

# Właściwości fizykochemiczne grafenu i możliwości jego zastosowania w protetyce stomatologicznej na podstawie przeglądu piśmiennictwa

## Physicochemical properties of graphene and its potential application in dental prosthetics – a literature review

**Yurii Tkach, Dominika Gawlak**

Katedra i Zakład Protetyki Stomatologicznej, Uniwersyteckie Centrum Stomatologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Department of Prosthodontics, Medical University of Warsaw

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Kostrzewa-Janicka

---

### HASŁA INDEKSOWE:

protetyka stomatologiczna, tlenek grafenu, biokompatybilność, materiały oparte na grafenie, pochodne grafenu

---

---

### KEY WORDS:

dental prosthetics, graphene oxide, biocompatibility, graphene-based materials, graphene derivatives

---

---

### Streszczenie

Ze stosowaniem grafenu wiąże się obecnie duże nadzieje w kontekście wzrostu jakości materiałów stomatologicznych, zwłaszcza zwiększenia ich wytrzymałości i trwałości, a także nadania nanokompozytom właściwości przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto, badania sugerują, że grafen poprawia biokompatybilność i parametry mechaniczne wypełnień stomatologicznych. Najczęściej wykorzystuje się pochodne grafenu – jego tlenek (GO) i zredukowany tlenek. Niniejszy przegląd literatury przedstawia obecny stan wiedzy na temat stosowania materiałów opartych na grafenie (GBMs) w stomatologii, a w szczególności w protetyce stomatologicznej. Skupiono się na działaniu przeciwbakteryjnym GBMs wobec typowych patogenów jamy ustnej, wynikającym ze specyficznych właściwości fizycznych i chemicznych, oraz opisano wpływ pokrycia implantów tytanowych za pomocą GO na proliferację komórek oraz ekspresję białek związanych z osteogenezą. Ponieważ ze względu na małe rozmiary cząstek grafen może przenikać do krwioobiegu i akumulować się w tkankach, powodując uszko-

---

### Summary

The use of graphene is promising for improving the quality of dental materials, especially their strength and durability, as well as enriching nanocomposites with antimicrobial properties. In addition, graphene is claimed to enhance the biocompatibility and mechanical characteristics of dental fillings. Graphene oxide (GO) and reduced oxide are the most widely used derivatives. This literature review presents the currently accepted understanding of the use of graphene-based materials (GBMs) in dentistry, in particular in dental prosthetics. The focus has been on the antibacterial activity of GBMs against typical oral pathogens attributed to specific physical and chemical properties. The effect of GO-coated titanium implants on cell proliferation and the expression of osteogenesis-related proteins has also been discussed. Since graphene particles have small size, they can penetrate into the circulatory system and accumulate in tissues, causing DNA damage. Therefore, it is necessary to establish the safety profile of graphene in the clinical practice. It is worth emphasizing that

*dzenia DNA, niezbędne jest ustalenie jego profilu bezpieczeństwa w praktyce klinicznej. Warto podkreślić, że konieczny jest dalszy rozwój technologii w celu pełniejszego wykorzystania potencjału grafenu.*

*further development of the technology is crucial to fully utilize its potential.*

## Wstęp

Choroby zębów, z powodu swojej powszechności, stanowią istotny problem zdrowia publicznego na całym świecie.<sup>1</sup> Do najważniejszych dolegliwości stomatologicznych należą choroby przyzębia oraz całkowite lub częściowe braki w uzębieniu. Rozwój zapalenia przyzębia został powiązany z zaostrzaniem przebiegu chorób układowych, takich jak choroby sercowo-naczyniowe,<sup>2</sup> cukrzyca typu II,<sup>3</sup> przewlekła choroba nerek,<sup>4</sup> reumatoidalne zapalenie stawów<sup>5,6</sup> czy nieswoiste zapalenie jelit.<sup>7</sup> Bezzębnie oraz częściowe braki w uzębieniu mają poważne konsekwencje w postaci zaburzeń funkcji, takich jak fonacja, żucie czy połykanie.<sup>8</sup> Następstwa braków w uzębieniu to: na poziomie systemowym zaburzenia odżywiania i związane z tym patologie oraz zaburzenia psychiczne i obniżenie poziomu jakości życia,<sup>9,10</sup> na poziomie lokalno-regionalnym zwyrodnienia stawów skroniowo-żuchwowych i zaburzenia czynności mięśni żucia,<sup>11-13</sup> a na poziomie lokalnym zmiany położenia pozostałych zębów i problemy z zamykaniem jamy ustnej.<sup>14,15</sup> W związku z dużą liczbą problemów spowodowanych brakami w uzębieniu, ich leczenie wymaga podejścia systemowego z zastosowaniem biokompatybilnych materiałów o odpowiednich właściwościach mechanicznych w celu utrzymania jak najkorzystniejszych parametrów biologicznych i mechanicznych jamy ustnej.

Wprowadzanie efektywnych metod terapii do praktyki klinicznej w stomatologii jest zatem potrzebą priorytetową. W wyniku nieustannie rozwijanych technologii, opracowane zostały nowe

materiały, które w pożądanym sposób reagują na obciążenia mechaniczne i warunki mikrobiologiczne panujące w jamie ustnej. W tym kontekście podkreśla się rolę nanomateriałów, w tym grafenu, jako posiadających odpowiednie właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne.<sup>16</sup>

Każdy materiał wykorzystywany w celach medycznych, szczególnie taki, który pozostaje w kontakcie z tkankami pacjenta przez długi czas, musi mieć określone mechaniczne i biologiczne właściwości, takie jak nieimmunogenność czy brak potencjału rozwoju biofilmu na powierzchni. Grafen spełnia te wymagania i jest coraz powszechniej wykorzystywany w medycynie, a zwłaszcza w stomatologii. Działanie przeciwdrobnoustrojowe materiałów opartych na grafenie (ang. graphene-based materials, GBMs) wynika z jego fizycznych interakcji z komórkami bakterii, co daje nadzieję na uniknięcie rozwoju oporności bakterii na leki przeciwdrobnoustrojowe (ang. antimicrobial resistance, AMR).<sup>17,18</sup> W przeciwieństwie do antybiotyków, działanie GBMs nie wpływa na procesy metaboliczne bakterii, więc nie powoduje presji selekcyjnej, prowadzącej do rozwoju AMR. Z drugiej strony, uzasadnione są obawy o biokompatybilność i bezpieczeństwo wykorzystania grafenu w medycynie.<sup>19</sup> Dlatego prowadzone są szeroko zakrojone prace nad poprawą jego biokompatybilności oraz lepszym zrozumieniem interakcji pomiędzy GBMs a żywymi komórkami.<sup>20-22</sup>

Grafen jest materiałem zbudowanym z atomów węgla. Teoretyczny opis tej struktury jako pierwszy opublikowali Wallace i wsp. w 1947 roku.<sup>23</sup> Na otrzymanie grafenu trzeba było jednak

począć aż do 2004 roku, kiedy Andre Geim i Konstantin Novoselov przeprowadzili jego syntezę, za co zostali uhonorowani nagrodą Nobla w 2010 roku.<sup>24</sup> Od tamtej pory nastąpił ogromny postęp w technologii otrzymywania grafenu. Jego produkcja przemysłowa rozpoczęła się w 2014 roku. Otrzymano również jego rozmaite pochodne, wśród których tlenek grafenu (ang. graphene oxide, GO) i zredukowany tlenek grafenu (ang. reduced graphene oxide, rGO) wyróżniają się szerokim wachlarzem zastosowań.<sup>25</sup> Jednakże nadal jednym z podstawowych czynników ograniczających wykorzystanie tych materiałów jest ich mała dostępność, ze względu na bardzo trudny proces syntezy.<sup>26</sup>

Grafen charakteryzuje się unikalnymi właściwościami fizycznymi. Składa się z pojedynczej warstwy atomów ułożonych na jednej płaszczyźnie, w związku z czym jest strukturą niemal dwuwymiarową (grubość pojedynczej warstwy wynosi 0,335 nm). Jednocześnie jest to najtrwalszy znany materiał (około 200 razy trwalszy od stali), który posiada gęstość zbliżoną do gęstości diamentu. Charakteryzuje się przy tym elastycznością, dobrym przewodnictwem termicznym i elektrycznym oraz biernością chemiczną. Pomimo dużej gęstości, jego pojedyncza warstwa jest niezwykle lekka, ze względu na minimalną grubość (1 m<sup>2</sup> takiej warstwy waży niespełna 1 g).<sup>27,28</sup>

Właściwości grafenu, zwłaszcza jego dwuwymiarowość, elastyczność i odporność na działanie roztworów fizjologicznych, sprawiają, że nadaje się do produkcji tzw. urządzeń bionicznych. Urządzenia grafenowe, w przeciwieństwie do metalowych, mogą być użytkowane przez całe życie pacjenta. Co więcej, dzięki przewodnictwu elektrycznemu materiał ten może być wykorzystany w inżynierii tkankowej układu nerwowego i potencjalnie umożliwić pacjentom sparaliżowanym w wyniku urazu odzyskanie władzy nad kończynami.<sup>29</sup> Trwają prace nad technologią, pozwalającą na

stosowanie grafenu w precyzyjnych systemach sterowania silnikami wprawiającymi w ruch protezy kończyn. Tak precyzyjne układy tworzy się poprzez drukowanie trójwymiarowe, które może odbywać się właśnie przy użyciu tego materiału.<sup>30,31</sup>

Jedną z dziedzin nauk medycznych zainteresowanych wykorzystaniem grafenu jest stomatologia, chociaż niektórzy autorzy uważają, że ta gałąź medycyny pozostaje w tyle za innymi, jeśli chodzi o rozwój innowacyjnych technologii.<sup>32</sup> Najważniejszym zastosowaniem grafenu w stomatologii wydaje się wytwarzanie implantów o nieosiągalnych dotąd parametrach trwałości i biokompatybilności.<sup>33</sup> Prowadzone są także badania nad innymi technologiami, np. bezprzewodowymi czujnikami monitorującymi stan mikroflory jamy ustnej poprzez mierzenie stężeń metabolitów bakteryjnych.<sup>34</sup>

Celem niniejszego przeglądu literatury jest przedstawienie kierunków rozwoju technologii związanej z zastosowaniem grafenu w dziedzinie stomatologii, a w szczególności protezyki stomatologicznej. Przedstawiono również obecny stan wiedzy na temat bezpieczeństwa tego materiału w praktyce klinicznej.

#### *Pochodne grafenu*

Tlenek (GO) i zredukowany tlenek (rGO) są najszerzej wykorzystywanymi pochodnymi grafenu. *Brodie* jako pierwszy zsyntetyzował GO w 1859 roku.<sup>35</sup> Do dnia dzisiejszego opracowano kilka metod otrzymywania GO, jednak najczęściej wykorzystuje się metodę Hummersona-Offemana.<sup>36-38</sup> GO charakteryzuje się ogromną powierzchnią właściwą (890 m<sup>2</sup>/g) oraz stosunkowo dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach polarnych, zapewnianą przez obecność grup hydroksylowych, epoksydowych i karboksylowych.<sup>39</sup> Co więcej, GO wykazuje biokompatybilność, stymuluje adhezję i proliferację komórek oraz pobudza różnicowanie komórek macierzystych.<sup>40</sup>

Poprzez bezpośrednią redukcję GO otrzymuje się zredukowany tlenek grafenu (rGO), który charakteryzuje się dobrą biokompatybilnością oraz dyspergowalnością.<sup>41</sup> Redukcja GO do rGO przywraca przewodnictwo elektryczne i cieplne oraz hydrofobowość, przy zachowaniu zwiększonej powierzchni właściwej.<sup>38</sup> Dzięki temu rGO może być wykorzystywany w fototermicznych terapiach, m.in. przeciwnowotworowej i przeciwbakteryjnej.<sup>38,42</sup>

Z GO wytwarzane są grafenowe kropki kwantowe (ang. graphene quantum dots, GQDs). Charakteryzują się dobrą fotoluminescencją i są wykorzystywane do obrazowania komórek.<sup>43</sup>

#### *Działanie przeciwdrobnoustrojowe grafenu i jego pochodnych*

Przeciwdrobnoustrojowe działanie pochodnych grafenu wynika zarówno z ich właściwości fizycznych, jak i chemicznych. GO i rGO posiadają ostre krawędzie, które mogą uszkadzać komórki bakterii.<sup>25</sup> Czynniki decydującymi o efektywności tego mechanizmu są: struktura (gęstość) krawędzi polimeru, kąt pomiędzy jego powierzchnią a komórką oraz rozmiary powierzchni (im mniejsze, tym skuteczniejsze działanie).<sup>25</sup> Minimalny kąt pomiędzy krawędzią polimeru a komórką bakterii wywołujący efekt bakteriobójczy wynosi 37°, a optymalny 90°.<sup>44</sup> Kontaktowe niszczenie komórek bakteryjnych jest bardziej nasilone w przypadku rGO niż GO.<sup>45</sup>

Kolejny mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego opiera się na sekwestracji komórek. Kontakt bakterii z powierzchnią grafenu powoduje ich unieruchomienie i odizolowanie od substancji pokarmowych. Efekt ten jest tym silniejszy, im większa jest powierzchnia GO, odwrotnie niż w przypadku wcześniej omówionego efektu „tnącego”, dlatego wymagana jest optymalizacja wielkości powierzchni polimeru.<sup>46,47</sup>

Chemiczne mechanizmy działania przeciwdrobnoustrojowego grafenu obejmują

peroksydację lipidów oraz wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS). GO katalizuje peroksydację lipidów bakterii, niszcząc w ten sposób ich błonę komórkową.<sup>48</sup> Pochodne grafenu indukują powstawanie dużych ilości ROS, co wywołuje stres oksydacyjny bakterii.<sup>49</sup> GO ma silniejsze właściwości utleniające niż rGO, jednak wykazano również, że rGO w połączeniu z grafitem wykazuje wyższy potencjał utleniania niż GO.<sup>50</sup> Podatność bakterii na działanie bakteriobójcze pochodnych grafenu zależy od ich stosunku do tlenu. Gatunki bezwzględnie beztlenowe są bardziej wrażliwe niż względnie beztlenowe.<sup>51</sup> Stres oksydacyjny spowalnia naprawę przez bakterie uszkodzeń błony komórkowej poprzez degradację ATP.<sup>52</sup> Uważa się, że przeciwbakteryjne właściwości grafenu wynikają z połączonego działania wymienionych mechanizmów i rozwijają się stopniowo z upływem czasu.

Peng i wsp. badali skuteczność GBMs wobec typowych patogenów jamy ustnej (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*) (tab. 1).<sup>53</sup> Stwierdzili, że powierzchnia rGO opłaszczona nanocząsteczkami srebra (ang. silver nanoparticles, AgNPs) wykazuje wyższą skuteczność przeciw tym patogenom niż same AgNPs. Pokrycie powierzchni tytanowej materiałem kompozytowym złożonym z GO i AgNPs zredukowało populację *Porphyromonas gingivalis* o 95,45%.<sup>54</sup>

He i wsp. wykazali, że dodatek GO do podłoża hamuje wzrost *S. mutans*, *Fusobacterium nucleatum* oraz *P. gingivalis*, przy czym w przypadku *P. gingivalis* i *F. nucleatum* zaobserwowano całkowite zatrzymanie wzrostu przy stężeniu GO wynoszącym 40 µg/mL, a w przypadku *S. mutans* spowolnienie wzrostu przy stężeniu GO 80 µg/mL.<sup>51</sup>

Ponadto Wei i wsp. zbadali skuteczność tytanu z dodatkiem grafenu wobec tych samych patogenów (*S. mutans*, *F. nucleatum* i

T a b e l a 1. Właściwości przeciwbakteryjne materiałów opartych na grafenie (GBMs)<sup>43,47,53,56-62</sup>

| Materiał | Patogen                                                                                            | Efekt przeciwbakteryjny                        | Publikacja źródłowa         |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|
| GO       | <i>E. coli</i>                                                                                     | Niszczenie komórek przez krawędzie polimeru    | Tu i wsp., 2013             |
| Ag/GNP   | <i>S. aureus</i><br><i>P. aeruginosa</i>                                                           | Sekwestracja komórek                           | Vi i wsp., 2018             |
| GQDs     | <i>S. aureus</i><br><i>E. coli</i>                                                                 | Generowanie ROS                                | Ristic i wsp., 2014         |
| GO i rGO | <i>S. aureus</i>                                                                                   | Generowanie ROS i transfer elektronów          | Jia i wsp., 2016            |
| GO-AgNPs | <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i><br>i <i>S. epidermidis</i><br><i>C. albicans</i>                 | Uszkodzanie błony komórkowej i generowanie ROS | Jaworski i wsp., 2018       |
| GO       | <i>S. mutans</i>                                                                                   | Niszczenie 80% komórek                         | Yu i wsp., 2020             |
| rGO-Ag   | <i>S. mutans</i>                                                                                   | Sekwestracja komórek                           | Wu i wsp., 2018             |
| GO       | <i>P. gingivalis</i>                                                                               | Niszczenie biofilmu                            | Pourhajibagher i wsp., 2022 |
| rGO-Ag   | <i>C. albicans</i><br><i>L. acidophilus</i><br><i>S. mutans</i><br><i>A. actinomycetemcomitans</i> | Generowanie ROS                                | Peng i wsp., 2017           |
| GO       | <i>S. mutans</i><br><i>P. gingivalis</i><br><i>F. nucleatum</i>                                    | Hamowanie tworzenia biofilmu                   | Qin i wsp., 2020            |

AgNPs (ang. silver nanoparticles) – nanocząstki srebra; GNP (ang. graphene nanoplatelets) – nanopłytki grafenu; GO (ang. graphene oxide) – tlenek grafenu; GQDs (ang. graphene quantum dots) – grafenowe kropki kwantowe; rGO (ang. reduced graphen oxide) – zredukowany tlenek grafenu, ROS (ang. reactive oxygen species) – reaktywne formy tlenu.

*P. gingivalis*).<sup>55</sup> Stwierdzono znaczące zahamowanie wzrostu w ciągu 96 h. Autorzy sugerowali, że efekt ten może wynikać z transferu elektronów z biofilmu bakteryjnego do materiału złożonego z tytanu i grafenu, co zaburza funkcjonowanie łańcucha oddechowego bakterii. Qin i wsp. zaobserwowali, że GO skutecznie usuwa biofilm.<sup>56</sup>

Zastosowanie GO wraz z nanocząsteczkami srebra wobec dwóch szczepów bakterii, *P. aeruginosa* i *S. aureus*, wykazało silne działanie antybakteryjne. Przeżywalność *P. aeruginosa* i *S. aureus* pod wpływem nanokompozytu

GO-Ag zmniejszyła się odpowiednio do 27% i 31%, a pod wpływem samych nanocząsteczek srebra jedynie do 31% i 34%.<sup>60</sup>

Efekty przeciwbakteryjne GBMs, potwierdzone w badaniach, podsumowano w tabeli 1.<sup>43,47,53,56-62</sup>

#### Biokompatybilność

W protetyce stomatologicznej pożądane są materiały o parametrach fizycznych pozwalających na wytwarzanie implantów, a jednocześnie charakteryzujące się wysoką biokompatybilnością.<sup>63</sup> Znanych jest wiele technik



pokrywania implantów z cyrkonu i tytanu GO. Niektóre z nich to: osadzanie z par, elektrofo-reza i wykorzystanie plazmy.<sup>64-66</sup>

Zhou i wsp. badali zachowanie komórek macierzystych na implantach tytanowych pokrytych GO w warunkach *in vitro*. Wykazali zwiększoną ekspresję genów związanych z osteogenezą, zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej oraz zwiększoną syntezę osteokalcyny.<sup>67</sup> Stwierdzono też intensyfikację mineralizacji macierzy zewnątrzkomórkowej.<sup>68</sup> Ren i wsp., badając wpływ pokrycia tytanu GO na proliferację i różnicowanie szczurzych komórek macierzystych kości, zaobserwowali wzrost proliferacji oraz ekspresji białek związanych z osteogenezą.<sup>69</sup> Qian i wsp. wykazali na modelu psa, że pokrycie implantów tytanowych GO zmniejsza utratę tkanki kostnej wokół implantu oraz rozwój stanu zapalnego.<sup>70</sup>

#### *Wpływ grafenu na właściwości mechaniczne*

G-CAM (Graphenano Dental, Hiszpania) to materiał wprowadzony na rynek stomatologiczny w 2019 roku, składający się z polimetakrylanu metylu (PMMA) oraz grafenu. PMMA to lekki, estetyczny i niedrogi polimer, chemicznie stabilny, ale o ograniczonej odporności mechanicznej. Odporność tę można zwiększyć za pomocą różnych środków wzmacniających, takich jak włókna, wypełniacze, nanowypełniacze czy substancje gumopodobne. Podczas analizy sprężystości i wytrzymałości na zginanie PMMA oraz PMMA wzmocnionego grafenem (G-CAM) stwierdzono, że obecność grafenu poprawiła właściwości mechaniczne materiału.<sup>71</sup>

#### *Bezpieczeństwo materiałów opartych na grafenie*

Niektórzy autorzy sugerują toksyczność grafenu.<sup>72</sup> Małe rozmiary cząsteczek sprawiają, że może on przedostawać się przez naturalne bariery organizmu i akumulować w różnych tkankach. Co więcej, niewiele wiadomo na temat sposobu jego wydalania.<sup>73</sup> Potrzebne są również dalsze badania nad długoterminową

stabilnością grafenu. Hydrofilowe właściwości GO powodują, że może on odłączać się od materiałów, które pokrywa, i z łatwością przenikać do krwioobiegu. Niezbędne jest lepsze zrozumienie farmakokinetyki i farmakodynamiki tego materiału w celu ograniczenia ryzyka toksyczności.<sup>74,75</sup> Badania sugerują, że grafen może powodować uszkodzenia DNA i prowadzić do aktywacji apoptozy lub autofagii.<sup>76</sup> Dziewięcka i wsp. badali cytotoksyczność nanocząstek GO w zależności od ich struktury. Stwierdzili, że nawet najmniejsze zmiany struktury cząsteczek skutkowały znaczącymi różnicami w nasileniu apoptozy i uszkodzeń DNA.<sup>77</sup> Dlatego toksyczność każdego nowego GBM musi być szczegółowo zbadana.

## **Podsumowanie**

Pochodne grafenu posiadają właściwości przeciwdrobnoustrojowe dzięki zarówno chemicznym, jak i fizycznym mechanizmom działania, takim jak wychwytywanie komórek bakterii, uszkodzanie ich przez ostre krawędzie i generowanie reaktywnych form tlenu. Implanty tytanowe i cyrkonowe pokryte grafenem cechują się wysoką biokompatybilnością i korzystnymi parametrami mechanicznymi. Jednakże zaobserwowano cytotoksyczność grafenu, która jest zależna od struktury materiałów na poziomie molekularnym. Wprawdzie na podstawie dostępnych danych nie można obecnie rozstrzygnąć, czy grafen będzie materiałem przyszłości w protetyce stomatologicznej i umożliwi skuteczne leczenie, jednak dotychczasowe wyniki są obiecujące. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań nad jego skutecznością i bezpieczeństwem.

## **Piśmiennictwo**

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al.: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Assery NM, Jurado CA, Assery MK, Afrashtehfar KI: Peri-implantitis and systemic inflammation: A critical update. *Saudi Dent J* 2023; 35(5): 443-450. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.04.005
  3. Su Y, Ye L, Hu C, Zhang Y, Liu J, Shao L: Periodontitis as a promoting factor of T2D: current evidence and mechanisms. *Int J Oral Sci* 2023; 15(1): 25. doi: 10.1038/s41368-023-00227-2
  4. He I, Poirier B, Jensen E, et al.: Demystifying the connection between periodontal disease and chronic kidney disease – An umbrella review. *J Periodontal Res* 2023; 58(5): 874-892. doi: 10.1111/jre.13161
  5. Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Richards P, Thomsen AM, Rasmussen C: Rheumatoid arthritis patients' oral health and disease activity. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(8): 1538-1543. doi: 10.1111/1756-185X.13590
  6. Ancuța C, Chirieac R, Ancuța E, et al.: Exploring the role of interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Med* 2021; 10(4): 878. doi: 10.3390/jcm10040878
  7. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F: The association between periodontitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 6692420. doi: 10.1155/2021/6692420
  8. Emami E, de Souza RF, Kabawat M, Feine JS: The impact of edentulism on oral and general health. *Int J Dent* 2013; 2013: 498305. doi: 10.1155/2013/498305
  9. Gennai S, Izzetti R, Pioli MC, Music L, Graziani F: Impact of rehabilitation versus edentulism on systemic health and quality of life in patients affected by periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2022; 49 Suppl 24: 328-358. doi: 10.1111/jcpe.13526
  10. Polzer I, Schimmel M, Müller F, Biffar R: Edentulism as part of the general health problems of elderly adults. *Int Dent J* 2010; 60(3): 143-155.
  11. Dawson PE: Functional Occlusion: From TMJ to Smile Design. Elsevier; 2006.
  12. Jussila P, Kiviahde H, Nääpänkangas R, et al.: Prevalence of temporomandibular disorders in the Northern Finland Birth Cohort 1966. *J Oral Facial Pain Headache* 2017; 31(2): 159-164. doi: 10.11607/ofph.1773
  13. Ciancaglini R, Gherlone EF, Radaelli G: Association between loss of occlusal support and symptoms of functional disturbances of the masticatory system. *J Oral Rehabil* 1999; 26(3): 248-253. doi: 10.1046/j.1365-2842.1999.00368.x
  14. Shillingburg HT: Fundamentals of Fixed Prosthodontics, 3rd ed. Quintessence Publishing Company; 1997.
  15. Rosenstiel SF, Land MF, Fujimoto J: Contemporary Fixed Prosthodontics, 5th ed. Elsevier; 2016.
  16. Zafar MS, Alnazzawi AA, Alrahabi M, Fareed MA, et al.: 18 – Nanotechnology and nanomaterials in dentistry. In: Khurshid Z, Najeeb S, Zafar MS, Sefat F, editors: Advanced Dental Biomaterials. Woodhead Publishing; 2019; 477-505. doi: 10.1016/B978-0-08-102476-8.00018-9
  17. Li R, Mansukhani ND, Guiney LM, et al.: Identification and optimization of carbon radicals on hydrated graphene oxide for ubiquitous antibacterial coatings. *ACS Nano* 2016; 10(12): 10966-10980. doi: 10.1021/acsnano.6b05692
  18. Zheng H, Ji Z, Roy KR, et al.: Engineered graphene oxide nanocomposite capable of preventing the evolution of antimicrobial resistance. *ACS Nano* 2019; 13(10): 11488-11499. doi: 10.1021/acsnano.9b04970
  19. Liao C, Li Y, Tjong SC: Graphene

- nanomaterials: synthesis, biocompatibility, and cytotoxicity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3564. doi: 10.3390/ijms19113564
20. Liu JH, Yang ST, Wang H, Chang Y, Cao A, Liu Y: Effect of size and dose on the biodistribution of graphene oxide in mice. *Nanomedicine (Lond)* 2012; 7(12): 1801-1812. doi: 10.2217/nnm.12.60
  21. Bullock CJ, Bussy C: Biocompatibility considerations in the design of graphene biomedical materials. *Adv Mater. Interfaces* 2019; 6: 1900229. doi: 10.1002/admi.201900229
  22. Desante G, Labude N, Rütten S, et al.: Graphene oxide nanofilm to functionalize bioinert high strength ceramics. *Appl Surf Sci* 2021; 566: 150670. doi: 10.1016/j.apsusc.2021.150670
  23. Wallace PR: The band theory of graphite. *Phys Rev* 1947; 71: 622-634. doi: 10.1103/PhysRev.71.622
  24. The Nobel Prize in Physics 2010. Dostęp online [22.11.2024]: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2010/summary/>.
  25. Radhi A, Mohamad D, Abdul Rahman FS, Abdullah AM, Hasan H: Mechanism and factors influence of graphene-based nanomaterials antimicrobial activities and application in dentistry. *J Mater Res Technol* 2021; 11: 1290-1307. doi: 10.1016/j.jmrt.2021.01.093
  26. Mbayachi VB, Ndayiragije E, Sammani T, Taj S, Mbuta ER, Khan AU: Graphene synthesis, characterization and its applications: A review. *Results Chem* 2021; 3: 100163. doi: 10.1016/j.rechem.2021.100163
  27. Li X, Liang X, Wang Y, et al.: Graphene-based nanomaterials for dental applications: principles, current advances, and future outlook. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 804201. doi: 10.3389/fbioe.2022.804201
  28. Radovic LR: Probing the 'elephant': On the essential difference between graphenes and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carbon* 2021; 171: 798-805. doi: 10.1016/j.carbon.2020.09.054
  29. Ławkowska K, Pokrywczyńska M, Koper K, Kluth LA, Drewa T, Adamowicz J: Application of graphene in tissue engineering of the nervous system. *Int J Mol Sci* 2021; 23(1): 33. doi: 10.3390/ijms23010033
  30. Silva M, Pinho IS, Covas JA, Alves NM, Paiva MC: 3D printing of graphene-based polymeric nanocomposites for biomedical applications. *Funct Compos Mater* 2021; 2(8): 1-21. doi: 10.1186/s42252-021-00020-6
  31. Mamo HB, Adamiak M, Kunwar A: 3D printed biomedical devices and their applications: A review on state-of-the-art technologies, existing challenges, and future perspectives. *J Mech Behav Biomed Mater* 2023; 143: 105930. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.105930
  32. Ge Z, Yang L, Xiao F, et al.: Graphene family nanomaterials: properties and potential applications in dentistry. *Int J Biomater* 2018; 2018: 1539678. doi: 10.1155/2018/1539678
  33. Ionescu AC, Brambilla E, Pires PM, et al.: Physical-chemical and microbiological performances of graphene-doped PMMA for CAD/CAM applications before and after accelerated aging protocols. *Dent Mater* 2022; 38(9): 1470-1481. doi: 10.1016/j.dental.2022.06.032
  34. Mannoor MS, Tao H, Clayton JD, et al.: Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel. *Nat Commun* 2012; 3: 763. doi: 10.1038/ncomms1767
  35. Brodie BC: On the atomic weight of graphite. *Phil Trans R Soc Lond* 1859; 149: 249-259. doi: 10.1098/rstl.1859.0013.
  36. You S, Yu J, Sundqvist B, Talyzin AV: Solvation of graphite oxide in water-methanol binary polar solvents. *Phys Status Solidi* 2012; 249: 2568-2571. doi: 10.1002/pssb.201200059
  37. Chen W, Yan L, Bangal PR: Preparation of graphene by the rapid and mild thermal reduction of graphene oxide induced by microwaves. *Carbon* 2010; 48: 1146-1152. doi: 10.1016/j.carbon.2009.11.037



38. *Xia MY, Xie Y, Yu CH, et al.*: Graphene-based nanomaterials: the promising active agents for antibiotics-independent antibacterial applications. *J Control Release* 2019; 307: 16-31. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.011
39. *Qi X, Jiang F, Zhou M, Zhang W, Jiang X, et al.*: Graphene oxide as a promising material in dentistry and tissue regeneration: A review. *Smart Mater Med* 2021; 2: 280-291. doi: 10.1016/j.smaim.2021.08.001
40. *Mancinelli R, Di Filippo ES, Tumedei M, et al.*: Human dental pulp stem cell osteogenic differentiation seeded on equine bone block with graphene and melatonin. *Appl Sci* 2021; 11(7): 3218. doi: 10.3390/app11073218
41. *De Silva KKH, Huang HH, Joshi RK, Yoshimura M*: Chemical reduction of graphene oxide using green reductants. *Carbon* 2017; 119: 190-199. doi: 10.1016/j.carbon.2017.04.025
42. *Wu MC, Deokar AR, Liao JH, Shih PY, Ling YC*: Graphene-based photothermal agent for rapid and effective killing of bacteria. *ACS Nano* 2013; 7(2): 1281-1290. doi: 10.1021/nn304782d
43. *Ristic BZ, Milenkovic MM, Dakic IR, et al.*: Photodynamic antibacterial effect of graphene quantum dots. *Biomaterials* 2014; 35(15): 4428-4435. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.014
44. *Pham VT, Truong VK, Quinn MD, et al.*: Graphene induces formation of pores that kill spherical and rod-shaped bacteria. *ACS Nano* 2015; 9(8): 8458-8467. doi: 10.1021/acsnano.5b03368
45. *Akhavan O, Ghaderi E*: Toxicity of graphene and graphene oxide nanowalls against bacteria. *ACS Nano* 2010; 4(10): 5731-5736. doi: 10.1021/nn101390x
46. *Perreault F, de Faria AF, Nejati S, Elimelech M*: Antimicrobial properties of graphene oxide nanosheets: Why size matters. *ACS Nano* 2015; 9(7): 7226-7236. doi: 10.1021/acsnano.5b02067
47. *Yu CH, Chen GY, Xia MY, et al.*: Understanding the sheet size-antibacterial activity relationship of graphene oxide and the nano-bio interaction-based physical mechanisms. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2020; 191: 111009. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111009
48. *Krishnamoorthy K, Veerapandian M, Zhang L-H, Yun K, Kim SJ*: Antibacterial efficiency of graphene nanosheets against pathogenic bacteria via lipid peroxidation. *J Phys Chem C* 2012; 116(32): 17280e7. doi: 10.1021/jp3047054
49. *Yao H, Huang Y, Li X, et al.*: Underlying mechanisms of reactive oxygen species and oxidative stress photoinduced by graphene and its surface-functionalized derivatives. *Environ Sci Nano* 2020; 7(14): 782e92. doi: 10.1039/C9EN01295H
50. *Liu S, Zeng TH, Hofmann M, et al.*: Antibacterial activity of graphite, graphite oxide, graphene oxide, and reduced graphene oxide: membrane and oxidative stress. *ACS Nano* 2011; 5(9): 6971-6980. doi: 10.1021/nn202451x
51. *He J, Zhu X, Qi Z, et al.*: Killing dental pathogens using antibacterial graphene oxide. *ACS Appl Mater Interfaces* 2015; 7(9): 5605-5611. doi: 10.1021/acsami.5b01069
52. *Farid MU, Jeong S, Seo DH, et al.*: Mechanistic insight into the in vitro toxicity of graphene oxide against biofilm forming bacteria using laser-induced breakdown spectroscopy. *Nanoscale* 2018; 10(9): 4475-4487. doi: 10.1039/c8nr00189h
53. *Peng JM, Lin JC, Chen ZY, et al.*: Enhanced antimicrobial activities of silver-nanoparticle-decorated reduced graphene nanocomposites against oral pathogens. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 71: 10-16. doi: 10.1016/j.msec.2016.09.070
54. *Jin J, Zhang L, Shi M, Zhang Y, Wang Q*: Ti-GO-Ag nanocomposite: the effect of content level on the antimicrobial activity and cytotoxicity. *Int J Nanomedicine* 2017; 12:

- 4209-4224. doi: 10.2147/IJN.S134843
55. Wei J, Qiao S, Zhang X, et al.: Graphene-reinforced titanium enhances soft tissue seal. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 665305. doi: 10.3389/fbioe.2021.665305
  56. Qin W, Wang C, Jiang C, Sun J, Yu C, Jiao T: Graphene oxide enables the reosteogenesis of previously contaminated titanium in vitro. *J Dent Res* 2020; 99(8): 922-929. doi: 10.1177/0022034520913873
  57. Tu Y, Lv M, Xiu P, et al.: Destructive extraction of phospholipids from *Escherichia coli* membranes by graphene nanosheets. *Nat Nanotechnol* 2013; 8(8): 594-601. doi: 10.1038/nnano.2013.125
  58. Vi TTT, Rajesh Kumar S, Rout B, et al.: The preparation of graphene oxide-silver nanocomposites: the effect of silver loads on gram-positive and gram-negative antibacterial activities. *Nanomaterials (Basel)* 2018; 8(3): 163. doi: 10.3390/nano8030163
  59. Jia Z, Shi Y, Xiong P, et al.: From solution to biointerface: graphene self-assemblies of varying lateral sizes and surface properties for biofilm control and osteodifferentiation. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016; 8(27): 17151-1765. doi: 10.1021/acsami.6b05198
  60. Jaworski S, Wierzbicki M, Sawosz E, et al.: Graphene oxide-based nanocomposites decorated with silver nanoparticles as an antibacterial agent. *Nanoscale Res Lett* 2018; 13(1): 116. doi: 10.1186/s11671-018-2533-2
  61. Wu R, Zhao Q, Lu S, Fu Y, Yu D, Zhao W: Inhibitory effect of reduced graphene oxide-silver nanocomposite on progression of artificial enamel caries. *J Appl Oral Sci* 2018; 27: e20180042. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0042
  62. Pourhajibagher M, Etemad-Moghadam S, Alaeddini M, Miri Mousavi RS, Bahador A: DNA-aptamer-nanographene oxide as a targeted bio-theragnostic system in antimicrobial photodynamic therapy against *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12161. doi: 10.1038/s41598-022-16310-3
  63. Gristina AG: Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237(4822): 1588-1595. doi: 10.1126/science.3629258
  64. Yi Z, Merenda A, Kong L, Radenovic A, Majumder M, Dumée LF: Single step synthesis of Schottky-like hybrid graphene-titania interfaces for efficient photocatalysis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 8154. doi: 10.1038/s41598-018-26447-9
  65. Suo L, Jiang N, Wang Y, et al.: The enhancement of osseointegration using a graphene oxide/chitosan/hydroxyapatite composite coating on titanium fabricated by electrophoretic deposition. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2019; 107(3): 635-645. doi: 10.1002/jbm.b.34156
  66. Rho K, Park C, Alam K, et al.: Biological effects of plasma-based graphene oxide deposition on titanium. *J Nanomater* 2019; 2019: 9124989. doi: 10.1155/2019/9124989
  67. Zhou Q, Yang P, Li X, Liu H, Ge S: Bioactivity of periodontal ligament stem cells on sodium titanate coated with graphene oxide. *Sci Rep* 2016; 6: 19343. doi: 10.1038/srep19343
  68. Qiu J, Geng H, Wang D, et al.: Layer-number dependent antibacterial and osteogenic behaviors of graphene oxide electrophoretic deposited on titanium. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9(14): 12253-12263. doi: 10.1021/acsami.7b00314
  69. Ren N, Li J, Qiu J, et al.: Growth and accelerated differentiation of mesenchymal stem cells on graphene-oxide-coated titanate with dexamethasone on surface of titanium implants. *Dent Mater* 2017; 33(5): 525-535. doi: 10.1016/j.dental.2017.03.001
  70. Qian W, Qiu J, Liu X: Minocycline hydrochloride-loaded graphene oxide films on implant abutments for peri-implantitis treatment in beagle dogs. *J Periodontol* 2020; 91(6): 792-799. doi: 10.1002/JPER.19-0285

71. Berar AM, Dudesu MC, Carbonel M, Bocanet V, Buduru SD: In-Vitro Comparative Study of Compressive Strength in CAD/CAM Dental Materials. *Rom J Oral Rehabil* 2024; 16(2): 119-134. doi: 10.6261/RJOR.2024.2.16.13
72. Zhang P, Guo Z, Chen C, Lynch I: Uncertainties in the antibacterial mechanisms of graphene family materials. *Nano Today* 2022; 43: 101436. doi: 10.1016/j.nantod.2022.101436
73. Singh V, Joung D, Zhai L, Das S, Khondaker SI, Seal S: Graphene based materials: Past, present and future. *Prog Mater Sci* 2011; 56: 1178-1271. doi: 10.1016/j.pmatsci.2011.03.003
74. Volkov Y, McIntyre J, Prina-Mello A: Graphene toxicity as a double-edged sword of risks and exploitable opportunities: A critical analysis of the most recent trends and developments. *2D Materials* 2017; 4(2): 022001. doi: :10.1088/2053-1583/aa5476
75. Li Y, Yuan H, von dem Bussche A, et al.: Graphene microsheets enter cells through spontaneous membrane penetration at edge asperities and corner sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(30): 12295-1300. doi: 10.1073/pnas.1222276110
76. Singh N, Manshian B, Jenkins GJ, et al.: NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*. 2009; 30(23-24): 3891-3914. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.04.009
77. Dziewięcka M, Pawłyta M, Majchrzycki Ł: The structure – properties – cytotoxicity interplay: a crucial pathway to determining graphene oxide biocompatibility. *Int J Mol Sci* 2021; 22(10): 5401. doi: 10.3390/ijms22105401

Zaakceptowano do druku: 2.04.2025 r.

Adres autorów: 02-097 Warszawa, ul. Binieckiego 6.

© Zarząd Główny PTS 2025.