

PAPER DETAILS

TITLE: ADEZIV RESTORATIF MATERYALLERDE BIYOUYUMLULUK TESTLERİ VE KRİTERLERİ

AUTHORS: Yahya Orçun ZORBA,Mehmet YILDIZ

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/27479>

ADEZİV RESTORATİF MATERYALLERDE BİYUYUMLULUK TESTLERİ VE KRİTERLERİ

THE BIOCOMPATIBILITY TESTS AND CRITERIA FOR ADHESIVE RESTORATIVE MATERIALS

Yrd. Doç. Dr. Yahya Orçun ZORBA *

Doç. Dr. Mehmet YILDIZ **

ÖZET

Adeziv materyaller hızlı bir şekilde restoratif diş hekimliğinin önemli materyallerinden bir haline gelmektedir. Günümüzde dişlerin restorasyonunda rezin esaslı materyaller gibi birçok farklı materyaller kullanılabilmektedir. Bu materyaller klinik olarak başarılı olmalarının yanı sıra biyoyumlu da olmalıdır. Bu yayının amacı adeziv restoratif materyaller için uygulanması gereken biyoyumluluk test ve kriterlerini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Adeziv restoratif materyaller, Biyoyumluluk, Dental Materyaller

ABSTRACT

Adhesive materials are rapidly becoming one of the important materials in restorative dentistry. Quite number of different materials presently available in restoration of tooth such as resin based restorative materials. For resin based restorative systems must be clinically successful and the total system must be biocompatible. The aim of this study was to evaluate the biocompatibility tests and criteria for adhesive restorative materials.

Key words: Adhesive restorative materials, biocompatibility, dental materials.

Restoratif diş hekimliğinde yapılan çalışmalar sayesinde estetik dolgu maddeleri son 35 yılda önemli gelişmeler göstermiştir. Araştırmacılar bir yandan dolgu maddelerinin fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerinin geliştirilmesine diğer yandan bu dolgu maddelerinin dişin sert dokularına bağlanması konusuna ağırlık vermişlerdir¹.

Diş hekimi çürük tanısı koyduğunda restorasyona gerek olup olmadığını ve hangi restorasyonun uygulanacağını da belirlemek zorundadır. Kullanılacak materyalin seçiminde diş, çevre dokular, hastaya bağlı faktörler ve restoratif materyalin özellikleri gibi birçok etken rol oynar². Optimum özelliklere sahip bir materyal henüz üretilmemiştir. İdeal estetik restoratif madde mine ve dentine adezyonla bağlanmalı, pürüzsüz bir yüzeye sahip olmalıdır. Renk değiştir-memeli, sızıntıya karşı dirençli olmalı ve çevre dokular üzerinde biyolojik reaksiyonlara sebep olmamalıdır. Bu liste oldukça kapsamlı olmasına rağmen şüphesiz dental restoratif materyalin özellikleri hakkında eklenebilecek birçok madde bulunabilir^{3, 4}.

Biyoyumluluk bir maddenin dokunun biyolojik fonksiyonlarıyla, toksik ve zararlı etkiler gösterme-den uyumlu olabilmesi durumudur⁵.

İdeal olarak oral kavite içinde kullanılan dental materyaller tüm oral dokular için zararsız olmalıdır. Bununla birlikte sistemik veya lokal toksisiteye, mutajeniteye veya kanserojenik etkiye neden olmamalıdır.

Günümüzde dişlerin restorasyonunda kullanılabilecek birçok yeni materyaller geliştirilmiştir. Bu materyaller hakkında yapılan ilk çalışmalar biyolojik dokular üzerinde yan etkilere sebep oldukları ve bir kısım maddeler salındığını göstermektedir⁶. Resin esaslı restorasyonlar hakkında bildirilen çok az biyolojik problem olmasına karşılık postoperatif hassasiyet⁷, lokal immünolojik etkiler⁸, apoptotik reaksiyonlar⁹ ve uzun dönemdeki pulpal enflamasyonlar¹⁰ da rapor edilmiştir⁵. Ayrıca rezin esaslı materyallerin sistemik östrojenik etkilere¹⁰ ve alerjik reaksiyonlara sebep olduğu¹¹ veya kanserojenik etkilere sebep olabileceği de bildirilmiştir¹².

*: Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Bölümü

** : Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tedavi Bölümü

Klinik uygulamalardan önce bütün rezin esaslı restoratif maddelerin biyouyumluluklarının belirlenmesi amacıyla çeşitli testlerden geçirilmesi gerekir. Bu testler genel olarak üç adımda uygulanır:

- I. Screening Test (non-spesifik toksisite)
- II. Hayvanlarda kullanım testleri (spesifik toksisite)
- III. Gönüllü insanlar üzerinde klinik çalışmalar¹³

Günümüzde bu testler için ulusal (TSE 8227¹⁴) ve uluslararası (ISO 10993¹⁵) kuruluşlar tarafından standartlar belirlenmiştir. Bu standartlarda örneklerin hazırlanması ve bu örneklerle hangi testlerin (sitotoksikite, genotoksikite, kanserojenite, implantasyon, irritasyon, duyarlılık ve sistemik toksisite), nasıl uygulanacakları belirlenmiştir. Buna ilave olarak pre-klinik ve klinik çalışmalar için olduğu kadar, biyolojik reaksiyon oluşturma riskinin analizi ve değerlendirilmesi için de belirli standartlar belirlenmiştir¹⁶.

Rezin esaslı restoratif materyallerin biyolojik reaksiyon oluşturma risklerinin değerlendirilmesindeki ilk adım, içeriklerindeki maddelerin zararlı etkilerini belirlemektir. Doz-yanıt değerlendirmesi, riskin belirlenmesindeki anahtar adımdır. Bu değerlendirme in vitro sitotoksikite testleri, inflamasyon testleri, immün cevap testleriyle, genotoksik (mutajenite) ve son olarak da odontoblast benzeri hücre tabakalarında genleri baskılama testleriyle yapılır¹⁷.

Risk değerlendirilmesindeki 2. adım materyalden salınan kimyasalların dozunu bulmaktır. Adeziv rezinler için pulpaya ulaşabilecek dental materyal bileşenlerinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla bir "dentin-bariyer testi" geliştirilmiştir¹⁸. 2. adım testleri aynı zamanda deri içi reaksiyonu, cilt duyarlılığını ve dental kullanım testlerini de içermektedir.

Risk tayininin değerlendirilmesindeki son adım tanımlamadır. Doza verilen cevap maruz kalan dozla ilişkilidir. Eğer doz, yan etkiye sebep oluyorsa, uygulanan doz güvenli kabul edilen sınırların üzerindedir. Günümüz toplumunda yan etkinin oluşma ihtimali düşüktür ve materyaller düşük biyolojik riskli kabul edilmektedir¹⁹.

Bir materyalin biyouyumlu olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki testlerin uygulanması gerekmektedir^{6, 13, 20, 21}:

1. Sistemik Toksisite:

Sistemik toksisitenin ana karakteristik özelliği toksik etkinin materyalin yerleştirildiği yerden uzakta görülmesidir. Bunun sebebi materyalden salınan bileşenlerin sistemik dolaşım ile taşınması ve farklı bölgelere dağılmasıdır. Genel olarak literatürlerde rezin

esaslı materyallerin sistemik toksisiteye sebep olduklarını gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Sistemik toksisitenin belirlenmesi için genellikle kemirgenler kullanılmaktadır. Bunun için akut oral toksisite (LD₅₀), akut inhalasyon toksisitesi, reproduktif toksisite, sistemik organlardaki toksisite ve kardiyovasküler toksisite gibi birçok yöntem kullanılmaktadır⁶.

Bu testler arasında en çok kullanılan yöntemlerden biri LD₅₀'nin belirlenmesidir. LD₅₀ deneyde kullanılan hayvanların %50'sinin ölümüne sebep olan konsantrasyondur. Kompozit materyallerinin bileşenlerinin ratlara oral yolla verilmesi durumunda LD₅₀ dozları çok değişiktir⁶. Bu sistem tartışmalara sebep olmaktaysa da²² Avrupa Birliği Tıbbi Cihazlar Yönetmeliğine²³ göre dental dolgu maddelerinin, üreticiler tarafından hala bu teste tabii tutulması istenmektedir. Bununla beraber bu yöntem bilimsel veriler açısından çok tutarlı değildir²².

Ancak rezin esaslı materyallerin genellikle küçük parçalar yayması sebebiyle akut oral toksisite değerleri biyouyumluluk çalışmalarının karşılaştırılmasında fazla kullanılamamaktadır²⁴.

2. Sitotoksikite:

Sitotoksikitenin belirlenmesinde hücre kültürü kullanılır. Hücre kültürü, dental materyallerin biyolojik etkilerinin, özel etki ve lokal irritasyonlarının incelenmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir²⁵. Bu işlem için insan ve hayvanların primer veya kalıcı hücrelerinden elde edilen hücre kültürleri kullanılır²⁴. Primer hücrelerin karışık ve yaşam sürelerinin az olmasından dolayı daimi hücre kültürlerinin sonuçları in vivo koşulları daha iyi taklit eder²⁴.

Polimerize olan örneklerden çözünen maddelerin sitotoksik etkilerini ölçmek için birçok metot bulunmaktadır. Bunlardan bazıları:

- Hayatta kalan hücreler sayılarak
- Proliferasyon oranı ölçülerek
- Hücresel makro moleküler aktivitenin belirlenmesi
- Hücrelerin enzim aktivitelerinin incelenmesi
- Hücre zarı bütünlüğü ve hücre metabolizması (DNA, RNA ve protein sentezi)
- Hücre morfolojisinde oluşan değişiklikler
- ED₅₀ 'nin (Hücre büyümesini % 50 oranında azaltan doz) belirlenmesi
- TC₅₀ 'nin (ortamındaki hücrelerin % 50'sinin yaşamasını sağlayan doz) belirlenmesi^{6, 24, 25}.

TC₅₀ metodu daha çok çözünebilir materyallerin sitotoksikitesinin saptanmasında kullanılmaktadır. Ratanasathien²⁶ dentin bonding ajanlarının

bileşenlerinden HEMA, Bis-GMA, TEGDMA ve UDMA'nın fare fibroblastlarının üzerindeki TC₅₀ değerlerini incelemiştir. Bu bileşenleri daha toksik olandan daha az toksik olana doğru Bis-GMA > UDMA > TEGDMA > HEMA şeklinde sıralamışlardır. Aynı çalışmada HEMA ve Bis-GMA'nın birlikte uygulandığı durumda sinerjik etkiye sahip olduğu bulmuşlardır. Bununla beraber düşük moleküler ağırlığa sahip (HEMA, 4-META, TEGDMA) bileşenler daha viskoz rezinler için çözücü etki gösterip, onların hücre bünyesinde daha çabuk penetrasyonuna neden olurlar²⁷. Farklı bileşenlerin sitotoksik değerlerinin farklı olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir^{27, 28}. İn vitro deneylerdeki bazı sınırlamalar nedeniyle bu değerler insanlar için direkt olarak kullanılamaz. Ancak çözünme miktarı arttıkça biyolojik risklerinin arttığı unutulmamalıdır²⁸.

Kompozit rezin materyallerin sitotoksisite, sertleşme reaksiyonlarıyla büyük oranda ilgilidir⁶. Bazı dentin adeziv sistemlerinin güçlü bir şekilde sitotoksik olduğu bildirilmiş olsa da, bu bilgilerin klinik ortamlarla ilişkileri hala tartışmalıdır²⁹.

Hemolitik aktivite ve membran etkileri rezin esaslı materyallerin sitotoksik etkilerinin incelenmesinde kullanılabilecek testlerdendir. Resin esaslı materyallerden salınan bileşikler inaktif haldeki eritrositlerin membranlarıyla kimyasal veya ozmotik olarak etkileşime girebilir ve bu hücrelerden hemoglobin salınmasına da neden olabilir²⁴.

Özet olarak sitotoksikite çalışmaları, rezin esaslı dolgu maddelerinden çözünen bileşenlerin sitotoksik olduğunu ve bu nedenle hastalar açısından potansiyel olarak zararlı olduğunu göstermektedir. Gelecekte klinik şartlarla ilgili in vivo testler arttıkça materyallerin sitotoksisiteyle ilgili daha fazla bilgi edinmek mümkün olacaktır.

3. Mutojenite, Genotoksisite, Kanserojenite:

Genotoksisite ve kanserojenite rezin esaslı materyallerin sistemik uyumluluğunun belirlenmesinde kullanılan önemli parametrelerden biridir²⁴. Kimyasallar DNA üzerinde direkt etki gösterebilir. Bu etki genotoksisite olarak adlandırılır. Genotoksik etkiyle değişen DNA gelecek nesillere aktarılabilir. Bu etki ise mutojenite olarak adlandırılır. Bu etki subtoksik konsantrasyonlarda görülür^{6, 24}. Mutojenite aynı zamanda kanserojeniteyle de ilgilidir³⁰.

Son derecede yüksek toksik etkileri sebebiyle genotoksisite, mutojenite ve kanserojenite halk tarafından çok ilgi görmektedir²⁴. Bu nedenle bütün materyaller ve kimyasallar OECD tarafından belirlenen

in vitro ve in vivo testlerden geçirilmelidir³¹. İn vitro ortamda bu etki memeli hücreleri veya bakteriler kullanılarak incelenmektedir. Bunun için kullanılan önemli bakteriyel testler klasik Ames testi ve Umu-testidir.

Glutaraldehide içeren dentin bonding sistemlerinin hem AMES testinde kullanılan hücreleri hem de memeli hücreleri üzerinde mutojenik etkisi olduğu gösterilmiştir³²⁻³⁴. Kompozit rezin sistemlerinde kullanılan bileşenlerden Bis-GMA ve UDMA'nın memeli hücreleri üzerlerinde mutojenik olmadığı bulunmuştur. Buna karşın TEGDMA ve Bis-GMA'nın subtoksik konsantrasyonlarda orta derecede mutojenik olduğu bulunmuştur⁶.

Genotoksisitenin belirlenebilmesi için farklı test sistemlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle in vitro testlerin yanı sıra in vivo testlerinde yapılması gerekmektedir. Genotoksik etkinin belirlenmesinde hızlı ve basit bir test olarak Alkaline Filter Elution testi (AFE) örnek verilebilir. Bu testle genotoksik materyallere karşı hayvan DNA dizilerindeki kırılmalar hızlı bir şekilde belirlenebilir³¹.

Resin esaslı materyaller hakkında yapılan in vitro mutojenite çalışmalarında bileşenlerinin pozitif sonuç verdiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar özellikle dentin bonding ajanlar için geçerlidir. Bununla beraber mutojenik etkinin görülmesi için gerekli konsantrasyon hastalara uygulanan dozdan daha fazladır. Ancak diş hekimi ve personeli polimerize olmamış bileşiklerle yakın ve sık temas halindedirler. Bu nedenle risk grubu içerisine girebilirler⁶.

4. Östrojenite:

Toksikoloji çalışmalarında biyolojik reaksiyonları ölçmek için yapılması gereken çalışmalardan biri de östrojenite testleridir. Bu testte maddenin subtoksik konsantrasyonda östrojen reseptörlerine bağlanma kapasitesine bakılır. Östrojenik etkisi olduğu ileri sürülen bileşenlerden biri bisfenol-A'dır³⁵. Bu madde dental kompozit rezin yapısının bir monomeridir⁶. Olea ve ark.³⁶ yaptıkları çalışmada kompozit rezin ve fissür örtücünün bisfenol A salgıladıklarını göstermişlerdir. Ancak en kötü koşullarda dahi fissür örtücülerden salınan Bisfenol A miktarı %1,5'i geçmez. Bununla beraber bu miktar kanser etkisi gösterebilecek konsantrasyonun oldukça altındadır⁶.

5. İmplantasyon Çalışmaları:

Dental materyallerin spesifik olmayan lokal toksik etkilerinin incelenmesi için laboratuvar hayvanlarının dokularının içerisine yerleştirilebilir. Bu

çalışmalarda sitotoksosite testlerinin aksine taşıma, metabolik dönüşüm ve detoksifikasyon gibi in vivo düzenleyici sistemler bulunmaktadır⁶. Dolgu maddeleri rat, tavşan ve gine domuzu gibi farklı laboratuvar hayvanlarının kas, deri altı veya kemikleri içerisine yerleştirilir^{6, 24}. Buna alternatif olarak üzerinde delikler bulunan polietilen tüpler içerisine yerleştirilen test materyali implante edilebilir. Bu sayede, maddenin kendisinden veya farklı dış sebeplerden kaynaklanan etkilerin elimine edilmesi sağlanmış olur²⁴.

İmplantasyon çalışmalarında da sitotoksosite test sonuçlarına benzer şekilde birçok polimerize olmamış materyalde toksik reaksiyon görülmüştür. Buna karşın polimerize olan materyallerde daha az toksik reaksiyon saptanmıştır³⁷⁻³⁹. Amalgam ile kompozit rezininin deri altı doku reaksiyonları karşılaştırılmış ve kompozit rezine karşı daha fazla doku reaksiyonu olduğu belirlenmiştir⁴⁰. Kompozit rezinin parçalar halinde yerleştirilmesi durumunda, 8 hafta sonra dahi devamlı inflamasyona sebep olduğu görülmüştür⁴¹.

Yapılan in vivo çalışmalarda rezin esaslı dolgu maddelerinin doku reaksiyonuna sebep olabileceği gösterilmiştir⁶. Bu bilgiler dolgu maddelerinin temas ettikleri dokular üzerinde etkilerinin incelenmesinin gerekliliğini göstermektedir⁶.

6. Lokal Reaksiyonların İncelenmesi:

Restoratif materyallerin tasarlanması esnasında bilim adamları materyallerin insan organizmasındaki biyouyumluluğuyla ilgili olarak potansiyel doku reaksiyonu, bakterilerin sızıntısı, materyalin büzülmesi ve restorasyon prosedürlerinin dişte oluşturduğu stresler gibi çeşitli anahtar konuların üzerinde dururlar⁸.

İmmun sistem, dışardan vücuda girecek yabancı molekülleri engellemek için inflamatuvar reaksiyonların oluşmasına sebep olur. Bu inflamatuvar reaksiyonlar pulpa hücrelerine zarar verebilir ve başlangıçta başarılı görülse de restorasyonların pulpal komplikasyonlara sebep olmasına neden olabilir⁴².

Tedavi esnasında dentinin asitlenmesi, restoratif materyal ve mikrobiyal ürünlerin diş dokusuna penetrasyonunu arttırarak pulpal etkilere sebep olabilir. Benzer düşünceler dişeti ve mukoza dokuları için de geçerli olabilir. Etkiler prosedüre bağlı olarak kısa süreli olabildiği gibi yerleştirilen materyal ve kullanılan ajanın miktarına bağlı olarak daha uzun etkili de olabilir⁸.

Restoratif materyaller pulpa, diş eti ve oral mukozada reaksiyonlara sebep olabilir. Pulpa çeşitli

yollarla irrite olabilir. Bunlar kesim esnasında, kavite hazırlanırken uygulanan mekanik prosedürlerle, restoratif materyallerin etkisiyle, materyalin bileşenlerinin potansiyel çözünmesiyle, restorasyonun uygunsuz olarak yerleştirilmesiyle, dişin hazırlanmasında kullanılan ve güvenli bağlanmayı sağlayacak olan materyalin tamamıyla sertleşmemesi veya yetersiz yerleştirilmesi sonucu restoratif materyal ajanlarının sebep olduğu restorasyon kenarlarında oluşan bakteriyel sızıntı nedeniyle oluşabilir. Şiddetli ve uzun süreli devam eden irritasyon dönüşümsüz olabilir ve pulpa dokusunda daimi hasarlara yol açabilir⁸.

a) Bakteriyel Sızıntı: Diş-dolgu arasında bakteri bulunması ayrıca dentin ve pulpa içine penetrasyonun sonuçları, üzerinde önemle durulması gereken konulardır. Marjinal sızıntı nedeniyle bir restorasyonun yerleştirilmesinden sonra oluşan pulpal reaksiyonlar, daha ciddi bir hale gelebilir. Kısa dönem içinde oluşan ciddi pulpal reaksiyonlar, kullanılan dental restoratif materyalin toksisitesiyle ilgili olabilir.

Direkt biyolojik riski azaltmak, kullanılan rezin esaslı materyalle ilgilidir. Bakteriyel sızıntı ve dentinin örtülmesi birbiriyle ilişkilidir. Bakteriyel sızıntı özellikle kompozit rezinle diş arasında polimerizasyon büzülmesine bağlı olarak oluşan boşlukta görülür. Bu boşluğu klinik olarak belirleyebilmek oldukça güçtür⁶. İyi bir bağlanma her zaman daha düşük bir mikro-biyolojik risk taşır. Dentin adezivleri boşluk oluşumunu azaltmaktadır. Hatta yeni bonding sistemleri gap formasyonunu tamamıyla ortadan kaldırdıklarını iddia etmektedir⁴³. Mine ve dentine iyi bağlanmayan rezin kompozit, bakteriyel sızıntının artmasına neden olur. Bakteriyel sızıntının önlenmesi pulpal inflamasyonu engeller ve pulpanın canlılığının korunmasına yardımcı olur⁴⁴.

Kavitenin dezenfektanlarla silinmesinin, içindeki bakterileri azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bunun yanında asit uygulanmasının veya self-etching sistemlerin kullanılmasının da antibakteriyel etki sağlamasından dolayı, dezenfektanların kullanılmasını gereksiz gören araştırmacılar da vardır⁵.

Dolgu maddeleri pulpada olduğu gibi, diş eti üzerinde de toksik etkiye sebep olabilirler. Bu dolgudan salınan maddelerden çok bakteri plağı oluşması sebebiyledir⁶.

b) Materyalin Büzülmesi: Kompozit rezinler polimerizasyon esnasında hacimsel olarak %2-5 oranında büzülme gösterirler⁴. Diş yüzeyine bağlanan restoratif materyal, polimerizasyonu esnasında dişin

pulpası üzerinde stres oluşturabilir. Büyük kavitelere ve restoratif materyalin büyük kitleler halinde konulduğu durumlarda daha fazla büzülme görülebilir ve postoperatif hassasiyete sebep olabilir. Bağlanmanın ve materyalin büzülmesinin derecesi özellikle gingival marjinal kenarlarda bakterilerin materyalin altına sızabileceği marjinal açıklığın boyutunu etkiler. Bu sayede pulpal irritasyonlar veya tekrarlayan çürükler görülebilir. Bu nedenle restorasyonun yenilenmesi gerekebilir⁸.

c) Restorasyon Prosedürlerinden Kaynaklanan Stresler: Restoratif materyal kaviteye yerleştirilirken veya restorasyon dişe yapıştırılırken açık dentinal tübüller içine materyallerin girmesi bir kuvvet oluşturabilir. Bu da bölgedeki canlı dokuda basıncın artmasına sebep olabilir. Dokular, artan basınca karşı başlangıçta bir reaksiyon gösterebilir fakat artan basınç genellikle geri döner⁸.

Restoratif prosedürlere karşı oluşan pulpal reaksiyonlar, klinik (duyarlılık testleri ve ağrı) veya histolojik olarak incelenebilir. Pulpal değişikliklerin esas nedenlerinin klinik olarak belirlenmesinin zor olması nedeniyle, histolojik incelemeler tercih edilmektedir⁴⁵. Bunun için deney hayvanları veya insanların ortodontik amaçla çekilecek dişleri kullanılabilir.

Polimerizasyon esnasında oluşan stresler (ısı, büzülme, adezyon vb.), bakteriyel sızıntı veya materyalden salınan bileşikler pulpal reaksiyonlara sebep olabilir. Bununla beraber yapılan çalışmalar, rezin kompozitlerden salınan bileşenlerin bakteriyel sızıntı olmaksızın pulpal inflamasyona sebep olabileceğini göstermiştir^{46,47}.

Restoratif materyallerin biyoyumluluğunun incelenmesindeki en önemli zorluklardan birisi in vivo çalışmalar için sadece bir tek güvenilir model (kavite açılarak odontoblastlar üzerinde denenme metodu) bulunmasıdır. Bu modelin yorumlanmasında birçok problem bulunmaktadır. Çünkü doku üzerinde sentetik materyalin etkisinin yanı sıra bakteriler ve ürünleri, restoratif dental prosedür, operatörün el becerisi, kavite preparasyonu esnasında oluşan ısı gibi bir çok faktörün de etkileri olmaktadır. Yapılan in vivo testlerdeki klasik problem kullanılan materyalin toksik etkisini ve diğer etkileri birbirinden ayıramamaktır^{17, 48}. Kavite örtücüleri, mine ve dentinin asitlenmesi ve bonding ajanlarla beraber kullanılan kompozitler ve bakteriyel sızıntı pulpal reaksiyonları etkiler⁸. Biyoyumluluk çalışmalarında dental materyallerin insan dişlerinde denenmesi, klinik uygulamalardan

önce yapılması gereken son aşamadır. Ancak klinik ortamda var olan bakteri ve ürünleri pulpanın kapatılması için kullanılan ajanın sitotoksik etkilerinin artmasına sebep olabilir.

Adeziv sistemlerin gelişmesindeki en üst hedef diş dokusuna bağlanmak için ek bir uygulama gerektirmeyen self-adeziv restoratif biyomateryallerin geliştirilmesini sağlamaktır. Cam iyonomerler ve türevleri self-adeziv restoratif olsa da mekanik kuvvetleri, aşınma, parlatılabilirlik, estetik v.b. özellikleri açısından başarısızdırlar. Minimal invaziv diş hekimliği fiziksel ve kimyasal özellikleri daha başarılı restoratif materyallere ihtiyaç duymaktadır²⁴.

Preklinik çalışmalardan elde edilen kesin olmayan bulgular klinik tecrübenin önemini bir kez daha desteklemektedir. Dolgu maddelerinin biyoyumlulukları hakkında bir sıralama yapmak mümkün değildir. Bu nedenle hastalar için uygun dolgu materyali tercihi bireysel olarak yapılmalıdır.

Sonuç olarak rezin esaslı materyaller ve bonding ajanlar pulpa üzerinde lokal toksik etkilere sebep olabilecek potansiyele sahiptirler. Ancak bakteriyel sızıntı ve restoratif materyalin etrafında oluşan kenar boşlukları pulpa için günümüzde de en önemli tehlike olarak kabul edilmektedir. Sızıntı, pulpada oluşan geri dönebilir pulpitis ve hiperemilerinin ağırlaşmasına sebep olur. Pulpayla restoratif materyal arasında, ince de olsa bir dentin bariyeri olmasının, materyal ve bakteriyel elementlerin zararlı etkilerinden korunmada ve pulpal canlılığın devamlılığında, direkt pulpa kuafajından daha iyi olduğu bildirilmiştir⁴⁹.

KAYNAKLAR

1. *Biology of the immün system*. "http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section12/chapter146/146a.jsp" (çevrimiçi) 20/02/2006.
2. *I.Introduction* http://www.health.gov/environment/amalgam1/appendixI-intro.html (çevrimiçi). 20/02/2006.
3. *II. Materials, methods and indications for the restoration of posterior teeth*. "http://www.health.gov/environment/amalgam1/appendixIsectionII.htm" (çevrimiçi) 20/02/2006.
4. *Albers HF. Tooth-colored restoratives principles and techniques (9 ed.) Hamilton Ontario:Canada BC Decker Inc. 2002:1-18.*
5. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary (26. ed) Biocompatibility Philadelphia:W.B. Saunders Co. 1981:168.*

6. Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 1998;106:696-706.
7. Unemori M, Matsuya Y, Akashi A, Goto Y, Akamine A. Composite resin restoration and postoperative sensitivity: clinical follow-up in an undergraduate program. *J Dent* 2001;29:7-13.
8. Jontell M, Hanks CT, Bratel J, Bergenholtz G. Effects of unpolymerized resin components on the function of accessory cells derived from the rat incisor pulp. *J Dent Res* 1995;74:1162-1167.
9. Goldberg M, Lasfargues JJ, Legrand JM. Clinical testing of dental materials-histological considerations. *J Dent* 1994;22 Suppl:S25-8.
10. Hebling J, Giro EM, Costa CA. Human pulp response after an adhesive system application in deep cavities. *J Dent* 1999;27:567-564.
11. 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* 1999;45:192-197.
12. Katsuno K, Manabe A, Itoh K, Nakamura Y, Wakumoto S, Hisamitsu H, Yoshida T. Contact dermatitis caused by 2-HEMA and GM dentin primer solutions applied to guinea pigs and humans. *Dent Mater J* 1996;15:22-30.
13. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:333-355.
14. TSE TS 8227 Diş Hekimliğinde kullanılan malzemeler için biyolojik deney metotları - bölüm 1- dişhekimliği malzemelerinin sınıflandırılması ve biyolojik deney metotlarının seçimi ile genel deney kuralları Ankara:TSE 1990:1-9
15. ISO 10993-5. Biological Evaluation of Medical Devices Part 5: Test For In Vitro Cytotoxicity Switzerland:ISO 1999:1-9.
16. Schmalz G. Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Invest* 1997;1:154-163.
17. Hanks CT, Wataha JC, Sun Z. In vitro models of biocompatibility: A review. *Dent Mater* 1996;12:186-193.
18. Hanks CT, Craig RG, Diehl ML, Pashley DH. Cytotoxicity of dental composites and other materials in new in vitro device. *J Oral Pathol* 1988;17:396-403.
19. Fujisawa S, Kadoma Y, Komoda Y. H and C NMR studies of the interaction of eugenol, phenol and triethylglycol dimethacrylate with phospholipid liposomes as a model systems for odontoblast membranes. *J Dent Res* 1988;67: 1438-1441.
20. Murray PE, Windsor LJ, Symth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13: 509-520.
21. Bouillaguet S. Biological risks of resin-based materials to the dentin-pulp complex. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:47-60.
22. Svendsen O, Garthoff B, Spielmann H, Hensten-Pettersen A, Jensen JC, Kuijpers MR, Leimgruber R, Liebsch M, Müller-Lierheim WKG, Rydho GG, Sauer UG, Schmalz G, Sim B, Stea S. Alternatives to the animal testing of medical devices. The report and recommendations of ECVAM Workshop 17. *ATLA* 1996;24:659-669
23. EEC. (European Economic Community) Council Directive of 14 June 1993 concerning medical devices (93/42/EEC). *Official Journal of the European Community* 1993: L169: 1-43.
24. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:333-355.
25. Schmalz G. The use of cell cultures for toxicity testing of dental materials – advantages and limitations. *J Dent* 1994; 22: S6-S11.
26. Ratanasathien S, Wataha JC, Hanks CT, Dennison JB. Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res* 1995;74: 1602-1606.
27. Hanks CT, Strawn SE, Wataha JC, Craig RG. Cytotoxic effects of resin components on cultured mammalian fibroblasts. *J Dent Res* 1991;70 1450-1455.
28. Costa CAS, Oliviera MF, Giro EMA, Hebling J. Biocompatibility of resin-based materials used as pulp-capping agents. *Int End J* 2003;36: 831-839.
29. Arenholt-Bindslev D, Ebbehøj E, Hörsted-Bindslev P. Cytotoxicity of conditioners and bonding agents. *J Dent Res* 1994;73:952.
30. Ashby J, Tennat RW. Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S.NTP. *Mutat Res* 1991;257: 229-306
31. Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W. Genotoxicity of dental materials. *Mutation Res* 1996;368:181-194.
32. Schweikl H, Schmalz G, Göttke C. Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials* 1996;17:1451-1456.

33. Schweikl H, Schmalz G, Bey B. Mutagenicity of dentin bonding agents. *J Biomed Mat Res* 1994;28:1061-1067.
34. Schweikl H, Schmalz G. Glutaraldehyde-containing dentin bonding agents are mutagens in mammalian cells in vitro. *J Biomed Mater Res* 1997;36:284-288.
35. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993;132:2279-2286.
36. Olea N, Pulgar R, Pe'rez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto A, Sonnenschein C. Estrogenicity of Resin-based Composites and Sealants Used in Dentistry. *Env Health Persp* 1996; 104: 298-305.
37. Schmalz G, Schmalz CH. Toxicity tests on dental filling materials. *Int Dent J* 1981;31:185-192.
38. Tassery H, Remusat M, Koubi G, Pertot WJ. Comparison of the intraosseous biocompatibility of Vitremer and super EBA by implantation into the mandible of rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83: 602-608.
39. Kolokuris I, Beltes P, Economides N, Vlemmas I. Experimental study of the biocompatibility of a new glass-ionomer root canal sealer. *J Endod* 1996;22: 395-398.
40. Nadarajah V, Cohen RE, Neiders ME, Aguirre A. Cellular inflammatory responses to implanted dental materials. *J Prosthet Dent* 1996;75: 552-561.
41. Hanssuta C, Neiders ME, Aguirre A, Cohen RH. Cellular inflammatory responses to direct restorative composite resins. *J Prosthet Dent* 1993;69 611-616.
42. About I, Murray PE, Franquin JC, Remusat M, Smith AJ. Pulpal inflammatory responses following non-carious class V restorations. *Oper Dent* 2001;26: 336-342.
43. Tani C, Finger WJ. Effect of smear layer thickness on bond strenght mediated by three All-in-one self-etching priming adhesives. *J Adhes Dent* 2002;4: 283-289.
44. Murray PE, Windsor LJ, Symth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13: 509-520.
45. Klo'tzer WT, Langeland K. Testing of materials and methods for crown and bridge prosthesis on animals. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1973; 83: 163-244.
- "Alınmıştır" Schmalz G. The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 1998;106:696-706.
- Gerzina TM, Hume WR. Effect of dentine on release of TEGDMA from resin composite in vitro. *J Oral Rehabil* 1994;21: 463-468
- Al-Favaz A, Gerzina TM, Hume WR. Movement of resin cement components through acid-treated dentin during crown cementation in vitro. *J Endod* 1993;19: 219-223.
- Hebling J, Giro EMA, de Souza Costa CA. Biocompatibility of an adhesive system applied to exposed human dental pulp. *J Endod* 1999;25: 676-682.
- Scarano A, Manzon L, Di giorgio R, Orsini G, Tripodi D, Piattelli. Direct capping with four different materials in humans : histological analysis of odontoblast activity. *J Endod* 2003;29: 729-734.

Yazışma Adresi:

Y. Orçun ZORBA

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti Bölümü
71100 Kırıkkale/TURKİYE
e-mail: orcunzorba@yahoo.com