



ORTODONTİDE KULLANILAN MALZEMELERİN SİTOTOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY OF MATERIALS USED IN ORTHODONTICS

Dt. Cafer Sadık KARAKAŞ* Doç. Dr. Elçin ESENLİK*

Makale Kodu/Article code: 1975
Makale Gönderilme tarihi: 21.11.2014
Kabul Tarihi: 19.03.2015

ÖZET

Hastaların güvenli tedavisini sağlamak için, dental materyallerin sitotoksitesini tanımlamak çok önemlidir. Sitotoksiste, çeşitli makromoleküllerin sentezlenmesinin engellenmesi sonucu hücrenin fonksiyonlarında ve yapısında hasar meydana gelmesidir. Sitotoksiste mekanizmaları; oksidatif stres ve korozyon odaklıdır. Oksidatif stres mekanizması serbest radikal üretimi ve DNA hasarı sonucu mutasyonlar ile, korozyon ise metal iyon salınımı ile etki göstermektedir. Ortodontide en sık kullanılan materyaller; ark telleri, braketler, rezin adezivler ve bonding ajanlar, mini implantlar, akrilik rezinler, elastomerik maddeler, cam iyonomer simanlar, lehim alaşımlar, magnetler ve invisalign apareylerdir. Bu materyallerin biyo-uyumlulukları metal kompozisyonuna, ısı işlem görüp görmediğine, üretim yöntemine veya polimerizasyon derecesine bağlıdır. Bu nedenle ortodontik malzemeler sitotoksiste ve iyon salınımı açısından iyi değerlendirilmeli ve sitotoksik özellikleri azaltmak için bazı önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik materyal, biyo-uyumluluk, sitotoksiste

ABSTRACT

The defining the cytotoxicity of dental materials is of great important to ensure the safe treatment of patients. Cytotoxicity is defined as damaging the cell structure and function as a result of inhibition of the synthesis of various macromolecules. Cytotoxicity mechanisms are focused on oxidative stress and corrosion. Mechanisms of oxidative stress show effects as mutations resulted from free radicals production and DNA damage; mechanism of corrosion exhibits metal ion release as well. The most common materials used in orthodontics are; arch wires, brackets, adhesives and resin bonding agents, mini implants, acrylic resins, elastomeric materials, glass ionomer cements, solder alloys, magnets and Invisalign appliances. Biocompatibility of these materials depends on the metal composition, whether they are exposed to heat process, production method of them or the degree of polymerization of it. Therefore orthodontic materials should be considered in terms of cytotoxicity and ion release and certain measures should be taken for decreasing cytotoxic properties.

Key-words: Orthodontic materials, bio-compatibility, cytotoxicity.

GİRİŞ

Gelişen teknoloji ile birlikte ortodontik malzemelerin çeşitliliği de artmış ve alternatif birçok sistem geliştirilmiştir. Bu sistemlerin kullanımında hastaların güvenli tedavisini sağlamak için, dental materyallerin biyo-uyumluluğunu ve olası sitotoksitesini tanımlamak çok önemlidir. Sitotoksiste, moleküler olaylar sonucu çeşitli makromoleküllerin sentezlenmesinin engellen-

mesi ve buna bağlı olarak hücrenin fonksiyonlarında ve yapısında belirgin hasarlar meydana gelmesi olarak tanımlanır.¹ Sitotoksiste mekanizmaları daha çok 1) oksidatif stres ve 2) korozyon üzerinde odaklanmaktadır. Oksidatif stres mekanizması serbest radikal üretimi ve DNA hasarı sonucu mutasyonlar ile, korozyon ise metal iyon salınımı ile etki göstermektedir.²

* Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD



Biyolojik sistemlerde elektron alıcı moleküller serbest radikaller olarak adlandırılırlar. Hücre metabolizması veya eksojen fiziksel veya kimyasal kaynakların faaliyeti sonucu oluşan reaktif oksijen türleri canlı hücrelerde bulunan serbest radikaller olarak adlandırılmaktadır.³ Bunlar çeşitli biyolojik reaksiyonlarda önemli roller üstlenirken, aynı zamanda birçok hastalığın patogeneğinde etken oldukları belirtilmektedir. Serbest radikaller elektron alma özelliklerinden dolayı birçok organın veya dokunun yapısını veya fonksiyonunu bozabilirler. Vücuttaki serbest radikallerin artması ya da antioksidanların azalması sonucu, serbest radikaller normal makromoleküllerle etkileşebilmekte ve doku harabiyeti meydana getirebilmektedir. Bu harabiyet, hücrelerde DNA hasarına sebep olarak gerçekleşmekte ve bu durum da hücresel DNA tamir mekanizmalarıyla giderilmektedir.⁴ Yani bu defans mekanizmaları reaktif oksijen türlerinin artmış üretimi sonucu baskılanırsa, karsinogenezis mekanizmasına bağlantılı olarak oksidatif stres oluşmaktadır.³ Günümüzde teknolojik ürünlerin hızla artması ve bu ürünlerin kullanımı ile vücuttaki (hatta oral kavitedeki) oksidatif stresin arttığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır.^{5,6} Bunların yanı sıra ortodontik materyallerde de sıklıkla kullanılan demir, krom, bakır, kobalt gibi bazı ağır metallerin direkt olarak serbest radikal üretebildiği; nikelin de indirekt olarak serbest radikal üretebildiği bilinmektedir.

Sitotoksosite oluşumundaki mekanizmalardan "Korozyon" ise metalin temel özelliklerinde kayba yol açan elektrokimyasal bir süreçtir. Oral kavitede korozyonu sıcaklık, tükürük miktarı ve kalitesi, tükürük PH'ı, tükürükteki protein miktarı, plak miktarı, yiyecek ve sıvıların fiziksel ve kimyasal özellikleri ve genel ve oral sağlık durumları gibi faktörler etkilemektedir. Oral kavite kendine özgü yapısıyla materyallerin sitotoksitesini bir dereceye kadar önleyebilmekte veya artırabilmektedir. Örneğin tükürük, elektron ve iyon iletimi için elektrolit gibi davranır; PH, ısı, enzimatik ve mikrobiyal aktivitelerin azalıp çoğalmasında rol oynar ve besin ve içeceklerle ağız ortamına taşınan çeşitli kimyasallar korozyon iletkenidir. Her metal alaşımın doğal heterojenitesi ve diğer alaşımlarla kullanımı, mikroyüzey düzensizliği, uygulanan kuvvetler ve teller ve braketler arasındaki sürtünme de korozyon sürecinde etkilidir.⁷

Korozyonun tiplerinden çukur korozyon daha çok braket ve tellerde görülmekte, çatlak korozyonu

genelde elastomerik ligatürlerin brakete uygulanmasında görülmektedir ve metal iyon farkından ve çatlak ve çevresindeki oksijen konsantrasyonundan dolayı oluşmaktadır. Asıl kaynağı, oksijeni tüketen ve krom oksit pasif tabakasının yenilenmesini engelleyen plak formasyonu ve mikrobiyal flora ürünleridir. Aşındırma korozyonu ise, metalik telin braket slotunda kayarken ara yüzeylerde soğuk kaynak kısımları içerir ve kontak noktalarının kırılması ile sonuçlanır.⁸ Görüldüğü gibi korozyonun oluşmasında sadece materyal değil, oral kavitenin özellikleri ve hijyen alışkanlıkları da önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Korozyon gösteren başlıca metaller nikel, krom ve kobalttır.⁹ Braketler, bantlar, ark telleri gibi ağız içi sabit ortodontik apareyler, değişik yüzdelerde nikel, krom veya kobalt içermektedir. Nikel, tip IV geçikmiş hipersensitivite immün cevabı olan allerjik kontak dermatitin en yaygın nedenidir. Bayanlarda daha yüksek sıklıkta olmak üzere toplumun %4 ile 28'i arasında görüldüğü bildirilmiştir.^{10,11} Sabit ortodontik uygulama ile günlük ortalama 40 mikrogram nikel salınımı olmaktadır. Buna rağmen, ortodontik hastalarda rapor edilmiş nikel bağılı kontak dermatit vakası birkaç tanedir.¹² Nikel güçlü bir immünolojik uyarıcı olmasına rağmen, hastaların immünolojik tolerans geliştirebildikleri düşünülmektedir. Oral mukozada allerjik bir reaksiyon oluşturmak için, deri allerjisine kıyasla daha fazla antijen gereklidir. Bunun dışında, krom ve kobalt iyonlarının hipersensitivite, dermatit ve astıma sebep olabileceği de belirtilmiştir.¹³

Literatürde sitotoksitesisi incelenen ortodontik materyaller; ark telleri, braketler, rezin adezivler ve bonding ajanlar, mini implantlar, akrilik rezinler, elastomerik maddeler, cam iyonomer simanlar, lehim alaşımlar, magnetler ve invisalign apareyler olarak sayılabilir. Bu materyaller, alt başlıklar halinde aşağıda incelenmiştir.

Ark Telleri

Ark tellerinin biyo-uyumlulukları büyük ölçüde metal kompozisyonuna bağlı olarak belirlenmektedir.¹⁴ Ark tellerinin yapımında kullanılan demir, krom, bakır, kobalt ve nikel gibi bazı ağır metaller serbest radikaller üretmektedir.^{3,15} Günümüzde kullanılan ortodontik ark telleri sıklıkla %15-54 arası nikel, %20-30 arası krom ve %40-60 arası kobalt içermektedir. Nikel, çeliğin kübik yapısını korumak, dayanıklılığı, esnekliği ve korozyon direncini arttırmak için eklenmektedir. Krom ise, korozyon direncini etkilemekte, krom içeriği



artıkça direnç de artmaktadır. Krom içeren alaşımlar, elektrokimyasal olarak oluşan pasif film sebebiyle çabuk korozyona uğramazlar. Karmaşık ve ince pasif film, havadaki agresif iyonlara karşı koruma sağlar ve korozyonu önler.¹⁶

Konuyla ilgili çalışmalarda, paslanmaz çelik tellerin sitotoksik ve nörotoksik olduğu¹⁷, NiTi tellerin paslanmaz çeliklerden daha az sitotoksik olmakla beraber, en az sitotoksik gösteren telin Bioforce Sentalloy olduğu belirtilmektedir.¹¹ Diğer bir çalışmada ise, paslanmaz çelik tellerin biyouyumluluğunun en yüksek, nikel-titanyum tellerin ise en düşük olduğu bulunmuş; ancak tüm ark tellerinin oksidatif stres kaynağı olduğu belirtilmiştir.⁹

Klinikte ortodontist, paslanmaz çelik telde loop, heliks veya ark bükümleri gibi manipülasyonlar yaptığında, materyaldeki internal stres çok yüksek seviyelere ulaşır ve stres giderici ısı işlem gerektirir. İşlem, en iyi şekilde düşük sıcaklıkta uzun zamanda yapılmalıdır. Yüksek sıcaklıklara çıkıldığında, tel yüzeyinde stabil olmayan bir oksit film tabakası oluşmakta ve daha fazla korozyon ve yüzey pürüzlülüğüne sebep olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Paslanmaz çelik tellere vakumlu bir ortamda fırın soğutmalı ısı işlemi uygulandığında, en yüksek korozyon direncine ve düşük iyon salınımı derecesine sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁶

Ayrıca ortodontik teller steril olmayan bir koşulda ve paketinde otoklavlanabilir ifadesiyle teslim alınmaktadır. Otoklavlama sırasında ark tellerinin kalitesinin ve karakteristiklerinin etkilenebileceği ve oksidasyona daha eğilimli hale geldiği de rapor edilmiştir.⁴ Ancak konuyla ilgili yapılmış olan çalışmalarda, tellerin zamanla deforme olmasının ve PH değişimleri gibi klinik koşulların yeteri kadar taklit edilemediği belirtilmiştir. Genel olarak biyolojik dokularla veya sıvılarla kontak halinde yerleştirilen materyaller için, PH dalgalanmaları veya sıcaklık değişiklikleri gibi lokal mikro-çevresel faktörler tarafından oluşturulan organometalik bileşik oluşumları alaşımın korozyon miktarını arttırabilmektedir.¹⁹ Bu nedenle bu konuyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Braketler

Paslanmaz çelik braketler

Paslanmaz çelik, ortodontik braketlerde de sıklıkla kullanılmaktadır. Materyalin temel avantajı, düşük maliyeti ve iyi mekanik özellikleridir. Bununla birlikte, bu materyallerin korozyona eğilimi olmakta ve metal iyon salınımı yapmaktadırlar. Metalik braketlerin

üretiminde frezeleme, döküm ve metal enjeksiyon kalıplama yöntemleri kullanılmaktadır. Hangi üretim yönteminin daha az sitotoksik olduğu konusunda görüş birliği olmasa da, lehimlenmiş parçaları bulunan braketlerin daha sitotoksik olabileceği düşünülmektedir.²⁰ Paslanmaz çelikteki gümüş bazlı lehim alaşımları genel olarak bakır ve çinko salınımına yol açan bir galvanik akım oluşturmaktadır. Son dönemlerde, altın bazlı lehim materyali tanıtılmıştır. Altın biyolojik olarak uyumlu olsa da, bu yeni materyal de galvanik akıma sebep olmakta ve aynı zamanda paslanmaz çeliğin ayrışmasına öncülük etmektedir. Yapılan bir çalışmada, tek parça enjeksiyon kalıplama ve iki parça lehimli yöntemle yapılan paslanmaz çelik ortodontik braketlerin yapay tükürük solüsyonunda yüzey morfolojisi incelenmiş ve tek parça enjeksiyon kalıplama braketlerin daha düşük yüzey pürüzlülüğüne sahip olduğu, daha az por içerdiği ve daha yüksek korozyon direnci gösterdiği belirtilmiştir.²¹

Daha önce paslanmaz çelik ark tellerinde de bahsedildiği gibi, metal braketeye uygulanan ısı işlem alaşımın yüzey korumasını değiştirmektedir. Eğer çelik yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılırsa, krom karbit çökeltisi oluşur ve intragranüler korozyona duyarlı hale gelerek yapının zayıflamasına sebep olur. Nikel salınımının incelendiği bir çalışmada, en fazla nikel salınımının geri dönüşüme uğramış braketlerden (kullanıp, steril edilip, tekrar kullanılan), en az salınımın nikel içermeyen braketlerden olduğu ve nikel alerjisi gösteren hastalar için ideal olduğu belirtilmiştir.¹⁰ Çalışmada ağız ortamı taklit edilse de, tükürük miktarı, kalitesi ve pH'ı, plak miktarı, besinlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri gibi faktörler göz ardı edilmiştir.

Titanyum braketler

Titanyum, yakın bir zamanda metalik ortodontik braketlere alternatif olarak sunulmuştur. Titanyumun tercih edilme nedenleri; kanıtlanmış biyo-uyumu, artmış korozyon direnci olması ve alerjik olmamasıdır.²² Uzun süredir kullanılan dental implantlar, artroplasti parçaları, plaklar ve vidalar gibi titanyum içerikli biyomedikal uygulamalar da bunu desteklemektedir.

Günümüzdeki titanyum braketler, saf titanyum veya titanyum alaşımı şeklindedir. Özellikle vanadyumun tehlikeli biyolojik etkileri, alternatifler üretmek üzere klinisyenleri araştırmalara sevk etmiştir. Böylece, yeni nesil titanyum alaşımlar ortaya çıkmıştır.¹⁹

Polikarbonat braketler

Polikarbonat rezinler, biyo-uyumlulukları, uygun



mekanik özellikleri ve olağanüstü estetikleri yüzünden dental materyal olarak ve estetik ortodontik braketlerin yapımında sıklıkla kullanılmaktadır. İlk üretimlerde doldurucu kullanılmamış polikarbonatlardan ortodontik braket üretimi; fazla distorsiyon, renk değiştirme ve lekelenme yüzünden başarısız olmuştur. İstenmeyen özellikleri azaltmak ve suya karşı direnci arttırmak için, yeni cam partikülleri veya cam-fiber desteklenmiş, metalle sağlamlaştırılmış slot içeren materyaller tanıtılmıştır.²³ Birçok plastik estetik braketin üretiminde, bisfenol-A (BPA) temel hammadde. BPA yapısı büyük ve sert bir zincir oluşturarak, daha fazla rijidite, dayanım ve bozulmaya daha az hassasiyet göstermektedir. Dahası, ısı ve darbe dayanımı, mükemmel optik özellikleri, çatlamadan plastik deformasyona uğraması, kolay şekillendirme ve ısıyla şekillendirme kapasitesi sebebiyle üretimde kullanılmaktadır. Buna rağmen BPA'nın, kuvvetli deri allerjeni olması ve zararlı hormonal etkiler göstermesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.²⁴ Konuyla ilgili bir çalışmada, polikarbonat braketlerin oksidatif stres mekanizmasını aktive ettiği ve fiber-cam güçlendirilmiş polikarbonat braketlerin sitotoksik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.²³

Seramik braketler

Seramik braketlerle ilgili yapılan çalışmalarda, bu braketlerin ağız ortamında kimyasal olarak inert olduğu²⁵ ve monokristalin seramik braketlerin iyi biyoyum gösterdiği belirtilmektedir.²⁶

Rezin Adezivler ve Bonding Ajanlar

Ortodontik rezin adezivler organik monomer matriks ve inorganik doldurucu komponent olmak üzere iki ana komponentten oluşurlar. Bununla beraber organik matriks ve doldurucular arasındaki bağı kuvvetlendiren, polimerizasyonu başlatan ve polimerizasyon hızını ayarlayan komponentler de içermektedir. Ortodontik rezin adezivler, serbest radikal mekanizması ile polimerize olmaktadır. Bu işlem sırasında, adezivin organik monomerleri polimer ağı dönüşmektedir. Tümüyle polimerize rezinlerin zararlı biyolojik etkilerinin olmadığı belirtilmekle birlikte, ortodontik bonding rezinlerin tamamen polimerizasyonun olanaksız olduğu da rapor edilmiştir.^{27, 28}

Rezin adezivlerden sızıntı, rezinin yapılanmasında ve fonksiyonel olduğu sırada olmak üzere iki zamanda görülebilir. Yapılanma sırasında, sızıntı daha hızlıdır. Restorasyonun fonksiyonel olduğu ağız içi periyottaki sızıntı materyalin bozulmasına bağlıdır.²⁹ Sızıntının önemi, potansiyel tehlikeli bir ürün olan

formaldehitin oluşmasıdır.³⁰ Rezin adezivlerden sızıntı gösteren komponentler, monomer BisGMA, komonomer TEGDMA, kamforokinon ve diğer ürünlerdir. En çok rastlanılan komponent TEGDMA iken, BisGMA nadiren solüsyonda rastlanır.³¹

Rezin bazlı materyallerden salınan kimyasal komponentlerin sistemik alımı, uçucu partiküllerin akciğerlerden inhalasyonu, gastrointestinal yol ve dentini geçerek pulpaya difüzyonu olmak üzere 3 ana yol izlemektedir. Ortodontide kimyasal partiküllerin sistemik alımına sebep olabilecek en riskli durumlar, braketlerin ağızda yaklaşık 2 yıl kalması, lingual retainerların yıllar boyunca kalması ve debonding işlemi sayılabilir.²³

Ağız ortamı sadece braketlerin çevresel kenarlarıyla ilişkilidir ve ortalama 150-250 mikrometre arasındadır. Eğer adeziv çok inceyse, aktivatör-adeziv oranı artarak sistemde daha fazla rezidüel monomer kalmasına sebep olur. Diğer taraftan, adeziv kalınlığındaki artış yetersiz aktivatör penetrasyonuna sebep olacağından homojen olmayan polimerizasyon paterni üreterek, sitotoksikiteyle sonuçlanacaktır.³² Polimerizasyon derecesi, bir rezin adezivin ne kadar polimerize olduğunu ifade eder ve monomer moleküllerin ve materyale ulaşan ışık ve enerjinin özelliklerine bağlıdır. Polimerizasyon derecesi arttıkça, rezin adezivin çözünürlüğü ve bozulması azalmaktadır.

Rezin adezivlerde sıklıkla kullanılan bisfenol-A'nın sitotoksik etkileri güncel bir konudur. Epoksi rezin, üretilmiş en kuvvetli endüstriyel deri allerjeni olarak tanıtılmakta ve bisfenol-A da, bu grup kimyasallardan sayılmaktadır. BPA grubu içinde, moleküler ağırlığı 340 olan komponent insan derisine en hassas olandır. Geçmiş on yılda, BPA'nın kızlarda erken puberte, erkeklerde feminen özelliklerin artışı, kadınlarda artmış göğüs kanseri riski, erkeklerde artmış prostat kanseri riski, kalsiyum akışını tetikleyerek prolaktin salınımına neden olmak, hiperglisemi ve insülin toleransı gelişimi, reaktif oksijen ürünlerinin artışı gibi insanlar üzerinde birçok hormon ilişkili etkiye sebep olduğu gösterilmiştir.³³

Yapılan çalışmalara göre, tüm ortodontik adezivler sitotoksiktir ve inert olmaktan uzaktır. Dual-cure sistemler, kimyasal ve ışıkla sertleşen adezivlere göre daha sitotoksik bulunmuştur.³⁴ BPA salınımının tam temaslı ışıkta bile görülebileceği; bu mesafe arttıkça polimerizasyon derecesinin düştüğü ve BPA salınımında artış olduğu belirtilmiştir.³⁵



Primerler

Ortodonti pratiğinde primerlerin rolü, diş ve kompozit materyal arasında adeziv bir arayüzey sağlamasıdır. Ortodontik primerler su, aseton veya etanol gibi çözücüler içinde seyreltilmiş monomer karışımıdır. Yapılan bir çalışmaya göre, hidrofobik ortodontik primerler, hidrofilik olanlara göre daha sitotoksiktir ve ortodontik primerler, reaktif oksijen türleri üretimine neden olmaktadır.³⁶ Farklı ortodontik primerlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada da, primerlerin hücre metabolizmasının işleyişini bozdukları ve tek katmanlı kültürlerde hücre ölümüne sebep oldukları bildirilmektedir.³⁷

Akrilik Reziner

Ortodontide akrilik rezinlerin sitotoksitesi, aparey yapımı ve kullanımından dolayı çok önemlidir. Ayrıca bireysel kaşık yapımında, yarık dudak-damaklı hastaların erken ortopedik apareylerinde ve ortognatik cerrahi için splint yapımında da kullanılmaktadır. Akrilik rezinler ısıyla polimerize olan, fotopolimerize olan, otopolimerize olan ve mikrodalga ile polimerize olan olarak sınıflandırılrsa da, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı yüzünden otopolimerize rezinler ortodontide en yaygın kullanılanlardır.³⁸

Polimetilmetakrilatların temel komponenti metakrilik asidin metil esteri olsa da, ortodonti ve protetik diş hekimliğinde birçok farklı komponent de kullanılmaktadır. Isıyla polimerize olan protez akriliği genellikle polimetilmetakrilattan oluşurken, ışıkla veya mikrodalga ile polimerize olan akrilik materyaller polimetilmetakrilat ve üretan dimetakrilattan oluşmaktadır. Kimyasal veya otopolimerize olan akrilikler ise redoks reaksiyonu ile tetiklenmektedir.³⁹ Avantajlarına rağmen, polimetilmetakrilat oral mukozada irritasyona, enflamasyona ve allerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Ayrıca, akrilik materyallerin potansiyel olarak toksik, karsinojenik, mutajenik ve östrojenik olduğu belirtilmektedir.⁴⁰

Akrilik rezinlerin fiziksel özelliklerini ve biyo-uyumluluğunu en üst düzeye çıkarmak için yeterli polimerizasyon çok önemli bir faktördür. Metilmetakrilat, yumuşak dokuların sağlığını tükürük ve oral kavite yoluyla veya komşu dokularla direkt temas ile etkileyebilmektedir. Metilmetakrilat bir allerjen olarak görülmektedir ve eritema, yanma şikayeti, ödem, fissürler, nekroz, ağrı ve bazı sistemik reaksiyonlar gibi olumsuz durumlar oluşturabilmektedir.³⁹ Konuyla ilgili bir çalışmada, akrilik rezinlerin sitotoksik etkisinin

polimerizasyondan sonraki ilk 24 saatte daha fazla olduğu ve zamanla azaldığı belirtilmektedir. Akrilik rezin ne kadar ıslanırsa, sitotoksik etkisinin o kadar az olacağı da rapor edilmiştir.⁴¹

Mini-İmplantlar

Mini-implantların biyo-uyumluluğu ve sitotoksitesi önemlidir, çünkü bu materyaller direkt olarak periodontal dokulara ve alveoler kemiğe yerleştirilmektedir. Mini-implantlardan salınan metalik iyonlar oral mukoza, gingiva ve alveoler kemik gibi komşu dokularda enflamatuvar veya nekrotik reaksiyon oluşturabilir.

Titanyum, dental implantlarda en sık kullanılan materyaldir. İmplant materyali olarak saf titanyum uygun mekanik özellikleri ve mükemmel biyo-uyumluluğu ile çok yaygın kullanılmaktadır. Buna rağmen, saf titanyumun yorgunluk dayanımı düşüktür. Aynı zamanda, saf titanyum mini-implantlar yerleştirme ve yerinden çıkarma işlemlerinde başarısız olabilmektedir. Bu dezavantajın üstesinden gelmek için titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımının kullanımı önerilmiştir.⁴² Ancak vücut sıvılarındaki korozyon eğiliminden dolayı, vanadyum ve alüminyum iyonları potansiyel toksik sayılmaktadır. Bu metalik iyonların klinik başarısızlık, osteolizis, kutanöz allerjik reaksiyonlar, hipersensitivite ve karsinogenezis gibi yan etkilere sebep olabildiği belirtilmiştir.⁴³

Vanadyum, birçok memeli hücresinde bulunan ve alımı en çok besinlerle olan bir elementtir. Vanadyum, makrofajlar ve fibroblastlar için sitotoksik olabilir, çeşitli demir proteinleri tarafından bağlanabilir, lokal veya sistemik reaksiyonları tetikleyebilir, hücre proliferasyonunu engelleyebilir ve karaciğer, böbrekler, kemik ve dalakta birikebilir. Üriner boşaltım, vanadyum için başlıca eliminasyon yoludur. Ancak titanyum alaşımli ortodontik mini-implantlardaki vanadyum salınımının, besin ve içecek yoluyla günlük alımdan çok daha az olduğu bildirilmiştir.⁴⁴ Konuyla ilgili diğer çalışmalarda da, mini-implantlardan vanadyum salınımının minimal olduğu ve maksimum seviyede bile toksik seviyeye ulaşmadığı, kısıtlı kullanım süresinden dolayı endişe verici bir durum olmadığı belirtilmektedir.^{22,44}

Elastomerik Maddeler

Lateksin allerji reaksiyonlara sebep olabileceği bilinmektedir. Ortodontik elastiklerle alakalı çoğu allerjik reaksiyonlar, küçük veziküllerin ve akut ödemin ortaya çıkması ve kaşıntı ve yanma problemleri ile karakterizedir. Doğal lateks allerjisi birçok protein



çeşidinin varlığı ve ortodontik elastikleri kaplayan pudranın bu proteinler için taşıyıcı işlevi görmesi sonucu gelişmektedir. Bu nedenle lateks olmayan elastiklerin gelişimi, büyük klinik önem kazanmaktadır.⁴⁵ Allerjik reaksiyonlar dışında, şişlik, stomatitis, eritematöz oral lezyonlar, solunum reaksiyonları ve anafilaktik şokun da görülebileceği rapor edilmiştir.⁴⁶

Literatürde, renkli latekslerin fabrikasyon sürecinde katılan renklendiricilerin düşük de olsa toksik etkisinin olduğu vurgulanmıştır.⁴⁷ Başka bir çalışmaya göre, potansiyel sitotoksik elastiklerin kullanımındaki en büyük riskin, elastiklerden salınan maddelerin zamanla toksik madde birikmesine sebep olup hastalık oluşturabileceği olmasıdır.⁴⁸

Cam İyonomer Simanlar

Cam iyonomer simanlar, asit salabilen floroaluminasilikat cam tozları ile akrilik asit veya akrilik asit- asit kopolimer karışımının reaksiyonu sonucu oluşurlar. Cam iyonomer simanlardaki gelişmelerin ışığında, konvansiyonel cam iyonomer simanlara hidrofilik monomerler ve polimerizasyon başlatıcılar eklenerek rezin modifiye cam iyonomer simanlar elde edilmiştir.⁴⁹ Ortodontide kullanılan bazı cam iyonomer simanların, yüksek konsantrasyonlarda DNA hasarı ve hücre ölümü yoluyla sitotoksik ve genotoksik etkilere sebep olduğu bildirilmektedir.⁵⁰ Yapılan başka bir çalışmada, Vitremer ve Vitrabond'un hücrelerde güçlü sitopatik etkilere sebep olduğu belirtilmektedir. Bu simanlar yerine, düşük sitotoksositeye sahip Fuji IX Gp ile Ketac-Molar'ın kullanımı önerilmektedir.⁵¹ Bu görüşü destekleyen diğer bir çalışmada da, diğer cam iyonomer simanlara göre daha fazla florid salınımı yapan Fuji Plus ve Vitrebond'un insan dental pulpa kök hücrelerine yüksek derecede toksik olduğu belirtilmektedir.⁵²

Lehim Alaşımları

Birçok alaşım, paslanmaz çelikle benzer bileşimdedir ve yüz maskesinin, molar bantların ve braketlerin fabrikasyon sürecinde çeşitli lehimlerde kullanılmaktadır. En sık kullanılan lehim alaşımlar genellikle gümüş, bakır ve çinkodan oluşmaktadır. Gümüş lehimdeki iyonlar oral kaviteye salınabilir ve akut veya kronik olarak toksik değişikliklere sebep olabilmektedir. Kadmiyum, bakır, gümüş ve çinko akciğerlerde, prostat bezinde ve böbreklerde karsinojenik potansiyele, hematopoetik, üriner ve sindirim sisteminde değişikliklere sebep olduğu için potansiyel tehlikeli kimyasallar olarak nitelendirilmektedir. Bu

yüzden, diğer alternatif alaşımlar ve lazer lehimleme önerilmektedir.⁵³ Yapılan bir diğer çalışmada, gümüş lehimli bantlarla lehimsiz bantlar karşılaştırılmış ve gümüş lehimli bantların daha sitotoksik ve genotoksik olduğu belirtilmiştir.⁵⁴ Bu nedenle bant seçimlerinde gümüş lehim kullanılmayanlar tercih edilebilir.

Magnetler

Magnetlerin ortodontideki kullanımı; dişlerin intrüze veya ekstrüze edilmesi, dişlerin ark teli boyunca hareket ettirilmesi, fonksiyonel apareyler ve ortopedik ekspansiyon olmak üzere çok çeşitlilik göstermektedir. Magnetlerin uzun dönem klinik uygulaması oral kavitede korozyon eğilimi yüzünden kısıtlanmaktadır. Ağız içinde magnetlerin korozyonunu önlemek için kaplama, plakalama, sarmalama gibi işlemler denenmiştir. Bazı vakalarda, magnetler parilen, proplast veya akrilik ile kaplanmış, paslanmaz çelikle veya titanyumla plakalanmıştır.⁵⁵ Literatürde, magnetlerin klinik kullanım öncesi hermetik olarak kaplandığında sitotoksosite açısından bir sakıncası olmadığını belirten ve kaplamanın salınımı engellemede etkisinin minimal olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{55,56} Bununla birlikte magnetlerin korozyonunu önlemek için yapılan parilen kaplamanın ağız içi kuvvetlere dayanıklı olmadığı da bildirilmektedir.⁵⁷ Yapılan kaplamanın ağız içinde dayanıklı olmaması ve hermetik kapatmanın bozulması da sitotoksosite riskini arttırabilmektedir.

Invisalign Apareyler

Ortodontide, BPA salınımı için olası adaylar arasında plastik materyaller, adezivler, polikarbonat braketler ve alignerlar sayılabilir. Bu alignerlar aşamalı diş hareketi sağlamak için günlük 22 saat olmak üzere yaklaşık 2 hafta boyunca oral kavitede kalmaktadır. Konuyla ilgili bir çalışmada, Invisalign apareylerin sitotoksosite ve östrojenite göstermediğini ve kısa klinik kullanım süresi ve polieter üreten yapıda olmalarının bunda etkili olabileceğini vurgulamışlardır.⁵⁸ Diğer bir çalışmada, etanol solüsyonuna atılan kullanılmış Invisalign apareylerinden monomer salınımı gözlenmemiştir.⁵⁹ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, tuzlu su solüsyonunda Invisalign plastiğinin epitelyal hücrelerin adezyonunda, membran geçirgenliğinde ve canlılığında değişikliğe sebep olarak, gingivada lokalize veya sistemik allerjiye sebep olabileceği belirtilmiştir. Daha önceki çalışmalarda Invisalign apareylerinin sitotoksik olmadığı belirtilirken, güncel çalışmalar bu konunun tartışmaya açık olabileceğini göstermektedir.⁶⁰



Klinik koşullarda alınabilecek bazı önlemlerle materyallerin sitotoksitesi azaltılabilir veya maruz kalma oranı değiştirilebilir. Bu önlemlere genel olarak bakılacak olursa:

- ❖ Duyarlı hastalarda, nikel içeriği azaltılmış veya nikel olmayan braketler ve ark telleri tercih edilmelidir.
- ❖ Ark teline ısı işlem uygularken korozyonu arttırmamak için yüksek ısıdan kaçınılmalı ve uzun sürede düşük ısı kullanılmalıdır.
- ❖ Yüksek polimerizasyon dereceli rezin adezivler tercih edilmelidir. Işınlama mezial, distal, okluzal ve gingival bölgelerden 10'ar saniye boyunca yapılmalıdır. Eğer diş rotasyonlu veya malpoze ise, ilave ışınlama düşünülebilir.
- ❖ Özellikle adezivin oral dokularla yakın temasta olduğu alanlarda, polimerizasyon sonrası braket tabanı çevresindeki fazla adeziv kaldırılmalıdır.
- ❖ Debonding sonrası BPA salınımını azaltmak için pomza tozunun kullanımı tavsiye edilmektedir.
- ❖ Braket ve retainer bonding işleminden sonraki bir saat süresince, sızıntı yapan monomerlere maruz kalmayı azaltmak için hastalar ağızlarını çalkalamalıdır.
- ❖ Renkli latekslerin düşük de olsa toksik etkisi olduğundan, hassas bireylerde renksiz veya şeffaf olanları tercih edilmelidir. Yine bu bireylerde lateks içermeyen elastomerik materyaller kullanılmalıdır.
- ❖ Akrilik rezinlerdeki metilmetakrilat, hastalar ve dental çalışanlar için özellikle allerjiye ve hipersensitiviteye sebep olabileceğinden, tam polimerizasyondan emin olunmalı ve havadar bir yerde çalışılmalıdır.

SONUÇ

Sitotoksite konusunda yapılan çeşitli ve kapsamlı araştırmalara rağmen, birçok ortodontik materyalin sitotoksik özelliğinde görüş birliğine varılamamıştır. Yine de tedavi süresince uzun dönem ağız ortamında kalan ortodontik malzemeler sitotoksite ve iyon salınımı açısından iyi değerlendirilmeli ve hastanın özelliklerine göre uygun materyal seçimi yapılmalıdır. Sabit tedavi elemanlarının iyon salınımı, diyetle alınan miktarın çok altında kalsa da, uzun süreli az salınımın da dokularda biyolojik etki oluşturabileceği unutulmamalıdır. Özellikle immünolojik duyarlılığa yatkın kişilerde, malzemelerin sitotoksite dereceleri göz önünde bulundurulurken seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Murray PE, García Godoy C, García Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24. 2007;12(3):258-66.
2. Mitchell R, Cotran R. Cell injury, adaptation and death. In: Kumar V, Cotran R, Robbins S, editors. *Robbins basic pathology*. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2003. p. 4-11.
3. Pilger A, Rüdiger HW. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:1-15.
4. Spalj S, Zrinski MM, Spalj VT. In-vitro assesment of oxidative stress generated by orthodontic archwires. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;141:583-9.
5. Çiftçi ZZ, Kızıoğlu Z, Nazıroğlu M. Effects of prenatal and postnatal exposure of Wi-Fi on development of teeth and changes in teeth element concentration in rats : Wi-Fi (2.45 GHz) and teeth element concentrations. *Biol Trace Elem Res*. 2015;163:193-201.
6. Çiğ B, Nazıroğlu M. Investigation of the effects of distance from sources on apoptosis, oxidative stress and cytosolic calcium accumulation via TRPV1 channels induced by mobile phones and Wi-Fi in breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2015;10-4C:2-8.
7. Hafez HS, Selim EM, Kamel Eid FH. Cytotoxicity, genotoxicity, and metal release in patients with fixed orthodontic appliances: a longitudinal in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011;140(3):298-30.
8. Matasa CG. Characterization of used orthodontic brackets. In: Eliades G, Eliades T, Brantley WA, Watts DC, editors. *In vivo aging of dental biomaterials*. Chicago, Quintessence: 2003. p. 125-39.
9. Sfondrini MF, Cacciafesta V, Maffia E. Nickel release from new conventional stainless steel, recycled, and nickel-free orthodontic brackets: An in vitro study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:809-15.



10. Hwang C, Shin J, Cha J. Metal release from simulated fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;120:383-91.
11. Bishara S E, Barret R D, Selim M I. Biodegradation of orthodontic appliances Part II. Changes in the blood level of nickel. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993;103:115-9.
12. Trombelli L, Virgili A, Corazza M, Lucci R. Systemic contact dermatitis from an orthodontic appliance. *Contact Dermatitis* 1992; 27:259-60.
13. Vreeburg KJJ, von Blomberg M, Scheper RJ. Induction of immunological tolerance by oral administration of nickel and chromium. *J Dent Res* 1984;63:124-8.
14. Staerkjaer L, Menne T. Nickel allergy and orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1990;12:284-9.
15. Torreilles J, Guerin M C, Slaoui-Hasnaoui A. Nickel (II) complexes of histidyl-peptides as Fenton-reaction catalysts. *Free Radical Research Communications* 1990;11:159-66.
16. Oh K, Kim K. Ion release and cytotoxicity of stainless steel wires. *Eur J Orthod* 2005;27:533-40.
17. David A, Lobner D. In vitro cytotoxicity of orthodontic archwires in cortical cell cultures. *Eur J Orthod* 2004;26: 421-6.
18. Gjerdet N R, Hero H. Metal release from heat-treated orthodontic archwire. *Acta Odont Scand* 1987;45:409-14.
19. Gioka C, Bourauel C, Zinelis S, Eliades T, Silikas N, Eliades G. Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. *Dent Mater* 2004;20:693-700.
20. Wataha JC, Hanks CT, Craig RG. In vitro effects of metal ions on cellular metabolism and the correlation between these effects and the uptake of the ions. *J Biomed Mater Res* 1994;28:427-33.
21. Chen C, Ou K, Wang W. Variation in Surface Morphology and Microstructure of 316L Biomedical Alloys Immersed in Artificial Saliva. *J Exp Clin Med* 2013;5:30-6.
22. Sernetz F. Titanium and titanium alloys in orthodontics. *Quintessence Int* 1995;21:615-26.
23. Kloukos D, Taoufik E, Eliades T. Cytotoxic effects of polycarbonate-based orthodontic brackets by activation of mitochondrial apoptotic mechanisms. *Dental Materials* 2013;29:35-44.
24. Artham T, Doble M. Biodegradation of aliphatic and aromatic polycarbonates. *Macromolecular Bioscience* 2008;8:14-24.
25. Kusy R, Whitley J. Degradation of plastic polyoxymethylene brackets and the subsequent release of toxic formaldehyde. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:420-7.
26. Retamoso LB, Luz TB, Marinowicz DR. Cytotoxicity of esthetic, metallic, and nickel-free orthodontic brackets: Cellular behavior and viability. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;142:70-4.
27. Chung KH: The relationship between composition and properties of posterior resin composites. *J Dent Res* 1990;69:852-6.
28. Gül P, Akgül N. Kompozit materyallerin biyouyumluluğu hakkında literatür derlemesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2013;7:78-86.
29. Demirci T, Gürbüz T. Dental rezin kompozitlerin sitotoksitesisi: Bir in vitro çalışma. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2014;24:10-5.
30. Hanks CT, Strawn SE, Wataha JC. Cytotoxic effects of resin components on cultured mammalian fibroblasts. *J Dent Res* 1991;70:1450-5.
31. Rahiotis C, Kakaboura A, Loukidis M, Vougiouklakis G. Curing efficiency of various types of light-curing units. *Eur J Oral Sci* 2004;112:89-94.
32. Ahrari F, Afshari JT, Poosti M. Cytotoxicity of orthodontic bonding adhesive resins on human oral fibroblasts. *Eur J Orthod* 2010;32:688-92.
33. Eliades T, Hiskia A, Eliades G. Assessment of bisphenol-A release from orthodontic adhesives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:72-5.
34. Jagdish N, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Cytotoxicity and degree of conversion of orthodontic adhesives. *Angle Orthod* 2009; 79: 1133-8.
35. Sunitha C, Kailasam V, Padmanabhan S. Bisphenol A release from an orthodontic adhesive and its correlation with the degree of conversion on varying light-curing tip distances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;140:239-44.
36. D'Anto V, Spagnuolo G, Schweikl H. Effect of N-acetyl cysteine on orthodontic primers cytotoxicity. *Dental Materials* 2011;27:180-6.
37. D'Anto V, Spagnuolo G, Polito I. In vitro cytotoxicity of orthodontic primers. *Prog Orthod* 2009;10:4-11.



38. Öztürk F, Malkoc S, Ersöz M. Real-time cell analysis of the cytotoxicity of the components of orthodontic acrylic materials on gingival fibroblasts, Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;140:243-9.
39. Geurtsen W. Polymethylmethacrylate resins. In: Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, editors. Biocompatibility of dental materials. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer; 2009. p. 255-67.
40. Graber TM, Vanarsdall RL Jr, Vig KWL. Orthodontics. Current principles and techniques. 4th ed. St Louis: Elsevier; 2005. p. 374-9.
41. Sheridan PJ, Koka S, Ewoldsen NO, Lefebvre CA, Lavin MT. Cytotoxicity of denture base resins. Int J Prosthodont 1997;10:73-7.
42. Doruk C, Ozturk F, Ozdemir H, Nalcaci R. Oral and nasal malodor in patients with and without cleft lip and palate who had undergone orthodontic therapy. Cleft Palate Craniofac J 2008;45:481-4.
43. Malkoç S, Öztürk F, Çörekçi B. Real-time cell analysis of the cytotoxicity of orthodontic mini-implants on human gingival fibroblasts and mouse osteoblasts. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2012;141:419-26.
44. Morais L, Serra G, Muller C, Andrade L. Titanium alloy mini-implants for orthodontic anchorage: Immediate loading and metal ion release. Acta Biomaterial 2007;3:331-9.
45. Santos R, Pithon M, Mendes G. Cytotoxicity of intermaxillary orthodontic elastics of different colors: An in vitro study. J Appl Oral Sci. 2009;17:326-9.
46. Weiss ME, Hirshman CA. Latex allergy. Can J Anaesth. 1992;39:528-32.
47. Holmes J, Barker MK, Walley EK, Tuncay OC. Cytotoxicity of orthodontic elastics. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1993;104:188-91.
48. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials: advantages and limitations. J Dent. 1994;22:6-11.
49. Lewis J, Nix L, Schuster G, Lefebvre C, Knoernschild K, Caughman G. Response of oral mucosal cells to glass ionomer cements. Biomaterials 1996;17:1115-20.
50. Angelieri F, Joias RP, Bresciani E. Orthodontic cements induce genotoxicity and cytotoxicity in mammalian cells in vitro. Dent Res J (Isfahan) 2012;9:393-8.
51. Costa CA, Hebling J, Godoy FG. In vitro cytotoxicity of five glass-ionomer cements. Biometarials 2003;24:3853-8.
52. Kanjevac T, Milovanovic M, Volarevic V. Cytotoxic effects of glass ionomer cements on human dental pulp stem cells correlate with fluoride release. Med Chem 2012;8:40-5.
53. Freitas MPM, Oshima HMS, Menezes LM. Release of toxic ions from silver solder used in orthodontics: An in-situ evaluation. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;140:177-81.
54. Gonçalves T, Menezes L, Trindade C. Cytotoxicity and genotoxicity of orthodontic bands with or without silver soldered joints. Mutation Research 2014;762:1-8.
55. Ahmad K, Drummond J, Graber T. Magnetic strength and corrosion of rare earth magnets. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;130:11-15.
56. Darendeliler M, Mandurino M. Clinical application of magnets in orthodontics and biological implications: a review. Eur J Orthod 1997;19:431-42.
57. Noar J, Wahab A, Evans R. The durability of parylene coatings on neodymium-iron-boron magnets. Eur J Orthod 1999;21:685-93.
58. Eliades T, Pratsinis H, Athanasiou AE. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2009;136:100-3.
59. Schuster S, Eliades G, Zinelis S. Structural conformation and leaching from in vitro aged and retrieved Invisalign appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004;126:725-8.
60. Premaraj T, Simet S, Beatty M. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign plastic material. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2014;145:64-71.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Elçin Esenlik
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi
Ortodonti AD Çünür/Isparta
Tel: 02462118807
Cep: 05327181482
e-mail: elcinesenlik@gmail.com

