

# Amalgam dolguların insan dokuları üzerindeki etkileri

## Effects of amalgam fillings on human tissues

Özlem Martı Akgün<sup>1</sup>, Hakan Akgün<sup>2</sup>

### Özet

Amalgam, sanayileşmiş ülkelerde cıvaya maruz kalmanın en önemli sebeplerinden biridir. Amalgam dolgulardan salınan düşük dozdaki cıva ile nörodejeneratif veya nörodavranışsal bozukluklar arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozda alınan cıva hem nörotoksik ve hem de nefrotoksik etkiye sahiptir. İsveç gibi bazı ülkeler, hamile kadınlarda ve çocuklarda amalgam kullanımını sınırlandırmıştır. Avrupa Parlamentosu, küresel bir stratejinin parçası olarak, cıvanın zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için, amalgam kullanımını sınırlandıran bir yasa tasarısı hazırlamıştır. Bu makale amalgamın insan dokularına etkilerini güncel literatür ışığında gözden geçirmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Amalgam, cıva, toksisite.

### Summary

Dental amalgam is one of the main sources of exposure to mercury in industrialised countries. A suspected link exists between low doses of mercury derived from dental amalgam and neurodegenerative or neurobehavioural disorders. Mercury is both neurotoxic and nephrotoxic at high doses. Many countries, such as Sweden, recommend that the use of amalgam should be restricted, particularly in pregnant women and children. As part of a global strategy to eliminate mercury, the European Parliament has asked the Commission to draft legislation limiting the use of dental amalgam. This article reviews the effects of amalgam on human tissues in the light of the current literature.

**Key words:** Amalgam, mercury, toxicity.

Amalgamın diş restorasyonunda kullanımı içerdiği cıva (Hg) nedeniyle hep gündemde kalan tartışmalı bir konudur.<sup>[1]</sup> Standart amalgam formülasyonu yaklaşık %50 oranında elementer cıva içerir. Çalışmalar, vücudun, diş amalgamının saldırdığı cıvayı emdiğini göstermektedir.<sup>[2-4]</sup> Birçok çalışma, meslek icrası sırasında cıvaya maruz kalan ve çok sayıda amalgam dolgusu olanlarda bu dolguların sayısı ile idrardaki cıva yoğunluğu arasında pozitif korelasyon bildirmiştir.<sup>[5,6]</sup> Meslek olarak cıvaya maruz kalanların incelenmesi, bu maruziyet ile sinir sistemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki hakkında tutarlı bilgiler sağlamıştır.<sup>[7]</sup>

Cıvaya ne kadar maruz kalındığı bireyin idrar ve kan düzeyi ile ölçülür. Amalgam dolgusu olanlarda kan ve idrardaki cıva oranının yaklaşık 2-5 kat arttığı gözlenmiştir.<sup>[2,8]</sup> Hayvan çalışmalarında amalgamın dokulardaki cı-

va düzeyini önemli derecede arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[9,10]</sup> Bu araştırmalara göre, dokulardaki cıvanın en az %60-95'inden amalgam sorumludur.

SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks - Gelişmekte Olan ve Yeni Tanımlanan Sağlık Riskleri Bilimsel Komitesi) ağız içindeki amalgamdan kaynaklanan cıvanın bakteriyel aktivite ile biyotransformasyonu ile ilgili hiçbir kanıt olmadığını bildirmiştir. Fakat insan sindirim sistemindeki mikroorganizmaların, cıvayı organik cıva bileşiklerine dönüştürdüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Leistevuo ve arkadaşları<sup>[11]</sup> amalgamlı bireylerin metilcıva tükürük düzeyinin amalgamı olmayanların üç katı olduğunu saptamışlardır.

Çalışmalar, 0.02 ng Hg/g inorganik cıvanın (2 ml substratta 0.1 µMolar Hg'nin 2 mikrolitresi) hücreciği

<sup>1</sup>GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Pedodonti Anabilim Dalı, Pedodonti Uzmanı, Ankara

<sup>2</sup>GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji Uzmanı, Ankara

mikrotubulus ve akson dejenerasyonuna yol açtığını saptamıştır.<sup>[12]</sup> Yüksek dozda cıva buharı teneffüs eden hayvanların beyinlerinde 14 gün sonra patolojik değişiklikler saptanmıştır.<sup>[13]</sup>

Yeni bir otopsi çalışmasına göre, 12'den fazla amalgam dolgusu olanların, beyinlerindeki ve birçok dokularındaki cıva düzeyi, 3 ya da daha az amalgam dolgusu olanlardan 10 kat daha yüksektir.<sup>[14]</sup> 12'den fazla amalgam dolgusu olanlarda, beyin dokusundaki ortalama 300 ng Hg/g saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Bu oran, nöronlar üzerindeki in vitro toksisitesi kanıtlanmış cıva düzeyinin çok üstündedir (0.02-36 ng Hg/g).

Başka bir otopsi çalışması, 10'dan fazla amalgam dolgusu olanların böbrek dokularında 504 ng Hg/g (0-2 amalgamı olanlarda: 54 ng Hg/g), karaciğer dokularında 83.3 ng/g Hg (0-2 amalgamı olan bireylerde: 17.68 ng Hg/g) saptamıştır. Aynı çalışmada tiroid ve hipofiz bezlerinde cıva düzeyleri sırasıyla 55 ng/g ve 200 ng Hg/g bulunmuştur, bu düzeyler amalgam dolguların sayısı ile anlamlı korelasyon göstermektedir.<sup>[15]</sup>

Alzheimer hastalarının beyin dokularında ortalama cıva düzeyinin 20-178 ng/g Hg arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Multipl skleroz (MS) hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) cıvanın normal hastalardan 7.5 kat fazla olduğu saptanmıştır.<sup>[17]</sup> Amalgam dolguları çıkarılan ve çıkarılmayan MS hastaları karşılaştırılmış; dolguları çıkarılan grupta daha az depresyon, daha az saldırganlık ve daha az psikotik davranışlar görülmüştür.<sup>[18]</sup> MS hastalarında amalgam dolguların çıkarılmasından sonra BOS'ta patolojik oligoklonal bant yokolmuştur.<sup>[19]</sup>

Kontrol grubu ile Alzheimer ve MS hastalarının beyin dokularında yedi farklı değişkeni ve cıva içeriğini radyokimyasal nötron aktivasyon analizi ile postmortem inceleyen Fung ve arkadaşları,<sup>[20]</sup> bu çalışmaların aksine arada anlamlı fark saptamamışlardır.

Atopik egzama, artmış IgE düzeyi ve vücuttaki cıva yükü arasında bir korelasyon mevcuttur.<sup>[21]</sup> Amalgam dolgular likenoid reaksiyonları tetikleyebilmektedir.<sup>[22]</sup> Alerji yama testi pozitif ya da negatif olanların %90'ından fazlasında amalgam dolgular çıkarıldıktan sonra lezyonlar kaybolmaktadır.<sup>[23]</sup>

Sürekli düşük doz cıva maruz kalan, özellikle amalgam dolgulu kişilerde otoimmün hastalıklar; MS, romatoid artrit veya sistemik lupus eritematozus (SLE) gelişebilmektedir.<sup>[22,24]</sup> Son araştırmalar çok düşük düzeyde cıva ve etil cıvanın anne karnındaki bebekte kazanılmış bağışıklık yanıtını inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>[25]</sup> Bu, amalgam yoluyla cıva maruz kalmanın bağışıklık sistemini her yaşta etkileyebileceğini göstermektedir.

Deri yama testleri pozitif olsun ya da olmasın, amalgam dolgular uzaklaştırıldıktan sonra mukoza lezyonlarının %90'ından fazlası iyileşmektedir.<sup>[26,27]</sup> Bu nedenle, herhangi bir epikütan temasın yokluğunda, ağız mukoza-sına implante edilmiş cıva karşı duyarlılığın ve alerjinin saptanmasında cilt yama testlerinin kullanımı ciddi şekilde sorgulanmaktadır.<sup>[28]</sup> Başka bir test sistemi amalgamın sadece "nadir durumlarda" immün şikayetlere yol açtığını ortaya koymuştur. Vücudun cıva yükü ile atopik egzama ve IgE düzeyi arasında deri yama testi ile saptanamayan bir ilişki olabilir.<sup>[29]</sup> Cenin ve süt çocuğundaki cıvanın temel kaynaklarından biri annedeki amalgamdır, doğumu izleyen atopik egzama cıva detoksifikasyonundan sonra kaybolmaktadır.<sup>[30]</sup>

Cıvanın hipertansiyon ve miyokard infarktüsüne neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>[31]</sup> Bazı kalp yetersizliği olgularında kalp dokusunda önemli miktarda (kontrollerin 22.000 katı) cıva birikimi saptanmıştır.<sup>[32]</sup>

5-7 yıl süren insan çalışmalarında amalgam dolguların böbrek fonksiyonlarına etkisine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır,<sup>[33]</sup> ne var ki, tam tersi sonuçlara ulaşan çalışmalar da mevcuttur.<sup>[34]</sup> Hayvan deneylerinde, amalgam dolgu nedeniyle böbrek fonksiyonlarının bozulduğu görülmüştür.<sup>[34]</sup> Amalgam dolguları olanlarda, zamanla tübüler ve glomerüler hasar belirtilerinin sıklığı artmaktadır.<sup>[35]</sup> Çocuklarda amalgama maruz kalmayı izleyen 5 yıl içinde böbrek hasarının (mikroalbuminüri) ilk işaretleri saptanmıştır.<sup>[36]</sup>

Epidemiyolojik çalışmalar, ağır metallerin ancak çok uzun bir süre sonra Parkinson Hastalığına (PH) yol açabildiğini göstermiştir.<sup>[37]</sup> Elementer cıva bağlı bir PH olgusu şelatör uygulaması ile düzelmiş, 5 yıllık gözlem sonrasında değişme izlenmemiştir.<sup>[38]</sup> Bir başka çalışmada, 14 PH hastasının 13'ünde kan cıva düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, kandaki cıva yoğunluğu ve Parkinson arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışma ile benzeşmektedir.<sup>[39]</sup>

## Diş Sağlığında Çalışanlar ve Cıvanın Olumsuz Sağlık Etkileri

Cıvanın diş hekimlerinin ve diş personelinin sağlığına olumsuz etkilerinin çok düşük olduğunu, idrar ve kan cıva düzeylerinin "güvenlik sınırları" altında olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi tam ters yönde sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur.<sup>[40,41]</sup> Bu çalışmalara göre, amalgam ile çalışan, yüksek derecede cıva buharına maruz kalan diş hekimlerinin sağlığı olumsuz yönde etkilenmektedir.

Lindbohm ve arkadaşları<sup>[42]</sup> diş hekimlerinin cıva diğer mesleklerle oranla iki kat fazla maruz kaldığını, bunun

sebebinin diş hekimliğinde cıva içeren bileşikler, dezenfektanlar ve organik çözücülerin daha sık kullanılması olduğunu bildirmişlerdir.

Diş hekimi yardımcılarında, cıva maruziyetinin kesilmesinden 30 yıl sonra bile, ciddi derecede olumsuz sağlık etkileri gözlenmiştir.<sup>[43]</sup> Cıva toksisitesinin diş hekimleri ve diş teknisyenlerinin %85'inde davranışsal, fizyolojik parametreleri değiştirdiği, %15'inde nörolojik bozukluklar ve CPOX4 geni polimorfizmi gözlenildiği bildirilmiştir.<sup>[44]</sup>

Amalgama maruz kalan kadın dişhekimi yardımcılarında kısırlık oranı daha yüksek bulunmuştur.<sup>[45]</sup> Bu oran fazla sayıda amalgam dolgusu olan ya da idrar cıva düzeyi yüksek olan kadınlarda daha yüksektir.<sup>[46]</sup> Cıvaya maruz kalan erkeklerde fertilitenin azaldığı bildirilmiştir.<sup>[47]</sup>

## Sonuç

Amalgam 150 yıldır diş restorasyonunda kullanılır. 1980'lerin başında, çiğneme sırasında amalgam dolguların serbest cıva buharı saldığı keşfedilmiştir. Amalgamdan salınan cıva buharının dokular üzerindeki etkilerini gösteren çok sayıda çalışma olsa da nörodejeneratif hastalıklar ile amalgamdan salınan cıva arasındaki ilişkiyi inceleyen, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz üzerinde amalgamın rolünü, gebelik sırasında annedeki amalgam dolgulardan salınan cıvaya maruz kalan çocukta cıvanın nörobiyolojik, nörogelişimsel etkilerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

- Brownawell AM, Berent S, Brent RL, ve ark. The potential adverse health effects of dental amalgam. *Toxicol Rev* 2005;24:1-10.
- Barregard J, Svalander C, Schutz A, ve ark. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect* 1999;107:867-71.
- Gottwald B, Traencker I, Kupfer J, ve ark. "Amalgam disease" – poisoning, allergy, or psychic disorder? *Int J Hyg Environ Health* 2001;204:223-9.
- Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C. Should amalgam fillings be removed? *Lancet* 2002;360:2081.
- Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): Environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:15-24.
- Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US military population. *J Dent Res* 1998;77:461-71.
- Nylander M, Weiner J. Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general population. *Br J Ind Med* 1991;48:729-34.
- Zimmer H, Ludwig H, Bader M. Determination of mercury in blood, urine and saliva for the biological monitoring of an exposure from amalgam fillings in a group with self-reported adverse health effects. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:205-11.
- Galic N, Prpic-Mehicic G, Prester LJ, Blanus M, Krnic Z, Ferencic Z. Dental amalgam mercury exposure in rats. *Biometals* 1999;12:227-37.
- Galic N, Prpic-Mehicic G, Prester LB, Krnic Z, Blanus M, Erceg D. Elimination of mercury from amalgam in rats. *J Trace Elem Med Biol* 2001;15:1-4.
- Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H, ve ark. Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res* 2001;35:163-6.
- Leong CCW, Syed NI, Lorscheider FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuro Report* 2001;12:733-7.
- Pendergrass JC, Haley BE. Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-triphosphate interactions by mercury: similarity to observations in Alzheimer's diseased brain. *MetalIons on Biological systems'de*. Ed: Sigel A, Sigel H. New York, Dekker; 1997:461-78.
- Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, ve ark. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Patbol* 2006; 27:42-5.
- Drasch G, Schupp I, Riedl G, Günther G. Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992;47:490-6.
- Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M, Hossain TIM, Brubakern EH. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1986;7: 197-206.
- Ahlrot-Westertlund B. Mercury in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Swed J Biol Med* 1989;1:6-7.
- Siblerud RL. A comparison of mental health of multiple sclerosis patients with silver/mercury dental fillings and those with fillings removed. *Psychol Rep* 1992;70:1139-51.
- Huggins HA, Levy TE. Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal. *Altern Med Rev* 1998;4:295-300.
- Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ. Brain mercury in neurodegenerative disorders. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:49-54.
- Weidinger S, Kramer U, Dunemann L, Mohrenschrager M, Ring J, Behrendt H. Body burden of mercury is associated with acute atopic eczema and total IgE in children from southern Germany. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:457-9.
- Berlin M. Mercury in dental-filling materials - an updated risk analysis in environmental medical terms. The Dental Material Comission - Care and Consideration Sweden; 2003.
- Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergman R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17:344-7.
- Bartova J, Prochazkova J, Kratka Z, Benetkova K, Venclikova Z, Sterzl I. Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmune diseases. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24:65-7.
- Rampersad GC, Suck G, Sakac D, ve ark. Chemical compounds that target thiol-disulfide groups on mononuclear phagocytes inhibit immune mediated phagocytosis of red blood cells. *Transfusion* 2005;45:384-93.
- Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003;48:74-9.
- Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergman R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17:344-7.
- Bartram F, Donat HP, Müller KE, ve ark. Significance of the patch test and the lymphocyte transformation test in the diagnostic of type IV-sensitization. *J Lab Med* 2006;30:101-6.
- Venclíková Z, Benada O, Bártoová J, ve ark. In vivo effects of dental casting alloys. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:61-8.
- Wortberg W. Intrauterine Fruchtschädigung durch Schwermetallbelastung der Mutter. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 2006;19:274-80.
- Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med* 2007;13:128-33.
- Frustaci A, Magnavita N, Chimenti C, Cladarulo M, Sabbioni E, Pietra R. Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1578-83.

33. Dodes JE. The amalgam controversy. An evidence-based analysis. *J Am Dent Assoc* 2001;132:348-56.
34. Boyd ND, Benediktsson H, Vimy MJ, Hooper DE, Lorscheider FL. Mercury from dental "silver" tooth fillings impairs sheep kidney function. *Am J Physiol* 1991;261:1010-4.
35. Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM, Farahat SE. Mercury in dental restoration: is there a risk of nephrotoxicity? *J Nephrol* 2002;15:171-6.
36. Trachtenberg F, Barregård L. The effect of age, sex, and race on urinary markers of kidney damage in children. *Am J Kidney Dis* 2007;50:938-45.
37. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson C, Peterson EL. Occupational metal exposures and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1999;18:303-8.
38. Miller K, Ochudto S, Opala G, Smolicha W, Siuda J. Parkinsonism in chronic occupational metallic mercury intoxication. *Neurol Neurochir Pol* 2003;37:31-8.
39. Dantzig PI. Parkinson's disease, macular degeneration and cutaneous signs of mercury toxicity. *J Occup Environ Med* 2006;48:656.
40. Harakeh S, Sabra N, Kassak K, Doughan B, Sukhn C. Mercury and arsenic levels among Lebanese dentists: a call for action. *Bull Environ Contam Toxicol* 2003;70:629-35.
41. Tezel H, Ertas OS, Ozata F, Erakin C, Kayali A. Blood mercury levels of dental students and dentists at a dental school. *Br Dent J* 2001;191:449-52.
42. Lindbohm ML, Ylöstalo P, Sallmen M: Occupational exposure in dentistry and miscarriage. *Occup Environ Med* 2007;64:127-33.
43. Jones L, Bunnell J, Stillman J. A 30-year follow-up of residual effects on New Zealand School Dental Nurses, from occupational mercury exposure. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:367-74.
44. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, ve ark. The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase, dental mercury exposure and neurobehavioral response in humans. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:39-48.
45. Rowland A, Baird D, Weinberg C, Shore D, Shy C, Wilcox A. The effect of occupational exposure to the mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med* 1994;51:28-34.
46. Gerhard I, Runnebaum B. The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders. *Zentralbl Gynaekol* 1992;114:593-602.
47. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, Potashnik G, Carel R Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. *Ind Health* 2003; 41: 5-62.

Geliş tarihi: 23.04.2011

Kabul tarihi: 05.12.2011

**Çıkar çakışması:**

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

**İletişim adresi:**

Dt. Özlem Martı Akgün

GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi

Pedodonti Anabilim Dalı

Etilik Ankara

Tel: (0312) 304 60 45

e-posta: ozlemmartiakgun@gmail.com