

## DENTAL MATERYALLERİN BİYUYUMLULUK KRİTERLERİ / DERLEME

### BIOCOMPATIBILITY CRITERIAS OF DENTAL MATERIALS / REVIEW

1\*Elif Pınar BAKIR, 1Şeyhmus BAKIR

1Dr. Öğr. Üyesi Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, DİYARBAKIR.

#### ÖZET

Dental materyallerin kullanıma sunulmadan önce, canlı dokuda meydana getirebileceği potansiyel reaksiyonlar bakımından değerlendirilmesi gerekir. Bu materyallerden salınan bazı bileşenler temas ettikleri dokularda inflamasyonu artırarak postoperatif hassasiyete veya alerji benzeri etkilere neden olabilmektedir.

Biyouyumluluğun belirlenmesinde kullanılan in-vitro testler, özellikle hücre seviyesindeki biyolojik reaksiyonların laboratuvar ortamında test edilme yöntemidir. Hayvan deneyleri ise, in-vitro yöntemlerle tespit edilemeyen daha kompleks etkileşimleri belirlemeye yarar. Bu yöntemde dental materyaller genellikle memeli hayvanların mukoza, derialtı, kemik, kas veya bağ doku içerisine yerleştirilmektedir. Örneklerin çevresinde belirli zaman periyotlarında meydana gelen toksik etkiler, immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenmektedir. Klinik ortamı en iyi taklit edebilen kullanım testlerinde, dental materyale karşı pulpa ve dişetinde meydana gelebilecek akut ya da kronik tepkiler değerlendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, dental materyallerin biyolojik güvenilirlik açısından değerlendirilmeleri gerektiğine vurgu yapmaktır.

Yeni dental materyallerin piyasaya sürülmeden önce biyolojik güvenilirlik açısından test edilmeleri, mekanik ve estetik özellikleri kadar önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Dental materyaller, biyouyumluluk.

#### ABSTRACT

Dental materials should be assessed for potential reactions on live tissue before use. Some of the components released from these materials may cause postoperative hypersensitivity or allergy-like effects by increasing inflammation in the tissues they contact. In-vitro tests used to determine biocompatibility are a method of testing biological reactions, especially at the cell level, in a laboratory environment. Animal experiments can also help to identify more complex interactions that can not be detected by in vitro methods. In this method, the dental materials are generally placed in the mucosa, subcutaneous, bone, muscle or connective tissue of mammals. The toxic effects that occur around the specimens around certain time periods are determined by immunohistochemical methods. In use tests that mimic the clinical setting, acute or chronic reactions to pulp and gum disease may be evaluated against dental material. The purpose of this study is to emphasize that dental materials should be evaluated in terms of biological reliability.

New dental materials are as important as their mechanical and aesthetic properties to be tested in terms of biologic reliability before being marketed.

Key words: Dental Materials, Biocompatibility.

#### İletişim Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Elif BAKIR  
Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Restoratif Diş Tedavisi A.D. 21280  
DİYARBAKIR

e-mail: [elifpinarbakir@gmail.com](mailto:elifpinarbakir@gmail.com)

#### Giriş

Dişhekimliğinde kullanıma sunulacak dental materyallerin geliştirilme aşamasında; fiziksel, mekanik ve estetik özelliklerinin yanında, klinik kullanım öncesinde biyolojik güvenilirlik yönünden araştırılması büyük önem

taşımaktadır. Dental materyallerin canlı dokuyla temas etmeleri halinde, kimyasal bozunma veya korozyon mekanizmaları sonucunda istenmeyen bazı değişimler meydana gelebilmektedir. Bu değişimler diğer farklılaşmaları da tetikleyerek, materyal ve biyolojik doku arasında kurulması muhtemel dengeyi bozabilmekte ve böylece dental materyallere karşı yabancı cisim reaksiyonu oluşma ihtimali doğmaktadır. Bu tip reaksiyonların gelişimini önlemek amacıyla, dental bir materyalin piyasaya sürülmeden önce potansiyel biyolojik riskler açısından mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme aşamaları; korozyon ve benzeri fiziksel özellik testlerini, çeşitli biyolojik testleri ve risk-fayda analizlerini kapsar. Kullanılacak test yöntemlerinin, materyalin canlı dokularla her türlü ilişkisini ortaya koyması son derece önemlidir (1-6).

Biyouyumluluk çalışmalarının temel prensibi; materyalin canlı dokuya temasıyla oluşabilecek reaksiyonları ve canlı dokudaki yapısal veya işlevsel değişimlerin karakteristiğini ortaya koymaktır. Bu sayede, canlı dokuda materyale bağlı oluşan etkinin geri dönüşümlü olup olmadığı belirlenebilir. Dental materyaller ağız içerisinde mine, dentin, pulpa, dişeti ve diğer bazı yumuşak dokularla direkt temas halinde olabilmektedir. Dental materyalin canlı dokularla etkileşiminin derecesi; materyalin gücüne, fonksiyonuna, uygulandığı bölgeye, çözünmesine, korozyonuna ve materyalden salınan bileşenlere bağlıdır. Bunun yanı sıra, hastanın oklüzyonu ve diyetinde zamanla meydana gelen bazı değişimler de başlangıçta verilen biyolojik yanıtı, dolayısıyla biyouyumluluğu etkileyebilmektedir (6-11).

Kullanılacak dental materyal; pulpaya ve diğer yumuşak dokulara zarar vermemeli, dolaşım sistemi yoluyla lokal veya sistemik toksisiteye neden olmamalı, alerjik, mutajenik, ya da karsinojenik cevap oluşturmamalıdır. Dental materyal ile yerleştirildiği doku arasında iki yönlü etkileşim mevcuttur. Her ikisinin de birbirinden etkilenmesi söz konusu olabilir. Biyouyumlu olmayan dental materyallerden salınan bazı bileşenlerin yüksek konsantrasyonları; uygulandıkları bölgeye komşu dokularda inflamasyonu arttırmakta, hücre yapısında hasara neden olarak uzun süre zarfında çeşitli organ fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2, 10-16).

Dental materyalleri biyolojik uyumlarına göre; dişin sert dokularının veya pulpanın sağlığını tehdit edenler, ağız içindeki yumuşak dokularla temasta olanlar, vücudun diğer bölümleri ile yutma, soluma veya dokunma yoluyla temas edenler ve kanal dolgu maddeleri olarak sınıflandırmak mümkündür. Dental materyallerin biyolojik otamla yakın teması sonucunda, dokular fiziksel olarak etkilenmektedir. Dokularla uzun dönem temas eden materyallerin kompozisyonları ve kimyasal bileşimleri ise, direkt veya dolaylı toksik etkiye sahip olabilmektedir. Direkt etkiler kısa sürede meydana gelmesine rağmen, materyalin uzun vadede çözünmesiyle birlikte; ağız mukozası ve dişetinde kaşıntı, yanma, kızarıklık, ödem ve çeşitli ülserasyonlara bağlı postoperatif duyarlılık reaksiyonları ya da alerji benzeri gecikmiş etkiler meydana gelebilmektedir. Tüm bunların haricinde materyallerin neden olabileceği; mikrobiyolojik, galvanik, tümöral veya radyoaktif etkileşimler de söz konusudur. Dental materyale karşı oluşan biyolojik yanıt, uygulanan materyalin cinsinin yanı sıra uygulanış şekline ve hastaya göre değişim sergiler (17-21).

Yeni bir dental materyalin biyolojik uyumunun belirlenmesinde; çeşitli in-vitro testler, hayvan deneyleri ve klinik kullanım testleri kullanılmaktadır. Biyouyumluluk test yöntemlerinin farklı aşamaları mevcuttur (Tablo I) (22, 23).

In-vitro testler	Hayvan deneyleri	Klinik kullanım testleri
Ld50 ağız içi test	Oral mukoza membran iritasyon testi	Kuafaj ve pulpotomi materyalleri testi
Ld50 kanın içi test	Subkutanöz implantasyon testi	Pulpa ve dentin testi
Ames testi	Sensitizasyon testi	Endodontik materyal testi
Styles testi	Kemik implantasyon testi	Kemik içi implant testi
Hemolizis testi		
Soluma testi		
Dominant letal test		
Sitotoksitesite testi		

Tablo I: Biyouyumluluk test yöntemlerinin aşamaları

### In-vitro testler

Uluslararası standardizasyon protokollerinin çoğunda in-vitro testler, başlangıç tarama testi olarak kabul görmektedir. Bu testler çok çeşitli olmakla birlikte; lokal ve sistemik sitotoksitesite testleri, Ames mutajenite testi, hemolizis ve inhalasyon testleri, Styles hücre transformasyon testi, karsinojenite ve teratojenite testleri gibi farklı deney metodlarını içermektedir. Bu yöntemlerin temel amacı; uygulanacak dental materyale karşı, vücut

dokuları ve hücreleri üzerinde meydana gelebilecek biyolojik reaksiyonların laboratuvar ortamında test edilmesidir. Kontrolü ve standardize edilmesi kolay olan in-vitro testlerde, genellikle fare, tavşan, maymun ve insan gibi canlıların amniyon zarı, böbrek ve akciğer gibi dokularından elde edilen hücre ve hücre bileşenlerinin kültürleri kullanılmaktadır. Sitotoksitesite testlerinde en çok kullanılan hücre kültürleri; başta fare fibroblastları (L-929, Balb/3T3 ve WI38) olmak üzere, insan epitel (HeLa) hücreleridir. Bu hücreler, canlı bir organizma dışında dokuyu taklit eden özel kültür ortamlarında (çeşitli vitaminler, tuzlar, aminoasitler, tamponlayıcı maddeler ve at veya dana serumu ihtiva eden besiyerlerinde) süspanse edilerek üretilmektedir (10, 12, 13, 24-26).

Söz konusu testlerde ya materyalin kendisi veya salınan bileşenlerinin hücre kültürü ile direkt veya indirekt teması söz konusudur. Direkt temas yönteminde materyale bağlı hücre ölümleri değerlendirilmektedir. İn-vitro sitotoksitesite yöntemlerinin en önemli niteliği, materyale karşı gelişen hücre cevabını oldukça hassas ve detaylı biçimde ölçebilmesidir. Bu yöntemler sayesinde; dental materyallere maruz kalan hücrelerin sayısı, canlılığı, büyüme ve gelişme hızı, morfolojisi, metabolik veya hücre fonksiyonları, membran geçirgenliği, enzim aktiviteleri, protein sentezi, DNA hasarı veya benzer biyolojik cevaplar değerlendirilebilmektedir. Diğer test türlerine kıyasla daha ucuz, hızlı ve uygulanması kolay olan bu testler; fazla zaman almaması, iyi bir deney kontrolü ve materyaller arası karşılaştırma imkanı tanımları nedeniyle de oldukça sık tercih edilmektedir. Ayrıca, diğer yöntemlerde karşılaşılan etik ve yasal problemleri içermeyen bu testler, bireysel faktörlerden etkilenmemesi ve tekrarlanabilme avantajına sahiptir. En önemli dezavantajları ise, canlı bir organizma dışında gerçekleştirilmelerine bağlı olarak kültür ortamının iltihabi reaksiyonları ve diğer immün mekanizmaları taklit edememesi ve bu nedenle elde edilen bulgulara şüpheyle yaklaşılmasıdır. İn-vitro testler, materyalin doku ile uzun süreli temasına bağlı biyoyumluluk derecesi hakkında yeterli veri oluşturamamakla birlikte tartışılan sonuçlara da neden olabilmektedir (2, 4, 27-36).

### Hayvan deneyleri

Hayvan deneyi çalışmaları; hücre kültürü testleriyle elde edilmesi oldukça zor olan, materyal ile biyolojik sistem arasındaki karşılıklı kompleks etkileşimi belirlemeye imkan sağlamaktadır. Elde edilen biyolojik yanıtlar, in-vitro testlerden daha faydalı, kapsamlı ve güvenilirdir. Bununla birlikte en belirgin problemleri; zaman alıcı ve maliyetli oluşları, kontrol edilmeleri, ölçüm ve yorumlanmalarındaki güçlükler ve duyulan etik kaygılardır (18, 37, 38).

Dental materyallerin biyolojik uyumunun hayvan deneyi yöntemiyle belirlenmesinde; mukoza, cilt, derialtı doku veya kemik implantasyon testleri kullanılmaktadır. Materyalin yerleştirileceği implant sahası; kemik, kas veya bağ dokuyu içine alır. Restoratif, endodontik veya periodontal tedavide kullanılan materyaller genellikle yumuşak dokuyla temasta olacağından ciltaltı testleriyle değerlendirilmektedir. Ancak bu tür implantasyon yöntemlerinde kullanılan materyalin fiziksel özelliklerinin (yüzey, sertlik, şekil, yoğunluk, vb), meydana gelecek doku cevabını etkileyeceği de unutulmamalıdır (14, 18).

Kas içi veya ciltaltı dokusunda yapılacak kısa süreli çalışmalarda genellikle; tavşanlar başta olmak üzere, fare, sıçan, hamster veya kobay gibi memeli hayvanlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kullanılacak testin süresi ve uygulanacak materyalin boyutu da denek türünü belirlemede etkili olmaktadır. Uygulanacak test materyalleri cerrahi yöntemler kullanılarak, ya polietilen veya teflon tüpler içinde ya da plaka veya çubuk şeklinde hazırlanarak doğrudan temas edecek şekilde deri altına yerleştirilmektedir. Deney süresi olarak genellikle 7, 30 ve 90 günlük periyotlar esas alınmakta olup, bu süreler sonunda örnekler çevrelerindeki bir miktar sağlam dokuyla birlikte çıkarılmakta ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelemeye tabi tutulmaktadır. Histopatolojik inceleme sonucunda meydana gelecek iltihabın süresi ve şiddeti dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır (14, 18).

Canlı dokuların fiziksel, kimyasal, termal, elektriksel, bakteriyel veya benzeri nedenlerle zedelenmesi sonucunda ortaya çıkan iltihabi reaksiyon; zararlı etkeni sınırlandırarak, doku onarımına giden yolu açar. İltihabın etkisi akut veya kronik olabilir. Geçici etkenlerle oluşan

akut iltihabi durumlarda, vasküler ve yapısal birtakım değişiklikler meydana gelir. Düşük toksisitedeki zararlı etkenler sayesinde iltihabın haftalar ve bazen aylarca sürmesi ya da akut iltihabın iyileşmemesi halinde, kronik iltihap görülür. Kronik iltihap durumlarında, nekroz görülme ihtimali yüksektir. Bu durumda, test materyali ve bağ dokusu arasındaki alan iltihap, nekroz ve benzeri patolojik olayların varlığı açısından incelenerek dağılımı ve şiddeti tespit edilir. Değerlendirme aşamasında; dokularda iltihabi reaksiyon bulgularının olmaması veya çok hafif olması ya da başlangıçtaki reaksiyonun şiddetinin zamanla azalması materyalin testi geçtiği manasına gelir. Bununla birlikte; başlangıçta reaksiyon olmadığı halde, uzun vadede orta dereceli ya da şiddetli reaksiyon bulgusu materyalin testi geçemediğinin delilidir (39).

Kas içi veya kemik dokusunda yapılacak uzun süreli çalışmalarda ise, genellikle tavşan gibi uzun ömürlü koyun, keçi, köpek ya da primatlar kullanılmaktadır. Bu tür araştırmalarda mümkün olduğu kadar küçük hayvanların kullanılması, daha konservatif bir yaklaşım olarak kabul görmektedir (14, 18).

### Klinik kullanım testleri

Büyük deney hayvanları (köpek, maymun, vb) veya gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik kullanım testleri, laboratuvar aşamasında güvenilir olduğu belirlenen bir materyale klinik aşamasında verilecek biyolojik tepkilerin test edilmesi yöntemidir. Klinik ortamı taklit edebilen bu testler sayesinde, dental bir materyalin biyoyumluluğuna dair güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Farklı yapıya sahip dental materyaller ağız içerisinde, diş sert dokuları, pulpa, alveol kemiği veya yumuşak dokularla temas halindedir. Klinik kullanım testleriyle; pulpa ve dişetinde meydana gelebilecek akut veya kronik iltihabi reaksiyonlar veya mukozal irritasyonlar değerlendirilmektedir. Ancak bu testleri kontrol etmek ve değerlendirmek oldukça güç olmakla birlikte, zaman alıcı, maliyetli ve etik bakımdan da sorunludur. Dental materyalin taşıdığı potansiyel riskler, ağız içi kullanım kararında etkilidir. Yüksek risk potansiyeli, hastayı ve hekimi telafisi mümkün olmayan bir durumla karşı karşıya bırakabilmektedir (2, 12, 13, 23, 32, 33, 40, 41).

### Sonuç

Dental materyallerin biyolojik uygunluğunu test etme prosedürleri sürekli güncellenmekle birlikte, son yıllarda hayvan deneylerinin kısıtlanması üzerindeki kamuoyu baskısı artmıştır. Hücre kültürü çalışmaları, yeni görüntüleme teknikleri, bilgisayar simülasyonları veya istatistiksel yöntemler sayesinde biyoyumluluk çalışmalarında özellikle kullanılan deney hayvanı sayısında belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak, tüm bu alternatif yöntemlere rağmen, hayvan deneyi araştırmalarına bir son vermek neredeyse imkansızdır. Bu durumda, yeni dental materyallerin piyasaya sürülmeden önce etkinliklerinden ziyade güvenilirliklerinin test edilmesi elzemdir.

### Kaynaklar

1. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008; 29(20): 2941-53.
2. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent* 2001; 86(2): 203-9.
3. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annual Review of Materials Research* 2001; 31: 81-110.
4. Hanks CT, Wataha JC, Sun ZL. In vitro models of biocompatibility: a review. *Dent Mater* 1996; 12(3): 186-93.
5. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials-advantages and limitations. *J Dent* 1994; 22 Suppl 2: 6-11.
6. Yıldırım ZS, Bakır EP, Bakır Ş, Aydın MS. [Biocompatibility and assessment methods in dentistry]. *Selcuk Dent J* 2017; 4(2): 162-9.
7. Browne RM. Animal tests for biocompatibility of dental materials-relevance, advantages and limitations. *J Dent* 1994; 22 Suppl 2: 21-4.
8. Schmalz G. Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Investig* 1997; 1(4): 154-62.
9. Wataha JC, et al. In vitro cytotoxicity of resin-containing restorative materials after aging in artificial saliva. *Clin Oral Investig* 1999; 3(3): 144-9.
10. Atalayın Ç, Tezel H, Ergücü Z. [An overview to the cytotoxicity of resin based dental materials]. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2016; 37(2): 47-53.
11. Zorba YO, Yıldız M. [Biocompatibility in adhesive restorative dentistry]. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg* 2007; Suppl 2: 10-4.

12. Schmalz G, Bindslev DA. Biocompatibility of dental materials. 1st ed. Verlag Berlin Heidelberg; Springer: 2009; 1-10.
13. Powers JM, Sakaguchi RL. Craig's restorative dental materials. 12th ed. St. Louis: Mosby Elsevier: 2006; 97-125.
14. Anusavice KJ. Philips' science of dental materials. 10th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1996.
15. Edgerton M, Levine MJ. Biocompatibility: its future in prosthodontic research. J Prosthet Dent 1993; 69(4): 406-15.
16. Hochman N, Zalkind M. Hypersensitivity to methyl methacrylate: mode of treatment. J Prosthet Dent 1997; 77(1): 93-6.
17. Noort R. Introduction to dental materials, Second ed, Edinburgh: Mosby, London, 2002.
18. Craig RG, Powers JM. Restorative dental materials. 11th ed, Mosby, St. Louis, 2002.
19. Goldberg M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. Clin Oral Investig 2008; 12(1): 1-8.
20. de Souza Costa CA, Hebling J, Scheffel DL, Soares DG, Basso FG, Ribeiro AP. Methods to evaluate and strategies to improve the biocompatibility of dental materials and operative techniques. Dent Mater 2014; 30(7): 769-84.
21. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. J Dental Res 2006; 85(10): 870-7.
22. Kalyoncuoğlu ÜT, Kansu G. [Test methods for assessing biocompatibility]. Dicle Dişhekimliği Dergisi, 2011; 12(2): 105-12.,
23. Tuncer S, Demirci M. [The evaluation of dental materials biocompatibility]. Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg 2011; 21(2); 141-9.
24. Wennberg A, Mjor IA, Hensten-Pettersen A. Biological evaluation of dental restorative materials-a comparison of different test methods. J Biomed Mater Res 1983; 17(1): 23-36.
25. Saw TY, Cao T, Yap AU, Lee Ng MM. Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assesment of dental materials. Toxicol In Vitro 2005; 19(1): 145-54.
26. Freshney RI. Culture of animal cells: a manual of basic technique. Fifth Edition, Haboken; John Wiley & Sons: 2005; 1-216.
27. Zaimoğlu A, Can G, Ersoy E, Aksu L. Dişhekimliğinde maddeler bilgisi. 17. Baskı, Ankara Üniv Basımevi Ankara, 1993.
28. Ergün G, Mutlu-Sagesen L, Karaoglu T, Dogan A. Cytotoxicity of provisional crown and bridge restoration materials: an invitro study. J Oral Sci 2001; 43(2): 123-8.
29. Browne RM. The in vitro assesment of the cytotoxicity of dental materials-does it have a role? Int Endod J 1988; 21(2): 50-8.
30. Hensten-Pettersen A. Comparison of the methods available for assessing cytotoxicity. Int Endod J 1988; 21: 89-99.
31. Mjör IA, Hensten-Pettersen A, Skogedal O. Biologic evaluation of filling materials. A comparison of results using cell culture techniques, implantation tests and pulp studies, International Dental Journal 1977; 27(2): 124-9.
32. Cao T, Saw TY, Heng BC, Liu H, Yap AU, Ng ML. Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins. J Appl Toxicol 2005; 25: 101-8.
33. Murray PE, Garcia Godoy C, Garcia Godoy F. How is the biocompatibilty of dental biomaterials evaluated? Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12(3): 258-66.
34. Schweikl H, Schmalz G, Federlin M. Mutagenicity of the root canal sealer AHPlus in the Ames test. Clin Oral Investig 1998; 2(3): 125-9.
35. Moharamzadeh K, Brook IM, Noort RV. Biocompatibility of resin-based dental materials. Materials 2009; 2(2): 514-48.
36. St John KR. Biocompatibility of dental materials. Dent Clin North Am 2007; 51(3): 747-60.
37. Kallus T. Evaluation of the toxicity of denture base polymers after subcutaneous implantation in guinea pigs. J Prosthet Dent 1984; 52(1): 126-34.
38. Stanley HR. Biological evaluation of dental materials. Int Dent J 1992; 42(1): 37-46.
39. Carranza FA. Glickman's clinical periodontology. 7th ed, WB Saunders Co, Philadelphia, 1990.
40. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11(3): 333-55.
41. Bayne SC. Dental restoration for oral rehabilitation-testing of laboratory properties versus clinical performance for clinical decision making. J Oral Rehabil 2007; 34(12): 921-32.