

Bisfenol A i dentala material

**En systematisk kartläggning av vetenskapliga
studier**

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

ISBN 978-91-7555-270-5
Artikelnummer 2015-1-20

Publicerad www.socialstyrelsen.se, januari 2015

Förord

Denna rapport är en uppdatering av en systematisk kartläggning om ”Bisfenol A i dentala material” som publicerades av Socialstyrelsen år 2012. Uppdateringen är gjord för att inkludera nypublicerade studier om bisfenol A i dentala material, och nya rekommendationer från de europeiska myndigheterna.

Rapporten riktar sig främst till tandvårdspersonal. Den har utarbetats av Anastasia Simi och Irene Edebert vid enheten för kunskapsöversikter, med Jenny Rehnman som ansvarig enhetschef. Övriga medverkande presenteras i Bilaga 20.

Agneta Holmström
Tf. Avdelningschef
Avdelningen för Kunskapsstyrning

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Summary	8
Bakgrund	9
BPA i resinbaserade dentala material.....	9
Syfte	11
Hur kunskapsunderlaget har tagits fram	12
Litteratursökning.....	12
Inklusionskriterier.....	12
Urval och granskning	12
Omräkning av studieresultat till en gemensam enhet.....	13
Resultat av kartläggningen	14
Innehåll och frisättning av BPA eller BisDMA i dentala material	14
BPA-exponering efter behandling med dentala material.....	29
Inga rapporterade hälsoeffekter relaterade till BPA från dentala material	32
Andra komponenter som kan omvandlas till BPA i dentala material.....	32
Slutsatser och diskussion	34
Bilaga 1. BPA och BPA-relaterade monomerer i dentala material	39
Bilaga 2. Beskrivning av hur kunskapsunderlaget tagits fram	40
Bilaga 3. Sökdokumentation	43
Bilaga 4. Information om valda databaser.....	45
Bilaga 5. Flödesschema för urval av studier	46
Bilaga 6. Studier som exkluderats efter granskning i fulltext	47
Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier.....	51
Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier	57
Bilaga 9. Kliniska studier – uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet.....	71
Bilaga 10. Kompositmaterial – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet	76
Bilaga 11. Fissurförseglingsmaterial – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet	81
Bilaga 12. Adhesiv – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet.....	84
Bilaga 13. Brackets – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet.....	86
Bilaga 14. Omräkning av frisatta BisDMA-koncentrationer till en gemensam enhet.....	88
Bilaga 15. Innehåll av BPA i kompositfyllningsmaterial.....	90

Bilaga 16. Innehåll av BPA och BisDMA i fissurförseglingsmaterial.....	92
Bilaga 17. Problematiken kring BPA-mätningar och beräkning av en exponeringsdos	93
Bilaga 18. Exkludering av extremvärden	96
Bilaga 19. Termlista	97
Bilaga 20. Medverkande	99
Referenser	100

Sammanfattning

Syftet med denna systematiska kartläggning var att uppdatera en tidigare kartläggning om huruvida dentala material kan innehålla och frisätta bisfenol A (BPA), hur stor mängd en patient kan exponeras för, eller om det finns hälsorelaterade effekter kopplade till frisatt BPA från dentala material. Kartläggningen har sammanställts efter en systematisk sökning och granskning av vetenskaplig litteratur inom området, och vänder sig främst till tandvårdspersonal. Kartläggningen visar följande:

- Det finns inga studier som påvisar negativa hälsorelaterade effekter i människa orsakade av BPA från resinbaserade dentala material.
- De kliniska studierna i kartläggningen visar att små mängder BPA kan frisättas till saliv och detekteras i urin från patienter under det första dygnet efter behandling med resinbaserade dentala material.
- De saknas kliniska studier för att kunna bestämma mängden BPA som patienten exponeras för.
- Vissa, men inte alla resinbaserade dentala material, inklusive fyllnings- och fissurförseglingmaterial samt artiklar av polykarbonat, har visats innehålla och frisätta BPA in vitro.
- De uppmätta BPA-mängderna som frisätts från nyhärdade dentala material minskar efter det första dygnet, både i kliniska och i in vitro-studier.
- Den estimerade BPA-exponeringen från fyllningar och fissurförseglingar under det första dygnet, har en god marginal till det tolerabla dagliga intaget (5 µg per kg kroppsvikt och dag, EU 2014). Exponeringen är beräknad på 30 kg kroppsvikt och den högsta BPA-frisättningen som uppmäts i in vitro-studierna.
- BisDMA, som ingår i och kan frisättas från vissa dentala material kan omvandlas till BPA i saliv, in vitro.

Kartläggningen identifierar också viktiga områden där nya studier behövs. Studier som visar om efterbehandling av en nygjord fyllning eller fissurförsegling kan minska den sammanlagda BPA-mängd som en patient exponeras för är av stort intresse. Det behövs också studier för att klargöra i vilken utsträckning frisatt BisDMA omvandlas till BPA i munnen och hur detta påverkar den totala mängden BPA som en patient kan exponeras för efter tandbehandling. Det är dessutom osäkert om BPA kan nybildas i dentala material av polykarbonat och frisättas i munnen, och vilka mängder som skulle kunna frisättas över tid. Välgjorda kliniska studier behövs, som är designade för att bestämma den mängd BPA som en patient exponeras för från olika dentala material, både på kort och på lång sikt.

Summary

This is an update of a previous report aiming to investigate whether dental materials contain and/or release bisphenol A (BPA) and if so, to evaluate (i) the levels of BPA that dental patients may be exposed to and (ii) whether health effects exist, due to BPA release from dental materials. The report is based on a systematic mapping and review of all relevant scientific literature and is primarily addressed to dental care professionals. Findings of the report are the following:

- No studies were identified which suggest that health effects are associated with, or may derive from, exposure to BPA released from resin-based dental materials.
- Clinical studies show that small amounts of BPA may be released to the saliva and can be detected in urine of dental patients within a day after treatment with resin-based materials.
- There is a lack of clinical evidence for determining a patient's exposure to BPA from dental materials.
- Detectable levels of BPA have been reported in some, but not all, filling materials, fissure sealants and dental materials made of polycarbonate. BPA is released in vitro from the above as well as other resin-containing dental materials.
- Both in the clinic and in vitro, the BPA amount released from freshly-cured dental materials, in most cases, decreases substantially after the first 24 hours.
- The estimated BPA-exposure of a 30 kg patient from dental filling/sealants for the first 24 hours after treatment falls within the safety margin of the tolerable daily intake (TDI) for BPA (5 µg per kg body weight per day, EU 2014). The estimate is based on the highest quantity of BPA released in-vitro.
- BisDMA, a component in some dental materials may, when released in saliva, be converted into BPA. This finding is based on in vitro data.

This report has also identified important issues that need to be addressed in future studies: (i) whether BPA is formed and released into the oral cavity from polycarbonate dental materials and if so, could BPA release increase over time (ii) to what extent BisDMA is converted to BPA in the oral cavity and how that affects the total exposure to BPA from dental treatment, (iii) whether it is possible to reduce the total amount of BPA a dental patient may be exposed to, by applying certain preventive procedures to a freshly cured dental filling or fissure sealant. Clinical studies of better design and quality are required for determining the dose of BPA a patient may be exposed to from dental materials, both short term as well as long term.

Bakgrund

Bisfenol A (BPA) produceras i stora mängder världen över. Den största delen, >95 procent av tillverkat BPA, används som råvara vid tillverkning av polykarbonat- och epoxiplaster. Polykarbonat används i optiskt läsbara media för data (ex. CD, DVD), elektronikprodukter, byggkonstruktioner och inom bilindustrin, men också i dricksflaskor och livsmedelsförpackningar. Epoxiplaster används som ytskikt i många produkter som kommer i kontakt med vatten, och även i konservburkar och matbehållare. Dessutom finns det BPA i termopapper av den typ som används som kvitton från kassaapparater och vid kortköp [1, 2].

I en utredning av den europeiska livsmedelsmyndigheten (EFSA) har man beräknat att ca 78-99 procent av det BPA vi exponeras för, kommer från mat och dryck som kommit i kontakt med BPA-innehållande material under tillverkning eller förvaring [3]. Det beräknade dagliga medelintaget av BPA via födan varierar med åldern, från ca 30 ng upp till 375 nanogram (ng), per kg kroppsvikt och dag. Små barn i åldrar från nyfödda upp till 3 år har det högsta beräknade dagliga intaget av BPA per kilo kroppsvikt [3].

I studier på möss har höga doser av BPA (3–4 mg per kg kroppsvikt och dag) visats kunna orsaka toxiska förändringar på organ som lever och njure [4]. Det finns dock mer svårtolkade studier som indikerar att även lägre doser av BPA kan ha effekter på utvecklingen av nervsystemet, bröstkörtelvävnad, reproduktionsorgan och fettvävnad, vilket kan ha samband med att BPA visats ha en svag östrogenliknande effekt [5]. Det är en orsak till att myndigheterna särskilt beaktar riskerna med BPA för ofödda och spädbarn som exponeras genom modern, och barn och ungdomar fram till efter puberteten. Ett exempel på den uppgraderade risknivån är att Europeiska kommissionen i mars 2011 förbjöd användning av BPA-innehållande polykarbonatplast i nappflaskor [6] och att plastmaterialen i barn- och leksaksartiklar har utretts särskilt [7].

Det europeiska organet EFSA har också beaktat osäkerheter kring observerade BPA-effekter vid lägre doser och nyligen kommit med ett förslag till en ny och temporärt reducerad dos för det dagliga tolerabla intaget (TDI) av BPA från 50 till 5 µg/kg/dag [4]. Detta gäller i avvaktan på resultat från pågående djurstudier där försöksdjur exponeras för olika doser av BPA under flera generationer.

BPA i resinbaserade dentala material

De tandfärgade resinbaserade kompositmaterialen är uppbyggda av fillerpartiklar i en resin-matrix [8]. Resinet är oftast baserat på (di)metakrylatföreningar (monomerer) av varierande storlek. Vanligen initieras polymerisationen med ljus, vilket leder till frisättning av fria radikaler. Detta resulterar i att dubbelbindningen mellan två kolmolekyler i metakrylatgrupperna bryts och att kolmolekyler från olika monomerer binder till varandra. På detta sätt polymeriseras (hårdas) resinmatrix till ett tredimensionellt tvärbundet nätverk som omger fillerpartiklarna [8].

BisGMA förekommer ofta som en del i resinmatrix. BisGMA är en relativt stor molekyl som kan syntetiseras genom en reaktion mellan BPA och glycidyl-metakrylat. Strukturformler för BPA och BPA-relaterade monomerer visas i bilaga 1. Genom tillsats av mer lågmolekylära och lättflytande metakrylatföreningar såsom EGDMA (etylenglykol-dimetakrylat) och TEGDMA (trietylenglykol-metakrylat) får det ohärdade materialet bättre hanteringsegenskaper. Även BisDMA (bisfenol A dimetakrylat; bild 1) tillsätts i vissa material, för att ge polymerblandningen rätt konsistens [9]. UEDMA (1,6-bis(methacryloyloxy-2-ethoxycarbonylamino)-2,4,4-trimethylhexan) förekommer i vissa material som ersättning för, eller i kombination med BisGMA. UEDMA innehåller inte någon BPA-struktur [8].

I ett BisGMA-baserad dentalt material kan BPA förekomma som en förorening från tillverkningsprocessen. Alternativt, kan fritt BPA nybildas i vissa polymermaterial som polykarbonat när instabila esterbindningar bryts, exempelvis pga. åldring av materialet. Några exempel på dentala produkter av polykarbonat är en del ortodontisk apparatur och vissa temporära kronor. Ett annat exempel där BPA kan nybildas är polymermaterial som innehåller BisDMA, då BisDMA också är inbundet i polymernätverket med instabila esterbildningar ([9]; bilaga 1). Dessutom visar experimentella studier som fångades upp i kartläggningen 2012 att BisDMA frisatt från dentala material under vissa förhållanden kan omvandlas till BPA [10].

Varje medicinteknisk produkt ska åtföljas av den information som behövs för att produkten ska kunna användas på ett säkert och korrekt sätt. Detta är ett generellt krav och det leder inte till ett krav på innehållsförteckning för alla medicintekniska produkter. Det medför att det kan vara svårt att ta reda på vilka dentala material som kan innehålla BPA eller BisDMA. En kartläggning av bisfenol A (BPA) i dentala material som publicerades 2012 av Socialstyrelsen [11], visade att BPA sannolikt finns som förorening i vissa dentala material och skulle kunna frisättas i små mängder till saliv efter tandbehandling. Om frisättningen av BPA från dentala material har en effekt på hälsan eller inte gick inte att bedöma då inga studier identifierades där sådana effekter studerats. Den europeiska vetenskapliga kommittén SCENIHR som övervakar nya identifierade hälsorisker har under 2014 publicerat en preliminär riskbedömning av BPA i medicintekniska produkter [12]. Där drogs slutsatsen att innehållet och exponeringen av BPA från dentala material utgör en obetydlig risk för toxiska effekter hos människa [12].

Då exponeringen för BPA är en aktuell fråga kring vilken nya studier har publicerats har Socialstyrelsens kartläggning om BPA i dentala material [11] uppdateras i denna rapport.

Syfte

Syftet med rapporten är att uppdatera Socialstyrelsens kartläggning [11] om BPA i dentala material för att besvara följande frågeställningar:

- Finns det mätbara mängder av BPA eller BisDMA i olika dentala resinbaserade material, och kan de i sådana fall frisättas?
- Hur stor mängd BPA kan en person exponeras för efter behandling med dentala resinbaserade material?
- Finns det bevis på hälsorelaterade effekter på människa av BPA från dentala resinbaserade material?
- Kan andra monomerer som frisätts från resinbaserade dentala material omvandlas till BPA i munhålan, eller kan BPA nybildas i materialet och därefter frisättas?

Hur kunskapsunderlaget har tagits fram

Processen för sökning och urval av de studier som ingår i kartläggningen finns beskrivna i bilaga 2 och 3. En kort sammanfattning visas nedan.

Litteratursökning

Sökningen gjordes i 3 databaser; Pubmed, DOSS och Cochrane Library, där flera olika söktermer för ”bisphenol A” kombinerades med söktermer för ”dentala material”. En sökning bland referenserna i översiktsartiklar och primära studier som fångades i litteratursökningen gjordes också.

Inklusionskriterier

Olika avgränsningar gjordes baserade på de 4 frågeställningar som presenteras i kartläggningens syfte. I kartläggningen inkluderades endast de primära vetenskapliga studier där kriterierna för både uppsatt exponering (E) och utfall (U) uppfylldes. Till primära vetenskapliga studier räknades kliniska studier och in vitro experimentella studier, men inte fallstudier.

Avgränsningar för frågeställningar 1–3

- Exponering (E) – ett dentalt material.
- Utfall (U) – innehåll av BPA eller BisDMA
 - frisättning av BPA eller BisDMA
 - bestämning av BPA i kroppsvätskor
 - hälsorelaterade effekter av BPA eller BisDMA på människa.
- Studie (S) – primär studie.

Avgränsningar för frågeställning 4

- Exponering (E) – dentalt material eller en monomer som ingår däri.
- Utfall (U) – omvandling av monomer till BPA eller BisDMA.
- Studie (S) – primär studie.

Övriga avgränsningar (Ö)

Krav på en kvantitativ (ej kvalitativ) mätning av mängden BPA eller BisDMA.

Urval och granskning

Sammanfattningarna till alla studier som fångades upp i sökningen lästes och bedömdes med avseende på avgränsningskriterierna av en granskare. En annan person utförde en oberoende dubbelgranskning av > 50 procent av studierna. Om en artikel exkluderades i detta skede registrerades orsaken till detta (dokument tillgängligt hos Socialstyrelsen). Alla studier som bedömts vara inom kartläggningens avgränsningar lästes oberoende i fulltext av två

granskare. Vid eventuella osäkerheter om en studie skulle inkluderas eller ej diskuterades detta för ett gemensamt beslut. En tredje granskare fanns tillgänglig för att avgöra vid eventuell oenighet. De studier som inkluderats redovisas i resultatdelen, och de exkluderade finns i bilaga 6.

Omräkning av studieresultat till en gemensam enhet

För att underlätta jämförelser mellan olika studier har koncentrationerna av BPA som frisatts in vitro, efter att en nyhårdad provkropp sänktes i en lösning, räknats om till samma enhet: ng frisatt BPA per ytenhet hos provkroppen (kvadratmillimeter dvs. mm^2). Som exempel så definieras 24 timmars frisättning som den sammanlagda BPA-mängden (ng) som läckt ut under tiden från det att provkroppen kommit i kontakt med lösningen och fram till 24 timmar efter, dividerat med provkroppens yta (mm^2). Omräkningen av studieresultaten redovisas för varje materialtyp i bilagorna 9–13.

För de flesta material är tidpunkten för mängden frisatt BPA 24 timmar för att (i) den användes i nästan alla studier och (ii) det har visats i studierna att frisättningshastigheten minskar över tid och att största mängden BPA frisätts under första dygnet. Enheten ng BPA per mm^2 sågs som mest kliniskt relevant då ytan, och inte hela fyllningsvolymen exponeras för saliv, mat eller dryck i munhålan. I en översikt av Van Landuyt m.fl. har det också visats att sambandet mellan provkroppens yta och mängden frisatt BPA var starkare än sambandet mellan provkroppens vikt och BPA-frisättningen [13].

Resultat av kartläggningen

Innehåll och frisättning av BPA eller BisDMA i dentala material

Både de kliniska studierna och in vitro-studierna i kartläggningen visar att det kan frisättas BPA i små mängder från nygjorda fyllningar och fissurförseglingar, men att frisättningen avtar redan efter några timmar. Det saknas dock kliniska studier som undersöker hur stor mängd BPA patienterna kan exponeras för från fyllningar och fissurförseglingar av resinbaserade material, på kort och på lång sikt.

Av kompositfyllnings-materialen har 30 av 54 material som testats (55 procent) rapporterats frisätta BPA in vitro. Det högsta värdet som rapporterats är 256 ng BPA frisatt per mm² kompositmaterial, under 24 timmar i vatten, vilket ger en estimerad exponeringsdos som ligger under det tolerabla dagliga intaget för BPA för en stor fyllning. De resinbaserade adhesiverna och en ormocer som undersökts frisatte BPA i samma storleksordning som de resinbaserade kompositmaterialen. Bland fissurförseglingsmaterialen har 3 av 19 material (16 procent) visats frisätta BPA i in vitro-studier. Fissurförseglingsmaterialen frisatte lägre mängder BPA än kompositmaterialen in vitro. För dessa material minskade mängden frisatt BPA per tidsenhet efter det första dygnet.

Ett fåtal in vitro-studier har undersökt och visat att vissa komposit- och fissurförseglingsmaterial innehåller och frisätter BisDMA, som skulle kunna omvandlas till BPA i saliv. Enstaka in vitro-studier indikerar också att frisättningen av BPA från dentala material i polykarbonat kan öka över tid. Inga studier identifierades dock där man studerat BPA-frisättning från dessa material i ett kliniskt sammanhang och hur det påverkar den sammanlagda mängden av BPA som patienten kan exponeras för efter behandling.

Några få studier har visat att det går att minska mängden BPA eller BisDMA som frisätts från nygjorda fyllningar och fissurförseglingar genom puts och vattenblåstring. Det går dock inte att bedöma hur mycket en sådan efterbehandling kan påverka den sammanlagda BPA-mängden som patienterna exponeras för efter behandlingen.

I kartläggningen från 2012 ingick 7 kliniska studier och 21 in vitro-studier [11]. Totalt inkluderades 12 kliniska studier [14-25] och 40 in vitro-studier [10, 26-64] i denna uppdatering av kartläggningen. De inkluderade studierna finns tabellerade i bilaga 7 och 8. Resultaten som besvarar frågeställningen om mängden BPA som finns i, och kan frisättas från, olika dentala resinbaserade material redovisas nedan per materialtyp, dvs. kompositfyllningsmaterial, fissurförseglingsmaterial, och övriga dentala material. Ett begränsat antal

studier identifierades om BisDMA innehåll och/eller frisättning, varför dessa resultat sammanfattas i ett separat stycke. En lista med termer och förkortningar finns i bilaga 19.

BPA i dentala fyllningsmaterial av komposit

Kliniska studier av BPA-frisättning till kroppsvätskor

Totalt identifierades 5 studier där BPA-koncentrationer mätts med olika metoder i kroppsvätskor i samband med behandling med dentala kompositmaterial (Tabell 1). I två av studierna bestämdes koncentrationen av BPA i saliv och urin före och efter behandling med dentala kompositmaterial [19, 20], i en studie bestämdes BPA i saliv före och efter behandling [22], och i en bestämdes BPA i saliv endast efter behandlingen [23]. I en tvärsnittstudie på barn genomfördes en klinisk undersökning där befintliga fyllningar och fissurförseglingar registrerades och BPA-koncentrationen bestämdes i urinprover [15].

Tabell 1 sammanfattar resultaten från de kliniska studierna med kompositmaterial där BPA-koncentrationen bestämts i olika kroppsvätskor. Beräkningsunderlaget återfinns i Bilaga 9. Flera av studierna visade att BPA kunde detekteras i saliv från en del patienter redan innan tandbehandling [19, 20, 22]. En signifikant ökning av BPA-koncentrationen i saliv observerades i prov tagna inom en timme efter behandlingen. BPA-koncentrationen i saliv tagna direkt efter behandling var mellan 0.64 till 32.1 ng/ml (medelvärden) [19, 20, 22]. Studierna visade också att BPA-koncentrationen hade sjunkit till samma nivåer som innan behandlingen ungefär ett dygn efter behandlingen. Därutöver visades i två studier att efterbehandling av kompositmaterialen kan påverka frisättningen av BPA till saliv [19, 22]. Sasaki m.fl. påvisar en omedelbar sänkning av BPA-nivåerna i saliv efter 30 s. munsköljning med vatten [22] medan studien av Kang m.fl. visade att puts av ett kompositmaterial med pimpsten under 5 sek. resulterade i lägre BPA-koncentration i saliven efter behandling, jämfört med bara vattenblåstring [19]. Detta tyder på att den omedelbara frisättningen och dosen av BPA kan påverkas av efterbehandling. Det fanns dock inga signifikanta skillnader mellan BPA koncentrationerna i urinprover från patienter som fått olika efterbehandling som styrker detta [6, 19].

I kartläggningen identifierades tre studier där BPA mätts i urin i samband med tandundersökning eller behandling. Kingman m.fl. fann ingen koppling mellan mängden BPA i urin och antalet redan existerande kompositfyllningar hos patienterna, före behandlingen, men en signifikant ökning av BPA-koncentrationen (43 procent) i urin observerades under tiden 9–30 timmar efter behandling med kompositmaterial [20]. Studien av Kang m.fl. visar däremot ingen signifikant förändring av BPA-koncentrationerna i urin som kunde härledas till behandlingen med kompositmaterial [19]. I en tvärsnittstudie av Chung m.fl. grupperades barnen i studien efter antalet tandytor med kompositfyllningar och fissurförseglingar. I studien rapporteras att man inte fann någon signifikant association mellan antalet kompositfyllda ytor och BPA-koncentrationen i urin hos barnen [15].

Tabell 1. Kliniska studier med kompositmaterial

Studie	Antal patienter	Mängd komposit	Metod ^a	Tider för provtagning	ng BPA/ml saliv		ng BPA/ml urin	
					Medel	Sd ^b	Medel	Sd
[19] Kang 2011	22 patienter	Kompositfyllningar på 4-8 tänder	LC-MS	Före behandling	0.461	1.701	0.561	1.262
				Direkt efter beh.	5.042*	5.734	/	/
				1 dag efter beh.	0.446	1.337	2.351	4.780
				1 vecka efter beh.	0.491	1.700	2.083	4.687
[20] Kingman 2012	172 patienter	I medeltal 1.6 fyllda tänder eller 119 mg	LC-MS	1 månad efter beh.	I.d.	0.000	1.805	3.143
				Före behandling	0.43	/	1.75	/
				<1 timme efter	0.64*	/	1.05	/
				1-8 timmar efter	0.39	/	2.24	/
[22] Sasaki 2005	4 av 21 patienter redovisade 100 mg		ELISA	9-30 timmar efter	0.41	/	2.38*	/
				Före behandling	0.87	0.69	/	/
				Efter behandling	32.1	16.27	/	/
				24 timmar efter behandling	Som innan beh.	/	/	/
[23] Zafra 2002	8 patienter		GC-MS	1 timme efter behandling	26.12	5.04	/	/
	ingen information om mängd							
[15] Chung 2012	495 barn		HPLC/MS-MS	Tvärsnittstudie	/	/	/c (icke signifikant skillnad mellan grupperna)	
	Exponeringsgruppen var barn med >11 fyllda tandytor Referensgrupp var barn utan fyllningar							

^aLC-MS: vätskekromatografi-masspektrometri, GC-MS: gaskromatografi-masspektrometri, HPLC-"high performance liquid chromatography", ELISA: Enzyme-linked immuno-sorbent assay

^bStandardavvikelse

/ = ej studerat, eller värden redovisas inte i studien

/c = värdet redovisas som skillnad mot referensgruppen

*signifikant skillnad jämfört med innan behandlingen

I.d. = icke detekterbart

In vitro-studier av BPA i fyllningsmaterial av komposit

I kartläggningen identifierades 22 studier där man studerat innehåll och/eller frisättning av BPA i eller från dentala kompositmaterial (bilaga 8 och tabell 2). Det är sammanlagt 7 studier som har undersökt frisättningen av BPA från kompositer i vattenbaserade vätskor (vatten, fosfatbuffert, cellodlingsmedium, saliv eller artificiell saliv), 7 studier som undersökt frisättning av BPA i organiska lösningsmedel (etanol eller metanol) och 6 studier som undersökt frisättning av BPA i bägge typerna av lösningsmedel. Studierna summeras i Tabell 2.

BPA-innehållet i 27 ohärdade kompositmaterial har bestämts i 6 studier och resultaten från dessa är sammanställda i bilaga 15. Fyra studier har mätt både frisättning av BPA och BPA-innehållet i det ohärdade materialet [40, 52, 53, 60].

Frisättning av BPA i vattenbaserade lösningar

I 9 studier har man funnit frisatt BPA från kompositmaterial till vattenbaserade lösningar [26, 28, 35, 39, 40, 45, 53, 55, 60] medan man i 4 studier inte kunnat detektera något frisatt BPA i lösningsmedlet [46, 49, 61, 62]. Frisättning av BPA har detekterats i 30 av 54 kompositmaterial (55 procent). De uppmätta mängderna BPA som frisätts till vatten under 24 timmar varierar för olika material (produkter) och olika studierna mellan 0.13 och 256 ng BPA per mm² (tabell 2), vilket utgör en skillnad på ca 2000 gånger (tabell 2 och bilaga 10). Det geometriska medelvärdet för BPA-frisättningen från de inkluderade studierna [39, 40, 45, 53, 60] var 0.42 ng BPA/mm² efter 24 timmar i vattenlösning (n=26; se bilaga 10 där värdena som inkluderades i beräkningen har markerats^b). Endast ett fåtal kompositmaterial har undersökts i fler än en frisättningsstudie [39, 40, 45, 53, 62]. Med undantag för en studie (som rapporterar extremt höga värden [53]), skiljer mängden frisatt BPA från ett och samma material i genomsnitt mellan 2 och 40 gånger mellan de olika studierna (se bilaga 10).

Studierna i denna kartläggning pekar tillsammans på att den största delen av det BPA som frisätts från ett resinbaserat fyllningsmaterial, frisätts under det första dygnet. I en tidig studie av Imai m.fl. 2000 [35] undersöktes frisättningen av kända och tillsatta mängder av BPA, från ett kompositmaterial. Studien visade att frisättningshastigheten i vatten var som högst under de första 6 timmarna, och att ca 12 procent av det totala innehållet av BPA i fyllningsmaterialet enligt beräkning skulle ha frisatts efter 10 år.

Tre nyligen publicerade studier [39, 55, 60] rapporterar också att den högsta mängden frisatt BPA per tidsenhet från kompositmaterialen, sker under det första dygnet. I studien av Sevkusic m.fl. mättes frisatt BPA från sex kompositmaterial i vatten under 180 dagar [55]. Alla kompositmaterial utom ett frisatte detekterbara mängder BPA. Förutom det maximalt uppmätta BPA-värdet för varje material och tiden då detta uppmättes, så presenterades resultaten endast grafiskt. Det går dock att utläsa att det inte var någon signifikant skillnad mellan BPA-mängderna som uppmättes i prov tagna efter 24 timmar och de som togs efter 60 dagar. Malkiewicz m.fl. undersökte frisättningen av BPA från sex kompositmaterial i vatten upp till 30 dagar [39] och fann att frisättningshastigheten för BPA var som allra högst efter 24 timmars inkubation, för samtliga material. I den tredje studien, av Tiba m.fl. 2014 rapporteras att mängden frisatt BPA från 13 kompositmaterial förändrades obetydligt under tiden mellan 24 och 48 timmar [60], vilket tolkas som att frisättningen av BPA begränsas till en kortare tid efter härdningen av materialet.

Frisättning av BPA i organiska lösningsmedel

I fem studier [28, 35, 49, 55, 61] har frisättningen av BPA från kompositmaterial mätts både i en vattenbaserad lösning och i ett organiskt lösningsmedel, och i sex studier [29, 41, 47, 50-52] har man bara använt organiska

Tabell 2. BPA frisatt från kompositmaterial *in vitro*.

Studie	Tid ^a	Vätska ^b	Metod ^c för analys	Antal N(n) ^d	Frisättning ^e av BPA ng/mm ²	
					Min	Max
[26] Al-Hiyasat 2005	72 t	CM	HPLC-UV/VIS	4 (2)	4.53	11.7
[28] Darmani 2007	72 t	CM	HPLC-UV/VIS	4 (2)	9.20	12.0
		EtOH	HPLC-UV/VIS	4 (1)	/	518
[29] Durner 2011	24 t, 7 d	MeOH	GC/MS	3 (3)	4.29	5.27
[35] Imai 2000a	7 d	Vatten	HPLC-UV/VIS	1 (1)	/	0.20 ^f
	21 d	MeOH	HPLC-UV/VIS	1 (1)	/	0.76 ^f
[39] Malkiewicz 2014	1,24 t, 7, 30 d	Vatten	HPLC-UV	6 (6)	10.6	256
[40] Manabe 2000	24 t	P-buff	GC-MS	1 (1)	/	0.10
	7 d	MeOH			/	/
[41] Mazzaoui 2002	24 t, 90 d	EtOH	Electrospray MS	1 (0)	/	/
[52] Polydorou 2007	24 t, 7, 28 d	EtOH	LC-MS	2 (0)	/	/
[47] Polydorou 2009a	24 t, 7,28 d	EtOH	LC-MS/MS	1 (1)	/	10.2
[48] Polydorou 2009b	24 t, 7,28 d	EtOH	LC-MS/MS	1 (3)	/	86.4
[51] Polydorou 2009c	24 t, 7,28 d, 1 år	EtOH	LC-MS/MS	1 (0)	/	/
[50] Polydorou 2011	24 t, 7, 28 d	EtOH	LC-MS/MS	3 (2)	18.3	79.9
[49] Polydorou 2012	24 t, 7, 28 d	P-buff, Saliv	LC-MS/MS	2 (0)	/	/
		EtOH, acetone	LC-MS/MS	2 (0)	/	/
[53] Pulgar 2000	24 t	Vatten	HPLC+GC-MS	7 (6)	4.24	233
[61] Tsi trou 2014	24 t, 7 d	CM, A- saliv	HPLC-UV	4 (0)	/	/
		EtOH	HPLC-UV/VIS	4 (1)	/	117
[62] Wada 2004	24 t	Vatten	HPLC-UV	25 (0)	/	/
[46] Örtengren 2001	4,24 t, 7,60,180 d	Vatten	HPLC-UV	1 (0)	/	/
[45] Örtengren 2004	4,6,8, 24 t, 6 mån	P-buff	GC-MS	1 (1)	/	0.13
[60] Tiba 2014	24 t	A-saliv+ esteras	LC-MS/MS	12 (12)	0.002	0.13
[55] Sevkusic 2014	1-180 d	Vatten	GC-MS	6 (5)	2.54	17.7
	1-180 d, 90 d	MeOH	GC-MS	6 (6)	12.6	3708

^aTid för vilken den sammanlagda frisättningen av BPA har beräknats är markerat med fet text. t=timme, d=dag(ar), mån=månader

^bVätska till vilken provkroppen av komposit frisatt BPA. CM=cellmedium, EtOH=etanol, MeOH=metanol, P-buff=fosfatbuffert, A-saliv=artificiell saliv

^cMetod: Se Termlista bilaga 19

^dN: antal produkter som testats (n: antal produkter där frisättning av BPA detekterades)

^eFrisättning av BPA från kompositmaterialen under angiven tid. Högsta (max) och lägsta (min) detekterade värde vid den indikerade tidpunkten

^fVärdena är extrapolerade från BPA innehåll och frisättningshastighet i studien.

lösningsmedel. Generellt är frisättningen av BPA från ett material högre i organiska lösningsmedel än i vattenlösningar, i studier där bägge typerna av lösningsmedel använts (tabell 2). En studie visar på ett exempel med motsatt resultat där frisatt BPA uppmätts i cellodlingsmedium men inte i etanol [28]. Det rapporterade värdet i cellodlingsmedium var dock mycket lågt och troligen nära detektionsgränsen för mätmetoden.

En studie av Imai m.fl. visar att då frisättningen av BPA från en komposit i vattenlösning avstannat efter 7 dagar, så ökar frisättningshastigheten igen om kompositmaterialet flyttas till metanol [35].

Sevkusic m.fl. rapporterade en mätbar frisättning av BPA till metanol från sex olika kompositmaterial [55]. En signifikant ökning av frisättningshastigheten observerades efter 90 dagar hos några av materialen, något som föreslås vara ett tecken på en degenerativ förändring (åldring) av materialet. Inga nya nedbrytningsprodukter från materialet kunde dock detekteras i vätskan [55].

Samband mellan kompositernas innehåll och frisättning av BPA
Innehållet av BPA i 27 olika kompositmaterial som lösts upp och analyserats i 6 olika studier finns listade i bilaga 15. Mängden BPA skiljer mellan de olika materialen, med värden från icke detekterbara mängder, upp till 677 µg BPA per gram material. Dock kommer det högsta värdet på 677 µg/g från en studie [21] som har redovisat extremt höga halter av BPA, och som inte har reproducerats i senare studier. När två värden från studie [21] utesluts som "outliers" (Dixon's Q-test; bilaga 18), blir det högsta uppmätta innehållet 12.23 µg BPA per gram kompositmaterial (Bilaga 15).

Imai m.fl. 2000 [35] använde i stället ett kompositmaterial med olika mängder tillsatt BPA och kunde visa att det kompositmaterial som hade högre BPA-innehåll också frisatte större mängder BPA över tid. Kurvorna för mängden frisatt BPA från materialen över tid var i stort sett parallella då material med olika koncentrationer av BPA jämfördes, både i vattenlösning och i metanol. I en relativt ny studie publicerad på websidan för American dental association (ADA) har Tiba m.fl. 2014 [60] undersökt både BPA-innehåll, och frisättning av BPA från resinbaserade kompositmaterial i artificiell saliv med tillsatt esteras. I studien rapporteras detekterbara mängder av BPA i samtliga kompositmaterial, även i ett av de BisGMA-fria materialen. Efter att ha analyserat frisättningen av BPA från materialen under 24 och 48 timmar, drar författarna slutsatsen att den frisatta mängden BPA ökar med högre innehåll av BPA i det ohärdade materialet [60].

Faktorer som kan påverka frisättningen av BPA från resinbaserade fyllningsmaterial

I två studier har man studerat hur pH i vattenlösningar påverkar frisättningen av BPA från kompositmaterial [45, 53]. I en studie av Pulgar m.fl. [53] var de uppmätta halterna av BPA efter 24 timmar högre vid pH 12 än vid pH 7, från 5 av 7 BisGMA-baserade kompositmaterial. För de övriga två materialen så uppmättes den högsta frisatta koncentrationen vid pH 7. Örtengren m.fl. 2004 [45] studerade ett BisGMA-baserat kompositmaterial och visade där att halterna av frisatt BPA var högre vid pH 8 än vid pH 6 (24 timmar och 6 månader). I saliven är pH mellan 6.5 och 7.5 men detta kan tillfälligt förändras av mat eller dryck. I dentalt plack kan pH sjunka ner till pH 4 i närvaro av kolhydrater.

Effekten av olika tandblekningsprodukter på mängderna frisatt BPA från kompositmaterial har studerats i två in vitro-studier [29, 47]. Polydorou m.fl. 2009 [47] studerade frisättningen från ett kompositmaterial och en ormocer efter behandling med 38-procentig väteperoxid i 45 minuter, eller 15-procentig karbamidperoxid i 56 timmar. För ormoceren var mängderna frisatt BPA efter 24 timmar i vattenlösning densamma från blekta och oblekta provkroppar, men efter 28 dagar var den sammanlagda frisättningen något lägre från de blekta provkropparna. Kompositmaterialet som behandlats med blekningsmedel frisatte högre mängder BPA efter 24 timmar än det oblekta materialet, men ingen signifikant skillnad av den sammanlagda mängden frisatt BPA visades efter 28 dagar. Studien av Durner m.fl. 2011 [29] visade att efter behandling av tre kompositmaterial in vitro med 15-procentig karbamidperoxid i 5 timmar, eller 35-procentig i en halvtimme, så frisattes större mängder BPA till metanol under de första 24 timmarna än utan behandling. De uppmätta BPA-koncentrationerna var dessutom högre efter 5 timmars behandling med 15-procentig karbamidperoxid, än efter en kortare behandling med en högre koncentration.

I en serie av studier har Polydorou m.fl. undersökt hur härdningstid [51, 52], härdningsmekanism [48, 51] och härdningsljus [50] påverkar frisättningen av BPA från olika kompositmaterial. I studierna, där 4 kompositer och en ormocer härdats under olika tidsintervall, frisattes inga detekterbara mängder av BPA från kompositmaterialen i etanol [51, 52]. Ormocer-materialet frisatte mätbara mängder av BPA och mängden minskade inte med längre härdningstider [51]. En kemiskt härdande komposit visade sig inte frisätta BPA, till skillnad från de ljushärdande kompositer den jämfördes med [48, 51]. När härdning med LED-ljus jämfördes med halogenljus så rapporterades högre frisättning av BPA från en komposit efter LED-härdning, medan frisättningen från en ormocer var högre efter härdning med halogenlampa [50]. Baserade på dessa resultat föreslår författarna att man kan minska frisättningen av BPA genom att välja en ljuskälla som ger en optimal härdning av materialet.

BPA i dentala fissurförseglingsmaterial

Kliniska studier av BPA-frisättning i kroppsvätskor

Fem prospektiva kliniska studier rapporterar BPA-mätningar i saliv efter behandling av vuxna patienter med fissurförseglingsmaterial. Patienterna hade inga befintliga fissurförseglingar eller kompositfyllningar [14, 16, 18, 21, 24].

I samtliga studier användes ett och samma material, och i två studier användes ytterligare två material. Bara 1 av de 3 materialen visades frisätta mätbara koncentrationer BPA i saliv strax efter [14, 18], 1 timme efter [14, 18, 21, 24] eller 3 timmar efter behandling [16, 24]. BPA-halterna i saliv före behandlingen var i samtliga studier antingen väldigt låga eller under detektionsgränsen för metoden. Studierna summeras i tabell 3 nedan (ytterligare information och aktuella värden för de olika materialen visas i bilaga 9).

Tillsammans pekar studieresultaten mot att BPA-frisättningen till saliv sker under den första timmen efter behandlingen, men den högsta uppmätta BPA-koncentrationen i saliv skiljer sig kraftigt mellan studierna (2.8 ppm i [14], 9.08 ng/ml i [24], 96.2 ng/ml i [18], 105.6 ng/ml i [16] och 30 µg/ml dvs. 30 000 ng/ml i [21]). Studien av Olea m.fl. [21] visade på extremt höga halter av BPA i saliv, som inte har kunnat reproduceras av andra i senare studier. Skillnader mellan resultaten i studierna diskuteras och illustreras också under rubriken Slutsatser och diskussion (bild 1).

I två studier delades patienterna upp i en lågdosgrupp som fick en fissurförsegling och en högdosgrupp som fick 4 fissurförseglingar [16, 24]. I bägge studierna hade högdosgruppen signifikant högre koncentrationer av BPA i saliven än lågdosgruppen (1 och 3 timmar efter behandling). Från de studier som mäter BPA-frisättning över tid kan man generellt se att mängd frisatt BPA minskade kraftigt under tiden 1 till 3 timmar efter behandling [16, 24], och att de uppmätta BPA-koncentrationerna inte skilde sig från bakgrunds nivåerna, eller var icke detekterbara 24 timmar efter behandling [14, 16, 24].

I en retrospektiv studie som utfördes på barn i Korea, bestämdes BPA i saliv hos 62 barn som hade fler än 4 fissurförseglade ytor samt hos 62 matchande kontroller helt utan någon tidigare behandling med resinbaserat material [17]. BPA-koncentrationerna i saliv skilde sig signifikant mellan de två grupperna (barn med >4 fissurförseglingar 0.92 ng BPA/ml vs kontroll 0.40 ng BPA/ml).

Förutom BPA-mätningar i saliven, så har man i tre av studierna på vuxna patienter uppskattat BPA-exponeringen genom att mäta BPA-koncentrationerna i blod [16, 24] eller urin [18]. Från de två studier som analyserat blodserum rapporteras icke detekterbara BPA-mängder före behandlingen och vid alla analyserade tidpunkter efter behandlingen (1 till 30 timmar) [16, 24]. Detekterbara mängder av BPA har däremot hittats i urin, 1 och 24 timmar efter behandling [18]. Den högsta BPA-koncentrationen i urin som rapporterades i studien var 45.4 µg per gram kreatinin (medelvärde 12 µg/g), 1 timme efter behandling med ett fissurförseglingsmaterial [18]. I samma studie visades att BPA-koncentrationen i urin efter behandling med ett annat resinbaserat fissurförseglingsmaterial inte skilde sig signifikant från nivåerna innan behandlingen [18].

Tabell 3. Kliniska studier med fissurförseglingsmaterial

Studie [Ref.]	Antal patienter	Tider för provtagning	ng BPA/ml saliv			µg BPA i urin/g kreatinin	ng BPA/ml blod
			Min	Max	Medel	Medel	
Arenholt-Bindslev 1999 [14]	8	Före behandling	I.d.	I.d.	I.d.	/	/
		Fissurförsegling på 4 tänder (38 mg)	0.3	2.8	1.43	/	/
		1 timme efter	I.d.	I.d.	I.d.	/	/
		1 dag efter	I.d.	I.d.	I.d.	/	/
Fung 2000 [16]	40	Före behandling	I.d.	I.d.	I.d.	/	I.d.
		1 timme efter		105.6	/	/	I.d.
		3 timmar	5.8 ^a	/	/	/	I.d.
		1 dag efter	I.d.	I.d.	I.d.	/	I.d.
		3 dag efter	I.d.	I.d.	I.d.	/	/
		5 dag efter	I.d.	I.d.	I.d.	/	/
Joskow 2006 [18]	15	Före behandling	0.17	/	0.3	0.64	/
		1 medeltal 6 förseglingar eller 40 mg	/	96.2	26.5	/	/
		1 timme efter	/	/	5.12	8.70	/
		1 dag efter	/	/	/	1.68	/
Olea 1996 [21]	18	Före behandling	I.d.	2123	/	/	/
		Fissurförsegling, 50 mg	330	30000*	9720*	/	/
Zimmerman-Downs 2010 [24]	30	Före behandling	0.06	4.02	/ ^b	/	I.d.
		1 timme efter	/	9.08	/ ^b	/	I.d.
		3 timmar	/	/	/ ^b	/	I.d.
		1 dag efter	/	/	/ ^b	/	I.d.
Han 2012 [17]	124	Retrospektiv studie. En provtagning, ej i samband med behandlingen	0.00	8.305	0.92 fall vs 0.40 kontroll	/	/
		>4 fissurförseglingar, mängd saknas	2				
Chung 2012 [15]	495	Tvärsnittstudie med 0 fissurförseglingar som referensgrupp	/	/	/	/ ^c	/
		>11 förseglade ytor				signifikant högre än i referensgruppen	
McKinney 2014 [25]	1001	Tvärsnittstudie med 0 fissurförseglingar som referensgrupp	/	/	/	/ ^c	/
		7-16 förseglade ytor				Ingen signifikant skillnad mellan grupperna	

I.d. = icke detekterbara mängder

/ = värden redovisas ej i studien eller

^a = oklart vilken tidpunkt lägsta värdet kommer ifrån

^b = värden i studien redovisas bara i diagramform

^c = värdet redovisas som skillnad mot referensgruppen

*värden identifierades som "outliers" enligt Dixon's Q-test vid 95% konfidensintervall. Se bilaga 18.

I en tvärsnittsstudie på barn mätte Chung m.fl. BPA-koncentrationerna i urin i samband med en klinisk undersökning där befintliga ytor med fissurförseg-

lingar och kompositfyllningar registrerades [15]. Barnen grupperades efter antalet fissurförseglade tandytor och BPA-koncentrationer i urin från de olika grupperna jämfördes med en referensgrupp utan någon tandbehandling. I studien hittades ingen korrelation mellan antalet fissurförseglade ytor och BPA-koncentrationen i urin [15], men barn med >11 förseglade ytor hade signifikant högre BPA-koncentration i urin jämfört med referensgruppen. I en nyligen publicerad tvärsnittsstudie baserad på uppgifter från en amerikansk hälsouppföljningsstudie (National Health and Nutritional Examination survey, NHANES) fann författarna däremot ingen signifikant skillnad mellan BPA koncentrationerna i urin hos barn med många fissurförseglingar (7 -16 stycken), jämfört med barn som inte hade några alls [25] (tabell 7).

In vitro-studier av BPA i dentala fissurförseglingsmaterial

Totalt har man i 8 studier undersökt frisättningen av BPA från härdade provkroppar av resinbaserade fissurförseglingsmaterial, in vitro. Av de 19 fissurförseglingsmaterial som placerades i olika lösningsmedel, har man i 7 studier använt vatten eller vattenbaserade vätskor [16, 32, 33, 40-42, 53], och i 3 studier har man använt organiska lösningsmedel [41-43]. Studierna summeras i Tabell 4, där frisatt BPA har räknats om till en enhet, d.v.s. ng BPA per mm² (för beräkningar se bilaga 11).

Tabell 4. BPA frisatt från fissurförseglingsmaterial in vitro

Studie	Tid	Vätska	Metod ¹	N(n) ^a	Frisättning ng/mm ²		
					Min	Max	Medel
[16] Fung 2000	24 tim	Salftlösn	HPLC-UV	1 (0)	I.d.	I.d.	I.d.
[32] Geurtsen 1999	24 tim	Vatten	GC-MS	4 (0)	I.d.	I.d.	I.d.
[33] Hamid 1997	24 tim ^c	Vatten	HPLC-UV	8 (0)	I.d.	I.d.	I.d.
[40] Manabe 2000	24 tim	P-buff	GC-MS	3 (2)	I.d.	0.063	0.028
[41] Mazzaoui 2002	24 tim ^c	Vatten Etanol	Electrospray/MS	1 (1)	/	/	2.96
				1 (1)	/	/	18.95
[43] Nathanson	4 min	Etanol	HPLC-UV/VIS	7 (0)	I.d.	I.d.	I.d.
[53] Pulgar 2000	24 tim	Vatten	HPLC-GC/MS	1 (1)	/	/	/ ^b
[42] Moon 2000	24 tim ^c	Art. Saliv Etanol	HPLC-UV/VIS	5 (0)	I.d.	I.d.	I.d.
				5 (2)	/ ^b	/ ^b	/ ^b

¹ Metod: Se Termlista bilaga 19

^a N: Antal produkter som testats (n: antal produkter där mätbar frisättning rapporterats)

I.d. = icke detekterbara mängder

/ = värden redovisas ej i studien

/^b ej omräkningsbar p.g.a. information som saknas (bilaga 11)

^c flera tidsintervall testades.

BPA-innehållet i 5 ohärdade fissurförseglingsmaterial har undersökts i 4 studier [21, 40, 42, 59]. I 3 av materialen mättes även innehållet av BisDMA (bilaga 16). Tre av de fem materialen som innehöll BPA, har också visats frisätta mätbara mängden BPA in vitro, i 1 av 4 studier för det ena materialet [33, 40, 42, 43], i 1 av 4 studier för det andra [16, 33, 43, 53], och i 1 av 1 studie för det tredje materialet [40].

Studierna visar att låga eller icke detekterbara halter BPA frisätts från de flesta fissurförseglingsmaterialen i vattenbaserade lösningsmedel, in vitro. Något högre mängder kan frisättas i organiska lösningsmedel än i vattenbase-

rade vätskor [41]. Totalt har 3 av 19 fissurförseglingsmaterial (ca 16 procent) som testades i de olika studierna visats innehålla och/eller frisätta BPA. Beräkningar i denna kartläggning ger ett geometriskt medelvärde på 0.16 ng frisatt BPA per mm² fissurförseglingsmaterial under 24 timmar i vattenbase-
rade vätskor (n=3; bilaga 11).

Totalt har 5 fissurförseglingsmaterial undersökts i fler än en frisättningsstudie. Vissa skillnader finns mellan studierna, där exempelvis ett material som har undersökts i 4 studier frisatte icke detekterbara mängder BPA i 3 av dem [33, 42, 43], medan en studie visar låga halter av frisatt BPA efter 24 timmar i fosfatbuffrad koksaltlösning (19.8 ng/g motsvarande 0.022 ng/mm²) [40]. Materialet som användes i dessa studier har visats innehålla spårmängder av BPA (15.4 µg/g som motsvarar 15.4 ppm eller 0.00154 %) [40] (bilaga 16).

För ett annat fissurförseglingsmaterial har man rapporterat allt från icke detekterbara till relativt stora mängder frisatt BPA. Medan studierna [16, 33, 43] visar att BPA inte frisatts in vitro, rapporterar Pulgar m.fl. [53] att relativt höga mängden BPA frisätts i vatten med olika pH (856 µg/g vid pH 7; Bilaga 11). Denna studie publicerades av samma forskargrupp som också publicerat en klinisk studie där höga koncentrationer av BPA uppmätts i saliv efter behandling med fissurförseglingsmaterial [21]. Det är tydligt att båda studierna rapporterat höga halter BPA, som inte har kunnat reproduceras av andra forskargrupper och som därför har ifrågasatts i många senare publikationer [10, 14, 16, 18, 22, 32, 33, 35, 42, 62]. Samma fissurförseglingsmaterial har även i flera studier visats innehålla och frisätta BisDMA [53, 54, 59], fast i mycket lägre nivåer än dem som rapporteras av Olea m.fl. och Pulgar m.fl. [21, 53] (bilaga 14, 16).

Två av tre studier som mätt frisättning av BPA över tid har visat att frisättningshastigheten för BPA minskat till stor del efter en dag [41, 42]. Exempelvis hittar Mazzaoui m.fl. en frisättning på 13 mmol BPA per m² under första dagen medan 2.2 mmol BPA per m² per dag frisätts i genomsnitt mellan dag 2 och 7 [41]. För ett av materialen som testades i en studie [42] var frisättningshastigheten 1.4 µg BPA per mg material efter 1 dag och 0.4 µg per mg material och dag, när man räknar på 7 dagar [42]. I den tredje studien var frisättning av BPA icke detekterbar i något tidsintervall [33].

BPA i övriga dentala material

Brackets av polykarbonat

En sammanfattning av alla studier som mätt frisättning av BPA från ortodontiska brackets visas i bilaga 13. Två studier från samma forskargrupp har mätt innehåll samt frisättning av BPA från ortodontiska brackets gjorda av polykarbonat [63, 64]. BPA-innehållet från använda brackets som avlägsnats från patienter mättes också och jämfördes med innehållet i nytt och oanvänt material. Man bör vara uppmärksam på att termen ”innehåll” används i studierna [68,69] för att beskriva innehållet av fritt (obundet) BPA. Eftersom polykarbonat består av BPA molekyler sammanbundna med esterbindningar, kan fritt BPA nybildas när materialet åldras och esterbindningarna bryts. I studierna frigörs det BPA som nybildats i materialet när polykarbonat brackets löses upp i kloroform [63, 64]. Resultaten visar att fritt BPA nybildas när brackets utsätts för miljön i munhålan. I den första studien hittades inget

samband mellan innehållet av fritt BPA och tiden för hur länge brackets hade använts av patienterna, dock hade samtliga använda brackets högre halter fritt BPA än nya och oanvända [64]. Den andra studien visade att både tiden och placeringen i munnen på tänder som är mer belastade vid tuggning, ökade både materialets nedbrytning och nybildning av fritt BPA [63]. I brackets som avlägsnades efter 18 månader hittades i genomsnitt 49 ± 12 µg BPA per gram och efter 40 månader var BPA-innehållet 511 ± 264 µg/g [63].

Inkubation av brackets i vatten (37 eller 60°C) under flera månader, in vitro, visade sig också öka nybildningen av fritt BPA i brackets, i bägge studierna (tabell 5) [63, 64].

Tabell 5. BPA-innehåll i brackets

Studie	µg/g BPA (före)	µg/g BPA (efter*)	Metod
[64] Watanabe 2001	35	132	HPLC (UV/fluorescens)
[63] Watanabe 2004	47	472	HPLC (fluorescens)

* inkubation i 10 ml vatten per g material under 12 [64] eller 34 månader [63]

Frisättningen av BPA från brackets testades också över tid in vitro, i 37-gradigt vatten. I motsats till andra dentala material som diskuterats ovan, ökade frisättningen av BPA från brackets linjärt upp till 6 månader. Frisättningen fortsatte därefter att öka linjärt fast med ännu högre hastighet fram till 12 månader vilket var den sista tidpunkten i studien [64]. I den andra studien bekräftades att frisättning av BPA från olika dentala material av polykarbonat ökar över tid [63]. Studien visade också att brackets frisatte betydligt mer BPA per gram material efter 34 månader i 37-gradigt vatten, än en bit från en temporär krona i polykarbonat eller basmaterialet från en gomplatta [63]. Detta överensstämde med ett högre innehåll av fritt BPA i brackets, jämfört med kronan och basmaterialet. Sammanfattningsvis visar både studierna att ju mer fritt BPA bildas i materialet, desto mer BPA frisätts.

Ytterligare två studier undersöker frisättningen av BPA från brackets in vitro [38, 57]. Kotyk m.fl. hittar inget frisatt BPA från polykarbonat brackets förvarade i artificiell saliv upp till 14 dagar [38]. Suzuki m.fl. testar bl.a. samma material som i studier [64] och [63], och hittar 0.5 och 2.5 µg frisatt BPA per g pulveriserat material, efter bara några timmars inkubation i vatten respektive etanol [57].

Resinbaserade adhesiver

I kartläggningen har 6 studier inkluderats som studerar innehåll eller frisättning av BPA från olika resinbaserade adhesiver [30, 31, 38, 41, 56, 59]. Tarumi m.fl. undersökte innehållet i 5 olika ohärdade ortodontiska resinbaserade adhesiver utan att detektera varken BPA eller BisDMA i proverna [59].

Totalt 5 av 7 testade adhesiver har visats frisätta detekterbara mängder BPA. I tabell 6 visas mängden frisatt BPA omräknat per ytenhet av provkroppen i de fall det var möjligt. I tre av studierna [31, 38, 56] har ett och samma adhesiv för ortodontiskt bruk använts och visats frisätta detekterbara mängder av BPA efter 1, 3, eller 10 dagar i vattenbaserade lösningar. Frisättningen kunde beräknas till 20 ng BPA per mm² under 3 dagar [38]. För ett annat vanligt adhesiv var BPA-frisättningen 15 ng/mm² i vatten och 40

ng/mm² i etanol under de första 24 timmarna [41]. I de övriga studierna var mängderna frisatt BPA inte omräkningsbara [31, 56] eller så detekterades inget frisatt BPA [30].

Tabell 6. BPA frisatt från resinbaserade adhesiver

Studie	Tid ^b	Antal produkter	Vätska	Frisättning av BPA (ng/mm ²)
[30] Eliades 2007	24 tim	2	Etanol	I.d.
[31] Eliades 2011	10 dag	1	Vatten	1.05 ng/ml ^a
[38] Kotyk 2014	3 dag	1	Artificiell saliv	20.43
[41] Mazzaoui 2002	24 tim	1	Vatten	15.29
		1	Etanol	39.95
[56] Sunitha 2011	24 tim	1	Etanol	14.38 ng/ml ^a

I.d. icke detekterbara mängder

^a = ej omräkningsbar p.g.a. information som saknas

^b = första (eller enda) tidspunkt där frisättning har mätts

Ortodontiska material

Flera typer av ortodontiska material har studerats av Kotyk m.fl., där ingen frisättning av BPA kunde detekteras från majoriteten av materialen, inklusive en typ av polykarbonat-brackets. En retainer frisatte dock mätbara mängder BPA under första dagen, men inte efter denna tidpunkt [38] (tabell 7).

Basmaterial till gomplatta

De resinbaserade basmaterialen frisatte upp till 0.09 µg BPA per gram material under en timme i vatten, i en studie av Suzuki m.fl. 2000 [57]. Frisättningen var högre om etanol användes som lösningsmedel, eller om materialet krossades. Watanabe m.fl. [63] visade att ett basmaterial som förvarats i vatten under 34 månader frisatte 2.2 µg BPA per gram material, men också att BPA-innehållet i basmaterialet förändrades under denna tid, från 18 till 130 µg BPA per gram material (tabell 7).

Temporära kronor av polykarbonat

I samma studie som ovan mättes också innehållet av BPA i en temporär krona av polykarbonat som löstes upp i acetonitril, efter att den förvarats i vatten. Kronans BPA-innehåll ökade från 36 till 50 µg per gram material under 34 månader, samtidigt som kronan frisatte 2.8 µg BPA per gram material i vatten [63] (tabell 7).

I en studie av Takahashi m.fl. [58] inkuberades provkroppar tillverkade från polykarbonatkronor i olika vätskor och vid olika temperaturer. Ingen frisättning av BPA detekterades efter inkubation i vatten under 24 timmar [58].

Tabell 7. BPA-innehåll och frisättning från övriga dentala material

Material (antal pro- dukter)	Studie [Ref.]	Vätska	Tid i vätska	Mängd frisatt BPA ^a	BPA- innehåll
Basmaterial gomplatta (4)	Suzuki 2000 [57]	Vatten Etanol	1 tim	0.01–0.09 µg/g 0.12–0.21 µg/g	90.2 µg/g
	Watanabe 2004 [63]	Vatten	34 mån	2.2 µg/g	18-130 µg/g
"Core" kom- positer (3)	Polydorou 2009b [48]	Etanol	24 tim	I.d – 86.4 ng/mm ²	/ ^b
			7 dag	I.d – 153 ng/mm ²	
			28 dag	I.d – 255 ng/mm ²	
	Polydorou 2009c [51]	Etanol	1 år	I.d	/ ^b
Dentin- bonding (1)	Manabe 2000 [40]	Fosfat-buffert	24 tim	I.d.	18.5 ng/mg
Kompomer (2)	Hamid 1998 [34]	Vatten	30 dag	I.d.	/
	Kotyk 2014 [38]	Artificiell saliv	14 dag	I.d.	/
Komposit för kronor och broar (2)	Örtengren 2001 [46]	Vatten	180 dag	I.d.	/
Ormocerer (4)	Al-Hiyasat 2005 [26]	Cellodlingsme- dium	72 tim	I.d.	/
	Mazzaoui 2002 [41]	Vatten eller etanol	90 dag	I.d.	/
	Polydorou 2009a [47]	Etanol	1 dag	52.4 ng/mm ²	/
			7 dag	171 ng/mm ²	
			28 dag	236 ng/mm ²	
	Polydorou 2009c [51]	Etanol	1 dag	87.4 ng/mm ²	/
			7 dag	183 ng/mm ²	
			28 dag	301 ng/mm ²	
	Polydorou 2011 [50]	Etanol	1 år	301 ng/mm ²	/
			1 dag	86.6 ng/mm ²	
			7 dag	183 ng/mm ²	
			28 dag	303 ng/mm ²	
Ortodontiska aligners/ retainers/ ligaturer (11)	Kotyk 2014 [38]	Artificiell saliv	1 dag	Retainer: 7.63 ±9.19 µg	/
			14 dag	Retainer: som dag 1 Övriga material: I.d	
Resinbase- rade kom- positcement (3)	Örtengren 2001 [46]	Vatten	180 dag	I.d.	/
Resinmodifie- rad GPA (RMGPA)(6)	Hamid 1998 [34]	Vatten	30 dag	I.d.	/
	Mazzaoui 2002 [41]	Vatten och etanol	90 dag	I.d.	/
Temporära kronor av polykarbonat (2)	Takahashi 2004 [58]	Vatten	24 tim	I.d	/
		Etanol		I.d	
		Heptan		I.d	
		Ättiksyra		19.2 µg BPA/ g material	
	Watanabe 2004 [63]	Acetonitril	34 mån	62.6 µg	36-50 µg BPA/g
		Vatten		2.8 µg BPA/g material	

^aFrisättning angivet som ng/mm² om omräkning var möjlig, annars i samma enhet som använts i studien.

I.d: ej detekterbara mängder. ^b/ ingen mätning utförd.

Core-kompositer

I en studie som undersökt ”core”-kompositer har detekterbara mängder av frisatt BPA rapporterats från ett av tre material efter 24 timmar i etanol [48]. Ytterligare ett material visades frisätta BPA efter inkubation under 28 dagar. Den maximala frisättningen upptäcktes från en dual härdande core-komposit, och var efter 24 timmar 5.19 µg/ml motsvarande 86.4 ng/mm² (tabell 7). Detta ligger inom intervallet för frisättningen av BPA från fyllningsmaterialen av komposit (tabell 2). En kemiskt härdande core-komposit som undersöktes i denna och i en uppföljande studie [51] har inte visats frisätta detekterbara mängder BPA i etanol.

Ormocerer

Ormocer har använts i 5 studier [26, 41, 47, 50, 51] (tabell 7). Eftersom detta är ett fyllningsmaterial som ofta har studerats tillsammans med resinbaserade fyllningsmaterial (komposit) redovisas beräkningar av BPA-frisättningen i bilaga 10, tillsammans med kompositmaterialen (ormocer indikeras i tabellen med ^o). Totalt har 4 ormocermaterial studerats, och endast ett av dem har visats frisätta mätbara mängder BPA i 3 studier från samma forskargrupp [47, 50, 51]. Den högsta frisättningen per dygn sågs efter de första 24 timmarna och var 5.25 µg/ml i etanol-vatten-lösning, motsvarande 87.4 ng/mm² [51], vilket ligger inom intervallet för BPA-frisättningen från de resinbaserade kompositmaterialen i etanol.

Resinmodifierad glasjonomercement

Resinmodifierade glasjonomercement (RMGPA) av 6 olika fabrikat har studerats i två studier [34, 41]. I dessa studier har man inte kunnat detektera något frisatt BPA i vatten eller etanollösning, efter inkubation upp till 90 dagar (tabell 7).

Kompomerer och resin-innehållande cement

Kompomerer har undersökts i 2 studier (tabell 7) men ingen frisättning av BPA detekterades i artificiell saliv eller vatten efter 14 till 30 dagar [34, 38].

Resinbaserade kompositcement av 3 olika fabrikat undersöktes i en annan studie. Inget av cementen frisatte detekterbara mängder av BPA i vatten efter inkubation upp till 180 dagar [46].

Kron-och bromaterial av komposit

Två olika kompositer har undersökts i en studie, men inget frisatt BPA detekterades i vatten efter tider upp till 180 dagar [46].

Dentinbonding

Frisättningsstudier av ett dentinbonding-material visade ingen frisättning av BPA i vattenbaserat lösningsmedel [40] (tabell 7).

BisDMA i dentala material

Studier som redovisar resultat om frisättning av BisDMA från olika typer av dentala material visas i bilaga 14. Det finns bara en studie som mäter frisättning av BisDMA från kompositmaterial i vatten, och då har olika pH-värden använts [53]. Vid pH 7 frisattes detekterbara halter av BisDMA bara från 1

av 7 kompositmaterial, medan BisDMA detekterades i 5 av 7 resinbaserade fyllningsmaterial vid basiska pH-värden [53].

Innehåll av BisDMA har undersökts i 3 fissurförseglingsmaterial och mätbara mängder av BisDMA har rapporterats för samtliga material (bilaga 16) [21, 40, 59]. Frisättning av BisDMA från fissurförseglingsmaterial har undersökts i 3 studier [43, 53, 54] som redovisas i bilaga 14. Av de 7 material som har undersökts, har 2 visats frisätta BisDMA till både vattenbaserade vätskor och organiska lösningsmedel. För 1 av dem, som undersökts i alla 3 studierna visades jämförbara resultat. Frisatta mängder BisDMA kunde omräknas per ytenhet i bara en studie ([54], bilaga 14), som använde etanol som lösningsmedel. Resultaten i denna studie visar ett att 858 ng BisDMA/mm² kunde frigöras till etanol från materialets yta strax efter härdning, vilket tyder på att BisDMA i fissurförseglingsmaterial kan frisättas i betydligt högre mängder än BPA.

I samma in vitro-studie har Rueggeberg m.fl. också studerat effekten av olika ytbehandlingar som genomfördes strax efter härdning, på BisDMA-mängder som frigörs från ytan av nyhärdade provkroppar [54]. Resultaten visade att mängderna BisDMA som löstes upp i etanol minskade efter alla ytbehandlingar, men mest efter polering med pimpsten (99.5 procent minskning). Även om en sådan ytbehandling kan vara effektiv för att rensa bort BisDMA som finns ytligt, går det inte att bedöma från studien hur mycket den kan påverka den sammanlagda BisDMA frisättningen över tid.

BPA-exponering efter behandling med dentala material

För att beräkna hur mycket BPA en patient exponeras för efter behandling med ett resinbaserat dentalt material vore det mest relevant att använda de BPA-mängder som uppmätts i de kliniska studierna. Då behöver man veta den sammanlagd mängd BPA som utsöndras i urin eller frisätts från materialet i saliv under minst 24 timmar. I samtliga kliniska studier i denna kartläggning bestämdes BPA-koncentrationen i kroppsvätskor från stickprov tagna vid förbestämda tidpunkter, men dessa koncentrationer kan inte extrapoleras till totala mängder utan att andra faktorer också beaktas. Några exempel på sådana faktorer är salivflödet under tiden för provtagning, insamlingsvolymen (inte volym som analyserats), tid för insamling och ett studie- och provtagningsprotokoll som tar hänsyn till bakgrundsexponering för BPA, dvs. om det BPA som mäts kommer från dentala material eller andra dagligvaror. Problematiken kring BPA-mätningar diskuteras mer i detalj i Bilaga 17 och är huvudorsaken till att kliniska studierna inte kunde användas för att beräkna en exponeringsdos för BPA från dentala material.

I Socialstyrelsen kartläggning från 2012 [11] gjordes en beräkning av en maximal exponering för BPA från en kompositfyllning eller från 12 fissurförseglingar. Beräkningen baserades på det rapporterade innehållet av BPA i materialen, och en jämn frisättning av allt BPA-innehåll under fyra år. Då både de kliniska studierna och in vitro-studierna visat att frisättningshastigheten förändras över tid men är som högst under det första dygnet, baseras beräkningen i denna rapport i stället på den frisättning av BPA som uppmätts under det första dygnet, i in vitro-studierna. Mängden BPA som frisätts till

en vattenbaserad lösning under de första 24 timmarna räknades också om till mängd frisatt BPA per ytenhet (provkroppens yta i mm²), eftersom korrelationen mellan mängd frisatt BPA och ytstorleken visats vara större än mellan mängd frisatt BPA och provkroppens massa (antal gram) [13].

Den högsta in vitro-frisättningen av BPA från ett kompositfyllningsmaterial har rapporterats av Malkiewicz m.fl. [39], och var 256 ng BPA per mm² under de första 24 timmarna i vatten. Frisättningen för just detta material var nästan 10 gånger högre än medelvärdet för de övriga materialen som ingick i samma studie [39], och mer än 600 gånger högre än det geometriska medelvärdet för alla kompositmaterial i studier där den kumulativa BPA-frisättningen under 24 timmar kunde omräknas per ytenhet (0.42 ng BPA per mm²; Bilaga 10).

Den högsta rapporterade in vitro-frisättningen av BPA från ett fissurförseglingsmaterial redovisades i studien av Mazzaoui m.fl. [41], vilket var 2.96 ng frisatt BPA per mm² under de första 24 timmarna i vatten. Det geometriska medelvärdet beräknat från värden i alla inkluderade studier på fissurförseglingsmaterial var 0.16 ng BPA per mm² (Bilaga 11).

Ett värsta tänkbara scenario baserades på den högsta BPA-frisättningen som uppmätts i studierna, medan en mer realistisk bedömning utgick från det geometriska medelvärdet från alla värden i studier där den kumulativa BPA-frisättningen under 24 timmar i vattenlösning kunde omräknas per ytenhet. Eftersom väldigt få fissurförseglingsmaterial visades frisätta detekterbara mängder BPA är det geometriska medelvärdet kraftigt överskattande och användes därför inte i beräkningarna (Se bilaga 17 för fler detaljer kring beräkningen).

Beräkningen bygger på att:

- (i) både de kliniska studierna och in vitro-studierna visat att den största frisättningen av BPA sker under det första dygnet
- (ii) BPA-frisättning i vattenbaserade vätskor är närmast de fysiologiska förhållanden som finns i munnen. Saliven består till >99 procent av vatten och har ett pH mellan 6.5–7.5 som bibehålls genom salivens buffrande förmåga
- (iii) ytstorleken för typiska tandfyllningar har modellerats *in-silico* och befanns vara 95 mm² för en stor fyllning (klass II, 3 ytor på molar) och 19 mm² för en ocklusal fyllning eller fissurförsegling, vilka användes i beräkningen [13]
- (iv) kompositfyllningar görs främst på permanenta tänder medan primära tänder oftast lagas med glasjonomercement (ej resinbaserade). Då det är ovanligt att en stor kompositfyllning görs tidigare än vid 9-års ålder, har en medelkroppsvikt på 30 kg använts i beräkningarna.

Estimerad dos under första dygnet

En estimerad högsta dos av BPA från **en stor kompositfyllning under det första dygnet** beräknades till **0.81 µg per kg kroppsvikt** vilket uppgår till ca 16 procent av det rekommenderade tolerabla dagliga intaget (TDI) för BPA inom EU (5 µg per kg och dag, hösten 2014).

En mer realistisk beräkning, baserad på det geometriska medelvärde av alla uppmätta värden för frisatt BPA in vitro, ger en daglig exponering från en stor kompositfyllning på **1.3 ng per kg kroppsvikt** dvs. 0.027 procent av TDI.

En estimerad högsta dos av BPA från **tolv fissurförseglingar under det första dygnet** beräknades till **22.5 ng per kg kroppsvikt** vilket motsvarar 0.45 procent av TDI.

Både de kliniska studierna och in vitro-studierna talar för att frisättningen av BPA är betydligt lägre efter det första dygnet.

Det är viktigt att poängtera att den estimerade högsta tänkbara dosen inte kan betraktas som representativ för alla eftersom beräkningen baseras på 30 kg kroppsvikt. Dessutom gäller detta scenario med stor sannolikhet bara för exponeringen under det första dygnet efter behandlingen med dentala resinbaserade material, då frisättningshastigheten är som högst. Det är också viktigt att kunna beräkna exponeringen under längre tidsintervall efter behandlingen. Det vetenskapliga underlaget i denna kartläggning är dock otillräckligt för att kunna beräkna en kronisk exponering. Två in vitro studier som mäter BPA-frisättning i vatten från kompositmaterial [41, 55] under lång tid, tyder dock på att den dagliga frisättningen från kompositen efter en tid är betydligt mycket lägre än det värsta tänkbara fallet som presenterades ovan. En beräkning som utgår från det högsta rapporterade värdet (17.7 ng/mm²) av BPA som frisätts från ett kompositmaterial över längre tid (180 dagar) [55], ger en estimerade daglig frisatt dos på 0.3 ng per kg kroppsvikt från en stor kompositfyllning (motsvarar 0.006 procent av TDI).

Det är också viktigt att poängtera att TDI är beräknat för ett riskfritt dagligt intag under en livstid. TDI är dock beräknat på ett per oralt intag och upptag via mag-tarmkanalen. När det gäller dentala material så är det möjligt att upptaget av BPA även kan ske sublinguallt, genom munslemhinnan. Detta skulle kunna påverka koncentrationen av fritt BPA i blodet, under en kort tid [65]. Ingen av de två studierna i denna kartläggning som mätt BPA i blod har dock kunna detektera BPA i blod efter tandbehandling med resinbaserade material, vilket troligen beror på att det är små mängder av BPA som metaboliseras snabbt i kroppen. Mätningar av BPA och BPA-metaboliter i urin ger troligen en mycket bättre uppskattning av den totala BPA exponeringen. Fler välgjorda kliniska studier behövs för att bestämma hur mycket av det BPA som frisätts från dentala material som tas upp i kroppen, och vilken den huvudsakliga absorptionsvägen är.

Inga rapporterade hälsoeffekter relaterade till BPA från dentala material

I kartläggningen har inga studier identifierats där innehållet eller frisättningen av BPA från dentala material visats orsaka negativa hälsorelaterade effekter på människa.

Däremot har studier som undersökt hälsotillstånd hos barn som behandlats med olika resinbaserade dentala material tillkommit under de senaste två åren [66-72]. Dessa retrospektiva studier analyserar resultaten från en stor klinisk prövning utformad för att utvärdera effekter av amalgam hos barn [73]. I den ursprungliga kliniska prövningen undersöktes om amalgamfyllningar hade någon påverkan på barnens utveckling och beteende, med ett batteri av olika tester. Studien använde matchade kontroller som hade fyllningar av resinbaserade material. I en av de nya publikationerna som gör en sekundäranalys av kontrollgruppen, hittades en association mellan nedsatt psykosocial funktion hos barn behandlade med bisGMA-kompositer men inte med UDMA-kompositer eller amalgam [70]. Det finns dock inga mätningar av BPA i kroppsvätskor, eftersom målet med originalstudien inte i första hand var att utvärdera resinbaserade material. Således kan man inte dra några slutsatser om huruvida de rapporterade hälsoeffekterna är kopplade till exponering för frisatt BPA från de resinbaserade fyllningsmaterialen eller ej. Av detta skäl har samtliga studier i denna serie exkluderas från denna kartläggning.

Andra komponenter som kan omvandlas till BPA i dentala material

Tre studier har undersökt stabiliteten av olika monomerer som finns i dentala material och omvandlingen till BPA: BisGMA [10, 37], TEGDMA [27], BisDMA [10, 27, 37] och BADGE [10]. Stabiliteten av BPA har också undersökts [27] samt BPA-innehåll i kommersiellt tillgängliga produkter som baseras på BisGMA, BisDMA eller BADGE [10].

Ingen av studierna i denna kartläggning studerade omvandling av monomerer frisatta från dentala material i munnen, utan endast omvandlingen av enskilda monomerer in vitro.

BisDMA är den enda monomeren som förekommer i dentala material som visats kunna omvandlas till BPA under fysiologiska förhållanden, efter enzymatisk hydrolys av esteraser.

Schmalz m.fl. visade att kommersiellt tillgänglig BisGMA från två olika tillverkare inte innehöll någon detekterbar BPA (< 1 ppm) fastän det har rapporterats av andra att BisGMA preparat kan innehålla BPA som förorening

[36, 60]. Däremot visar Schmaltz m.fl. att BPA-innehållet i BADGE skilde sig mellan tillverkare från icke detekterbara mängder, upp till 8 ppm [10]. Samtliga BisDMA produkter från tre olika tillverkare innehöll BPA mellan 4 och 155 ppm [10].

I 2 av 3 studier löstes de rena monomererna upp i en vatten-metanol-blandning och behandlades sedan på olika sätt, exempelvis i miljö med olika pH-värde (för hydrolys) eller med enzymet leveresteras (enzymatisk katalys). Båda studierna av Schmaltz m.fl. och Kadoma m.fl. visade att BisDMA genomgår kemisk hydrolys vid basiskt pH där nästan 100 procent av allt BisDMA omvandlas till BPA [10, 37]. Vid surt pH omvandlades BisDMA huvudsakligen till BPA-mono-metakrylat, och delvis också till BPA [10, 37]. BisDMA omvandlades till stor del till BPA efter inkubationer med enzymet leveresteras [10] eller i saliv [10, 27], som också innehåller esteraser. Mer än 80 procent av allt BisDMA omvandlades till BPA efter 24 timmar i 37-gradig saliv [10, 27], men inte i vatten [27]. Resultaten visar att BisDMA är instabilt i saliv och omvandlas till BPA även vid så låga temperaturer som 4°C och -20°C (nästan 100 procent omvandling efter 4 månader) [27].

TEGDMA visades också vara relativt instabilt i saliv med en 33-procentig minskning av utgångskoncentrationen efter 18 dagar vid -20°C [13]. Nedbrytning av TEGDMA resulterar dock inte i bildning av BPA. BisGMA visades vara stabil under alla förhållanden nämnda ovan [10, 27, 37] förutom i surt pH, där BisGMA kan hydrolyseras till BisGMA-P och BisGMA-S, som därefter kan omvandlas till BHP [37]. I de studier som identifierats i denna kartläggning har ingen av de vanliga kompositmonomerna visats kunna omvandlats till BPA, med undantag för BisDMA.

Det bör noteras här att alla studier som presenteras ovan förutsätter att BisDMA, som är en beståndsdel i materialet och tillsätts i förbestämda koncentrationer, frisätts från materialet och därefter omvandlas till BPA. Ingen studie har undersökt möjligheten att fritt BPA kan nybildas i åldrat polymeriserat material som innehåller BisDMA genom att instabila esterbindningar bryts, på ett liknande sätt som i polykarbonat.

Slutsatser och diskussion

Denna rapport är en uppdatering av Socialstyrelsens kartläggning 2012 [11] och har sammanställt den vetenskapliga litteraturen om BPA i dentala material. Kartläggningen visar följande:

- Det finns inga studier som påvisar negativa hälsorelaterade effekter i människa orsakade av BPA från resinbaserade dentala material.
- De kliniska studierna i kartläggningen visar att små mängder BPA kan frisättas till saliv och detekteras i urin från patienter under det första dygnet efter behandling med resinbaserade dentala material.
- De saknas kliniska studier för att kunna bedöma mängden BPA som patienten exponeras för.
- Vissa, men inte alla resinbaserade dentala material, inklusive fyllnings- och fissurförseglingmaterial samt artiklar av polykarbonat, har visats innehålla och frisätta BPA in vitro.
- De uppmätta BPA-mängderna som frisätts från nyhärdade dentala material minskar efter det första dygnet, både i kliniska och i in vitro-studier.
- Den estimerade BPA-exponeringen från fyllningar och fissurförseglingar under det första dygnet, har en god marginal till det tolerabla dagliga intaget (5 µg per kg kroppsvikt och dag, EU 2014). Exponeringen är beräknad på 30 kg kroppsvikt och den högsta BPA-frisättningen som visats i in vitro-studierna.
- BisDMA, som ingår i och kan frisättas från vissa dentala material kan omvandlas till BPA i saliv, in vitro.

Kartläggningen identifierar också brister i det vetenskapliga underlaget där nya studier behövs:

- (i) om det är så att BPA kan nybildas och frisättas i munnen från dentala material av polykarbonat, och om så, om frisättningen av BPA ökar över tid
- (ii) i vilken utsträckning BisDMA omvandlas till BPA i munnen och hur detta påverkar BPA-exponeringen efter tandbehandling
- (iii) om efterbehandlingen av en nygjord fyllning eller fissurförsegling kan minska den sammanlagda BPA-mängden som patienterna exponeras för.

Fler välgjorda kliniska studier behövs, som är designade för att bestämma den BPA-dos som en patient kan exponeras för från dentala material, både på kort och på lång sikt.

Behovet av välgjorda kliniska studier

För att göra en bedömning av riskerna med BPA från dentala material behövs kliniska studier där den totala mängden BPA som frisätts efter behandling med resinbaserade material bestäms. I riskbedömningen kan man därefter

jämföra mängden frisatt BPA med de doser och den BPA exponering som ger upphov till toxiska effekter i djurstudier.

Denna kartläggning har visat att det vetenskapliga underlaget kring frisättning av BPA från dentala material i kliniken är svagt, med ett fåtal studier som brister i både studiedesign och rapportering. I de flesta kliniska studierna mäts koncentrationerna av BPA i saliv eller urin vid olika tidpunkter före och efter behandling, men utan tillräckligt med information för att kunna beräkna den totala mängden frisatt BPA. Svårigheterna med att uppskatta en dos genom mätningar i studierna diskuteras mer ingående i bilaga 17.

I kartläggningen ingår dock retrospektiva studier där man funnit att barn med ett stort antal fissurförseglingar har mer BPA i urin än barn utan förseglingar [15, 17]. Fördelarna med att uppskatta BPA-exponeringen genom mätningar i urin är att BPA koncentreras i urin så att det kan lättare detekteras och justeras mot mängden kreatinin, samt att urin är lätt att samla. Problemet med de retrospektiva studierna är att BPA från andra exponeringskällor, speciellt det BPA vi exponeras för via föda, kan påverka resultaten. Ett annat problem i de retrospektiva studierna är att man som regel inte vet vilka dentala material (eller fabrikat) de personer som ingår i studien har behandlats med, och hur mycket BPA det innehåller. Av den anledningen så behövs det prospektiva studier med god kontroll av bakgrunds nivåerna av BPA för att kunna uppskatta den totala mängden BPA som frisätts och tas upp i kroppen från olika resinbaserade dentala material. Den huvudsakliga absorptionsvägen för BPA från dentala material måste också bestämmas i kliniska studier, för ett övervägande av om det påverkar den slutliga exponeringen.

In vitro-studier om BPA-innehåll och frisättning

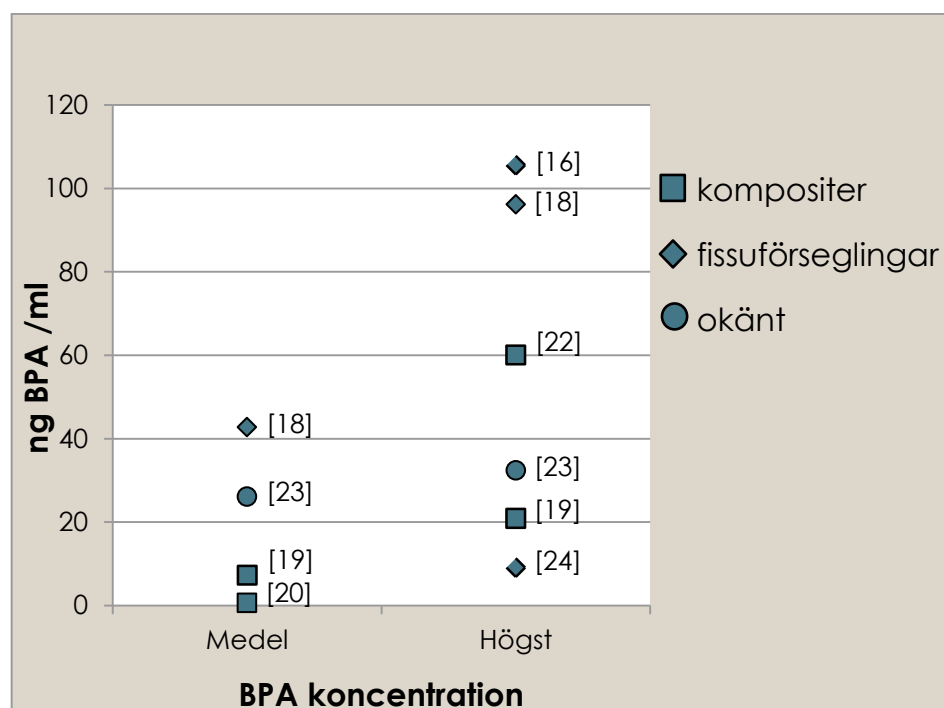
In vitro-studierna i denna kartläggning stämmer överrens med de kliniska studierna i det att frisättningshastigheten för BPA minskar kraftigt efter det första dygnet. Det finns dock stora skillnader mellan studierna när det gäller mängden frisatt BPA under de första 24 timmarna. Skillnaderna mellan de uppmätta BPA-koncentrationerna i olika studier kan bero på olika faktorer såsom (i) val av härdningsmetod och lösningsmedel inför analys, (ii) känsligare och mer specifika analysmetoder som har introducerats under de senaste åren, (iii) ändringar i själva materialet p.g.a. förändring av leverantörer eller framställningsprocess som resulterar i mer eller mindre BPA-föreningar och (iv) kontamination av proverna. Trots bristen på standardisering och studiernas begränsningar, visar resultaten i studierna att det troligen finns kommersiell tillgängliga kompositfyllnings- och fissurförseglingsmaterial som inte innehåller eller frisätter BPA. Om detta beror på att BPA inte finns i materialen eller om det är så att nivåerna ligger under detektionsgränsen för analysmetoderna är oklart. Det har dock visats att det inte går att undvika BPA genom att välja BisGMA-fria produkter, då relativt höga koncentrationer av BPA detekterats både i ett BisGMA-fritt resinbaserat material [60] och i en ormocer [47, 50, 51].

Osäkerheter kring BisDMA och polykarbonat

Den högsta möjliga dosen av BPA från tolv fissurförseglingar under det första dygnet beräknades till 22.5 ng per kg kroppsvikt, baserad på det BPA som frisätts in vitro, i vattenbaserade vätskor. Trots att fissurförseglingsmaterialen som regel frisätter mindre BPA än kompositmaterialen in vitro,

kommer de högsta uppmätta BPA-värdena i saliv de kliniska studierna från försökspersonerna som behandlats med ett fissurförseglingsmaterial (bild 1). De uppmätta BPA-koncentrationerna i saliv efter behandling med fissurförseglingar i bild 1 är av ett och samma fabrikat, som i flera in vitro-studier har rapporterats innehålla och också frisätta BisDMA [53, 54, 59]. Till skillnad från det BPA som följer med som en förorening i BisGMA-baserade material tillsätts BisDMA som en komponent, och kan då förekomma i högre koncentrationer. Eftersom BisDMA som frisätts i munnen skulle kunna omvandlas till BPA av salivesteraser, är det möjligt att dentala material som innehåller BisDMA kan komma att påverka den totala mängden BPA som patienterna exponeras för efter behandling. Data från in vitro-studierna tyder på att omvandlingen av BisDMA till BPA kan ske under fysiologiska förhållanden och är både snabb och omfattande (mer än 80 procent av BisDMA omvandlas till BPA efter 24 timmar i saliv [10, 27]). Dock är det oklart hur detta översätts i den kliniska situationen, där saliven kanske bara befinner sig någon minut i munnen. Vidare är det oklart om det BisDMA som sväljs ned med saliven skulle kunna omvandlas till BPA i magsäck eller tarm. I kartläggningen identifierades inga kliniska studier som analyserat BPA-frisättningen i munnen från material med känt BisDMA-innehåll eller undersökt ifall BisDMA kan omvandlas till BPA i kroppen.

Bild 1. Uppmätta BPA-koncentrationer i saliv efter behandling med olika resinbaserade dentala material



Sammanställning av de BPA-koncentrationer som uppmäts i saliv ca 1 timme efter behandling (medelvärde och högsta uppmätta värde) med olika material. Sju studier från kartläggningen presenteras i diagrammet; [Ref nr]. Fyra studier från kartläggningen finns inte med på bilden p.g.a. att koncentrationen uppges i ppm ej ng/ml [14], att de är retrospektiva studier [15, 17], eller har redovisat extremvärden [21] som tagits bort efter statistisk analys (bilaga 9, 18).

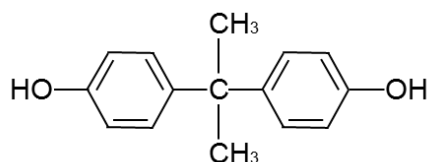
De studier som undersökt BisDMA i dentala material förutsätter att BisDMA frisätts från materialet till saliv och därefter omvandlas till BPA. Möjligheten finns dock att fritt BPA kan nybildas i åldrat material som innehåller BisDMA, på samma sätt som visats ske i polykarbonat. Både polykarbonat och BisDMA-innehållande polymernätverk hålls samman med instabila esterbindningar som lätt bryts, till skillnad från de betydligt stabilare eterbindningar som binder ihop BisGMA molekyler.

Nybildning av BPA i samband med åldring av materialet har observerats i använda brackets som avlägsnats från patienter. Resultaten från in vitro-studierna med ortodontiska brackets och andra dentala material av polykarbonat tyder på att fritt BPA kan nybildas i dessa material, vilket skulle kunna öka BPA-frisättningen över tid. I nappflaskor av polykarbonat har det t.ex. visats att mängden frisatt BPA ökar i varje nytt försök med samma flaska [74]. Fler kliniska studier behövs för att undersöka mängden BPA som patienterna kan exponeras för över tid från BisDMA-innehållande produkter, ortodontiska brackets och andra produkter av polykarbonat.

Reducering av exponeringen för BPA från dentala material
För den kliniska verksamheten kan åtgärder för att reducera en eventuell BPA exponering av patienterna vara av stort intresse och betydelse. I kontakt med luftens syre hårdas ytan på en nygjord fyllning ofullständigt, vilket möjliggör för BPA och/eller BisDMA att läcka ut. Detta är troligen en orsak till att de högsta koncentrationerna av BPA i saliv är uppmätta under de första timmarna efter tandbehandling. Några studier i denna kartläggning visar att man kan minska den omedelbara BPA-frisättningen till saliv till stor del genom efterbehandling av ytan. Den mest effektiva ytbehandlingen tycks vara polering med pimpsten, men puts av fyllningen eller att gnugga nygjorda fissurförseglingar med bomull och vatten kan också fungera. Kliniska studier där man undersöker om, och hur mycket, dessa efterbehandlingar påverkar den totala BPA-frisättningen är av stort intresse, liksom utveckling av nya typer av efterbehandlingar med bevisad effekt på mängden frisatt BPA.

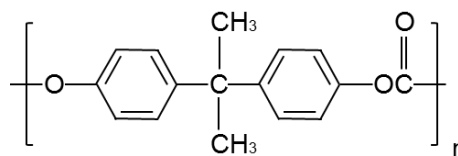
Kartläggningen visar att de BPA-mängder som kan frisättas i munnen från resinbaserade dentala material är låga och att det estimerade dagliga intaget av BPA från dentala material ligger klart under det TDI som är satt av EFSA 2014 [4]. Detta TDI är beräknat för ett riskfritt dagligt intag under en livstid. Det TDI (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/428.htm>) som gällt sedan år 2006 var på 50 µg per kg kroppsvikt och dag var baserat på toxikologiska effektstudier på djur. Från den dos som inte orsakat toxiska förändringar på inre organ i djur beräknades en motsvarande mängd för människa (5 mg per kg kroppsvikt per dag). Mängden dividerades därefter med 100, som säkerhetsmarginal. Det nya TDI på 5 µg per kg kroppsvikt och dag (2014) baseras på samma studier som tidigare, men med en säkerhetsmarginal på 1000 gånger [4]. Fler osäkerheter kring eventuella lågdoseffekter, såsom hormonstörande effekter i känsliga grupper som gravida kvinnor och barn, kan förstås komma att påverka riskbedömningen av BPA beräkningen av TDI i framtiden.

Bilaga 1. BPA och BPA-relaterade monomerer i dentala material

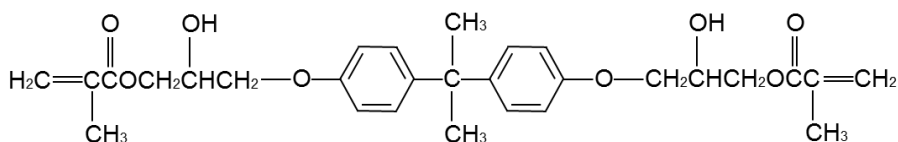


BPA

(4,4'-dihydroxy-2,2-diphenylpropan)

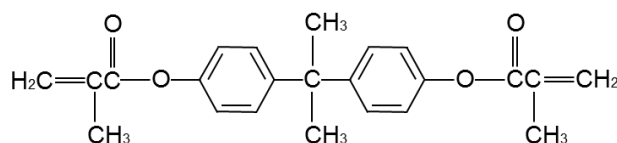


Polykarbonat



BisGMA

(2,2-bis[4-(2-hydroxy-3-metakryloyloxypropoxy)fenyl]propan)



BisDMA

(2,2-di(4-metakryloyloxyfenyl)propan)

Strukturformler för BPA, samt polykarbonat, BisGMA och BisDMA, där BPA ligger inbundet. Notera att BPA i polykarbonat eller BisDMA ligger mellan instabila **ester**bindningar, medan BPA är inbundet med betydligt stabilare **eter**bindningar i BisGMA.

Bilaga 2. Beskrivning av hur kunskapsunderlaget tagits fram

I kartläggningens syfte har de relevanta frågeställningarna preciserats. I detta avsnitt redovisas hur det vetenskapliga underlaget tagits fram.

Litteratursökning

Litteratursökningen bestod av två delar: att ta fram sökstrategier, dvs. hur sökningen skulle göras och vilka databaser som skulle användas, samt att genomföra själva sökarbetet. Lämpliga sökord identifierades i ett samarbete mellan ämneskunnig och informationsspecialist från Socialstyrelsen. Sökningen gjordes bredare än den tidigare kartläggningen (2012) genom att filtreringen med termer för olika vätskor till vilka BPA kan frisättas från dentala material, togs bort. Detta visas i bilaga 3. Sökningen fokuserade på följande områden:

- termer för BPA
- termer för dentala material (användes inte vid sökning i DOSS).

Följande databaser har genomförts:

- PubMed
- Cochrane Library
- DOSS

En kort beskrivning av innehåll i och inriktning på de använda databaserna finns i bilaga 4. Sökningen i databaserna genomfördes i juni 2014 och begränsades till att endast innefatta studier som är skrivna på engelska, svenska, norska eller danska. En sökning innebär alltid en risk att man missar relevanta studier och därför kompletterades sökningarna med manuell kontroll av referenslistorna i översikter och publikationer som fångades upp från databaserna.

Urval av studier till kartläggning

Urvalet av de studier som ingår i kartläggningen gjordes utifrån de i förväg uppsatta frågeställningarna, och de avgränsningar i form av inklusionskriterier som kunde sättas upp.

Frågeställningar

1. Finns det mätbara mängder av BPA eller BisDMA i olika dentala resinbaserade material och i sådana fall kan de frisättas?
2. Hur stor mängd BPA kan en person exponeras för efter behandling med dentala resinbaserade material?
3. Finns det bevis på hälsorelaterade effekter på människa av BPA som är frisatt från dentala resinbaserade material?

4. Kan andra monomerer som frisätts från resinbaserade dentala material omvandlas till BPA i munhålan, eller kan ny BPA bildas i materialet och därefter frisättas?

Inklusionskriterier

I kartläggningen inkluderades endast de primära vetenskapliga studier där kriterierna för både uppsatt exponering (E) **och** utfall (U) uppfylldes. Till primära vetenskapliga studier räknades kliniska studier, in vitro experimentella studier, men inte fallstudier.

Avgränsningar för frågeställningar 1–3

- Exponering (E) – ett dentalt material.
- Utfall (U) – innehåll av BPA eller BisDMA
 - frisättning av BPA eller BisDMA
 - bestämning av BPA i kroppsvätskor
 - hälsorelaterade effekter av BPA eller BisDMA på människa.
- Studie (S) – primär studie.

Avgränsningar för frågeställning 4

- Exponering (E) – dentalt material eller en monomer som ingår däri.
- Utfall (U) – omvandling av monomer till BPA eller BisDMA.
- Studie (S) – primär studie.

Övriga avgränsningar (Ö)

- Krav på en kvantitativ (ej kvalitativ) mätning av BPA och BisDMA koncentrationerna.

Exkludering

Studier av dentala material där utfallet endast innefattar andra monomerer än BPA och BisDMA, som kan förekomma i eller frisättas från dentala resinbaserade material.

Urval och granskning

Titlarna och sammanfattningarna till alla studier som fångades upp i sökningen lästes och bedömdes med avseende på de avgränsande kriterierna av en granskare, och en andra person granskade > 50 procent av dem. De publikationer som inte bedömdes uppfylla kriterierna exkluderades. En fullständig lista på dessa finns att tillgå på Socialstyrelsen.

Alla studier som bedömdes uppfylla kriterierna lästes därefter i fulltext av en granskare, medan en andra granskare läste > 25 procent av dem. Referenser med oklar information i titel eller sammanfattning, granskades också i fulltext. Vid eventuella osäkerheter om en studie skulle inkluderas eller inte diskuterades detta för ett gemensamt beslut. En tredje granskare fanns tillgänglig för att avgöra vid eventuell oenighet.

De studier som uppfyllde kriterierna för att inkluderas i kartläggningen lästes av två granskare och tabellerades därefter, med resultat och relevant information om studien. Studiernas kvalitet bedömdes inte, utan tabellerna består av en beskrivning av studierna, resultat och de slutsatser som författarna dragit.

De studier som exkluderades efter att ha lästs i fulltext redovisas i Bilaga 6 tillsammans med skälen för att studien exkluderats. Resultatet av hela urvalsprocessen illustreras i bilaga 4.

Bilaga 3. Sökdokumentation

Nedan presenteras sökdokumentationen för databasen Pubmed. Sökningar gjordes på motsvarande sätt i databaserna DOSS och Cochrane Library.

Denna version av kartläggningen skiljer sig från den tidigare versionen (artikelnummer: 2012-6-48) genom att sökningen gjorts bredare. Filtreringen av publikationerna stannar i den breda sökningen på rad 14. Rad 15 till 17 finns kvar för att visa skillnaden mot den tidigare versionen.

Pubmed (NLM) 14-06-09			
Bisfenol A i dentala material			
Sökning gjord av: Hanna Olofsson (Uppdatering av Christian Linders)			
På uppdrag av: Anastasia Simi, Irene Edebert			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Termer för Bisfenol A			
1.		Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate[MAJR] OR Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate/analysis[MeSH] OR Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate/chemistry[MeSH]	2183
2.		"2,2-di(4-methacryloxyphenyl)propane"[Substance Name]	28
3.		"2,2-bis(4-glycidyloxyphenyl)propane "[Substance Name]	151
4.		bisphenol A [Substance Name]	2796
5.		bisphenol A[ti] OR Bis-GMA[ti] OR (bisphenol A[tw] NOT medline[SB]) OR bisphenylglycidyl dimethacrylate[tiab] OR BPA-DMA[tiab]	2889
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	5930
Termer för dentala material			
7.		Dental Materials[MAJR:NoExp] OR Dental Materials/chemistry[MeSH:NoExp]	10028
8.		Pit and Fissure Sealants[MAJR] OR Pit and Fissure Sealants/chemistry[MeSH] OR Pit and Fissure Sealants/analysis[MeSH]	1952
9.		Composite Resins [MAJR] OR Composite Resins/chemistry[MeSH] OR Composite Resins/analysis[MeSH]	15811
10.		Resins, Synthetic[MAJR] OR Resins, Synthetic/analysis[MeSH] OR Resins, Synthetic/chemistry[MeSH] OR Resins, Synthetic/pharmacology[MeSH]	46951
11.		Resin Cements[MAJR] OR Resin Cements/chemistry[MeSH] OR Resin Cements/pharmacology[MeSH]	6959
12.		dental[ti] OR restorative material*[ti] OR restorative resin*[ti] OR dentistry[ti] OR resin*[ti]	136755
13.		7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	174853
14.		6 AND 13	2418
15.		Saliva[MeSH] OR Hydrolysis[MeSH] OR "Dental Leakage"[Mesh] OR Saliva[ti] OR Salivary[ti] OR	938386

		Blood[ti] OR Urine[ti] OR urinary[ti] OR Biodegradation[ti] OR Degradation[ti] OR Stability[ti] OR Leached[ti] OR Leaching[ti] OR Leachability[ti] OR Release*[ti] OR BPA concentration*[ti] OR Elution[ti] OR exposure[ti] OR health risk*[tiab]	
16.		6 AND 13 AND 15	424
17.		(#6 and #13 and #15) Filters: Publication date from 2011/01/01	65
18.		Hela innehållet i rad 14 importerades till EndNote-biblioteket. 1988 referenser importerades som unika.	1988

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Färgade fält markerar den extra filtrering som gjordes i den tidigare versionen av kartläggningen men som utlämnades i denna.

Bilaga 4. Information om valda databaser

Pubmed

Fritt tillgänglig webbversion av databasen Medline, som även innehåller OLDMEDLINE samt nya artiklar som ännu inte har blivit indexerade och inlagda i MEDLINE. Täcker in biomedicin, odontologi och vårdvetenskap och indexerar innehållet ur fler än 5 000 tidskrifter. Referenser till artiklar från 1948 och framåt. Produceras av National Center for Biotechnology Information (NCBI) vid National Library of Medicine (NLM).

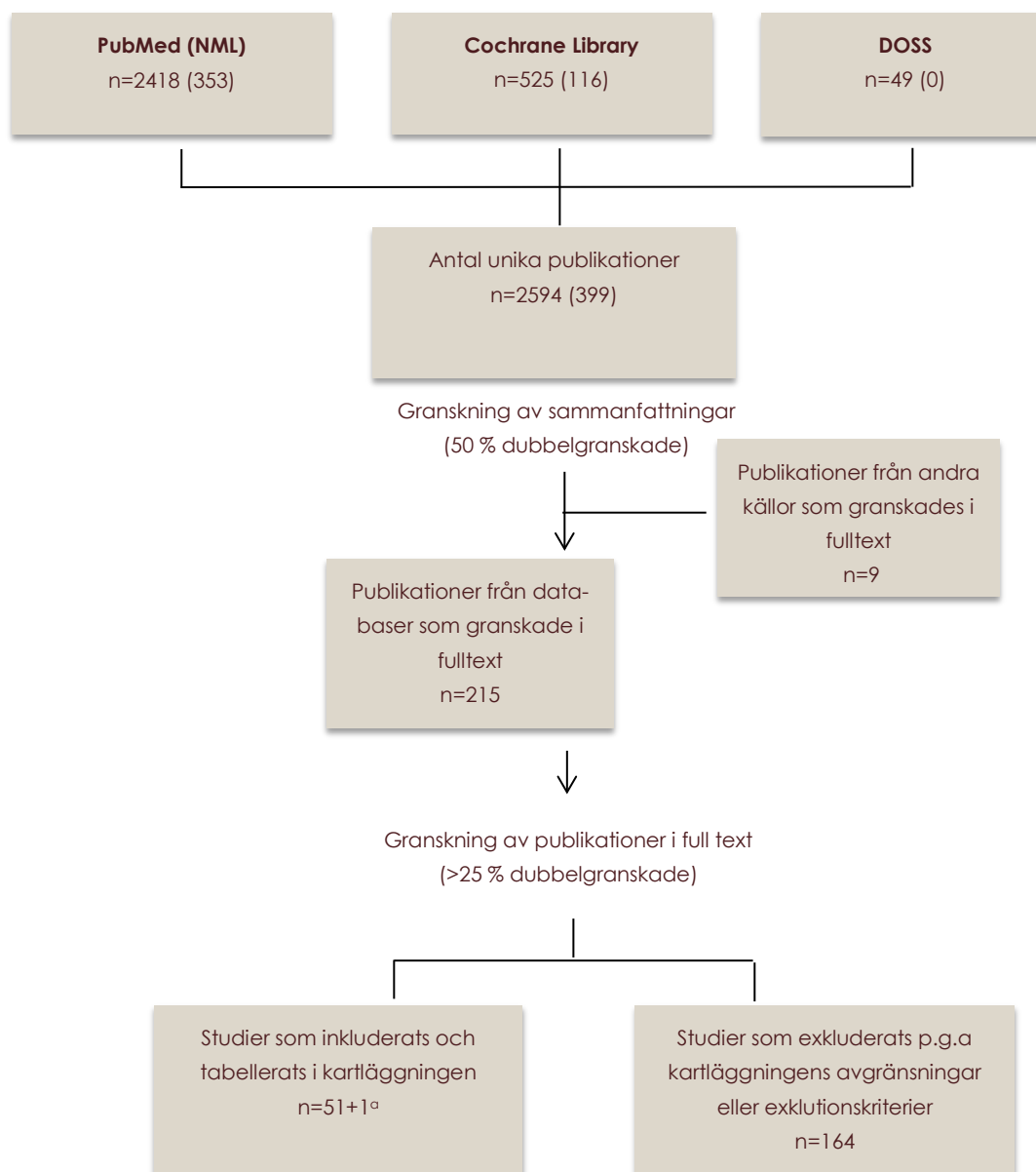
Cochrane Library

En grupp evidensbaserade medicinska databaser med systematiska översikter och studier m.m. inom hälso- och sjukvård. Innehåller både referenser och fulltext. Startades 1993 och produceras av The Cochrane collaboration.

Dentistry & oral sciences source – DOSS

Databas som indexerar innehållet i tidskrifter inom tandvård och tandhälsa. Fulltexttillgång till över 200 tidskrifter.

Bilaga 5. Flödesschema för urval av studier



^a Identifierades vid en uppdaterad sökning 2014-12-04

Siffrorna inom parentes anger antalet publikationer som fanns med i kartläggningen från år 2012

Bilaga 6. Studier som exkluderats efter granskning i fulltext

Exkluderade studier	Orsak till att studien exkluderats ^a
[75] Akeroyd & Maserejian, 2013	S
[76] Al-Hiyasat et al., 2004	U
[77] Anderson, K. (2000)	S
[78] Arossi et al., 2009	U
[79] Ashby, 1997	S
[80] Auvenshine & Eames, 1972	U
[81] Azarpazhooh & Main, 2008	S
[82] Baca et al., 2007	U
[83] Beech & Jalaly, 1981	O
[84] Blanken et al., 1987	EU
[85] Borges et al., 2011	U
[86] Bourbia et al., 2013	E
[87] Brown & Wahl, 2009	S
[88] Canelas et al., 2010	E
[89] Carmichael et al., 1997	U
[90] Carvalho et al., 2010	U
[91] Chang et al., 2012	U
[92] Christensen, 1992	US
[93] Clewett, 1995	S
[94] Climie et al., 1981a	U
[95] Climie et al., 1981b	U
[96] Coelho, 2002	S
[97] Connolly et al., 2006	U
[98] Dawn et al., 2003	EU
[99] de Winter, 2008	S
[100] Donovan & Heymann 2010	S
[101] Downs et al., 2007	S
[102] Drozd et al., 2011	I
[103] Dulik et al., 1981	U
[104] Durner et al., 2011	EU
[105] Durner et al., 2010	E
[106] Edelhoff et al., 2012	US
[107] Eliades et al., 1995	U
[108] Eliades et al., 2009	E
[109] Feferman, 2011	ES
[110] Feldman, 2008	S
[111] Ferracane, 1994	U
[112] Finer et al., 2004	U
[113] Finer & Santerre, 2004a	EU
[114] Finer & Santerre, 2004b	U
[115] Fischer et al., 1987	E
[116] Fleisch et al., 2010	S
[117] Fregert, 1981	S

[118] Fregert et al., 1980	EU
[119] Fregert & Rorsman 1962	E
[120] Garcia-Godoy et al., 1996	U
[121] Gassara et al., 2013	EU
[122] Geens et al., 2011	S
[123] Geier et al., 2004	EU
[124] Geier et al., 2007	E
[125] Gerzina & Hume, 1994	U
[126] Geurtsen, 1998	S
[127] Ghezzi, 2010	S
[128] Gioka et al., 2005	U
[129] Gioka et al., 2009	U
[130] Gociu et al., 2013	U
[131] Groopman, 2010	S
[132] Haag & Stevens, 2009	U
[133] Habib & Kugel ,1996a	S
[134] Habib & Kugel, 1996b	S
[135] Hagio et al., 2006	U
[136] Hammad et al., 2011	U
[137] Hanks et al., 1991	E
[138] Hansson, 1994	E
[139] Hashimoto et al., 2009	U
[140] Hashimoto et al., 2001	E
[141] Hashimoto et al., 2000	U
[142] Hashimoto & Nakamura, 2000	E
[143] Hedge, 2008	S
[144] Hikage et al., 2003	E
[145] Imai, 2000	S
[146] Inoue & Hayashi, 1982	U
[147] Ishihara & Fujisawa, 2009	U
[148] Jaffer et al., 2002	U
[149] Johnson et al., 2013	S
[150] Jolanki et al., 1995	S
[151] Jontell et al., 1995	E
[152] Kanerva, 1996	EU
[153] Kanerva & Alanko, 1998	U
[154] Kanerva et al., 1999	U
[155] Kanerva et al., 2000a	U
[156] Kanerva et al., 2000b	E
[157] Kanerva & Zwanenburg, 2000	E
[158] Kermanshahi, et al., 2010	U
[159] Kloukos et al., 2013a	S
[160] Kloukos et al., 2013b	S
[161] Koch, 2003	U
[162] Koin et al., 2008	E
[163] Kostoryz et al., 2006	EU
[164] Krajac-Salva, 2009	S
[165] Krishnan et al., 1993	U
[166] Kuan et al., 2012a	E
[167] Kuan, et al., 2012b	U
[168] LaBauve et al., 2012	S

[169] Larsen et al., 1992	U
[170] Lee et al., 2002	E
[171] Lee et al., 1995	U
[172] Lee et al., 1998	U
[173] Lewis et al., 1999	Ö
[174] Leyhausen et al., 1998	U
[175] Lin et al., 2007	U
[176] Manojlovic et al., 2011	U
[177] Martin, 2007	S
[66] Maserejian et al., 2012a	U
[67] Maserejian et al., 2012b	U
[68] Maserejian et al., 2014a	U
[69] Maserejian et al., 2014b	U
[70] Maserejian et al., 2012	U
[178] McGinley, 2014	S
[179] Michelsen et al., 2012	U
[180] Moharamzadeh et al., 2007	U
[181] Monroe, 2001	S
[182] Moran, 2009	S
[183] Muller et al., 1997	U
[184] Munksgaard et al., 2000	U
[185] Nalcaci et al., 2006	U
[186] Nomura et al., 2003	U
[187] Oca et al., 2013	E
[188] Ohsaki & Imai 1999	E
[189] Oldenburg et al., 1987	U
[190] Olea, 2000	S
[191] Pelka et al., 1999	U
[192] Rathbun et al., 1991	U
[193] Rathee et al., 2012	S
[194] Reggiardo, 2010	S
[195] Retamoso et al., 2012	U
[196] Ruse, 1997	S
[197] Schafer et al., 2000	S
[198] Schedle et al., 2003	U
[199] Seiss et al., 2009	U
[200] Shajii & Santerre 1999	U
[71] Shenker et al., 2008	U
[201] Shokati et al., 2010	U
[202] Sideridou & Achilias, 2005	U
[203] Simal Gandara et al., 1993	E
[204] Smith et al., 2001	E
[205] Soderholm, & Mariotti, 1999	S
[206] Sohoel et al., 1994	U
[207] Spahl et al., 1998	U
[208] Tabatabaee et al., 2009	U
[209] Tabatabaei et al., 2011	U
[210] Tanaka et al., 2010	E
[211] Terry et al., 2009	U
[212] Terry et al., 2005	U
[213] Thonemann et al., 2002	E

[72] Trachtenberg et al., 2014	U
[214] Tuna et al., 2010	U
[215] Turpin, 2008	S
[216] Turpin, 2014	S
[217] Uzunova et al., 2008	U
[218] Walsh, 2008	S
[13] Van Landuyt et al., 2011	S
[219] Wang et al., 2012a	E
[220] Wang et al., 2012b	EU
[221] Vaubert et al., 1999	U
[222] Velasco-Marinero et al., 2011	U
[223] Vicente et al., 2009	U
[224] Yap et al., 2004	U
[225] Författare ej angiven, 1975	US
[226] Författare ej angiven, 1996	S
[227] Canadian Dental Association, 2010	S
[228] Författare ej angiven, 2011	S
[229] Vägledande document från Academy of Pédiatrie Dentistry (AAPD), 2012	S
[230] FDI dokument (Författare ej angiven), 2013	S

^aOrsak till att studien exkluderats från kartläggningen med hänvisning till inklusionskriterierna, E=Exponering, U=utfall, S=studiedesign eller Ö=övriga avgänsningar

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier				
Författare, år	Studiedesign	Population, Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
[14] Arenholt-Bindslev m.fl. 1999	Prospektiv, longitudinell, ej randomiserad	8 friska män, 20-23 år (utan tidigare fissurförseglingar eller fyllningar) Syfte: att bestämma BPA-frisättning och östrogenaktivitet i saliv insamlad före och efter fissurförseglingar med två olika material	Patienterna fick fyra förseglingar var i de permanenta molarerna, av antingen Visio-Seal eller Delton LC. Salivprov togs på morgonen, direkt efter fissurförseglingar, och sedan 1 och 24 tim. efter. BPA-koncentrationen i saliv analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns 0.1 ppm). Östrogenaktiviteten hos saliv proven mättes in vitro i jästceller som var transformerade för att uttrycka den humana östrogenreceptorn.	BPA-nivåerna i saliv låg under detektionsgränsen i alla prov utom i salivproverna tagna direkt efter försegling med Delton LC. BPA-koncentrationen i saliv från dessa patienter var 0.3–2.8 ppm. En signifikant förhöjd östrogenaktivitet kunde ses i saliven direkt efter försegling hos de patienter som fått Delton LC medan ingen förhöjd aktivitet kunde ses hos de som fått Visio-Seal. Ingen förhöjd aktivitet kunde påvisas i saliv som samlats vid senare tidpunkter.
[15] Chung m.fl. 2012	Tvärsnittsstudie	495 barn, 8-9 år Syfte: att undersöka associationen mellan antal behandlade tandytor, och BPA-koncentrationen i urin	Del av en större studie om barns hälsa och miljö (CHEER). Barnen undersöktes av tandläkare för att registrera tidigare tandbehandling, typ av tandbehandlingsmaterial (resinbaserat fyllningsmaterial, fissurförseglingmaterial, amalgam, eller övriga material) och antal behandlade ytor (0, 1-5, 6-10 eller 11+). Engångsmätning av BPA i urin (justerad mot kreatinin) utfördes med HPLC-ESI-MS/MS (detektionsgräns ej rapporterad).	Den högsta medelkoncentrationen av BPA i hittades i urin från barn som hade >11 behandlade ytor: med fissurförseglingmaterial (9.13 µg/g kreatinin högre än referensgruppen), eller förseglingmaterial och fyllningsmaterial (2.68 µg/g kreatinin högre än referensgruppen). Dataanalys, som kontrollerades med avseende på kön och ålder, visade en signifikant trend för högre BPA-värden i båda grupperna jämfört med referensgruppen. BPA-halten i urin skilde sig inte signifikant hos barn med >11 ytor med fyllningsmaterial jämfört med barn utan fyllningar.
[16] Fung m.fl. 2000	Prospektiv, ej randomiserad +	40 vuxna patienter (utan tidigare kompositfyllningar eller fissurförseglingar).	Patienterna fick fissurförseglingar med Delton Opaque Light-Cure pit and fissure sealant. En högdosgrupp på 20 personer fick fyra fissurförseg-	BPA detekterades i vissa av salivproven (6-105 ppb) insamlade 1 och 3 tim. efter försegling, men inte efter 24 tim. eller senare. Högdosgruppen hade signifikant

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier				
Författare, år	Studiedesign	Population, Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	in vitro studie	Syfte: att studera frisättning- en av BPA till saliv över tid efter behandling med fissur- försegling, och att fastställa om ett mätbart upptag av BPA i kroppen sker, genom att mäta BPA i blod	lingar (32 mg material). En lågdosgrupp på 20 personer fick en fissurförsegling (8 mg material). Vilosaliv och blod samlades in 1 tim. före behand- ling och därefter 1 tim., 3 tim., 1 och 3 dagar efter förseglingstillfället. Proverna analyserades med HPLC (fluorescens; detektionsgräns 5 ppb).	högre värden än lågdosgruppen. BPA kunde inte detekteras i något av blodproven. Ingen frisättning av BPA från härdad fissurförseglings- material (ungefär motsvarande mängden av en fissur- försegling) detekterades efter 24 timmars förvaring i 37°C koksaltlösning.
[17] Han m.fl. 2012	Retrospektiv observations- studie	124 barn, 62 fall (mer än 4 behandlade ytor) – 62 kon- troller utan behandling Syfte: att mäta BPA i saliv hos barn med och utan resinba- serade fissurförseglings- material	Försökspersoner valdes ut från koreanska barn- centra och matchades m.a.p. ålder, kön, saliv- flöde, salivens buffertkapacitet, frekvensen av småätande och tandborstning. Efter en klinisk undersökning identifierades barn med >4 fissurförseglade ytor, och matchade kon- troller helt utan fissurförseglingar. Engångsmätning av BPA i stimulerad saliv gjordes med en ELISA metod (detektionsgräns ej rapporte- rad).	BPA var detekterbart i både fall och kontroll prov. De uppmätta BPA-koncentrationerna i saliv var 0.002–8.305 µg/L. Resultaten visade ett korrigerat medelvärde av BPA på 0.92 µg/L i gruppen med fissurförseglingar och 0.40 µg/L i kontrollgruppen (signifikant endast efter justering för medvariabler).
[18] Joskow m.fl. 2006	Prospektiv, ej randomiserad	15 män, 19-42 år (utan tidi- gare kompositfyllningar eller fissurförseglingar) Syfte: att fastställa BPA- exponering från två fissurför- seglingsmaterial genom att mäta BPA i saliv och urin före och efter fissurförsegling	Totalt gjordes 84 förseglingar, 30 i Heliocall F och 54 i Delton, där den behandlande klinikern valde material. Mängden använt material mättes och antalet förseglingar registrerades för varje patient (2-12 per patient). Stimulerad saliv samlades vid tre tillfällen, direkt före, direkt efter, och slutligen 1 tim. efter behand- lingen. Urinprov togs direkt före behandlingen samt 1 och 24 tim. efter. Totalt 12 av 15 patienter deltog i alla tre provinsamlingarna. Analyserna utfördes med Isotope-dilution GC-MS (detektionsgräns 0.1 ng/ml).	BPA detekterades i samtliga prover. BPA- koncentrationerna var 0.17–96.2 ng/ml i stimulerad saliv och 0.6–112.2 ng/ml i urin (0.17 till 45.4 µg BPA/g kreati- nin). I gruppen som förseglats med Heliocall skilde sig inte BPA-koncentrationen i saliv- och urin från baslinjenivå- erna. I gruppen som förseglats med Delton LC, var BPA- koncentrationerna i saliv 0.34 ng/ml före behandling, 42.8 ng/ml direkt efter behandlingen och 7.86 ng/ml en timme efter behandlingen. I gruppen med Delton LC ökade medelvärdet av BPA i urin från 2.6 till 27.3 µg/g kreatinin 1 tim. efter behand- ling och minskade därefter. Efter 24 timmar var kon-

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier				
Författare, år	Studiedesign	Population, Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
[19] Kang m.fl. 2011	Prospektiv, ej randomiserad	22 friska volontärer, 13-32 år Syfte: att studera mängderna BPA frisatt till saliv och urin efter cementering av en lingual retainer, samt om frisättningen påverkas av olika ytbehandlingar	Totalt 22 friska, ej rökande patienter som behövde en retainer underkäken efter ortodontisk behandling, delades in i två grupper. I en grupp användes Filtek Flow (nanohybridfiller) vid cementering och i den andra användes Z250 (hybridfiller). Kompositen putsades antingen med pimpsten eller spolades med vatten i 5 sek efter cementeringen. BPA mättes i saliv och urin före bondingtillfället, 30 min efter, samt en dag, en vecka och en månad efter cementeringen. Analyserna utfördes med LC-MS (detektionsgräns 0.5 ng/ml).	centrationen av BPA fortfarande högre i gruppen med Delton LC än i gruppen med Heliaseal. Den beräknade medeldygnsdosen (GM) av BPA från fissurförseglingarna, baserat på utsöndringen i urin, var 110 µg för Delton LC och 5.5 µg för Heliaseal. Studien visade att salivproven tagna direkt efter cementering hade signifikant högre BPA-värden (0.8-20.9 ng BPA/ml saliv) än proven tagna innan cementering. Salivprov tagna vid senare tidpunkter visade samma nivåer som före cementering. Z250 frisatte mer BPA än Filtek Flow (medelvärden 7.3 respektive 2.3 ng/mL saliv). Puts med pimpsten gav en lägre frisättning av BPA till saliv än spolning med vatten när Z250 användes vid cementering. Då Filtek Flow använts fann man ingen skillnad i frisättning av BPA efter puts eller vattenspolning. Urinproven innehöll BPA vid olika tidpunkter men utan association mellan koncentration och tiden för insamling. BPA-koncentrationen i urin skilde sig inte signifikant mellan försöksgrupperna.
[20] Kingman m.fl. 2012	Prospektiv, ej randomiserad	172 patienter (med eller utan tidigare fyllningar) Syfte: att fastställa BPA och andra resinkomponenter i saliv och urin före och efter fyllningsterapi med resinbaserade kompositer	Ingen av patienterna var behandlad med resinbaserat material närmare än 3 månader från studiestart. I medeltal hade patienterna i 2.6 tänder, eller 5.3 ytor, med kompositfyllningar då studien startade. I studien behandlades i genomsnitt 1.6 tänder per patient, med 119 mg kompositmaterial. Kompositematerialen som användes var Filtek Z250 (i >80%), Tetric Flow, Heliomolar HB och Esthet-X.	Mindre än 10 % av patienterna hade detekterbara BPA-halter i saliv före behandlingen. En signifikant ökning av medelvärdet för BPA mättes i saliv under den första timmen efter behandlingen, från 0.43 till 0.64 ng/ml. Därefter återgick nivåerna till samma som före behandlingen. 50-60% av patienterna hade detekterbara halter av BPA i urin före behandlingen. En signifikant ökning sågs först 9-30 tim. efter behandlingen, från 1.67 till 2.38 ng/ml (resultaten var inte justerade m.a.p. kreatinin).

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier				
Författare, år	Studiedesign	Population, Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
			BPA i saliv och urin mättes strax före behandlingen samt under första timmen efter behandling, sedan efter 1-8 tim. eller nästkommande dag. Analyserna utfördes med två olika metoder baserade på LC/MS (lägsta rapporterade värden 0.7 ng/ml för BPA, 0.2 ng/ml för BisDMA).	Koncentrationerna av BisDMA i saliv och urin var mätbara före behandlingen och oförändrade efter.
[25] McKinney m.fl. 2014	Retrospektiv, tvärsnittsstudie	1001 barn, 6-19 år Syfte: att undersöka associationen mellan antalet fissurförseglingar och mängden BPA i urin.	Uppgifter om koncentrationer av BPA i urinen och information om antal fissurförseglade tandytor, hämtades från en amerikansk hälsouppföljningsrapport (NHANES) (https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/nhanes03_04.aspx , 11 juni 2014). Antalet fyllda ytor registrerades också, men det var inte möjligt att särskilja olika material. Studien begränsades till de individer där BPA-mätningar gjorts, inklusive de som hade BPA-koncentrationer under detektionsgränsen för analysmetoden (0.3 ng/ml). BPA värdena i urin justerades med kreatininvärden, ålder, kön, etnicitet och utbildningsnivå hos målsman. Påverkan av möjliga störfaktorer (confounders), och antalet fyllningar i tänderna analyserades också statistiskt.	BPA koncentrationerna i urin hade en spännvidd mellan 0.3 ng/ml till 149 ng/ml. Analysen visade att barn med mellan 7 och 16 fissurförseglingar hade 20 till 25 procent högre BPA koncentrationer i urinen än barn utan fissurförseglingar (med två olika statistiska modeller). Inget av estimaten var statistiskt signifikant. Barn med 7-42 fyllda ytor (med olika typer av dentalmaterial) hade inte signifikant högre BPA koncentrationer i urin än barn utan fyllningar.
[21] Olea m.fl. 1996	Prospektiv, ej randomiserad + in vitro studie	18 vuxna patienter, 18-25 år Syfte: att mäta resin-komponenter, och östrogenaktivitet in vitro i: 1) saliv före och efter behandling med fissurförseglingar, 2) komposit- och fissurförseglingmaterial	Alla patienter fick 12 fissurförseglingar av samma material, i sina molarer (50 mg Delton per patient). BPA-koncentrationen i saliv mättes 1 tim. före och 1 tim. efter behandling. Innehållet av bisfenol-innehållande komponenter i ohärdad fissurförseglingmaterial (Delton) och 3 komposit (Tetric, Charisma och Pekalux) mättes efter att de upphettats till 100°C, och hydrolyserats vid pH1, pH7 eller pH13. Icke härdad material och saliv från patienter tes-	Mätningar i SALIV I samtliga salivprov fanns det detekterbara mängder av BPA 1h efter behandling med fissurförseglingmaterial (3-30 µg/ml), men inte innan. Ett salivprov taget från en patient 1h efter behandling- en ökade proliferationen av bröstcancer celler (beräknad BPA-koncentration i cell kulturen var ca 0.62 µg/ml). Mätningar i OHÄRDAT MATERIAL Delton innehöll 7.4 µg BPA och 29.2 µg bisDMA per mg

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier

Författare, år	Studiedesign	Population, Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
			tades också med avseende på östrogenaktivitet (proliferations-test) i bröstcancer-celler. Alla prov analyserades med HPLC (detektionsgräns ej rapporterad). BPA-innehållet i fissurförseglingssmaterialen bekräftades med GC/MS.	material vid pH 7. BPA-innehållet ökade till 84.4 µg/mg efter hydrolys i pH 13, och samtidigt minskade mängden bisDMA. BPA-innehållet i kompositmaterialen vid pH 7 var 67.7 µg/mg (Tetric), 0.5 µg/mg (Charisma) och 4.2 µg/mg (Pekalux), och förändrades marginellt av hydrolys. BisDMA var inte detekterbart i kompositmaterialen vid pH 7, men ökade efter hydrolys vid pH 13 till 186 µg/mg (Tetric) och 878 µg/mg (Charisma), eller vid pH 1 till 3.6 µg/mg (Pekalux). Ohärdad fissurförseglingssmaterial upp till 5 µg/ml, men inget av kompositmaterialen, ökade proliferationen av bröstcancer-celler.
[22] Sasaki m.fl. 2005	Prospektiv, ej randomiserad	21 patienter (detaljerad info saknas) Syfte: att mäta BPA-halter i saliv före och efter fyllningsterapi med olika kompositer, och effekten av munsköljning med vatten	Totalt 21 patienter behandlades med en av nio kommersiellt tillgängliga kompositmaterial med olika monomersystem. Produktnamn (antal behandlade patienter): Z100 (4), Progress (2), Palfique Toughwell (2), Metafil Flo (2), Unifil S (2), Beautifil (3), Xeno CFil (2), Prodigy (2), Clearfil ST (2). Salivprov togs före fyllningsterapi, direkt efter slutförd fyllning och efter munsköljning med ljummet vatten i 30 sek. I Z100 gruppen togs salivprov vid fler tidpunkter, fram till 5 dagar efter behandling. Halterna av BPA analyserades med ELISA (detektionsgräns ej rapporterad).	Resultaten redovisades i figurer och utan statistisk analys. Alla salivprov hade högre koncentration av BPA direkt efter fyllningsterapi, än före. Koncentrationerna av BPA sjönk kraftigt efter munsköljning med vatten. De högsta koncentrationerna av frisatt BPA i saliv uppmättes i de BisGMA-baserade kompositerna Z100, Beautifil och Prodigy. I gruppen Z100, där värden redovisades, varierade BPA-koncentrationerna i saliv mellan 0.3-2 ng/ml före behandling och 21-60 ng/ml strax efter behandling. Saliv från en patient visade att koncentrationen av BPA hade återgått till samma nivå som före behandling efter 24 tim.
[23] Zafra m.fl. 2002	Tvärsnittstudie	8 volontärer (detaljerad info saknas) Syfte: att utveckla en ny	Saliv från 8 volontärer användes för att validera analysmetoden, genom tillsats av kända mängder av olika monomerer. De åtta volontärerna fick behandling med	BPA-koncentrationen i saliv hos de 8 deltagarna varierade mellan 15.3-32.4 µg/L efter behandling. Inga baslinjevärden för BPA i saliv redovisades. BisDMA var icke detekterbart i något av salivproven.

Bilaga 7. Tabellering av kliniska studier				
Författare, år	Studiedesign	Population, Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
		metod för att detektera spårmängder av BPA-relaterade föreningar i human saliv. Metoden användes därefter för att mäta koncentrationer av BPA i saliv från patienter 1 tim. efter behandling med resinbaserat kompositmaterial	bisGMA-baserad komposit (specifik information om material och typ av behandling saknas). En timme efter behandling mättes bl.a. BPA och BisDMA med GC-MS efter precipitering av proteiner i saliv (detektionsgräns 3 µg/L för BPA, 12 µg/L för BisDMA).	
[24] Zimmerman–Downs m.fl. 2010	Randomiserad kontrollerad studie	30 vuxna patienter, 18-40 år (utan tidigare fissurförseglingar eller komposit fyllningar) Syfte: att undersöka effekterna av fissurförseglingsmaterialet på halterna av BPA i blod och saliv	Totalt 30 personer delades in i en lågdosgrupp som fick en fissurförsegling, och en högdosgrupp som fick fyra fissurförseglingar (mängden okänd). Materialet som användes var Delton Pit & Fissure Sealant. Blod- och salivprov togs 1 tim. före, samt 1, 3 och 24 tim. efter placeringsstillfället. Analyserna gjordes med BPA ELISA (detektionsgräns 0.05 µg/L).	Resultaten i studien visade att BPA kunde detekteras i saliven på samtliga patienter även innan fissurförseglingarna placerades. Koncentrationen av BPA i saliv ökade i bägge dosgrupperna och nådde sin peak någon gång mellan 1 och 3 tim. efter placering av fissurförseglingarna, och återgick därefter till baslinjevärdet efter 24 tim. Högdosgruppen hade signifikant högre koncentrationer av BPA i saliven än lågdosgruppen, 1 och 3 tim. efter placeringen av förseglingarna. De högsta uppmätta BPA-koncentrationerna i saliv var 3.98 ng/ml för lågdosgruppen, och 9.08 ng/ml i högdosgruppen (1 tim. efter förseglingen för både grupperna). Inget av serumproverna innehöll detekterbara halter av BPA.

¹För analysmetod: se termlista i bilaga 19

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
[26] Al-Hiyasat m.fl. 2005	Komposit och ormocer, fyllningsmaterial Cellodlingsmedium	att bestämma frisättningen av komponenter från materialen, och testa toxicitet av frisatta komponenter i cellkulturer	Använda material: Admira och Admira Flow (ormocer), Feltik Z250 och Feltik Flow (komposit), Tetric Ceram och Tetric Flow (komposit). Prov kroppar tillverkades av varje material och placerades i cellodlingsmedium (utan serum) i 37°C under 72 tim. Lösningarna analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns ej rapporterad). Cytotoxicitet mättes på balb/c 3T3 murin fibroblast cellinje med MTT assay.	Resultaten visade en frisättning av BPA på 0.64 µg/ml från Feltik Z250 och 1.65 µg/ml från Tetric Flow. I de andra materialen var BPA icke detekterbart. De flytande kompositmaterialen var mer cytotoxiska än traditionella kompositer. Frisatta komponenter från alla material hade en cytotoxisk effekt på fibroblaster, men utan något positivt samband med mängden frisatt BPA.
[27] Atkinson m.fl. 2002	BPA, TEGDMA och BisDMA Ostimulerad saliv	att undersöka stabiliteten (omvandling) av BPA, TEGDMA och BisDMA i saliv	Saliv samlades upp från 10 personer utan tidigare fyllningar eller fissurförseglingar. Salivproven slogs ihop (poolades) och efter omrörning tillsattes BPA, TEGDMA och BisDMA till dess att förutbestämda koncentrationer uppnåddes. Därefter placerades proven antingen i 37°, 4°, -20° eller -70°C under olika tider. Monomerer separerades med HPLC (UV/VIS plus elektrokemisk detektion) och kvantifierades med GC-MS; kvantifieringsgränsen (GC-MS) var 1 ng/ml för BPA och 10 ng/ml för BisDMA.	Den poolade saliven hade inte detekterbara halter av BPA och BisDMA innan monomererna sattes till. Alla substanser var stabila i saliv vid förvaring i -70°C. BPA var stabilt vid förvaring vid alla förhållanden men nästan all BisDMA omvandlades till BPA efter förvaring vid -20°C under 4 månader. BisDMA omvandlades till BPA också vid 4°C och sänkning av pH med syra förhindrade omvandlingen av BisDMA. Tillsatt BisDMA omvandlades helt till BPA efter 24 tim. i 37°C saliv, men inte i vatten.
[28] Darmani m.fl. 2007	Komposit, fyllningsmaterial Cellodlingsme-	att bestämma frisättningen av komponenter från 4 typer av komposit-	Materialen som ingick i studien var: Z100, Solitaire 2, Filtek P60 och Synergy. Prov kroppar av ljushärdat material placerades i cellodlingsmedium (DMEM utan serum) eller i 96 % etanol i 37°C under 72	Mängden frisatta komponenter skiljde mellan de olika materialen och medierna. Frisättning av BPA kunde detekteras endast med kompositerna Solitaire 2 (medium 1.7 µg/ml, eta-

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	dium och etanol	material samt att testa deras toxicitet i cellkultur	tim. Extrakten analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns ej rapporterad). Cytotoxisk effekt av provkropparna och frisatta komponenter mättes i en fibroblast-cellinje med MTT assay.	nol 73.2 µg/ml) och Filtek P60 (medium 1.3 µg/ml och etanol icke detekterbar). Både provkropparna av komposit och extrakten hade en cytotoxisk effekt på odlade fibroblaster. Provkroppar av Synergy var mindre cytotoxiska än de andra kompositerna, medan etanolextraktet från Synergy var mer toxiska än de andra. Varken medium eller etanolextrakt från Synergy innehöll BPA.
[29] Durner m.fl. 2011	Flytande komposit, fyllningsmaterial Metanol	att studera hur väteperoxidblekning påverkar frisättning av BPA och andra monomerer från polymeriserade dentala material	Provkroppar av fyllningsmaterialen Tetric Flow, Tetric Ceram och FiltekTM Supreme tillverkades. Provkropparna blektes med Opalescence PF tooth whitening system; PF 15 % (5 tim. blekning) eller PF 35 % (0.5 tim. blekning). Monomerer, tillsatser och ospecifika oxidativa produkter extraherades därefter i metanol i 37° under 1 eller 7 dagar. Extrakten analyserades med GC/MS (detektionsgräns ej rapporterad).	De högsta BPA-koncentrationerna uppmättes i extrakten efter blekning med PF 15 %, och extraktion i 24 tim. Uppmätt frisättning från materialen var, Tetric Flow: 14.49 vs. 2.09 µmol/l (utan blekning). Tetric Ceram: 11.45 vs. 1.82 µmol/l (utan blekning). FiltekTM Supreme: 12.41 vs. 1.70 µmol/l (utan blekning).
[30] Eliades m.fl. 2007	Ortodontisk adhesiv Etanol	att kvantifiera BPA frisättning från ortodontiska adhesiver efter simulerad åldring	De testade materialen var ett kemisk härdande (Rely-a-bond) och ett ljushärdande adhesiv (Reliance). Materialen polymeriserades på brackets som lades i 99 % etanol i 5 veckor. Prov togs efter 1 dygn och efter 1, 3 och 5 veckor. Extrakten analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns 0.1 µg/L).	Frisättningen av BPA från bägge materialen var icke detekterbar vid alla tidpunkter.
[31] Eliades m.fl. 2011	Ortodontisk adhesiv Vatten	att bestämma frisättningen av BPA från ett ortodontiskt adhesiv	Extraherade premolarer placerades i gips i en tandbågeform. En bockad rostfri ortodontisk tråd bondades fast på tänderna med den ljushärdande Transbond XT. Tre likadana modeller framställdes och placerades sedan i destillerat vatten under 10, 20 och 30 dagar. Vattenproven analyserades med GC-MS (detektionsgräns ej rapporterad). Vattnet som de extraherade tänderna legat i innan fastsätt-	BPA frisattes i mätbara koncentrationer med den högsta koncentrationen i gruppen som legat i vatten i 30 dagar (2.9 µg/L). Alla prover med adhesiv hade BPA-koncentrationer som var signifikant högre än kontrollen (0.16 µg/L).

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
			ning av brackets användes som kontroll.	
[32] Geurt- sen m.fl. 1999	Fissurförseglings- material Vatten eller celloadningsme- dium	att bestämma fri- sättningen av kom- ponenter från ljus- härdade fissurförseglings- material samt att testa deras toxicitet i cellkulturer	Fissurförseglingsmaterial: Fissurit F, Heliaseal, Visioseal, Delton Plus. Polymeriserade provkroppar förvarades i vatten eller celloadningsmedium under 24 tim., och extrakten analyserades därefter med GC/MS (relativ kvantifiering). Fibroblaster inkuberades med extrakten i 24 tim, varefter DNA-mängden mättes (med H33342), som ett mått på cellviabilitet.	BPA var icke detekterbart i extraktet från något av materialen. Extraktet från Delton var de enda som hade en signifikant och negativ effekt på celltill- växt/viabilitet i fibroblasterna.
[33] Hamid & Hume, 1997	Fissurförseglings- material Destillerat vatten	att identifiera och kvantifiera kompo- nenter frisatta från sju kommersiellt tillgängliga ljushär- dande fissurförseg- lingsmaterial	Fissurförseglingsmaterialen som testades var Concise, UltraSeal Pit and fissure sealant, Prisma Shield Compules, Heliaseal F, Delton från Ash/Dentsply samt Delton från Johnson & Johnson. Materialen polymeriserades i gjutformor med hål, eller på ocklusalytan på extraherade tänder, och nedsänktes därefter i vatten. Vätskan förnyades efter olika tidsintervall, från 4 min till 10 dagar. Extraktet analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns 0.07-0.09 µg/ml).	BPA detekterades inte i någon av eluaten.
[34] Hamid m.fl. 1998	Resin- modifierade glasjonomercement, kompomer cement Vatten	att identifiera och kvantifiera frisatta komponenter från resin-modifierade glasjonomercement och kompomer- material	Sex resin-modifierade glasjonomercement användes: Fuji Bond LC, Fuji II LC, Fuji Lining LC, Photac Fil, Vitrebond och Vitremer, samt en kompomer, Dyract. Materialen polymeriserades i gjutformor med hål eller i extraherade tänder där en grund kavitet preparerats, och nedsänktes därefter i vatten. Vätskan förnyades efter olika tidsintervall, från 4 min till 10 dagar. Eluaten analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns ej rapporterad).	BPA detekterades inte i någon av eluaten.
[35] Imai m.fl. 2000a	Komposit, fyll- ningsmaterial Vatten eller	att förstå mekan- ismerna bakom frisättningen av BPA från kompositer	BPA tillsattes till kompositen Z100 till två förbestämda koncentrationer, 100 µg /g eller 500 µg /g resin (0.01 respektive 0.05%). Diskformade provkroppar ljushärdades. Provkropparna placerades i 37°C vatten som förnyades och	BPA-innehållet i Z100 innan tillsats var 2.3 µg/g. Frisättningen av BPA från kompositen i vatten var snabb initialt (6 tim.) men avtog därefter och stannade på en konstant låg nivå. När provkrop-

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	metanol	genom att tillsätta kända mängder BPA till kompositen Z100 och sedan mäta frisättningen i vatten och metanol	analyserades vid förutbestämda tidpunkter upp till 7 dagar. Efter 7 dagar placerades provkropparna i metanol som analyserades vid förutbestämda tidpunkter upp till 28 dagar. BPA-innehållet i opolymeriserad Z100 analyserades också efter lösning i acetonitril. Analyserna utfördes med HPLC (UV/VIS alt fluorometrisk detektion; detektionsgränsen ej rapporterade).	parna efter 7 dagar i vatten placerades i metanol ökade frisättningen av BPA igen. Av det totala BPA-innehållet i kompositen frisattes 5-6% i vattenlösning, och 18-23 % i metanol, under en 7 dagarsperiod. Extrapolering av frisättningen av BPA under 10 år visade att ca 12 % av det totala innehållet kommer att ha frisatts efter 10 år i en vattenlösning. En tredjedel av det kommer dock att ha frisatts under de första 3 dagarna.
[36] Imai m.fl. 2000b	Komposit fyllningsmaterial och BisGMA	att kvantifiera BPA-innehållet i sex BisGMA-baserade kompositmaterial, och tre olika BisGMA från olika leverantörer	De kompositmaterial som testades var PhotoClearfil A, Palfique, Estelite, Z100, Tetric och Charisma. De BisGMA produkter som ingick var från Shin-Nakamura (Japan), Polysciences Inc (USA) och Freeman Chemical Co (USA). 100 mg ohärdat kompositmaterial, eller 20 mg BisGMA löstes i acetonitril vid 40°C och analyserades efter filtrering med HPLC (fluorescens; detektionsgräns 3 ng/ml).	Detekterbara mängder av BPA uppmättes i alla komposit material, med koncentrationer från 1.5 (Tetric) till 10.2 (Charisma) µg/g material. BPA-innehållet i BisGMA-produkterna varierade mellan olika leverantörer, och uppmättes till 42.6-130 µg/g.
	Acetonitril			
[37] Kadoma m.fl. 2000	BisDMA, BisGMA	att identifiera hydrolysisprodukterna vid omvandling av BPA-relaterade monomerer	Omvandlingen av BisDMA och BisGMA studerades i metanol eller en blandning av metanol/vatten (30/70). Hydrolys initierades med fosforsyra, saltsyra (pH 1) eller natriumhydroxid (pH 13), vid 37°C. Prover togs fortlöpande fram till efter 813 tim. och nedbrytningsprodukterna, inklusive BPA, identifierades och semikvantifierades. Proven analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns ej rapporterad).	Studien visade att hydrolysav BisDMA i syra resulterade i en gradvis omvandling till bisfenol A-monometakrylat, och till BPA. Vid hydrolys i natriumhydroxid så omvandlades BisDMA snabbt till BPA (100 % inom 24 tim.). Inget BPA producerades vid kemisk hydrolys av BisGMA (upp till 336 tim.). Hydrolys av BisGMA i syra resulterade i en omvandling till olika monometakrylater (BisGMA-P och BisGMA-S). Dessa monometakrylater visades kunna omvandlas till BHP (2,2-bis[4-(2,3-dihydroxy-propoxy)phenyl]propane) i basisk miljö (natriumhydroxid).
	Fosforsyra, salt-syra eller natriumhydroxid i metanol/vatten lösning			
[38] Kotyk & Wiltshire 2014	Ortodontiska material	att utvärdera frisättningen av BPA från	Frisättningen från tolv olika material, 6 retainer, en aligner (ny och använd), 4 typer av ligaturer, 1 typ av (polykarbonat-)	BPA-halterna i eluat från de flesta materialen var icke detekterbara.

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	Artificiell saliv	ortodontiska material efter simulerad intraoral exponering	bracket och 2 adhesiv/cement testades. För att simulera intraorala förhållande sänktes provkroppar ner i artificiell salivlösning och utsattes därefter för termisk behandling. Efter 10 cykler av temperaturväxlingar (4-60°C) skakades proverna i 14 dagar vid 37°C. Prov av eluaten togs och analyserades efter 1, 3, 7 samt 14 dagar med GC-MS (kvantifieringsgränsen 0.17 ppm).	För Thermoformed Biocryl retainer detekterades BPA i tre prover av fyra tagna dag 1, med ett medelvärde på 7.63 µg/g material. Ingen ytterligare frisättning observerades vid senare tidpunkter. För Transbond XT adhesiv detekterades frisatt BPA dag 3 i två prover av tre, vilket gav ett medelvärde på 2.75 µg/g material. Ingen ytterligare frisättning observerades vid senare tidpunkter.
[39] Mal-kiewicz m.fl. 2014	Komposit, fyllningsmaterial Destillerat vatten	att kvantifiera komponenter frisatta från sex kompositmaterial som används inom EU	De kompositmaterial som testades var Gradia Direct Anterior, Arkon, Filtek Z550, Herculite XRV, Tetric EVO Ceram och Charisma. Provkroppar av härdat material inkuberades i vatten vid 37°C under 1 och 24 tim., samt 7 och 30 dagar. Fem prov analyserades per tidpunkt. Eluaten analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns ej rapporterad).	Alla material frisatte signifikanta mängder av BPA efter 24 tim. Den lägsta koncentrationen av frisatt BPA, 0.075 µg/ml uppmättes från Filtek Z550 (24 tim.). Den högsta koncentrationen av frisatt BPA, 1.809 µg/ml, uppmättes från Gradia Direkt Anterior (24 tim.). För alla material gällde att mängden BPA i proverna efter 30 dagars extraktion var lägre än i proverna tagna efter 24 tim.
[40] Manabe m.fl. 2000	Dentinbonding, komposit och fissurförseglingsmaterial Fosfatbuffrad koksaltlösning (PBS)	att demonstrera att GC-MS utgör en pålitlig metod för att detektera spår av BPA i dentala material. Metoden användes för att bestämma både innehållet och frisättningen av BPA från olika material	De testade materialen var Clearfil Photo Bond (dentinbonding), Palfique Estelite, Clearfil Photo SC, Silux Plus (komposit), Concise, Teeth Mate A, Teeth Mate F-1 (fissurförseglingsmaterial). För att testa BPA-innehåll löstes opolymeriserade material i metanol och fillern filterades bort. För att testa frisättningen av BPA från härdat material placerades provkroppar av härdat fissurförseglingsmaterial och komposit i PBS, och inkuberades vid 37°C i 24 tim. Vätskan analyserades därefter med GC-MS (konfidensgräns 1 ng/mg).	Innehållet av BPA var 18.5 ng/mg i Clearfil Photo Bond, och 6.4 ng/mg i kompositen Silux Plus. Fissurförseglingsmaterialen Concise och Teeth Mate A innehöll 14.4 respektive 20.2 ng BPA/mg material. I övriga material var innehållet av BPA lägre än konfidensgränsen för mätmetoden. Tre material frisatte BPA. Kompositen Silux Plus frisatte 91.4 ng BPA/g material under 24 tim. i koksaltlösning. Fissurförseglingsmaterialen Concise och Teeth Mate A frisatte 19.8 respektive 55.5 ng BPA/g material.
[41]	Komposit, adhe-	att mäta frisättning-	De testade materialen var: Synergy (komposit), Scotchbond	Resultaten visade att frisättningshastigheten var

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
Mazzaoui m.fl. 2002	siv, fissurförseglingsmaterial, ormocer och resin-modifierad glasjonomercement Vatten, vatten/etanol blandning	en av monomerer från olika typer av resin-modifierade dentala material i vatten-etanol blandning	Multipurpose (adhesiv), Delton Plus (fissurförsegling), Definite (ormocer), Fuji II LC (resinmodifierad glasjonomer). Provkroppar tillverkades av alla material och fördelades till 3 vätskor: vatten, vatten/etanol 50/50 eller vatten/etanol 25/75. För att bestämma koncentrationer av olika monomerer togs prov efter 1, 7, 30 och 90 dagar. Analyserna utfördes med electrospray ionization/MS (detektions/kvantifierings gräns ej rapporterad).	högst under dag 1 och att alla monomerer frisattes i signifikant högre grad i etanolblandningarna än i vatten. Två av fem material, Delton och ScotchBond, frisatte BPA. Den kumulativa frisättningen från Delton efter 90 d var 30 och 122 mmol/mm ² i vatten respektive vatten/etanol (25/75). Scotch-Bond frisatte 124 och 399 mmol/mm ² i vatten respektive vatten/etanol (25/75) efter 90 d.
[42] Moon m.fl. 2000	Fissurförseglingsmaterial Artificiell saliv, etanol	att bestämma frisättningen samt innehållet av BPA och andra monomerer från fem olika fissurförseglingsmaterial	De testade materialen var: Pit & Fissure Sealant, Elite, Fissurit F, Ultraseal XT Plus, Concise. För att testa frisättning, tillverkades provkroppar av alla material och sänktes i artificiell saliv eller etanol 75 % vid 37°C under 1, 7, 14, 21 och 28 dagar (separata prover för de olika tidsintervall). Analyserna utfördes med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns ej rapporterad). För att testa BPA-innehållet, löstes ohärdade material upp i etanol (99.9%) i 4 min. och analyserades med GC-MS.	Ingen BPA detekterades i artificiell saliv från något av materialen. I etanollösning, frisatte Pit & Fissure Sealant 1.4 µg BPA per mg material efter 1 dygn, och mängden frisatt BPA ökade gradvis upp till 3.96 µg per mg efter 28 dagar. Fissurit F frisatte mellan 0.13 och 0.18 µg BPA per mg vid alla tidsintervall. I de övriga materialen var BPA icke detekterbart. BPA kunde dock detekteras i samtliga opolymeriserade material.
[43] Nathanson m.fl. 1997	Fissurförseglingsmaterial Etanol	att identifiera och kvantifiera BPA och andra komponenter som frisätts från ljushärdade fissurförseglingsmaterial	Sju material testades: Delton, Concise, Helioclear, Prisma:Shield, Seal-Rite I, Seal-Rite II och Defender. En bestämd mängd av ljushärdat material extraherades i etanol 95 % under 4 min och analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns för BPA <0.0001 µg/mg).	Ingen BPA detekterades från något av de sju materialen. Eftersom Delton tidigare har rapporterats innehålla BPA bekräftades resultaten även med GC/MS. BisDMA frisattes från två av materialen, 1.23 µg/mg material från Delton och 0.39 µg/mg från Defender.
[44] Noda m.fl. 1999	Komposit, fyllningsmaterial	att etablera en ny metod för att mäta	Fem material testades: Clearfil AP-X, Z100, Lite-Fil, Estio LC och Prodigy.	Resultaten visade att acetonitril var ett bättre lösningsmedel än metanol för att uppnå separat-

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	Acetonitril	innehållet av BPA i resinbaserade dentalmaterial	Opolymeriserade material löstes upp i acetonitril och analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns 0.1 µg/ml).	ion mellan BPA och TEGDMA. Alla material innehöll BPA från, 0.1 till 2.2 ng/mg resin. Den högsta koncentrationen detekterades i Z100.
[52] Polydrou m.fl. 2007	Komposit, fyllningsmaterial Etanol	att bestämma frisättningen samt innehållet av BPA och andra monomerer från två kompositmaterial efter olika härdningstider	Två kompositmaterial, Tetric Ceram (hybridkomposit) och Tetric Flow (flytande komposit) användes. Provkropparna härdades i 20, 40 eller 80 sekunder, eller härdades inte alls. Därefter placerades provkropparna i 75 % etanol och vätskan förnyades efter 1, 7 och 28 dagar. Analyserna utfördes med LC/MS (kvantifieringsgräns 5 µg/ml).	Till skillnad från monomererna BisGMA och TEGDMA, kunde inget BPA detekteras, varken som innehåll i materialen eller som frisatt till vätska.
[47] Polydrou m.fl. 2009a	Komposit och ormocer Etanol	att utvärdera frisättningen av BPA och andra monomerer från två fyllningsmaterial efter blekning med två olika tandblekningsmedel	Nanohybrid-kompositen Filtek Supreme XT och en ormocer, Ceram X, användes. Provkroppar placerades i poolad humansaliv i 3 d. Efter detta blektes provkropparna antingen med Opalescence Xtra Boost (38 % väteperoxid) i 45 min eller med Opalescence PF (15 % karbamidperoxid) i 56 tim. Obehandlade provkroppar användes som kontroller. Därefter placerades provkropparna i 1 ml 75 % etanol, och vätskan förnyades efter 1, 7 och 28 dagar. Eluatet analyserades med LC-MS/MS (kvantifieringsgräns 0.5 µg/ml).	Ceram X frisatte mer BPA än Filtek Supreme. Från Ceram X frisattes 3.1 µg BPA/ml under dag 1, 6.7–7.1 µg/ml under dag 2-7, och 3.4–3.9 µg/ml mellan dag 8-28. Efter blekningsbehandling var frisättning av BPA lägre än utan. Från Filtek Supreme frisattes 0–0.6 µg BPA/ml efter 24 tim. Blekning hade ingen signifikant påverkan på frisättningen.
[48] Polydrou m.fl. 2009b	Komposit, för uppbyggnad av pelare Etanol	att bestämma frisättningen av BPA och andra monomerer från tre kompositer med olika härdningsmekanismer, och korrelera denna frisättning med konversionsgraden hos materi-	Materialen som användes var: Clearfil Core (kemisk härdning), Clearfil Photo Core (ljushärdande) och Clearfil DC Core Automix (dualhärdande). Provkroppar framställdes och lades i 75 % etanol som förnyades efter 1, 7 och 28 dagar. Eluatet analyserades med LC-MS/MS (kvantifieringsgräns 0.5 µg/ml). Konversionsgraden bestämdes med FT-IR spektrometri.	Den kumulativa frisättningen av BPA från Clearfil Photo Core och Clearfil DC Core Automix var 8.92 respektive 15.31 µg/ml efter 28 dagar. Efter första dygnet var BPA-mängden från Clearfil Photo Core icke detekterbar, och 5.19 µg/ml från Clearfil DC Core Automix. BPA var icke detekterbart i extrakten från Clearfil Core vid någon tidpunkt. Då detta material hade den lägsta konversionsgraden fanns inget som tydde på omvänd korrelation mellan konversions-

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
		alen		grad och BPA-frisättning i denna studie.
[51] Polydoru m.fl. 2009c	Komposit och ormocer, uppbyggnads och fyllningsmaterial Etanol	att bestämma frisättningen av BPA och andra monomerer från två ljushärdande och ett kemiskt härdande kompositmaterial	Materialen som användes var: Filtek Supreme XT, Clearfil Core och Ceram X (ormocer). Materialen härdades (med olika härdningstider 0-80 sekunder) och provkropparna lades direkt i 75 % etanol som förnyades efter 1, 7 och 28 dagar samt efter 1 år. Analyserna utfördes med LC-MS/MS (kvantifieringsgräns 0.5 µg/ml).	Studien visade att Filtek Supreme XT och Clearfil Core inte frisatte BPA. Detekterbara mängder av BPA frisattes från alla Ceram X-provkroppar (oberoende av härdningstid) under dag 1, dag 2-7, dag 8-28, men var ej detekterbart från dag 29 till ett år.
[50] Polydoru m.fl. 2011	Komposit och ormocer, fyllningsmaterial Etanol	att utvärdera frisättningen av BPA och andra monomerer från fyra kompositmaterial efter härdning med halogen eller LED-ljus	Kompositmaterialen som testades var: Filtek Supreme XT, Ceram X, Tetric EvoCeram och Tetric Flow. Materialen härdades och provkroppar lades direkt i 1 ml 75 % etanol som förnyades efter 1, 7 och 28 dagar. Analyserna utfördes med LC-MS/MS (kvantifieringsgräns 0.5 µg/ml).	BPA var icke detekterbart i Filtek Supreme XT, oberoende av härdningsmetod. Ceram X och Tetric Flow frisatte mer BPA efter halogenhärdning (H) än efter LED-härdning. Kumulativa BPA-koncentrationer efter 28 dagar i etanol var 18.2 (H) vs. 10.2 (LED) µg/ml för Ceram X, och 15 (H) vs. 11.5 (LED) µg/ml för Tetric Flow. Från Tetric EvoCeram var frisättningen av BPA högre med LED-härdning jämfört med halogen, med 6.9 respektive 27.5 µg/ml (kumulativ, 28d). Största mängden BPA per tidsenhet frisattes under de första 24 timmarna.
[49] Polydoru m.fl. 2012	Komposit och ormocer, fyllningsmaterial Koksalt, saliv, etanol, aceton	att studera hur olika lagringsmedia kan påverka frisättningen av BPA och andra monomerer från två kompositmaterial	Materialen som testades var Filtek Supreme XT och Ceram X. Media som testades var koksaltlösning (natriumklorid), saliv (samlad från individer utan kompositbehandling), 75 % etanol och aceton. Provkroppar av härdat material placerades i 1 ml av respektive media direkt efter härdning, och vätskan förnyades efter 1, 7 och 28 dagar. Analyserna utfördes med LC-MS/MS (kvantifieringsgräns 0.5 µg/ml).	BPA var icke detekterbart i extrakt från Filtek Supreme XT, oberoende av lagringsmedia eller inkubationstid. Varken frisatta monomerer eller BPA detekterades i extrakt från Ceram X, i något av medierna.
[53] Pulgar	Komposit, fyllningsmaterial	att bestämma innehållet och frisätt-	Kompositerna som testades var Charisma, Pekalux, Polofil, Silux-Plus, Z-100, Tetric och Brilliant. Fissurförseglingmaterialet	Studien visade att BPA kunde detekteras i prover från samtliga material, både härdade och ohär-

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
m.fl. 2000	och fissurförseg- lingsmaterial Vatten	ningen av BPA och andra aromatiska föreningar från kompositer och fissurförsegling- material	Delton testades också. Ohärdade material eller härdade provkroppar placerades i destillerat vatten med olika pH (1, 7, 9 eller 12), rördes om kraftigt och inkuberades vid 37°C i 24 tim. Analyserna utfördes med HPLC (kvantifieringsgräns 0.23 µg/ml) samt GC-MS.	dade. De högsta BPA-värdena uppmättes i ohär- dade material och basiskt pH, men undantag fanns. Högsta koncentrationen av BPA i ohärdat material mättes i Charisma, och var 155 µg/ml vid pH 7. Vid pH 7 frisatte 100 mg härdat kompositmaterial; 0 (Brilliant), 0.3 (Z-100), 0.6 (Pekalux), 1.4 (Char- isma), 2.8 (Polofil), 12.9 (Tetric) och 16.5 (Silux-Plus) µg BPA/ml. Fissurförseglingsmaterialet Delton (50 mg) frisatte 42.8 µg BPA/ml. Det fanns inget tydligt sambandet mellan uppmätt BPA-innehåll i materialet och frisättning från materialet. BisDMA detekterades främst som frisättning från polymeriserade kompositer vid högt pH. Vid pH 7 uppmättes 3.8 och 1.8 µg BisDMA/ml från Char- isma och Delton, men inget från de andra.
[54] Rueggeberg m.fl. 1999	Fissurförsegling- material Etanol	att undersöka effek- titeten av fem ytbehandlingar på reduktionen av frisatta mängder BisGMA, TEGDMA och BisDMA från ett fissurförsegling- material	Materialet som användes var Delton. Ytbehandlingar som jämfördes var (1) spolning med luft/vattenspray, (2) handskrubbing med torr bomullsrulle, (3) handskrubbing med vatteninträkt bomullsrulle, (4) hand- skrubbing med bomullspellet med pimpsten, (5) polering med en gummikopp och pimpsten, samt (6) ingen ytbehandling (kontroll). Provkroppar av härdade material sänktes efter ytbehandling- en ned i etanol under 5 min. Lösningen analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns; ej rapporterad).	Resultaten visade att frisättningen av BisDMA minskades efter alla ytbehandlingar. Mest mins- kade frisättningen med alternativ 5, polering med pimpsten, som resulterade i 99.5% reduktion av frisättningen i jämförelse med kontrollerna (ca 11 µg/ml).
[10] Schmalz m.fl. 1999	BisGMA, BisDMA och BADGE Metanol, leve-	att studera BPA- innehållet av olika monomerer som finns i fissurförseg-	Först analyserades BPA-innehållet i BisGMA, BisDMA och BADGE från olika tillverkare. BisGMA och BisDMA behandlades sedan på olika sätt: 1) i olika pH värde i metanolbaserat medium i 30 min i 50°C, 2) inkubat-	BisGMA innehöll <1 ppm BPA medan BisDMA och BADGE från olika tillverkare innehöll mellan 4-155 ppm BPA. BisGMA var stabil vid olika pH värden medan

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier

Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	resteras, saliv	lingsmaterial samt deras omvandling till BPA under hydrolytiska förhållanden	ion med leveresteras, eller 3) i poolad saliv, i 0.3-24 tim. Monomerinnehållet analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns 1-104 ppm).	nästan 100 % av allt BisDMA omvandlades till BPA vid pH 11. BisDMA omvandlades till stor del (>80%) till BPA efter behandling med leveresteras eller inkubation i saliv, i 24 tim. BisGMA omvandlades inte till BPA under inkubationen med esteras eller saliv.
[55] Sevkusic m.fl. 2014	Komposit, fyllningsmaterial Vatten, metanol	att mäta eluerade ämnen samt nedbrytningsprodukter som frisätts från ljushärdade kompositer	Materialen som testades var: Filtek Supreme XT, Filtek Supreme XT Flow, Tetric Ceram, Tetric Flow, Grandio, Grandio Flow. Provkroppar av härdade material sänktes i 37°C deutererat vatten eller deutererad metanol för att skilja mellan eluerade och nedbrytningsprodukter. Prov togs ut vid 1, 3, 7, 14, 30, 60, 90, 120, 150 och 180 dagar. Lösningen analyserades med GC-MS (detektionsgräns 0.00008 mmol/l).	Nitton eluerade substanser identifierades och ingen nedbrytningsprodukt. För övriga substanser frisattes små mängder under de första 90 dagar men frisättningen ökade mellan dag 90 och 180. BPA frisattes från samtliga material. Högsta koncentrationen som mättes i metanol var 1.47 mmol/l (Tetric Flow). Högsta koncentration BPA i vatten var 0.007 mmol/l (Grandio).
[56] Sunitha m.fl. 2011	Ortodontisk adhesiv Etanol	att mäta BPA-frisättning från en ortodontisk adhesiv där ljushärdningen skett på olika avstånd, och korrelera frisättningen till materialens härdningsgrad.	En ljushärdande adhesiv, Transbond XT, användes på rostfria ortodontiska brackets för premolarer. Efter härdning (avstånd 0, 5 eller 10mm) från den labiala sidan av varje "bracket", placerades 20 stycken i 15 ml etanol (99 %). Prov togs ut efter 1, 7, 21 och 35 dagar. Frisättningen mättes med HPLC (detaljerad info saknas; detektionsgräns 0.1 µg/L) och konversionsgraden med FTIR.	För härdningsavstånd 0 mm, steg de frisatta BPA-halterna upp till dag 21, varefter frisättningen avstannade. Ju längre avstånd från ljuskällan till materialet desto lägre konversionsgrad och högre frisättning av BPA uppmättes. Vid 10 mm härdningsavstånd var BPA-frisättningen som högst, med 64 µg/L under dag 1 och ingen, eller marginell ökning efter detta.
[57] Suzuki m.fl. 2000	Ortodontiska brackets, resinbaserade basmaterial Vatten, etanol, kloroform	att utvärdera innehållet och frisättningen av BPA från ortodontiska brackets och resinbaserade protesmaterial	Material som testades: Clear bracket, Aesthetic-Line, Silkon ML, Spirit MB bracket (brackets), Sumiploy Denture System, Reining System, UB Denture (resinbaserade basmaterial) och PC Pre-form (resinbaserad polykarbonat). Baspolymer eller krossad produkt nedsänktes i vatten eller etanol (95 %) under 1 eller 5 tim., innan frisättning av BPA mättes.	Koncentrationerna av BPA frisatt från brackets i vatten var mellan 0.01 och 0.40 µg/g, och i etanol mellan 0.15 och 9.42 µg/g (högst i Silkon ML). Krossade brackets frisatte mer BPA än brackets skurna i bitar. De resinbaserade basmaterialen frisatte mellan 0.01-0.09 µg BPA/g basmaterial i vatten, med en

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
			BPA-innehållet i materialen mättes efter att 20 mg opolymeriserade material upplöstes i 0.2 ml kloroform plus 0.2 ml etanol. Analyserna utfördes med HPLC (UV; detektionsgräns ej rapporterad). Efter HPLC analys kvantifierades BPA med MS.	liten ökning av frisättningen i etanol. Krossat material frisatte mer BPA än skära provkroppar. Totala BPA-innehållet i produkten PC Preform var 90.2 µg/g, och efter 5 tim. i 37°C vatten var mängden frisatt BPA 0.10 µg/g.
[58] Takahashi m.fl. 2004	Kronor av polykarbonat Vatten, etanol, heptan, ättiksyra, acetonitril	att utvärdera frisättningen av BPA från dentala polykarbonatkronor	Materialen som testades var J.M. Poly-crown. Frisättning av BPA mättes efter att kronorna placerats i olika lösningsmedel, vid 37 eller 65°C, i 24 tim. Lösningssmedlen som användes var vatten, etanol, heptan, ättiksyra och acetonitril. BPA separerades med HPLC (UV) och kvantifierades med LC-MS (detektions eller kvantifieringsgräns ej rapporterad).	Frisättning av BPA per 100 mg material var vid 37 respektive 65°C, 0 och 0.28 µg med etanol, 1.92 och 4.72 µg med ättiksyra, och 6.26 och 8.80 µg med acetonitril. Ingen BPA detekterades efter extraktion med vatten eller heptan.
[59] Tarumi m.fl. 2000	Fissurförseglingsmaterial och ortodontiska adhesiv Acetonitril	att bestämma innehållet av monomerer i tre fissurförseglingsmaterial och fem resinbaserade adhesiver, samt att utvärdera deras östrogeneffekt, in vitro	Fissurförseglingsmaterialen som testades var Delton, Defender och Teethmate-F1. Adhesiverna som testades var: Linerbond 2V Liquid A, Linerbond 2V Liquid B, Scotchbond Multi-purpose, Opti Bond Solo, All Bond 2 D/E Resin. Ohärdat material löstes upp i acetonitril (eller DMSO för cellexperiment). Proverna analyserades med HPLC (UV; detektionsgräns för BPA var 100 pg). BisDMA-innehållet i två material bekräftades med GC/MS. Östrogenaktivitet mättes med en luciferas reporterassay i HeLa celler som transfekterats med hER.	BPA var icke detekterbart i något av materialen. BisDMA hittades i Delton (4.1% viktprocent) och Defender (3.4% viktprocent). Delton och Defender var de enda materialen som uppvisade östrogenaktivitet i cellsystemet (vid ≥ 5 µg material/ml).
[60] Tiba m.fl. 2014	Komposit, fyllningsmaterial och resin-modifierade cement Artificiell saliv med esteras,	att bestämma både innehållet och frisättningen av BPA från komposit material, och innehåll i BisGMA och BisDMA	Använda material: Heliomolar HB, Filtek Supreme Ultra Universal, Grandio, SonicFill, Tetric EvoCeram Bulk Fill, X-tra fil, Filtek Bulk Fill Flowable Restorative, Surefil SDR Flow, Clearfil Majesty Flow, Filtek Supreme Ultra Flowable, Esthet-X Flow, Venus Bulk Fill (komposit) och Embrace WetBond Class V (resin cement). För att testa BPA-innehåll löstes opolymeriserade material i acetonitril vid 37°C i 24 tim. För att testa frisättningen av BPA från härdat material placera-	Innehållet av BPA var mellan 14.7 (Filtek Bulk Fill) och 12225 ng (Venus Bulk Fill) per g komposit. I Clearfill Majesty Flow och Embrace WetBond Class V var BPA-innehållet under detektionsgränsen för metoden. Alla material förutom Embrace WetBond Class V frisatte BPA. Längsta koncentrationen mättes i Surefil SDR (1.5 ng/g) och högsta frisättningen

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier

Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	acetonitril		des provkroppar i tillverkade salivlösning med tillsatt esteras, och inkuberades vid 37°C i 24 och 48 tim. Vätskan analyserades därefter med LC-MS/MS (detektionsgräns var 0.2 ng/ml eller 1.4 ng/g material).	(80.4 ng/g) mättes i materialet med högsta BPA-innehåll (Venus Bulk Fill). För det materialet motsvarade frisatt BPA under 24 tim. 0.65% av det totala innehållet. Alla 3 BisGMA-produkter innehöll BPA, 26-476 ng/g material. BisDMA produkten innehöll mest BPA, 113 µg/g material.
[61] Tsitrou m.fl. 2014	Komposit Artificiell saliv, cellodlingsmedium, etanol	att studera hur olika vätskor påverkar frisättningen av BPA från fyra kompositmaterial	Kompositmaterialen som testades var Clearfil Majesty Esthetic, Esthet X, Filtek Silorane och Admira. De vätskor som användes var artificiell saliv, cellodlingsmedium (DMEM), DMEM med serum (FBS), och etanol 75 %. Provkropparna sänktes ner i de olika vätskorna i 37°C, som byttes ut efter 1 och 7 dagar. Proverna analyserades med HPLC (UV; kvantifieringsgräns 0.5 µg/ml).	BPA var icke detekterbart i något eluat från Filtek Silorane eller Admira. Frisatt BPA från Clearfil Majesty Esthetic var detekterbart bara i 75 % etanol (11 µg/ml efter 1 dag, och 8 µg/ml mellan dag 2-7). Mängden frisatt BPA från Esthet X var 5 µg/ml efter 7 dagar i 75 % etanol. Ingen frisättning detekterades vid andra tider eller med andra vätskor.
[62] Wada m.fl. 2004	Komposit Vatten, cellodlingsmedium	att identifiera komponenter frisatta från 24 olika resinbaserade kompositmaterial, och testa östrogenaktivitet in vitro	Materialen som testades var Charisma, Flowline, Esthet X, Surefil, Spectrum, Herculite, Prodigy, Revolution, Clearfil APX, Clearfil ST, Palfique Estelite, Palfique Toughwell, Palfique Estelite LV, Litefil IIA, Beatiful, Unfil F, Z250, Filtek Flow, Glacier, Wave, Heliomolar, Tetric Ceram, Tetric Flow, Progress. Eluat erhöles efter inkubation av provkroppar med polymeriserade material i 24 tim. i 37°C destillerat vatten (eller cellodlingsmedium för cell-experiment). Eluaten analyserades med HPLC (UV/VIS; detektionsgräns för BPA var 1 nmol/L). Östrogen aktivitet mättes med luciferas reporter-assay i HEK293T celler transfekterade med ERE-luc plasmid.	BPA var icke detekterbart i eluaten från något av materialen. Eluat från sex av materialen uppvisade östrogen aktivitet: Charisma, Flowline, Esthet X, Surefil, Spectrum och Revolution. Östrogenaktiviteten var associerad med innehållet av HMBP eller DMPA i eluaten.
[64] Watanabe m.fl. 2001	Polykarbonat brackets Vatten, kloro-	att kvantifiera innehållet och frisättning av BPA från brackets i polykarbonat	Materialet som testades var Clear bracket. Frisättning av BPA mättes efter att materialet sänktes ner i 37°C vatten under 3, 6, 9 och 12 månader. Alternativt sänktes materialet ner i 60°C vatten. Vätskan förnyades efter 1, 2, 3, 4	BPA-innehållet i brackets var 35 µg/g och ökade under inkubationen i vatten; 3.8 gånger efter 12 månader i 37°C, och 12.4 gånger efter 14 veckor i 60°C.

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
	form/metanol		dagar samt efter 1-14 veckor. BPA-innehållet i brackets mättes efter upplösning i kloroform (plus metanol). Innehållet mättes både i brackets som tagits efter behandling av patient, och brackets som hade varit nedsänkt i vatten (37 alt. 60°C). Proverna analyserades med HPLC (UV alt fluorescens; detektionsgräns för UV: 0.1 µg/g).	BPA-frisättningen i vatten var långsamt i början men ökade efter 6 månader vid 37°C, och redan efter 6 veckor i 60°C. Den kumulativa frisättningen av BPA var 3.8 µg/g efter 12 månader i 37°C, och 35 µg/g efter 14 veckor i 60°C. BPA-innehållet mättes också i brackets som avlägsnats från patienter efter 5-15 månader. Samtliga använda brackets hade högre BPA-halt än oanvända brackets.
[63] Watanabe 2004	Ortodontiska brackets, krona i polykarbonat, basmaterial till gomplatta Vatten, kloroform/metanol	att kvantifiera innehållet och frisättning över tid av BPA från ortodontiska brackets i polykarbonat	Materialen som testades var ortodontiska brackets, (Spirit MB och Clear bracket), en temporär polykarbonat (PC)-krona (Crown-S), och ett resin-baserat basmaterial (PC Preform resin). Materialen sänktes i 37°C vatten. Vätskan förnyades efter 12, 16, 25 och 34 månader och frisatt BPA mättes. BPA-innehållet i materialen mättes efter upplösning i kloroform (plus metanol). Innehållet mättes både i början och i slutet av experimentet (0 och 34 månader). BPA-innehållet mättes också i brackets avlägsnade från patienter efter 18-40 månader. Proverna analyserades med HPLC (UV alt fluorescens; detektionsgräns ej rapporterad).	Frisättning av BPA i vattnet var linjär upp till 34 månader. Den kumulativa BPA-frisättningen var högst från brackets, 37.4 µg/g material under 34 månader. Basmaterial och kronan frisatte 2.2 respektive 2.8 µg/g BPA under samma tid. Innehållet av BPA i Clear bracket ökade 10 gånger under 34 månaders förvaring i vatten (från 47 till 472 µg/g). Förändringarna i BPA-innehållet var något mindre i basmaterial (från 18 till 130 µg/g), och i PC-kronan (från 36 till 50 µg/g) under samma tid. Resultaten visade också att BPA-innehållet i brackets från patienter (Spirit MB) var 39-125 µg/g efter 18-30 månader i munnen. Ursprungsvärden för dessa brackets redovisas dock inte.
[46] Örtengren m.fl. 2001	Kompositfyllningsmaterial, kompositcement Vatten	att studera vattenupptag, löslighet och frisättning av monomerer från 6 kompositer	Kompositerna var Alcaglass (kron- och bromaterial), C&B Cement (kompositcement), Sono-Cem (kompositcement), Targis (kron- o bromaterial), Spectrum TPH (fyllningsmaterial), Vario-Link II (kompositcement). Provkroppar framställdes och lades i 37°C destillerat vatten under 4 tim. och 1, 7, 60 och 180 dagar. Olika prov användes för de olika tidsintervallen.	Inget detekterbart BPA fanns i något av proven. Maximal koncentration av monomer i lösningen hittades efter 7 dagar.

Bilaga 8. Tabellering av in vitro-studier				
Författare, år	Typ av material, lösningsmedel	Syfte	Intervention ¹	Rapporterat resultat
[45] Örtengren m.fl. 2004	Komposit	att studera hur olika pH värden påverkar nedbrytning och frisättning av organiska föreningar från komposit material	Analyserna utfördes med HPLC (UV; detektionsgräns ej rapporterad).	
	Citrat-fosfat buffert		Kompositmaterialet som testades var Z100. Härdad material nedsänkts i citrat-fosfat buffert med pH värde 4, 6 eller 8, i 24 tim. eller 6 månader. Eluerade substanser kvantifierades med GC-MS/SPME (detektionsgräns ej rapporterade).	Efter eluering under 24 tim. detekterades BPA bara i lösningen med pH 8 (0.05 µg per provbit). Efter 6 månaders eluering var mängden frisatt BPA per provbit 0.002 µg i lösning med pH 4, 0.25 µg i pH 6 och 0.4 µg i pH 8.

¹För analysmetod: se termlista i bilaga 19

Bilaga 9. Kliniska studier – uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet

Bilaga 9. Kliniska studier- uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet								
Författare, år	Biologisk vätska (volym)	Tid ¹ för provtagning	Material typ	Material mängd per patient	Analysmetod för BPA	Produkt namn	Rapporterad BPA-koncentration	Gemensam enhet SALIV: ng/ml URIN: µg/g kreatinin
[14] Arenholt-Bindslev m.fl. 1999	SALIV (5 ml)	strax före, strax efter , 1 och 24 tim. efter	fissurförsegling	38±3mg (4 tänder)	HPLC (UV/VIS) Mobilfas: meta-nol/fosforsyra Det. gräns: 0.1 ppm	Delton LC	Medel: 1.43 ppm Högst: 2.8 ppm	Medel: / ^a Högst: / ^a
[15] Chung m.fl. 2012	URIN (5 ml)	Prov tagits i efter-hand, ej i samband med behandlingen	fissurförsegling kompositfyllning	saknas	HPLC-ESI-MS/MS Mobilfas: acetonitril 60% Det. gräns: ej rapporterad	Visio-Seal	i.d.	i.d.
						fissurförsegling (namn på material saknas) kompositfyllning plus fissurförsegling (namn på material saknas)	Medel: 9.13 µg/g kreatinin högre än ref.gruppen Högst: ej rapporterat Medel: 2.68 µg/g kreatinin högre än ref.gruppen Högst: ej rapporterat	Medel: / ^a Högst: / ^a Medel: / ^a Högst: / ^a
[16] Fung m.fl. 2000	SALIV (20-30 ml)	1 tim. före, 1 tim. , 3 tim., 24 tim., 3 och 5 dagar efter	fissurförsegling	8 mg (en tand) 32 mg (4 tänder)	HPLC (fluorescence) Mobil fas: acetonitril 50% Det. gräns: 5 ppb	Delton LC	SALIV Medel: ej rapporterat Högst: 105.6 ppb	Medel: / ^a Högst: 105.6 ng/ml (ppb används felaktigt)

Bilaga 9. Kliniska studier- uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet								
Författare, år	Biologisk vätska (volym)	Tid ¹ för provtagning	Material typ	Material mängd per patient	Analysmetod för BPA	Produkt namn	Rapporterad BPA-koncentration	Gemensam enhet SALIV: ng/ml URIN: µg/g kreatinin
	BLOD (5-7 ml)	1 tim. före, 1 tim., 3 tim., 24 tim., 3 och 5 dagar efter	fissurförsegling	8 mg (en tand) 32 mg (4 tänder)	HPLC (fluorescence) Mobil fas: acetonitril 50% Det. gräns: 5 ppb	Delton LC	i.d.	i.d.
[17] Han m.fl. 2012	SALIV (- ml)	Prov tagits i efterhand, ej i samband med behandlingen	fissurförsegling kompositfyllning (poolade resultat)	saknas	Supersensitive BPA ELISA (Ecologiena) Mobilfas: ej aktuellt Det. gräns: ej rapporterad	saknas	Medel: 0.92 µg/L Högst: 8.305 µg/L	Medel: 0.92 ng/ml Högst: 8.305 ng/ml
[18] Joskow m.fl. 2006	SALIV (2 x 2 ml)	direkt före, direkt efter , 1 tim. efter	fissurförsegling	7.4 mg per försegling I medeltal 6 förseglingar per patient motsvarar 40 mg material	Isotope-dilution GC-MS Mobilfas: ej aktuellt Det. gräns: 0.1 ng/ml	Delton LC	Medel: 42.8 ng/ml Högst: 96.2 ng/ml	Medel: 42.8 ng/ml Högst: 96.2 ng/ml
						Helioseal F	Medel: 0.54 ng/ml Högst: ej rapporterat	Medel: 0.54 ng/ml Högst: / ^a
						Delton LC	Medel: 12 µg/g kreatinin Högst: 45.4 µg/g kreatinin	Medel: 12 µg/g kreatinin Högst: 45.4 µg/g kreatinin
[19] Kang m.fl. 2011	SALIV (- ml)	direkt före, 30 min efter , 1 dag, 1 vecka och 1 månad efter	komposit (bonding av lingual-retainer)	saknas	LC-MS Mobilfas: 0.1% ättiksyra/acetonitril Det. gräns: 0.5 ng/ml	Filtek Flow	Medel: 2.32 ng/ml Högst: ej rapporterat	Medel: 2.32 ng/ml Högst: / ^a
						Z250	Medel: 7.26 ng/ml Högst: 20,9 ng/ml	Medel: 7.26 ng/ml Högst: 20,9 ng/ml

Bilaga 9. Kliniska studier- uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet								
Författare, år	Biologisk vätska (volym)	Tid ¹ för provtagning	Material typ	Material mängd per patient	Analysmetod för BPA	Produkt namn	Rapporterad BPA-koncentration	Gemensam enhet SALIV: ng/ml URIN: µg/g kreatinin
	URIN (- ml)	direkt före, 1 dag, 1 vecka och 1 månad efter	komposit (bonding av lingual retainer)	saknas	LC-MS Mobilfas: 0.1% ättiksyra/acetonitril Det. gräns: 0.5 ng/ml	Filtek Flow	Icke signifikant skillnad från baslinjevärde	Icke signifikant skillnad från baslinjevärde
						Z250	Icke signifikant skillnad från baslinjevärde	Icke signifikant skillnad från baslinjevärde
[20] Kingman m.fl. 2012	SALIV (≤ 2 ml)	före, < 1 tim., 1-8 tim., 9-30 tim. efter	komposit-fyllning	120 mg (beräknad medelvärde per patient)	LC-MS Mobilfas: saknas Det. gräns: ej rapporterad	Alla material (Filtek Z250 >80% av fyllningarna, Tetric Flow, Heliomolar HB, Esthet-X)	BPA: Medel: 0.64 ng/ml Högst: ej rapporterat BisDMA: Icke signifikant skillnad från baslinjevärde Medel: 2.38 ng/ml (ej justerad för kreatinin) Högst: ej rapporterat BisDMA: Icke signifikant skillnad från baslinjevärde	BPA: Medel: 0.64 ng/ml Högst: / ^a BisDMA: Icke signifikant skillnad från baslinjevärde BPA: Medel: / ^a Högst: / ^a BisDMA: Icke signifikant skillnad från baslinjevärde
	URIN (20 ml)							
[25] McKinney 2014	Urin	Tvärsnittsstudie	Fissurförseglings-material	7-16 ytor med fissurförseglingar	SPE-HPLC-Isotope dilution-MS/MS	Ingen information	Geometriskt medelvärde för alla: 2.9 ng/ml. Spann: 0.3-149 ng/ml	Geometriskt medelvärde: 2.9 ng/ml Högsta: 149 ng/ml

Bilaga 9. Kliniska studier- uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet								
Författare, år	Biologisk vätska (volym)	Tid ¹ för provtagning	Material typ	Material mängd per patient	Analysmetod för BPA	Produkt namn	Rapporterad BPA-koncentration	Gemensam enhet SALIV: ng/ml URIN: µg/g kreatinin
[21] Olea m.fl. 1996	SALIV (26-39 ml)	1 tim. före, 1 tim. efter	Fissurförsegling	50 mg per patient	HPLC (UV/VIS) Mobilfas: acetonitril (gradient) Det. gräns: ej rapporterad	Delton	Medel: 9.72 µg/ml Högst: 30 µg/ml	Medel: 9 720* ng/ml Högst: 30 000* ng/ml
[22] Sasaki m.fl. 2005	SALIV (- ml)	före, strax efter	kompositfyllning	0.1 g (100 mg)	ELISA (Eiken) Mobilfas: ej aktuellt Det. gräns: ej rapporterad	Z 100 Progress Palfique-Toughwell Metafil Flo Unifil S Beautifil Xeno CFII Prodigy Clearfil ST	Medel: 32.1 ng/ml Högst: 60.1 ng/ml Värden redovisas endast grafiskt	Medel: 32.1 ng/ml Högst: 60.1 ng/ml / ^a
[23] Zafra m.fl. 2002	SALIV (10 ml)	1 tim. efter	Saknas	saknas	GC-MS Mobilfas: ej aktuellt Det. gräns: 3 µg/L för BPA 12 µg/L för BisDMA	saknas	BPA: Medel: 26.1 µg/L Högst: 32.4 µg/L BisDMA: i.d.	BPA: Medel: 26.1 ng/ml Högst: 32.4 ng/ml BisDMA: i.d.
[24] Zimmerman-Downs m.fl. 2010	SALIV (- ml)	1 tim. före, 1, 3 och 24 tim. efter	fissurförsegling	saknas	ELISA (Abraxis LLC) Mobilfas: ej aktuellt Det. gräns: 0.05 µg/L	Delton Pit & Fissure sealant	Medel: ej rapporterad Högst: 9.08 µg/L (högdosgrupp som fick 4 fissurförseglingar)	Medel: ej rapporterad Högst: 9.08 ng/ml (högdosgrupp som fick 4 fissurförseglingar)

Bilaga 9. Kliniska studier- uppmätta koncentrationer med en gemensam enhet								
Författare, år	Biologisk vätska (volym)	Tid ¹ för provtagning	Material typ	Material mängd per patient	Analysmetod för BPA	Produkt namn	Rapporterad BPA-koncentration	Gemensam enhet SALIV: ng/ml URIN: µg/g kreatinin
	BLOD (- ml)	1 tim. före, 1, 3 och 24 tim. efter					i.d.	i.d.

- = information saknas

i.d. = icke detekterbara mängder

/^a = ej omräkningsbar pga. information som saknas

* värden identifierade som "outliers" enligt Dixon's Q-test med 95 % konfidensintervall

¹Tid för vilken den rapporterade koncentrationen anges är markerad med fet text.

Bilaga 10. Kompositmaterial – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet

Bilaga 10. Kompositmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet									
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Mängd material och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	Rapporterad ¹ BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per provkropp (µg)		Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)	
[26] Al-Hiyasat 2005	Cellodlingsmedium (0.5ml) 72 tim.	5 mm diameter, 2 mm tjocklek	70.65	Admira*	i.d.	i.d.		i.d.	
				Admira Flow*	i.d.	i.d.		i.d.	
				Feltik Z250	0.64	0.32		4.53	
				Feltik Flow	i.d.	i.d.		i.d.	
				Tetric Ceram	i.d.	i.d.		i.d.	
				Tetric Flow	1.65	0.825		11.68	
[28] Darmani 2007	Cellodlingsmedium (CM), eller etanol (Et) (0.5ml) 72 tim.	5 mm diameter, 2 mm tjocklek	70.65	Z100	i.d.	i.d.		i.d.	
				Solitaire 2	CM 1.7	CM	0.85	CM	12.03
					Et 73.2	Et	36.6	Et	518
				Filtek P60	CM 1.3	CM	0.65	CM	9.2
					Et i.d.	Et	i.d.	Et	i.d.
				Synergy, N.D.	i.d.	i.d.		i.d.	
[29] Durner 2011	Metanol (1 ml) 24 tim. (flera tidsintervall testades)	100 mg, 6 mm i diameter, 1.8 mm tjocklek	90.43	Tetric Flow	2.09 µmol/l	0.477		5.27	
				Tetric Ceram	1.82 µmol/l	0.415		4.59	
				Filtek™ Supreme	1.70 µmol/l	0.388		4.29	
[35] Imai 2000a	Vatten (V) eller metanol (Me) 7 d (flera tidsintervall)	100 mg 5 mm diameter,	70.65	Z100	Innehåll 2.3	V	0.014	V	0.20
					µg/g. Frisättnings- hastighet (7 d) 6.1	Me	0.054	Me	0.76

Bilaga 10. Kompositmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Mängd material och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	Rapporterad ¹ BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per provkropp (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
	testades)	2 mm tjocklek			resp. 23.4%.		
[39] Malkiewicz 2014	Vatten, 10 ml 24 tim. (flera tidsintervall testades)	5 mm diameter, 2 mm tjocklek	70.65	Gradia Direct Anterior	1.809	18.09	256 ^b
				Arkon	0.167	1.67	23.63 ^b
				Filtek Z550	0.075	0.75	10.61 ^b
				Herculite XRV	0.306	3.06	43.31 ^b
				Tetric EVO Ceram	0.138	1.38	19.53 ^b
				Charisma	0.285	2.85	40.34 ^b
[40] Manabe 2000	Fosfatbuffrad koksaltlös- ning (PBS) (10 ml), 24 tim.	3 x100 mg, 4 mm i diameter, 5 mm höjd	87.92 x 3	Silux Plus	91.4 ng/g	0.027	0.10 ^b
[41] Mazzaoui 2002	Vatten eller etanol/vatten (10 ml), 24 tim.	4 mm i diameter, 2 mm tjocklek	50.24	Synergy	0 mmol/m ²	i.d.	i.d.
				Definite ^o	0 mmol/m ²	i.d.	i.d.
[[52] Polydorou 2007	Etanol/vatten 75/25 (1 ml), 24 tim.	4.5 mm i diame- ter, 2 mm tjock	60.05	Tetric Ceram	i.d.	i.d.	i.d.
				Tetric Flow	i.d.	i.d.	i.d.
[47] Polydorou 2009a	Poolad saliv i 3 d, därefter etanol/vatten 75/25 (1 ml), 24 tim. (flera tidsintervall testades)	4.5 mm i diame- ter, 2 mm tjock- lek	60.05	Filtek Supreme XT	0-0.61	0.61	10.16
				Ceram X ^o	3.1	3.1	51.62
[51] Polydorou 2009c	Etanol/vatten 75/25 (1 ml) 24 tim. (flera tidsintervall testades)	4.5 mm i diame- ter, 2 mm tjock- lek	60.05	Filtek Supreme XT	i.d.	i.d.	i.d.
				Ceram X ^o	5.25 (transform- erad från log.)	5.25	87.42
[50] Polydorou	Etanol/vatten 75/25	4.5 mm i diame-	60.05	Filtek Supreme XT	i.d.	i.d.	i.d.

Bilaga 10. Kompositmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet									
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Mängd material och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	Rapporterad ¹ BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)		BPA-mängd per provkropp (µg)		Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
2011	(1 ml) 24 tim. (flera tidsintervall testades) H: halogenhärdning L: LED-härdning	ter, 2 mm tjock- lek		Ceram X ^o	H:	5.2	H:	5.2	H: 86.59
					L:	3.1	L:	3.1	L: 51.62
				Tetric EvoCeram	H:	1.1	H:	1.1	H: 18.32
					L:	4.8	L:	4.8	L: 79.93
				Tetric Flow	H:	2.6	H:	2.6	H: 43.30
					L:	2.0	L:	2.0	L: 33.30
[49] Polydorou 2012	Koksaltlösning, saliv, etanol (75%), aceton (1 ml), 24 tim. (fler tidsintervall testades)	4.5 mm i diame- ter, 2 mm tjock- lek	60.05	Filtek Supreme XT		i.d.		i.d.	i.d.
				Ceram X ^o		i.d.		i.d.	i.d.
[53] Pulgar 2000	Vatten, pH 7.0 (1 ml) 24 tim.	100 mg, 5 mm i diameter, 2 mm djup	70.65	Charisma		1.4		1.4	19.81 ^b
				Pekalux		0.6		0.6	8.49 ^b
				Polofil		2.8		2.8	39.63 ^b
				Silux-Plus		16.5		16.5	233.5 ^b
				Z-100		0.3		0.3	4.24 ^b
				Tetric		12.9		12.9	182.6 ^b
				Brilliant		i.d.		i.d.	i.d.
[55] Sevkusic 2014	Vatten (V), etanol (Me) (1 ml) 1-180 dagar	100 mg, 6 mm i diameter, 1.8 mm tjocklek	90.43	Filtek Supreme XT	V: 0.000 mmol/l Me: 0.598 (180 d)	V: Me:	i.d. 136.51	V: Me:	i.d. 1509.5
				Filtek Supreme XT Flow	V: 0.001 mmol/l Me: 0.005 (180 d)	V: Me:	0.23 1.14	V: Me:	2.54 12.60
				Tetric Ceram	V: 0.001 mmol/l Me: 0.022 (180 d)	V: Me:	0.23 5.02	V: Me:	2.54 55.51
				Tetric Flow	V: 0.002 mmol/l Me: 1.469 (90 d)	V: Me:	0.45 335.3	V: Me:	4.98 3707.8

Bilaga 10. Kompositmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Mängd material och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	Rapporterad ¹ BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per provkropp (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
				Grandio	V: 0.007 mmol/l Me: 0.193 (150 d)	V: 1.60 Me: 44.05	V: 17.69 Me: 487.1
				Grandio Flow	V: 0.001 mmol/l Me: 0.598 (180 d)	V: 0.23 Me: 136.51	V: 2.54 Me: 1509.5
[60] Tiba 2014	Artificiell saliv lösning med esteras (- ml) 24 tim.	350 mg, 10 mm diameter, 2 mm djup	219.80	Heliomolar HB	2.9 ng/g	1.015 ng	0.005 ^b
				Filtek Supreme Ultra	3.8 ng/g	1.33 ng	0.006 ^b
				Grandio	3.8 ng/g	1.33 ng	0.006 ^b
				SonicFill	2.9 ng/g	1.015 ng	0.005 ^b
				Tetric EvoCeram Bulk Fill	7.0 ng/g	2.45 ng	0.011 ^b
				X-tra fil	1.8 ng/g	0.63 ng	0.003 ^b
				Filtek Bulk Fill	6.2 ng/g	2.17 ng	0.010 ^b
				SureFil SDR	1.5 ng/g	0.525 ng	0.002 ^b
				Clearfil Majesty Flow	2.6 ng/g	0.91 ng	0.004 ^b
				Filtek Supreme Ultra Flowable	3.1 ng/g	1.085 ng	0.005 ^b
				Esthet-X Flow	1.9 ng/g	0.665 ng	0.003 ^b
				Embrace WetBond	nd<1.4 ng/g	i.d.	i.d.
				Venus Bulk Fill	80.4 ng/g	28.14 ng	0.128 ^b
[61] Tsitrou 2014	Artificiell saliv (AS), cellod- lingsmedium (CM), CM plus serum (CMS), etanol 75% (Et) (1 ml) 24 tim. (7 d testades också)	6 mm i diameter, 2 mm tjocklek	94.20	Clearfil Majesty Esthetic	AS: i.d. CM: i.d. CMS: i.d. Et: 11 (vid 24 tim)	AS: i.d. CM: i.d. CMS: i.d. Et: 11	AS: i.d. CM: i.d. CMS: i.d. Et: 116.77
				Esthet X	i.d.	i.d.	i.d.
				Filtek Silorane	i.d.	i.d.	i.d.
				Admira	i.d.	i.d.	i.d.
[62] Wada	Vatten	5 mm i diameter,	62.80	Charisma,Flowline	i.d.	i.d.	i.d.

Bilaga 10. Kompositmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Mängd material och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	Rapporterad ¹ BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per provkropp (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
2004	(2 ml) 24 Tim	1.5 mm höjd		Esthet X, Surefil Spectrum, Herculite, Prodigy Revolution, Clearfil APX, Clearfil ST Palfique Estelite Palfique Toughwell, Palfique Estelite LV, Litefil IIA, Beatifil, Unfil F, Z250, Filtek Flow, Glacier, Wave Heliomolar, Tetric Ceram, Tetric Flow, Progress			
[47] Örtengren 2001	Vatten (5 ml) 24 tim. (upp till 180 d)	15 mm i diame- ter, 0.5 mm tjock- lek	376.80	Spectrum TPH	i.d.	i.d.	i.d.
[45] Örtengren 2004	Citrat-fosfat buffert pH 8.0 (- ml) 24 tim. (upp till 6 måna- der)	15 mm i diame- ter, 0.5 mm tjock- lek	376.80	Z100	-	0.05	0.13 ^o

¹Resultat som det redovisas i studierna

²Resultat omräknat per ytenhet med informationen från de övriga kolumnerna

- = information saknas

i.d. = icke detekterbara mängder

^b=värdena användes för att beräkna ett geometriskt medelvärde för BPA-frisättningen från kompositmaterial i vattenbaserade lösningsmedel, till 0.42 ng BPA per mm² (n=26)

^o = ormocer

Förkortningar: CM=cellodlingsmedium, CMS=cellodlingsmedium m. serum, Et=etanol, H:halogen härdning, L:LED härdning, Me=metanol, AS=artificiell saliv, V=vatten.

Bilaga 11. Fissurförseglingsmaterial – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet

Bilaga 11. Fissurförseglingsmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Material mängd och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	¹ Rapporterad BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per provkropp (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
[16] Fung m.fl. 2000	Koksalt-lösning (5 ml) 24 tim.	10 mm diameter, 2 mm tjocklek	219.80	Delton LC	i.d.	i.d.	i.d.
[32] Geurtsen 1999	Vatten (5 ml) 24 tim.	5 mm diameter	19.63	Fissurit F	i.d.	i.d.	i.d.
				Helioseal	i.d.	i.d.	i.d.
				Visioseal	i.d.	i.d.	i.d.
				Delton Plus	i.d.	i.d.	i.d.
[33] Hamid 1997	Vatten 1 ml (1), 4 ml (2) 24 tim. (flera tidsintervall testades)	6 mm diameter, 0.5, 1, 2 mm tjocklek (2)	20 (1) 65.94, 75.36, 94.20 (2)	Concise (1)	i.d.	i.d.	i.d.
				Concise (2)	i.d.	i.d.	i.d.
				UltraSeal	i.d.	i.d.	i.d.
				Pit and fissure sealant	i.d.	i.d.	i.d.
				Prisma Shield	i.d.	i.d.	i.d.
	fissurförseglade tänder (1) provkroppar härdades i gjutform (2)			Compules	i.d.	i.d.	i.d.
				Helioseal F	i.d.	i.d.	i.d.
				Delton (Ash Dent GER)	i.d.	i.d.	i.d.
				Delton (J&J)	i.d.	i.d.	i.d.
[40] Manabe 2000	Fosfatbuffrad koksaltlösning	100 mg x 3 (300)	87.92 x 3	Concise	19.8 ng/g	0.006	0.022 ^b

Bilaga 11. Fissurförseglingsmaterial - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet								
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Material mängd och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	¹Rapporterad BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)		BPA-mängd per provkropp (µg)	Beräknad mängd² frisatt BPA (ng BPA/mm²)
	(PBS) (10 ml) 24 tim.	mg) 4 mm i dia- meter, 5 mm höjd		Teeth Mate A Teeth Mate F-1	55.5 ng/g i.d.		0.017 i.d.	0.063 ^b i.d.
[41] Mazzaoui 2002	Vatten (V) eller etanol (Et) (10 ml), 24 tim. (flera tidsin- tervall testades)	4 mm diameter, 2 mm tjocklek	50.24	Delton Plus	V: 13 mmol/m2 Et: 83 mmol/m2		/ ^a V / ^a Et	2.96 ^b 18.95
[42] Moon 2000	Artificiell saliv (AS) eller eta- nol (Et) (10 ml) 24 tim. (flera tidsintervall testades)	5 mm diameter, 1 mm tjocklek	54.95	Pit & Fissure Se- alant Elite Fissurit F Ultrasal XT Plus Concise	AS: i.d. Et: 1.40 µg/mg AS: i.d. Et: i.d. AS: i.d. Et: 0.13 µg/mg AS: i.d. Et: i.d. AS: i.d. Et: i.d.		i.d. / ^a i.d. i.d. i.d. / ^a i.d. i.d. i.d. i.d.	i.d. / ^a i.d. i.d. i.d. / ^a i.d. i.d. i.d. i.d.
[43] Nathanson 1997	Etanol (1 ml) 4 min	-	/ ^a	Delton Concise Helioseal Prisma:Shield Seal-Rite I Seal-Rite II Defender	i.d. i.d. i.d. i.d. i.d. i.d. i.d.		i.d. i.d. i.d. i.d. i.d. i.d. i.d.	i.d. i.d. i.d. i.d. i.d. i.d. i.d.
[53] Pulgar 2000	Vatten (1 ml) 24 tim.	50 mg	/ ^a	Delton (Ash Dent USA)	42.8 µg/ml motsv. 0.85 µg/mg eller 856 µg/g		42.8	/ ^a

¹Resultat som det redovisas i studierna

²Resultat omräknat per ytenhet med informationen från de övriga kolumnerna

- = information saknas

i.d. = icke detekterbara mängder

/^a = ej omräkningsbar pga. information som saknas

^b=värdena användes för att beräkna ett geometriskt medelvärde för BPA-frisättningen från fissurförseglingsmaterial till vattenbaserade lösningar, till 0.16 ng BPA per mm² (n=3)

Förkortningar: AS=artificiell saliv, Et=etanol, V=vatten

Bilaga 12. Adhesiv – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet

Bilaga 12. Adhesiv - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Mängd material och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad provkroppss- yta (mm ²)	Produkt namn	¹ Rapporterad BPA- koncentration, µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per försök (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
[30] Eliades 2007	Etanol (15ml) 24 tim. (flera tidsintervall testa- des)	20 bundna brackets per prov	/°	Rely-a-bond	i.d.	i.d.	i.d.
				Reliance	i.d.	i.d.	i.d.
[31] Eliades 2011	Vatten (- ml) 10 d (längre tidsin- tervall testades)	Rostfritt stål ligaturtråd bands till 6 extraherade premolarer	/°	Transbond XT	1.05 µg/L	/°	/°
[38] Kotyk 2014	Artificiell saliv (10ml) 3 d	0.7 g (6 provkroppar motsvarar material för bonding av 24 brackets) 6 mm diameter, 2 mm tjocklek	94.20	Transbond XT	i.d. – 4.32 µg/g (2.75 µg/g)	1.925	20.43
[41] Mazzaoui 2002	Vatten (V) eller etanol (Et) (10 ml) 24 tim. (flera tidsintervall testa- des)	4 mm diameter, 2 mm tjocklek	50.24	Scotchbond Multi- purpose	V	67 mmol/m2	/° V
					Et	175 mmol/m2	/° Et 39.95

[56] Sunitha 2011	Etanol (15 ml) 24 tim. (flera tidsintervall testa- des)	20 bundna brackets per prov	/ ^a	Transbond XT	14.38 µg/L	0.215	/ ^a
-------------------	--	-----------------------------	----------------	--------------	------------	-------	----------------

¹Resultat som det redovisas i studierna

²Resultat omräknat per ytenhet med informationen från de övriga kolumnerna

- = information saknas

i.d. = icke detekterbara mängder

/^a = ej omräkningsbart pga. information som saknas

Förkortningar: Et=etanol, V=vatten

Bilaga 13. Brackets – omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet

Bilaga 13. Brackets - omräkning av frisatta BPA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Material mängd och/eller provkroppstor- lek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	Rapporterad BPA- koncentration µg/ml (annars indikerat)	BPA-mängd per försök (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
[38] Kotyk 2014	Artificiell saliv (10 ml) 24 tim. (längre tidsintervall testa- des)	-	/ ^a	Vogue polycar- bonate orthodon- tic brackets		i.d.	i.d.
[57] Suzuki 2000	Vatten (V), etanol (Et) (? ml) 1 och 5 tim.	50-100 mg, 2-4 flingor 0.2-0.3 mm (f) alt pulver (p)	/ ^a	Clear bracket	V: 0.06 (f), 0.50 (p) Et: 0.23 (f), 2.54(p) µg/g	/ ^a	/ ^a
				Aesthetic-Line	V: 0.16 (f), 1.24 (p) Et: 0.56 (f), 6.34(p) µg/g	/ ^a	/ ^a
				Silikon ML	V: 0.40 (f), 4.22 (p) Et: 9.42(f), 22.24 (p) µg/g	/ ^a	/ ^a
				Spirit MB bracket	V: 0.01 (f), 1.52 (p) Et: 0.15 (f), 6.09(p) µg/g	/ ^a	/ ^a
[64] Watanabe 2001	Vatten (0.5 ml) 6 mån, 12 mån	En styck bracket, 22 mg	/ ^a	Clear bracket	0.4 µg/g (6 mån) 3.8 µg/g (12 mån)	/ ^a	/ ^a

[63] Watanabe 2004	Vatten (10 ml) 34 mån	Två stycken brackets, 44 mg	/ ^a	Clear bracket	37.4 µg/g	/ ^a	/ ^a
-----------------------	------------------------------------	--------------------------------	----------------	---------------	-----------	----------------	----------------

¹Resultat som det redovisas i studierna

²Resultat omräknat per ytenhet med informationen från de övriga kolumnerna

- = information saknas

i.d. = icke detekterbara mängder

/^a = ej omräkningsbart pga. information som saknas

Förkortningar: Et=etanol, V=vatten

Bilaga 14. Omräkning av frisatta BisDMA-koncentrationer till en gemensam enhet

Bilaga 14. Omräkning av frisatta BisDMA-koncentrationer till en gemensam enhet							
[studie nr.] Författare, år Material typ	Lösningsmedel (volym), inkubationstid	Material mängd och/eller prov- kroppstorlek	Beräknad prov- kroppsyta (mm ²)	Produkt namn	¹ Rapporterad BisDMA koncen- tration, µg/ml (annars indikerat)	BisDMA mängd per provkropp (µg)	Beräknad mängd ² frisatt BPA (ng BPA/mm ²)
[43] Nathanson 1997 Fissurförsegling (FF)	Etanol (ej angiven) 4 min	-	/°	Delton (FF)	1.23 µg/mg	/°	/°
				Concise (FF)	i.d.	/°	/°
				Helioseal (FF)	i.d.	/°	/°
				Prisma Shield (FF)	i.d.	/°	/°
				Seal-Rite I (FF)	i.d.	/°	/°
				Seal-Rite II (FF)	i.d.	/°	/°
				Defender (FF)	0.39 µg/mg	/°	/°
[53] Pulgar 2000 Kompositfyllning (K) Fissurförsegling (FF)	Vatten (1 ml) 24 tim.	50 mg	/°	Charisma (K)	3.8 µg/ml	/°	/°
				Pekalux (K)	i.d.	/°	/°
				Polofill (K)	i.d.	/°	/°
				Silux-Plus (K)	i.d.	/°	/°
				Z-100 (K)	i.d.	/°	/°
				Tetric (K)	i.d.	/°	/°
				Brilliant (K)	i.d.	/°	/°
				Delton (FF)	1.8 µg/ml	/°	/°

[54] Rueggeberg 1999	Etanol (3 ml) 5 min	10 µl härdades i 7 mm diameter yta (fast)	38.46	Delton (FF)	11 µg/ml	33 µg	858
-------------------------	----------------------------------	---	-------	-------------	----------	-------	-----

¹Resultat som det redovisas i studierna

²Resultat omräknat per ytenhet med informationen från de övriga kolumnerna

- = information saknas

i.d. = icke detekterbara mängder

/^a = ej omräkningsbart pga. information som saknas

Bilaga 15. Innehåll av BPA i kompositfyllningsmaterial

Produkt namn	Monomer(er) i produkten	µg BPA per g material	Lösningsmedel volym per g material	Analysmetod	Referens
Charisma	BisGMA	5.0	etanol (10-20 ml per g)	HPLC (UV/VIS)	[21] Olea 1996
		10.2	acetonitril	HPLC (fluorescens)	[36] Imai 2000b
Clearfil AP-X	BisGMA, TEGDMA	1.2	acetonitril (1 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[44] Noda 1999
Clearfil Majesty Flow	BisGMA	<0.01	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Clearfil Photo SC	BisGMA	i.d. <1	metanol (10 ml per mg)	GC-MS	[40] Manabe 2000
Embrace WetBond	UDMA	i.d. <0.005	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Estelite Palfique	BisGMA	8.6	acetonitril (10 ml)	HPLC (fluorescens)	[36] Imai 2000b
		i.d. <1	metanol (10 ml per mg)	GC-MS	[40] Manabe 2000
Esthet X Flow	BisGMA	0.02	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Estio LC	UDMA, BisMEPP	0.1	acetonitril (1 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[44] Noda 1999
Filtek Bulk Fill	BisGMA	0.01	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Filtek Supreme Plus Flow	BisGMA	0.03	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Filtek Supreme Ultra	BisGMA	0.22	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Grandio	BisGMA	0.19	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Heliomolar HB	BisGMA	0.05	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Lite-Fil	UDMA	0.1	acetonitril (1 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[44] Noda 1999
Pekalux	BisGMA	42*	etanol (10-20 ml per g)	HPLC (UV/VIS)	[21] Olea 1996
PhotoClearfil A	BisGMA	3.5	acetonitril (10 ml)	HPLC (fluorescens)	[36] Imai 2000b
Prodigy		0.3	acetonitril (1 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[44] Noda 1999
Silux Plus	BisGMA	6.4	metanol (10 ml per mg)	GC-MS	[40] Manabe 2000
SonicFill	BisGMA	0.16	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Surefil SDR	BisGMA	0.04	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014

Produkt namn	Monomer(er) i produkten	µg BPA per g material	Lösningsmedel volym per g material	Analysmetod	Referens
Tetric	BisGMA	677*	etanol (10-20 ml per g)	HPLC (UV/VIS)	[21] Olea 1996
		1.5	acetonitril (10 ml)	HPLC (fluorescens)	[36] Imai 2000b
Tetric Ceram	BisGMA, UDMA	i.d.	etanol (1 ml)	LC/MS	[52] Polydorou 2007
Tetric Evo Ceram Bulk Fill	BisGMA	1.19	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Tetric Flow	BisGMA	i.d.	etanol (1 ml)	LC/MS	[52] Polydorou 2007
Venus Bulk Fill	UDMA, BisEDMA	12.23	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
X-tra fil	BisGMA	0.07	acetonitril	LC-MS/MS	[60] Tiba 2014
Z100	BisGMA, TEGDMA	2.3	acetonitril	HPLC (fluorescens)	[35] Imai 2000a
		2.3	acetonitril (10 ml)	HPLC (fluorescens)	[36] Imai 2000b
		2.2	acetonitril (1 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[44] Noda 1999

* värden identifierade som "outliers" enligt Dixon's Q-test med 95 % konfidensintervall

Bilaga 16. Innehåll av BPA och BisDMA i fissurförseglingsmaterial

Produkt namn ¹	µg BPA per g material	mg BisDMA per g material	Lösningsmedel volym per g material	Analysmetod	Referens
Concise	15.4	/	metanol (10 ml per mg)	GC-MS	[40] Manabe 2000
Delton (Ash)	74	292*	etanol (10-20 ml per g)	HPLC (UV/VIS)	[21] Olea 1996
	i.d.	41	acetonitril (10 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[59] Tarumi 2000
Defender	i.d.	34	acetonitril (10 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[59] Tarumi 2000
Teethmate-A	20.2	/	metanol (10 ml per mg)	GC-MS	[40] Manabe 2000
Teethmate-F1	<1	/	metanol (10 ml per mg)	GC-MS	[40] Manabe 2000
	i.d.	36	acetonitril (10 ml per mg)	HPLC (UV/VIS)	[59] Tarumi 2000

/ ej studerat

* värden identifierade som "outliers" enligt Dixon's Q-test med 95 % konfidensintervall

¹ Ytterligare en studie detekterade BPA i fem olika material men utan att redovisa siffror [42].

Bilaga 17. Problematiken kring BPA-mätningar och beräkning av en exponeringsdos

För att bedöma riskerna för negativa hälsoeffekter av BPA, såsom exempelvis hormonstörande effekter, är det viktigt att ta reda på koncentrationen av fritt BPA som når de östrogen-känsliga cellerna i kroppen och att beakta effekterna av en eventuell livslång exponering. De kliniska studierna i denna kartläggning innehöll inte tillräckligt med information för att kunna beräkna hur mycket BPA patienter exponeras för från dentala material, varken på kort eller på lång sikt. De flesta kliniska studierna i kartläggningen undersökte frisatta BPA-mängder från nygjorda fyllningar eller fissurförseglingar i kroppsvätskor, som längst upp till några dagar efter behandlingen. Två retrospektiva studier i kartläggningen bestämde BPA-koncentrationerna hos patienter med befintliga fyllningar och fissurförseglingar, men de var inte utformade så att det går att beräkna den dagliga BPA-dosen från de dentala materialen.

Det var inte heller möjligt att beräkna BPA-mängden som en patient kan exponeras för under den första tiden efter behandlingen, utifrån data från de kliniska studierna. Studierna som undersökt BPA-frisättning i saliv i samband med tandbehandling redovisar i regel bara den frisatta BPA-koncentrationen vid insamlingstillfället, men inte frisättningshastigheten dvs. mängden BPA frisatt per tidenhet. Eftersom BPA-koncentrationen i saliv påverkas av många faktorer som inte är redovisade, såsom individens salivsekretion, tiden för provtagning, insamlingstiden, om det var stimulerad saliv eller vilo-saliv osv., så kan koncentrationen i saliv inte användas för att beräkna den BPA-mängd som patienten exponeras för per dag.

Två studier har visat att det inte går att detektera BPA i blod efter behandling med resinbaserade dentala material, troligen därför att koncentrationerna av BPA är för låga. En stor del av det BPA som tas upp i kroppen utsöndras i urinen, och BPA-mätningar i urin är därför ett bättre sätt att uppskatta exponeringen från dentala material. Man behöver dock ta hänsyn till BPA-exponeringen från andra källor (främst mat och dryck), genom att bestämma bakgrunds nivåerna av BPA i urin från försökspersonerna innan studien startar och/eller genom kontroll av kosten. Några få studier som fångades upp i denna kartläggning bestämde BPA-koncentrationen i urin vid olika tidpunkter efter behandling med komposit- [19, 20] eller fissurförseglingsmaterial [18]. Även om en ökning av BPA-koncentrationen visades i samtliga studier (24 timmar efter behandlingen), bestämdes BPA-koncentrationen i studierna endast i prover som togs vid olika tidpunkter, och justerades mot kreatinin. Uppgifter om mängden urin som samlats in saknades i samtliga studier. En analys av den sammanlagda mängden BPA som utsöndrats, efter att urin samlas in under ett dygn eller mer skulle ge ett säkrare svar på hur mycket BPA som frisätts från dentala material och tas upp i kroppen.

Beräkning av den mängd BPA som en patient kan exponeras för. På grund av bristerna i de kliniska studierna gjordes en estimering av den BPA-mängd (dygnsdos) som en patient kan exponeras för, baserad på frisättningsdata från in vitro-studierna. Den estimerade dosen gäller för det första dygnet efter en behandling med fyllnings- eller fissurförseglingsmaterial, d.v.s. under den tid då frisättningshastigheten är som högst. Det är i första hand är den syreinhärdade och ofullständigt härdade ytan på nygjorda fyllningarna och fissurförseglingarna som frisätter BPA. Denna uppfattning styrks av både in vitro-studier och kliniska studier som mäter BPA i saliv i denna kartläggning, där frisättningen av BPA visats minska kraftigt efter det första dygnet.

Till skillnad från de kliniska studierna, så är det möjligt att från in-vitro studierna beräkna den BPA-mängd som frisätts under en viss tid, eftersom vätskevolymen är konstant i försöken (och inte påverkas av parametrar som salivsekretionshastighet eller urinvolym). Studier där BPA-frisättning uppmätts i vattenbaserade lösningar såsom vatten, saliv, artificiell saliv eller buffert (saltlösning med neutralt pH) i 37°C, bedömdes vara de mest fysiologiskt relevanta och användes därför i beräkningarna. I vissa av studierna som undersökte BPA-frisättning från nyhärdade provkroppar över tid byttes vätskan ut vid varje ny tidpunkt. I dessa fall beräknades den kumulativa BPA-frisättningen för de första 24 timmarna genom att summera de BPA-koncentrationer som uppmätts vid de olika tidpunkterna (upp till 24 timmar). I andra studier togs bara ett prov för analys utan att vätskan förnyades, och då användes den uppmätta koncentrationen vid 24 timmar som den kumulativa BPA-frisättningen under första dygnet. Självklart kan den kumulativa BPA-frisättningen påverkas om vätskan byttes ut eller inte, samt vätskans volym, eftersom vätskan blir mättad efter en viss tid. Det visade sig dock inte vara ett problem för mätningar upp till 24 timmar eftersom frisättningshastigheten i studierna var över noll för flera dagar oavsett om vätskan förnyades eller inte.

En beräkning av BPA-exponeringen från dentala material som är baserad på data från in vitro-studier är naturligtvis inte utan begränsningar. Faktorer som kan påverka frisättningen av BPA och som inte beaktas här är t.ex. salivens kontinuerliga flöde, salivens innehåll av esteraser, förändringar av pH efter intag av mat och dryck, samt mekanisk påverkan på materialen genom tuggning. Det betyder t.ex. att BPA-exponeringen kommer att underskattas i beräkningarna om det BisDMA som kan frisättas från BisDMA-innehållande dentala material omvandlas till BPA i munnen. Beräkningarna begränsas också till det första 24 timmarna efter en tänkt behandling och beaktar inte det faktum att materialet förändras när det åldras vilket skulle kunna påverka nybildningen av BPA från det BisDMA som är bundet i materialet.

Samtidigt är det mycket som talar för att BPA-exponeringen från de olika materialen kan vara överskattad då de beräknats från de högsta uppmätta mängderna frisatt BPA från dentala material, eller från medelvärdet av uppmätta mängder frisatt BPA. De studier och de material från vilka man inte kunnat detektera något frisatt BPA alls har sålunda inte påverkat (sänkt) medelvärdet. Det korrekta vore att ersätta icke ”detekterbara koncentrationer” med detektionsgränsen för analysmetoden, men det var inte möjligt då den informationen saknades i många studier.

Med reservationer för dessa begränsningar, beräknades den BPA-mängd som en patient kan exponeras för från en ny kompositfyllning under det första dygnet efter behandlingen (estimerad dygnsdos), baserat på den högsta uppmätta mängden frisatt BPA per dygn (256 ng/mm^2 [39]), eller på ett geometrisk medelvärde av mängden frisatt BPA per dygn (0.42 ng/mm^2) från in vitro-studierna (Bilaga 10).

För beräkningen av den BPA-mängd som en patient kan exponeras för från tolv fissurförseglingar under det första dygnet användes den högsta uppmätta mängden frisatt BPA under 24 timmar (2.96 ng/mm^2 ; Bilaga 11) eftersom endast ett fåtal av fissurförseglingsmaterialen har visats frisätta detekterbara mängder BPA in vitro, och spridningen mellan de uppmätta BPA-mängderna var stor.

Beräknad mängd (dos) per kg kroppsvikt ($\mu\text{g/kg}$) = $X * Y / W * 1000$

X = frisättningen av BPA från en provkropp (med känd ytstorlek) i vattenlösning under 24 timmar (ng/mm^2)

Y = den beräknade ytan av en klass II-fyllning (3 ytor) på en molar, eller tolv fissurförseglingar (mm^2)

W = kroppsvikt (30 kg)

Bilaga 18. Exkludering av extremvärden

”Dixons Q-test” användes för att identifiera och exkludera extremvärden i studierna. Testet förutsätter normalfördelning enligt Dean och Dixon (1951). I testet sätts data i ordning av ökande värden och beräknas Q enligt definition:

$$Q = \frac{\text{avstånd}}{\text{intervall}}$$

Avståndet är den absoluta skillnaden mellan avvikande värdet i fråga och det närmaste värdet till det. Intervallet är den absoluta skillnaden mellan det högsta och det minsta värdet. Q jämförs därefter med det kallade ”critical Q-value” som är ett referensvärde som motsvarar urvalsstorleken och konfidensintervall. Om $Q > Q_{\text{critical}}$ så är det avvikande värdet en ”outlier”.

Referens:

Rorabacher, DB. Statistical Treatment for Rejection of Deviant Values: Critical Values of Dixon Q Parameter and Related Subrange Ratios at the 95 percent Confidence Level. Anal. Chem. 1991; 63(2):139–146.

Bilaga 19. Termlista

Termer	Förklaring
BADGE	Bisfenol A diglycidyleter; en mellanprodukt i syntesen av BisGMA från BPA
balb/c 3T3 celler	Spontant immortaliserade fibroblast celler (en typ av bindvävscell) isolerade från en albino mus embryo
BHP	Bisfenol A diglycidyleter dihydrat; en nedbrytningsprodukt av BisGMA
BisDMA	Bisfenol A dimetakrylat; en av monomererna (komponenter) i vissa resinbaserade dentala material
BisGMA	Bis glycidyl metakrylat; huvudmonomer/komponent i vissa resinbaserade dentala material
BPA	Bisfenol A
Brackets	Del av en fast tandställning som fästs på tänderna och genom vilken tråden (rälsen) hålls på plats
Cytotoxisk	Giftig för celler
DMPA	2,2-dimetoxi-2-fenylacetofenon; tillsätts i resinbaserade dentala material som initiator av härdningsprocessen
DMSO	Dimetylsulfoxid; lösningsmedel som kan lösa både polära och icke-polära föreningar och är blandbart med både organiska lösningsmedel samt vatten i alla proportioner
EGDMA	Etylenglykol dimetakrylat; huvudmonomer/komponent i vissa resinbaserade dentala material
ELISA	"Enzyme-linked immuno-sorbent assay"; en analysmetod som baseras på bindning av specifika antikroppar till deras målsubstanser, exempelvis BPA
Electrospray MS	En teknik som används i masspektrometri (MS) för att producera joner med elektro-spray (högspänning appliceras på en vätska för att skapa en aerosol)
ERE-luc plasmid	"Estrogen receptor Response Element-luciferase plasmid"; Ringformade DNA molekyl som används för att bedöma om en substans genom att aktivera östrogenreceptorn kan ha en effekt i celler (mätts med produktionen av luciferas)
FBS	"Fetal bovine serum"
FT-IR spektrometri	"Fourier Transform Infra-Red" spektrometri; en mätmetod som jämför den absorberade energin från en infraröd ljuskälla för att identifiera olika material
GC	Gaskromatografi
GC-MS	Gaskromatografi-masspektrometri
GC-MS/SPME	"Gas chromatography-mass spectrometry /Solid Phase Micro Extraction"; en allmänt använd teknik för extraktion och koncentration av lättflyktiga organiska föreningar
GPA	Glasjonormercement; tandfärgade lagningsmaterial, baserade på reaktionen av silikatglas pulver och syra, en jonomer

HMBP	2-hydroxy-4-metoxybensofenon; tillsätts i resinbaserade dentala material som fotostabilisator
HEK293T celler	"Human Embryonic Kidney 293 T-antigen transformed cells"; embryonala njurceller immortaliserade med adenovirus
HeLa celler	En tumörcellinje isolerade från en human livmoderhalscancer
hER	"human Estrogen (östrogen) Receptor"
HPLC	"High performance liquid chromatography"
HPLC-ESI-MS/MS	"High performance liquid chromatography-Electrospray Ionization" kopplad till masspektrometri
HPLC/UV	HPLC med ultraviolett ljusdetektor
H33342	"Bisbenzimid Hoechst 33342"; ett fluorescerande färgämne som används för bestämning av DNA-innehållet i celler
Kompomer	Glasjonormodifierat kompositmaterial
Komposit	Ett fyllningsmaterial som är resinbaserat
Kreatinin	En nedbrytningsprodukt av kreatinfosfat som utsöndras konstant i urinen när blodet filtreras i njuren
LC	Vätskekromatografi
LC-MS	Vätskekromatografi-masspektrometri
LC-MS/MS	LC-MS kopplad till masspektrometri med högupplösning
"Luciferase reporter assay"	En analys som används för att bedöma om en substans genom att aktivera en vis receptor (såsom östrogenreceptorn) kan ha en effekt i celler (mätts med produktionen av luciferas)
Monomer	Den repeterande enheten i en polymer
MS	Masspektrometri
MTT assay	En metod som mäter cellviabilitet genom reduktion av tetrazolium (MTT) av mitokondriella enzymer
Ormocer	Ett tandfyllningsmaterial sammansatt av en blandning av organiska och oorganiska (glas eller keramik) komponenter, baserat på silikon
Polykarbonat	En transparent termoplast som i huvudsak består av sammanbundna BPA-molekyler
Polymer	Polymerer består av ett stort antal monomerer som är sammanbundna med varandra
ppb	"Parts per billion"
ppm	"Parts per million"
Resin	Består av en blandning mellan monomerer, initiator och stabilisator
RMGPA	Resinmodifierad glasjonormer cement
TEGDMA	Trietylglykol metakrylat; en huvudmonomer/komponent i vissa resinbaserade dentala material
UEDMA eller UDMA	Uretan dimetakrylat; en huvudmonomer/komponent i vissa resinbaserade dentala material
TDI	Tolerabelt Dagligt Intag; en uppskattning av den mängd av ett ämne i luft, mat eller dricksvatten som kan tas dagligen under en livstid utan märkbar hälsorisk (anges oftast i mikrogram per kg kroppsvikt och dag)
UV	Ultraviolett ljus
VIS	Synligt ljus

Bilaga 20. Medverkande

Följande personer har medverkat i arbetet med kartläggningen.

Litteratursökning:

- Christian Linders, enheten för kunskapsöversikter, Socialstyrelsen
- Natalia Berg, enheten för kunskapsöversikter, Socialstyrelsen

Övriga arbetsmoment:

- Anastasia Simi, enheten för kunskapsöversikter, Socialstyrelsen
- Irene Edebert, enheten för kunskapsöversikter, Socialstyrelsen
- Helena Domeij, enheten för kunskapsöversikter, Socialstyrelsen

Externa granskare:

- Anders Berglund, Umeå Universitet
- Gunilla Sandborgh Englund, Karolinska Institutet
- Annika Hanberg, Karolinska Institutet

Referenser

1. 2/11., KR. Kemikalieinspektionens Rapport 2/11. Bisfenol A- Rapport från ett regeringsuppdrag. 2011 [cited 2014 -12-21]; Available from: https://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport2_11_BisfenolA.pdf
2. Beronius A, HA. Sources of exposure to bisphenol A. 2011 [cited 2014 -12-21]; Available from: <http://ki.se/sites/default/files/immrapport2-2011.pdf>
3. European Food Safety Authority (EFSA), EFSA Panel on Food Contact Materials, E, Flavourings and Processing Aids (CEF), . DRAFT Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs – Part: exposure assessment. 2013 [cited 2014-10-07]; Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultationsclosed/call/130725.pdf>
4. European Food Safety Authority (EFSA), EFSA Panel on Food Contact Materials, E, Flavourings and Processing Aids (CEF),. Draft Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. 2014 [cited 2014-10-07]; Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultationsclosed/call/140117.pdf>
5. Beronius A, HA. Low-dose effects of Bisphenol A - identification of points of departure for the derivation of an alternative reference dose. Rapport till Kemikalieinspektionen 2012 [cited 2014-12-21; Available from: https://kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/PM/PM_8_12_BP_A_low%20dose%20effects.pdf
6. Commission Directive 2011/8/EU amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles [cited 2014 -12-21]; Available from: <http://faolex.fao.org/docs/pdf/eur100741.pdf>
7. 6/12., KR. Bisfenol A i leksaker och barnartiklar– behov av exponeringsminskning? . 2012 [cited 2014 -12-21]; Available from: <http://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport-6-12-BPA-i-leksaker-och-barnartiklar.pdf>
8. Peutzfeldt, A. Resin composites in dentistry: the monomer systems. European journal of oral sciences. 1997; 105(2):97-116.
9. Anusavice, S, Rawls. Phillips' science of dental materials. 12 ed: Elsevier; 2012.
10. Schmalz, G, Preiss, A, Arenholt-Bindslev, D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. Clin Oral Investig. 1999; 3(3):114-9.
11. Socialstyrelsen. Bisfenol A i dentala material – Bisphenol A in Dental Materials 2012 [cited 2014 -12-21]; Artikelnummer 2012-6-48:[Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-6-48>. Dnr. 29066/2012-3
12. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Preliminary Opinion on The safety of the use of bisphenol A in medical devices. 2014 [cited 2014-09-30]; Available from: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_040.pdf

13. Van Landuyt, KL, Nawrot, T, Geebelen, B, De Munck, J, Snauwaert, J, Yoshihara, K, et al. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials*. 2011; 27(8):723-47.
14. Arenholt-Bindslev, D, Breinholt, V, Preiss, A, Schmalz, G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clin Oral Investig*. 1999; 3(3):120-5.
15. Chung, S-Y, Kwon, H, Choi, Y-H, Karmaus, W, Merchant, AT, Song, K-B, et al. Dental composite fillings and bisphenol A among children: a survey in South Korea. *International Dental Journal*. 2012; 62(2):65-9.
16. Fung, EY, Ewoldsen, NO, Germain, HA, Marx, DB, Miaw, CL, Siew, C, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *Journal of the American Dental Association* (1939); 2000. p. 51-8.
17. Han, DH, Kim, MJ, Jun, EJ, Kim, JB. Salivary bisphenol-A levels due to dental sealant/resin: a case-control study in Korean children. *Journal of Korean medical science*. 2012; 27(9):1098-104.
18. Joskow, R, Barr, DB, Barr, JR, Calafat, AM, Needham, LL, Rubin, C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137(3):353-62.
19. Kang, Y-G, Kim, J-Y, Kim, J, Won, P-J, Nam, J-H. Release of bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics*. 2011; 140(6):779-89.
20. Kingman, A, Hyman, J, Masten, SA, Jayaram, B, Smith, C, Eichmiller, F, et al. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *J Am Dent Assoc*. 2012; 143(12):1292-302.
21. Olea, N, Pulgar, R, Perez, P, Olea-Serrano, F, Rivas, A, Novillo-Fertrell, A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental health perspectives*. 1996; 104(3):298-305.
22. Sasaki, N, Okuda, K, Kato, T, Kakishima, H, Okuma, H, Abe, K, et al. Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2005; 16(4):297-300.
23. Zafra, A, del Olmo, M, Pulgar, R, Navalón, A, Vilchez, JL. Determination of bisphenol-a and related compounds in human saliva by gas chromatography—mass spectrometry. *Chromatographia*. 2002; 56(3-4):213-8.
24. Zimmerman-Downs, JM, Shuman, D, Stull, SC, Ratzlaff, RE. Bisphenol A Blood and Saliva Levels Prior To and After Dental Sealant Placement In Adults. *Journal of Dental Hygiene*. 2010; 84(3):145-50.
25. McKinney, C, Rue, T, Sathyanarayana, S, Martin, M, Seminario, AL, DeRouen, T. Dental sealants and restorations and urinary bisphenol A concentrations in children in the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Dent Assoc*. 2014; 145(7):745-50.
26. Al-Hiyasat, AS, Darmani, H, Milhem, MM. Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives. *Clin Oral Investig*. 2005; 9(1):21-5.
27. Atkinson, JC, Diamond, F, Eichmiller, F, Selwitz, R, Jones, G. Stability of bisphenol A, triethylene-glycol dimethacrylate, and bisphenol A dimethacrylate in whole saliva. *Dent Mater*. 2002; 18(2):128-35.
28. Darmani, H, Al-Hiyasat, AS, Milhem, MM. Cytotoxicity of dental composites and their leached components. *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985). 2007; 38(9):789-95.

29. Durner, J, Stojanovic, M, Urcan, E, Spahl, W, Haertel, U, Hickel, R, et al. Effect of hydrogen peroxide on the three-dimensional polymer network in composites. *Dental Materials*. 2011; 27(6):573-80.
30. Eliades, T, Hiskia, A, Eliades, G, Athanasiou, AE. Assessment of bisphenol-A release from orthodontic adhesives. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics*. 2007; 131(1):72-5.
31. Eliades, T, Voutsas, D, Sifakakis, I, Makou, M, Katsaros, C. Release of bisphenol-A from a light-cured adhesive bonded to lingual fixed retainers. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics*. 2011; 139(2):192-5.
32. Geurtsen, W, Spahl, W, Leyhausen, G. Variability of cytotoxicity and leaching of substances from four light-curing pit and fissure sealants. *Journal of biomedical materials research*. 1999; 44(1):73-7.
33. Hamid, A, Hume, WR. A study of component release from resin pit and fissure sealants in vitro. *Dent Mater*. 1997; 13(2):98-102.
34. Hamid, A, Okamoto, A, Iwaku, M, Hume, WR. Component release from light-activated glass ionomer and compomer cements. *J Oral Rehabil*. 1998; 25(2):94-9.
35. Imai, Y, Komabayashi, T. Elution of bisphenol A from composite resin: a model experiment. *Dent Mater J*. 2000; 19(2):133-8.
36. Imai, Y, Watanabe, M, Ohsaki, A. Analysis of major components and bisphenol A in commercial Bis-GMA and Bis-GMA-based resins using high performance liquid chromatography. *Dent Mater J*. 2000; 19(3):263-9.
37. Kadoma, Y, Tanaka, M. Acid and base-catalyzed hydrolysis of bisphenol A-related compounds. *Dent Mater J*. 2000; 19(2):139-52.
38. Kotyk, MW, Wiltshire, WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *Angle Orthodontist*. 2014; 84(3):516-20.
39. Malkiewicz, K, Owoc, A, Kluska, M, Grzech-Lesniak, K, Turlo, J. HPLC analysis of potentially harmful substances released from dental filling materials available on the EU market. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2014; 21(1):86-90.
40. Manabe, A, Kaneko, S, Numazawa, S, Itoh, K, Inoue, M, Hisamitsu, H, et al. Detection of bisphenol-A in dental materials by gas chromatography-mass spectrometry. *Dent Mater J*. 2000; 19(1):75-86.
41. Mazzaoui, SA, Burrow, MF, Tyas, MJ, Rooney, FR, Capon, RJ. Long-term quantification of the release of monomers from dental resin composites and a resin-modified glass ionomer cement. *Journal of biomedical materials research*. 2002; 63(3):299-305.
42. Moon, HJ, Lim, BS, Lee, YK, Kim, CW. Determination of Residual Monomers in Dental Pit and Fissure Sealants Using Food/Oral Simulating Fluids. *Bull Korean Chem Soc*. 2000; 21(11):1115-8.
43. Nathanson, D, Lertpitayakun, P, Lamkin, MS, Edalatpour, M, Chou, LL. In vitro elution of leachable components from dental sealants. *J Am Dent Assoc*. 1997; 128(11):1517-23.
44. Noda, M, Komatsu, H, Sano, H. HPLC analysis of dental resin composites components. *Journal of biomedical materials research*. 1999; 47(3):374-8.
45. Ortengren, U, Langer, S, Goransson, A, Lundgren, T. Influence of pH and time on organic substance release from a model dental composite: a fluorescence spectrophotometry and gas chromatography/mass spectrometry analysis. *European journal of oral sciences*. 2004; 112(6):530-7.

46. Ortengren, U, Wellendorf, H, Karlsson, S, Ruyter, IE. Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment. *J Oral Rehabil.* 2001; 28(12):1106-15.
47. Polydorou, O, Beiter, J, Konig, A, Hellwig, E, Kummerer, K. Effect of bleaching on the elution of monomers from modern dental composite materials. *Dent Mater.* 2009a; 25(2):254-60.
48. Polydorou, O, Hammad, M, Konig, A, Hellwig, E, Kummerer, K. Release of monomers from different core build-up materials. *Dent Mater.* 2009b; 25(9):1090-5.
49. Polydorou, O, Huberty, C, Wolkewitz, M, Bolek, R, Hellwig, E, Kummerer, K. The effect of storage medium on the elution of monomers from composite materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012; 100(1):68-74.
50. Polydorou, O, Kong, A, Altenburger, MJ, Wolkewitz, M, Hellwig, E, Kummerer, K. Release of monomers from four different composite materials after halogen and LED curing. *American journal of dentistry.* 2011; 24(5):315-21.
51. Polydorou, O, Konig, A, Hellwig, E, Kummerer, K. Long-term release of monomers from modern dental-composite materials. *European journal of oral sciences.* 2009c; 117(1):68-75.
52. Polydorou, O, Trittler, R, Hellwig, E, Kummerer, K. Elution of monomers from two conventional dental composite materials. *Dent Mater.* 2007; 23(12):1535-41.
53. Pulgar, R, Olea-Serrano, MF, Novillo-Fertrell, A, Rivas, A, Pazos, P, Pedraza, V, et al. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environmental health perspectives.* 2000; 108(1):21-7.
54. Rueggeberg, FA, Dlugokinski, M, Ergle, JW. Minimizing patients' exposure to uncured components in a dental sealant. *J Am Dent Assoc.* 1999; 130(12):1751-7.
55. Sevkusic, M, Schuster, L, Rothmund, L, Dettinger, K, Maier, M, Hickel, R, et al. The elution and breakdown behavior of constituents from various light-cured composites. *Dent Mater.* 2014; 30(6):619-31.
56. Sunitha, C, Kailasam, V, Padmanabhan, S, Chitharanjan, AB. Bisphenol A release from an orthodontic adhesive and its correlation with the degree of conversion on varying light-curing tip distances. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics.* 2011; 140(2):239-44.
57. Suzuki, K, Ishikawa, K, Sugiyama, K, Furuta, H, Nishimura, F. Content and release of bisphenol A from polycarbonate dental products. *Dent Mater J.* 2000; 19(4):389-95.
58. Takahashi, A, Higashino, F, Aoyagi, M, Kyo, S, Nakata, T, Noda, M, et al. Bisphenol A from dental polycarbonate crown upregulates the expression of hTERT. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004; 71(1):214-21.
59. Tarumi, H, Imazato, S, Narimatsu, M, Matsuo, M, Ebisu, S. Estrogenicity of Fissure Sealants and Adhesive Resins Determined by Reporter Gene Assay. *Journal of dental research.* 2000; 79(11):1838-43.
60. Tiba, A, Gruninger, SE, Vinh, R. Determination of Bisphenol A Released from Resin-Based Dental Composite Restoratives ADAorg. 2014.

61. Tsitrou, E, Kelogrigoris, S, Koulaouzidou, E, Antoniadis-Halvatjoglou, M, Koliniotou-Koumpia, E, van Noort, R. Effect of extraction media and storage time on the elution of monomers from four contemporary resin composite materials. *Toxicology international*. 2014; 21(1):89-95.
62. Wada, H, Tarumi, H, Imazato, S, Narimatsu, M, Ebisu, S. In vitro Estrogenicity of Resin Composites. *Journal of dental research*. 2004; 83(3):222-6.
63. Watanabe, M. Degradation and formation of bisphenol A in polycarbonate used in dentistry. *J Med Dent Sci*. 2004; 51(1):1-6.
64. Watanabe, M, Hase, T, Imai, Y. Change in the bisphenol A content in a polycarbonate orthodontic bracket and its leaching characteristics in water. *Dent Mater J*. 2001; 20(4):353-8.
65. Gayard, V, Lacroix, MZ, Collet, SH, Viguié, C, Bousquet-Melou, A, Toutain, PL, et al. High bioavailability of bisphenol A from sublingual exposure. *Environmental health perspectives*. 2013; 121(8):951-6.
66. Maserejian N.N., Trachtenberg, FL, Hauser, R, McKinlay, S, Shrader, P, Bellinger, DC. Dental composite restorations and neuropsychological development in children: treatment level analysis from a randomized clinical trial. *Neurotoxicology*. 2012 33(5):1291-7.
67. Maserejian, NN, Hauser, R, Tavares, M, Trachtenberg, FL, Shrader, P, McKinlay, S. Dental Composites and Amalgam and Physical Development in Children. *Journal of dental research*. 2012; 91(11):1019-25.
68. Maserejian, NN, Shrader, P, Brown, OA, Trachtenberg, FL, Soncini, J, Hauser, R, et al. Dental sealants and composite restorations and longitudinal changes in immune function markers in children. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 2014; 24(3):215-25.
69. Maserejian, NN, Shrader, P, Trachtenberg, FL, Hauser, R, Bellinger, DC, Tavares, M. Dental Sealants and Flowable Composite Restorations and Psychosocial, Neuropsychological, and Physical Development in Children. *Pediatric dentistry*. 2014; 36(1):68-75.
70. Maserejian, NN, Trachtenberg, FL, Hauser, R, McKinlay, S, Shrader, P, Tavares, M, et al. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics*; 2012. p. e328-38.
71. Shenker, BJ, Maserejian, NN, Zhang, A, McKinlay, S. Immune function effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139(11):1496-505.
72. Trachtenberg, FL, Shrader, P, Barregard, L, Maserejian, NN. Dental composite materials and renal function in children. *British dental journal*. 2014; 216(2):E4.
73. Bellinger, DC, Trachtenberg, F, Barregard, L, Tavares, M, Cernichiari, E, Daniel, D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *Jama*. 2006; 295(15):1775-83.
74. Aschberger, K, Castello, P., Hoekstra, E., Karakitsios, S., Munn, S., Pakalin, S., Sarigiannis D. Bisphenol A and baby bottles: challenges and perspectives. JRC Scientific and technical reports 2010 [cited 2014 - 12-21]; Available from: <http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/jrc-report-on-bisphenol-a-and-baby-bottles-challenges-and-perspectives/>
75. Akeroyd, JM, Maserejian, NN. Composite restorations may lead to increased concentrations of salivary and urinary BPA. *J Evid Based Dent Pract*. 2013; 13(2):64-6.

76. Al-Hiyasat, AS, Darmani, H, Elbetieha, AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *European journal of oral sciences*. 2004; 112(3):267-72.
77. Anderson, K. Are sealants doing more than preventing caries? *CDS review*. 2000; 93(6):10-4.
78. Arossi, GA, Dihl, RR, Lehmann, M, Cunha, KS, Reguly, ML, de Andrade, HH. In vivo genotoxicity of dental bonding agents. *Mutagenesis*. 2009; 24(2):169-72.
79. Ashby, J. Bisphenol-A dental sealants: the inappropriateness of continued reference to a single female patient. *Environmental health perspectives*. 1997; 105(4):362.
80. Auvenshine, RC, Eames, WB. Pulpal Response of Monkeys to Modifications of a Bisphenol A Composite Resin and Cement. *Journal of dental research*. 1972; 51(4):1062-6.
81. Azarpazhooh, A, Main, PA. Is there a risk of harm or toxicity in the placement of pit and fissure sealant materials? A systematic review. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2008; 74(2):179-83.
82. Baca, P, Bravo, M, Baca, AP, Jimenez, A, Gonzalez-Rodriguez, MP. Retention of three fissure sealants and a dentin bonding system used as fissure sealant in caries prevention: 12-month follow-up results. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2007; 12(6):E459-63.
83. Beech, DR, Jalaly, T. Clinical and laboratory evaluation of some orthodontic direct bonding systems. *J Dent Res*. 1981; 60(6):972-8.
84. Blanken, R, Nater, JP, Veenhoff, E. Protection against epoxy resins with glove materials. *Contact dermatitis*. 1987; 16(1):46-7.
85. Borges, MA, Matos, IC, Mendes, LC, Gomes, AS, Miranda, MS. Degradation of polymeric restorative materials subjected to a high caries challenge. *Dent Mater*. 2011; 27(3):244-52.
86. Bourbia, M, Ma, D, Cvitkovitch, DG, Santerre, JP, Finer, Y. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *J Dent Res*. 2013; 92(11):989-94.
87. Brown, RS, Wahl, MJ. Bisphenol A Toxicity and Dentistry: Is It Panic Time or Not? *Dentistry today*. 2009; 28(8):10-2.
88. Canelas, MM, Goncalo, M, Figueiredo, A. Contact allergy to epoxy resins--a 10-year study. *Contact dermatitis*. 2010; 62(1):55.
89. Carmichael, AJ, Gibson, JJ, Walls, AW. Allergic contact dermatitis to bisphenol-A-glycidyl dimethacrylate (BIS-GMA) dental resin associated with sensitivity to epoxy resin. *British dental journal*. 1997; 183(8):297-8.
90. Carvalho Fde, A, Almeida, RC, Almeida, MA, Cevdanes, LH, Leite, MC. Efficiency of light-emitting diode and halogen units in reducing residual monomers. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2010; 138(5):617-22.
91. Chang, MC, Lin, LD, Chuang, FH, Chan, CP, Wang, TM, Lee, JJ, et al. Carboxylesterase expression in human dental pulp cells: role in regulation of BisGMA-induced prostanoic acid production and cytotoxicity. *Acta biomaterialia*. 2012; 8(3):1380-7.
92. Christensen, GJ. Don't underestimate the Class II resin. *J Am Dent Assoc*. 1992; 123(3):103-4.
93. Clewett, J. Toxic effects of materials used in dental restorations. *British dental journal*. 1995; 179(7):244.

94. Climie, IJ, Hutson, DH, Stoydin, G. Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in the mouse. Part II. Identification of metabolites in urine and faeces following a single oral dose of ¹⁴C-DGEBA. *Xenobiotica*. 1981; 11(6):401-24.
95. Climie, IJ, Hutson, DH, Stoydin, G. Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in the mouse. Part I. A comparison of the fate of a single dermal application and of a single oral dose of ¹⁴C-DGEBA. *Xenobiotica*. 1981; 11(6):391-9.
96. Coelho, AJ. Endocrine disruptors and dental materials: health implications associated with their use in Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2002; 18(2):505-9.
97. Connolly, M, Shaw, L, Hutchinson, I, Ireland, AJ, Dunnill, MG, Sansom, JE. Allergic contact dermatitis from bisphenol-A-glycidylmethacrylate during application of orthodontic fixed appliance. *Contact dermatitis*. 2006; 55(6):367-8.
98. Dawn, G, Smith, G, Forsyth, A. Dental veneers fitting: a cause for reactions to epoxy resin and BIS-GMA. *Clinical and experimental dermatology*. 2003; 28(4):458-9.
99. de Winter, FR. Bisphenol-A and lingual retainer bonding materials. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2008; 134(4):465; author reply
100. Donovan, T, Heymann, HO. Enduring amalgam: no requiem needed. *Journal of esthetic and restorative dentistry : official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry [et al]*. 2010; 22(5):277-9.
101. Downs, JM, Shuman, D, Stull, SS, Ratzlaff, RE. Bisphenol A Blood and Saliva Levels Prior To and After Dental Sealant Placement in Adults: An Exploratory Study. *Journal of Dental Hygiene*. 2007; 81(4):108-.
102. Drozd, K, Wysokinski, D, Krupa, R, Wozniak, K. Bisphenol A-glycidyl methacrylate induces a broad spectrum of DNA damage in human lymphocytes. *Archives of toxicology*. 2011; 85(11):1453-61.
103. Dulik, D, Bernier, R, Brauer, GM. Effect of diluent monomer on the physical properties of bis-GMA-based composites. *J Dent Res*. 1981; 60(6):983-9.
104. Durner, J, Debiak, M, Burkle, A, Hickel, R, Reichl, FX. Induction of DNA strand breaks by dental composite components compared to X-ray exposure in human gingival fibroblasts. *Archives of toxicology*. 2011; 85(2):143-8.
105. Durner, J, Spahl, W, Zaspel, J, Schweikl, H, Hickel, R, Reichl, FX. Eluted substances from unpolymerized and polymerized dental restorative materials and their Nernst partition coefficient. *Dent Mater*. 2010; 26(1):91-9.
106. Edelhoff, D, Beuer, F, Schweiger, J, Brix, O, Stimmelmayer, M, Guth, JF. CAD/CAM-generated high-density polymer restorations for the pretreatment of complex cases: a case report. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*. 2012; 43(6):457-67.
107. Eliades, T, Eliades, G, Brantley, WA, Johnston, WM. Residual monomer leaching from chemically cured and visible light-cured orthodontic adhesives. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of*

- Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 1995; 108(3):316-21.
108. Eliades, T, Pratsinis, H, Athanasiou, AE, Eliades, G, Kletsas, D. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2009; 136(1):100-3.
 109. Feferman, I. Diagnosing Lung Cancer. Ontario Dentist. 2011; 88(9):12-.
 110. Feldman, BN. Where's the Fire? Ontario Dentist. 2008;Sect. 10-.
 111. Ferracane, JL. Elution of leachable components from composites. J Oral Rehabil. 1994; 21(4):441-52.
 112. Finer, Y, Jaffer, F, Santerre, JP. Mutual influence of cholesterol esterase and pseudocholinesterase on the biodegradation of dental composites. Biomaterials. 2004; 25(10):1787-93.
 113. Finer, Y, Santerre, JP. Salivary esterase activity and its association with the biodegradation of dental composites. J Dent Res. 2004; 83(1):22-6.
 114. Finer, Y, Santerre, JP. The influence of resin chemistry on a dental composite's biodegradation. Journal of biomedical materials research Part A. 2004; 69(2):233-46.
 115. Fischer, T, Fregert, S, Thulin, I, Trulsson, L. Unhardened epoxy resin in tool handles. Contact dermatitis. 1987; 16(1):45.
 116. Fleisch, AF, Sheffield, PE, Chinn, C, Edelstein, BL, Landrigan, PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. 2010; 126(4):760-8.
 117. Fregert, S. Epoxy dermatitis from the non-working environment. The British journal of dermatology. 1981; 105 Suppl 21:63-4.
 118. Fregert, S, Persson, K, Trulsson, L. Hidden sources of unhardened epoxy resin of bisphenol A type. Contact dermatitis. 1980; 6(6):446-7.
 119. Fregert, S, Rorsman, H. Hypersensitivity to epoxy resins with reference to the role played by bisphenol A. The Journal of investigative dermatology. 1962; 39:471-2.
 120. Garcia-Godoy, F, Summitt, JB, Restrepo, JF. Effect of 20- or 60-second curing times on retention of five sealant materials. Pediatric dentistry. 1996; 18(3):248-9.
 121. Gassara, F, Brar, SK, Verma, M, Tyagi, RD. Bisphenol A degradation in water by ligninolytic enzymes. Chemosphere. 2013; 92(10):1356-60.
 122. Geens, T, Goeyens, L, Covaci, A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? International journal of hygiene and environmental health. 2011; 214(5):339-47.
 123. Geier, J, Lessmann, H, Hillen, U, Jappe, U, Dickel, H, Koch, P, et al. An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. Contact dermatitis. 2004; 51(5-6):263-72.
 124. Geier, J, Lessmann, H, Uter, W, Schnuch, A. Are concomitant patch test reactions to epoxy resin and BIS-GMA indicative of cross-reactivity? Contact dermatitis. 2007; 57(6):376-80.
 125. Gerzina, TM, Hume, WR. Effect of dentine on release of TEGDMA from resin composite in vitro. J Oral Rehabil. 1994; 21(4):463-8.
 126. Geurtsen, W. Substances released from dental resin composites and glass ionomer cements. European journal of oral sciences. 1998; 106(2 Pt 2):687-95.
 127. Ghezzi, SM. An update on dental sealants: the effectiveness of various techniques, proper use and placement, and concern for safety of

- materials. The Journal of the Michigan Dental Association. 2010; 92(1):34-6.
128. Gioka, C, Bourauel, C, Hiskia, A, Kleetsas, D, Eliades, T, Eliades, G. Light-cured or chemically cured orthodontic adhesive resins? A selection based on the degree of cure, monomer leaching, and cytotoxicity. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2005; 127(4):413-9; quiz 516.
 129. Gioka, C, Eliades, T, Zinelis, S, Pratsinis, H, Athanasiou, AE, Eliades, G, et al. Characterization and in vitro estrogenicity of orthodontic adhesive particulates produced by simulated debonding. Dent Mater. 2009; 25(3):376-82.
 130. Gociu, M, Patroi, D, Prejmerean, C, Pastrav, O, Boboia, S, Prodan, D, et al. Biology and cytotoxicity of dental materials: an in vitro study. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2013; 54(2):261-5.
 131. Groopman, J. The plastic panic: how worried should we be about everyday chemicals? New Yorker (New York, NY : 1925). 2010:26-31.
 132. Haag, J, Stevens, R. A simplified all-ceramic system for complex cases. Dentistry today. 2009; 28(12):78, 80-1.
 133. Habib, CM, Kugel, G. Dental materials and estrogenicity. J Am Dent Assoc. 1996; 127(9):1292.
 134. Habib, CM, Kugel, G. Estrogenicity of resin-based composites and sealants in dentistry. Environmental health perspectives. 1996; 104(8):808.
 135. Hagio, M, Kawaguchi, M, Motokawa, W, Miyazaki, K. Degradation of methacrylate monomers in human saliva. Dent Mater J. 2006; 25(2):241-6.
 136. Hammad, HM, Hamadah, MA, Al-Omari, WM. Histological evaluation of rat tissue response to GMA, Retroplast, and Geristore retrograde filling materials. Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc. 2011; 37(1):18-25.
 137. Hanks, CT, Strawn, SE, Wataha, JC, Craig, RG. Cytotoxic Effects of Resin Components on Cultured Mammalian Fibroblasts. Journal of dental research. 1991; 70(11):1450-5.
 138. Hansson, C. Determination of monomers in epoxy resin hardened at elevated temperature. Contact dermatitis. 1994; 31(5):333-4.
 139. Hashimoto, M, Fujita, S, Endo, K, Ohno, H. Effect of dentinal water on bonding of self-etching adhesives. Dent Mater J. 2009; 28(5):634-41.
 140. Hashimoto, Y, Moriguchi, Y, Oshima, H, Kawaguchi, M, Miyazaki, K, Nakamura, M. Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA. 2001; 15(4-5):421-5.
 141. Hashimoto, Y, Moriguchi, Y, Oshima, H, Nishikawa, J, Nishihara, T, Nakamura, M. Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro. Journal of materials science Materials in medicine. 2000; 11(8):465-8.
 142. Hashimoto, Y, Nakamura, M. Estrogenic activity of dental materials and bisphenol-A related chemicals in vitro. Dent Mater J. 2000; 19(3):245-62.
 143. Hedge, TK. Minimal prep veneers: a conservative alternative. Practical procedures & aesthetic dentistry : PPAD. 2008; 20(8):475-7.

144. Hikage, S, Nakayama, K, Saito, T, Takahashi, Y, Kamataki, T, Suzuki, S, et al. Cytotoxicity of bisphenol A glycidyl methacrylate on cytochrome P450-producing cells. *Journal of oral rehabilitation*. 2003; 30(5):544-9.
145. Imai, Y. Biodegradation of Bis-GMA. *J Dent Res*. 2000; 79(7):1450.
146. Inoue, K, Hayashi, I. Residual monomer (Bis-GMA) of composite resins. *J Oral Rehabil*. 1982; 9(6):493-7.
147. Ishihara, M, Fujisawa, S. A structure-activity relationship study on the mechanisms of methacrylate-induced toxicity using NMR chemical shift of beta-carbon, RP-HPLC log P and semiempirical molecular descriptor. *Dent Mater J*. 2009; 28(1):113-20.
148. Jaffer, F, Finer, Y, Santerre, JP. Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials*. 2002; 23(7):1707-19.
149. Johnson, R, Anderson, D, Bakko, D. Bisphenol-A exposure from dental sealants is minimal and does not cause increased morbidity or mortality (UT CAT# 2313). *Texas dental journal*. 2013; 130(3):214.
150. Jolanki, R, Kanerva, L, Estlander, T. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact dermatitis*. 1995; 33(2):94-9.
151. Jontell, M, Hanks, CT, Bratel, J, Bergenholtz, G. Effects of unpolymerized resin components on the function of accessory cells derived from the rat incisor pulp. *J Dent Res*. 1995; 74(5):1162-7.
152. Kanerva, L. Occupational allergic contact dermatitis from epoxy resin in a dental nurse with primary sensitization during cyclosporine treatment. *Acta dermato-venereologica*. 1996; 76(1):89-90.
153. Kanerva, L, Alanko, K. Stomatitis and perioral dermatitis caused by epoxy diacrylates in dental composite resins. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998; 38(1):116-20.
154. Kanerva, L, Alanko, K, Estlander, T. Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates. *Allergy*. 1999; 54(12):1316-21.
155. Kanerva, L, Estlander, T, Jolanki, R, Alanko, K. Occupational allergic contact dermatitis from 2,2-bis[4-(2-hydroxy-3-acryloxypropoxy)phenyl]-propane (epoxy diacrylate) in ultraviolet-cured inks. *Contact dermatitis*. 2000; 43(1):56-9.
156. Kanerva, L, Jolanki, R, Estlander, T, Alanko, K. Latent (subclinical) contact dermatitis evolving into occupational allergic contact dermatitis from extremely small amounts of epoxy resin. *Contact dermatitis*. 2000; 43(1):47-9.
157. Kanerva, L, Zwanenburg, R. Allergic contact reactions to poly(oxy-1,2-ethanediyl) alpha, alpha'-[(1-methylethylidene)di-4, 1-phenylene]bis[omega-[(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)oxy]](BIS-EMA). *Contact dermatitis*. 2000; 43(2):115-7.
158. Kermanshahi, S, Santerre, JP, Cvitkovitch, DG, Finer, Y. Biodegradation of resin-dentin interfaces increases bacterial microleakage. *J Dent Res*. 2010; 89(9):996-1001.
159. Kloukos, D, Pandis, N, Eliades, T. Bisphenol-A and residual monomer leaching from orthodontic adhesive resins and polycarbonate brackets: a systematic review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2013; 143(4 Suppl):S104-12 e1-2.

160. Kloukos, D, Pandis, N, Eliades, T. In vivo bisphenol-a release from dental pit and fissure sealants: a systematic review. *Journal of dentistry*. 2013; 41(8):659-67.
161. Koch, P. Allergic contact stomatitis from BIS-GMA and epoxy resins in dental bonding agents. *Contact dermatitis*. 2003; 49(2):104-5.
162. Koin, PJ, Kilislioglu, A, Zhou, M, Drummond, JL, Hanley, L. Analysis of the degradation of a model dental composite. *J Dent Res*. 2008; 87(7):661-5.
163. Kostoryz, EL, Zhu, Q, Zhao, H, Miller, M, Eick, JD. Assessment of the relative skin sensitization potency of siloranes and bis-GMA using the local lymph node assay and QSAR predicted potency. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2006; 79(3):684-8.
164. Krajac-Salva, R. Bisphenol A (BPA): In Our Environment, Food and Dental Restorations. Access. 2009; 23(4):22-4.
165. Krishnan, VK, Mair, LH, Williams, DF. Synolite as a base resin for dental composites and related biomaterials. *Clinical materials*. 1993; 12(3):149-52.
166. Kuan, YH, Huang, FM, Li, YC, Chang, YC. Proinflammatory activation of macrophages by bisphenol A-glycidyl-methacrylate involved NFkappaB activation via PI3K/Akt pathway. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2012; 50(11):4003-9.
167. Kuan, YH, Li, YC, Huang, FM, Chang, YC. The upregulation of tumour necrosis factor-alpha and surface antigens expression on macrophages by bisphenol A-glycidyl-methacrylate. *International endodontic journal*. 2012; 45(7):619-26.
168. LaBauve, JR, Long, KN, Hack, GD, Bashirelahi, N. What every dentist should know about bisphenol A. *General dentistry*. 2012; 60(5):424-32; quiz 33-4.
169. Larsen, IB, Freund, M, Munksgaard, EC. Change in surface hardness of BisGMA/TEGDMA polymer due to enzymatic action. *J Dent Res*. 1992; 71(11):1851-3.
170. Lee, HN, Pokorny, CD, Law, S, Pratt, M, Sasseville, D, Storrs, FJ. Cross-reactivity among epoxy acrylates and bisphenol F epoxy resins in patients with bisphenol A epoxy resin sensitivity. *American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society*. 2002; 13(3):108-15.
171. Lee, SY, Greener, EH, Menis, DL. Detection of leached moieties from dental composites in fluids simulating food and saliva. *Dent Mater*. 1995; 11(6):348-53.
172. Lee, SY, Huang, HM, Lin, CY, Shih, YH. Leached components from dental composites in oral simulating fluids and the resultant composite strengths. *J Oral Rehabil*. 1998; 25(8):575-88.
173. Lewis, JB, Rueggeberg, FA, Lapp, CA, Ergle, JW, Schuster, GS. Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clin Oral Investig*. 1999; 3(3):107-13.
174. Leyhausen, G, Abtahi, M, Karbakhsh, M, Sapotnick, A, Geurtsen, W. Biocompatibility of various light-curing and one conventional glass-ionomer cement. *Biomaterials*. 1998; 19(6):559-64.
175. Lin, NJ, Drzal, PL, Lin-Gibson, S. Two-dimensional gradient platforms for rapid assessment of dental polymers: a chemical, mechanical and biological evaluation. *Dent Mater*. 2007; 23(10):1211-20.

176. Manojlovic, D, Radisic, M, Vasiljevic, T, Zivkovic, S, Lausevic, M, Miletic, V. Monomer elution from nanohybrid and ormocer-based composites cured with different light sources. *Dent Mater.* 2011; 27(4):371-8.
177. Martin, MD. Exposure to Bisphenol A (BPA) from Dental Sealants is Detectable in Saliva and Urine, and Varies Significantly Between Sealant Formulations. *Journal of Evidence-Based Dental Practice.* 2007;Sect. 79-80.
178. McGinley, EL. Summary of: dental composite materials and renal function in children. *British dental journal.* 2014; 216(2):80-1.
179. Michelsen, VB, Kopperud, HB, Lygre, GB, Bjorkman, L, Jensen, E, Kleven, IS, et al. Detection and quantification of monomers in unstimulated whole saliva after treatment with resin-based composite fillings in vivo. *European journal of oral sciences.* 2012; 120(1):89-95.
180. Moharamzadeh, K, Van Noort, R, Brook, IM, Scutt, AM. HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. *Journal of materials science Materials in medicine.* 2007; 18(1):133-7.
181. Monroe, N. Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *J Dent Res.* 2001; 80(6):1505.
182. Moran, F. Contrasting findings. *British dental journal.* 2009; 206(5):240.
183. Muller, H, Olsson, S, Soderholm, KJ. The effect of comonomer composition, silane heating, and filler type on aqueous TEGDMA leachability in model resin composites. *European journal of oral sciences.* 1997; 105(4):362-8.
184. Munksgaard, EC, Peutzfeldt, A, Asmussen, E. Elution of TEGDMA and BisGMA from a resin and a resin composite cured with halogen or plasma light. *European journal of oral sciences.* 2000; 108(4):341-5.
185. Nalcaci, A, Ulusoy, N, Atakol, O. Time-based elution of TEGDMA and BisGMA from resin composite cured with LED, QTH and high-intensity QTH lights. *Oper Dent.* 2006; 31(2):197-203.
186. Nomura, Y, Ishibashi, H, Miyahara, M, Shinohara, R, Shiraishi, F, Arizono, K. Effects of dental resin metabolites on estrogenic activity in vitro. *Journal of materials science Materials in medicine.* 2003; 14(4):307-10.
187. Oca, ML, Ortiz, MC, Herrero, A, Sarabia, LA. Optimization of a GC/MS procedure that uses parallel factor analysis for the determination of bisphenols and their diglycidyl ethers after migration from polycarbonate tableware. *Talanta.* 2013; 106:266-80.
188. Ohsaki, A, Imai, Y. Analysis of major components contained in Bis-GMA monomer. *Dent Mater J.* 1999; 18(4):425-9.
189. Oldenburg, TR, Vann, WF, Jr., Dilley, DC. Composite restorations for primary molars: results after four years. *Pediatric dentistry.* 1987; 9(2):136-43.
190. Olea, N. Bisphenol A and Dental Sealants: Olea's Response. *Environmental health perspectives.* 2000; 108(12):A546.
191. Pelka, M, Distler, W, Petschelt, A. Elution parameters and HPLC-detection of single components from resin composite. *Clin Oral Investig.* 1999; 3(4):194-200.
192. Rathbun, MA, Craig, RG, Hanks, CT, Filisko, FE. Cytotoxicity of a BIS-GMA dental composite before and after leaching in organic solvents. *Journal of biomedical materials research.* 1991; 25(4):443-57.

193. Rathee, M, Malik, P, Singh, J. Bisphenol A in dental sealants and its estrogen like effect. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012; 16(3):339-42.
194. Reggiardo, P. Expensive 'doorstops'. Placing BPA use in perspective. *Journal of the California Dental Association*. 2010; 38(11):784-5.
195. Retamoso, LB, Luz, TB, Marinowic, DR, Machado, DC, De Menezes, LM, Freitas, MP, et al. Cytotoxicity of esthetic, metallic, and nickel-free orthodontic brackets: cellular behavior and viability. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2012; 142(1):70-4.
196. Ruse, ND. Xenoestrogenicity and dental materials. *Journal (Canadian Dental Association)*. 1997; 63(11):833-6.
197. Schafer, TE, Lapp, CA, Hanes, CM, Lewis, JB. What parents should know about estrogen-like compounds in dental materials. *Pediatric dentistry*. 2000; 22(1):75-6.
198. Schedle, A, Ivanova, M, Kenndler, E. Determination of ethoxylated bisphenol A dimethacrylate monomers in dental composites by micellar electrokinetic chromatography. *Journal of chromatography A*. 2003; 990(1-2):231-7.
199. Seiss, M, Marquardt, W, Hickel, R, Reichl, FX. Excretion of dental resin monomers and metabolic intermediates via urine in guinea pigs. *Dent Mater*. 2009; 25(4):481-5.
200. Shajii, L, Santerre, JP. Effect of filler content on the profile of released biodegradation products in micro-filled bis-GMA/TEGDMA dental composite resins. *Biomaterials*. 1999; 20(20):1897-908.
201. Shokati, B, Tam, LE, Santerre, JP, Finer, Y. Effect of salivary esterase on the integrity and fracture toughness of the dentin-resin interface. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010; 94(1):230-7.
202. Sideridou, ID, Achilias, DS. Elution study of unreacted Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, and Bis-EMA from light-cured dental resins and resin composites using HPLC. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005; 74(1):617-26.
203. Simal Gandara, J, Lopez Mahia, P, Paseiro Losada, P, Simal Lozano, J, Paz Abuin, S. Overall migration and specific migration of bisphenol A diglycidyl ether monomer and m-xylylenediamine hardener from an optimized epoxy-amine formulation into water-based food simulants. *Food additives and contaminants*. 1993; 10(5):555-65.
204. Smith, RE, Burmaster, S, Glaros, AG, Eick, JD, Walde, P, Kostoryz, EL, et al. Aromatic dental monomers affect the activity of cholesterol esterase. *Biochimica et biophysica acta*. 2001; 1550(1):100-6.
205. Soderholm, KJ, Mariotti, A. BIS-GMA--based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc*. 1999; 130(2):201-9.
206. Sohoel, H, Gjerdet, NR, Hensten-Pettersen, A, Ruyter, IE. Allergenic potential of two orthodontic bonding materials. *Scandinavian journal of dental research*. 1994; 102(2):126-9.
207. Spahl, W, Budzikiewicz, H, Geurtsen, W. Determination of leachable components from four commercial dental composites by gas and liquid chromatography/mass spectrometry. *Journal of dentistry*. 1998; 26(2):137-45.
208. Tabatabaee, MH, Mahdavi, H, Zandi, S, Kharrazi, MJ. HPLC analysis of eluted monomers from two composite resins cured with LED and halogen curing lights. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009; 88(1):191-6.

209. Tabatabaei, MH, Arami, S, Zandi, S, Bassir, SH. Evaluation of Bis-GMA/TEGDMA monomers leaching from a hybrid dental composite resin. *Minerva stomatologica*. 2011; 60(4):159-65.
210. Tanaka, M, Kawamoto, T, Matsumoto, H. Distribution of ¹⁴C-bisphenol A in pregnant and newborn mice. *Dental Materials*. 2010; 26(6):e181-e7.
211. Terry, DA, Leinfelder, KF, Blatz, MB. A comparison of advanced resin monomer technologies. *Dentistry today*. 2009; 28(7):122-3.
212. Terry, DA, Leinfelder, KF, Maragos, C. Developing form, function, and natural aesthetics with laboratory-processed composite resin--part II. *Practical procedures & aesthetic dentistry : PPAD*. 2005; 17(7):449-54; quiz 56.
213. Thonemann, B, Schmalz, G, Hiller, KA, Schweikl, H. Responses of L929 mouse fibroblasts, primary and immortalized bovine dental papilla-derived cell lines to dental resin components. *Dent Mater*. 2002; 18(4):318-23.
214. Tuna, EB, Aktoren, O, Oshida, Y, Gencay, K. Elution of residual monomers from dental composite materials. *Eur J Paediatr Dent*. 2010; 11(3):110-4.
215. Turpin, DL. Early bisphenol-A studies negative for orthodontic adhesives. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2008; 134(1):1-2.
216. Turpin, DL. Banner year for research studies in the AJO-DO. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2014; 145(4):415-6.
217. Uzunova, Y, Lukanov, L, Filipov, I, Vladimirov, S. High-performance liquid chromatographic determination of unreacted monomers and other residues contained in dental composites. *Journal of biochemical and biophysical methods*. 2008; 70(6):883-8.
218. Walsh, B. The truth about plastic. It's in just about everything--which may be harmful to you and the planet. How to shrink your plastic footprint. *Time*. 2008; 172(3):55-6.
219. Wang, F, Hua, J, Chen, M, Xia, Y, Zhang, Q, Zhao, R, et al. High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occupational and environmental medicine*. 2012; 69(9):679-84.
220. Wang, VS, Chang, TY, Lai, CC, Chen, SY, Huang, LC, Chao, KP. Application of solid phase microextraction on dental composite resin analysis. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2012; 903:88-94.
221. Vaubert, VM, Moon, PC, Love, BJ. Extractable free monomers from self-cured dental sealants resulting from dispensing errors. *Journal of biomedical materials research*. 1999; 48(1):5-8.
222. Velasco-Marinero, E, Herrero-Payo, JJ, Carretero-González, J. Changes in pituitary and prolactin cells of Wistar rats after two dental fillings with bisphenolic resins. *Arch Oral Biol*. 2011; 56(6):592-8.
223. Vicente, A, Mena, A, Ortiz, AJ, Bravo, LA. Water and saliva contamination effect on shear bond strength of brackets bonded with a moisture-tolerant light cure system. *The Angle orthodontist*. 2009; 79(1):127-32.

224. Yap, AU, Han, VT, Soh, MS, Siow, KS. Elution of leachable components from composites after LED and halogen light irradiation. *Oper Dent*. 2004; 29(4):448-53.
225. Polymers used in dentistry. II. Resins containing BIS-GMA: coating and cementing uses. Council on Dental materials and Devices. *J Am Dent Assoc*. 1975; 90(4):841-3.
226. Dangerous dental sealants? Environmental health perspectives. 1996; 104(4):373-4.
227. Study Examines BPA in Dental Materials. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2010; 76:1-2.
228. Bisphenol A (BPA). *Biological Therapies in Dentistry*. 2011; 27(4):11-2.
229. Guideline on Pediatric Restorative Dentist. *Pediatric dentistry*. 2012; 34(6):214-21.
230. FDI policy statement on bisphenol-A in dental restorative and preventive materials. Adopted by the FDI General Assembly: 30 August 2013 - Istanbul, Turkey. *International dental journal*. 2013; 63(6):284.