Archive of SID

تاثیر افزودن مهار کننده Matrix Metalloproteinase بر درجه تبدیل مونومر به پلیمر یک باندینگ عاجی آزمایشگاهی

دکتر مریم قوام†*- دکتر محمد عطایی- دکتر محمد ایمانی***- دکتر محمد رشاد******

*دانشیار گروه آموزشی ترمیمی و زیبایی دانشکده دندانپزشکی و عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

**استادیار گروه علوم پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

***استادیار گروه سامانه‌های نوین دارورسانی پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

****متخصص دندانپزشکی ترمیمی

Title: Effect of adding Matrix Metalloproteinase inhibitors on the degree of conversion of monomers to polymer an experimental bonding agent

Authors: Ghavam M. Associate Professor*, Atai M. Assistant professor**, Imani M. Assistant Professor***, Reshad M. Restorative Dentist

Address: *Department of Operative Dentistry, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences
** Department of Science, Polymer Science, Iran polymer and Petrochemical institute
*** Department of Science, Novel Drug Delivery System, Iran polymer and Petrochemical institute

Background and Aim: In spite of the achievements in the field of dental adhesives, we are facing challenges with dentine bonding resistance, strength and stability. According to recent studies the role of MMP inhibitors in association with bonding's persistence and leakage reduction and restoration's persistence is important. The aim of this study was to investigate the effect of doxycycline as a MMP inhibitor on the degree of conversion (DC) of an experimental dental adhesive.

Materials and Methods: In this experimental study, a new dental adhesive blend was prepared by mixing doxycycline monohydrate (in concentrations of 0.0, 0.25, 0.5, and 1 wt.%) with monomers. The monomers were composed of 12% Bis-GMA and 10% TMPTMA, 28% HEMA, and 50% Ethanol by weight for all groups. Comphorquinone and amines were chosen as photo initiator system. Degree of conversion of all adhesives was measured using FTIR spectroscopy. The results were analyzed using one-way ANOVA and Tukey post hoc tests.

Results: The results showed that addition of 0.25, 0.5, and 1 weight percent doxycycline did not significantly reduce the DC of the adhesives compared to 0.0% control group ($p>0.05\%$).

Conclusion: According to the results of this study, adding doxycycline to the adhesives did not adversely affect the DC.

Key Words: Dentin adhesive; Doxycyline; MMP; Degree of Conversion

چکیده

زمینه وهدف: علیرغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه ادهزیوهای دندانی، هنوز مقاومت، دوام و پایداری باند به عاج، چالشی است که با آن مواجه هستیم. بر مبنای مطالعات اخیر بنظر می‌رسد بررسی نقش مهار کننده‌های MMP در کمک به افزایش دوام بالینی باندینگ‌ها و کاهش لیکیج و دوام ترمیم‌ها از اهمیت بسزایی برخوردار باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر داکسی سایکلین بعنوان یک مهارکننده MMP بر درجه تبدیل (DC) یک ادهزیو آزمایشگاهی است.

روش بررسی: در این مطالعه آزمایشگاهی ادهزیوهای دندانی با مخلوط کردن داکسی سایکلین مونوهیدرات (با درصدهای وزنی ۰، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱) با مونومرها تهیه شد. ادهزیوهای دندانی به چهار گروه برحسب درصد داکسی سایکلین تقسیم شدند. مونومر چسب‌ها شامل ۱۲٪ وزنی Bis-GMA، ۱۰٪ وزنی TMPTMA، ۲۸٪ وزنی HEMA و ۵۰٪ وزنی اتانول برای کلیه گروه بود.کمفورکینون و آمین بعنوان آغازگر نوری بکار گرفته شدند. DC تمام ادهزیوها توسط FTIR اسپکتروسکوپی اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری one way ANOVA و Tukey انجام گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که درجه تبدیل مونومر به پلیمر با افزودن مقادیر مختلف وزنی داکسی سایکلین به ادهزیو بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ۰/۰٪

† مؤلف مسؤول: نشانی: تهران- خیابان انقلاب –خیابان قدس –دانشگاه علوم پزشکی تهران –دانشکده دندانپزشکی-گروه آموزشی ترمیمی و زیبایی
تلفن: ۶۶۴۹۲۲۱۳ نشانی الکترونیک:ghavamma@sina.tums.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

تغییر نمی‌کند (p>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: افزودن مقادیر ۰/۲۵٪، ۰/۵٪ و ۱٪ داکسی سایکلین به ادهزیو آزمایشگاهی اثر سوء بر DC ندارد.

کلید واژه‌ها: ادهزیو عاجی؛ داکسی سایکلین؛ مهار کننده MMP؛ درجه تبدیل

وصول: ۸۷/۰۵/۲۷ اصلاح نهایی: ۸۸/۰۴/۲۰ تأیید چاپ: ۸۸/۰۴/۳۰

مقدمه

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که باند رزین به عاج که توسط سیستم‌های ادهزیو آب دوست ایجاد می‌شود در طی زمان بشدت تخریب می‌شود (۲،۱).

دوام و پایداری باندهای رزین- عاج بستگی به ثبات اجزای آن در طی زمان دارد. تحقیقات جدید نشان داده‌اند که دو عامل اصلی در تخریب دراز مدت باند نقش دارند. یکی حضور آب در سیستم‌های آب دوست باندینگ و دیگری آنزیم‌های پروتئولیتیک مشتق از ماتریکس. Matrix Metalloproteinase (MMP) ها متعلق به خانواده اندوپپتیدازهای خنثی وابسته به روی هستند که در تخریب ماتریکس خارج سلولی نقش دارند (۲-۴).

مطالعات اخیر نشان داده است که کاهش باند در نتیجه تخریب و تجزیه هیدرولیتیک رزین و پروتئولیز فیبریل های کلاژن محافظت نشده درون عاج دکلسیفیه، می‌باشد (۵).

تخریب شیمیایی سطح تماس رزین- عاج بطور عمده با انتشار آب به درون لایه هایبرید و لایه ادهزیو آغاز می‌شود (۶). بنظر می‌رسد که بررسی نقش مهار کننده‌های MMP در کمک به افزایش دوام بالینی باندینگ‌ها و کاهش نشت و دوام ترمیم‌ها از اهمیت بسزایی برخوردار باشد.

تتراسایکلین و فرم‌های نیمه سنتتیک آن مانند داکسی سایکلین از جمله معدود مهار کننده MMP ها هستند که تجویز خوراکی آنها ایمن و موثر است (۷). احتمال دارد داکسی سایکلین بتواند با مهار کردن نقش MMP هادر افزایش دوام باند نقش مهمی ایفا نماید.

کاربرد روش حمل پلیمری دارو در دندانپزشکی کمابیش حوزه جدیدی در پژوهش است. البته پدیده آزادسازی یون‌های فلوراید از سیمان سیلیکات و سیمان گلاس اینومر سال‌ها است که مورد توجه بوده و نقش آن در ممانعت از ایجاد پوسیدگی ثانویه بررسی شده است. اخیرا نیز این ماده در کامپوزیت‌ها و کامپومرها و ادهزیو رزین‌های ارتودنسی اضافه شده است و همچنین سیستم‌های کوپلی مری با بیس متاآکریلات با توانایی آزادسازی یون فلوراید گزارش شده‌اند که در پیشگیری از پوسیدگی موثرند. بعلاوه کنترل کاندیداآلبیکانس با استفاده از حامل‌های پلیمری به جلوگیری از تکرار استفاده از دهانشویه‌ها کمک می‌نماید (۹،۸).

برغم اینکه در مورد مهار MMP توسط داکسی سایکلین تحقیقات زیادی انجام شده (۱۱،۱۰) اما در مورد ساخت باندینگ‌های با قابلیت رهش مهار کننده‌های MMP گزارشی موجود نیست. در مرکز تحقیقات دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات پلیمر ایران یک باندینگ تجربی حاوی داکسی سایکلین تهیه شد. از آنجا که هرگونه تغییری که در محتوای باندینگ داده شود مثلا افزودن فیلر یا دارویی که می‌تواند مانند فیلر عمل کند ممکن است بر میزان درجه تبدیل (Degree of Conversion=DC) یعنی میزان تبدیل مونومر به پلیمر اثر گذارد (۱۲)، این مطالعه قصد دارد نقش افزودن داکسی سایکلین در غلظت‌های گوناگون را بر روی درجه تبدیل این باندینگ آزمایشگاهی ارزیابی نماید.

روش بررسی

در این مطالعه آزمایشگاهی حجم نمونه با توجه به مطالعات قبلی و استانداردهای موجود، ۳ نمونه برای هر گروه آزمون DC تعیین شد (۱۴،۱۳).

ساخت ادهزیو عاجی لایت کیور تجربی:

BIS-GMA (۱۲٪ وزنی) با HEMA (۲۸٪وزنی) و TMPTMA (۱۰٪ وزنی) مخلوط شدند. سپس (۵۰٪ وزنی) اتانول به مخلوط افزوده شد. رزین آماده شده در چهار گروه آماده شد:.گروه اول شاهد و در گروه‌های ۲ الی ۴ به ترتیب ۰/۲۵ و ۰/۵ و ۱ قسمت داکسی سایکلین در صد قسمت رزین PHR (Part. Per. Hundred Resin) افزوده شد.

آنگاه داکسی سایکلین با درصد مورد نظر به روش دستی با رزین مخلوط شد. سپس sonication مخلوط نمونه‌ها در آب یخ با دستگاه

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۱- مواد مصرفی برای ساخت ادهزیوها

مواد مصرفی	کارخانه سازنده
Bis-GMA	Rohm GmbH ، chemische fabric، D- 64275 Darmstadt، Germany.
TMPTMA (Trimethylopropane Trimethacrylate)	Merck ،Germany
Comphorquinone (CQ)	Fluka، sigma- Aldrich chemie GmbH Eschenstrasse 5 ، D-82018 Taufkirchen ، Germany.
N، Ń- dimethyl aminoethyl methacrylate (DMAEMA)	Fluka، sigma- Aldrich chemie GmbH Eschenstrasse 5 ، D-82018 Taufkirchen ، Germany.

SonoPlus (BANDELIN/Germany) به صورت متناوب ۳۰ ثانیه sonication، ۳۰ ثانیه استراحت، برای ۴ دقیقه انجام شد تا توزیع دارو یکنواخت شود. (منظور از sonication مخلوط کردن یکنواخت نمونه توسط امواج اولترا سوند می‌باشد).

پس از sonication، ۱٪ وزنی اکتیواتور آمین (DMAEMA) و ۰/۵٪ وزنی کامفورکینون (initiator) به هر گروه اضافه شد و مخلوطها با Shaker بهم زده شدند. سپس ادهزیوهای مزبور در oven خلاء دینامیک در دمای اتاق برای ۲۴ ساعت قرار داده شد تا حلال آن کاملا تبخیر شود. در جدول ۱ مواد مصرفی در مطالعه آورده شده است.

اندازه‌گیری Degree of Conversion

جهت اندازه‌گیری DC، مقدار کمی‌از رزین بین دو ورقه نازک پلی‌اتیلن شفاف قرار گرفت و توسط فشار، لایه‌ای نازک از رزین بدست آمد. سپس میزان جذب IR (Absorbance peak) توسط دستگاه Fourier Transform Infrared، Equinox55 (Bucker Germany) مشخص گردید.

نمونه‌ها در مرحله بعد توسط دستگاه تابش نور (Optilux 501 Kerr)، به مدت ۳۰ ثانیه با شدت $۶۰۰ \ {mw}/{cm^2}$ سخت شده و میزان جذب ثانویه (Peak) برای نمونه‌ها مشخص شد (۱۵).

مقدار DC از رابطه زیر بدست آمد (۱۵).

$$DC\% = \left[1 - \frac{1638\,cm^{-1} / 1608\,cm^{-1}\ Peak\ area[after\ curing]}{1638\,cm^{-1} / 1608\,cm^{-1}\ Peak\ area[before\ curing]}\right] \times 100$$

آنالیز آماری داده‌ها به کمک نرم‌افزار spss ویرایش ۱۵ و استفاده از آزمون one-way ANOVA و تست تکمیلی Tukey انجام گرفت.

یافته‌ها

در بررسی درصد DC هم چنانکه در جداول ۲ و ۳ مشاهده می‌شود اختلاف آماری معنی‌دار بین چهار گروه وجود ندارد.

میزان درجه تبدیل مونومر به پلیمر در سه گروه مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول۲- نتایج توصیفی آماری آزمون DC در بین گروه‌های مورد مطالعه

گروه	تعداد	میانگین	خطای معیار
شاهد	۳	۶۳/۵	۲/۷۵
٪۰/۲۵	۳	۵۹	۴/۱۹
٪۰/۵	۳	۵۴/۵	۱/۳۲
٪۱	۳	۵۴/۶۶	۱/۴۵

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعات متعددی پیشنهاد شده است که برای بررسی اثر یک مداخله، مقایسه بین کامپوزیت‌های آزمایشی انجام شود که در شرایط یکسان تهیه شده‌اند تا از ثابت بودن و عدم دخالت سایر متغیرها اطمینان بیشتر حاصل شود (۱۷،۱۶).

کاهش خواص مکانیکی با درصد کم تبدیل مونومرها به پلیمر در مواد رزینی مرتبط است، لذا DC ادهزیوهای دندانی پارامتر مهمی‌محسوب می‌شود. بعلاوه در نمونه‌های رزینی که به میزان ناکافی پلیمریزه شده‌اند مونومرها در طی زمان بیشتر حل می‌شوند (۱۹،۱۸).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۳- نتایج آماری Tukey HSD مقایسه بین گروه‌ها برای DC

بین گروه‌ها	اختلاف میانگین	خطای معیار	سطح معنی‌داری
شاهد و ۰/۲۵٪	۴/۵	۳/۸	۰/۶۵۴
شاهد و ۰/۵٪	۹	۳/۸	۰/۱۶۳
شاهد و ۱٪	۶/۸۳	۳/۸	۰/۳۴۲
۰/۲۵٪ و شاهد	-۴/۵	۳/۸	۰/۶۵۴
۰/۲۵٪ و ۰/۵٪	۴/۵	۳/۸	۰/۶۵۴
۰/۲۵٪ و ۱٪	۲/۳۳	۳/۸	۰/۹۲۵
۰/۵٪ و شاهد	-۹	۳/۸	۰/۱۶۳
۰/۵٪ و ۰/۲۵٪	-۴/۵	۳/۸	۰/۶۵۴
۰/۵٪ و ۱٪	-۲/۱۶	۳/۸	۰/۹۳۹
۱٪ و شاهد	-۶/۸۳	۳/۸	۰/۳۴۲
۱٪ و ۰/۲۵٪	-۲/۳۳	۳/۸	۰/۹۲۵
۱٪ و ۰/۵٪	۲/۱۶	۳/۸	۰/۹۳۹

براساس مطالعات مختلف میزان DC کامپوزیت‌های دندانی بین ۳۰ تا ۷۳٪ گزارش شده است (۲۰).

Sadek و همکاران در مطالعه‌ای مقادیر DC در نسل‌های مختلف باندینگ‌ها را بررسی کردند که در صد DC در Clearfil SE bond ۸۱٪ در Adper Multi purpose Scotch bond ۷۹٪ در Adper Single bond 2 ۶۰٪ و در Adper Promot L-Pop ۳۹٪ بدست آمد (۲۱).

با بررسی جدول ۳ می‌توان مشاهده کرد که در میزان تبدیل باندهای دوگانه هیچ تفاوت آماری بین گروه‌های مختلف وجود ندارد و این بدین معنی است که داکسی سایکلین برروی پلیمریزاسیون اثری ندارد. می‌دانیم در پلیمرها هرچه تعداد باندهای دوگانه بیشتر باشد، احتمال برخورد رادیکال‌های آزاد با گروه‌های عاملی کراس لینک کننده افزایش می‌یابد که باعث افزایش سرعت پخت پلیمر می‌گردد، به همین ترتیب cross linking density افزایش می‌یابد. در شرایط یکسان (درصدهای مساوی) احتمال افزایش DC با افزایش تعداد شاخه‌های وینیل بیشتر خواهد شد.

TMPTMA بعلت داشتن سه شاخه جانبی وینیل (-CH=CH2)، باعث ایجاد شبکه‌ای با درجه کراس لینک بالا در هنگام کوپلی مریزاسیون با HEMA و Bis-GMA می‌گردد و در کل می‌تواند بر درصد DC اثر مثبتی داشته باشد. مقادیر DC بدست آمده، مقادیر نسبتا خوبی در مقایسه با مطالعات دیگر است (۲۱).

با توجه به محدودیت‌های مطالعه کاربرد غلظت‌های ۰/۲۵٪، ۰/۵٪ و ۱٪ داکسی سایکلین به ماده ادهزیو تاثیر منفی روی درجه تبدیل ندارد. این مطلب از نظر مطالعه کنندگان حائز اهمیت است زیرا در صورتی که افزودن این دارو سبب کاهش درجه تبدیل می‌شد عملا کاربردی نداشت. لازم به ذکر است که با بررسی رهایش دارو می‌توان بهترین درصد داکسی سایکلین را بدست آورد که هم قابلیت اثر مهارکنندگی بر MMP داشته باشد و هم خواص باندینگ را تحت الشعاع قرار ندهد.

تشکر و قدردانی

ضمن تشکر از جناب آقای دکتر محمد جواد خرازی فرد جهت مشاوره آماری این مطالعه، این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران می‌باشد که بدین وسیله از کمک‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران قدردانی می‌شود.

منابع:

1- De Munk J.,Van Meerbeek B.,Yoshida Y. et al. Four year water degradation of total etch adhesives bonded to dentin .J Dent Res. 2003;82(2):136-40.

2- Carrilho M., Tay F.Pashley DH., Tjaderhane L., Carvalho

www.SID.ir

Archive of SID

R.Mechanical stability of resin–dentin bond component. Dent Mater. 2005;21(3):232-241.

3- Tanaka J،Ishikawa K., Yatani H., Yamashita A., Suzuki K.Correlation of dentin bond durability with water absorption of bonding layer.Dent Mater J. 1999;18(1):11-18.

4- Martin-De Las Heras S., Valenzuela A., Overall CM., .The matrix metalloproteinase gelatinase A in human dentin .Arch Oral Biol 2000;45(9):757-765.

5- Osorio R، Erhardt M،Pimenta L. EDTA treatment improves resin-dentin bonds resistance to degradation. J Dent Res. 2005; 84(8): 736-740.

6- Duke ES. Adhesion and it,s application with restorative materials. Dent clin North Am. 1993;37 (3):329-40.

7- De Munk J., Van Landuyt K.L., Peumans M., Poitevin A, Lambrechts P. and Braem M et al., A Critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. J Dent Res. 2005; 84:(2):118-32.

8- Patel MP، Pearson GJ، Braden M، Mirza MA. Fluoride ion release from two methacrylate polymer systems. Biomaterials. 1998;19(21):1911-7.

9- Arends J، Ruben J,Dijkman AG. Effect of fluoride release from a fluoride-containing composite resin on secondary caries: an in vitro study..Quintessence Int. 1990;21(8):671–4.

10- Ingman T,Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A., Kinane D.F., Konttinen Y.T., Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. Journal of Clinical Periodontology. 1996; 23(12):1127-1132.

11- SorsaT ,Tjaderhane L, Salo T . Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. Oral Diseases. 2004;10(6):311-318.

12- Cadenaro M ,Antoniolli F ,Sauro S ,Tay FR, Di Lenarda R , Prati C., Biasotto M., Contardo L., Breschi L. Degree of conversion and permeability of dental adhesives. European Journal of Oral Sciences. 2005;113(6):525-530.

13- New American Dental Association specification no. 27 for direct filling resins. J Am Dent Assoc 1977; 94:1191-1194.

14- International Standard ISO 4049، Dentistry-Polymer-based filling، restorative and luting materials. Third edition 2000-07-15. P:15-18

15- Atai M، Nekoomanesh M، Hashemi SA، Amani S. Physical and mechanical properties of an experimental dental composite based on a new monomer. Dental Materials. Dent Mater. 2004 ;20(7):663-8

16- Li Y، Swartz ML، Phillips RW، Moore BK، Roberts TA. Effect of filler content and size on properties of composites. J Dent Res. 1985; 64(12):1396-1401.

17- Venhoven BA، De Gee AJ، Werner A، Davidson CL. Influence of filler parameters on the mechanical coherence of dental restorative resin composites. Biomaterials. 1996; 17(7):735-740.

18- Cadenaro M، Breschi L، Antoniolli F، Navarra C، Mazzoni A، Tay F, et al .Degree of conversion of resin blends in relation to ethanol content and hydrophilicity .Dent Mat 2008 ;24(9):1194-1200

19- Chung KH،Greener EH،.Correlation between degree of conversion ،filler concentration and mechanical properties of posterior composite resins.J Oral Rehabil .1990;17(5):487-494.

20- YOON, T.-H.; LEE, Y.-K.; LIM, B.-S.; KIM, C.-W. Degree of polymerization of resin composites by different light sources. J Oral Rehabil. 2002; 29:(12) :.1165-1173.

21- Sadek FT، Caheiros FC، Cadoso PE، Kawano Y،Tay F., Ferrari M. Early and 24 hours bond strength and degree of conversion of etch and rinse and self etch adhesives .A J Dent. 2008; Feb : 21(1) :30-4.

www.SID.ir