerer, som anvendes i selvætsende adhæsiver og universaladhæsiver. Der findes laboratoriestudier, som påviser celledød, cellevækstændringer og DNA-skade i celler, som eksponeres for ekstrakt fra forskellige universaladhæsiver efter hærkning (21). Der foreligger ikke analyser af lækage fra disse adhæsivsystemer, så det vides ikke, hvilke indholdsstoffer der er årsag til effekterne. Studierne viser også stor variation mellem forskellige produkters effekt på celler. Dette understreger kompleksiteten og variationsmulighederne i materialerne. For at få bedre overblik over det toksiske potentiale, som ligger i disse materialer, er der behov for mere forskning. Vores viden om sammensætning, enkeltmonomerers effekt på celler, lækage fra materialerne og materialegenskaber som fx pH (22) er i dag mangelfuld, når det drejer sig om selvætsende adhæsiver og universaladhæsiver.

### EKSPONERING FOR ADHÆSIVSYSTEMERNES KOMPONENTER I KLINIKKEN

Uønskede biologiske effekter af adhæsiver afhænger udover kemikalierens direkte indvirkning på celler og væv (toksikodynamikken) også af eksponeringsdosis og eksponeringsvejen (toksikokinetik). Fravær af eksponering giver naturligvis ingen toksisk effekt. At holde eksponeringen på lavest mulige niveau vil derfor altid være en god strategi for at undgå uønskede biologiske effekter. Med dette som udgangspunkt vil operatørens teknik kunne have stor betydning for at reducere faren for uønskede effekter både for patient og tandplejepersonale.

Ætsning med fosforsyre i dybe, pulpanære kaviteter (rest-dentintykkelse < 0,5 mm) kan potentielt skade pulpavævet. Afstanden til pulpa er vanskelig at vurdere, og teknikker, som indebærer selektiv fjernelse af cariøs dentin (23,24), kan være gavnlige for at undgå skade på pulpa. Diffusion gennem dentin vil ud over dentintykkelsen afhænge af den tid, hvor syren

er til stede, samt af styrken. Dermed vil skylning efter ætsning også kunne være af betydning for at reducere eventuel skade. Selektiv ætsning er en måde at reducere syrepåvirkningen i dybe kaviteter på, idet emaljekanten først eksponeres for syren (10-15 sekunder) før hele kaviteten fyldes med ættsel, som skylles bort efter maksimalt 5 sekunder. Producenter af adhæsiver anbefaler sædvanligvis, at man skyller lige så længe, som syren har ligget på tandsubstansen (5-15 sekunder). Generelt bør man følge producenterens anvisninger for at opnå sikker anvendelse af materialerne.

Laboratoriestudier har vist, at HEMA kan diffundere relativt hurtigt gennem dentin (25). Det er derfor vigtigt at være opmærksom på eksponering af pulpavæv hos patienten. Efter hærkning er det naturligvis kun restmonomer, der vil kunne diffundere, så en god hærkning vil reducere denne eksponering. En fordel ved 3-trins æts og skyl er, at man ved tørblæsning har bedre kontrol med fjernelse af overskydende primer og opløsningsmiddel. Analyser af patienters saliva efter behandling viser også målbare koncentrationer af HEMA (26). Primer, som er appliceret uden for det aktuelle område, eller lækage af ikkehærdet monomer kan være årsag til dette. Omhyggelighed ved påføring og god hærkning af adhæsivet vil kunne begrænse eksponering af mundslimhinde og gingiva. Anvendelse af kofferdam vil også kunne begrænse utilsigtet eksponering af slimhinder under påføringen.

At HEMA og andre metakrylater kan forårsage kontaktdermatitis efter direkte hudkontakt, er tidligere nævnt (8). Fokus på "no-touch" teknik under håndtering af materialerne giver reduceret hudeksponering og dermed reduceret fare for sensibilisering. Her er det også vigtigt at være opmærksom på, at de fleste handsker kun yder begrænset beskyttelse (27).

Ud over de nævnte eksponeringsveje er der påvist HEMA i luften på tandklinikker (28,29). HEMA er relativt flygtig og kan til en vis grad dampe af fra primer ved tørblæsning (fjernelse af opløsningsmidler, efter primer og efter adhæsiv før lyshærkning). Selvom luftkoncentrationerne er relativt lave, vil en eksponering af tandplejepersonalets luftveje kunne få betydning, da de opholder sig i lokalerna dagligt og dermed bliver eksponeret over lang tid. Anvendelse af vakuumsug ved tørblæsningen og god ventilation i lokalerna kan reducere denne eksponering.

Selvætsende adhæsivsystemer indeholder monomerer, som er substitueret med en eller flere fosfat- eller karboxylatgrupper (sure monomerer). 10-metalkryloyloxydecyl dihydrogenfosfat (10-MDP) og glycerofosfat dimetakrylat (GPDm) er to hyppigt anvendte sure monomerer i selvætsende adhæsivsystemer. Ligesom med de akrylamidbaserede monomerer foreligger der sparsomt med data på eksponering for disse monomerer. Adhæsivsystemer, som anvender disse monomerer, indeholder typisk også HEMA, og de er altså ikke HEMA-frie.

Mange adhæsivresinmonomerer som fx TEGDMA, BisGMA og UDMA er større, mindre vandopløselige og mindre flygtige molekyler sammenlignet med HEMA. Dette betyder, at man må forvente lavere eksponering af pulpa, mundslimhinde og luftveje sammenlignet med HEMA. Eksponering ved direkte kontakt påvirkes imidlertid ikke af disse faktorer, og i labo-

ratoriestudier synes flere af disse at være mere toksiske end HEMA. Direkte hudkontakt bør derfor undgås. Ved forurening af handsker bør disse straks udskiftes.

Ud over alle de kendte indholdsstoffer i de omtalte materialer kan der også forekomme kemikalier, som findes i mindre mængder, uden at de er beskrevet i sikkerhedsdatabladet. Fx skal CRM (kræftfremkaldende, reproduktionstoksisk og mutagen) i kategori 1 eller 2 kun deklareres, når indholdet ligger over 0,1 vægtprocent. For indholdsstoffer, som er ætsende eller irriterende, er grænsen 1 vægtprocent (30,31). Nogle kemikalier kan også være utilstrækkeligt beskrevet i sikkerhedsdatabladet for produktet eller omtalt som ”hemmelig”. Hvis der fx opstår allergisituationer, og man mistænker et dentalprodukt som årsag, kan det derfor være nødvendigt at henvende sig til producenten (evt. via importøren) for at afdække andre indholdsstoffer end dem, der er opgivet i

sikkerhedsdatabladet. Generelt bør tandlægen følge brugsanvisningerne og tage sikkerhedsadvarsler angående farlige substanser alvorligt.

### OPSUMMERING/KONKLUSION

Dentale adhæsivsystemer blev introduceret for mere end 70 år siden og har gennemgået en omfattende udvikling. I moderne tandbehandling står adhæsive teknikker helt centralt, og materialerne benyttes i et bredt spektrum af behandlingsmetoder. Adhæsivsystemer er en gruppe af meget komplekse materialer med stor variation på indholdsstoffer. Mange af indholdsstofferne har et tydeligt potentiale til at skade celler og væv. Allergiske reaktioner er blandt de hyppigst rapporterede. Med god indsigt i indholdsstoffernes toksicitet og håndtering med fokus på at begrænse eksponering af patient og tandplejepersonale er der minimal fare for skadelige effekter. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### BIOLOGICAL EFFECTS OF DENTAL ADHESIVE SYSTEMS

The development of dental adhesive systems started more than 70 years ago but first became common in the 80s. In modern operative dentistry, adhesive techniques are central, and the materials are used in a wide range of treatment methods. Adhesive systems are a group of very complex materials with great variation in chemical composition, and method of use.

The systems used today are relatively easy to use, but it must be aware that many ingredients, such as acids and monomers, have a general toxic potential and may induce allergic disease. To best understand the adverse effect potential of the materials, it is therefore vital to be aware of the ingredients and exposure risks for patients and dental health personnel. With good knowledge of this, it is possible to have a good tool to minimize exposure and thus the risk of harmful effects.

## LITTERATUR

1. Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res* 1955;34:849-53.
2. Bowen RL. Properties of a silica-reinforced polymer for dental restorations. *J Am Dent Assoc* 1963;66:57-64.
3. Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y et al. State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater* 2011;27:17-28.
4. Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials* 2007;28:3757-85.
5. Schmalz G. Resin-Based Composites. In: Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, eds. *Biocompatibility of Dental Materials*. 1 ed. Berlin Heidelberg:Springer, 2009;99-137.
6. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O et al. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis* 2007;57:324-30.
7. Tang AT, Björkman L, Ekstrand J. New filling materials – an occupational health hazard. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000;15:102-5.
8. Kanerva L. Cross-reactions of multifunctional methacrylates and acrylates. *Acta Odontol Scand* 2001;59:320-9.
9. Ansteinsson V, Kopperud HB, Morisbak E et al. Cell toxicity of methacrylate monomers-the role of glutathione adduct formation. *J Biomed Mater Res A* 2013;101:3504-10.
10. Chipinda I, Ajibola RO, Morakinyo MK et al. Rapid and simple kinetics screening assay for electrophilic dermal sensitizers using nitrobenzenethiol. *Chem Res Toxicol* 2010;23:918-25.
11. Klaassen CD. Casarett & Doull's toxicology : the basic science of poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.
12. Chipinda I, Hettick JM, Siegel PD. Haptation: chemical reactivity and protein binding. *J Allergy (Cairo)* 2011;2011:839682.
13. Becher R, Valen H, Olderbo BP et al. The dental monomer 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) causes transcriptionally regulated adaptation partially initiated by electrophilic stress. *Dent Mater* 2019;35:125-34.
14. Samuelsen JT, Michelsen VB, Brunun JA et al. The dental monomer HEMA causes proteome changes in human THP-1 monocytes. *J Biomed Mater Res A* 2019;107:851-9.
15. Boelling AK, Samuelsen JT, Morisbak E et al. Dental monomers inhibit LPS-induced cytokine release from the macrophage cell line RAW264.7. *Toxicol Lett* 2013;216:130-8.
16. Spagnuolo G, D'Antò V, Valletta R et al. Effect of 2-hydroxyethyl methacrylate on human pulp cell survival pathways ERK and AKT. *J Endod* 2008;34:684-8.
17. Volk J, Leyhausen G, Geurtsen W. Glutathione level and genotoxicity in human oral keratinocytes exposed to TEGDMA. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2012;100:391-9.

18. Schweikl H, Altmannberger I, Hanser N et al. The effect of triethylene glycol dimethacrylate on the cell cycle of mammalian cells. *Biomaterials* 2005;26:4111-8.
19. Takahashi M, Nakajima M, Hosaka K et al. Long-term evaluation of water sorption and ultimate tensile strength of HEMA-containing/-free one-step self-etch adhesives. *J Dent* 2011;39:506-12.
20. Becher R, Wellendorf H, Sakhi AK et al. Presence and leaching of bisphenol a (BPA) from dental materials. *Acta Biomater Odontol Scand* 2018;4:56-62.
21. Wawrzynkiewicz A, Rozpedek-Kaminska W, Galita G et al. The toxicity of universal dental adhesives: an in vitro study. *Polymers (Basel)* 2021;13:2653
22. Staxrud F, Valen H. Potential of "universal" bonding agents for composite repair. *Biomater Investig Dent* 2022;9:41-6.
23. Bjorndal L. Stepwise excavation. *Monogr Oral Sci.* 2018;27:68-81.
24. European Society of Endodontology developed by, Duncan HF, Galler KM et al. European Society of Endodontology position statement: management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J.* 2019;52:923-34.
25. Bouillaguet S, Wataha JC, Hanks CT, et al. In vitro cytotoxicity and dentin permeability of HEMA. *J Endod.* 1996;22:244-8.
26. Michelsen VB, Kopperud HB, Lygre GB et al. 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.
27. Andreasson H, Boman A, Johnsson S et al. On permeability of methyl methacrylate, 2-hydroxyethyl methacrylate and triethyleneglycol dimethacrylate through protective gloves in dentistry. *Eur J Oral Sci.* 2003;111:529-35.
28. Henriks-Eckerman ML, Alanko K, Jolanki R, et al. Exposure to airborne methacrylates and natural rubber latex allergens in dental clinics. *J Environ Monit* 2001;3:302-5.
29. Hagberg S, Ljungkvist G, Andreasson H et al. Exposure to volatile methacrylates in dental personnel. *J Occup Environ Hyg.* 2005;2:302-6.
30. ECHA. Compilation of safety data sheets. In: Agency EC, ed. 2015.
31. EC. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC, (Text with EEA relevance), (2017).