บทความปริทัศน์
Review Article

มอนอเมอร์หลงเหลือในสารยึดติดทางทันตกรรม: ทบทวนวรรณกรรม

Residual Monomer from Dental Adhesive: A Review of the Literature

วรัญญู ศานติศุภมงคล[1], พิริยะ เชิดสถิรกุล[2]
[1]นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา สาขาวิชาทันตกรรมบูรณะ ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
[2]ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Waranyu Santisupmongkol[1], Piriya Cherdsatirakul[2]
[1]Graduate student, Certificate in Restorative Dentistry, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University
[2]Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

ชม. ทันตสาร 2564; 42(1) : 13-24
CM Dent J 2021; 42(1) : 13-24

Received: 9 September, 2020
Revised: 30 October, 2020
Accepted: 8 November, 2020

บทคัดย่อ

ปัจจุบันวัสดุเรซินคอมโพสิตถูกนำมาใช้ในการบูรณะฟันร่วมกับการใช้สารยึดติดทางทันตกรรมมากขึ้น เนื่องจากมีข้อดีด้านความสวยงามและการพัฒนาคุณสมบัติที่ดีขึ้น ทั้งนี้ในสารยึดติดทางทันตกรรมมีองค์ประกอบภายในที่สำคัญคือ เรซินมอนอเมอร์ ซึ่งมีการนำมาใช้หลายชนิด เช่น บิสฟีนอล-เอ-ไดไกลซิดิลเมทาไครเลต (Bis-phenol-A-diglycidyl-methacrylate (Bis-GMA)) ไฮดรอก-ซีเอทิลเมทาไครเลต (Hydroxyethyl methacrylate (HEMA)) อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ของเรซินมอนอเมอร์ในสารยึดติดทางทันตกรรมยังเกิดได้ไม่สมบูรณ์ จึงทำให้มีมอนอเมอร์หลงเหลืออยู่ ซึ่งบางส่วนถูกปลดปล่อยออกมาและสามารถซึมผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อในได้

Abstract

Recently, resin composite and dental adhesive are renowned for applying in restorative treatment because of advantage in esthetics and superior benefits. The key component of dental adhesive is resin monomer such as Bis-phenol-A-diglycidyl-methacrylate (Bis-GMA), and Hydroxyethyl methacrylate (HEMA). Those resin monomers are not fully polymerized due to various factors. Therefore, residual monomers can be eluted from restorative materials. Amount and rate of elution depend on each chemicals and their chemical properties. In clinical situation, patients can

Corresponding Author:

พิริยะ เชิดสถิรกุล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์, ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50200

Piriya Cherdsatirakul
Assistant Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand
E-mail: ***piriya.che@cmu.ac.th***

ทั้งนี้ปริมาณและอัตราการปลดปล่อยมอนอเมอร์หลงเหลือจะแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดและสมบัติทางเคมีของมอนอเมอร์ มอนอเมอร์ที่มีขนาดเล็กและชอบน้ำสามารถซึมผ่านเนื้อฟันได้ในปริมาณมากกว่ามอนอเมอร์ที่มีขนาดใหญ่และไม่ชอบน้ำ ทั้งนี้เรซินมอนอเมอร์ที่หลงเหลืออยู่นั้นจะเกิดพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อในผ่านกลไกการลดปริมาณกลูตาไธโอนและสารตั้งต้น และหากเซลล์สัมผัสมอนอเมอร์ในปริมาณและระยะเวลาที่มากพอ จะส่งผลให้เกิดอะพอพโทซิสและอาจตายในที่สุด

คำสำคัญ: มอนอเมอร์หลงเหลือ ความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อใน ปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์

receive or contact residual monomers which can penetrate to dental pulp. Also, resin monomer with low molecular weight and hydrophilic type can easily diffuse through dentin barrier. Therefore, unreacted resin monomers have evident toxicity to dental pulp cells by depletion of glutathione and its substrate. However, substantial amount and prolonged exposure time could potentially induce pulp cell apoptosis and cause cell death through these mechanisms.

Keywords: residual monomer, pulp cytotoxicity, polymerization reaction

อักษรย่อและชื่อเต็มของสารเคมีที่ปรากฏในบทความ

Bis-GMA (Bisphenol-A-glycidyl-methacrylate), Bis-EMA (Bisphenol-A-diglycidyl-methacrylate ethoxylated), CQ (Camphorquinone), DPICL (Diphenyliodoniumchloride) GPDM (Glycerol phosphate dimethacrylate), GSH (Glutathione), HEMA (2-Hydroxyl dimethacrylate), 10-MDP (10-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate), 4-META (4-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate) Phenyl-P (Phenyl phosphate) PMDM (Pyromellitic dimethylmethacrylate), TEGDMA (Triethylene glycol dimethacrylate), UDMA (Urethane dimethacrylate)

บทนำ

ปัจจุบันการบูรณะฟันด้วยวัสดุชนิดเรซินคอมโพสิต (resin composite) ร่วมกับการใช้สารยึดติดทางทันตกรรม (dental adhesive) เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย เนื่องจากการพัฒนาสมบัติต่าง ๆ ของวัสดุเรซินคอมโพสิตที่ดีขึ้น เช่น ความสวยงามที่ใกล้เคียงฟันธรรมชาติ ค่ามอดูลัสของสภาพยืดหยุ่น (elastic modulus) ที่ใกล้เคียงเนื้อฟัน และจากการใช้งานอย่างแพร่หลายทำให้มีการศึกษาเรื่องความเข้ากันได้ทางชีววิทยา (biocompatibility) ของวัสดุเรซินคอมโพสิตและสารยึดติดทางทันตกรรมกับร่างกายเป็นจำนวนมาก[1-3] ซึ่งทั้งเรซินคอมโพสิตและสารยึดติดทางทันตกรรมล้วนแต่มีมอนอเมอร์เป็นองค์ประกอบ การศึกษาจำนวนมากพบว่าแม้ปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ (polymerization) จะเกิดขึ้น แต่การเกิดพอลิเมอร์จากเรซินมอนอเมอร์ (resin monomers) ที่เป็นองค์ประกอบในสารยึดติดทางทันตกรรมที่ใช้สำหรับการบูรณะทางตรง (direct restoration) นั้นไม่สามารถเกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ ทำให้สารต่าง ๆ ที่เป็นองค์ประกอบรวมถึงเรซินมอนอเมอร์ที่ไม่ได้ทำปฏิกิริยานั้นยังคงหลงเหลือภายในช่องปาก[4-6] และอาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้

จากการที่สารต่าง ๆ ที่เป็นองค์ประกอบของสารยึดติดทางทันตกรรมหลุดออกมาเนื่องจากปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ที่ไม่สมบูรณ์นั้น จึงมีการศึกษาต่าง ๆ ที่พยายามจะวัดปริมาณที่หลงเหลืออยู่ของสารเหล่านั้น[7] โดยมีการพัฒนาเครื่องมือให้สามารถตรวจสอบถึงองค์ประกอบที่หลุดออกมา (leachable component) จากสารยึดติดทางทันตกรรมได้ดียิ่งขึ้น ทั้งนี้การศึกษาส่วนใหญ่จะให้ความสนใจไปยังองค์ประกอบส่วนที่เป็นมอนอเมอร์ที่หลงเหลืออยู่ หรือเรียกว่า มอนอเมอร์หลงเหลือ (residual monomers) จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการ (*In vitro* laboratory testing) พบว่าองค์ประกอบเหล่า

นี้มีการปลดปล่อยออกมาในสัดส่วนที่มากและมีความเป็นพิษที่สูง (high toxicity)[8] ทั้งนี้มอนอเมอร์หลงเหลือที่หลุดออกมานี้จะสามารถซึมผ่านท่อเนื้อฟัน (transdentinal diffusion) ไปยังเนื้อเยื่อใน (pulp tissue) ของโพรงประสาทฟันได้[6,9] เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อในผ่านกลไกความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) และการลดลงของกลูตาไธโอนในเซลล์ (cellular glutathione)[8] บทความปริทัศน์นี้นำเสนอเรื่องของส่วนประกอบที่สำคัญในสารยึดติดทางทันตกรรม ระดับการเกิดพอลิเมอร์และมอนอเมอร์ที่หลงเหลือ การวัดปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือ การซึมผ่านท่อเนื้อฟัน รวมถึงความเป็นพิษและกลไกการเกิดพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อใน

องค์ประกอบของสารยึดติดทางทันตกรรม (Dental adhesive composition)

สารยึดติดทางทันตกรรมในปัจจุบัน สามารถจำแนกออกได้เป็น 2 ระบบคือ ระบบเอทช์แอนด์รินส์ (etch and rinse) และสารยึดติดระบบเซลฟ์เอทช์ (self-etch) ทั้งนี้ไม่ว่าสารยึดติดทางทันตกรรมจะเป็นระบบใดก็ตามจะมีเรซินมอนอเมอร์เป็นองค์ประกอบหลัก และมีองค์ประกอบอื่น ๆ คือ ระบบตัวเริ่มปฏิกิริยาและตัวยับยั้งปฏิกิริยา (initiator and inhibitor systems) ตัวทำละลาย (solvent) และ/หรือ วัสดุอัดแทรก (filler)[10] ทั้งนี้มอนอเมอร์ในสารยึดติดทางทันตกรรมสามารถแบ่งได้เป็นสองประเภท คือ มอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่ (functional monomer) และมอนอเมอร์ชนิดเชื่อมโยง (cross-linked monomer)[11] หากพิจารณาตามระบบการยึดติด ในระบบเอทช์แอนด์รินส์แบบสามขั้นตอนนั้นจะพบมอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่อยู่ในขั้นตอนของไพรเมอร์ (primer) และมอนอเมอร์ชนิดเชื่อมโยงอยู่ในขั้นตอนการยึดติด (bonding) ดังตัวอย่างเช่น สารยึดติด ออพติบอนด์เอฟแอล (Optibond™ FL; Kerr, USA) ส่วนของไพรเมอร์ประกอบด้วย GPDM และ HEMA ซึ่งเป็นมอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่ และในขั้นตอนการยึดติดนั้นจะมี Bis-GMA และ TEGDMA ที่เป็นมอนอเมอร์ชนิดเชื่อมโยงเป็นองค์ประกอบในเรซินยึดติด (bonding resin) เช่นเดียวกับสารยึดติด เคลียร์ฟิล เอสอีบอนด์ (Cleafil SE bond; Kuraray, Japan) ในระบบเซลฟ์เอทช์แบบสองขั้นตอนจะมีมอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่คือ 10-MDP และ HEMA อยู่ในขั้นตอนของไพรเมอร์ และมอนอเมอร์ชนิดเชื่อมโยง Bis-GMA อยู่ในส่วนของเรซินยึดติดเป็นต้น[12]

มอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่จะสร้างสายพอลิเมอร์ลักษณะเส้นตรง โดยหมู่ทำหน้าที่ (functional group) สามารถยึดติดกับผิวฟันหรือพื้นผิวที่ทำการยึดติดได้ด้วยปฏิกิริยาเคมี มอนอเมอร์ในกลุ่มนี้สามารถจำแนกตามชนิดของหมู่ทำหน้าที่ในมอนอเมอร์นั้นได้ดังนี้คือ กลุ่มกรดเมทาไครลิก (methacrylic acid) ตัวอย่างเช่น HEMA กลุ่มกรดคาร์บอกซิลิก (carboxylic acid) ตัวอย่างเช่น 4-META, PMDM[13] และกลุ่มกรดฟอสฟอริก (phosphoric acid) ตัวอย่างเช่น 10-MDP, Phenyl-P[11,14]

การปลดปล่อยมอนอเมอร์หลงเหลือจากปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ที่ไม่สมบูรณ์ออกมานั้น พบว่าในกลุ่มมอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่ชนิด HEMA สามารถหลุดรั่วออกมาได้มากที่สุด ทั้งนี้ HEMA เป็นมอนอเมอร์ที่นิยมใช้อย่างมากในสารยึดติดทางทันตกรรม สมบัติของ HEMA คือ มีขนาดเล็กมวลโมเลกุลน้อย ขณะยังไม่เกิดปฏิกิริยาจะมีความหนืดต่ำ มีความชอบน้ำ (hydrophilic) สามารถแพร่ไปบนพื้นผิวฟัน รวมถึงซึมผ่านท่อเนื้อฟันได้เป็นอย่างดี[15] HEMA ยังเป็นตัวทำละลายที่ดี จึงเป็นสารที่นิยมใส่ในผลิตภัณฑ์เพื่อทำให้มอนอเมอร์ชนิดชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) สามารถอยู่รวมกันในขวดเดียวกันได้[16] แต่มีข้อด้อยคือค่าความดันไอสูง จึงสามารถระเหยออกจากระบบสารยึดติดทางทันตกรรมได้ง่าย[17] และจากสมบัติความชอบน้ำ จึงทำให้ดูดซึมน้ำได้ง่ายและละลายตัวได้มาก ทำให้โครงสร้างของพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นมีการบวมน้ำ เกิดการหลุดออกของมอนอเมอร์หลงเหลือจากสายพอลิเมอร์ได้มากเช่นกัน[18]

มอนอเมอร์ชนิดเชื่อมโยง เป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการเชื่อมโยงสายพอลิเมอร์จากมอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่ที่เป็นเส้นตรงเข้าด้วยกัน ส่งผลให้ชั้นของสารยึดติดทางทันตกรรมเกิดความแข็งแรงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบมอนอเมอร์ชนิดนี้กับมอนอเมอร์ที่มีหมู่ทำหน้าที่พบว่า สมบัติของมอนอเมอร์ในกลุ่มนี้จะมีลักษณะตรงกันข้าม กล่าวคือ มีมวลโมเลกุลสูง เป็นมอนอเมอร์ชนิดไม่ชอบน้ำ ทำให้การละลายตัวในน้ำต่ำ ความดันไอต่ำและมีความหนืดที่สูง โดยมอนอเมอร์ที่นิยมใช้ในกลุ่มนี้คือ Bis-GMA UDMA และ TEGDMA โดย UDMA และ TEGDMA เป็นมอนอเมอร์ที่ใช้ผสมกับ Bis-GMA เพื่อปรับปรุงสมบัติเรื่องความข้นหนืด (diluent monomers)[19] จากการศึกษาพบว่ามอนอเมอร์หลงเหลือใน

กลุ่มนี้ซึ่งมีมวลโมเลกุลสูงจะสามารถปลดปล่อยออกมาจากชั้นพอลิเมอร์ได้น้อย แต่ก็มีความเป็นพิษต่อเซลล์สูงมากกว่ามอนอเมอร์กลุ่มที่มีมวลโมเลกุลต่ำ[20]

การศึกษาการปลดปล่อยองค์ประกอบของสารยึดติดทางทันตกรรมยังพบว่า ไม่เพียงแต่เรซินมอนอเมอร์ที่มีการปลดปล่อยมาในตัวทำละลาย แต่ยังมีองค์ประกอบอีกหลายส่วนที่ปลดปล่อยออกมาในตัวทำละลายได้เช่นกัน ไม่ว่าจะเป็น สารเริ่มปฏิกิริยาเชิงแสง (photoinitiator) เช่น CQ และ DPICL หรือ ผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา เช่น แคมโฟริกแอนไฮดรายด์ (camphoric anhydride) แต่ปริมาณองค์ประกอบเหล่านี้มีปริมาณน้อยเมื่อเทียบกับส่วนเรซินมอนอเมอร์ที่ปลดปล่อยออกมา[21]

ระดับการเกิดพอลิเมอร์ของสารยึดติดทางทันตกรรม (Degree of conversion of dental adhesive)

การเปลี่ยนแปลงจากมอนอเมอร์เป็นพอลิเมอร์นั้น โดยทั่วไปพบว่าระดับการเกิดพอลิเมอร์ของเรซินมอนอเมอร์ในสารยึดติดทางทันตกรรมอยู่ที่ร้อยละ 65-85[22-24] แม้จะมีความพยายามเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดปริมาณพอลิเมอร์ เช่น ระบบตัวเริ่มปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์ทั้งที่เปลี่ยนโดยใช้สารประเภทใหม่หรือเปลี่ยนที่ระบบของตัวเริ่มปฏิกิริยาให้ใช้พลังงานแสงน้อยลงและเพิ่มระดับการเกิดพอลิเมอร์ให้มากขึ้น[25,26] การปรับระยะห่างของปลายกระบอกเครื่องฉายแสงกับวัสดุ โดยที่หากปลายกระบอกเข้าใกล้กับวัสดุมากขึ้นจะมีระดับการเกิดพอลิเมอร์ได้มากขึ้น[6,27] การปรับระยะเวลาที่ใช้ในการฉายแสง ในประเด็นนี้หากฉายแสงตามที่ผู้ผลิตกำหนด การเพิ่มระยะเวลาจะไม่ส่งผลต่อระดับการเกิดพอลิเมอร์ที่มากขึ้นแต่ทำให้ความแข็งผิวระดับจุลภาค (microhardness) มากขึ้น[28] แต่หากใช้ระยะเวลาน้อยเกินไปจะทำให้ระดับการเกิดพอลิเมอร์น้อยลงจนส่งผลต่อสมบัติของวัสดุ การจัดการความเข้มแสงที่ใช้งานเป็นอีกวิธีการหนึ่งที่มีผลต่อระดับการเกิดพอลิเมอร์ โดยหากใช้ความเข้มแสงที่มากขึ้นระดับการเกิดพอลิเมอร์จะมากขึ้น แต่มีข้อด้อยที่ทำให้เกิดการหดตัวของวัสดุมากขึ้นและส่งผลเสียต่อวัสดุบูรณะได้ ในขณะที่หากต้องการระดับการเกิดพอลิเมอร์ที่สูงและการหดตัวของวัสดุที่น้อย จึงต้องลดความเข้มแสงลงแต่ต้องเพิ่มเวลาในการฉายแสงให้นานขึ้น หรือใช้เทคนิคอื่นในการฉายแสง เช่น การฉายแสงนำด้วยความเข้มต่ำ (soft start polymerization)[29] นอกจากนี้ประเภทของเครื่องฉายแสงที่แตกต่างกันก็มีผลต่อระดับการเกิดพอลิเมอร์ โดยเครื่องฉายแสงหลอดฮาโลเจน (halogen lamp) ให้ค่าปริมาณการเกิดพอลิเมอร์ได้มากกว่าชนิดไดโอดเปล่งแสง (light emitting diodes (LED)) และชนิดพลาสมาอาร์ค (plasma-arc) เมื่อระยะเวลาและระยะห่างของการฉายแสงเท่ากัน รวมทั้งชนิดของวัสดุแต่ละยี่ห้อผลิตภัณฑ์ต่างก็มีระดับการเกิดพอลิเมอร์ที่แตกต่างกันไป[30,31] อย่างไรก็ตาม แม้จะมีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยต่าง ๆ ตามข้างต้น แต่ก็ยังไม่พบวิธีที่ทำให้ระดับการเกิดพอลิเมอร์เกิดขึ้นสมบูรณ์ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับการเกิดพอลิเมอร์จะมีความแตกต่างกันไปตามองค์ประกอบทางเคมีอาทิ มวลโมเลกุล ซึ่งพบว่ามอนอเมอร์ที่มีขนาดใหญ่เช่น Bis-GMA ที่มีมวลโมเลกุลขนาด 512.59 กรัมต่อโมล จะมีระดับการเกิดพอลิเมอร์น้อยกว่ามอนอเมอร์ชนิด TEGDMA ที่มีมวลโมเลกุล 286.32 กรัมต่อโมลซึ่งมีขนาดเล็กกว่า ทั้งนี้เมื่อพิจารณาถึงความสมบูรณ์ของการเกิดปฏิกิริยา พบว่าภายหลังการฉายแสงมอนอเมอร์ไปแล้วนั้น มอนอเมอร์แต่ละชนิดยังเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องและจะสิ้นสุดหรือเกือบสิ้นสุดเมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 24 ชั่วโมง[32,33]

ในกรณีที่ระดับการเกิดพอลิเมอร์ต่ำเกินไป ปัญหาที่เกิดตามมาจากการที่ใช้สารยึดติดกับเนื้อฟันคือ มอนอเมอร์ที่ไม่ได้เกิดปฏิกิริยาหรือ “มอนอเมอร์หลงเหลือ” จะคงเหลืออยู่มาก ซึ่งสามารถปลดปล่อยออกมาและซึมผ่านท่อเนื้อฟัน (dentinal tubule) เข้าสู่โพรงประสาทฟันและส่งผลกระทบต่อเซลล์เนื้อเยื่อในได้[34] ทั้งนี้ความสัมพันธ์ของระดับการเกิดพอลิเมอร์และปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือที่ปลดปล่อยออกมาได้เป็นแบบแปรผกผัน กล่าวคือหากค่าระดับการเกิดพอลิเมอร์น้อยจะส่งผลให้ปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือถูกปลดปล่อยออกมาได้มาก[25]

การศึกษาเกี่ยวกับระดับการเกิดพอลิเมอร์ของมอนอเมอร์แต่ละชนิด ในปี ค.ศ. 2012 โดย Gajewski และคณะ พบว่าระดับการเกิดพอลิเมอร์ของ Bis-GMA UDMA TEGDMA และ Bis-EMA หลังจากการฉายแสง 24 ชั่วโมงอยู่ที่ร้อยละ 34.5 72.4 82.5 และ 75.5 ตามลำดับซึ่งเป็นไปตามขนาดของมวลโมเลกุลและสมบัติทางเคมีของมอนอเมอร์[32] ทั้งนี้ไม่ได้มี HEMA รวมอยู่ในการศึกษาดังกล่าว และจากการศึกษาระดับการเกิดพอลิเมอร์ของสารยึดติดทางทันต-

กรรมทั้งระบบเอทช์แอนด์รินส์ (Excite®; Ivoclar vivadent, Liechtenstein / Admira Bond; Voco, Germany) ระบบสารยึดติดเซลฟ์เอทช์ทั้งแบบสองขั้นตอน (Cleafil™ SE bond; Kuraray, Japan) และระบบสารยึดติดระบบเซลฟ์เอทช์แบบขั้นตอนเดียว (Clearfil™ 3S; Kuraray, Japan) พบว่าระดับการเกิดพอลิเมอร์หลังจากการฉายแสงทันทีอยู่ที่ร้อยละ 68.5-76.1 และเมื่อผ่านไป 24 ชั่วโมงระดับการเกิดพอลิเมอร์อยู่ที่ร้อยละ 81.9-90.9 ซึ่งระดับการเกิดพอลิเมอร์มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละกลุ่ม[33] ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามอนอเมอร์ในสารยึดติดทางทันตกรรมนั้นยังคงเกิดปฏิกิริยาได้อย่างต่อเนื่องในช่วงต้น ทั้งนี้ระดับการเกิดพอลิเมอร์ในสารยึดติดทางทันตกรรมมีความหลากหลายและแตกต่างกันไป นอกจากตามระบบและจำนวนขั้นตอนการใช้งานของผลิตภัณฑ์แล้ว ยังขึ้นกับสัดส่วนและปริมาณมอนอเมอร์แต่ละชนิด รวมถึงองค์ประกอบอื่นเช่น ปริมาณวัสดุอัดแทรกหรือระบบตัวเริ่มปฏิกิริยาและตัวยับยั้งปฏิกิริยาที่ทางบริษัทผู้ผลิตอาจไม่ได้แจ้ง ทั้งหมดนี้ล้วนอาจส่งผลต่อระดับการเกิดพอลิเมอร์ได้

วิธีวัดปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือ (Quantitative measurements of residual monomers)

การวัดปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือ เป็นการวัดปริมาณมอนอเมอร์ที่ถูกปลดปล่อยออกมาผ่านการใช้เครื่องมือต่าง ๆ ซึ่งมีหลายวิธี เช่น กล้องจุลทรรศน์อินฟราเรด (infra-red spectroscopy) เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV spectroscopy) แต่วิธีที่ถูกพัฒนาขึ้นมาและนิยมใช้วัดมอนอเมอร์หลงเหลือในปัจจุบันคือ การใช้วิธีโครมาโตกราฟฟีเหลวแรงดันสูง (high-performance liquid chromatography (HPLC))[35] และวิธีแก๊สโครมาโทกราฟีและแมสสเปกโทรเมตรี (gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS))[36] โดยหลักการของทั้งสองวิธีคล้ายคลึงกันคือ เป็นการแยกสารโดยใช้วิธีโครมาโตกราฟฟี ซึ่งสารตัวอย่างที่ทดสอบจะถูกแยกองค์ประกอบตามสมบัติทางเคมีขององค์ประกอบนั้น ข้อจำกัดของการใช้วิธีทั้งสองอยู่ที่ผู้ทำการทดลองจำเป็นต้องมีสารมาตรฐานภายนอกเป็นตัวเปรียบเทียบ โดยสารมาตรฐานนั้นต้องเป็นสารบริสุทธิ์ที่ทราบความเข้มข้นแน่นอนและเป็นชนิดเดียวกับสารที่เป็นองค์ประกอบในสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ เมื่อทำการทดสอบด้วยวิธีดังกล่าวแล้ว จะสามารถหาปริมาณของสารที่ต้องการทราบที่มีในสารตัวอย่างได้จากการอ่านค่าจากกราฟสารตัวอย่างเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน หรือใช้การคำนวณเปรียบเทียบหาปริมาณของสารจากความสูงของกราฟหรือพื้นที่ใต้กราฟ[37] ทั้งนี้วิธี HPLC นี้เหมาะกับการหาความเข้มข้นของมอนอเมอร์ที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น Bis-GMA และ UDMA เป็นต้น โดยปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่อง HPLC ให้มีขีดความสามารถเพิ่มขึ้นและถูกเปลี่ยนชื่อเป็นเครื่องโครมาโตกราฟฟีเหลวแรงดันสูงอัลตร้า (ultra-performance liquid chromatography (UPLC)) ทำให้สามารถใช้วิเคราะห์ผลได้ดียิ่งขึ้นแม้ว่าความเข้มข้นของสารองค์ประกอบในตัวอย่างนั้นจะมีปริมาณที่น้อยกว่าปริมาณน้อยที่สุดที่จำเป็นต้องมี (lower detection limit) หากตรวจสอบโดยเครื่อง HPLC[38]

แก๊สโครมาโทกราฟีและแมสสเปกโทรเมตรี หรือ GC-MS เป็นอีกเครื่องมือที่ใช้วิเคราะห์สารประกอบอินทรีย์ในสารผสม โดยสารจะถูกแยกออกจากกันเมื่อได้รับความร้อน จึงสามารถระบุชนิดและปริมาณของสารที่แยกออกมาด้วยเครื่องตรวจวัดมวล ทั้งนี้สมบัติของสารที่จะสามารถนำมาวิเคราะห์โดยวิธีนี้ได้จะต้องสามารถระเหยกลายเป็นไอได้ในปริมาณที่มากพอ มีความเสถียร ไม่สลายตัวที่อุณหภูมิสูง การวิเคราะห์ด้วยเครื่องแก๊สโครมาโทกราฟีและแมสสเปกโทรเมตรีจึงต้องเลือกสารที่จะทดสอบให้เหมาะสม ข้อดีของวิธีนี้คือ ขีดความสามารถในการวิเคราะห์ที่สูงโดยใช้ความเข้มข้นของสารตัวอย่างที่ต่ำ จึงสามารถใช้วิเคราะห์ได้ดีกับมอนอเมอร์ที่มีปริมาณน้อยหรือมีมวลโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น TEGDMA และ HEMA เป็นต้น[39]

จากวิธีการวัดปริมาณสารข้างต้น จะเห็นว่าสารแต่ละชนิดมีข้อจำกัดของปริมาณการวัดเริ่มต้น (lower limit of quantification (LLOQ)) ที่แตกต่างกัน โดยการวิเคราะห์ในปัจจุบันด้วยเทคโนโลยี UPLC-MS/MS พบว่า ความเข้มข้นต่ำที่สุดของสารที่จะวิเคราะห์จะแตกต่างกันไปดังนี้ HEMA เท่ากับ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับ Bis-GMA เท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร UDMA เท่ากับ 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ TEGDMA เท่ากับ 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร[6,40]

ปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือจากสารยึดติดทางทันตกรรม (Quantity of residual monomers from dental adhesive)

จากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ในปี ค.ศ. 2011[7] ซึ่งรวบรวมการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับการปลดปล่อยของมอนอเมอร์หลงเหลือจากวัสดุที่มีเรซินมอนอเมอร์เป็นองค์ประกอบทั้งจากวัสดุบูรณะเรซินคอมพอสิตและสารยึดติดทางทันตกรรมรวมถึงเรซินมอดิฟายด์กลาสไอโอโนเมอร์-ซีเมนต์ (resin modified glass ionomer cement) พบความสอดคล้องกันในหลายการศึกษาคือ มอนอเมอร์ที่มีมวลโมเลกุลน้อยและเป็นชนิดชอบน้ำจะถูกปลดปล่อยออกมามากกว่ามอนอเมอร์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และเป็นชนิดไม่ชอบน้ำ โดยปริมาณการปลดปล่อยมอนอเมอร์เป็นตามลำดับดังนี้ HEMA TEGDMA UDMA และ Bis-GMA[5,7,41]

และจากการศึกษาการปลดปล่อยมอนอเมอร์หลงเหลือของ Miletic และคณะในปี 2009[33] ซึ่งตรวจสอบปริมาณมอนอเมอร์ HEMA และ Bis-GMA ที่ปลดปล่อยออกมาจากสารยึดติดทางทันตกรรมทั้งจากระบบเอทช์แอนด์รินส์ระบบเซลฟ์เอทช์ทั้งแบบสองขั้นตอน และแบบขั้นตอนเดียว ผลการศึกษาพบว่า มีการปลดปล่อยมอนอเมอร์หลงเหลือทั้ง HEMA และ Bis-GMA จากสารยึดติดทุกระบบที่ทดสอบ โดยการปลดปล่อยมอนอเมอร์หลงเหลือจะเกิดขึ้นมากที่สุดในชั่วโมงแรก จากนั้นการปลดปล่อยจะลดต่ำลงเรื่อย ๆ จนเมื่อผ่านไป 24 ชั่วโมง ปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือที่ถูกปลดปล่อยจะน้อยลงจนต่ำกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารตัวอย่างที่สามารถตรวจสอบได้[33] ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาที่พบว่า ระดับการเกิดพอลิเมอร์ของมอนอเมอร์สามารถเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อยจนถึง 24 ชั่วโมงจึงจะหยุดนิ่ง[32] ทั้งนี้ปริมาณมอนอเมอร์ HEMA ที่ปลดปล่อยออกมาจะมีปริมาณมากกว่าปริมาณ Bis-GMA[33]

ในปี 2018 Putzeys และคณะ[6] ได้ศึกษาเกี่ยวกับปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือที่ปลดปล่อยออกจากสารยึดติดทางทันตกรรม โดยจำลองการศึกษาให้สอดคล้องกับสถานการณ์ทางคลินิก นำสารยึดติดทาบนเนื้อฟัน ศึกษาการเคลื่อนที่ของมอนอเมอร์ผ่านเนื้อฟันความหนา 0.3 มิลลิเมตร จากนั้นตรวจวัดปริมาณมอนอเมอร์ที่ผ่านเนื้อฟันมายังอีกฝั่งหนึ่งซึ่งเปรียบเทียบเสมือนเนื้อเยื่อในของฟัน โดยสารยึดติดทางทันตกรรมที่นำมาศึกษาคือ ออพติบอนด์เอฟแอล (Optibond™ FL; Kerr, USA) ซึ่งเป็นตัวแทนของระบบเอทช์แอนด์รินส์และเคลียร์ฟิลเอสอีบอนด์ (Cleafil™ SE bond; Kuraray, Japan) ซึ่งเป็นตัวแทนของระบบเซลฟ์เอทช์ ทั้งนี้สารยึดติดทั้งสองชนิดถือว่าเป็นสารที่มีสมบัติที่ดีใช้เป็นมาตรฐานของแต่ละระบบในการศึกษาเรื่องสารยึดติดทางทันตกรรม จากผลการศึกษาพบว่าระดับการเกิดพอลิเมอร์ภายหลังการฉายแสงทันทีของออพติบอนด์เอฟแอล เท่ากับร้อยละ 66 และเคลียร์ฟิลล์เอสอีบอนด์เท่ากับร้อยละ 82 นอกจากนี้ผู้ทำการศึกษาได้จำลองสถานการณ์ที่แย่ที่สุดที่อาจเกิดขึ้นได้ในทางคลินิกคือไม่มีการฉายแสงที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ของเรซินยึดติด เพื่อดูปริมาณมอนอเมอร์รวมถึงองค์ประกอบอื่น ๆ ที่อาจซึมผ่านชั้นเนื้อฟันได้ ทั้งนี้ในออพติบอนด์เอฟแอล ซึ่งมีองค์ประกอบในไพรเมอร์ คือ HEMA CQ และ GPDM ส่วนสารยึดติดมีองค์ประกอบคือ HEMA Bis-GMA และ CQ สำหรับกลุ่มเคลียร์ฟิลเอสอีบอนด์จะมี HEMA CQ และ 10-MDP เป็นองค์ประกอบของส่วนไพร์เมอร์ และส่วนสารยึดติดมีองค์ประกอบคือ HEMA Bis-GMA และ CQ ทั้งนี้จากผลการศึกษาพบว่า องค์ประกอบของสารยึดติดทางทันตกรรมที่มีการหลุดและซึมผ่านเนื้อฟันนั้นออกมานั้นประกอบด้วย HEMA CQ Bis-GMA GPDM 10MDP และ UDMA เรียงตามลำดับปริมาณความเข้มข้น โดยมอนอเมอร์ชนิด HEMA สามารถซึมผ่านชั้นของแผ่นเนื้อฟันความหนา 0.3 มิลลิเมตรออกมาได้ในปริมาณมากที่สุด ในขณะที่มอนอเมอร์ชนิด Bis-GMA ผ่านชั้นเนื้อฟันได้ในปริมาณต่ำมากในทุกกลุ่มทดลอง และปริมาณ BIS-GMA ที่ตรวจพบนั้นบางครั้งต่ำกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารตัวอย่างที่สามารถตรวจพบได้จากอุปกรณ์ตรวจวัด

สิ่งที่น่าสนใจจากการศึกษาข้างต้นคือ การตรวจพบมอนอเมอร์ชนิด UDMA ซึมผ่านแผ่นเนื้อฟันที่มีการทาทับด้วยสารยึดติดในกลุ่มเคลียร์ฟิลเอสอีบอนด์ที่ฉายแสงแล้ว โดยที่สารยึดติดในระบบดังกล่าวนั้นไม่มี UDMA เป็นองค์ประกอบแต่ UDMA นั้นเป็นองค์ประกอบของเรซินคอม-พอสิตที่ใช้ปิดทับเหนือขึ้นไป การตรวจพบปริมาณ UDMA ออกมาถึงแม้จะมีปริมาณเพียงเล็กน้อย แต่หมายความว่าในชั้นของสารยึดติดที่แม้จะได้รับการฉายแสงแล้วแต่ยังคงมีความไม่สมบูรณ์ของปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ จึงอาจทำให้เกิดลักษณะของเยื่อเลือกผ่าน (semi-permeable membrane)[42] มอนอเมอร์หลงเหลือจากวัสดุเรซินคอมโพสิตที่

อยู่ด้านบนจึงมีโอกาสที่จะซึมผ่านลงมาใต้ต่อชั้นสารยึดติดได้เช่นกัน[43]

สำหรับการศึกษาในกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นการนำมอนอเมอร์ HEMA Bis-GMA และ TEGDMA มาผสมเข้าด้วยกันก่อนทาทับบนเนื้อฟัน โดยไม่ได้ทำให้เกิดปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์เพื่อตัดปัจจัยอื่น ๆ ออก จากนั้นตรวจสอบการซึมผ่านเนื้อฟันพบว่าผลการทดสอบเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ ปริมาณการซึมผ่านเนื้อฟันของมอนอเมอร์เป็นตามลำดับจากมากไปน้อยดังนี้ HEMA TEGDMA และ Bis-GMA ตามลำดับ ซึ่งเป็นไปตามสมบัติทางเคมีและขนาดของมอนอเมอร์ที่กล่าวไปในตอนต้น[5]

การซึมผ่านของมอนอเมอร์หลงเหลือนั้น มีสมมติฐานว่าอาจเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ช่วงเริ่มทาสารยึดติดทางทันตกรรมลงบนเนื้อฟันที่ยังไม่เริ่มปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ไปจนถึงช่วงที่เกิดปฏิกิริยาไปเรียบร้อยแล้ว[6] อย่างไรก็ตามแม้องค์ประกอบในสารยึดติดทางทันตกรรมจะมีส่วนของเรซินที่ไม่ชอบน้ำ แต่จากการศึกษาของ Mahdhaoui ในปีค.ศ. 2017 ได้จำลองสารยึดติดทางทันตกรรมโดยการผสมมอนอเมอร์ Bis-GMA และ HEMA เข้าด้วยกันในอัตราส่วนร้อยละ 70 และ 30 ตามลำดับ และทาบนแผ่นเนื้อฟันความหนา 0.5 มม. ฉายแสงและตรวจสอบการซึมผ่านของมอนอเมอร์โดยใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำเกลือและน้ำเกลือผสมสารสกัดจากกระดูกวัว พบว่า การซึมผ่านของมอนอเมอร์ชนิด Bis-GMA ในตัวทำละลายที่ผสมสารสกัดจากกระดูกวัวซึ่งมีโปรตีนอัลบูมิน (albumin) เป็นองค์ประกอบนั้น จะมากกว่ากรณีที่น้ำเกลือเป็นตัวทำละลาย โดยปริมาณความเข้มข้นของ Bis-GMA ที่ซึมผ่านเพิ่มขึ้นถึง 20 เท่า และ HEMA สามารถซึมผ่านเนื้อฟันได้มากขึ้น 5 เท่า[34] การศึกษานี้ได้สรุปว่าของเหลวในท่อเนื้อฟันซึ่งมีโปรตีนอัลบูมินเป็นองค์ประกอบ อาจทำให้ปริมาณการซึมผ่านของมอนอเมอร์ที่เกิดขึ้นในทางคลินิกมีแนวโน้มที่จะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับในห้องปฏิบัติการ และยังแสดงให้เห็นว่ายังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการซึมผ่านเนื้อฟันของมอนอเมอร์หลงเหลือ

สำหรับในทางคลินิกนั้น ฟันที่ผุจะมีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อฟันคือมีส่วนของเนื้อฟันที่ติดเชื้อ (infected dentin) และหลังจากการกำจัดเนื้อฟันที่ติดเชื้อออก จะมีชั้นเนื้อฟันที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อ (caries- affected dentin) ซึ่งเป็นส่วนที่ไม่มีเชื้อและสามารถเกิดการคืนแร่ธาตุกลับ (remineralization) ได้[44] จึงเป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการยึดติดในการบูรณะฟัน ทั้งนี้โครงสร้างและองค์ประกอบของเนื้อฟันที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อนี้จะแตกต่างจากเนื้อฟันปกติ โดยในส่วนนี้จะมีเนื้อฟันกระด้าง (sclerotic dentin) อยู่ด้วย การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างเนื้อฟันในส่วนนี้ประกอบไปด้วย ขนาดของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ท่อเนื้อฟันมีการสร้างผลึกไวท์ลอคไคท์ (whitlockite)[45] และเนื้อฟันรอบท่อเนื้อฟัน (peritubular dentin) จะมีไกลโคโปรตีน (glycoprotein) และมิวโคโพลีแซคคาไรด์ (mucopolysaccharide) เป็นองค์ประกอบซึ่งส่งผลต่อการยอมให้แพร่ผ่านได้ของชั้นเนื้อฟัน (dentin permeability) ที่ลดลง[46] อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการศึกษาถึงการซึมผ่านของมอนอเมอร์หลงเหลือในเนื้อฟันที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อว่าสามารถแพร่ผ่านได้มากน้อยเพียงใด แต่หากอ้างอิงจากการศึกษาของ Pashley และคณะจะพบว่าเนื้อฟันที่ติดเชื้อและเนื้อฟันที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อมีการแพร่ผ่านของของเหลวภายใต้การจำลองความดันภายในโพรงประสาทฟันเพียงร้อยละ 9 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเนื้อฟันปกติ[47] จึงอาจอนุมานได้ถึงปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือที่ซึมผ่านเนื้อฟันที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อนั้นจะมีปริมาณน้อยกว่าการซึมผ่านเนื้อฟันปกติ และมีความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อในที่น้อยลง

ความเป็นพิษของมอนอเมอร์ต่อเซลล์ (Cytotoxicity of resin monomers)

มอนอเมอร์ทุกชนิดเมื่อซึมผ่านเนื้อฟันไปสัมผัสกับเนื้อเยื่อใน จะเกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ผ่านกลไกที่หลากหลายภายในเซลล์ ทั้งนี้หากมอนอเมอร์ที่สัมผัสมีปริมาณที่มากและเวลาที่นานพอ อาจส่งผลทำให้เซลล์ทำงานบกพร่องเกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อในและเกิดภาวะเนื้อเยื่อในตายได้[48-50] ในการวัดความเป็นพิษในระดับเซลล์นิยมใช้ค่า EC50 (Mean effective concentration) ซึ่งหมายความถึงความเข้มข้นของสารที่มีผลเป็นพิษต่อร้อยละ 50 ของจำนวนเซลล์ที่นำมาทดลอง ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานที่นิยมใช้บ่งบอกค่าความเป็นพิษต่อเซลล์[51]

จากการศึกษาต่าง ๆ ได้สรุปไปในทิศทางเดียวกันว่า เมื่อพิจารณาความเป็นพิษของมอนอเมอร์จากความเข้มข้นน้อยที่สุดที่มีผลต่อเซลล์เนื้อเยื่อในจะมีลำดับความเป็นพิษตามลำดับจากมากไปน้อยดังนี้ Bis-GMA UDMA TEGDMA

และ HEMA[20, 52-54] ทั้งนี้มอนอเมอร์แต่ละชนิดมีผลกระทบต่อเซลล์ผ่านกระบวนการหรือกิจกรรมต่าง ๆ ภายในเซลล์ที่แตกต่างกัน โดยมอนอเมอร์แต่ละชนิดจะก่อให้เกิดความเป็นพิษที่ไม่เท่ากัน[20] อย่างไรก็ตามโดยภาพรวมลำดับความเป็นพิษของมอนอเมอร์ต่อเซลล์จะเป็นไปตามลำดับที่ได้กล่าวมาข้างต้น

สำหรับกลไกความเป็นพิษต่อเซลล์ในกลุ่มเรซินมอนอเมอร์ชนิดเมทาไครเลต (methacrylate) มีความเกี่ยวข้องกับความเครียดออกซิเดชันหรืออีกชื่อหนึ่งคือภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ (free radical) หรือเกิดความบกพร่องของการป้องกันปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยปกติแล้วอนุมูลอิสระภายในเซลล์จะถูกทำลายโดยกลูตาไธโอนในเซลล์ แต่เมื่อมอนอเมอร์สัมผัสกับเซลล์และเกิดความเป็นพิษขึ้น ทำให้ปริมาณกลูตาไธโอนในเซลล์จะลดลงอย่างมาก อนุมูลอิสระไม่ถูกทำลายและเกิดการคั่งของอนุมูลอิสระ ส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันเกิดอะพอพโทซิส (apoptosis) และเซลล์ตายในที่สุด[8,53,55-57]

นอกเหนือจากกลไกโดยทั่วไปข้างต้นแล้ว ยังมีกลไกการเกิดพิษที่สำคัญของมอนอเมอร์ชนิด Bis-GMA และ UDMA คือเกิดการกระตุ้นบิวไทโอนีนซัลฟอกซิไมน์ (buthionine sulfoximine) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการสร้างกลูตาไธโอนในเซลล์ ซึ่งความเป็นพิษจะลดลงได้เมื่อมีกลไกทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของกลูตาไธโอน เช่นการเพิ่มขึ้นของ GSH booster 2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid หรือการเพิ่มขึ้นของ N-acetyl cysteine เป็นต้น[56,58,59]

นอกจากนี้ความเป็นพิษอีกส่วนหนึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับซิสทีน (cystine) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูตาไธโอน โดยซิสทีนจะถูกนำเข้ามาสู่เซลล์ผ่านระบบการเคลื่อนที่กรดอะมิโนแบบไม่ต้องพึ่งพาโซเดียมอิออน (Na^+ independent amino acid transport system) เมื่อซิสทีนอยู่ภายในเซลล์จะเกิดปฏิกิริยารีดักชันในเซลล์ (cellular reduction) ได้ผลผลิตเป็นซิสเทอิน (cysteine) ซึ่งมีผลต่อการสร้างกลูตาไธโอนต่อไป ทั้งนี้มอนอเมอร์ชนิด Bis-GMA และ UDMA มีผลยับยั้งการนำเข้าของสารซิสทีนสู่เซลล์ ส่งผลให้การผลิตกลูตาไธโอนลดลง จึงเกิดเซลล์ตายจากอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นตามกลไกที่กล่าวไปข้างต้น ในขณะที่มอนอเมอร์ชนิด TEGDMA และ HEMA เมื่อสัมผัสกับเซลล์เนื้อเยื่อใน แม้จะมีผลทำให้กลูตาไธโอนในเซลล์ลดลงเช่นกันแต่ลดลงในปริมาณที่ต่ำ ทั้งยังมีกลไกทำให้กระตุ้นการนำเข้าซิสทีนกลับเข้าสู่เซลล์ จึงทำให้มีสารตั้งต้นในการผลิตกลูตาไธโอนมากขึ้น กลไกการนำเข้าหรือยับยั้งซิสทีนที่มีความแตกต่างกันของมอนอเมอร์แต่ละตัวนี้ จึงส่งผลให้ความเป็นพิษต่อเซลล์ในภาพรวมของ TEGDMA และ HEMA มีน้อยกว่า Bis-GMA และ UDMA เมื่อทดสอบด้วยปริมาณมอนอเมอร์ที่สัมผัสเซลล์เท่ากัน[8,59,60]

จากการศึกษาดูปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือจากสารยึดติดทางทันตกรรมที่ผ่านการฉายแสงแล้ว มอนอเมอร์หลงเหลือที่สามารถซึมผ่านชั้นเนื้อฟันความหนา 0.3 มม. ไปสู่โพรงประสาทฟันจะมีปริมาณที่ต่ำกว่าค่ามาตรฐาน EC50 อยู่มาก ทำให้แม้จะมีปริมาณมอนอเมอร์ที่ซึมผ่านออกมามากแต่ความเป็นพิษต่อเซลล์ยังต่ำ ยกเว้นกรณีสารยึดติดทางทันตกรรมที่ไม่ผ่านการฉายแสงในขั้นตอนการยึดติดที่ตรวจพบปริมาณมอนอเมอร์ชนิด HEMA ที่เกินมาตรฐาน EC50[6]

อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกยังต้องพิจารณาหลายปัจจัยรวมด้วยเช่น ลักษณะของฟัน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อเนื้อฟัน พื้นที่ผิวในการสัมผัสสารยึดติดทางทันตกรรม ความหนาคงเหลือของชั้นเนื้อฟัน และระยะเวลาการสัมผัสของมอนอเมอร์กับเซลล์ ซึ่งบางการศึกษาพบว่าความหนาของเนื้อฟันที่ 0.5 มม. เพียงพอต่อการป้องกันการซึมผ่านของมอนอเมอร์ชนิด HEMA ทั้งนี้หากความหนาของเนื้อฟันลดลงและมอนอเมอร์สัมผัสเซลล์ในระยะเวลาที่นานขึ้นก็อาจจะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ได้[15,61,62]

แม้ว่าผลของการศึกษาที่กล่าวมาจะพบว่า ปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือที่ปลดปล่อยออกมาจะมีทั้งกลุ่มที่ผ่านเนื้อฟันมาในปริมาณมาก สัมผัสกับเนื้อเยื่อในมาก แต่มีความเป็นพิษน้อยเช่น HEMA และอีกกลุ่มที่มีความเป็นพิษที่มากกว่าแม้ปริมาณความเข้มข้นเพียงเล็กน้อย ซึ่งมีปริมาณที่ซึมผ่านออกมาไม่มากนักเช่น Bis-GMA ล้วนแต่ไม่ได้ทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์อย่างชัดเจน[6] อย่างไรก็ตามความเป็นพิษของมอนอเมอร์นั้นต้องคำนึงถึงผลเสียในระยะยาวที่อาจเกิดขึ้น เช่น การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนส์ ความผิดปกติในการแบ่งตัวของเซลล์ ปัจจัยเหล่านี้ยังเป็นสิ่งที่ต้องพึงระวังและไม่ควรมองข้าม[62,63]

สรุป

สารยึดติดทางทันตกรรมไม่อาจมีปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ที่สมบูรณ์ได้ ระดับการเกิดพอลิเมอร์อยู่ที่ร้อยละ 65-85 ส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยมอนอเมอร์หลงเหลือที่สามารถซึมผ่านชั้นเนื้อฟันที่มีความหนาไม่เกิน 0.5 มม.ได้ รวมถึงยังมีปัจจัยทางคลินิกที่อาจเอื้อต่อการเคลื่อนที่ของมอนอเมอร์หลงเหลือได้ดียิ่งขึ้น เช่นสารอัลบูมินในของเหลวในท่อเนื้อฟัน แต่ยังมีปัจจัยที่อาจขัดขวางการซึมผ่านได้เช่น เนื้อฟันกระด้างหรือพื้นที่สัมผัสที่มีขนาดเล็ก เป็นต้น โดยมอนอเมอร์ที่ปลดปล่อยจะมีปริมาณและความสามารถในการซึมผ่านเนื้อฟันเรียงลำดับตามมวลโมเลกุลและสมบัติทางเคมีจากน้อยไปมาก คือ HEMA > TEGDMA > UDMA > Bis-GMA และความเป็นพิษต่อเซลล์เรียงลำดับจากระดับความเป็นพิษจากมากไปน้อยคือ Bis-GMA > UDMA >TEGDMA > HEMA โดยหลังจากที่มอนอเมอร์สัมผัสกับเนื้อเยื่อในจะเกิดความเป็นพิษผ่านกลไกการทำลายของกลูตาไธโอนในเซลล์และการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระในเซลล์ ทำให้เกิดความเครียดออกซิเดชันและเซลล์ตายในที่สุด อย่างไรก็ตามปริมาณมอนอเมอร์หลงเหลือจากสารยึดติดทางทันตกรรมที่ซึมผ่านสู่เนื้อเยื่อในมีความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษถึงค่า EC50 ยกเว้นในกรณีที่สารยึดติดทางทันตกรรมไม่ได้รับการฉายแสงหรือกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ การใช้สารยึดติดทางทันตกรรมให้ถูกต้องผ่านการฉายแสงให้เกิดปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์จึงเป็นสิ่งที่ควรต้องใส่ใจ เพื่อลดผลของมอนอเมอร์หลงเหลือที่จะตกค้างและเป็นพิษต่อเซลล์ได้

References

1. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater* 2011; 27(1): 29-38.
2. Cândea Ciurea A, Şurlin P, Stratul Ş I, et al. Evaluation of the biocompatibility of resin composite-based dental materials with gingival mesenchymal stromal cells. *Microsc Res Tech* 2019; 82(10): 1768-1778.
3. Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. The mechanical properties of human dentin: a critical review and re-evaluation of the dental literature. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(1): 13-29.
4. Łagocka R, Mazurek-Mochol M, Jakubowska K, Bendyk-Szeffer M, Chlubek D, Buczkowska-Radlińska J. Analysis of base monomer elution from 3 flowable bulk-fill composite resins using high performance liquid chromatography (HPLC). *Med Sci Monit* 2018; 24: 4679-4690.
5. Ferracane JL. Elution of leachable components from composites. *J Oral Rehabil* 1994; 21(4): 441-452.
6. Putzeys E, Duca RC, Coppens L, et al. In-vitro transdentinal diffusion of monomers from adhesives. *J Dent* 2018; 75: 91-97.
7. Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, et al. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater* 2011; 27(8): 723-747.
8. Schneider TR, Hakami-Tafreshi R, Tomasino-Perez A, Tayebi L, Lobner D. Effects of dental composite resin monomers on dental pulp cells. *Dent Mater J* 2019; 38(4): 579-583.
9. Kerezoudi C, Samanidou VF, Gogos C, Tziafas D, Palaghias G. Evaluation of monomer leaching from a resin cement through dentin. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2019; 27(1): 10-17.
10. Sofan E, Sofan A, Palaia G, Tenore G, Romeo U, Migliau G. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Ann Stomatol (Roma)* 2017; 8(1): 1-17.
11. Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials* 2007; 28(26): 3757-3785.
12. Walter R, Swift EJ, Jr., Boushell LW, Braswell K. Enamel and dentin bond strengths of a new self-etch adhesive system. *J Esthet Restor Dent* 2011; 23(6): 390-396.

13. Chang JC, Hurst TL, Hart DA, Estey AW. 4-META use in dentistry: A literature review. *J Prosthet Dent* 2002; 87(2): 216-224.
14. Mavroudakis E, Cuccato D, Moscatelli D. Determination of reaction rate coefficients in free-radical polymerization using density functional theory. In: Soroush M, ed: *Computational Quantum Chemistry,* Elsevier Inc; 2019: 47-98.
15. Bouillaguet S, Wataha JC, Hanks CT, Ciucchi B, Holz J. In vitro cytotoxicity and dentin permeability of HEMA. *J Endod* 1996; 22(5): 244-248.
16. Van Landuyt KL, De Munck J, Snauwaert J, et al. Monomer-solvent phase separation in one-step self-etch adhesives. *J Dent Res* 2005; 84(2): 183-188.
17. Pashley EL, Zhang Y, Lockwood PE, Rueggeberg FA, Pashley DH. Effects of HEMA on water evaporation from water-HEMA mixtures. *Dent Mater* 1998; 14(1): 6-10.
18. Tay FR, Pashley DH. Have dentin adhesives become too hydrophilic? *J Can Dent Assoc* 2003; 69(11): 726-731.
19. Silikas N, Watts DC. Rheology of urethane dimethacrylate and diluent formulations. *Dent Mater* 1999; 15(4): 257-261.
20. Bakopoulou A, Papadopoulos T, Garefis P. Molecular toxicology of substances released from resin-based dental restorative materials. *Int J Mol Sci* 2009; 10(9): 3861-3899.
21. Geurtsen W, Spahl W, Müller K, Leyhausen G. Aqueous extracts from dentin adhesives contain cytotoxic chemicals. *J Biomed Mater Res* 1999; 48(6): 772-777.
22. El-Damanhoury HM, Gaintantzopoulou M. Effect of thermocycling, degree of conversion, and cavity configuration on the bonding effectiveness of all-in-one adhesives. *Oper Dent* 2015; 40(5): 480-491.
23. Faria-e-Silva AL, Lima AF, Moraes RR, Piva E, Martins LR. Degree of conversion of etch-and-rinse and self-etch adhesives light-cured using QTH or LED. *Oper Dent* 2010; 35(6): 649-654.
24. Kanehira M, Finger WJ, Hoffmann M, Endo T, Komatsu M. Relationship between degree of polymerization and enamel bonding strength with self-etching adhesives. *J Adhes Dent* 2006; 8(4): 211-216.
25. Pongprueksa P, Miletic V, Janssens H, et al. Degree of conversion and monomer elution of CQ/amine and TPO adhesives. *Dent Mater* 2014; 30(6): 695-701.
26. Van Landuyt KL, Cardoso MV, De Munck J, et al. Optimization of the concentration of photo-initiator in a one-step self-etch adhesive. *Dent Mater* 2009; 25(8): 982-988.
27. Wegehaupt FJ, Lunghi N, Belibasakis GN, Attin T. Influence of light-curing distance on degree of conversion and cytotoxicity of etch-and-rinse and self-etch adhesives. *BMC Oral Health* 2016; 17(1): 12.
28. Lima AF, de Andrade KM, da Cruz Alves LE, et al. Influence of light source and extended time of curing on microhardness and degree of conversion of different regions of a nanofilled composite resin. *Eur J Dent* 2012; 6(2): 153-157.
29. Silikas N, Eliades G, Watts DC. Light intensity effects on resin-composite degree of conversion and shrinkage strain. *Dent Mater* 2000; 16(4): 292-296.
30. Ozturk B, Cobanoglu N, Cetin AR, Gunduz B. Conversion degrees of resin composites using different light sources. *Eur J Dent* 2013; 7(1): 102-109.

31. Katahira N, Foxton RM, Inai N, Otsuki M, Tagami J. Comparison of PAC and QTH light sources on polymerization of resin composites. *Am J Dent* 2004; 17(2): 113-117.
32. Gajewski VE, Pfeifer CS, Fróes-Salgado NR, Boaro LC, Braga RR. Monomers used in resin composites: degree of conversion, mechanical properties and water sorption/solubility. *Braz Dent J* 2012; 23(5): 508-514.
33. Miletic V, Santini A, Trkulja I. Quantification of monomer elution and carbon-carbon double bonds in dental adhesive systems using HPLC and micro-Raman spectroscopy. *J Dent* 2009; 37(3): 177-184.
34. Mahdhaoui K, Fournier B, Derbanne MA. Unbound monomers do diffuse through the dentin barrier. *Dent Mater* 2017; 33(6): 743-751.
35. Okamoto Y, Shintani H, Inoue T, Okuda K. Effects of water-extractable components from bis-GMA-based methacrylate resin on collagen from bovine tendon. *Arch Oral Biol* 1986; 31(10): 639-641.
36. Tanaka K, Taira M, Shintani H, Wakasa K, Yamaki M. Residual monomers (TEGDMA and Bis-GMA) of a set visible-light-cured dental composite resin when immersed in water. *J Oral Rehabil* 1991; 18(4): 353-362.
37. Moldovan M, Balazsi R, Soanca A, et al. Evaluation of the degree of conversion, residual monomers and mechanical properties of some light-cured dental resin composites. *Materials (Basel)* 2019; 12(13): 2109
38. Korfmacher WA. Principles and applications of LC-MS in new drug discovery. *Drug Discov Today* 2005; 10(20): 1357-1367.
39. Dorman FL, Whiting JJ, Cochran JW, Gardea-Torresdey J. Gas chromatography. *Anal Chem* 2010; 82(12): 4775-4785.
40. Putzeys E, Cokic SM, Chong H, et al. Simultaneous analysis of bisphenol A based compounds and other monomers leaching from resin-based dental materials by UHPLC-MS/MS. *J Sep Sci* 2017; 40(5): 1063-1075.
41. Polydorou O, König A, Hellwig E, Kümmerer K. Long-term release of monomers from modern dental-composite materials. *Eur J Oral Sci* 2009; 117(1): 68-75.
42. Carrilho MR, Tay FR, Donnelly AM, et al. Membrane permeability properties of dental adhesive films. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 88(2): 312-320.
43. Cadenaro M, Maravic T, Comba A, et al. The role of polymerization in adhesive dentistry. *Dent Mater* 2019; 35(1): e1-e22.
44. Marshall GW, Jr., Chang YJ, Gansky SA, Marshall SJ. Demineralization of caries-affected transparent dentin by citric acid: an atomic force microscopy study. *Dent Mater* 2001; 17(1): 45-52.
45. Mjör IA. Dentin permeability: the basis for understanding pulp reactions and adhesive technology. *Braz Dent J* 2009; 20(1): 3-16.
46. Shimizu C, Yamashita Y, Ichijo T, Fusayama T. Carious change of dentin observed on longspan ultrathin sections. *J Dent Res* 1981; 60(11): 1826-1831.
47. Pashley EL, Talman R, Horner JA, Pashley DH. Permeability of normal versus carious dentin. *Endod Dent Traumatol* 1991; 7(5): 207-211.
48. Malekipour MR, Razavi SM, Khazaei S, Kazemi S, Behnamanesh M, Shirani F. Histologic evaluation of human pulp response to total etch and self etch adhesive systems. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15(5): 428-431.

49. Massaro H, Zambelli LFA, Britto AA, et al. Solvent and HEMA increase sdhesive toxicity and cytokine release from dental pulp cells. *Materials (Basel)* 2019; 12(17): 2750
50. Gupta SK, Saxena P, Pant VA, Pant AB. Release and toxicity of dental resin composite. *Toxicol Int* 2012; 19(3): 225-234.
51. Demirci M, Hiller KA, Bosl C, Galler K, Schmalz G, Schweikl H. The induction of oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity by dental adhesives. *Dent Mater* 2008; 24(3): 362-371.
52. Reichl FX, Simon S, Esters M, et al. Cytotoxicity of dental composite (co)monomers and the amalgam component Hg(2+) in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol* 2006; 80(8): 465-472.
53. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res* 2006; 85(10): 870-877.
54. Kraus D, Wolfgarten M, Enkling N, et al. In-vitro cytocompatibility of dental resin monomers on osteoblast-like cells. *J Dent* 2017; 65: 76-82.
55. Schweikl H, Hartmann A, Hiller KA, et al. Inhibition of TEGDMA and HEMA-induced genotoxicity and cell cycle arrest by N-acetylcysteine. *Dent Mater* 2007; 23(6): 688-695.
56. Lee DH, Lim BS, Lee YK, Ahn SJ, Yang HC. Involvement of oxidative stress in mutagenicity and apoptosis caused by dental resin monomers in cell cultures. *Dent Mater* 2006; 22(12): 1086-1092.
57. Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. HEMA-induced cytotoxicity: oxidative stress, genotoxicity and apoptosis. *Int Endod J* 2014; 47(9): 813-818.
58. Zhang Y, Jia H, Jin Y, et al. Glycine attenuates LPS-induced apoptosis and inflammatory cell infiltration in mouse liver. *J Nutr* 2020; 150(5): 1116-1125.
59. Pauly K, Fritz K, Furey A, Lobner D. Insulin-like growth factor 1 and transforming growth factor-β stimulate cystine/glutamate exchange activity in dental pulp cells. *J Endod* 2011; 37(7): 943-947.
60. McBean GJ. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes. *Amino Acids* 2012; 42(1): 199-205.
61. Tak O, Usumez A. Diffusion of HEMA from resin cements through different dentin thicknesses in vitro. *Am J Dent* 2015; 28(5): 285-291.
62. Cetingüç A, Olmez S, Vural N. HEMA diffusion from dentin bonding agents in young and old primary molars in vitro. *Dent Mater* 2007; 23(3): 302-307.
63. Yang Y, Reichl FX, Shi J, He X, Hickel R, Högg C. Cytotoxicity and DNA double-strand breaks in human gingival fibroblasts exposed to eluates of dental composites. *Dent Mater* 2018; 34(2): 201-208.