

# Dentin Biyomodifikasyonunda Doğal Kaynaklı Ajanlar

## *Natural Agents In Dentine Biomodification*

Sultan Bedir<sup>1</sup> , Nurhan Öztaş Kırmızı<sup>2</sup> , İlayda Hünler Dönmez<sup>1</sup> , Cengiz Haluk Bodur<sup>2</sup> 

### ÖZET

Adeziv rezin restorasyonlarda başarısızlığın en sık görüldüğü rezin-dentin ara yüzlerini hidrolitik ve enzimatik bozunmadan korumak, adeziv restorasyonların uzun ömürlülüğü için kritiktir. Adeziv sistemlerin dezavantajlarını azaltabilmeyi hedefleyen dentinin biyomodifikasyonu fikri, biyomekanik ve biyokimyasal özellikleri lokal olarak değiştirerek dentini güçlendirmek için biyoaktif ajanların aracılık ettiği biyomimetik bir yaklaşımdır. Bu derlemenin amacı, hibrit tabaka remineralizasyonu ve rezin-dentin ara yüzünün korunması için umut verici olarak tanımlanan doğal ürünlerin etkinliklerini konuyla ilgili yapılan bilimsel araştırmaların sonuçları doğrultusunda değerlendirmek ve özetlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Dentin; Kolajen çapraz bağlama; Proantosiyonidinler; Resin-dentin arayüzü; Yüzeysel biyomodifikasyonu

### ABSTRACT

Protecting the resin-dentine interfaces, where failure is most common in adhesive resin restorations, from hydrolytic and enzymatic degradation is critical for the longevity of adhesive restorations. The idea of biomodification of dentine, which aims to reduce the disadvantages of adhesive systems, is a biomimetic approach mediated by bioactive agents to strengthen dentine by locally changing biomechanical and biochemical properties. The purpose of this review is to evaluate and summarize the efficacy of natural products, which are described as promising for hybrid layer remineralization and preservation of the resin-to-dentine interface, in line with the results of scientific research on the subject.

**Keywords:** Collagen cross-linking; Dentine; Proanthocyanidins; Resin-dentine interfaces; Surface biomodification

Makale gönderiliş tarihi: 26.03.2021; Yayına kabul tarihi: 07.06.2021

İletişim: Dr. Sultan Bedir

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Emek Mah. 3. Sokak No: 15 Kayra Butik Apt. Daire:21 Çankaya-ANKARA

E-posta: [bedirsultan@hotmail.com](mailto:bedirsultan@hotmail.com)

Dt., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Ana Bilim Dalı Ankara Türkiye

Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Ana Bilim Dalı Ankara Türkiye

## GİRİŞ

Günümüzde restoratif diş hekimliğinin odaklandığı en önemli konulardan birisi adeziv bağlayıcı sistemler ile minimal invaziv yöntemleri bir arada kullanarak çürük ve kırık diş dokusunun tamiri veya hatalı restorasyonların değiştirilmesinde yüksek başarılar elde edebilmektedir. Hastaların artan estetik beklentisi ile birlikte adeziv diş hekimliğindeki gelişmeler hız kazanmıştır.<sup>1</sup>

Günümüz adeziv restoratif materyallerin dentine bağlanma mekanizması hibrit tabakanın oluşumuna dayanmaktadır. Hibrit tabaka ise ilk olarak Nakabayashi<sup>2</sup> (1992) tarafından demineralize dentin yüzeyine ve kanallarına monomerlerin infiltrasyonu ve sonrasında polimerizasyonu olarak tanımlanmıştır. Asit uygulamasıyla açığa çıkarılan kolajen fibrillere tamamen infiltre olan adeziv monomerlerin varlığıyla oluşan hibrit tabaka sayesinde kaliteli bir bağlantı ara yüzü oluşturulduğu kabul edilmektedir. Adeziv sistemlerdeki tüm önemli gelişmelere rağmen, dentin organik matriksi, rezidüel hidroksiapatit kristalleri, rezin monomerler ve çözücülerden oluşan bir ortamda rezin-dentin ara yüzünde oluşan bağlantı, restorasyonların hala en zayıf alanı ve başarısızlıkların en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Bu durumun sebebi ise; rezin-dentin ara yüzünde oluşan kararsız ve geçirgen hibrit tabakanın zaman içerisinde su emilimine uğraması, kolajen matriksinde hidrolitik bozunma ve mikrosızıntı ile gelişen süreçtir. Diğer bir taraftan ise, dentin matriksinde proenzimler olarak hapsedilen konakçı kaynaklı matriks metaloproteinazlar (MMP) ve sistein katepinler; mikrosızıntı ile gelişen ortamdaki su varlığı, karyojenik bakterilerin neden olduğu düşük pH'ye bağlı olarak aktif hale gelmektedirler. Aktive olan bu enzimler ise daha sonra demineralize dentin matriksini, yani kolajenleri parçalamaktadırlar.<sup>3,4</sup>

Özellikle, diş çürükleri gibi ciddi bir demineralizasyon sürecine benzer patolojik veya fizyolojik nedenlerle, açığa çıkan kolajen lifleri kırılığandır ve bakteriyel olarak üretilen enzimler veya endojen proteazlar tarafından da kolayca saldırıya uğrarlar, bu da dentinin geri dönüşü olmayan yıkımına yol açar. Bu bağlamda, kolajen fibrillerin stabilizasyonu ve güçlendirilmesi; muhtemelen diş çürüklerinden zarar görmüş dentinin tamiri ve bağ dokusu dayanıklılığının iyileştirilmesi için potansiyel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup>

Günümüzde, bu enzimatik bozunmaya engel olabilmek için iki strateji geliştirilmiştir:

1. MMP inhibitörler
2. Çapraz bağlayıcılar

Glutaraldehit (GA) ve proantosiyanidin (PA) gibi bazı ajanların hem çapraz bağlama hem de MMP inhibe edici etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Sentetik çapraz bağlayıcılarda görülen yüksek sitotoksikite, uyumsuz mekanik özellikler ve yetersiz uzun vadeli stabilite gibi olumsuz etkilerin, bazı doğal çapraz bağlayıcılar ile uzaklaştırılabildiği gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Tüm bu bilgiler ışığında bu derlemenin amacı, restorasyonların stabilitesini minimal sitotoksik etkilerle iyileştirmek için umut verici doğal ürünleri içeren literatür bilgilerinin kapsamlı bir değerlendirmesini yapmaktır.

## DOĞAL KAYNAKLI ÇAPRAZ BAĞLAMA AJANLARI

Son zamanlarda, bitkilerden üretilen çapraz bağlayıcılar, kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve dentinin mekanik özelliklerini geliştirmede ve proteazların inhibisyonu ile biyolojik bozunmayı kontrol etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır. Diğer bir dikkat çekici yönleri ise, bu doğal olarak üretilmiş çapraz bağlama ajanlarının dentin biyomodifikasyonu ile birlikte çürük önleme ve dentin remineralizasyonu üzerinde önemli etkilere sahip olmasıdır.

Bitkilerden elde edilen çapraz bağlayıcıların çoğu, amfifilik özelliklere sahip, bir hidroksil grubu ve bir fenil halkası içeren polifenolik flavonoidlerdir. Bu çift işlevsellik sayesinde kolajen gibi proteinlerle fiziksel olarak etkileşim kurma yeteneğine sahiptirler.<sup>5</sup>

## PROANTOSİYANİDİNLER (PA)

Bitkisel kaynaklı polifenoller için çok çeşitli biyoaktiviteler rapor edilmiştir. Dental uygulamalarda özellikle dikkat çekici olan, yoğunlaştırılmış tanenler olarak bilinen bir kategoriye ait olan proantosiyanidinlerdir.<sup>7</sup>

Flavan-3-ols olarak da adlandırılan proantosiyanidinler, flavanol bazlı kimyasal yapısı ile biyoaktif ve polifenolce zengin bir ajandır. Meyvelerde, sebzelerde, sert kabuklu yemişlerde, tohumlarda ve çiçeklerde yaygın olarak bulunurlar, ancak bileşimleri oldukça çeşitlidir. Bu durum

ekstrelerin aktivitesi, biyoaktif bileşiklerin yapısı, stereokimyası ve içeriklerinin karmaşıklığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.<sup>8,9</sup>

### Üzüm Çekirdeği Özütü (Vitis Vinifera)

Üzüm çekirdeği özütü, PA açısından zengin en etkili ajanlardan biri olarak tanımlanmıştır. Oligomerik PA yapısında birden fazla bulunan hidroksil grupları sayesinde, kolajen ile kovalent, iyonik, hidrojen bağları kurarak veya hidrofobik özelliği sayesinde açığa çıkan kolajen matriksi daha iyi bir performans ile stabilize edebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, dentin kolajeni üzerindeki bölünme bölgelerini gizleyerek veya değiştirerek, MMP'ler gibi proteazlara karşı inhibitör etki gösterdiği de bildirilmiştir.<sup>3,10</sup>

PA konsantrasyonu ve tedavi süresi ile ilgili olarak, son yıllarda laboratuvar koşullarında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, kullanıcı hekim tarafından dentinde minimum renk değişikliğine sebep olan, daha kısa uygulama süresi gerektiren ve düşük ağırlık yüzdesine sahip bir çözelti, çok daha fazla tercih sebebi olacaktır.

Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada %0.65 ve %6.5 üzüm çekirdeği özütü ile farklı oranlardaki glüteraldehid (GA) farklı uygulama süreleri ile (10, 30 dk. ve 1, 2, 4 saat) karşılaştırılmış ve PA konsantrasyonu ve maruz kalma süresi arttıkça, demineralize dentinin sertlik değerlerinin de arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, üzüm çekirdeği özütü kullanımı, test edilen bütün uygulamalar sonrasında demineralize dentinin elastikiyet değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır. Uygulama süresine bakılmaksızın %6.5 üzüm çekirdeği özütü kullanımı ile test edilen bütün gruplar karşılaştırıldığında en yüksek ortalama sertlik değerleri elde edildiği ve 10 dakika süreyle %6.5 üzüm çekirdeği özütü kullanımının 4 saat sonra bile muamele edilmiş tüm gruplardan önemli ölçüde daha yüksek ortalama elastikiyet değerleri ile sonuçlandığı da bildirilmiştir.<sup>11</sup>

Macedo ve ark.<sup>12</sup> ile Al-Ammar ve ark.<sup>13</sup>, 1 saatlik uygulama süresine sahip %6.5 üzüm çekirdeği özütü ile GA uygulamasını karşılaştırdıkları benzer çalışmaları sonucunda, üzüm çekirdeği özütünün dentin bağlanma kuvveti ve dentin kolajeninin stabilitesini artırdığını göstermişlerdir.

Çapraz bağlama ajanı olarak PA uygulamasının demineralize dentinin mekanik ve yüzey morfolojisine

etkilerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise farklı sürelerde (20, 30, 60, 120 sn.) ve konsantrasyonlarda (%5, 10, 15) üzüm çekirdeği özütü kullanılmıştır. 120 saniye süre ile %15 üzüm çekirdeği özütü uygulamasında, en iyi mekanik değerlerin elde edildiği, yüzey morfolojisinde ise kolajen matriksin homojen ve fibrillerin düzenli olduğu, demineralize örneklerde görülen fibrillerdeki kollaps görüntüsünün izlenmediği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonucunda dikkat çeken diğer bir sonucun ise, etanol, aseton, su gibi farklı çözücülerin mekanik değerlere etkisinin olduğu, etanol kullanımının yeni hidrojen bağlantılarını artırdığı bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Liu ve ark.<sup>15</sup>, %3.75 üzüm çekirdeği özütünün farklı zaman periyotları içinde çapraz bağlama yoluyla dentin kolajeninin enzimatik bozunmaya karşı direncini ağırlık kaybı yüzdesi ile ilişkilendirilerek incelemişlerdir. 10 sn. gibi kısa süre üzüm çekirdeği özütü uygulamasının, kolajeninin enzimatik bozunmaya karşı direncini artırabileceğini ve bunun muhtemelen kolajen-PA arasındaki kimyasal etkileşimleri içeren bir mekanizma yoluyla, tedavi süresine bakılmaksızın gerçekleşmiş olabileceği ileri sürülmektedir.

PA biyomodifikasyonunun, biyolojik bozunmaya etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, kolajen biyobozunması, mikrogerilim kuvveti ile kırık ara yüzlerin mikromorfolojileri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, konsantrasyon ve süreden bağımsız olarak PA biyomodifiye gruplarında hem kolajenolitik hem de jelatinolitik aktivitenin belirgin şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Bağlanma gücünün ise kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde arttığı, en yüksek değerlerin ise %15 üzüm çekirdeği özütü ile 120 sn. süre sonunda elde edildiği bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Son zamanlarda riboflavin-UVA, GA ve üzüm çekirdeği özütünün kullanıldığı farklı çapraz bağlanma ajanları ile yapılan in situ bir çalışmada, 60 sn. süreyle %6.5 üzüm çekirdeği özütü uygulaması sonucunda, hemen ve 14 gün sonraki ölçümlerde en yüksek mikrosertlik değerlerinin elde edildiği ve tüm tedavi grupları arasında sadece üzüm çekirdeği özütü uygulaması sonrasında mikrosertliğinin artmadığı belirtilmiştir.<sup>17</sup>

Yassen ve Safy<sup>18</sup>, üzüm çekirdeği özütü ile NaF ün demineralize dentine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda, % 15 üzüm çekirdeği özütü ile 1000 ppm NaF uygulamasının dentinin mekanik

etkilerini benzer şekilde artırdığını, üzüm çekirdeği özünün yeni ve doğal remineralizasyon ajanı olabileceğini bildirmişlerdir.

De Souza ve ark.<sup>19</sup> ise yaptıkları çift kör randomize klinik çalışmada, üzüm çekirdeği özü ile ön işlem uygulamasının (%2 ve %5), etch-rinse adeziv sistemlerin klinik davranışı üzerindeki etkisini değerlendirmişler ve 24 ay sonunda kullanılan konsantrasyonlara bakılmaksızın, PA uygulamasının herhangi bir klinik avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir.

Üzüm çekirdeği özünün, mineral birikimi ve kolajen fibrillere etkisi ile dentin biyomodifikasyonunu artırdığı, yüksek polifenol içeriğine bağlı olarak %15 konsantrasyonda en iyi değerlerin elde edildiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>20</sup> Ayrıca üzüm çekirdeği özünün çürük lezyonlarının tedavisi için yeni ve umut verici bir alternatif olabileceği de belirtilmektedir.<sup>21</sup>

### **Kakao Çekirdeği Özütü (Theobroma Cacao)**

Kakao tohumlarından işlenen bir gıda olan çikolata tüketimi genellikle artan diş çürüğü oluşumu ile ilişkilendirilmiştir fakat son yıllarda yapılan çalışmalar ile kakaonun diş çürüğü üzerindeki olası koruyucu etkisi giderek daha fazla ilgi görmektedir. Kakao çekirdeğinin içeriğindeki çürük önleyici molekül olan 'teobromin' kimyasal yapısı 3,7- dimetylksantin olan suda çözünür, kristalli, acı bir tozdur ve ana alkaloiddir.<sup>22</sup>

Kakao çekirdeği kabuğunun kariostatik etkisi, anti-glukozil transferaz ve Streptococcus mutansa karşı antibakteriyel aktivite ile mümkündür. Bu etkinin kakao çekirdeği kabuğundan izole edilen yüksek moleküler ağırlıklı polifenolik bileşikler ile oleik ve linoleik asitler gibi doymamış serbest yağ asitlerinden elde edilen aktif bileşenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>23</sup>

Bu polifenolik yapıyı oluşturan PA'lar ise kimyasal yapının önemli sekonder metabolitidir. PA'lar biyolojik yıkıma neden olan birçok enzimi inhibe ederken, kolajen biosentezinin de önemli bir adımıdır ve aynı zamanda tip I kolajen fibrillerinin çapraz bağlantısını stabilize ettiği ve arttırdığı da bilinmektedir.<sup>24</sup>

Castellan ve ark.<sup>3</sup>, PA açısından zengin iki bağlama ajanı olan kakao çekirdeği ve üzüm çekirdeği özü ile farklı sürelerde (10dk., 1saat) tedavi edilen

dentin matriksinin mekanik özelliklerini ve bu ajanların dentin-rezin ara yüzü üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada 1 saatlik uygulama süresinin klinik olarak mümkün olmadığı, 10 dakikalık süre ile de bağlama ajanlarının etkinliğinin görülmeye başlandığı bildirilmiştir. Fakat uygulama süresine bakılmaksızın üzüm çekirdeği özü uygulanan grupta dentin-rezin ara yüzü bağlanma değerleri, kakao çekirdeği özü uygulanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ise çalışmada kullanılan kakao çekirdeği özünün %45 gibi düşük konsantrasyonlarda kullanılması sonucunda (üzüm çekirdeği özü  $\geq$  % 95) kolajen ile etkileşim yeteneğinin azalması veya uygulama sürelerinde uzama ile açıklanmıştır. Çalışmanın sonucunda kakao çekirdeği özü, uygulama süresinin artışına bağlı bir bağlama ajanı olarak bildirilmiş; bu durum ise yapısal kompozisyonun çeşitliliği ve kullanılan ekstraktların farklı PA içeriği ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada ise, farklı PA kaynaklarının dentin matriksi üzerine uzun dönem etkileri araştırılmıştır. Üzüm çekirdeği özü ve kakao çekirdeği özünün, artan uygulama süresi ile orantılı olarak demineralize dentinin elastik modülünü artırdığı, saklama süresine bakılmaksızın diğer tüm gruplardan daha yüksek elastik modülüne sahip oldukları gösterilmiştir. Fakat üzüm çekirdeği özü, uzun saklama sürelerinde kakao çekirdeği özüne göre anlamlı düzeyde olumsuz etkilenmiştir.<sup>8</sup>

Kakao çekirdeği özünün dentin dokusu üzerindeki etkilerine dair çok fazla çalışma yapılmamış olmasına rağmen yapılan çalışmalar, remineralize edici ve demineralizasyonu önleyici etkinliğini kanıtlamaktadır.

### **Çam Kabuğu (Pinus massoniana)**

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda çam kabuğu, doğal kaynaklı ajanlar arasında yüksek PA içeriği ile dikkat çekmektedir. Ayrıca güçlü kolajen bağlama aktivitesi ve dentin biyomodifikasyon yeteneği ile de umut vaat etmektedir.<sup>25</sup>

En biyoaktif ekstraktlardan biri olarak kabul edilen üzüm çekirdeği özünün dentin matriksi üzerindeki etkileri, yapılan birçok araştırma ile doğrulanmış ve bu özellik esas olarak toplam polifenol içeriği (%79.6) ve polimerik PA/tanenin monomerlere yüksek oranına bağlanmıştır. Dentin biyomodifikasyonunda

etkili doğal kaynakların incelendiği çalışmada, benzer bir performans %78.8'lik toplam polifenol içeriği ve üzüm çekirdeği ekstresine yakın bir genel kompozisyon içeren çam kabuğu için de gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Konu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise, NaF ile %4, %8 ve %12 oranında çam kabuğunun demineralizasyonu önlemesi üzerindeki etkileri incelenmiş, örneklerin dentin yüzey özellikleri ve mineral yoğunlukları değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, %8 çam kabuğunun mineral kaybını ve demineralizasyonu azaltmada etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>26</sup>

Çam kabuğu ekstraktı ile ilgili az sayıda çalışma olmakla birlikte, yüksek polifenol içeriği sayesinde üzüm çekirdeği özü ile benzer etkilere sahip, yeni ve umut vaat eden güçlü bir biyomodifikasyon ajanı olabileceği düşünülmektedir.<sup>27</sup>

### **Yeşil Çay (Camellia sinensis)**

Çaylarla ilgili yapılan çalışmalarda, etkinliklerinin fermentasyon miktarları arttıkça azaldığı; fermente olmamış yeşil çayın, fermente çaylara göre çok daha yüksek biyoaktif etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup>

Antimikrobiyal aktivitenin yanında ana polifenol kaynağı epigallokateşin 3-gallat (EGCG) olan yeşil çay, doğal bir MMP (2 ve 9) inhibitörü ve bağlama ajanıdır. MMP inhibisyonu ile proteolitik bozunmayı önleyerek kolajen matriksin mekanik özelliklerini geliştirmeye yardımcı olmaktadır.<sup>29,30</sup>

Kato ve ark.<sup>31</sup>, demineralize organik matriks bozunmanın azaltılmasında proteaz inhibitörlerini ön işlem olarak kullandıkları çalışmada, EGCG, klorheksidin (CHX), FeSO<sub>4</sub> ve NaF solüsyonları 1 dk. süre ile uygulanmış ve EGCG uygulanan grupta hidroksprolin konsantrasyonu ile dentindeki kolajen yıkımı önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda elde edilen değerlerin, test edilen proteaz inhibitörlerinin demineralize matriksin bozunmasını azaltma yeteneklerinden kaynaklandığı açıkça bildirilmektedir.

Demineralize dentine ön işlem uygulanmasının dentin-rezin ara yüzüne etkisinin incelendiği çalışmada ise farklı konsantrasyonlarda yeşil çay (%0.02; 0.1, 0.5) ile CHX solüsyonları

karşılaştırılmıştır. 6. ay sonunda alınan sonuçlarda EGCG ile ön işlem uygulanmasının dentin ara yüzünü CHX ile benzer şekilde stabilize ettiği bildirilmiştir.<sup>32</sup>

Dentin biyomodifikatörlerinin etch-rinse sistemler üzerine kısa ve uzun dönem etkilerinin incelendiği in vitro çalışmada, % 0.1 yeşil çay solüsyonu uygulanmasının ilk 24 saat ve 6 aylık saklama süresi boyunca rezin-dentin bağlanma gücünü olumsuz etkilemeden önemli ölçüde koruduğu bildirilmiştir.<sup>33</sup>

Baz ve ark.<sup>34</sup> ise yeşil çay özlerinin dentin bağlanma dayanımları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, EGCG'nin universal adeziv sistemlere göre hibrit tabakayı stabilize etmede daha başarılı bulunduğunu, doğal ve güçlü bir bağlama ajanı olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar ile EGCG'nin biyoyumlu ve dental dokular üzerinde etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir fakat klinik pratiği, dental restoratif materyaller ile birlikte kullanılabilirliği ve mekanik etkilerini değerlendirmek için daha uzun süreli laboratuvar ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Kaju (Cardol, Cardanol)**

Kaju bitkisinin endüstriyel olarak sıvı hale getirilmesiyle elde edilen cardol ve cardanol, yüksek derecede hidrofobik ve organik sentez için gerekli olan çeşitli bölgelere sahip, uzun zincirli 15 karbonlu bir fenoldür. Cardol ve cardanolün kimyasal yapıları, fenolik hidrosillerin sayısı dışında benzerdir; cardolde 2 tane olan hidroksil sayısı, cardanolde 1 tanedir. Bu durum dentin biyomodifikasyonunu teşvik etmede bir hidroksilin rolünü, cardolün hidrojen bağı çapraz bağlarını indükleme kapasitesinin yüksek olması ve cardanole kıyasla demineralize dentinin bükülme modülündeki artışın sebebi ile açıklamaktadır.<sup>35</sup>

Moreira ve ark.<sup>36</sup>, polifenol içeren farklı bağlama ajanlarının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, gruplar arasında elastik modül artışını cardol>cardanol>aroeira=proantosiyanidin olarak sıralamış, biyomodifikasyon sonrası dentinde meydana gelen kütleli artışın da aynı sıralamayı takip ettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak ayrıca cardanolün biyolojik bozunmaya karşı en yüksek direnci gösterdiği, kaju bitkisinden elde edilen bu solüsyonların, düşük molekül ağırlıkları sayesinde 1

dakika uygulanmasıyla dentin biyomodifikasyonunda en iyi sonuçların elde edilebileceği belirtilmiştir. Kimyasal yapısındaki hidrofobik özellik sayesinde ise hidrojen bağları kurabilen aynı zamanda antioksidan etki ve MMP(-2,-9) inhibe etme yeteneğine sahip bir biyomodifikasyon ajanı olarak tanımlanmıştır.

Cardol ve cardanol, düşük konsantrasyonlarda antioksidan etkilere sahip sitotoksik olmayan bileşiklerdir ve PA'lara benzer şekilde MMP inhibisyonu göstermektedirler. Yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, her iki ajan da dentin biyomodifikasyonu konusunda dikkate değer bir potansiyel göstermiştir fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Diğer polifenolik flavonoidler

#### Hesperidin

Hesperidin; turunçgiller, tohumlar, meyveler ve üzümlerde bol miktarda bulunan ve en çok antioksidan özelliğiyle dikkat çeken doğal bir üründür.<sup>37</sup>

Hesperidin, flavanon alt grubuna ait olan fakat polifenolik flavanoid olarak sınıflandırılmayan bir glikozit flavonoiddir. Yani çoklu fenol yapısal birimleri içermediğinden, amfifilik özelliği PA ve EGCG'den farklıdır. Hesperidin hidrofobik özelliğinin hidrofilik özelliğine göre daha belirgin olduğu da düşünülmektedir. Baskın hidrofobik özellik, kolajenlerle ilişkisini güçlendirir; bu da mekanik özelliklerin artmasını ve kolajen matriksin biyolojik yıkıma karşı direnç göstermesini sağlamaktadır.<sup>30</sup>

Ayrıca hesperidin kolajeni bozulmaya karşı koruma yeteneğinin MMP'lerin inhibisyonu ve dolayısıyla kolajenöz matriksin stabilizasyonu ile mümkün olduğu düşünülmektedir. Stabilize olan kolajen dokunun ise iyonların çıkışı için mekanik bariyer görevi yaptığı ve demineralizasyonu engellediği; sağlam kolajen yapının ise remineralizasyon için iskelet görevi gördüğü ve remineralizasyon sürecini olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.<sup>37, 38</sup>

Islam ve ark.<sup>38</sup>, narenciyelerden elde edilen bir madde olan hesperidini, klorheksidin ve üzüm çekirdeği ekstresi ile karşılaştırılarak kök dentini üzerine etkilerini in vitro çalışma ile incelemişlerdir. Hesperidin içeriği uygulanan grupta lezyon derinliği, kolajen bozulması ve mineral kaybı istatistiksel olarak

anamlı biçimde daha az izlenmiştir. Çalışmada ayrıca hesperidin demineralizasyonu engellediği ve remineralizasyonu florür bulunmayan ortamlarda bile olumlu yönde etkileyebileceği dikkat çekici bir sonuç olarak bildirilmiştir.

Nagpal ve ark.<sup>39</sup>, çeşitli sentetik (galardin [Gal] ve benzalkonyum klorür [BAC]) ve doğal ajanların (hesperidin ve EGCG) dentin kolajen matriksinin stabilitesi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada; hesperidin kolajen yıkımına karşı maksimum direnç gösterdiği, mikrogerilme bağlanma gücü ise, Gal >Hesperidin~EGCG>BAC sırasıyla takip ettiği bildirilmiştir. Hesperidin kolajen bozulmasına karşı EGCG'ye göre önemli ölçüde daha fazla direnç gösterebilme sebebi ise amfifilik özelliklerindeki farklılık ile ilişkilendirilmiştir.

Hesperidin; kolajen ve kolajen olmayan proteinlerle etkileşimi sayesinde dentin biyomodifikasyonunu etkilemektedir, fakat biyokimyasal mekanizması ve diş sert dokuları üzerine etkisini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### Galla Chiensis

Rhus chinensis mill' in yapraklarından elde edilen, son yıllarda antibakteriyel etkinliği ile ilişkili çürük önleyici etkisi araştırılan Galla chinensis, geleneksel Çin tıbbında kullanılan bir bitkidir. Galla chinensis, önemli miktarlarda monomerik ve gallotannin ve gallik asit gibi polimerik polifenoller ile karbonhidrat, proteinler gibi diğer bazı bileşenler içerir. Galla Chinensis'in içeriğindeki polifenoller aracılığıyla organik matriks ile etkileşime girerek kolajen bozulmasını engellediği, biyokimyasal ve biyomekanik özellikleri geliştirerek uzun dönemde dentin yapısının bütünlüğünü koruduğu düşünülmektedir.<sup>40, 41</sup>

Dentin biyomodifikasyonunda Galla chinensis'in etkilerinin araştırıldığı çalışmada, hidrojen bağlarının oluşumu yoluyla dentin matriksi ile etkileşime girdiği, konsantrasyon ve zamana bağlı olarak dentin matriksinin biyomekanik özelliklerini iyileştirdiği, termal ve proteolitik yıkımlara karşı yapısal bütünlüğü koruyabildiği bildirilmiştir.<sup>42</sup>

Abdel-Azem ve ark.<sup>43</sup>, erken dentin lezyonlarında Galla chinensis ve NaF solüsyonlarının remineralizasyona etkisini inceledikleri çalışmada, NaF ve Galla chinensis grupları arasında, uygulama

sürelerine bağlı olmaksızın, dentinin ortalama yüzey sertliği değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. *Galla chinensis* grupları için ise 1 dakikalık uygulama süresinde önemli bir fark olmaksızın 5 dakikalık tedaviye göre daha yüksek ortalama yüzey sertliği kaydedilmiş ve *Galla chinensis*'in alternatif remineralizasyon ajanı olabileceği bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda dentinin biyomodifikasyonu ile kolajen fibril güçlendirmesinin, kolajenaz bozulması ve su emilimini azalttığı, mekanik özellikleri artırdığı görülmektedir. Bu durum ile bağlanma kuvveti arasında dikkate değer bir korelasyon olduğu belirtilerek, ara yüzde oluşabilecek başarısızlıkların önlenilebileceği ile ilişkilendirilmiştir. Oluşan yeni ve yoğun kolajen matriksinin uzun süreli intraoral fonksiyonlardan sonra döngüsel bozunmalara karşı potansiyel olarak daha az duyarlı olacağı düşünülmektedir.<sup>3</sup> Örneğin PA, HPN, EGCG ile yapılan çalışmada kullanılan biyomodifikasyon ajanlarının dentin matriksinin mekanik özelliklerini artırdığı, proteolitik degradasyonu azalttığı ve bu ajanların dentin kolajenlerini koruyarak dentinde oluşabilecek çürük lezyonlarının engellenebileceği bildirilmiştir.<sup>30</sup> Yapılan bir başka çalışmada ise cardol ve cardonolün yavaş ve doğal biyolojik bozunması nedeniyle çevreye salınmadığı bu nedenle, bir tür "geri dönüşüm" mekanizması ile sürdürülebilir restoratif diş hekimliğinde başarıyı artırabileceği düşünülmektedir.<sup>36</sup> *Galla chinensis* ise karyojenik bakterilerin büyümesini ve metabolizmasını engelleyebildiği, dentin matriksinin yapısal bütünlüğünü termal ve proteolitik değişiklikler karşısında uzun süre koruyabileceği belirtilmektedir.<sup>42</sup> Ayrıca *Galla chinensis* hem ağız bakım ürünü hem de profesyonel diş hekimliği uygulamalarında kullanılmaya uygun bir ajan olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>41</sup>

Bu tür güçlü doğal ajanların kullanımı, endojen MMP aktivitesi ile biyolojik bozunmaya eğilimli hibrit tabakanın stabilitesini artırabilir. Fakat ağız boşluğunda fonksiyon sırasında oluşan okluzal ve termal stres gibi diğer faktörler zamana bağlı olarak ara yüz dayanıklılığını etkileyebilir. Bu doğal ajanların klinik uygulamalardaki davranışlarını aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Dentin biyomodifikasyonu, önleyici ve onarıcı diş tedavilerinin başarısını artırmak amacıyla geliştirilen, en önemli mekanizması dentin matriksinin özelliklerini iyileştirmek olan stratejik bir yaklaşımdır.

Dentin biyomodifikasyonu amacıyla kullanılan sentetik ajanlarda görülen dezavantajlara karşı üretilmiş doğal çapraz bağlayıcıların, dentin matriks ağını stabilize etme veya başarılı bir hibrit tabaka sağlama üzerine önemli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Yapılan literatür değerlendirmesi sonucunda, biyouyumlulukları, yüksek dentin biyoaktiviteleri ve yenilenebilir kaynaklar olarak elde edilebilirliği nedeniyle yüksek PA içerikli ürünler klinik kullanıma uygun olabilecek umut vadeden ajanlar olarak gösterilmektedir.

Bu ajanların dentin kolajen fibrillerinin biyokimyasal ve biyomekanik özelliklerinin artırılması, enzimatik biyolojik bozunmanın azaltılması ve adeziv sistemlerin iyileştirilmesindeki rollerini araştırmak; çapraz bağlayıcıların klinik fizibilitesi, etki mekanizması ve uzun vadeli etkinlikleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu derleme Doğal ve bitkisel ürünler konulu 100/2000 YÖK Doktora Programı Bursiyerleri tarafından hazırlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Cardoso MV, de Almeida Neves A, Mine A, Coutinho E, Van Landuyt K, De Munck J, Van Meerbeek B. Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. *Aust Dent J* 2011;56:31-44.
2. Nakabayashi N. The hybrid layer: a resin-dentin composite. *Proc Finn Dent Soc Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia* 1992;88:321-29.
3. Castellan CS, Pereira PN, Grande, RHM, Bedran-Russo, AK. Mechanical characterization of proanthocyanidin–dentin matrix interaction. *Dent Mater* 2010;26:968-73.
4. Braga RR, Fronza, BM. The use of bioactive particles and biomimetic analogues for increasing the longevity of resin-dentin interfaces: A literature review. *Dent Mater J* 2020;39:62-8.
5. Cai J, Palamara JEA, Burrow MF. Effects of collagen crosslinkers on dentine: A literature review. *Calcif Tissue Int* 2018;102:265-79.
6. Balalaie A, Rezvani MB, Basir MM. Dual function of proanthocyanidins as both MMP inhibitor and crosslinker in dentin biomodification: A literature review. *Dent Mater J* 2018;37:173-82.

7. Bedran-Russo AK, Pauli GF, Chen SN, McAlpine JB, Castellan CS, Phansalkar RS, Aguiar TR, Vidal CMP, Napotilano JG, Nam JW, Leme AA. Dentin biomodification: strategies, renewable resources and clinical applications. *Dent Mater* 2014;30:62-76.
8. Castellan CS, Bedran-Russo AK, Karol S, Pereira PNR. Long-term stability of dentin matrix following treatment with various natural collagen cross-linkers. *J Mech Behav Biomed Mater* 2011;4:1343-50.
9. Aguiar TR, Vidal CMP, Phansalkar, RS, Todorova I, Napotilano JG, McAlpine JB, Bedran-Russo AK. Dentin biomodification potential depends on polyphenol source. *J Dent Res* 2014;93:417-22.
10. Phansalkar RS, Nam JW, Chen SN, McAlpine JB, Napotilano JG, Leme AA, Vidal CMP, Aguiar T, Bedran-Russo AK, Pauli GF. A galloylated dimeric proanthocyanidin from grape seed exhibits dentin biomodification potential. *Fitoterapia* 2015;101:169-78.
11. Bedran-Russo AKB, Pashley DH, Agee K, Drummond JL, Miescke KJ. Changes in stiffness of demineralized dentin following application of collagen crosslinkers. *J Biomed Mater Res Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials* 2008;86:330-34.
12. Macedo GV, Yamauchi M, Bedran-Russo AK. Effects of chemical cross-linkers on caries-affected dentin bonding. *J Dent Res* 2009;88:1096-100.
13. Al-Ammar A, Drummond JL, Bedran-Russo AK. The use of collagen cross-linking agents to enhance dentin bond strength. *J Biomed Mater Res B, Applied biomaterials* 2009;91:419-24.
14. Liu R, Fang M, Xiao Y, Li F, Yu L, Zhao S, Shen L, Chen J. The effect of transient proanthocyanidins preconditioning on the cross-linking and mechanical properties of demineralized dentin. *J Mater Sci Mater Med* 2011;22:2403-11.
15. Liu Y, Chen M, Yao X, Xu C, Zhang Y, Wang Y. Enhancement in dentin collagen's biological stability after proanthocyanidins treatment in clinically relevant time periods. *Dent Mater* 2013;29:485-92.
16. Liu RR, Fang M, Zhang L, Tang CF, Dou Q, Chen JH. Anti-proteolytic capacity and bonding durability of proanthocyanidin-biomodified demineralized dentin matrix. *Int J Oral Sci* 2014;6:168-74.
17. Hass V, de Paula AM, Parreiras S, Gutiérrez MF, Luque-Martinez I, de Paris Matos T, Bandeca MC, Loguercio AD, Yao X, Wang Y, Reis A. Degradation of dentin-bonded interfaces treated with collagen cross-linking agents in a cariogenic oral environment: An in situ study. *J Dent* 2016;49:60-7.
18. Yassen AA, Safy RK. Grape Seed Extract And Dentin Remineralization. *Egypt Dent J* 2018;64:1719-26.
19. de Souza LC, Rodrigues NS, Cunha DA, Feitosa VP, Santiago SL, Reis A, Loguercio AD, Perdigão J, de Paulo Aragao Saboia V. Two-year clinical evaluation of a proanthocyanidins-based primer in non-cariou cervical lesions: a double-blind randomized clinical trial. *J Dent* 2020;96:103325.
20. Tang CF, Fang M, Liu RR, Dou Q, Chai ZG, Xiao YH, Chen JH. The role of grape seed extract in the remineralization of demineralized dentine: Micromorphological and physical analyses. *Arch Oral Biol* 2013;58:1769-76.
21. Silva APPD, Goncalves RS, Borges AFS, Bedran-Russo AK, Shinohara MS. Effectiveness of plant-derived proanthocyanidins on demineralization on enamel and dentin under artificial cariogenic challenge. *J Appl Oral Sci* 2015;23:302-9.
22. Parvathy Premnath JJ, Manchery N, Subbiah GK, Nagappan N, Subramani P. Effectiveness of Theobromine on Enamel Remineralization: A Comparative In-vitro Study. *Cureus* 2019;11: e5686
23. Osawa K, Miyazaki K, Shimura S, Okuda J, Matsumoto M, Ooshima T. Identification of cariostatic substances in the cacao bean husk: their anti-glucosyltransferase and antibacterial activities. *J Dent Res* 2001;80:2000-4.
24. Castellan CS, Pereira PN, Viana G, Chen SN, Pauli GF, Bedran-Russo AK. Solubility study of phytochemical cross-linking agents on dentin stiffness. *J Dent* 2010;38:431-6.
25. Nam JW, Phansalkar RS, Lankin DC, McAlpine JB, Leme-Kraus AA, Vidal CM, Gan L, Bedran-Russo A, Chen S, Pauli G. Absolute configuration of native oligomeric proanthocyanidins with dentin biomodification potency. *J Org Chem* 2017;82:1316-29.
26. Chengfang T, Jianping R, Yong Z, Zixia L, Yanping Z, Hongyan X. Effect of Pinus massoniana needle extract on root dentin demineralization in vitro. *Hua xi kou Qiang yi xue za zhi= Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi= West China J Stomato* 2016;34:521-5.
27. Zhu Y, Tang C, Ruan J, Luo G, Wang F. Comparative study on the anti-demineralization effect of pinus massoniana bark extract and grape seed extract on human root dentin in vitro. *J Pract Stomato* 2017;33:589-93.
28. Kırzioğlu Z, Özkul Öno S. Diş Çürüklerini Önlemede Kullanılan Alternatif Materyaller. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg* 2015;24:104-12.
29. de Macedo FAA, Souza NO, Lemos MVS, De-Paula DM, Santiago SL, Feitosa VP. Dentin bonding and physicochemical properties of adhesives incorporated with epigallocatechin-3-gallate. *Odontology* 2019;107:23-8.
30. Hiraishi N, Sono R, Sofiquel I, Yiu C, Nakamura H, Otsuki M, Takatsuka T, Tagami J. In vitro evaluation of plant-derived agents to preserve dentin collagen. *Dent Mater* 2013;29:1048-54.
31. Kato MT, Leite ADL, Hannas AR, Calabria MP, Magalhães AC, Pereira JC, Buzalaf MAR. Impact of protease inhibitors on dentin matrix degradation by collagenase. *J Dent Res* 2012;91:1119-23.
32. Santiago SL, Osorio R, Neri JR, Carvalho RM, Toledano M. Effect of the flavonoid epigallocatechin-3-gallate on resin-dentin bond strength. *J Adhes Dent* 2013;15:535-40.
33. Singh P, Nagpal R, Singh UP. Effect of dentin biomodifiers on the immediate and long-term bond strengths of a simplified etch and rinse adhesive to dentin. *Restor Dent Endod* 2017;42:188-99.
34. El Baz MA, Aboulenien K. The effect of green tea extract as



a matrix metalloproteinase inhibitor on the bond strength of resin composite. *Egypt Dent J* 2018;64:2807-17.

35. De-Paula DM, Lomonaco D, Ponte AMP, Lima MP, Cordeiro KE, Feitosa, VP. Collagen cross-linking of lignin improves etch-and-rinse dentin bonds. [thesis]. Fortaleza: Universidade Federal Do Ceara; 2019.

36. Moreira MA, Souza NO, Sousa RS, Freitas DQ, Lemos MV, De Paula DM, Maia FJN, Lomonaco D, Mazzetto SE, Feitosa VP. Efficacy of new natural biomodification agents from Anacardiaceae extracts on dentin collagen cross-linking. *Dent Mater* 2017;33:1103-9.

37. van Strijp AJ, Takatsuka T, Sono R, Iijima Y. Inhibition of dentine collagen degradation by hesperidin: an in situ study. *Eur J Oral Sci* 2015;123:447-52.

38. Islam MS, Hiraishi N, Nassar M, Sono R, Otsuki M, Takatsura,

Yiu C, Tagami J. In vitro effect of hesperidin on root dentin collagen and de/re-mineralization. *Dent Mater J* 2012; 31: 362-7.

39. Nagpal M, Taneja S, Kumar M, Dudeja C. Evaluation of the effect of natural versus synthetic matrix metalloproteinase silencers in preservation of dentin collagen and long-term bond strength of total etch adhesive. *J Conserv Dent* 2020;23:221.

40. Cheng L, Ten Cate JM. (2010). Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *Int J Oral Sci* 2010;2:15-20.

41. Zhang T, Chu J, Zhou X. (2015). Anti-cariogenic Effects of *Galla chinensis*: A Systematic Review. *Phytother Res* 2015;29:1837-42.

42. Deng M, Dong X, Zhou X, Wang L, Li H, Xu X. Characterization of dentin matrix biomodified by *Galla chinensis* extract. *J Endod* 2013;39:542-7.

43. Abdel-Azem HM, Elezz AFA, Safy RK. Effect of *Galla Chinensis* on Remineralization of Early Dentin Lesion. *Eur J Dent* 2020;14:651-6.