



KOMPOZİT MATERYALLERİN BİYUYUMLULUĞU HAKKINDA LİTERATÜR DERLEMESİ

BIOCOMPANTIBILITY OF COMPOSITE MATERIALS; A LITERATURE REVIEW

Yrd.Doç.Dr. Pınar GÜL*

Yrd.Doç.Dr. Nilgün AKGÜL*

Makale Kodu/Article code: 901
Makale Gönderilme tarihi: 03.09.2012
Kabul Tarihi: 28.01.2013

ÖZET

Günümüzde dişlerin restorasyonunda rezin esaslı materyaller gibi birçok farklı materyaller kullanılabilir. Adeziv materyaller hızlı bir şekilde restoratif diş hekimliğinin önemli materyallerinden bir haline gelmektedir. Bu materyallerin çoğu uygulandıklarında diş dokuları, yumuşak doku ve sıvılarla (tükürük, diş eti oluşu sıvısı) temas etmektedir. Kompozit materyaller her ne kadar stabil olsa da ağız ortamının etkisi ve yetersiz polimerizasyon sebebiyle bozulabilmektedir. Birçok çalışmada kompozit materyallerden ağız ortamına çeşitli komponentlerin salındığı gösterilmiştir. Kompozit rezinlerden salınan maddeler restorasyonların biyoyoumluluğunu etkileyebilir. Polimerize olmuş materyalden salınan maddeler (artık monomerler, katkı maddeleri ve parçalanma ürünleri) yumuşak dokuları irrite edebilir, bakteri çoğalmasını uyarabilir ve alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Böylece yeni bir materyal seçiminde, mekanik ve fiziksel özelliklerin yanında biyolojik özellikler de göz önüne alınmalıdır. Bu çalışmada, kompozit materyallerin güvenilirliği hakkındaki çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kompozit Materyal, Artık Monomer, Biyoyoumluluk

ABSTRACT

Today, quite number of different materials presently available in restoration of tooth such as resin based restorative materials. Adhesive materials are rapidly becoming one of the important materials in restorative dentistry. During the application, most of these materials are in contact with dental hard tissues, soft tissues and oral liquids (e.g. saliva, gingival crevicular fluid). Despite of being considered highly stable structures, composite materials are susceptible to degradation due to the incomplete polymerization and the influence of the aqueous oral environment. A lot of studies indicated that various components may be released from composite restorations into the oral environment. The elution of components from composite resins may influence the biocompatibility of the restorations. Substances eluted from the polymerized materials (residual monomers, additives and degradation products) may irritate the soft tissue, stimulate the growth of bacteria and promote allergic reactions. Thus, in the selection of new material, besides the mechanical and physical properties also biological characteristics must be taken care. In this study, articles about biocompatibility of composite materials were reviewed.

Key words: Composite Material, Residual Monomer, Biocompatibility

Giriş

Günümüzde adeziv teknolojilerdeki gelişmelere paralel olarak kompozit rezinlerde de yapısal olarak önemli gelişmeler kaydedilmiş ve amalgama alternatif olarak bu rezinlerin kullanımı oldukça yaygın hale gelmiştir. Kompozit rezinler genel olarak rezin matriks, inorganik doldurucular ve bağlayıcı ajan içerirler.¹ Kompozit materyalin yapısında en yaygın olarak Bisfenol

A Glisidimetakrilat (Bis-GMA) ve Üretan Dimetakrilat (UDMA) gibi dimetakrilatlar kullanılmaktadır. Trietilen Glikoldimetakrilat (TEGDMA) ise çözücü olarak kompozit rezinlere ilave edilmektedir ve bazı bonding ajanlarda bulunmaktadır. Bonding ajanlarda bulunan hidroksietil metakrilat (HEMA) da TEGDMA gibi çözücü olarak işlev görmektedir.²

*Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı



Rezin esaslı materyaller, kimyasal olarak görünür ışık veya lazer gibi cihazlarla polimerize edilebilirler. Kompozit materyallerin polimerizasyon aşamasında özellikle düşük seviyede gerçekleşen polimerizasyon sonucunda içeriğindeki monomerlerinin tümünün polimerlere dönüşümeyerek polimerizasyonun hemen sonrasında ortama salındığı bilinmektedir. Reaksiyona girmeyen bu monomerler artık monomer olarak adlandırılmakta ve bu maddelerinin salınımının materyalin mekanik yapısını bozduğu ve biyolojik özelliklerini olumsuz etkilediği bilinmektedir.³⁻⁸

Kompozit rezinler ile ilgili yapılan endüstriyel çabalar sonucunda önemli gelişmeler kaydedilmiş olsa da salınan artık monomer miktarını tamamen elimine etmek mümkün olamamıştır. Kompozit rezinler ile ilgili olarak yapılan çalışmalarla, polimerizasyondan sonra kısa dönemde ve zamanla meydana gelen erozyon ve bozulma sonrasında uzun dönemde salınan monomerlerin meydana getirdiği etkiler nedeniyle bu materyallerin biyoyumluluk açısından sorgulanması gerektiği ortaya çıkarılmıştır.^{3,9} Çünkü hastanın ağız ortamında kullanılacak olan materyalin ideal olarak toksik ve östrojenik etkisinin olmaması, allerjik reaksiyonlar oluşturmaması ve pulpaya zararlı etkilerinin bulunmaması gerekmektedir.^{4,6,10-12}

Artık Monomerlerin Çürük Yapıcı Mikroorganizmalar Üzerine Etkileri

Çürük yapıcı mikroorganizmalar polimerizasyon büzülmesi sonucu restoratif materyal ve kavite duvarı arasına yerleşerek sekonder çürük oluşumuna neden olmaktadır.¹³ Artık monomerler ise bu mikroorganizmalar için iyi bir substrat işlevi görmektedir. Bununla ilgili bir çalışmada EGDMA ve TEGDMA'nın *Lactobacillus acidophilus* ve *Streptococcus sobrinus* gibi çürük yapıcı mikroorganizmaların üremesini artırıcı etki yaptığı, Bis-GMA'nın ise *Lactobacillus acidophilus*'ün üremesini inhibe ettiği bulunmuştur.¹⁴ Saku ve arkadaşları¹⁵ çalışmalarında üç farklı kompozit materyalin plak birikimi ve *S. mutans* sayısı üzerine etkisini incelemişlerdir. Khalichi ve arkadaşları¹⁶ ise TEG ve MA'nın *S. mutans* ve *S. salivarius*'ün pH'ya ve doza bağlı olarak sayılarını etkilediğini tespit etmişlerdir. TEG, pH 5,5'te mikroorganizmaların üremesini artırıcı etki yaparken MA aynı pH'da inhibe edici etki göstermiştir.

Paolantonio ve arkadaşları¹⁷ çalışmalarında amalgam, cam iyonomer siman ve kompozit ile restore edilen ve dişeti altına uzanan sınıf 5 restorasyonları 1

yıl süre ile takip etmişler ve subgingival plağı hem nitelik hem de nicelik açısından sadece kompozit ile restore edilen grubun negatif yönde etkilediğini bulmuşlardır. Demarco ve arkadaşları¹⁸, dişeti altına uzanan sınıf 2 kaviteyi ışıkla sertleşen kompozit, ışıkla ve kimyasal sertleşen kompozit kombinasyonu ve ışıkla sertleşen kompozit ve amalgam kombinasyonu olacak şekilde üç grup halinde restore etmişler ve amalgam (basamağa gelen kısım) kompozit kombinasyonu olan grubun en az oranda sızıntı gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Svanberg ve arkadaşları¹⁹ kompozit, cam iyonomer siman ve amalgam dolgu materyallerinin kullanıldığı sınıf II kavite için kenarlarındaki plakta bulunan mutans streptokokların sayısını inceledikleri çalışmalarında mutans streptokok yüzdesini ortalama olarak sırasıyla kompozit restorasyonlarda 13,7, amalgam restorasyonlarda 4,3 ve cam iyonomer restorasyonlarda 4,2 olarak tespit etmişlerdir. Günyaktı ve arkadaşları²⁰ çalışmalarında amalgam ve kompozit restorasyon yapılan bireylerden alınan plak örneklerinde *S. mutans* izolasyon sıklığını araştırmışlar ve sonuçta kompozit restorasyon uygulanan bireylerin plak örneklerinden daha fazla *S. mutans* izole etmişlerdir.

Heasman ve arkadaşları²¹ plak birikimini takiben 1 hafta sonra dişeti oluşu sıvısında interlökin 1 beta seviyesinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlar, Gonzales ve arkadaşları²² ise gingivitis oluşturulan sağlıklı bireylerde interlökin 1 beta seviyesindeki artışın 1 hafta değil 18 gün sonra gözlemlendiğini tespit etmişlerdir. Buradan hareketle dişeti seviyesine uzanan kompozit dolguların plak birikimi ve plak florasını artırıcı etkisinin dişeti enflamasyonunu ve konağın da buna karşı enflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı söylenebilir. Buna ek olarak, kompozit restorasyonlarda özellikle 2. sınıf kaviteyi polimerizasyon büzülmesi sonucu mikroorganizmalar için uygun bir ortamın oluşabileceği ve mikroorganizmaların restoratif materyalden salınan monomerleri substrat olarak kullanmaları sebebiyle sayılarının hızla artabileceği ve çürük oluşumuna zemin hazırlayabileceği düşünülebilir.

Hayvan Çalışmaları

Literatürde kompozit materyallerin sistemik toksisiteye neden olduğuna dair herhangi bir veri mevcut değildir. Kompozit dolgulardan salınan monomer ve metabolitlerinin sistemik etkileri ile ilgili olarak yapılmış hayvan çalışmalarına bakıldığında, Reichl ve arkadaşları²³ TEGDMA'nın vücutta toksik doza ulaşım



ulaşmadığını inceledikleri çalışmalarında gine domuzu ve farelere damar yolu, cilt altı ve gastrik tüp yoluyla verilen TEGDMA'nın büyük bir kısmının 1 gün içerisinde atıldığını ve belirlenen dozun bilinen toksik dozdan 1000 kat daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Reichl ve arkadaşları²⁴ bir diğer çalışmalarında, gine domuzlarına farklı yollardan (deri altı ve gastrik tüp) TEGDMA vermişler ve alımın 1 günde tamamlandığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu süre sonunda dışkı (%1'den az) ve idrarda (yaklaşık %15) belirlenen miktarın çok az olduğunu, TEGDMA'nın asıl atılımının solunum (%60-65) yoluyla olduğunu vurgulamışlardır.

Ahmad ve arkadaşları²⁵, 28 günlük bir zaman periyodunda değişik konsantrasyonlarda Bis-GMA'ya maruz bırakılan erkek farelerde bu monomerin farelerin üremeleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. Seiss ve arkadaşları²⁶, Gine domuzlarına gastrik tüp ile TEGDMA ve Bis-GMA vererek metabolitlerini hayvanlardan 24 saat sonra alınan idrar örneklerinde incelemişler ve bu süre sonunda idrar örneklerinde değişime uğramadan atılan TEGDMA oranını %12, metakrikat oranını %2,4, trietilenglikol oranını %35 ve aynı zamanda değişmeden atılan Bis-GMA oranını %11,4, metakrikat oranını %2,2 ve Bisfenol A oranını %60,1 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmaların sonuçlarından da anlaşıldığı gibi monomerler vücuda verildiğinde sistemik toksisiteye neden olacak bir doza ulaşmamakta ve monomer tipine göre değişik yollarla ve büyük oranda vücuttan atılmaktadır.

Östrojenite Çalışmaları

Rezin esaslı materyallerin güvenilirliği ile ilgili olarak yapılan çalışmalara bakıldığında bu materyallerin östrojenik etkisi olduğundan bahsedilmektedir. Bununla ilgili olarak Olea ve arkadaşları⁸ çalışmalarında, bireylere fissür örtücü (Delton LC) uygulamışlar, tedaviden önce ve tedaviden 1 saat sonra tükürük örneklerini almışlardır. Bireylerden tedavi sonrası alınan örneklerde Bisfenol A bulunduğunu tespit etmişler ve sonuç olarak Bis-GMA bazlı rezinlerin diş hekimliğinde kullanımının ve özellikle çocuklarda yapılan fissür örtücü uygulamalarının östrojenik etkilere sebep olabileceğini belirtmişlerdir.

Arenholt-Bindslev ve arkadaşları²⁷ ise iki farklı fissür örtücü materyalini (Delton LC, Visio-Seal) bireylere uygulamışlar ve tedaviden önce, tedavinin hemen ardından ve tedaviden 1 ve 24 saat sonra tükürük örneklerini toplamışlardır. Sonuçta Delton LC

materyalinde tedavinin hemen sonrasında alınan örneklerde Bisfenol A belirlenmiş, 1 saat ve 24 saatlik örneklerde ise tespit edilememiştir. Visio-Seal ile tedavi edilen grupta ise hiçbir örnekte Bisfenol A tespit edilememiştir. Araştırmacılar Delton LC materyalinde Bisfenol A tespit edilmiş olsa da bu miktarın Olea ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilenden önemli ölçüde az olduğunu vurgulamışlardır.

Fung ve arkadaşları²⁸ ise Delton fissür örtücü materyalini 40 bireyin bir kısmına düşük miktarda ve diğer kısmına yüksek oranda uygulamışlar ve tedaviden sonra belirli aralıklarda tükürük ve kan örneklerini toplamışlardır. Sonuçta tükürük örneklerinde Bisfenol A'nın sadece 1 ve 3 saatlik örneklerde tespit edildiğini 24 saatlik tükürük örneğinde ve tüm aralıklarda alınan kan örneklerinde ise tespit edilemediğini saptamışlardır. Araştırmacılar buradan Bisfenol A'nın oral olarak salınması da absorbe edilmediği, sistemik dolaşımda belirlenemeyecek kadar küçük oranda bulunabileceği ve potansiyel bir östrojenik etkisi olamayacağı sonucunu çıkarmışlardır. Olea ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen yüksek Bisfenol A oranını ise TEGDMA ve Bisfenol A'nın analitik olarak yakın zamanlarda tespit edilmesinden dolayı Bisfenol A'nın TEGDMA ile karıştırılmış olabileceğine bağlamışlardır. Bu nedenle Fung ve arkadaşları çalışmalarında özellikle TEGDMA ve Bisfenol A miktarını ayrı ayrı incelediklerini belirtmişlerdir.

Bisfenol A, Bis-GMA ve Bis-DMA'nın hücre kültürü sistemlerinde östrojenik davranışının incelendiği çalışmalarda Bisfenol A ve Bis-DMA'nın östrojenik etkilere sebep olduğu, Bis-GMA'nın ise böyle bir etki göstermediği tespit edilmiştir.²⁸⁻³⁰ Araştırmalarda Bis-DMA'nın enzimler tarafından Bisfenol A'ya parçalandığı ve bu enzimlerin de tükürükte mevcut olduğu belirtilmektedir.^{4,31} Söz konusu östrojenik etkinin ise insan sağlığını tehdit edemeyecek kadar az olduğu ifade edilmektedir.^{4,5}

Alerjik Reaksiyonlar

Araştırmacılar, hastalarda kullanılan dental restoratif materyallerin pek çoğuna karşı alerjik reaksiyon gelişebileceğini belirtmişlerdir.^{4,5} Wallenhammar ve arkadaşları³², İsviçre'de 3000'den fazla diş hekimi üzerinde yaptıkları çalışmada 1 yıl içerisinde ellerde görülen egzama sıklığının %14,9 oranında olduğunu tespit etmişler ve diş hekimlerinin %28'inin doğal olarak alerjik olduğunu, %5'inde ise akrilatlardan



dolayı alerjik reaksiyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Başka bir araştırmada 1995-2004 yılları arasında 1632 kişiden oluşan diş hekimi personeli ve hastadan oluşan gruba yapılan deri (patch) testi sonucunda hastaların %2,3'ü ve diş hekimi personelinin %5,8'inde metakrilat bileşiklerine karşı pozitif yanıt alındığı bildirilmiştir. Her iki grupta da en yaygın allerjenlerin başta HEMA olmak üzere EGDMA, TEGDMA ve MMA olduğu tespit edilmiştir.³³

Dental materyaller ile ilgili meydana gelen cilt sorunları klinik olarak kontak dermatitis şeklinde karşımıza çıkmakta ve bu durumun, dental materyallerin bileşimdeki toksik, irrite edici veya allerjenik maddelerden dolayı bölgesel yangı oluşması ile ortaya çıktığı bildirilmektedir.³⁴ Hallström³⁵, kimyasal olarak sertleşen, TEGDMA ve Bis-GMA monomerleri içeren bir fissür örtücü materyal (Delton) ile yaptığı uygulama sonucunda bronşiyal astimatik reaksiyonlar, dişetlerinde ve yanak mukozasında lezyonlar, ekstremitelerde ürtiker görüldüğünü bildirmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının fissür örtücünün çıkarılmasından 2 saat sonra kendiliğinden düzelmeye başladığını, olguda tam iyileşmenin ise 9 günde gerçekleştiğini ve yerine uygulanan cam iyonomer esaslı fissür örtücü uygulaması ile bir yeni bir sorun oluşmadığını bildirmiştir.

Rezin bazlı materyallerdeki potansiyel içeriklere dikkat edilmesi ve pratik olarak ise bu materyaller ile direkt deri temasının önlenmesi önerilmektedir.^{4,5} Tek kullanımlık latex veya vinil esaslı eldivenlerin metakrilat bariyerine karşı yeterli bir korumayı her zaman oluşturamayabildiğini belirtilerek, dişhekimleri ve yardımcılarından oluşan ekibin dental materyallerin biyouyumluluğu açısından yeterli eğitim almış olmaları gerektiği üzerinde durulmaktadır.³⁵ Restoratif materyallerin organizma üzerindeki etkilerini, uzun dönem içerisinde değerlendiren ve lokal/sistemik yan etkiler ile restorasyon materyali arasındaki bağlantının incelenerek risk oranlarının saptanması konusunda çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmektedir. Ağız dokuları ile direkt temasta olan kompozit materyallerin içeriğindeki monomer yapılarının ve salınım oranlarının saptanmasının, meydana gelebilecek yan etkilerinin değerlendirilmesi açısından gerekli olduğu vurgulanmaktadır.^{4-6,34}

Sitotoksikite Çalışmaları

Kullanılan yöntemlerdeki farklılıklara rağmen 10 yılı aşkın bir süredir rezin esaslı maddelerin sitotoksik olduğu bilinmektedir.³⁶ Yapılan hücre kültürü çalış-

maları rezin esaslı maddelerden salınan monomerlerin Reaktif Oksijen Türleri (ROT) oluşturarak hücredeki redoks dengesini etkilediğini ortaya koymaktadır.³⁷ Bu konu ile ilgili olarak Lefeuve ve arkadaşları³⁸, TEGDMA'nın primer insan fibroblastlarında mitokondrial hasar oluşturduğunu ve oksidatif strese neden olduğunu bildirmişlerdir. Demirci ve arkadaşları³⁹ ise 1,5 mmol/L TEGDMA'nın pulpa hücrelerinde ROT seviyesini normalin 3 katına çıkardığını tespit etmişlerdir. Noda ve arkadaşları² TEGDMA ve HEMA'nın insan monositlerinde ısı şok protein 72 (HSP 72)'yi baskıladığını, Lefeuve ve arkadaşları⁴⁰ ise TEGDMA'nın mitokondriyal hasara neden olduğunu belirtmişlerdir. Isı şok proteinler; hücrenin sıcaklık, kimyasallar ve bakteriler gibi stres faktörleri ile karşılaştığı durumlarda salgılandığı proteinlerdir.⁴¹

Issa ve arkadaşları⁴² insan dişeti fibroblastları üzerine rezin monomerlerinin sitotoksik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, salınan tüm monomerlerin mitokondriyal aktivitede azalmaya neden olduğunu ve Bis-GMA'nın toksisitesinin TEGDMA'ya göre daha fazla olduğunu, toksisitesi en az olan monomerin ise HEMA olduğunu bulmuşlardır. Reichl ve arkadaşları⁴³ dental restoratif materyallerin oral hücreler üzerine toksisitesini inceledikleri çalışmalarında, H₂O₂ ile yapılan kombinasyonların TEGDMA ve UDMA'nın toksisitesini artırdığını fakat HEMA ve Bis-GMA'nınkini değiştirmediğini bulmuşlardır. Moharamzadeh ve arkadaşları⁴⁴, TEGDMA içeren kompozit rezinlerin oral mukoza hücrelerinde toksik etkiler oluşturduğunu vurgulamışlar ve toksisite sıralamasını Bis-GMA > TEGDMA > UDMA olarak tespit etmişlerdir.

Schweikl ve arkadaşları⁴⁵ çalışmalarında, Bis-GMA ve UDMA'nın gen mutasyonlarını tetiklemediğini belirtmiş fakat bunun aksine Heil ve arkadaşları⁴⁶ Bis-GMA'nın DNA sentezi inhibisyon testinde pozitif yanıt alındığından dolayı DNA'da hasar olabileceğini belirtmişlerdir. HEMA ve TEGDMA'nın ise memeli kültür hücrelerinde doza bağlı olarak mutajenik etkiler gösterebildiği bildirilmiştir.⁴⁷ Ancak tüm bu çalışmalara rağmen rezin monomerlerin mutasyonlara neden olması ile ilgili moleküler mekanizmalar günümüzde hala tam olarak açıklık kazanmamıştır.

Apoptozis, organizmanın sağlıklı kalabilmesi için bazı hücrelerin kendilerini yok etmek amacıyla birtakım metabolik ve fizyolojik işlemleri devreye sokmasıdır. Nekroz ise, patolojik bir nedenden dolayı hücrenin zarar görerek kendi katılımı olmaksızın oluşan hücre



ölümleridir.⁴⁸ Reichl ve arkadaşları⁴⁸, Bis-GMA, UDMA ve HEMA'nın daha çok nekrotik hücre ölümüne TEGDMA'nın ise apoptotik hücre ölümüne neden olduğunu belirtmişlerdir. Ahmed ve arkadaşları⁴⁹ ise amalgam ve kompozit dolgu maddelerinin insan dudak ve yanak epiteli üzerine olan toksik etkisini inceledikleri çalışmalarında, amalgamın yerleştirildikten 15 dakika, 1 hafta ve 3 yıl sonra ve kompozitin yerleştirildikten 15 dakika ve 1 hafta sonra elde edilen epitelyum hücrelerinde meydana getirdiği apoptotik hücre yüzdesine bakmışlar ve amalgamda sitotoksitenin giderek azaldığını fakat kompozitte durumun tam tersi olduğunu bulmuşlardır.

Hücrelerde apoptozise yol açan anahtar faktörler ROT üretimi, hücre döngüsünde gecikmeler ve hücre bölünmesini baskılaması ve hücre içi glutatyonun (GSH) tüketilmesidir.³⁶ Yapılan çalışmalarda HEMA, TEGDMA ve UDMA gibi rezin monomerlerin insan fibroblastlarında erken dönemde glutatyonun tükenmesine neden olduğu bulunmuştur.⁵⁰ Volk ve arkadaşları⁵⁰, glutatyon tükenmesinin rezin monomerin tipine bağlı olduğunu (UDMA>TEGDMA>HEMA) tespit etmişlerdir. Volk ve arkadaşları⁵¹ bir diğer çalışmalarında, insan dişeti fibroblastlarında TEGDMA'nın neden olduğu glutatyon tüketiminin H₂O₂ varlığında çok daha hızlı olduğunu vurgulamışlardır. Engelmann ve arkadaşları⁵², TEGDMA'nın 0,5 ve 5 mM arasındaki konsantrasyonlarında glutatyon seviyesinde azalmaya neden olduğunu fakat ROT seviyesini artırmadığını saptamışlardır. Engelmann ve arkadaşları⁵³ başka bir çalışmalarında, Bis-GMA'nın insan dişeti fibroblastlarının glutatyon havuzunda TEGDMA ile kıyaslandığında çok daha düşük konsantrasyonlarda çok daha hızlı ve yoğun bir azalmaya sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Martins ve arkadaşları⁵⁴ çalışmalarında, TEGDMA'nın insan dişeti fibroblast hücrelerinde glutatyon tükenmesi üzerine etkisine bakmışlar ve glutatyon tükenmesinin TEGDMA'nın sitotoksitesinde asıl sebep olmadığını toksitenin daha kompleks mekanizmalardan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Volk ve arkadaşları⁵⁵ TEGDMA'ya maruz bırakılan ağız keratiositlerinde hücre içi redoks metabolizmasının etkilendiğini tespit etmişlerdir. Noda ve arkadaşları⁵⁶ ise rezin monomerlerin insan monosit hücrelerinde subletal konsantrasyonlarda glutatyon seviyesini artırarak kısmen oksidatif strese neden olduğunu

ancak bunun glutatyon redoks dengesini etkilemediğini vurgulamışlardır.

Hücre bölünmesi; hücre büyümesi, farklılaşması ve doku yenilenmesi ile doğrudan ilişkilidir.⁵⁷ Schweikl ve arkadaşları⁵⁸, TEGDMA'nın pulpa hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasını etkileyebileceğini ve hücre döngüsünde gecikmelere neden olabileceğini belirtmişlerdir. TEGDMA'nın hücre bölünmesini baskılamasının; pulpa, gingival dokular ve oral mukozadaki yara iyileşmesinin aksaması ile sonuçlanabileceğini ifade etmişlerdir. Janke ve arkadaşları⁵⁹ ise 5 mM ve 7,5 mM TEGDMA'nın insan dişeti fibroblastlarında hücre çoğalmasını önlediğini belirtmişlerdir. Harorli⁶⁰ TEGDMA'nın biyoyumluluğunu hücre kültürü yöntemi ile incelediği çalışmada, TEGDMA'nın konsantrasyon miktarına bağlı olarak monositler üzerinde toksik etkiler oluşturduğunu ve hücre çoğalmasını önlediğini tespit etmiştir. Samuelsen ve arkadaşları⁶¹, HEMA ve TEGDMA'nın ROT oluşturarak hücrelerde apoptozisi tetiklediğini belirtmişlerdir. Janke ve arkadaşları⁵⁹ ise TEGDMA'nın apoptozise bunun sonucunda da hücre ölümüne neden olabileceğini tespit etmişlerdir. Chang ve arkadaşları⁶² UDMA'nın hamster over hücrelerinde doza bağlı olarak ROT üretiminin olduğunu ve hücre döngüsünde değişmelere neden olduğunu belirtmişlerdir. Wisniewska-Jarosinska ve arkadaşları⁶³ hamster over hücrelerinde TEGDMA ve UDMA'nın hücre canlılığında azalmaya sebep olduğunu bulmuşlardır.

Hücrelerde oluşan ROT'nin (hidrojen peroksit, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali) oluşumuna neden olan primer kaynaklar mitokondri, sitokrom enzimleri ve peroksizomlarda meydana gelmektedir. Ancak ROT; UV ışık, iyonize radyasyon ve diğer çevresel ajanlara maruz kalınması gibi dış kaynaklar sonucu da meydana gelebilir.³⁷

Yapılan çalışmalarda rezin esaslı materyallerden düşük moleküler ağırlıklı lipofilik materyallerin salındığı tespit edilmiştir.³⁴ Bu lipofilik maddelerin hücre membranlarıyla etkileşime girdiği ve bu maddelerin membranlarda birikiminin toksik reaksiyonlara neden olabileceği bildirilmiştir.⁶⁴ Materyalin hidrofilik, hidrofobik ya da lipofilik olması toksik olma potansiyelini etkilemektedir. Bazı araştırmacılar, düşük moleküler ağırlıklı maddelerin yüksek moleküler ağırlıklı olanlara göre daha toksik olmakla beraber düz zincirli rezinlerin dallanmış zincirli olanlara göre daha az toksik olduğunu ve ayrıca hidroksi gruplarının varlığının da toksik potansiyeli artırdığını

belirtmektedir. Buradan yola çıkarak araştırmacılar TEGDMA'nın hidrofilik ve düşük moleküler ağırlıklı bir madde olması nedeniyle toksik özelliğinin fazla olduğunu vurgulamaktadırlar.^{65,66} Araştırmacılara göre TEGDMA hücre çekirdeği ve membranlarını da içeren hücre içi ve hücre dışı tüm biyolojik kısımlara penetre olabilmekte ve sitotoksik etkiler gösterebilmektedir. Bunun aksine Bis-GMA gibi yüksek moleküler ağırlıklı hidrofobik materyaller ise çok düşük miktarlarda salınmakta membranlara çok az oranda penetre olabilmektedir.^{66,67}

Bu bulguların aksine Bis-GMA'nın toksisitesinin HEMA, UDMA ve TEGDMA'ya oranla çok daha fazla olduğunu tespit eden araştırmacılar ise bunu toksisitenin esasen yağda çözünebilirlik özelliği ile ilişkili olduğuna ve Bis-GMA'nın bu özelliğinin diğer monomerlerden fazla olması nedeniyle hücre membranlarında değişikliklere ve dolayısıyla daha az konsantrasyonda bile daha fazla toksisiteye neden olmasına bağlamışlardır.^{44,48} Geurtsen ve arkadaşları⁶⁸ ise çalışmalarında toksisite sıralamasını Bis-GMA > UDMA > TEGDMA > HEMA olarak belirlemişler ve bu durumu monomerin molekül ağırlığının artışıyla beraber toksisitenin de artmasına bağlamışlardır. (HEMA=130 Dalton (Da), TEGDMA=286 Da, UDMA=471 Da, Bis-GMA=512 Da).

Lipidler, plazma membranları gibi biyolojik yapıların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Lipidler hücre içi ve hücre dışı alanlar arasında sinyal iletimini sağlamaktadır. Bu nedenle rezin monomerler gibi yabancı maddelerin lipidlerin yapı ve fonksiyonunu bozması sonucunda hücre canlılığı ve sinyal iletimi zarar görebilir.⁶⁶ Yapılan bir çalışmada yüksek çözünürlükte Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi kullanılarak TEGDMA'nın membran lipidleri ve sitozölü içeren çeşitli hücre kısımlarına dağıldığı gösterilmiştir.⁶⁷ Terakado ve arkadaşları⁶⁹ yaptıkları çalışmada, TEGDMA uygulandıktan sonra mikrozomlarda lipid peroksidasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Fujisawa ve arkadaşları⁷⁰, TEGDMA'nın hücre membranlarının lipid tabakasına yüzey aktif ajan olarak hareket edebileceğini ve hücre membranlarına zarar verebileceğini bildirmişlerdir.

Kompozit materyaller sitotoksitesi açısından ele alındığında sonuçlar çalışmadan çalışmaya değişmekle beraber salınan artık monomerlerin in vitro koşullarda monomer tipi ve doza bağlı olarak sitotoksik

etkiler gösterdiği tespit edilmiştir ancak bu toksisitenin moleküler mekanizması henüz açıklık kazanmamıştır.

Sonuç olarak, kompozit rezin uygulamalarında ortama salınan artık monomer miktarını tamamen yok etmek olanaksız olduğundan salınan monomer miktarını minimale indirmek için kompozit materyallerin en ideal olarak tekniğine uygun, dikkatli ve hassas bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Kompozit rezinlerin biyoyumluluğunun sorgulanma nedeni artık monomerler olduğuna göre polimerizasyon ve klinik uygulama aşamalarında üretici firmanın önerilerine dikkat edilmesi gerektiği, uygun şartlar sağlandığında polimerizasyon işleminin etkili şekilde gerçekleştirilebileceği, monomer-polimer dönüşüm oranlarının artırılması ile yüksek derecede çapraz bağlantı içeren zincir oluşturulması ve böylece artık monomer salım miktarlarının azaltılabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Xu J. Effect of immersion in various media on the sorption, solubility, elution of unreacted monomers, and flexural properties of two model dental composite compositions. *J Mater Sci: Mater Med*, 2008; 19: 2477-83.
2. Noda M, Wataha JC, Kaga M, Lockwood PE, Volkmann KR, Sano H. Components of dentinal adhesives modulate heat shock protein 72 expression in heat-stressed THP-1 human monocytes at sublethal concentrations. *J Dent Res*, 2002; 81: 265-9.
3. Geurtsen W. Substances released from dental resin composites and glass ionomer cements. *Eur J Oral Sci*, 1998a; 106: 687-95.
4. Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci*, 1998a, 106: 696-706.
5. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D. Dental filling materials: Hazards to patients and to environment? *Eur J Oral Sci*, 1998b; 106: 677.
6. Elliott JE, Lovell LG, Bowman CN. Primary cyclization in the polymerization of Bis-GMA and TEGDMA: a modeling approach to understanding the cure of dental resins. *Dent Mater*, 2001; 17: 221-9.
7. Tanaka K, Taira M, Wakasa K, Yamaki M. Residual monomers (TEGDMA and BisGMA) of a set visible-light-cured dental composite resin when



- immersed in water. *J Oral Rehabil*, 1991; 18: 353-62.
8. Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Fetrell AN, Pedraza V, Soto M, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 298-305.
 9. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol & Med*, 2000; 11: 333-55.
 10. Schafer TE, Lapp CA, Hanes CM, Lewis JB, Wataha JC, Schuster GS. Estrogenicity of bisphenol A and bisphenol A dimethacrylate in vitro. *J Biomed Mater Res Part A* 1999; 45: 192-7.
 11. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res* 2004; 83: 222-6.
 12. Tuncer S, Demirci M. Dental materyallerde biyouyumluluk değerlendirmeleri [The evaluation of Dent Mater biocompatibility] *Atatürk Üniv Dış Hek Fak Derg* 2011;21: 141-9
 13. De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrecht P, Braem M, Van Meerbeek B. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *J Dent Res* 2005; 84: 118-32.
 14. Hansel C, Leyhausen G, Mai UE, Geurtsen W. Effects of various resin composite (co)monomers and extracts on two caries-associated microorganisms in vitro. *J Dent Res* 1998; 77: 60-7.
 15. Saku S, Kotake H, Scougall-Vilchis RJ, Ohashi S, Hotta M, S Horuchi, Hamada K, Asaoka K, Tanaka E, Yamamoto K. Antibacterial activity of composite resin with glass-ionomer filler particles. *Dent Mater J* 2010; 29: 193-8.
 16. Khalichi P, Cvitkovitch DG, Santerre JP. Effect of composite resin biodegradation products on oral streptococcal growth. *Biomaterials* 2004; 25: 5467-72.
 17. Paolantonio M, D'Ercole S, Perinetti G, Tripodi D, Catamo G, Serral E, Brue' C, Piccolomini R. Clinical and microbiological effects of different restorative materials on the periodontal tissues adjacent to subgingival class V restorations. 1-year results. *J Clin Periodont* 2004; 31: 200-7.
 18. Demarco FF, Ramos OL, Mota CS, Formolo E, Justino LM. Influence of different restorative techniques on microleakage in Class II cavities with gingival wall in cementum. *Oper Dent* 2001; 26: 253-9.
 19. Svanberg M, Mjör IA, Qrstavik D. Mutans streptococci in plaque from margins of amalgam, composite, and glass-ionomer restorations. *J Dent Res* 1990; 69: 861-4.
 20. Günyaktı N, Gür G, Mısırlıgil A. Amalgam ve kompozit restorasyonların üzerinde streptococcus mutans birikiminin in vivo araştırılması. *Ankara Üniv Dış Hek Fak Derg* 1990; 17: 83-6
 21. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1b, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumor necrosis factor a in experimental gingivitis in humans. *J Periodont Res* 1993; 28: 241-7.
 22. Gonza'les JR, Herrmann JM, Boedeker RH, Francz PI, Biesalski H, Meyle J. Concentration of interleukin-1b and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodont* 2001; 28: 544-59.
 23. Reichl FX, Durner J, Hickel R, Kunzelmann KH, Jewett A, Wang MY, Spahl W, Kreppel H, Moes GW, Kehe K, Walther U, Forth W, Hume WR. Distribution and excretion of TEGDMA in guinea pigs and mice. *J Dent Res* 2001a; 80: 1412-5.
 24. Reichl FX, Durner J, Hickel R, Spahl W, Kehe K, Walther U, Gempel K, Liebl B, Kunzelmann KH, Hume W. Uptake, clearance and metabolism of TEGDMA in guinea pigs. *Dent Mater* 2002; 18: 581-9.
 25. Ahmad S, Al-Hiyasat AS, Darmani H. In vivo effects of BisGMA-a component of dental composite-on male mouse reproduction and fertility. *J Biomed Mater Res Part A* 2006; 78A: 66-72.
 26. 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: 481-5.
 27. 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 Invest* 1999; 3: 120-5.
 28. Fung EYK, Ewoldsen NO, Germain HA, Marks DB, Miaw CL, Siew C, Chou HN, Gruninger SE, Meyer DM. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant *JADA* 2000; 131: 51-8.



29. Hashimoto Y, Nakamura M. Estrogenic activity of Dent Mater and bisphenol A related chemicals in vitro. *Dent Mater J* 2000; 19: 245-62.
30. Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Matsuo M and Ebisu S. Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay *J Dent Res* 2000; 79: 1838-43.
31. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol A content of resin monomers and related degradation products. *Clin Oral Invest* 1999; 3: 114-9.
32. Wallenhammar LM, Ortengren U, Andreasson H, Barregard L, Björkner B, Karlsson S, Wrangsjö K, Meding B. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 192-9.
33. Goon AT, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 219-26.
34. Lygre H, Hol PJ, Solheim E, Moe G. Organic leachables from polymerbased dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 378-83.
35. Hallström U. Adverse reaction to fissure sealant: Report of case. *ASDC J Dent Child* 1993; March-April: 143-8.
36. Goldberg M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clin Oral Invest* 2008; 12: 1-8.
37. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res* 2006, 85: 870-7.
38. Lefevre M, Bourd K, Lorient MA, Goldberg M, Beaune P, Perianin A, Stanislawski L. TEGDMA modulates glutathione transferase P1 activity in gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2004; 83: 914-9.
39. Demirci M, Hiller KA, Bosl C, Galler K, Schmalz G, Schweikl H. The induction of oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity by dental adhesives. *Dent Mater*, 2008; 24: 362-71.
40. Lefevre M, Amjaad W, Goldberg M, Stanislawski L. TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials*, 2005; 26: 5130-7.
41. Noda M, Wataha JC, Lewis JB, Lockwood PE, Komatsu H, Sano H. Hg²⁺ and Ni²⁺ alter induction of heat shock protein-72 in THP-1 human monocytes. *J Biomed Mater Res Part A* 2003; 67: 240-5.
42. Issa Y, Watts DC, Brunton PA, Waters CM, Duxbury AJ. Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblasts in vitro. *Dent Mater* 2004; 20: 12-20.
43. Reichl FX, Seiss M, Marquardt W, Kleinsasser N, Schweikl H, Kehe K, Hickel R. Toxicity potentiation by H₂O₂ with components of dental restorative materials on human oral cells. *Arch Toxicol* 2008; 82: 21-8.
44. Moharamzadeh K, Noort RV, Brook IM, Scutt AM. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *Dent Mater* 2007; 23: 40-4.
45. Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res* 1998; 415: 119-30.
46. Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W. Genotoxicity of Dent Mater. *Mutat Res*, 1996; 368: 181-194.
47. Schweikl H, Schmalz G, Spruss T. The induction of micronuclei in vitro by unpolymerized resin monomers. *J Dent Res*, 2001; 80: 1615-20.
48. Reichl FX, Esters M, Simon S, Seiss M, Kehe K, Kleinsasser N, Folwaczny M, Glas J, Hickel R. Cell death effects of resin-based dental material compounds and mercurials in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol*, 2006; 80: 370-7.
49. Ahmed RH, Aref MI, Hassan RM, Mohammed NR. Cytotoxic effect of composite resin and amalgam filling materials on human labial and buccal epithelium. *Nature and Science*, 2010; 8: 48-53.
50. Volk J, Engelmann J, Leyhausen G, Geurtsen W. Effects of three resin monomers on the cellular glutathione concentration of cultured human gingival fibroblasts. *Dent Mater*, 2006; 22: 499-505.
51. Volk J, Leyhausen G, Dogan S, Geurtsen W. Additive effects of TEGDMA and hydrogenperoxide on the cellular glutathione content of human gingival fibroblasts. *Dent Mater* 2007; 23: 921-6.
52. Engelmann J, Volk J, Leyhausen G, Geurtsen W. ROS formation and glutathione levels in human oral fibroblasts exposed to TEGDMA and camphorquinone. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2005; 75B: 272-6.



53. Engelmann J, Janke V, Volk J, Leyhausen G, von Neuhoff N, Schlegelberger B, Geurtsen W. Effects of Bis-GMA on glutathione metabolism and apoptosis in human gingival fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 2004; 25: 4573-80.
54. Martins CA, Leyhausen G, Geurtsen W, Volk J. Intracellular glutathione: A main factor in TEGDMA-induced cytotoxicity? *Dent Mater* 2012; 28: 442-8.
55. Volk J, Leyhausen G, Geurtsen W. Glutathione level and genotoxicity in human oral keratinocytes exposed to TEGDMA *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2012; 100B: 391-9.
56. Noda M, Wataha JC, Lewis JB, Kaga M, Lockwood PE, Messer RLW, Sano H. Dental adhesive compounds alter glutathione levels but not glutathione redox balance in human THP-1 monocytic cells. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2005; 73B: 308-14.
57. Mantellini MG, Botero TM, Yaman P, Dennison JB, Hanks CT, Nör JE. Adhesive resin induces apoptosis and cell-cycle arrest of pulp cells. *J Dent Res*, 2003; 82: 592-6.
58. Schweikl H, Altmannberger I, Hanser N, Hiller KA, Bolay C, Brockhoff G, Spagnuolo G, Kerstin G, Schmalz G. The effect of triethylene glycol dimethacrylate on the cell cycle of mammalian cells. *Biomaterials* 2005; 26: 4111-8.
59. Janke V, Neuhoff N, Schlegelberger B, Leyhausen G, Geurtsen W. TEGDMA causes apoptosis in primary human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2003; 82; 814-8.
60. Harorlı OT, Bayındır YZ, Altunkaynak Z, Tatar A. Cytotoxic effects of TEGDMA on THP-1 cells in vitro *Med Oral, Patolog Oral Cir Bucal* 2009; 14: e489-93.
61. Samuelsen JT, Dahl JE, Karlsson S, Morisbak E, Becher R. Apoptosis induced by the monomers HEMA and TEGDMA involves formation of ROS and differential activation of the MAP-kinases p38, JNK and ERK. *Dent Mater* 2007; 23: 34-9.
62. Chang HH, Chang MC, Lin LD, Lee JJ, Wang TM, Huang CH, Yang TT, Lin HJ, Jeng JH. The mechanisms of cytotoxicity of urethane dimethacrylate to Chinese hamster ovary cells *Biomaterials* 2010; 31: 6917-25.
63. Wisniewska-Jarosinska M, Poplawski T, Chojnacki CZ, Pawlowska E, Krupa R, Szczepanska J, Blasiak J. Independent and combined cytotoxicity and genotoxicity of triethylene glycol dimethacrylate and urethane dimethacrylate *Molecular Biology Reports* 2011; 38: 4603-11.
64. Michelsen VB, Lygre H, Skalevik R, Tveit AB, Solheim E. Identification of organic eluates from four polymer-based dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 263-71.
65. Dillingham EO, Lawrence WH, Autian J. Acrylate and methacrylate esters: relationship of hemolytic activity and in vivo toxicity. *J Biomed Mater Res Part A* 1983; 17: 945-57.
66. Geurtsen W, Leyhausen G. Concise review biomaterials&bioengineering: chemical-biological interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGDMA). *J Dent Res* 2001; 80: 2046-50.
67. Engelmann J, Leyhausen G, Leibfritz D, Geurtsen W. Metabolic effects of dental resin components in vitro detected by NMR spectroscopy. *J Dent Res* 2001; 80: 869-75.
68. Geurtsen W, Lehman F, Spahl W, Leyhausen G. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3- and three human primary fibroblast cultures. *J Biomed Mater Res*, 1998c; 41: 474-80.
69. Terakado M, Yamazaki M, Tsujimoto Y, Kawashima T, Nagashima K, Ogawa J, Fujita Y, Sugiya H, Sakai T, Furuyama S. Lipid peroxidation as a possible cause of benzoyl peroxide toxicity in rabbit dental pulp-a microsomal lipid peroxidation in vitro. *J Dent Res*, 1984; 63: 901-5.
70. Fujisawa S, Kadoma Y, Komoda Y. 1H and 13C NMR studies of the interaction of eugenol, phenol, and triethyleneglycol dimethacrylate with phospholipid liposomes as a model system for odontoblast membranes. *J Dent Res* 1988; 67: 1438-41.

Yazışma Adresi

Yrd.Doç.Dr. Pınar Gül
Atatürk Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi
Restoratif Dış Tedavisi Anabilim Dalı
25240/Erzurum/Türkiye
E mail; opinargul@hotmail.com

