

**T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**ORTOGNATİK CERRAHİ SONRASI SAÇ VE
TIRNAKTA ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. İDİL BOZKUŞ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülin Arun**

İSTANBUL – 2008

TEŞEKKÜR

Ortodonti eğitimim boyunca bana büyük emeği geçen ve her konuda destek ve yardımcı olan, değerli hocam ve tez danışmanım Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Tülin Arun'a**,

Ortodonti eğitimim sırasında sunmuş olduğu olanaklar ve desteği için Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı Sayın **Prof. Dr. Türker Sandallı'ya**,

Tezimin hazırlanmasındaki içten yardımları, sonsuz sabrı ve uzmanlık eğitimime yapmış olduğu katkılarından dolayı Sayın **Yrd. Doç. Dr. Derya Germeç'e**,

Tezimin konusunun belirlenmesinde ve hazırlanmasında benden hiçbir yardımını esirgemeyen ve destek olan, Sayın **Doç. Dr. Korkmaz Sayınsu'ya**,
Doç. Dr. Fulya Işık' a

Doktora eğitimim sırasında bana destek ve yardımcı olan **Yrd. Doç. Dr. Didem Nalbantgil Özdemir'e**, **Yrd. Doç. Dr. Göksu Trakyalı'ya**, **Yrd. Doç. Dr. Derya Germeç Çakan'a** ve **Uzm Dr. Oğuz Öztoprak'a**,

4 yıllık doktora öğrenciliğim boyunca hep yanımda olup, yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım **Dr. Gülçin Acun**, **Dr. Çiğdem Tabakoğlu**, **Dr. Berna Altan Yüzbaş**, **Dr Sinan Atıcı**, **Dr Resai Aydın** ve **Dr Ufuk Demir'e**,

Tüm diş hekimliği eğitimimde bana hep yol gösteren ve destek olan Annem **Tamara Bozkuş'a**, babam **Rüştü Bozkuş'a**

Teşekkür ederim.

ÖZET

Bu araştırmanın amacı, ortognatik cerrahi sonrası titanyum alaşımından oluşan minivida ve miniplak yerleştirilmiş hastaların saç ve tırnak dokularında zamana bağlı birikebilecek titanyum (Ti), alüminyum (Al) ve vanadyum (V) element düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Araştırmanın çalışma grubunu, minimum 14 ay maksimum 96 ay önce (ortalama $54,7 \pm 3$, 54 ay) ortognatik cerrahi geçirerek orta yüz bölgelerine Trimed® (Ankara, Türkiye) firması tarafından üretilen Ti-6Al-4V alaşımından yapılan miniplak ve minividalar yerleştirilmiş, yaş ortalamaları $26,9 \pm 2,9$ olan 20 birey oluşturmuştur. Kontrol grubuna ise ortognatik cerrahi geçirmemiş, yaş ortalamaları $27,9 \pm 4,0$ olan, sağlıklı 10 birey dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerden alınan saç ve tırnak örneklerindeki element seviyelerinin ölçümü İndüktif Çiftlenmiş Plazma Kütle Spektrometresi (Thermo Elemental X7 serisi; Thermo Elektronik; İngiltere) ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) yanı sıra, çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubundan alınan örneklerle göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Tırnak örneklerinde Ti ve V seviyelerinin de çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,0001$, $p < 0,01$). Yalnızca tırnak Al seviyesinin çalışma ve kontrol gruplarında benzer olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, ortognatik cerrahi geçirmiş olan hastalarda Ti fiksasyon aygıtlarının korozyon ürünlerinden olan elementlerin saç ve tırnak dokusundaki birikimleri göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi kemik iyileşmesinin ardından plak ve vidalarının çıkarılması düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: Ortognatik cerrahi, element düzeyleri, Ti-6Al-4V, korozyon, saç, tırnak, ICP-MS

SUMMARY

EVALUATION OF METAL CONCENTRATIONS IN THE HAIR AND NAIL OF PATIENTS WHO HAVE HAD AN ORTHOGNATIC SURGERY

The aim of this study was to evaluate the concentrations of aluminum, titanium and vanadium in the hair and nail of patients who surgically received titanium miniplates and screws.

Our study group was consisted of 20 patients who have had an orthognatic surgery minimum 14 and maximum 96 month (mean $54,7 \pm 3, 54$ month) before and their mean age was $26,9 \pm 2,9$ years. They had miniplates and miniscrews put in the middle face region made by Ti-6Al-4V alloys manufactured by Trimed® (Ankara, Turkey). Our control group consisted of 10 healthy people who have never had an orthognatic surgery with mean age of $27,9 \pm 4,0$ years.

Metal concentrations in the hair and nail of patients were measured by inductively coupled plasma mass spectroscope (Thermo Elemental X7 serisi; Thermo Elektron; England). Descriptive statistical methods (mean, median, standat deviation, minimum, maximum value) were used for data analysis and Mann-Whitney U test was used to compare both groups.

Results from our study revealed that Al, Ti and V concentrations in the hair of study group are significantly higher than the control group ($p < 0,001$). Ti and V concentrations in the nail of study group are also significantly higher than the control group ($p < 0,0001$, $p < 0,01$). Al concentration in the nail was found similar in both groups.

As a conclusion; miniplate and screws can be taken out after the surgical bone healing, considering the corrosion element accumulation from the Ti fixation appliances in the hair and nails of the surgically treated patients.

Keywords: Orthognatic surgery, element levels, Ti-6Al-4V, corrosion, hair, nail, ICP-MS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER	VI
RESİM LİSTESİ	IX
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. İdeal Biyomateryalde aranan özellikler	4
2.1.1. Biyouyumluluk	4
2.1.2. Fiziksel Özellikler	4
2.1.3. Korozyona Direnç	5
2.1.4. Bulunabilirlik	7
2.1.5. Entegrasyon	7
2.1.6 Radyolojik Görüntünün Netliği	7
2.2. Biyomateryal Yapımında Kullanılan Alaşımlar Ve Özellikleri	7
2.2.1. Paslanmaz Çelik	7
2.2.2. Krom-Kobalt Alaşımları	8
2.2.3. Titanyum	8
2.3. Korozyon Ürünlerinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri	9
2.3.1. Alüminyum Elementinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri	9
2.3.2. Vanadyum Elementinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri	11
2.3.4. Titanyum Elementinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri	12

2.4. Elementlerin Biriktiği Dokular	13
2.5. Elementlerin Ölçölme Yöntemleri	16
2.6. ICP-MS Cihazı	17
2.7. Teknik Altyapı ICP-MS Birimi	18
2.8. Derişim Birimleri	18
2.9. Ölçölen Elementler Ve Ölçüm Sınırları	19
2.10. Titanyum Alaşımı Biyomateryallerden Salınan Korozyon Ürünlerinin Vücuttaki Birikimleri Ve Etkilerine Dair Yapılan Çalışmalar	19
BİREYLER VE YÖNTEM	30
3.1. Bireyler	30
3.1.2 Çalışma Ve Kontrol Gruplarına Dahil Edilen Bireylerin Seçim Kriterleri	30
3.2. Yöntem	31
3.2.1. Saç Ve Tırnak Örneklerinin Toplanması	32
3.2.2. Saç Ve Tırnak Örneklerinin Hazırlanması	32
3.2.3. Saç Ve Tırnak Örneklerindeki Element Miktarlarının ICP-MS Cihazı İle Ölçölmesi	35
3.2.3.1. Saç Ve Tırnak Örneklerindeki Çözeltiye Alınması	35
3.2.3.2. Saç Ve Tırnak Örneklerindeki Element Miktarlarının ICP-MS Cihazı İle Ölçölmesi	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	67

KISALTMALAR ve SİMGELER

1. Al : Alüminyum
2. As : Arsenik
3. Cad : Kadmiyum
4. Cr-Co : Krom- Kobalt
5. Cu : Bakır
6. Fe : Demir
7. Hg : Civa
8. K : Potasyum
9. Mn : Manganez
10. Na : Sodyum
11. Ni : Nikel
12. Pb : Kurşun
13. Se : Selenyum
14. Si : Silikon
15. SS : Paslanmaz Çelik
16. Ti : Titanyum
17. V : Vanadyum
18. Zn : Çinko
19. TMA : Titanyum Molibden alaşım

- 20.** AMS : Hızlandırıcı kütle spektrofotometresi
- 21.** EDXA : Enerji dağılımlı X ışını analizi
- 22.** ETAAS : Elektrotermal atomik absorpsiyon spektrofotometre
- 23.** FAAS : Alevli atomik absorpsiyon spektrofotometre
- 24.** GFAAS : Grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometre
- 25.** ICP-AES : İndüktif çiftlenmiş plazma atomik emisyon spektrofometre
- 26.** ICP-MS : İndüktif çiftlenmiş plazma kütle spektrofometre
- 27.** LAMMA : Lazer mikroprob kütle spektrometresi
- 28.** NAA : Nötron aktivasyon analizi
- 29.** SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu
- 30.** ppm : Milyonda bir parça
- 31.** ppb : Milyarda bir parça
- 32.** ppt : Trilyonda bir parça
- 33.** ppq : Katrilyonda bir parça
- 34.** GA : Değişken aralığı
- 35.** K : Kelvin
- 36.** L : Litre
- 37.** mm : Milimetre
- 38.** m/z : Kütle/yük
- 39.** Max : Maksimum

- 51.** Min : Minimum
- 55.** GA : Değişken aralığı
- 54.** ss : Standart Sapma
- 55.** % : Yüzde
- 56.** ° : Derece

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Hastalardan alınan saç ve tırnak örnekleri.....	32
Resim 2: Örneklerin saf su ve asetonla yıkanması.....	33
Resim 3: Örneklerin kurutulması.....	34
Resim 4: Örneklerin cam tüplerde saklanması.....	34
Resim 5: Örneklerin Mikro Dalga Fırın Biriminde çözülmesi	35
Resim 6: ICP-MS cihazı.....	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet ortalamalarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 2: Çalışma grubunun saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	39
Tablo 3: Çalışma grubunun tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	39
Tablo 4: Kontrol grubunun saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	40
Tablo 5: Kontrol grubunun tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	41
Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarına ait saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	41
Tablo 7: Çalışma ve kontrol gruplarına ait tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	43
Tablo 8: Normal ve anormal saç Al düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....	44
Tablo 9: Normal ve anormal tırnak Al düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....	44
Tablo 10: Normal ve anormal saç Ti düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....	45
Tablo 11: Normal ve anormal tırnak Ti düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....	45

Tablo 12: Normal ve anormal saç V düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....46

Tablo 13: Normal ve anormal tırnak V düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....46

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılmasına ait grafikler 42
- Şekil 2:** Çalışma ve kontrol gruplarına ait tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V seviyelerine karşılaştırılmasına ait grafikler..... 43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortopedik fiksasyon aygıtları kırık tedavilerinde, yumuşak doku yaralanmalarında ve rekonstrüktif cerrahide rutin olarak kullanılmaktadır. Bu aygıtlar, kırık hatlarının düzeltilmesinden sonra, kemik iyileşmesi sırasında segmentlerin stabilizasyonu ve bu segmentlerin düzgün konumlanmaları amacı ile uzun süre vücutta bırakılmaktadır.

Fiksasyon aygıtları, internal (vidalar, plaklar, teller), eksternal ve intrameduller elemanlar (pinler, çubuklar, çiviler) olarak üç ana sınıfa ayrılırlar. Yüz kemiklerinin sabitlenmesinde plak ve vidaların kullanılması 1960'lı yılların sonları ile 1970'li yılların başında daha yaygın hale gelmiştir. Cerrahi tekniklerin gelişmesi, plak ve vida tasarımlarının farklılaşması, biyouyumluluğu yüksek materyallerin kullanılmasıyla ortognatik cerrahi vakalarında rijit internal fiksasyon yöntemi sıklıkla tercih edilmeye başlanmıştır. Bu yöntem cerrahın kemik segmentlerini çok dikkatli yerleştirmesini gerektirir. Bununla birlikte intermaksiller fiksasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı için hastaya çenelerini ameliyat sonrası erken dönemde kullanabilme avantajını sağlamaktadır (1,2,3).

Erken dönemde oral ve maksillofasyal cerrahide kullanılan plaklar genelde büyük ve kaba bir yapıya sahipti ve paslanmaz çelik (SS) ve krom-kobalt (Cr-Co) alaşımlarından üretilmişlerdi. Bu alaşımların kemiğin iyileşmesi, yeniden şekillenmesi ve büyümesi üzerine olumsuz etkilerinin olmasının yanında, korozyona uğramaları sonucunda çevre ve uzak dokulara toksik etkilerinin olduğu da düşünüldüğünden kemik iyileşmesinin ardından çıkarılmaları önerilmekteydi (3,4).

İnternal fiksasyondan sonra ikincil bir cerrahinin gerekmesi, daha küçük ve ince yapıya sahip, biyouyumluluğu daha iyi olan ve daimi olarak vücutta bırakılabilecek titanyum (Ti) alaşımından materyallerin geliştirilmesinde temel etken olmuştur. Günümüzde cerrahi fiksasyon plak ve vidaları Ti alaşımlarından üretilmektedirler.

Ti ve alaşımları mükemmel mekanik özellikleri ve diğer biyomateryallere göre korozyona daha fazla direnç göstermeleri nedeniyle ortopedik ve maksillofasyal uygulamalarda çok fazla kullanılmalarına rağmen bu alaşımların vücuttaki dokular üzerine etkileri konusunda farklı düşünceler mevcuttur. Onbeş yılı aşkın bir süredir, birçok araştırmacı Ti alaşımından oluşan ortopedik aygıtlardan ve miniplaklardan salınan iyonların miktarı, birikimleri ve vücutta dağılım bölgeleri üzerine birçok çalışma yapmış ancak ortak bir karara varamamışlardır. Bazı araştırmacılar Ti miniplakların ve minividaların yüzeylerindeki oksit tabakanın kazandırdığı direnç nedeniyle zararsız olduklarını ve vücutta bırakılabilecekleri savunurken (5,6), bazı araştırmacılar ise Ti' un uzun dönemdeki etkileri bilinmediğinden özellikle genç hastalarda kemik iyileşmesinin ardından çıkarılmalarını önermişlerdir (7,8). Ayrıca Ti biyomateryallerin kendilerini çevreleyen dokular üzerinde ve diğer organlarda negatif etkilerinin olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (9-14).

Genellikle komşu yumuşak dokularla beraber çıkarılan miniplakların incelendiğı araştırmalarda, komşu yumuşak doku ve kemik dokuda Ti pigmentasyonları, enflamasyon hücrelerinin varlığı ortak ve en çok rastlanan bulgulardır (6,15). Ti partiküllerinin birikiminin çevre dokularda dejeneratif değişiklikler oluşturabileceğı de ileri sürülmüştür (10). Ti implantların ve miniplakların diğer organlar ve uzak dokulardaki etkileri incelendiğinde ise, bölgesel lenf nodları (11,12), karaciğer ve dalak (16-18) gibi organlarda Ti, Alüminyum (Al) ve Vanadyum (V) birikimi bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiş olsa da bu elementlerin uzun süreçte birikimleri ve etkileri hala açıklığa kavuşmamıştır.

Ti, Al ve V elementlerinin zamana bağılı birikimlerinin sistemik ve lokal olarak toksik etkili olduğu düşünölmekle birlikte maksillofasiyal cerrahide kullanılan Ti miniplak ve vidaların korozyon ürünleri genellikle yakın çevre dokularda araştırılırken, uzak dokulardaki birikim daha az incelenmiştir. Fiksasyon plaklarının enfeksiyon, dokuda perforasyon, migrasyon veya hasta rahatsızlığı gibi nedenlerle çıkarılmasını gerektiren durumlar sonucunda çevre yumuşak ve sert dokuların değerlendirilmesi kolaylaşmıştır. Diğer yandan lenf nodları, karaciğer, dalak gibi uzak dokularda ve serum gibi vücut sıvılarındaki

element birikiminin tesbiti genellikle daha invaziv yöntemlerin kullanımını (18,19) veya hayvan deneylerini gerekli kılmaktadır (17,12). Bununla birlikte, uzak sert dokularda uzun süreçte eser element birikimini göstermekte invaziv olmayan bir araç olarak saç ve tırnak dokusunun kullanımı önerilebilir. Özellikle saç, vücudun maruz kaldığı aşırı metal yüklemelerini göstermek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (20).

Ortognatik cerrahide kullanılan vida ve plakların avantajları ve dezavantajları, uzun dönemde, lokal etkilerinin yanında sistemik etkileri de bilinerek değerlendirilmelidir. Çalışmamızın amacı, Ti alaşımından oluşan vida ve miniplak yerleştirilmiş hastaların ortognatik cerrahi sonrası saç ve tırnak dokularında zamana bağlı olarak birikebilecek Ti, Al ve V element düzeylerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Biyomateryaller vücudun fonksiyon görmeyen ya da zarar görmüş kısmını taklit eden, dokular tarafından kabul edilen ve minimal konak cevabı oluşturan özel materyallerdir. Ayrıca biyomateryaller ortognatik cerrahide kemik fiksasyonu için kullanılan vida, plak gibi fiksasyon aygıtlarının yapımında da kullanılmaktadırlar. Metal alaşımları vücudun fonksiyon görmeyen kısımlarının yerini alabilen biyomateryallerin büyük bir kısmını oluşturur. SS, saf Ti ve Ti alaşımları, Co-Cr ve şekil hafızalı Ni-Ti alaşımlar metalik materyallerin arasında en çok kullanılanlardandır.

2.1. İdeal Biyomateryalde Aranılan Özellikler

2.1.1. Biyouyumluluk

Biyouyumluluk, canlı dokularla temasta olan herhangi bir malzemenin ilk olarak onu çevreleyen dokular ve daha sonra vücudun tamamınca kabul edilebilme özelliğidir. Biyomateryaller ise yaşayan sistemler içerisinde ve onlarla ilişkide olan, ancak sistemik ve farmakolojik olarak reaksiyona girmeyen malzemeler olmalıdır. Biyomateryal yapımında kullanılan alaşımlar lokal ve sistemik olarak toksik, immunojenik ve karsinojenik olmamalıdır. Biyouyumluluk biyomateryallerde olması gereken birincil özelliktir.

2.1.2. Fiziksel özellikler

Kullanılan alaşımların, basınca, esnemeye karşı direnç özellikleri ve dayanıklılık limitleri kullanım için uygun olmalıdır.

Esneme gücü, materyalin şeklinde daimi bir değişikliğe neden olabilecek en düşük kuvvete karşı oluşan güç olarak ifade edilmektedir. Tüm materyallerde yüksek esneme gücü tercih edilirken kas gerilimlerinin ve çiğneme kuvvetlerinin etkili olduğu bölgelerde esneme gücünün yüksek olması kaçınılmazdır. Özellikle mandibulada kullanılan plaklar dinamik bir ortamda bulduklarından esneme güçleri yüksek olmalıdır (21).

Dayanıklılık limiti ise bir materyalin süregelen bir kuvvetin etkisi altında herhangi bir bozulma olmadan fonksiyon görmesidir. Materyalin sertlik özelliği,

elastik katsayısı ile belirtilirken, elastikiyet özelliği ise deformasyona neden olan kuvvet ortadan kalktığında materyalin orijinal şekline dönme özelliği olarak tanımlanmaktadır. Biyomateryallerin stres birikimlerinin önlenmesi amacıyla bu özelliklerinin kemik dokuyla benzer olması istenmektedir.

Özetle yalnızca fiziksel özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, en iyi biyomateryallerin esneme gücü ve dayanıklılık limitlerinin yüksek ve elastikiyet katsayılarının da kemiğinkine yakın olması tercih edilmektedir (22).

2.1.3. Korozyona direnç

Korozyon, metalik bir materyalin likit, gaz ya da hem gaz hem de likitten oluşmuş bir çevre içindeki kaçınılmaz bozulma reaksiyonu olarak ifade edilebilir. Vücut sıvılarıyla temas eden çoğu biyomateryal korozyona uğrar (22).

Fizyolojik solüsyonların metalik materyallere aşırı derecede koroziv etkili olduğu bilinmektedir. Ortopedik aygıtların ve miniplakların cerrahi olarak yerleştirilmesinin ardından ekstraselüler sıvıların alaşım halindeki bu aygıtları ıslatması sonucunda pasif oksit tabakasının stabilitesi değişmiş olur. Böylece metal iyonlarının salınımları artar ve korozyon meydana gelir (23).

Korozyonu etkileyen faktörler şunlardır:

- Materyalin yapısı
- Materyalin kimyasal ve termal etkileşimlere cevabı
- Yüzey alanı
- Yüzey özellikleri, homojenitesi ve morfolojisi
- Metalin içinde bulunduğu ortam
- Ortamın pH'ı
- Ortamın ısısı
- Metaller arasındaki galvanik akım

Elektrolitik bir çevrede farklı elektrokimyasal potansiyele sahip iki farklı metalin varlığında galvanik korozyon meydana gelir. Metalin çeşitli etkenler nedeniyle termodinamik stabilitesinin bozulup katı formdan iyonik forma geçme

potansiyeline sahip olması ve bunun sonucunda içinde bulunduğu ortama iyon salınımı yapmasıyla korozyon meydana gelir. Metalik bir maddenin korozyona uğrayıp uğramaması metalin termodinamik stabilitesi ile ilgilidir. Korozyon oranı ise kinetik faktörlerle ilgilidir. Metallerden yalnızca saf altın ve platin hemen hemen her ortamda stabil kalmayı başarırlar (23).

Metallerin yüzey özellikleri, korozyona dirençleri, biyolojik ortamlarla etkileşimleri biyoyumluluk açısından ana belirleyicilerdir. Genellikle oksit tabakasından oluşmuş yüzey, plakların ve vidaların gövdesinden belirgin şekilde farklıdır. Oksit tabakası plağın korozyona direncini belirlediğinden düzgün, devamlı ve altındaki metale sıkıca tutunmuş olmalıdır. Yüzeyden yayılan oksit ve metaller minimal olmalı, lokal ve sistemik toksik etkileri gözlenmemelidir.

Metal alaşımından oluşmuş materyallerin biyolojik çevreye bağlı korozyonları, bu materyallerden biyoyumlu olmayan korozyon ürünleri ve metal iyonlarının salınımına yol açabilir ki bu durum da değişik şekillerde insan hayatını etkileyebilmektedir.

Korozyonun en önemli olumsuz etkileri metalin mekanik özelliklerinin değişmesi ve ömrünün azalmasıdır. Ortopedik aygıtın ömrü kısılırken daha külfetli ikincil bir cerrahiye ihtiyaç duyulabilir. Tüm bunların sonucunda da biyolojik yapı ve insan hayatı etkilenmiş olur.

Ayrıca metalin korozyona uğraması sonucunda açığa çıkan metal iyonları buldukları ortama lokal ya da sistemik olarak zararlı etkiler oluştururlar (24). Bundan dolayı her zaman korozyona dirençli biyomateryaller tercih edilmelidir. Bu özellik uzun süreçte implantın yapısal bütünlüğünün korunması ve toksisitenin engellenmesi için önemlidir.

2.1.4. Bulunabilirlik

Biyomateryal yapımında kullanılacak hammadde kolay bulunabilir ve makul fiyatta olmalıdır. Yine bu hammaddenin biyomateryal haline getirilmesi de aynı şekilde ekonomik ve kolay olmalıdır (4).

2.1.5. Entegrasyon

Metal plaklar yerleştirildikleri pozisyonda kalmalı, yerlerinden uzaklaşmamalı, ve fonksiyonel gerilimler ve kemikte meydana gelen *remodelling* olaylarından etkilenmemelidirler (4).

2.1.6. Radyolojik Görüntünün Netliği

Radyolojik inceleme sırasında, plaklar minimal distorsiyona neden olmalı ve plak varlığı görüntüleme seçeneklerini kısıtlamamalıdır (4). Bu özelliklerden dolayı son yıllarda maksillofasyal cerrahide saf Ti ve alaşımlarından üretilen implant ve vidalar tercih edilmektedir.

2.2. Biyomateryal Yapımında Kullanılan Alaşımlar Ve Özellikleri

2.2.1. Paslanmaz Çelik

SS, 1821 yılında Fe ve Cr alaşım olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ortopedik cerrahide ise ilk olarak 1926 yılında uygulanmıştır. 1940 yılında bu alaşıma molibden (Mo) eklenmiştir. Cerrahi implantlarda genel olarak 316L tipinde paslanmaz çelik kullanılmaktadır (4). Alaşımdaki herbir elementin farklı bir görevi vardır. Ni (%12-14) korozyona direnci artırırken, üretim sırasında sertleşme hızını kontrol eder ve kristal yapının sabitlenmesini sağlar. Cr (%17-20) pasif bir oksit tabakası oluşturarak korozyona direnci artırır. Mo (%2-3) korozyon çatlaklarının ve deliklerinin oluşmasını engellerken yüksek konsantrasyonda eklendiğinde kırılabilirliği azaltır. Manganez (%2) kristallerin stabilizasyonuna katkıda bulunurken, karbon % 0.1' den azlık bir oranla döküm sırasında alaşıma eklenir. Ancak elde edilen alaşım, yüzeye çökeliş korozyona direnci azaltan karbondan arındırılmalıdır. SS üretimi ucuz ve kolaydır (4).

2.2.2. Krom-Kobalt Alaşımları

Cr-Co alaşımları 1900'lü yılların başında geliştirilmiş olmasına rağmen klinikte uygulanmasına ilk olarak 1940 yılında ve sadece döküm dental implantlarla başlanmıştır. 1960'larda ise eklem protezlerinde cerrahi alaşım olarak kullanılmıştır (4). Bu alaşımın ticari ismi *Vitalyum* olarak geçmektedir. Cr (%27-30) yüzeyde kromikoksit tabakası oluşturarak korozyona direnç oluşturur. Mo (%5-7) kristal boyutlarının kontrolüne yardım ederek alaşımın dayanıklılığını arttırır. Ni (%1), manganez (%1) ve silikon (Si) (%1) sertliği ve eğilebilirliği arttırmak için eklenmektedir. *Vitalyum* genellikle son haliyle dökülmektedir. Bunun nedeni sertliğinin çok fazla olmasıdır. Ortopedik uygulamalarda Ti alaşımlarından sonra en çok kullanılan biyomateryal maddesidir. *Vitalyumun* yüksek ısılara direnci çok fazla olmakla birlikte korozyona direnci Ti alaşımlarına göre düşük ancak SS e göre daha yüksektir (4).

Cr ve Co böbrek yoluyla atılsa dahi Cr-Co alaşımı biyomateryallerle yapılan çalışmalarda vücut sıvılarında Cr, Ni ve Mo düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (25). Yine yapılan çalışmalar sonucunda yakın dokulara bakıldığında Co birikintilerine daha çok rastlandığı bildirilmiştir (4).

Cr-Co alaşımlarının dokularda korozyona uğraması sonucu ortaya çıkan Ni ve Cr elementlerinin Tip IV duyarlılık reaksiyonuna neden olduğu ve Co' ın ise evre yumuşak dokulara toksik etkili olduğu bildirilmiştir (4).

2.2.3. Titanyum

Ti, 1791 yılında bulunmasına rağmen 1946 yılına kadar merak uyandırmaya devam etmiştir. O zamandan günümüze kadar 20 farklı alaşım geliştirilmiştir (4). Son 50 yıldır Ti ticari pazarda yer almaktadır. Ti klinik olarak; 'saf Ti' ve % 90'lık Ti, % 6'lık Al, % 4' lük V içeriği ile 'Ti-6Al-4V' (Ti64) alaşımı olmak üzere iki şekilde kullanılmaktadır. Bu eklenen metallerle Ti'un direnci 4 kez artmaktadır. Ti alaşımı biyomedikal uygulamalarda tüm tıp sektörünün % 50'sinde yer alırken, tıbbi alaşımlar için de bir standart halini almıştır. Ti ve alaşımlarının üretimi hem zor hem de pahalıdır; ancak üstün mekanik özellikleri,

korozyona dirençleri ve biyoyumlulukları nedeniyle klinik kullanım açısından diğer alaşımlara göre daha fazla tercih edilmektedir (4).

Ti64 hafif, biyoyumluluğu oldukça yüksek ve güçlü bir metalik materyal olup, bu özelliklerinden dolayı ortopedik cerrahide sıklıkla tercih edilmektedir (26-28). Bu alaşım aynı zamanda oral ve maksillofasyal cerrahide vida, miniplak, membran ve distraktör yapımında kullanılmaktadır. Ti64 havayla temas ettiği anda yüzeyinde stabil, kendi kendine rejenere olabilen, pasif bir film tabakası (TiO₂) oluşur. Böylece alaşımın korozyona karşı direnci artar.

Ti ve Ti alaşımından yapılmış implantların ve ortopedik aygıtların korozyon ürünleri Ti, Al ve V iyonlarıdır.

2.3. Korozyon Ürünlerinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri

2.3.1. Alüminyum Elementinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri

Al dünya yüzeyinde oksijen ve Si'dan sonra en çok bulunan üçüncü elementtir. Normalde Al toprakta, suda ve havada bulunur. Çok reaktif olduğundan doğada asla serbest biçimde bulunmaz. Saf Al gümüş beyaz renkli, oldukça hafif, yumuşak ve dayanıksızdır. Saf Al'un diğer metallerle karıştırılarak oluşturulan alaşımları bu metali daha güçlü ve sert hale getirir (29). Al alaşımları, sanayide uçak, mutfak eşyası, folyo yapımı gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Toplumun çoğunluğu, tüketilen doğal besinler, içme suları ve solunan hava aracılığıyla düşük miktarlarda da olsa alüminyuma maruz kalmaktadır. Havada bulunan Al seviyesi yerleşime, hava koşullarına ve bölgedeki endüstriyel aktiviteye göre 0,005 ile 0,018 µg/m³ arasında değişir. Doğal sulardaki Al miktarı 0,1 mg/l'nin altındadır, içme sularından alınan Al ise 0,4-0,1mg/l arasında olup miktarı oldukça düşüktür. Al yenilebilen birçok bitkide doğal olarak oluşurken, işlem görmüş besinlere de eklenmektedir. Çay yaprakları ve bazı bitkiler hariç taze meyve, sebze, et gibi işlem görmemiş besinler genel olarak kilogram başına 5 mg'dan daha az Al içerirler (29). Günlük besinlerden alınan Al miktarı 7-9 mg arasında değişmektedir.

Bunların dışında deodorantlar, reçetesiz satılan antiasitler, mide ilaçları, aspirinler, besin katkı maddeleri, antiseptikler, isilik, pişik kremleri, bronzlaştırıcılar ve kuru ciltler için üretilen kremlerde de bir miktar Al bulunmaktadır (29).

Antiasitler tablet başına 104-208 mg Al içerirken, aspirinlerde bu miktar 10-20 mg kadardır. Bu yüksek düzeylerdeki Al içerikleri nedeniyle antiasit ve aspirinlerin kronik kullanımları da yüksek miktarda Al alınımına neden olur (29). Al normal olarak tüm vücut dokularında bulunan bir elementtir (30). Bu element 70 kg ağırlığındaki sağlıklı bir bireyde 35-45 mg düzeyinde bulunmaktadır (31, 32). Biyolojik sistemlerde magnezyum ve kalsiyum gibi Al da RNA ve DNA gibi makromoleküllerle birleşip karboksilat ve fosfat gruplarına tutunur ya da aminoasit, nükleotid, sitrat, fitat, laktat, karbonat, fosfat ve sülfat gibi düşük moleküler kütleli yapılara bağlanmaya çalışır (33).

Serumdaki normal Al seviyesi 1,3 µg/l olarak bildirilmiştir (34). Vücuttaki total Al miktarının yarısı kemik dokuda bulunurken 1/4'ü ise akciğerlerde mevcuttur (29). 1994 yılında **Caroli ve ark. (35)** yaptıkları çalışma sonucunda saçta bulunan Al konsantrasyonunun 0,1-36 µg/l olduğunu bildirmişlerdir. Dokulardaki Al konsantrasyonu yaşla doğru orantılı olarak artar. Bu element Ti' un tersine besinlerden alınıp vücutta metabolize edilerek idrar ve dışkı ile atılır ya da organlarda birikir (30). Al'un %95' inden fazlası böbrekler, yaklaşık %2' si de safra yolu ile atılır. Serumda anormal Al seviyesinin tespit edilmesinin nedeni uygun olmayan pişirme yöntemleri, kol saatleri ve takı kullanımı olabilmektedir.

Al yüksek dozda alındığında beyinde, kemiklerde ve tiroid bezinde birikir. Bu yüksek miktardaki protoplazmik zehir, nörotoksinlere dirençli bir yapı oluştururken birçok dokuyu yıkabilecek özelliğe de sahiptir. Yüksek dozdaki bu element Alzheimer, demans, epilepsi, anemi, enzimatik sistemlerde baskılanma, Parkinson hastalığı, nöromusküler bozukluklar, algılama bozukluğu gibi bir takım sağlık problemlerine yol açmaktadır. Ayrıca Al içeren ürünler uluslararası kanser araştırmaları ajansı (IARC) tarafından karsinojenik olarak tanımlanmıştır (29).

2.3.2. Vanadyum Elementinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri

V gri beyaz renkte, kokusuz, genellikle kristal şeklinde bulunan doğal bir elementtir. Doğada, toprak ve kayalarda, oksijen, sülfür, sodyum ile kombine şekilde 150 ppm civarında bulunur. Kömür ya da gaz yağı yakılması ile bu element havada oksijenle birleşir. Böylece solunan havaya V karışmış olur.

Günlük yaşamda yiyecekler, hava ve su aracılığıyla yaklaşık olarak 10-20 µg civarında V'a maruz kalınmaktadır. Düşük miktarlarda V'un ağız yoluyla besinlerle alınması mümkündür (36-38).

V tuzları %0,1-1'lik bir oranda gastrointestinal sistemden absorbe edilirler ve absorbe edilen V'un büyük bir kısmı Transferrin'e bağlanarak plazma tarafından taşınır. Absorbe edilen V birçok organa dağılmasına rağmen en çok kemik, böbrek, testis ve karaciğerde birikmektedir. Hücre seviyesinde baktığımızda ise V'un daha çok hücre nükleusunda bulunduğu bildirilmiştir (39). V'un büyük bir kısmı idrar yoluyla atılırken çok az bir kısmı feçesle atılmaktadır.

In vitro çalışmalarda V'un sodyum pompasının regülasyonunda spesifik bir fizyolojik role sahip olduğu belirtilmiştir (40).

V elementi yüksek dozda alındığında kalp-damar hasarları, sinir sisteminde hasar, burun kanaması, bağırsak ile midede enflamasyon ve algılamada bozulma gibi bir takım sorunlara neden olmaktadır. V, Ti ve Al'a göre daha fazla sistemik toksisiteye sahip olup, dermatit, pnömoni ve bronşite neden olmaktadır (39,40).

Saç, metal yükleme ve bu metallere maruz kalma çalışmaları için iyi bir örnek olduğundan içeriğindeki metaller açısından birçok kez incelenmiştir (20). **Ueno ve Ishizaki (41)** ise 130 sağlıklı erkek ve 132 sağlıklı kadından aldıkları saç örneklerini atomik absorpsiyon tekniği ile incelemişler ve bu örneklerdeki V düzeylerinin sırasıyla 5-155 µg/kg ve 1,8-118,8 µg/kg aralıklarında değişebileceğini bildirmişlerdir.

2.3.4. Titanyum (Ti) Elementinin Özellikleri Ve Vücuttaki Etkileri

Ti gri renkte, korozyona oldukça dayanıklı, toz hali ise oldukça yanıcı ve patlayıcı olan bir elementtir. Metalik Ti, Ti dioksit ve Ti tetraklorit endüstride en çok kullanılan şekilleridir. Hava ve deniz taşımacılığında, özellikle uçak yapımında, selüloz endüstrisinde ve su ısıtıcılarında kullanılır. Sağlık alanında cerrahi implant materyallerinde ve protezlerde de korozyona dayanıklılığı nedeniyle tercih edilmektedir.

Ti, Al gibi toprakta ve havada yüksek düzeyde bulunmasına rağmen bitkiler tarafından çok düşük miktarda absorbe edilir (42). Farklı besinlerde çok farklı seviyelerde Ti'a rastlanmaktadır. Tam buğday besinler, meyveler, sebzeler ve balık etindeki Ti miktarı çok düşük olup 0,025 mg/kg'dır (43). Besinler dışında; güneş kremlerinde, kozmetiklerde, herpes simpleks ve chelitis tedavisinde kullanılan ilaçlarda, antienflamatuvar, anti-akne, oral mukoza tedavilerinde kullanılan merhemlerin içeriğinde de Ti dioksit bulunmaktadır (44-47).

Saf Ti ve alaşımlarının korozyona direnci çok fazladır, bu özellik açısından çok az materyal Ti'a göre üstündür. Saf Ti yüzeyinde pasif bir oksit tabakası oluşmasıyla ve altındaki tabakaya sıkıca tutunmasıyla asitlerden, kloridlerden etkilenmeye ve sulu ortamlarda bozulmaya karşı çok dirençli bir hal alır (2). Oksit tabakasında hasar meydana geldiğinde birkaç saniye içerisinde tekrar oluşur, böylece elektriksel ve atomik özellikleri su ve biyolojik moleküllerin yüzeye tutunmasını kolaylaştırır (4). Bu metallerin belirgin şekilde korozyona dirençli olmaları ve biyolojik ortama yerleştirildiklerinde implant yüzeylerinde saptanabilir korozyon etkileri gözlenmemesine rağmen bir takım metal iyonlarının ortaya çıktığı bilinmektedir. Korozyon ürünleri genellikle metaller ve oksitler, kloridler veya sülfidlerdir.

İnsan vücudunun farklı organlarında farklı seviyelerde Ti elementi bulunurken, en yüksek değerlere akciğerlerde rastlanmıştır (48).

Hamilton ve ark. (48) yaptıkları çalışmada akciğer dokusunda 3,7 mg/kg, beyin dokusunda ise 0,8 mg/kg oranında Ti elementine rastladıklarını bildirmişlerdir. Böylece Ti elementinin kan-beyin bariyerini geçtiğini

göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar kan Ti seviyesinin ortalama değerinin 0,07 mg/l olduğunu bildirmişlerdir.

Sindirilmeyen Ti' un çoğu absorbe edilmeyerek feçes ile atılmaktadır.

Ti'un insanlar ve hayvanlar için hayati önemi olan bir element olduğuna dair herhangi bir kanıt olmasa da (49) bu elementin biyokimyasal etkiyle prostaglandin E₂ ya da interlökin-1 artışına neden olduğu bildirilmiştir (50,51)

Birçok çalışma biyomateryal olarak Ti' un hem yumuşak hem de sert dokular tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir. İnert bir materyal olarak kabul edilen Ti'un yerleştirildiği dokularda iritasyona neden olmadığı, normal yara iyileşmesinin gerçekleştiği ve metalin etrafında fibröz doku oluştuğu bildirilmiştir (52,53).

Metal iyonları sitotoksiste, genotoksiste, karsinojenite gibi problemlere de neden olmaktadır. Ancak saf Ti'un yol açtığı herhangi bir allerjik reaksiyon henüz bildirilmemiştir (8). Bunun yanında Ti'un tüm vücut dokularında özellikle de dalakta biriktiği gösterilmiştir (54, 55).

2.4. Elementlerin Biriktiği Dokular

Son yıllarda, inorganik biyoloji, moleküler biyoloji, fizyoloji ve tıp alanlarında yapılan çalışmalar mikroelementlerin, insan metabolizması ve canlıların fizyolojik reaksiyonlarında hormonlar, proteinler ve koenzimler kadar önemli rol oynadıklarını göstermişlerdir. Yaşamsal önemi olan kandaki mikroelementler canlılardaki mikroelement seviyesini göstermektedir. Sabit metabolitlerden olan tırnak ve saçın mikroelement içerikleri ise uzun dönem sonundaki element birikimini direkt olarak gösterdiği gibi indirekt olarak da dokulardaki metabolizma ve element içeriğini yansıtır.

Tüm vücuttaki Al miktarı 1989 yılında **Alfrey (32)** tarafından 35-40 mg olarak bildirilmiştir. Daha sonra ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) bu miktarı 30-50 mg olarak belirlemiştir (56). Sağlıklı erişkin bireylere ait dokulara bakıldığında ise Al değerleri akciğerlerde 20 mg/kg, kemikte 1-3 mg/kg, karaciğer ve dalakta 1 mg/kg, böbreklerde 0,5 mg/kg, kalp

dokusunda 0,45 mg/kg, kas dokusunda 0,4 mg/kg, beyin dokusunda 0,35 mg/kg ve kanda 0,002 mg/kg'dır (57).

Yaşa bağı kan, kemik, beyin ve diğer yumuşak dokulardaki element miktarlarında artış gözlenmiştir. Birçok çalışmada Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyin dokularında Al seviyesinin yükselmiş olduğu bildirilmiştir. 2005 yılında **Grupta ve ark. (58)** hem normal hem de Alzheimer hastalarının korteks ve hipotalamuslarında diğer beyin dokularına göre daha fazla Al elementine rastladıklarını bildirmişlerdir.

1960'lardan itibaren saç dokusu, vücudun maruz kaldığı aşırı metal yüklemelerini göstermek amacıyla kullanılmaktadır (20).

2005 yılında **Johnsson ve ark. (59)** fazla balık tüketimine bağı olarak saç, kan ve idrarda birikebilecek civa seviyelerine bakmışlardır. Gruptaki bireylerin yaşları 61 ile 87 yıl arasında değişmektedir. Civa seviyelerinin tespiti için AAS (Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre) metodu kullanılmış ve fazla miktarda balık tüketen bireylerde kanda 8,6 mg/l, saçta 2,4 mg/g ve idrarda 1,1 mg/g civaya rastlanmıştır. Balık tüketimi fazla olan gruptaki kan, saç ve idrar civa seviyelerinin balık tüketimi az olan gruba göre sırasıyla 9, 7 ve 15 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar saç civa seviyesinin kana göre 270 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

1994 yılında yayınlanan bir derlemede referans saç Al değerini 0,1-36 mg/kg olarak bildirilmiştir (35).

Absorbe edilen V'un büyük bir kısmı tansferrine bağı şekilde plazmada taşınmaktadır. **Byrne ve Kosta (60)** nötron analizi metodunu kullanarak yaptıkları çalışma sonucunda sağlıklı bireylerdeki kan V seviyesinin 0,5 µg/l olduğunu bildirmişlerdir.

V çoğu dokuda bulunmaktadır. Bu elementin biriktiği birincil organlar böbrek, karaciğer, testisler, pankreas ve kemiklerdir. Hücre içindeki V'un çoğunluğu ise nukleusda mevcuttur (38).

130 sağlıklı erkek ve 132 sağlıklı kadından alınan ve AAS tekniği ile incelenen saç örneklerinin soncunda, örneklerdeki V seviyesini sırasıyla 53,6 µg/kg ve 44,2 µg/kg olarak bildirmişlerdir (31).

Ti, Al ve V dışında birçok elemente saç, tırnak ve serumda bakılmaktadır.

Yaşa bağlı hipertansiyon gözlenen ve koroner kalp hastası olan bireylerle, kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerde atomik absorpsiyon spektrometre ile serum, saç ve el tırnağında Fe, Cu, Zn, Cd ve Cr seviyelerine bakılan bir çalışmada, serumdaki Fe, Zn, Cd içeriği ve Zn/Cu oranı deney grubundaki hastalarda sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Serum, saç ve el tırnağındaki Cr içeriği, saç ve el tırnağındaki Fe ve Zn içeriği, saçtaki Zn/Cu oranı ise hastalardan oluşan gruptaki bireylerde sağlıklı gruba göre belirgin olarak düşük çıkmıştır (61).

2004 yılında **Samanta ve ark. (62)** Hindistan'ın arsenikten etkilenen Batı Bengal bölgesindeki bireylerden aldıkları saç ve tırnak örneklerini eser element içeriği açısından değerlendirilmişlerdir. İnorganik arsenik, içme suyu aracılığıyla vücuda girerek böbrek, karaciğer, akciğer, cilt gibi bölgelere etkileyerek kansere neden olmaktadır. Tırnak ve saç çevresel etkenler nedeniyle olan toksik metal yüklemesini uzun dönemde en iyi gösteren metabolik inaktif dokulardır. Bu çalışmada ICP-MS cihazı kullanılarak 10 farklı mikroelemente bakılmıştır (As, Se, Hg, Zn, Pb, Ni, Cd, Mn, Cu ve Fe). Yapılan çalışmanın sonucunda tırnak örneklerindeki As seviyesinin saç örneklerinde bulunan As seviyesine oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşılık Zn, Cu, Cd, Se, Hg ise saçta tırnağa oranla daha fazla rastlanmıştır. Pb ve Ni ise tırnakta saçta göre daha fazla oranlarda bulunmuştur .

2.5.Elementlerin Ölçülme Yöntemleri:

Biyolojik dokulardaki elementlerin ölçülmesi için birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler şu şekilde sıralanabilir; Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon spektrofotometre (GFAAS), Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre (FAAS), Elektrotermal Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre (ETAAS), Nötron Aktivasyon Analizi (NAA), İndüktif Çiftlenmiş Plazma Atomik Emisyon Spektrometresi (ICP-AES), İndüktif Çiftlenmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) , Lazer Mikroprob Kütle Spektrometresi (LAMMA) ve Hızlandırıcı Kütle Spektrofotometresi (AMS) (29).

GFAAS ve FAAS serum, plazma, tam kan, idrar ve tüm biyolojik dokularda ppm (milyonda bir) seviyelerine kadar inebilen ve en çok kullanılan tekniklerdendir. Biyolojik materyallerin incelenmesinde çok tercih edilmelerinin sebebi ucuz, basit ve son derece hassas olmalarıdır (29).

NAA ise yine tüm biyolojik dokular ve idrarda düşük seviyedeki elementlerin ölçülmesinde kullanılır. NAA bu örnekleri nötron yağmuruna tutarak, stabil haldeki element atomlarını radyoaktif izotoplarına dönüştürür. NAA hassasiyetinin iyi olmasının yanında, matriks efektlerden ve karışımlardan etkilenmez. NAA ile Al seviyesine bakılırken rastlanılan en önemli problem, alüminyum ile aynı radyoizotopa sahip fosfor ve Si'un oluşturduğu reaksiyonlardan ayırtilmesidir. Bunun yanında yüksek maliyet, NAA için gerekli nükleer reaktörlerin kısıtlı olması ve radyoaktif atık oluşması tekniğin diğer dezavantajlarıdır (29).

ICP-AES tekniği ise GFAAS tekniğine alternatif olarak ortaya atılmıştır ve biyolojik örneklerde elementlerin tesbiti için kullanılmaktadır. ICP-AES, kimyasal etkileşimlerden arındırılmış çok elementli bir metottur. FAAS tekniğinde mevcut olan matriks sorunu bu yöntemde biyolojik örneğin çok yüksek sıcaklığa maruz bırakılması ile ortadan kaldırılmıştır. ICP-AES metodundaki en büyük sorun çok kuvvetli kalsiyum yayılımına yol açması ve bu durumda Al'un belirlenme limitlerinin yükselmesine neden olmasıdır. Ayrıca tekniğin yüksek maliyeti ve karmaşık olması bir çok laboratuvarında rutin olarak kullanılmasını engellemektedir (29).

ICP-MS ise tek bir okuyuşta 75'ten fazla elementi ölçebilen ve trilyonda bir (ppt) seviyelerine kadar inebilen bir metottur. ICP-AES metoduna göre maliyeti daha yüksek olmasının yanında daha detaylı bir çalışma gerektirir. Ancak yüksek hassasiyet, düşük tayin sınırı, geniş doğrusal aralığı ve çoklu element analiz kapasitesinden dolayı çeşitli alanlarda eser element analizinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tüm tekniklerde olduğu gibi ICP-MS ile yapılan analizlerde de örnek matriksinden kaynaklanan girişimler ve bunların neden olduğu hatalar mevcuttur. Özellikle minimum kontaminasyon, analit kaybı olmadan çözme ve adsorbsiyon örnek hazırlama açısından analizin dikkat edilmesi gereken en önemli safhalarıdır. Genellikle örnek hazırlanmasında asitlerle çözme işlemi uygulanmaktadır (29).

LAMMA nükleer mikroskopide kullanılan yeni analitik bir yöntem olup, işlenmemiş ve boyanmamış doku parçalarının özelliklerini analiz edebilir. Böylece konvansiyonel yöntemlerle oluşabilecek doku kontaminasyonları engellenmiş olur. Ancak LAMMA, analiz öncesi detaylı histolojik kesitleme ve hazırlık, iyi eğitilmiş personel ve özel ekipman ihtiyacı doğurur (29).

AMS çok düşük miktarlardaki biyolojik örneklerin atomik içeriğini belirlemek amacıyla kullanılır. AMS önceleri çevrede oluşan uzun ömürlü radyonükleotidlerin ölçümünde kullanılmıştır. Ancak bu yöntem biyolojik örneklerdeki radyoaktif Al ve stabil Al konsantrasyonlarının oranlarının analizi için daha uygundur (29).

2.6. ICP-MS Cihazı:

ICP-MS (İndüktif Çiftlenmiş Plazma Kütle Spektrometresi) katı ve sıvı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, ucuz, hassas ve doğru biçimde, niteliksel, niceliksel ya da yarı-niceliksel olarak ölçülmesine olanak sağlayan ileri teknoloji ürünü bir analiz tekniğidir. Teknik elektromanyetik indüksiyonla 10,000° K sıcaklığa ulaştırılan argon plazması tarafından örneğin iyonize edilmesi; iyonize elementlerin kütle spektrometresi tarafından ayrıştırılması ve element derişimlerinin elektron çoklayıcı bir dedektör tarafından ölçülmesi aşamalarını içerir. Örnekteki tüm elementlerin derişimleri 1 ile 2 dakika arasında değişen

oldukça kısa bir sürede ölçülür. ICP-MS ölçüm tekniğinde sıvı örnekler doğrudan, katı örnekler ise çözeltiye alınarak ölçülebilirler.

2.7. Teknik Altyapı ICP-MS Birimi

Thermo Elemental X serisi ICP-MS cihazı İndüktif Çiftlenmiş Plazma (ICP) ve Kütle Spektrometresi (MS) olmak üzere iki ünitenin birleşmesinden oluşmaktadır. Numunedeki elementler ICP'de iyonlaştırıldıktan sonra kütle spektroskopisine gönderilir ve burada kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılıp çözülür. Sistemin ana bileşenleri Scott tip ultrasonik nebulizer, Örnekleme-Sıyırma konileri, iyon optik, heksapol kütle spektrometresi, diferansiyel odaklama birimi, çarpışma hücresi, kuadrupol kütle spektrometresi, ETP Elektron Çoklayıcı dedektör ve Neslab RF jeneratör soğutucusundan oluşmaktadır.

2.8. Derişim Birimleri

ICP-MS analizlerinde kullanılan derişim birimleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1 Derişim Birimleri

Birim	Açık İfade	Üstel İfade	Kütlesel İfade
ppm	Part per million (milyonda bir parça)	10^{-6}	Milligram/kilogram
ppb	Part per billion (milyarda bir parça)	10^{-9}	Mikrogram/kilogram
Ppt	Part per trillion (trilyonda bir parça)	10^{-12}	Nanogram/kilogram
ppq	Part per quadrillion (katrilyonda bir parça)	10^{-15}	Pikogram/kilogram

Örnek sonuçları, cihazda istenen her birimde, ppb, ppt, ppm ya da % olarak, okutulabilmektedir. ICP-MS cihazı prensip olarak en düşük limitlerde çalışması olanaklı bir cihaz olduğundan genellikle sonuçlar ppb olarak okutulmaktadır. Daha sonra başlangıçtaki örnek miktarını da hesaplara ekleyerek sonuçlar raporlarda mg/kg yani ppm cinsinden verilmektedir.

2.9.Ölçülen Elementler Ve Ölçüm Sınırları

ICP-MS ile gerçekleştirilen niceliksel analizde pek çok element için ölçüm sınırı ppb ve altı düzeyindedir. Uygun koşullarda ppt düzeyindeki derişimlerde güvenilir biçimde belirlenebilir. Niceliksel analizlerde element derişimleri yüksek saflıkta "NIST Traceable" kalibrasyon standartları kullanılarak belirlenir. Bu ölçümlerde doğruluk ölçülen değerin +/- %5'i dolayındadır. Niteliksel analizlerde örnek bileşiminde yer alan elementler kesin biçimde saptanırlar. Kalibrasyon standardı bulunmayan elementler için derişim değerleri yarı-niceliksel olarak belirlenebilir. Bu ölçümlerde doğruluk ölçülen değerin +/- % 30'u dolayındadır. ICP-MS ile 80'e yakın elementin derişimi belirlenebilmektedir.

2.10. Titanyum Alaşımı Biyomateryallerden Salınan Korozyon Ürünlerinin Vücuttaki Birikimleri Ve Etkilerine Dair Yapılan Çalışmalar

Ti alaşımından oluşan biyomateryallerinin korozyon, hipersensitivite, toksisite ve karsinojenite açısından değerlendirilebilmesi amacıyla birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak salınan korozyon ürünlerinin biyomateryallerin yerleştirildikleri bölgeye yakın olan çevre dokulardaki ya da uzak dokulardaki birikimleri araştırılmıştır. Bu bölümde sırasıyla eser elementlerin çevre dokularda birikimi, uzak dokularda birikimi ve sistemik etkilerini inceleyen çalışmalara değinilecektir.

Vücuda yerleştirilen herhangi bir yabancı metalik materyal dokularla ve vücut sıvılarıyla reaksiyona girerek korozyona uğrar. Birçok etkene bağlı olan korozyon biyomateryalin ömrünü ve başarısını doğrudan etkilediği gibi korozyon ürünleri olan metal parçacıkları da yakın ve uzak dokularda birikmektedir.

Mini plak ve vidalardan salınan metal parçacıkları genellikle çevre yumuşak dokuların gri renge boyanmasına yani metalozisine neden olurlar. Bu Ti kalıntısının belirtisidir (63).

Maksillofasyal cerrahide kemik fiksasyon amaçlı olarak kullanılan Ti plakların incelendiği ve 7 maymun üzerinde yapılan çalışmada, iki deney grubu

oluştularak 3. ve 6. ayda bu plakları ve etrafındaki bir miktar yumuşak dokuyu çıkarılmıştır. AAS ile yaptıkları ölçümlerde yumuşak dokuda artmış oranlarda Ti dioksit, Co, Cr, Ni ve Mo elementlerine rastlamış ve ayrıca Ti implantların yüksek miktarda Al salınımına neden olduğunu ve bu miktarın 6. ayda çıkartılan dokularda daha fazla olduğunu bildirilmiştir (64).

Ortognatik cerrahi sırasında Ti esaslı miniplaklar ile mandibular kırığı sabitlenmiş 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada metal plaklarla birlikte komşu bölgeden grileşmiş yumuşak doku, 5-8 aylık bir süre sonunda cerrahi olarak çıkarılmıştır. Elektron mikroskobu ile yaptıkları incelemede zayıf bağ dokusu hücreleri ile çevrili metalik opak parçacıklara rastlanmış ve parçacıkların etrafında ise iltihap hücrelerinin yığılmadığını ve fagositik aktivitenin ise zayıf olduğunu gözlemişlerdir. Metalik parçacıkların hücre dışında yer aldığını ve hepsinde Ti yoğunluğunun fazla olduğunu belirtilmiştir (65).

32 ortognatik cerrahi hastasından 3 ile 31 ay arasında değişen süreler sonunda cerrahi olarak çıkarılan bir çalışmada ise Ti plaklarını EDXA ile incelemişler ve plakların bir kısmının etrafındaki dokuların boyanmış olduğunu belirlenmiştir. Makroskopik incelemede, Ti ile dokuların boyanmasının yaklaşık olarak %25 oranında olduğunu, mikroskopik incelemede ise dokuların %72 oranında boyandığını bildirilmiştir. Genellikle miniplakların büküm yerlerine komşu olan ve başarısızlığa uğramış vidaların etrafındaki dokuların boyanmış olduğu gözlenmiştir ve metal salınımının mikrokırıklar ve abrazyonla ilgili olduğu bildirilmiştir. Hastaların hiçbirinde metal salınımına ve pigmentasyonuna bağlı olarak klinik semptom gözlenmemiştir (5).

Mandibular kırığı olan 12 hastadan 29 ila 96 hafta sonra çıkarılan Ti miniplakların ve etrafındaki yumuşak dokuların incelendiği çalışma sonucunda CD4 lenfositlerinin CD8 lenfositlere göre daha baskın olduğu gözlenmiştir. İmplantın yerleştirilmesinden iki hafta sonra dokularda CD4 ve CD8 pozitif lenfositlerin varlığı, kronik enflamasyonun ve Ti'a karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivitenin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (9).

Kim ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, 14 ortognatik cerrahi vakasından çıkarılan 16 adet Ti miniplağın etrafındaki yumuşak doku ve bir miktar kemik

dokusunu elektron mikroskobunda incelemişlerdir. Osteosentez ile plakların çıkarılması arasında geçen süre ortalama 7,1 aydır. Makroskopik incelemede yumuşak dokuların yalnızca 2 tanesinde pigmentasyona rastlanırken kemik dokusunda metallerin neden olduğu renklenmeye rastlanmamıştır. Işık mikroskobundaki incelemelerde ise yumuşak dokuların 10 tanesinde boyanmaya rastlanmıştır, kemik dokularının yalnızca 2 tanesinde renklenmeye saptanmıştır. Tüm örneklerdeki bağ dokularında değişik büyüklük ve şekillerde Ti parçacıkları bulunduğu transmisyon elektron mikroskobunda gösterilmiştir. Kemik matriksinde bulunan parçacıkların etrafında ise dejeneratif değişiklikler olduğunu bildirmişler ve ortognatik cerrahide kullanılan Ti alaşımı plakların kemik iyileşmesini takiben rutin olarak çıkarılmasını önermişlerdir.

Kranyofasyal cerrahi geçirmiş 4 hastadan 24,5 ay sonunda yumuşak dokuyla beraber saf Ti'dan yapılmış mikroplakları cerrahi olarak çıkarılan diğer bir çalışmada, dokular makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmiş olup Ti kalıntısının belirtisi olan metalozise rastlanmamıştır. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve EDXA incelemesi sonucunda hastaların yalnızca birinde Ti elementi bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastada cerrahi araç alaşımlarında bulunan Cr ve manganeze de rastlanmıştır. EAAS incelemesinde ise 4 hastanın sert dokularında 7,92 µg/gr ile 31,8 µg/gr seviyelerine varan Ti belirlenmiştir (66).

1998 yılında **Matthew ve ark. (67)** 12 köpeğin yarısının frontal kemiğine Ti alaşımından yapılmış vida yerleştirirken diğer yarısında SS'den yapılmış vida kullanmışlardır. 4, 12 ve 24 haftalık aralıklarla miniplaklar etraflarındaki yumuşak dokularla çıkartılıp ışık mikroskobu ve SEM ile incelenmişlerdir. SEM incelemesinin sonucunda Ti parçacıklarının düzgün ve poligonal sınırlara sahip oldukları ve çoğu partikülün 1-10 µm'lik çapa sahip oldukları belirlenmiştir. Dokuların cevabı ise parçacıkların yerine göre farklılık göstermiştir. Bazı parçalar hücre içinde yer alırken diğerleri ya fibröz bağ dokusuyla çevrili ya da kemik tarafından hapsedilmiş haldedir.

2003 yılında yapılan diğer bir çalışmada SEM ve EDS sistemleri kullanılarak 28 hastadan çıkarılan 21 tane grid ve saf Ti'dan yapılmış 10 tane

miniplak incelenmiştir. Gridler cerrahiden 6-12 ay sonra, miniplaklar ise 12-24 ay sonra bir miktar yumuşak doku ve kemikle birlikte çıkartılmıştır. Ti'a yalnızca interfasyal kemik bölgesinde rastlanmış ve miniplak ve gridler fibröz doku ile çevrilmiştir. Dokulardaki Ti içeriği aygıt yüzeyinden uzaklaştıkça azalmaktadır ve 1 mm uzaklıkta bu elemente rastlanmamaktadır. Bağ dokusunda bulunan kan hücrelerinde ise yüksek oranda Ti olduğu saptanmıştır (14).

Acero ve ark. (68) ortognatik cerrahi geçirmiş 23 hastadan 37 miniplak çıkarmışlar ve bunları histolojik olarak incelemiştir. Bu plakların dokularda kalma süresi 4-160 hafta arasında değişmiştir. 15 tanesi klinik komplikasyonlar nedeniyle çıkarılmıştır. Kontrol grubu olarak ise dokularda 3 ay süresince kalmış, klinik komplikasyona neden olmamış 22 miniplak kullanılmıştır. Makroskopik incelemede plakların etrafındaki yumuşak dokularda yüksek oranda koyu renkli boyanmaya rastlanmıştır. SEM incelemelerinin sonucunda, incelenen vakalarda osseointegrasyonun %81,8 oranında gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca plaklar üzerine doğru kemiksel büyüme mikroskopik olarak iki vakada gösterilmiştir. Orta dereceli osseointegrasyonun gözlemlendiği 4 vakada Ti ile kemik birleşim bölgelerinde bağ dokusuna rastlanmıştır. Özellikle plak mobilitesinin gözlemlendiği 2 vakada ise entegrasyonda yetersizlik gözlenirken, fibrozisin şiddetli olduğu bildirilmiştir. SEM incelemesinde kontaminasyon bulguları ile plakların klinik komplikasyonları arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Biyomateryal yüzeyinde oluşmuş bozulmaların ve plakların çevresindeki yumuşak dokulardaki boyanmış birikintilerin, Ti miniplaklarda yüksek oranda meydana gelen korozyonunun bir göstergesi olduğu yine bu araştırmacılarca bildirilmiştir.

Maksillofasyal cerrahiden 4 ile 6 yıl sonra enfeksiyon şikayetiyle gelen ve 3 hastadan 4 miniplak ve 16 minividayı etraflarındaki yumuşak dokularla beraber çıkarıldığı çalışmada, SEM ve EDAX ile yaptıkları incelemeler sonucunda miniplakları çevreleyen fibröz dokularda Co, Cro ve Al'a rastlanmıştır. EDAX ile yapılan incelemelerde miniplaklardan belli bir mesafe uzaklıktaki lameller kemikte Al'a rastlanmıştır. Aynı zamanda yoğun lameller yapıda Al miktarını oldukça arttığını bildirmişlerdir. Miniplakların etrafını

çevreleyen yumuşak dokularda yüksek seviyelerde Co, Cr ve Al'a rastlanmıştır (69).

Köpekler üzerinde yapılan bir araştırmada minividaları frontal kemiğe yerleştirilmiş ve 4., 12. ve 24. haftalarda bu vidaları ve beraberinde bir miktar yumuşak doku ve kemik dokuyu cerrahi olarak çıkarılmıştır. Metal iyonlarının neden olduğu pigmentasyonun doku örneklerinin bir kısmında orta dereceli olduğu saptanmıştır, bir kısım dokuda ise boyanmaya rastlanmamıştır. Vidaların baş kısmı ile temasta olan dokularda daha fazla boyanma meydana gelmiştir (63).

Miniplak 8 ay süresince dokularda kaldığı ortognatik cerrahi geçirmiş 51 hastadan yumuşak doku örneklerini alındığı bir çalışmada. Çevre yumuşak dokudaki Ti seviyesinin 4-8000 µg/g olarak değiştiği bulunmuştur, ancak plakların dokularda kalma süresi ile Ti seviyesi arasında bir ilişki kurulamamıştır (6).

Ortognatik cerrahi geçirmiş 31 hastadan, 35 adet miniplak ve vida ile birlikte komşu yumuşak dokunun çıkarıldığı **Langford ve ark. (15)' nın** yaptığı çalışmada plakların çıkarılmadan önce dokularda kalma süresi yaklaşık olarak 87,5 hafta olduğu bildirilmiştir. Işık mikroskopunda yapılan incelemede yumuşak dokuların hepsinde farklı derecelerde fibrosis geliştiği gözlenmiştir. SEM ile incelenen örneklerin 25 tanesinde pigmentasyona rastlanmış ve bu renkleşmenin 1-200 µm arasında değişen çapa sahip farklı büyüklüklerdeki Ti partikülleri nedeniyle oluştuğu bildirilmiştir. Yumuşak doku örneklerinin 19'unda yüksek sayıda metal kalıntısı bulunurken makroskopik olarak renkleşmeye rastlanmamıştır. Klinik semptomlar ile dokularda boyanmaya neden olan metal birikintilerinin arasında herhangi bir ilişki bulunamayacağı yine bu araştırmacılar tarafından belirtilmiştir.

Ungersboeck ve ark. (70) ise uzun kemik kırıklarında fiksasyon amaçlı kullanılan Ti alaşımından yapılmış ortopedik plakları semptomatik ve asemptomatik hastalarda dokuların cevabı açısından değerlendirmişlerdir. Kırık bölgesinde sürekli ağrısı olan hastalarda ışık mikroskopuyla inceleme sonucunda dokularda kronik granülatöz inflamasyonlu reaksiyonlar tespit

edilmiştir. Semptomatik hastaların yarısında vidalara komşu yumuşak doku bölgelerinde lokalize renklemeler bulunurken AAS ile yaptıkları incelemelerde Ti partikülleri gözlenmiştir.

1994 yılında **Hunt ve ark. (71)** tibial kırıklarda kullanılan ve cerrahi operasyondan 72 saat sonra çıkarılan Ti ortopedik plakların etrafındaki yumuşak dokuları incelemişlerdir. Dokularda en çok rastlanan hücreler makrofaj ve fibroblastlar olmakla birlikte, gecikmiş tip hipersensitivitenin (Tip IV) göstergesi olan CD4 ve CD8 pozitif lenfosit infiltrasyonunda bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar Ti'a cevap olarak kronik ve güçlü bir immün cevabın var olduğu sonucuna varmışlardır..

Total kalça protezi ile yapılan bir araştırmada bu protezlerin başarısızlığa uğradığı 5 hastada Ti' a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlendiğini bildirilmişler ve dokularda rastlanan tek metalin partikül halinde bulunan Ti olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda dokularda T-hücrelerine ve makrofajlara rastlanırken, az sayıda B hücreleri ve plazma hücreleri gözlenmiştir. Bu bulgu proteze komşu dokularda hücre aracılı immün cevap meydana geldiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (72).

2007 yılında **Lygidakis ve ark. (73)** yaptıkları çalışmada 44 hastadan 4 ile 36 aylar sonunda 94 tane saf Ti'dan yapılmış miniplak çıkarmışlardır. 60 tane miniplak yumuşak doku ile beraber çıkarılmış ve bu dokularla beraber incelenmiştir. Yumuşak dokular ışık mikroskobu ile incelenmiş ve 53 dokuda kronik enflamasyon varlığının yanında, bu dokularda renklemiş bölgeler gözlenmiştir. Renkli birikintiler etrafında hücresel düzeyde herhangi bir reaksiyona rastlanmamıştır. Sadece birkaç vakada pigmente dokularda düşük miktarda ti varlığı tespit edilmiştir. Çıkarılan miniplakların % 87'sinde element birikintilerine rastlanmıştır. SEM-EDS ile yapılan incelemelerde kemik ile miniplak temas bölgelerinde karbon, oksijen, fosfor, magnezyum ve stronsiyuma rastlamışlardır. Silisyum ve Al varlığı da belirlenmiş ancak bunlar doku birikintisi olarak kabul edilmiş ve renkli birikintilerle enflamasyon varlığı arasında bir ilişki kurulamayacağını bildirilmiştir.

Total diz artroplastisi geçiren ve femoral parçası Ti-6Al-4V'dan oluşan implant yerleştirilmiş bir grup hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, hastaların idrar ve serum örneklerinde Ti, Al ve V iyonlarının konsantrasyonlarına bakılmıştır. 5 gruba ayırdıkları hastalardan en yüksek serum Ti konsantrasyonu bulunan grubun implantı başarısızlığa uğramış hastalardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu miktarın kontrol grubunun serum Ti seviyesinden 50 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. İdrardaki Ti seviyesi kontrol grubunda olması gereken limitten %100 oranında daha düşüktür. Serum ve idrardaki Al seviyeleri ise gruplar arasında büyük farklılıklar göstermezken V seviyesi de tüm gruplarda düşük seviyede bulunmuştur (74).

1993 yılında **Onodera ve ark. (11)** bildirdikleri vaka raporunda ameloblastoma nedeniyle mandibulası parsiyel olarak rezeke edilen ve daha sonra bu defekti Ti plaklarla onarılan 41 yaşındaki kadın hastada rekonstrüktif cerrahiden yaklaşık 2 sene sonra plaklar çıkarılmıştır. Plaklarla beraber çıkarılan yumuşak dokularda metalik pigmentasyona rastlandığı gibi submandibular lenf nodlarında yine bu rekleşmelerin gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

19 köpeğe Ti implantların yerleştirildiği bir hayvan çalışmasında implantlar dokularda 9 ay kadar bırakıldıktan sonra hayvanlar sakrifiye edilerek rejyonel lenf nodları çıkarılmıştır. Dokulardaki Ti konsantrasyonunun ölçülmesi amacıyla AAS yöntemi kullanılmıştır. Histolojik kesitlerde ince yabancı cisimlere rastlanmıştır. EDXA analizi sonucunda bu cisimlerin Ti parçacıkları olduğu saptanmıştır. AAS ile Ti seviyesinin implant yerleştirilen deney grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar enflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu gözlenmeyen lenf nodlarında rastlanan bu ince metalik parçacıkların fagositler ile bu dokulara taşınmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (12).

Kalça ve diz protezi taşıyan 29 kadavra ve 2 canlı insan üzerinde ışık mikroskopuyla yapılan bir çalışmada karaciğer, dalak ve lenf nodlarında yapay organ orijinli opak partiküllere rastlamışlardır. Kontrol grubu olarak alınan 15 hastada ise bu metal parçacıklarına rastlanmamış, rastlandığında ise bunların protez orijinli olmadığı saptanmıştır. En çok rastlanan partiküllerin ise polietilen,

saf Ti ve Ti-6Al-4V olduğu belirlenmiştir. Kalça ve diz protezi başarısızlığa uğramış bireylerde bu partiküllerin dalak ve karaciğerdeki konsantrasyonları protezi başarılı olan bireylere göre daha fazladır. Organlarda, metal birikimini gözlenen hastalarda konsantrasyonun genel olarak düşük olması nedeniyle, herhangi bir patoloji gözlenmeyeceğini bildirmişler ve sadece tek bir hastada mekanik başarısızlığa uğramış kalça protezinden salınan ağır metal partiküllerinin birikimine bağlı olarak karaciğer, dalak ve abdominal lenf nodüllerinde granülom oluşumunu bildirmişlerdir (16).

Ortopedik implantlardan olan spinal implantlarla yapılan bir çalışmada Ti alaşımından üretilmiş ve bu tip implant uygulanmış 46 hastadan 5,1 yıl sonunda aldıkları saç ve serum örnekleri alınmış ve Al, Ti ve V konsantrasyonlarını ölçülmüştir. Cerrahiden sonra serum ve saçta anormal Ti ve Al seviyesi saptamışlar ancak artmış metal konsantrasyonu sadece implantın başarısız olduğu grupta gözlenmediğinden araştırmacılar bu artışın implant başarısızlığından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte her iki grupta da anormal V seviyesine rastlanmamıştir (75).

Branemark ve ark. (76) ile **Adell ve ark. (77)**'nin 15 yıllık uzun dönem çalışmalarının sonucunda Ti alaşımından oluşmuş endosteal dental implantların yüksek oranda biyoyumluluğa sahip olduğu gösterilmiştir .

1962 yılında **Ferguson ve ark. (18)** tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada çevre dokularda Ti'a rastlandığı gibi karaciğer ve dalakta da bu iyonların bulunduğunu bildirmişlerdir.

Hayvanlarla yapılan diğer bi çalışmada sıçanlara ait peritoneal makrofajlar kullanılmış olup, Ti parçacıklarının Cr-Co parçacıklarına oranla daha az toksik olduğunu ancak daha güçlü bir biçimde osteolisiz ve enflamasyona neden olduklarını bildirmişlerdir (78).

Krupa ve ark. (79) ile **Nakagawa ve ark. (80)** ise yaptıkları çalışmalarda Ti'un asidik ortamlarda ve düşük flor konsantrasyonlarında kolaylıkla çözündüğünü, implantların etrafındaki dokularda lokalize sorunlara yol açmakla birlikte uzak organlarda da birikerek sistemik problemlere neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Ortopedik cerrahi ile femur baş ve boyun kısmının çift taraflı olarak Ti protez ile değiştirildiği hastada, kalça eklemi sinovyal sıvısında siyah partiküllerle dolu çok sayıda histiositlerden oluşmuş hiperplastik değişiklikler gözlemlendiğini bildirmişlerdir (81).

Total kalça arthroplastisi geçiren hastalarda serum Ti seviyesinin referans değerden 23-100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (82,83).

Trinchi ve ark. (84) Ti alaşımı kullanılan ve implant başarısızlığının rastlanmadığı, total kalça artroplastisi geçirmiş 10 hastadan aldıkları saç ve serum örneklerinde postoperatif Ti seviyesinin zamanla arttığını belirlemişlerdir.

Total kalça artroplastisi geçiren hastalarda yapılan bir araştırmada serum metal düzeyinin arttığı belirlenmiş ve serumdaki artmış Ti, Cr ve Co düzeyinin kalça protezindeki başarısızlığının bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir (85).

Total kalça artroplastisi geçiren 75 vakanın 36 ay sonunda serum ve idrarındaki Ti, Al, Cr ve Co seviyelerini incelendiği araştırmada, çalışma gruplarındaki bireylerin serum Ti seviyelerinin kontrol grubuna ait seviyelerden 3,4 oranında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında total kalça protezi geçirip protezin başarısız olduğu vakalardaki Ti iyonu seviyesinin başarılı olanlara göre serumda 3 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak serum Al seviyesinde böyle bir artışa rastlanmamıştır (13).

16 domuz üzerinde yapılan bir çalışmada 4. ve 5. lomber vertebralar arasına Ti alaşımından vidalar yerleştirilmiştir. 6., 12., 24. ve 36. aylar sonunda, böbrek, beyin, dalak, karaciğer, akciğer ve lumbo-aortik lenf nodlarındaki metal birikimlerinin ölçülmesi amacıyla AAS ve SEM metotları kullanılmıştır. Kan, saç ve idrar örnekleri hem implantasyon öncesi hem de otopsi sonrası alınmıştır. 6. ve 12. aylarda alınan saç, tırnak ve idrar örneklerinde herhangi bir metal birikimi saptanmamıştır. 24. ve 36. aylarda alınan vücut sıvılarında Al ve V elementlerine rastlanmamıştır. Ancak 36. ayda saç, kan ve idrar hariç diğer organlarda Ti elementinin sistemik difüzyonunun gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak Ti'un beyin, akciğerler, karaciğer, dalak, böbrekler ve lenf

nodlarında çok düşük miktarda biriktiğini ve bu miktarın klinik olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (17).

Birçok araştırmacı metalik ortopedik implantlarla, dermatit, ürtiker, vaskülit ve osteolizis ile kendini gösteren hipersensitivite reaksiyonları arasındaki ilişki üzerinde çalışmıştır. Metallerin neden olduğu duyarlılık reaksiyonlarına genel popülasyonun %10-15 gibi bir kısmında rastlanmaktadır. Biyomateryallere karşı gelişen Tip I hipersensitivite ya da anafilaktik reaksiyonlar şimdiye kadar bildirilmemiştir. Ancak gecikmiş tip hipersensitivitenin (Tip IV) gelişmesi aylar hatta yıllar alır ve genellikle biyomateryalin bulunduğu bölgede monosit ve makrofajların yığılması sonucu ortaya çıkar. Duyarlılık reaksiyonları sonucunda deride döküntüler, ağrı, ödem, lokal nekroz alanları ve implantın başarısızlığı gözlenir (86). Duyarlılığa neden olan metaller berilyum, Ni, Co, Cr, tantalum ve V' dur. İmmünolojik olaylar ya implantın kendisine ya da implanttan kaynaklanan partiküllere cevap olarak gerçekleşir. Bunun yanında implantların, miniplakların çevresinde immunolojik olarak aktif hücreler gözlenirken, Ti ortopedik implantların çevre dokularda kronik iltihapsal cevap oluşturduğu bilinmektedir.

2000 yılında **Nowak ve Chmielnicka (87)** yaptıkları araştırmada Polonya'da 1990-1997 yılları arasında Pd ve Cd elementlerine maruz kalan bireylerden alınan saç ve tırnak örneklerinde bu iki elementin yanında Fe, Zn, Cu, Mn, Ni, Cr, Ca, Na ve K konsantrasyonlarına bakılmıştır. Bu çalışma için deney ve kontrol gruplarından 624 saç, 338 tırnak örneği alınmıştır. Tüm elementlerin konsantrasyonlarına AAS tekniği ile bakılmıştır. Deney grubundan alınan saç örneklerinde bulunan Pb konsantrasyonu kontrol grubunda bulunan değerlerden %20 oranında daha fazladır. Saç örneklerindeki Cd konsantrasyonları ise her iki grupta istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Saçtaki Ca ve Fe konsantrasyonları kontrol grubundan % 30-50 daha düşük çıkmıştır. Tırnak örneklerinde rastlanan Pb konsantrasyonu ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksektir.

Sitotoksisite, birçok elemente bağlı olarak hücresel seviyede gelişen ve hücre zarında farklılaşma veya ölüme neden olan ya da enzimatik metabolik

olayları inhibe eden toksik bir etkidir. Genetik toksisite ise genleri, kromozomları değiştiren ya da yıkıma uğratan mütajenik etkiler oluşturur. Karsinojen etkenler ise vücutta neoplastik lezyonların gelişmesine neden olur. Metal iyonlarının karsinojenik potansiyelleri büyük oranda oksidasyon durumlarına, konsantrasyonlarına ve çözünürlüklerine bağlıdır.

2006 yılında **Kitaura ve ark. (88)** sagittal split ramus osteotomi ile Sınıf III iskeletsel maloklüzyonun düzeltilmesinin ardından metal duyarlılığı ortaya çıkan bir vaka raporu bildirmişlerdir. Ortognatik cerrahi öncesi yapılan ortodontik tedavi sırasında Ni-Ti teller seviyeleme, Cr-Co teller ise stabilizasyon amaçlı kullanılmıştır. Mandibular protrüzyonun düzeltilmesi için sagittal split ramus osteotomisi yapılmıştır, cerrahiden iki ay sonra hastanın dudaklarında şişme ve kızarma gözlenmiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmamızda Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Hastanesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvurmuş, ortodontik tedavi ile birlikte ortognatik cerrahi uygulaması yapılarak orta yüz ve mandibula bölgesine Ti plaklar yerleştirilmiş 20 birey çalışma grubunu oluştururken, kontrol grubunu ise herhangi bir ortopedik fiksasyon aygıtı taşımayan ve ortodontik tedavi görmemiş 10 birey oluşturmaktadır.

Etik kurul raporu çalışma ve kontrol grupları oluşturulmadan ve materyal toplanmadan önce Yeditepe Üniversitesi tarafından onaylanmıştır.

Çalışma grubunda bulunan, iskeletsel sınıf III maloklüzyona sahip 14 kadın ve 6 erkek, toplam 20 hasta paslanmaz çelik bant ve braketler, NiTi, TMA ve SS ark telleri kullanılarak ortodontik tedavi ile ortognatik cerrahiye hazırlanmışlardır. Ortognatik cerrahi sırasında yerleştirilen miniplaklar ve minividalar Trimed® (Ankara, Türkiye) firması tarafından üretilen Ti-6Al-4V alaşımından yapılan plaklardır. Her bir bireyde maksiler fiksasyon amacıyla 4 plak, 16 vida ve mandibular fiksasyon amacıyla da 6 vida olmak üzere tüm bireylerde toplam 80 miniplak ve 440 vida kullanılmıştır.

3.1.2 Çalışma Ve Kontrol Gruplarına Dahil Edilen Bireylerin Seçim Kriterleri

Çalışma grubuna yaşları 24 ile 36 yıl arasında değişen bireyler dahil edilmiştir. Bu çalışmada, vida ve plakların uzun süreçte vücut sıvılarında korozyona uğrayacağı düşünüldüğünden seçilen çalışma grubundaki bireylerde Ti miniplakların postoperatif takip süresince dokularda kalma sürelerinin minimum 14, maksimum 96 ay olmasına dikkat edilmiştir. Saç ve tırnak örneklerinin alınmasına kadar geçen ortalama postoperatif süre $54,7 \pm 3,54$ ay olarak belirlenmiştir. Çalışma grubuna ait bireylerin cinsiyet, yaş dağılımları ve postoperatif takip süreleri tablo 3.2.1 de gösterilmektedir.

Tablo 3.2.1 Çalışma grubuna dahil edilen ortognatik cerrahi geçirmiş bireylerin yaş, cinsiyet dağılımları ve ortognatik cerrahi sonrası postoperatif takip süreleri.

	N	Cinsiyet		Yaş (yıl)			Post op takip(ay)		Ortalama
		Kadın	Erkek	Min	Max	Ortalama	Min	Max	
Çalışma grubu	20	14	6	23	34	26,9 ± 2,94	14	96	54,7 ± 3,54

Kontrol grubumuza 5 erkek ve 5 kadın, toplam 10 birey dahil edilmiş olup, bireylerin yaş ortalamaları 27,9 ± 2,94'tür. Kontrol grubuna ait cinsiyet ve yaş dağılımları tablo 3.2.2 de görülmektedir.

Tablo 3.2.2 Kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımları

	N	Cinsiyet		Yaş (yıl)		Ortalama (yıl)
		Kadın	Erkek	Min	Max	
Kontrol Grubu	10	5	5	23	36	27,9 ± 2,94

Çalışma grubumuza dahil edilen bireylerin ortognatik cerrahi sonrası postoperatif dönem süresince taşıdıkları Ti alaşımından oluşan miniplak ve minividalara ait enfeksiyon, perforasyon gibi bir takım şikayetlerin olmamasına dikkat edilmiştir.

Hem çalışma hem de kontrol grubuna dahil edilen bireylerin vücutlarının farklı bölgelerinde Ti alaşımından yapılmış herhangi bir ortopedik protez veya dental implant taşımamaları ve her iki gruptaki bireylerin günlük yaşantılarında normal bir diet izlemeleri ve düzenli ilaç kullanmalarını gerektirecek herhangi bir sistemik rahatsızlıklarının olmaması kriter olarak alınmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Saç Ve Tırnak Örneklerinin Toplanması

Ti, Al ve V elementlerinin saç ve tırnak dokularındaki seviyelerine bakılabilmesi amacıyla hem çalışma hem de kontrol grubu hastalarından saç ve tırnak örnekleri toplanmıştır. Saç örnekleri, her bireyin baş servikal bölgesinin kafa derisine yakın kısmından tek bir seansta 1 g olacak şekilde SS makasla kesilerek alınmıştır. Tırnak örnekleri ise yine tek bir seansta, her bireyin her iki elinin tüm parmaklarından sadece bir kere, 1 g olacak şekilde SS tırnak makasıyla kesilerek alınmıştır (Resim 3.1).



Resim 3.1. Hastalardan alınan saç ve tırnak örnekleri

3.2.2. Saç Ve Tırnak Örneklerinin Hazırlanması

Saç örnekleri metal konsantrasyonlarının daha iyi saptanabilmesi amacıyla saf su, 3 kez aseton ve tekrar saf su ile yıkanıp 100 °C fırında kurutulmuştur

(Resim 3.2 ve Resim 3.3). Aynı şekilde tırnak örnekleri de analiz öncesi saf su, 3 kez aseton ve tekrar saf su ile yıkanıp 100°C fırında kurutulmuştur.



Resim 3.2. Örneklerin aseton ve saf su ile yıkanması



Resim 3.3.Örneklerin kurutulması



Resim 3.4 Örneklerin cam tüplerde saklanması

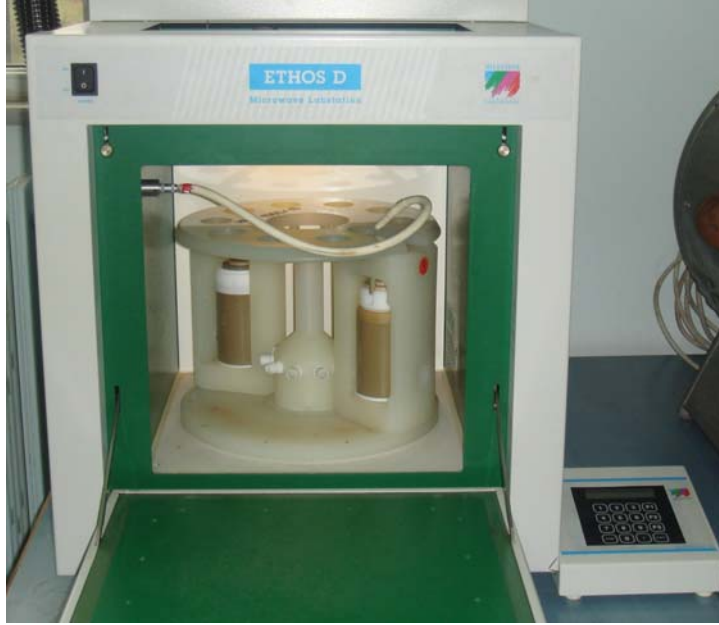
Tırnak ve saç örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar cam tüplerde, oda sıcaklığında saklanmışlardır (Resim 3.4).

3.2.3.Saç Ve Tırnak Örneklerindeki Element Miktarlarının ICP-MS Cihazı İle Ölçülmesi

3.2.3.1. Saç ve Tırnak Örneklerin Çözeltiye Alınması

0,7 g saç ve 0,7 g tırnak örneği, 7 ml % 65' lik HNO_3 (nitrik asit) ve 1 ml H_2O_2 (hidrojen peroksit)'dan oluşan asit karışımı içerisine konmuştur. Bu asit karışımları hazırlanırken çeker ocak üzerinde çalışılmıştır.

Asit içerisine konulan saç ve tırnak örnekleri teflon kaplar içerisine alınarak 180°C 'da 30 dakika boyunca mikrodalga sistemi içinde çözülmüşlerdir.



Resim 3.5 Örneklerin Mikro Dalga Fırın Biriminde çözülmesi

Mikrodalga fırından çıkarılan kaplar tamamiyle soğuduktan sonra çözülmüş örnekler, propilen kaplara aktarılarak deiyonize su ile 50 ml'ye tamamlanarak seyreltme işlemi yapılmıştır. Böylece tüm numuneler ölçüm işlemine hazır hale getirilmiştir.

3.2.3.2. Saç Ve Tırnak Örneklerindeki Element Miktarlarının ICP-MS Cihazı ile Ölçülmesi

Ölçümler, İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarında bulunan İndüktif Çiftlenmiş Plazma Kütle Spektrometresi (Thermo Elemental X7 serisi; h Thermo Elektronik; İngiltere) kullanılarak yapılmıştır.



Resim 3.6 ICP-MS cihazı

Çözelti haline getirilen saç ve tırnak örneklerinin ICP-MS cihazına yüklenmesi amacıyla CETAC ASX-510 model otomatik örnek yükleyici kullanılmıştır. Her numunedeki Al, Ti ve V konsantrasyonları dört kez ölçülmüştür. Bu dört ölçümün ortalaması alınarak bir numunedeki element miktarı belirlenmiştir.

Örneklerin analizleri süresince ICP-MS cihazının tüm kontrolleri DELL model PC tarafından gerçekleştirmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı kullanarak Windows XP işletim sisteminde gerçekleştirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, ortanca standart sapma, minimum ve maksimum değerler) yanı sıra, çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma grubuna ortognatik cerrahi operasyonu geçirmiş 12 kadın, 8 erkek, toplam 20 birey, kontrol grubuna 5 kadın, 5 erkek, toplam 10 birey dahil edilmiş ve bireylerden alınan saç ve tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeyleri değerlendirilmiştir.

4.1. Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Yaş Ve Cinsiyet Ortalamalarının Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilen hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının ve cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu		P	
Yaş	26,9±2,94	27,9±4,01	T:-0,77	0,443	
Cinsiyet	Erkek	6 (%30)	5 (%50)	X ² :1,14	0,284
	Kadın	14 (%70)	5 (%50)		

4.2. Çalışma Grubuna Ait Saç Ve Tırnak Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubununun saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeyleri tablo 4.2' de verilmiştir. Ortognatik cerrahi geçirmiş bireylerin saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla 39,63 ± 32,32 mg/kg, 32,14 ± 13,60 mg/kg ve 4,64 ± 1,62 mg/kg olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

Çalışma Grubu (Saç)	95% GA (Değişken aralığı)						
	Ortalama	SS	Ortanca	Alt Sınır	Üst Sınır	Min	Max
Al	39,63	32,32	32,52	24,51	54,76	18,55	173,32
Ti	32,14	13,60	29,87	25,78	38,51	9,24	66,51
V	4,64	1,62	4,28	3,88	5,40	2,38	7,63

Çalışma grubundan alınan tırnak örneklerinde ölçülen Al, Ti ve V düzeyleri tablo 4.3' de verilmiştir. Elementlerin ortalama değerleri sırasıyla $54,41 \pm 82,88$ mg/kg, $56,14 \pm 104,37$ mg/kg ve $3,31 \pm 1,11$ mg/kg olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

Çalışma Grubu (Tırnak)	95% GA						
	Ortalama	SS	Ortanca	Alt Sınır	Üst Sınır	Min	Max
Al	54,41	82,88	35,67	15,62	93,19	27,91	405,60
Ti	56,48	104,37	35	7,63	105,32	11,43	497,91
V	3,31	1,11	3,15	2,79	3,83	1,28	4,92

4.3. Kontrol Grubuna Ait Saç Ve Tırnak Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda 5 kadın, 5 erkek toplam 10 bireyden elde edilen saç ve tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeyleri değerlendirilmiştir.

Kontrol grubununun saç Al, Ti ve V düzeyleri tablo 4.4'de verilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla $18,47 \pm 20,30$ mg/kg, $4,89 \pm 1,82$ mg/kg ve $1,10 \pm 0,49$ mg/kg olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.4. Kontrol grubunun saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

Kontrol Grubu (Saç)	95% GA						
	Ortalama	SS	Ortanca	Alt Sınır	Üst Sınır	Min	Max
Al	18,47	20,30	11,09	3,95	32,99	8,40	75,21
Ti	4,89	1,82	4,62	3,59	6,19	2,32	7,32
V	1,10	0,49	1,13	0,75	1,45	0,28	1,89

Kontrol grubundaki bireylerin tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeyleri tablo 4.5' de verilmiştir. Ortalama değerleri sırasıyla $37,17 \pm 5,53$ mg/kg, $9,43 \pm 2,47$ mg/kg ve $1,80 \pm 0,69$ mg/kg olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.5. Kontrol grubunun tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

Kontrol Grubu (Tırnak)	Ortalama	SS	Ortanca	95% GA		Min	Max
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Al	37,17	5,53	37,3	33,22	41,13	29,18	48,60
Ti	9,43	2,47	9,28	7,67	11,20	4,67	13,69
V	1,80	0,69	1,68	1,30	2,30	1,02	3,45

4.3. Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Saç ve Tırnak Element Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarına ait saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılması tablo 4.6' da gösterilmektedir.

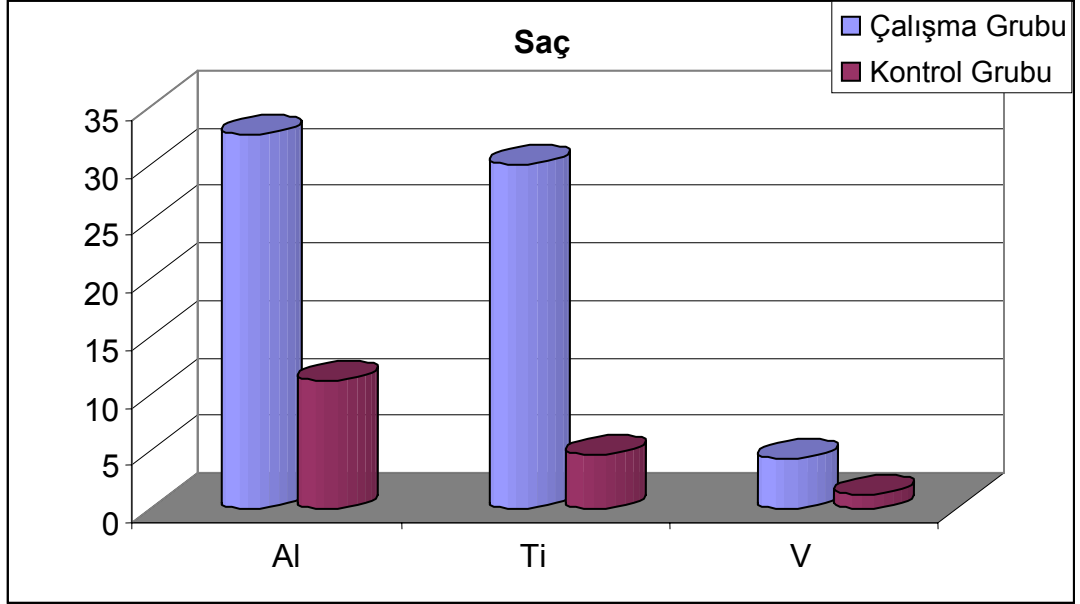
Çalışma grubundan alınan saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin kontrol grubundan alınan örneklerdeki Al, Ti ve V düzeylerinden, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.6. Çalışma ve kontrol gruplarına ait saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılması.

Saç	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		P
	Ortanca	Ort ± SS	Ortanca	Ort ± SS	
Al	32,52	39,63±32,32	11,09	18,47±20,3	0,0001 ***
Ti	29,87	32,14±13,6	4,62	4,89±1,82	0,0001 ***
V	4,28	4,64±1,62	1,13	1,1±0,49	0,0001 ***

$p < 0.001$ ***

Çalışma ve kontrol gruplarına ait saç örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılmasına ait grafikler şekil 4.1'de verilmektedir. Grafiklerin oluşturulmasında ortanca değerler alınmıştır.



Şekil 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarından alınan saç örneklerinde ölçülen Ti, Al ve V düzeylerinin karşılaştırmasının grafiksel olarak gösterimi.

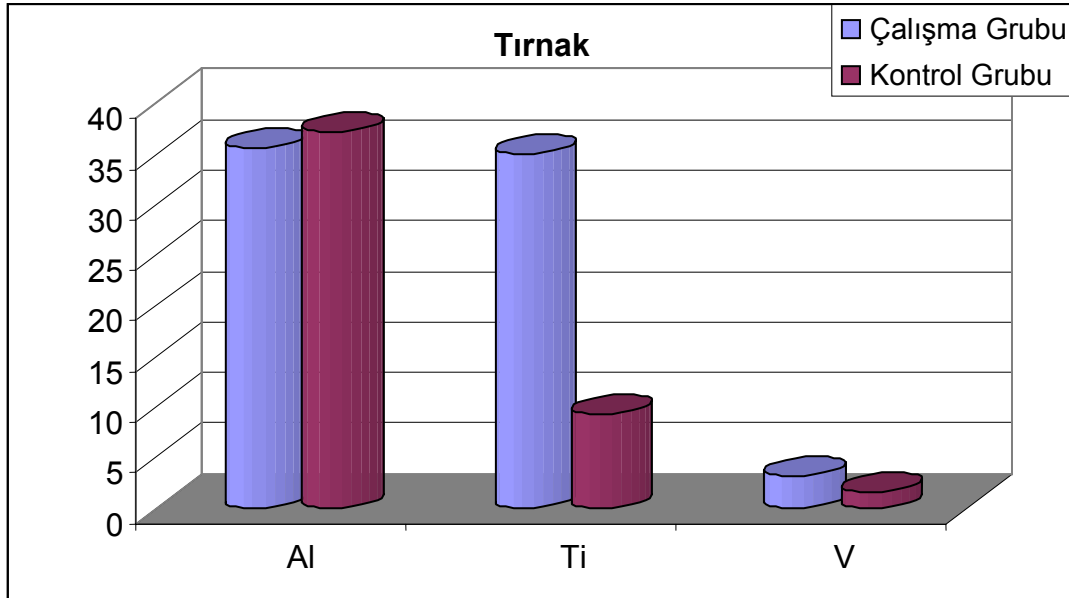
Çalışma ve kontrol gruplarına ait tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılması tablo 4.7'de verilmektedir. Alınan tırnak örneklerindeki Ti ve V element düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,01$). Al düzeyinin ise gruplar arasında gösterdiği fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0,05$).

Tablo 4.7. Çalışma ve kontrol gruplarına ait tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılması.

Tırnak	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		P
	Ortanca	Ort ± SS	Ortanca	Ort ± SS	
Al	35,67	54,41 ± 82,88	37,30	37,17 ± 5,53	0,725
Ti	35	56,48 ± 104,37	9,28	9,43 ± 2,47	0,0001 ***
V	3,15	3,31 ± 1,11	1,68	1,8 ± 0,69	0,001 **

p<0.001 ***, p<0.01**

Çalışma ve kontrol gruplarına ait tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeylerinin karşılaştırılmasına ait grafikler şekil 4.2'de verilmektedir. Grafiklerin oluşturulmasında ortanca değerler alınmıştır.



Şekil 4.2. Çalışma ve kontrol gruplarından alınan tırnak örneklerinde ölçülen Ti, Al ve V düzeylerinin karşılaştırmasının grafiksel olarak gösterimi.

4.4. Çalışma Ve Kontrol Grubuna Ait Saç Ve Tırnak Örneklerindeki Al, Ti Ve V Düzeylerinin Referans Değerlerinin Değerlendirilmesi

Saç ve tırnaktaki element düzeyleri için referans değerler, kontrol grubundaki 10 hastanın ortalama değerleri + SS x 2 olarak hesaplandı. Bu değerleri geçen ölçümler anormal olarak değerlendirildi.

Saçta bulunan Al düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubundan 1 bireydeki (%10), çalışma grubundan ise 9 bireydeki (%45) saç Al düzeyinin anormal seviyede olduğu belirlendi (Tablo 4.8). Tırnakta bulunan Al düzeyleri incelendiğinde yine, kontrol grubundan 1 bireydeki (%10), çalışma grubundan ise 6 bireydeki (%30) tırnak Al düzeyinin anormal seviyede olduğu gözlemlendi (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Normal ve anormal saç Al düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Al Saç	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	11	55,0%	9	90,0%
Anormal	9	45,0%	1	10,0%

Tablo 4.9. Normal ve anormal tırnak Al düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Al Tırnak	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	14	70,0%	9	90,0%
Anormal	6	30,0%	1	10,0%

Saçtaki Ti düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubundaki 10 bireyden 4'ünde (%40), çalışma grubundaki 20 bireyin tümünde (%100) anormal Ti düzeylerine rastlandı (Tablo 4.10). Tırnakta ise, kontrol grubundaki 10 bireyden 2'sinde (% 20), çalışma grubundaki 20 bireyin yine tümünde (%100) anormal Ti düzeylerine rastlandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Normal ve anormal saç Ti düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Ti Saç	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	0	0,0%	6	60,0%
Anormal	20	100,0%	4	40,0%

Tablo 4.11. Normal ve anormal tırnak Ti düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Ti Tırnak	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	0	0,0%	8	80,0%
Anormal	20	100,0%	2	20,0%

V düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki 10 bireyden 2'sinin (%20), çalışma grubundaki 20 bireyin tümünün (%100) saçında anormal Va düzeyleri saptandı (Tablo 4.12). Tırnakta ise, kontrol grubundaki 10 bireyden 1'inde (%10), çalışma grubundaki 20 bireyin 17'sinde (%75) anormal Ti düzeyleri belirlendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Normal ve anormal saç V düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

V Saç	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	0	0,0%	8	80,0%
Anormal	20	100,0%	2	20,0%

Tablo 4.13. Normal ve anormal tırnak V düzeyine sahip bireylerin çalışma ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

V Tırnak	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
Normal	3	15,0%	9	90,0%
Anormal	17	85,0%	1	10,0%

5.TARTIŞMA

Biyomekanik özelliklerinin diğer metallere göre daha iyi olması nedeniyle Ti ve alaşımlarından yapılan ortopedik materyaller ortognatik cerrahi dahil olmak üzere tüm ortopedik uygulamalarda uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Bu alaşımların biyouyumluk özelliklerinin yüksek olduğu söylenmesine rağmen korozyon sonucu açığa çıkan elementlerin tek tek özelliklerine ve toksik etkilerine bakıldığında yakın ve uzak dokularda birikimleri değerlendirilmelidir.

Ortognatik cerrahi uygulamalarında kullanılan Ti alaşımı miniplak ve minividaların korozyona uğraması sonucunda açığa çıkan Ti, Al ve V iyonları buldukları ortamda lokal olarak etkili olmalarının yanında proteinlere bağlanarak kan dolaşımı ve lenfatik sistem yardımı ile uzak organlara taşınırlar (17). Vücut sıvılarıyla temas eden Ti alaşımından oluşmuş biyomateryallerin korozyon ürünlerinin lokal ve sistemik etkileri üzerine birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen henüz bir fikir birliğine varılamamıştır ve Ti alaşımı plakların daimi olarak bırakılması hala tartışma konusudur.

Korozyonun en iyi göstergesi ortopedik implantlar ile bir miktar yumuşak doku çıkarıldığında gözlenen gri renkleşmedir (63,66). Birçok çalışma hem lokal hem de sistemik metalozisi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda mikroskopik ve makroskopik olarak farklı oranlardaki metalozisin varlığı ortaya konmuştur (10,66,68,73). Bazı araştırmacılar metalozise neden olan Ti parçacıklarının etrafında dejeneratif değişiklikler oluştuğunu öne sürerek ortognatik cerrahi sonrasında plak ve vidaların çıkarılmasını önermişler (10). Bazıları ise dokulardaki pigmentasyon ile enflamasyon arasında bir ilişki bulunamadığından lokal enflamatuvar sorunları önlemek için plakların çıkarılmasına gerek olmadığını belirtmişlerdir (73).

Korozyon sonucunda ortaya çıkan elementlerin uzak dokularda birikimlerine genellikle kalça ya da diz protezi veya spinal implant taşıyan hastalarda bakılmıştır (16,75,85). Farklı biyomateryallerle yapılan çalışmalarda, özellikle ortopedik protez taşıyan ve bu protezleri başarısızlığa uğramış bireylerde dalak, karaciğer ve idrardaki element seviyeleri protezleri başarılı olan bireylere oranla yüksek bulunmuştur (13,16). Bununla birlikte spinal

implant taşıyan bireylerde yapılan bir çalışmada, implantın başarısından bağımsız olarak olguların %35'inde anormal serum metal konsantrasyonları ve %24'ünde de anormal saç metal konsantrasyonları saptanmıştır (74).

Ortognatik cerrahi vakalarının dahil edildiği korozyon çalışmalarında genellikle yumuşak dokularla beraber miniplaklar çıkartılıp çevre dokudaki metalozis ve biriken elementlere bakılmıştır (5,10,66,68,). Dalak, karaciğer, lenf nodları gibi uzak organlarda oluşabilecek metalozisin ve metal birikiminin incelenmesi ise hem zor hem de çok kısıtlıdır. Bu amaçla yapılan retrospektif çalışmaların çoğunluğu herhangi bir şikayetle gelen hastalara yapılan revizyon cerrahisi sırasında biyopsi alınması şeklinde ya da hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmektedir (12,16-18,63,64,67,68,77).

Literatürde ortognatik cerrahi vakalarında uzun süreçte uzak sert dokularda eser element birikimini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle yaptığımız çalışmada hem örnek alınmasının kolay olması, hem de element birikimlerini iyi gösteren uzak dokular olmalarından dolayı saç ve tırnaktaki element düzeylerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Amacımız ortognatik cerrahi geçirip yüz bölgelerine Ti alaşımı miniplak ve vidalar yerleştirilmiş bireylerden alınan saç ve tırnak örneklerindeki Al, Ti ve V düzeyleri ile Ti alaşımından oluşmuş herhangi bir ortopedik aygıt taşımayan bireylerin saç ve tırnak örneklerindeki Ti, Al ve V düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Yapılan ölçümler sonucunda ortaya çıkan bulgular ise bize Ti alaşımından oluşan plakların korozyona uğrayıp saç ve tırnak gibi uzak dokularda hangi düzeylerde birikeceği konusunda fikir verecektir. Bu çalışma ile korozyonun meydana gelip gelmediğini belirlemek için yapılan ikinci bir operasyonla yumuşak dokularla beraber miniplakları çıkarma işlemine gerek kalmadan Ti, V ve Al elementlerinin hangi düzeyde birikebileceği konusunda bir fikir sahibi olmayı hedefledik.

Günümüzde ortognatik cerrahi sonrasında fiksasyon amacıyla kullanılan plak ve vidalar her ne kadar yerlerinde bırakılmak üzere tasarlanmış olsalar da bazı komplikasyonların gelişmesi bu aygıtların çıkarılmasını gerektirmektedir. Miniplakların dokular üzerinden hissedebilir olması hastaların bu plakların çıkarılmasını istemesine neden olmaktadır. Bu durum yalnızca mandibulaya

yerleştirilen geniş plaklar için geçerli değildir. Maksiller, periorbital ve kranial bölgelere yerleştirilen miniplaklarda doku üzerinden hissedilebilmekte ve nadir de olsa perforasyonlara yol açabilmektedirler. Miniplakların neden olduğu mukozal perforasyonlara sıkça rastlanmasa da özellikle açısız kırıkların tedavisi ve Le Fort I seviyesinden yapılan kırık hatlarında kullanılan miniplaklarda bu tip perforasyonlar gözlenebilmektedir (89). Bu tip komplikasyonlarda vidaların çıkarılması endikedir.

Ortognatik cerrahi hastalarında gözlenen diğeri bir komplikasyon ise ağrı ve şişle karakterize olan enfeksiyondur (89). Yerleştirilen biyomateryaller, dokular tarafından yabancı cisim olarak algılanarak peri-implant bölgelerinde kan kaynaklı bakterilerin birikmesine neden olmakta ve enfeksiyon gelişmektedir. Bu durum miniplağın fonksiyon görmesi bitmiş olsa dahi aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir.

Yine biyomateryal taşıyan hastalarda gözlenen sorunlardan bir diğeri ise vidaların stabilitelelerinin bozulmasıyla plakların sert dokudan uzaklaşmasıdır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz ortognatik cerrahi geçirmiş vakaların hiçbirinde yukarıda bahsedilen ve miniplakların çıkarılmasını gerektiren herhangi bir hasta şikayeti ve komplikasyon bulunmamaktadır.

Baş boyun bölgesinin fazla kanlanması nedeniyle bu bölgede kullanılan miniplaklardan kaynaklanan korozyon ürünlerinin diğeri ortopedik biyomateryallerden ortaya çıkan korozyon ürünlerine göre daha yüksek oranda sistemik dolaşıma geçerek, uzak dokularda birikebileceği düşünülmektedir (17). Çalışmamızda miniplaklara ait herhangi bir komplikasyon gözlenmesi ve bu miniplakların çıkarılma ihtiyacı olmasa da, toksik etkili olduğu kabul edilen korozyon ürünlerinin uzun süreçte dokularda birikeceği ve insan sağlığı için tehlike oluşturabileceğini düşünülerek Ti, Al ve V seviyeleri değerlendirilmiştir. Ti alaşımdan üretilen plak ve vidaların içeriğindeki Al ve V elementlerinin Parkinson ve Alzheimer gibi mental hastalıklara neden oldukları ve Al'un yüksek dozlarının kanserojen olduğu bildirilmiştir (28,90). Bu bilgilerin ışığında Ti alaşımlarının daimi olarak bırakılması bu tip hastalıkların oluşması için riskin artmasına neden olabilir. Özellikle bu durum cerrahi operasyon geçirip Ti

alaşımı biyomateryaller yerleştirilen ve bu operasyondan sonra yaşam süresi en az yarım yüzyıl kadar devam etmesi beklenen genç hastalar için geçerlidir. Ortognatik cerrahi vakaları bu operasyonu fonksiyonel ve estetik kaygılar nedeniyle erken yaşlarda geçirdiklerinden, yerleştirilen Ti alaşımları uzun yıllar dokularda kalmaktadır ve bu hasta grubunda Ti miniplakların uzun dönemde sistemik etkilerin bilinmesi önemlidir.

Literatürde maksillofasiyal cerrahide kullanılan Ti miniplakların iyileşmenin tamamlanması açısından cerrahiden sonra en az 12 ay yerlerinde tutulmaları önerilmektedir (5,9). Bu iyileşme süreci sırasında çevre yumuşak dokuların metalozisinin incelendiği çalışmalarda çıkartılan miniplakların etrafındaki yumuşak dokularda postoperatif 3. aydan itibaren gri renkleşmelere ve Co, Cr ve Ti gibi elementlerin birikimlerine rastlanmıştır (10,64,66). Ayrıca **Moberg ve ark. (64)** Ti implantların yüksek miktarda Al salınımına neden olduğunu ve bu miktarın 6. ayda çıkartılan dokularda 3. ayda çıkartılan dokulara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ti implantların kullanıldığı bir hayvan deneyinde de, operasyondan 9 ay sonra bölgesel lenf nodlarında Ti partikülleri saptanmıştır (12). Korozyon zamana bağlı olarak arttığından, korozyon sonucunda ortaya çıkan metal seviyesinin ve bu elementlerin dokulardaki birikiminin de zamanla arttığı bildirilmiştir (10,64,66). Bu nedenle yaptığımız çalışmada aldığımız saç ve tırnak örneklerindeki Ti, Al ve V element düzeylerinin ölçümlerinin miniplak yerleştirilmesinden en az 14 ay sonra yapılmasına dikkat edilmiştir. Böylece yüz kemiklerinde ossifikasyon gerçekleştikten sonra dahi dokularda bırakılan ve herhangi bir komplikasyon göstermeyen Ti plakların bu uzun süreçte korozyon miktarlarının artması ve uzak dokulardaki Ti, Al ve V düzeylerinin tespiti hedeflenmiştir.

Kan, serum, idrar gibi biyolojik sıvıların incelendiği prospektif çalışmalarda ölçülen metal konsantrasyonlarının uzak organlardaki metal birikimlerini tam olarak yansıtmadığı bildirilmiştir (13). 1960' lardan itibaren saç dokusu, vücudun maruz kaldığı aşırı metal yüklemelerini göstermek amacıyla kullanılmıştır (20). Saç, metal yükleme ve bu metallere maruz kalma çalışmaları için iyi bir örnek olduğundan içeriğindeki metaller açısından birçok kez incelenmiştir (20,41). Ayrıca sabit metabolitlerden, saç ve tırnak dokularının

mikroelement içerikleri uzun dönem element birikimini direkt olarak gösterdiği gibi indirekt olarak da dokulardaki metabolizma ve element içeriğini yansıtır. Çalışmamızda uzak dokular olarak saç ve tırnak örneklerini seçmemizin nedenleri; bu dokuların metal seviyesini seruma göre daha iyi göstermesi (20,92) ve örneklerin cerrahi gerektirmeyen, invaziv olmayan yöntemlerle bireylerden alınabilmeleridir. Ancak saç ve tırnak dış kimyasal ajanlarla yüksek oranda temas içinde olan dokulardır. Bu nedenle çalışmamızda bireylerden alınan saç ve tırnak dokularının dış etken kaynaklı elementlerden olabildiğince arındırılmasına özen gösterilmiştir. Minimal düzeyde kimyasal işleme maruz kalmış kısımlardaki element seviyelerinin ölçülebilmesi amacıyla saç örnekleri baş servikal bölgesinin kafa derisine yakın kısımdan alınmıştır. Tüm saç ve tırnak örnekleri element ölçümünden önce saf su ve asetonla yıkanmıştır. Bu işleme saç ve tırnak dokularının dış ortam ile temas sonucu geçebilecek elementlerden arındırılması sağlanmıştır.

Organ ve dokulardaki metal konsantrasyonların tespiti amacıyla yapılan retrospektif çalışmalar için kullanılan hasta grupları yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler açısından değerlendirildiklerinde heterojen grupların olduğu görülmüştür (93,94,95). Bu çalışmaya homojen gruplar oluşturmak amacıyla çalışma ve kontrol gruplarına normal diet izleyen, düzenli ilaç kullanımını gerektiren herhangi bir sağlık problemi olmayan, Ti alaşımından yapılmış herhangi bir ortopedik aygıt taşımayan ve dental implant bulundurmayan kadın ve erkek bireyler dahil edilmiştir. Ortognatik cerrahinin genellikle postadolesan dönemde uygulanması nedeniyle çalışma grubunu yaş ortalamaları 26,9 yıl olan ve yaşları 23 ile 34 arasında değişen erişkin bireyler oluştururken, kontrol grubundaki bireylerin de çalışma grubunun yaş ortalamasına ve aralığına uyması açısından yaş ortalaması 27,9 yıl olan, 23-36 yaş arasındaki benzer yaş grubundan seçilmesine dikkat edilmiştir.

Eser element düzeylerinin dokularda tespit edilebilmesi amacıyla farklı şekilde çalışan, farklı düzeylere inebilen birçok aygıt bulunmaktadır. Birçok çalışmada kullanılmış olan AAS milyonda bir (ppm) seviyesine inerken bizim çalışmamızda kullandığımız ICP-MS cihazı milyarda bir (ppt) seviyelerine kadar inmektedir. Bu metodun kullanılmasıyla, uzun süreçte element birikimleri

minimal olduğu durumlarda bile bunun tespiti m¼mk¼n olmaktadır. Bu nedenle saç ve tırnak dokularında çok d¼ř¼k seviyelerde olabilecek Ti, V ve Al elementlerinin tesbiti amacıyla ppt seviyelerine kadar inebilen ICP-MS cihazı kullanılması tercih edilmiştir. Çalışmamızda ¼l¼lmesi hedeflenen elementler (Ti, Al, V) kalibrasyon standartı bulunan elementlerdir. Ancak bu y¼ntemlerin limitasyonları da bulunmaktadır. Bu teknikler (AAS, ICP-MS) çok d¼ř¼k seviyelere inebilseler de sadece elementlerin dokulardaki d¼zeylerinin ¼l¼lmesi için kullanılırken toksik kabul edilen elementlerin biyolojik aktiviteleri ve kimyasal formlarıyla ilgili bilgi vermemektedirler. Bu nedenle dokularda artmış seviyelerde olmasına rağmen bu elementlerin ne şekilde bir mekanizmayla toksik etki g¼sterdiklerinin açıklığa kavuşabilmesi için farklı tekniklerin uygulanması gerekmektedir.

Element d¼zeylerinin ¼l¼m y¼ntemleri açısından değerlendirildiğinde hangi y¼ntem kullanılmış olursa olsun bu çalışmalar genellikle maliyeti y¼ksek materyal ve teknikler kullanılarak yapılmaktadır. Y¼ksek maliyetlerinden dolayı bu tip çalışmalara bakıldığında kısıtlı sayıda birey kullanıldığı g¼r¼lmektedir (9,10). Bu nedenle çalışmamızda, çalışma grubumuza ortognatik cerrahi geirmış 20 bireyi dahil ederken kontrol grubumuzu sağlıklı 10 bireyle sınırlandırmak zorunda kaldık.

İstatistiksel y¼ntemlerin seçiminde, ilk olarak çalışma ve kontrol grupları arasındaki uyumluluğa bakılması amacıyla gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımları incelenmiştir. Gruplar arasındaki Al, V ve Ti d¼zeylerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel testler sonucunda elde edilen standart sapmanın bazı değerler için y¼ksek bulunması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmada ortanca değerler alınmıştır. Birtakım değerler için standart sapmanın y¼ksek olması diet ve çevresel fakt¼rlerin yol açabileceği bireysel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca standart sapmanın y¼ksek olmasında diğer bir etken olarak, kontrol ve çalışma gruplarına dahil edilen birey sayısının az olması da sayılabilir.

Literat¼rlerde ortognatik cerrahi geirmış hastaların saç ve tırnak dokularını kullanarak korozyon sonucu biriken eser element konsantrasyonlarını

inceleyen benzer bir çalışma olmadığından, çalışmamızın bulguları ortopedik implantların ve fiksasyon aygıtlarının uygulandığı çalışmaların bulgularıyla karşılaştırılacaktır.

Normal bireylerde saç ve tırnak dokularındaki element konsantrasyonlarının az sayıda araştırma merkezi tarafından belirlenmiş olması ve bu verilerin elde edilmesi sırasında farklı metotlarla farklı referans değerlerinin kullanılması, saç ve tırnak dokularındaki element konsantrasyonlarının karşılaştırılmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Bunun yanında yaşam biçimi ve yaşanılan çevre, iklim, beslenme şekli gibi çevresel faktörler vücut dokularında biriken metal düzeylerini etkileyebileceğinden (93-95), bu çalışmada benzer ortamda yaşayan normal bireylerden alınan saç ve tırnak örnekleri incelenerek, ortognatik cerrahi geçirmiş bireylerin değerlerinin karşılaştırılabilmesi için referans değerler oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu referans değerleri aşan element düzeyleri anormal olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde **Kasai ve ark. (74)** Japon toplumundan oluşturdukları 20 kişilik kontrol grubundan referans değerler elde ederek, aynı toplumda yaşayan ve Ti spinal implant taşıyan bireylerin saçlarındaki Ti düzeylerini karşılaştırmışlardır. Çalışmamızın kontrol grubunu oluşturan bireylerin saç örneklerindeki Al düzeylerinden elde edilen referans değerler göz önünde bulundurulduğunda ortognatik cerrahi geçirmemiş bireylerden sadece birinin saç Al düzeyinin anormal olarak kabul edilebileceği görülmüştür. Bu durum beslenme şekline bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızın kontrol grubunda saç Al düzeyi için saptanan 18,47 mg/kg'lık ortalama değer, **Caroli ve ark.nın (34)** belirttiği 0,1-36 mg/kg aralığındaki referans değerleri içindedir. Çalışmamızın kontrol grubuyla uyumlu olarak, Tokyo'da lokal bir populasyonda 99 kadın ve 95 erkekten oluşturulan örnekte saç Al düzeyleri sırasıyla 13,6 mg/kg ve 13,7 mg/kg olarak bulunmuştur (96).

Bu çalışmada, ortognatik cerrahi geçirmiş olan bireylerin saç Al düzeyleri, kontrol grubundaki bireylerinkine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma grubundaki 20 bireyden 9 bireyin (%45) saç Al düzeyleri referans değerlerle karşılaştırıldığında anormal olarak değerlendirilmiştir. Spinal implant taşıyan bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada da, asemptomatik 13 hastanın

6'sında anormal saç Al seviyesi saptanmıştır (74). Çalışmamızda tırnak Al seviyeleri karşılaştırıldığında ise çalışma ve kontrol grubunun değerleri benzer bulunmuştur. Bunun nedeni tırnakların, eller ve tırnaklar için kullanılan ve içeriğinde Al bulunan kremler, ojeler gibi dış etkenlere maruz kalması olarak düşünülebilir.

Saç Ti düzeyleri incelendiğinde, çalışma grubundaki bireylerin ortalama değerlerinin (29,87 mg/kg) kontrol grubundan elde edilen değerlerin (4,62 mg/kg) yaklaşık 7 katı kadar olduğu belirlenmiştir. Tırnak Ti değerleri de, benzer şekilde ortognatik cerrahi geçirmiş bireylerde geçirmemiş olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın referans değerleri göz önünde bulundurulduğunda, çalışma grubundaki tüm bireylerin saç ve tırnak Ti düzeyleri anormal olarak değerlendirilmiştir. Bu element seviyesinin ortognatik cerrahi geçirmiş bireylerin tamamının saç ve tırnak dokularında artmış olması, en az 1 senedir dokularda bulunan Ti alaşımı miniplakların korozyona uğrayarak, açığa çıkan Ti elementinin saç ve tırnak dokusunda birikmesine bağlı olabilir. **Zaffe ve ark.nın (14)** da belirttiği gibi Ti salınımı muhtemelen miniplakların uyumlanması ve uygulanması sırasında meydana gelen aşınma nedeniyle meydana gelebilir. Bulgularımızla benzer şekilde, total kalça artroplastisi geçiren 10 hastadan alınan saç ve serum örneklerinin incelendiği bir araştırmada, postoperatif Ti seviyesinin zamanla arttığı ortaya konmuştur (83).

Serum Ti konsantrasyonlarını inceleyen **Jacobs ve ark. (13)** da, total kalça artroplastisi geçirmiş olgularda 3. yılın sonunda serum Ti seviyesinin normal bireylere göre 3,4 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Vertebralara Ti alaşımdan vida yerleştirilen bir hayvan çalışmasında ise, 3 yılın ardından beyin, akciğerler, karaciğer, böbrek ve lenf nodları gibi organ ve dokularda az miktarlarda da olsa Ti birikimi bildirilmiştir (77).

Ortognatik cerrahi geçirmiş olan bireylerin saç V düzeylerinin (4,28 mg/kg), cerrahi geçirmemiş bireylerin V düzeylerinin (1,13 mg/kg) yaklaşık dört katı kadar artmış olduğu saptandı. Araştırmamızın kontrol grubu içinde oluşturulan referans değerlerle karşılaştırıldığında, kontrol grubunun %20'sinde saçta anormal V düzeyleri gözlenirken, çalışma grubunda bu oran %100 olarak

izlenmiştir. Tırnak V düzeyleri incelendiğinde de, çalışma grubunun değerlerinin kontrol grubunkilerin yaklaşık 2 katı olduğu görülmüştür. Referans değerler göz önünde bulundurulduğunda, kontrol grubundaki bireylerin %10'unun, çalışma grubundakilerin ise %85'inin anormal V düzeylerine sahip olduğu söylenebilir.

Ti miniplakların çevre dokular üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar, lokal doku reaksiyonu, enflamasyonun şiddeti ve pigmentasyonun derecesinin değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (9,10,66). Çevre dokulardaki farklı etkiler gibi Ti alaşımlarının uzak dokulardaki birikimi de kişiden kişiye değişebilir. Araştırmamızın sonuçları bu bilgiler ışığında değerlendirilmelidir ve kişiler arası varyasyonun yüksek olması buna bağlı olabilir.

Bu çalışmanın bulguları, ortognatik cerrahi öncesinde saç ve tırnak element düzeyleri ölçülmemiş olduğundan dikkatle değerlendirilmelidir. Saç ve tırnaktaki anormal element düzeyleri tamamen miniplak ve vidaların korozyonun bir sonucu olmayabilir. Benzer çalışmalar her ne kadar artmış element konsantrasyonları bildirseler de beslenme alışkanlıklarının, kullanılan kozmetik ürünlerin ve ilaçların da metal birikimini etkileyebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Fiksasyon aygıtlarına bağlı olarak gelişen sistemik element birikiminin diğer etkenlerden ayırt edilebilmesi için, bireylerin operasyon öncesi ve sonrasında değerlendirileceği, kontrollü ve uzun dönem takipleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca korozyon ürünlerinin biyolojik ve toksik etkilerinin gösterilebilmesi amacıyla hücre kültürü ve hayvan deneyleri yapılmalıdır. Metal aygıtların karsinogenik ve toksik etkilerini açığa çıkarmak için uzun dönem mültidisipliner epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Ti alaşımların güvenilirliği ve uzun dönemli sistemik etkileri tam olarak belirlenene kadar, tüm riskler ve kısıtlamalar nedeniyle Ti alaşımından yapılmış miniplakların kemik iyileşmesini takiben hiçbir enfeksiyon belirtisi olmasa dahi çıkartılması düşünülebilir. Anormal serum Ti seviyesine sahip spinal implant taşıyan hastalarda Ti implantların çıkarılmasının ardından 1 yıl içinde artmış serum Ti seviyelerinin referans değerlerin altına düştüğü rapor edilmiştir (77). Bu bilginin ışığında, ortognatik cerrahide kullanılan miniplak ve vidaların

ıkarılmasının ardından sa ve tırnak metal seviyelerinin değerlendirilmesi de literatüre katkı sağlayabilir.

Biyomekanik ve biyouyumluluk açısından her maddenin kendine ait bir takım temel özellikleri vardır. Biyomateryallerin yapısına giren bir maddenin bir diğerine göre üstünlüğü ve klinik kullanımda tercih edilmesi için ufak ancak belirgin farklılıkların var olması gerekir. Rijit fiksasyon için ideal biyomateryal hala tanımlanmamış olsa da son yıllarda rezorbe olabilen materyallere yönelinmiştir. Absorbe olabilen birçok polimerin yanında poliester polilaktid, poliglolid ve bunların kopolimerleri mekanik özellikleri, biyouyumluluk ve ayarlanabilir degradasyon hızları nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Bu tip rezorbe olan miniplaklar, metale bağlı oluşabilecek problemlerin engellenmesini ve plağın çıkarılma ihtiyacını ortadan kaldırmak amacıyla kullanıma sunulmalar da, gerek *in vivo* gerek *in vitro* alışmalarla uzun dönem takipleri yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Ortognatik cerrahi vakalarında kullanılan Ti-6Al-4V alaşımından oluşan miniplakların korozyon ürünlerinden Ti, Al ve V'un saç dokusunda biriktiği gösterilmiştir.
2. Ortognatik cerrahi vakalarında kullanılan Ti-6Al-4V alaşımından oluşan miniplakların korozyon ürünlerinden Ti ve V'un tırnak dokusunda biriktiği gösterilirken, Al' un tırnak dokusunda birikimi anlamlı bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Lane WA. On the advantage of steel screws in the treatment of ununited fractures. *Lancet* 2: 1500, 1893.
2. Yaremchuk MJ, Gruss JS, Manson PN. Rigid Fixation of the Craniomaxillofacial Skeleton. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, pp 15, 28-56, 79, 116, 124-125, 134-135, 1992.
3. Alpert B, Seligson D. Removal of asymptomatic bone plates used for orthognatic surgery and facial fractures. *J. Oral Maxillo Surg* 54:618-621, 1996.
4. Dwight M, Ellerbe MD, and John L.Frodel, MD. Comparaison of implant materials used in maxillofacial rigid internal fixation. *Implants in otolaryngology*. V.28, n:2, 1995.
5. Rosenberg A, Gratz KW, Sailer HF. Should titanium miniplates be removed after bone healing is completed? *Int J Oral Maxillofac Surg* 22:185-188,1993.
6. Meningaud JP, Poupon J, Bertrand JCh, Chenevier C, Galliot-Guilley M, Guilbert F. Dynamic study about metal release from titanium miniplates in maxillofacial surgery. *Int. J. Oral Maxillofac Surg*;30:185-188, 2001.
7. Heslop IH, Cawood JI, Stoelinga PJW. Mandibular fractures: Treatment by closed reduction and direct skeletal fixation. In: Willams JLI, Editor, *Rowe and Willams Maxillofacial Injuries*, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 341-386, 1994.
8. Matthew IR. Leaching of metallic ions from plates and screws used in jaw fracture fixation. Leaching of metallic ions from plates and screws used in jaw fracture fixation. In: Eliades G, Eliades T, Brantley WA, Watts DC, Editors, *Dental Materials In Vivo. Aging and Related Phenomena*, Quintessence, Carol Steam, IL, pp. 211-238, 2003.
9. Katou F, Andoh N, Motegi K, et al: Immuno-inflammatory responses in the tissue adjacent to titanium miniplates used in the treatment of mandibular fractures. *J. Craniomaxillofac Surg* 24:155,1996.

- 10.** Kim YK, Yeo HH, Lim SC: Tissue Response to Titanium Plates: A Transmitted Electron Microscopic Study. *J Oral Maxillofac Surg* 55:322-326,1997.
- 11.** Onodera K, Ooya K, Kawamura H: Titanium lymph node pigmentation in reconstruction plate system of mandibular bone defect. *Oral Surg* 75:495, 1993.
- 12.** Weingart D, Steinemann S, Schilli W, strub JR, Hellerich U, Assenmacher J, Simpson J: Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 23:450-2,1994.
- 13.** Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Am Oct; 80 (10) :1447-58, 1998.*
- 14.** Zaffe D, Bertoldi C, Consolo U. Element release from titanium devices used in oral and maxillofacial surgery. *Biomaterial.* 1093-1099, 2003.
- 15.** Langford RJ, Frame JW. Tissue changes adjacent to titanium plates in patients. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 30, 103-107; 2002.
- 16.** Jacobs JJ, Urban RM, Tomlinson MJ, Gavrolic J, Black J, Peoc'h M: Dissemination of Wear Particules to the Liver, Spleen, and Abdominal Lymph Nodes of Patients with Hip or Knee Replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 82 (4): 457-76, 2000.
- 17.** Brayda-Bruno M, Fini M, Pierini G, et al. Evaluation of systemic metal diffusion after spinal pedicular fixation with titanium alloy and stainless steel system: a 36-month experimental study in sheep. *Int J Artif Organs;* 24:41-9, 2001.
- 18.** Ferguson AB, Akahoshi Y, Laing PG, et al. Characteristics of trace ion release from embedded metal implants in the rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 44: 317-336,1962.
- 19.** Ağaoğlu G, Arun T, Izgı B, Yarat A. Nickel and chromium levels in the saliva and serum of patients with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod.* 71:375-379, 2001.
- 20.** Villain, M., Cirimele, V., and Kintz, P. Hair analysis in toxicology. *Clin. Chem. Lab. Med.* 42:1265-1272, 2004.

- 21.** Cheung LK, Chow LK, Chlu WK. Bioresorbable fixation devices function similarly to titanium in fixation for orthognatic surgery. *Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endodi* 98:386-397, 2004.
- 22.** Council on Dental Materials, Instruments and Equipments: American dental association status report on the occurance of galvanic corrosion in the mouth and its potential effects. *JADA*, 115:783-787, 1987.
- 23.** Bergman M: Corrosion in the oral cavity- potential local and systemic effects. *Int. Dent. J.* 36: 41-44, 1986.
- 24.** Sun Z. L., Wataha J. C., Hanks C. T. Effects of metal ions on osteoblast- like cell metabolism and differentiation *J. Biomed. Mat. Resc*, 34: 29-37, 1997.
- 25.** Hennig FF, Raithel HJ, Scaller KH, Dohler JR. Nickel-, chrom- and cobalt- concentration in human tissue and body fluids of hip prosthesis patients. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 6:239-43, 1992.
- 26.** Banovetz JM, Sharp R, Probe RA, et al. Titanium plate fixation: a review of implant failures. *J Orthop Trauma*; 10: 389-94, 1996.
- 27.** Head WC, Bauk DJ, Emerson RH Jr. Titanium as the material of choise for cemetless femoral components in total hip arthroplasty. *Clin Orthop*,311: 85-90, 1995.
- 28.** Rocca M, Fini M, Giavaresi G, et al. Tibia implants: biomechanical and histomorphometric studies of hydroxyapatite-coated and uncoated stainless stell and titanium screws in long term ovariectomized . *Int J Artif Organs*; 24:649-54, 2001.
- 29.** Draft Toxicological Profile for Aluminum, U.S. Department of health and human services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September 2006.
- 30.** Ganrot PD. Metabolism and possible health effects of alumium. *Environ Health Prespect* 65:363-441, 1986.
- 31.** Alfrey AC. Aluminium intoxication. *N Engl J Med.* 3. 10 (17) :1113-1115,1984.
- 32.** Alfrey AC. Aluminium and tin. In : Bronner F, Coburn JW, eds. *Disorders of mineral metabolism. Vol.1. Trace minerals.* New York. NY: Academic Press, 353-363, 1981.

33. Harris WR,1992. Equilibrium model for speciation of aluminum in serum. Clin. Chem. 38: 1809-1818.
34. Liao YH, Yu HS, Ho CK, et al. Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic and antimony in optoelectronic industry workers. J Occup Environ Med 46(9): 931-936, 2004.
35. Caroli S, Alimonti A, Coni E, et al. The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids. A systematic review Crit Rev Anal Chem 24:363-398, 1994.
36. Barceloux DG. Vanadium. J Toxicol Clin Toxicol. 37:265-78, 1999.
37. Dafnis E, Sabatini S. Biochemistry and pathophysiology of vanadium. Nephron.67:133-43,1994.
38. Paternain JL, Domingo JL, Gomez M, et al. Developmental toxicity of vanadium in mice after oral administration. J Appl Toxicol. 181-6, 1990.
39. Sabbioni, E & Marafante, E. Metabolic patterns of vanadium in the rat. Bioinorganic chemistry, 9: 389-407, 1978.
40. Macara, I.G. Vanadium-an element in search of a role.Trends. Biochem. Sci.92-94, April, 1980.
41. Ueno, S. & Ishizaki, M. Concentrations of vanadium in human urine and hair. Jpn. J. Ind. Health, 22: 318-379, 1980.
42. Underwood, E.J. Trace elements in human and animal nutrition, 4th., New York, Academic Press, pp. 451-452.
43. Schroeder, H.A., Balassa, J.J., & Tipton, I.H.Abnormal trace metals in man: titanium. J. Chron. Dis., 16: 55-59, 1963.
44. Macleod, T.M.& Frain-Bell, W. The study of the efficacy of some agents used for protection of the skin from exposure to light. Br. J. Dermatol., 84: 226-281, 1971.
45. Scott, O.L.S. Sunlight and Herpes simplex. Practitioner, 202:868, 1969.
46. Fuga, G.C. Clinical observation a new drug against acne. Minerva Med., 58: 1241-1244, 1967.
47. Lakovska, J. Draganova, L., Burkov, T., & Tradafilov, T. Technology for an anti-inflammatory ointment for gums and oral mucosa. Farmacija (Sofia), 21: 48-51, 1971.

48. Hamilton, E. I., Minski, M.J., Cleary, J.J.: the concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from United Kingdom. An environmental study. *Sci. Total. Environ.*, 1:341-347, 1972.
49. International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 24: Titanium. World Health Organization, Geneva, 1982.
50. Tsutsi T, Kawaguchi H, Fujino A, et al. Exposure of macrophage-like cells to titanium particles does not affect bone resorption, but inhibits bone formation. *J Orthop Sci*; 4:32-8, 1999.
51. Granchi D, Verri E, Ciapetti G, et al. Bone- resorbing cytokines in serum of patients with aseptic loosening of hip prostheses. *J Bone Joint Surg Br*;80:912-7, 1998.
52. Radding SB, Furst A. A review of metals and carcinogenicity. Molecular basis of environmental toxicity, Ann Arbor, Ann Arbor Science Publishers Inc., pp.359-371, 1980.
53. Sunderman FW. Carcinogenic effects of metal. *Fed. Proc.*, 37 (1): 40-46, 1978.
54. Woodman JL, Jacobs JJ, Galante JO et al: Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacements of long bones in baboons: A long-term study. *J Orthop Res* 1;421, 1994.
55. Merrit K, Margevicius RW, Brown SA: Storage and elimination of titanium, aluminium and vanadium salts in vivo. *J. Biomed Mater Res* 26:1503,1992.
56. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). A Toxicological profile for Aluminum. Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999.
57. Nieboer, E., Gibson, B.L., Oxman, A.D., and Kramer, J.R. Health Effects of aluminum: A critical review with emphasis on aluminum drinking water. *Environ. Rev.* 3:29-81, 1995.
58. Gupta, V.B., Anitha, S., Hegde, M.L., Zecca,L., Garruto, R.M., Ravid, R., Shankar, S.K., Stein, R., Shanmugavelu,p., and Jagannatha Rao, K.S. Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cell. Mol. Life Sci.* 62:143-158, 2005.

- 59.** Johnsson, C. Schutz, A., and Sallsten, G. Implant of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine and alveolar air. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 68:129-140, 2005.
- 60.** Byrne, A.R. & Kosta, L. Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Science of the total environment*, 10: 17-30, 1978.
- 61.** Tang Yu-Rong, Zhang Shu-Qin, Xiong Yin, Zhao Yu, Fu Hua-Ping Zhang, Xiong Kai-Min: Studies of five microelement contents in human serum, hair, and fingernails correlated with aged hypertension and coronary heart disease. *Biol. Trace. Elem. Res* 92 (2) 97-104, 2003.
- 62.** Samanta Gautam, Sharma Ramesh, Roychowdhury Tarit, Chakraborti: Arsenic and other elements in hair, nail, and skin-scales of arsenic victims in West Bengal, India. *Sci.Total. Environ:* 326 (1-3) 33-47, 2004.
- 63.** Matthew IR, Frame JW. Release of metal in vivo from stressed and nonstressed maxillofacial fracture plates and screws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 90:33-8, 2000.
- 64.** Moberg LE, Nordenram A, Kjellman O: Metal release from plates used in jaw fracture treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18:311-314, 1989.
- 65.** Schliephake H, Lehmann H, Kunz U, Schmelzeisen: Ultrastructural findings in soft tissues adjacent to titanium plates used in jaw fracture treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 22: 20-25, 1993.
- 66.** Jongenson DS, Mayer MH, Ellenbogen RG, Centeno JA, Johnson FB, Florobel GM, Manson PN. Detection of titanium in human tissues after craniofacial surgery. *Plast Recons Surg.* 99: 976, 1997.
- 67.** Matthew IR, Frame JW. Ultrastructural analysis of metal particles released from stainless steel and titanium miniplate components in an animal model. *J Oral Maxillofac Surg* 56:45-50, 1998.
- 68.** Acero J, Calderon j, Salmeron JI, Verdaguer JJ, Concejo C, Somacarrera ML: The behaviour of titanium as a biomaterial: microscopy study of plates and surrounding tissues in facial osteosynthesis. *J.Cranio-Maxillofac Surg* 27, 117-122, 1999.
- 69.** Bertoldi C, Pradelli, JM, Consolo U, Zaffe D: Release of elements from retrieved maxillofacial plates and screws. *J. Mater.Med. Sci* 16:857-861, 2005.

- 70.** Ungersboeck A, Geret V, Pohler O, et al: Tissue reaction to bone plates made of pure titanium: A prospective, quantitative clinical study. *J Mater Sci: Materials in Medicine* 6:223, 1995.
- 71.** Hunt JA, Williams DF, Ungersböck A, et al: The effect of titanium debris on soft tissue response. *J Mater Sci: Materials in Medicine* 5:381, 1994.
- 72.** Lalor PA, Revell PA, Gray AB, et al: Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg* 73B:25, 1991.
- 73.** Theologie-Lygidakis N, Iatrou I, Eliades G, Papanikolaou S: A retrieval study on morphological and chemical changes of titanium osteosynthesis plates and adjacent tissues. *Craniofac Surg.* Apr;35(3):168-76, 2007.
- 74.** Jacobs JJ, Silverton C, HallabNJ, Skipor AK, Patterson L, Black J, Galante JO: Metal release and excretion from cementless titanium alloy total knee replacements. *Clin Orthop Res* 358, 173-180, 1999.
- 75.** Kasai Yuichi, MD; Lida Ryu, MD; Uchida Atsumasa, MD. Metal concentrations in the serum and hair of patients with titanium alloy spinal implants. *Spine.* Volume 28, no: 12,1320-1326, 2003.
- 76.** Branemark PI, Hansson BO, Adell R, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Scand J Plast Reconstr Surg. Suppl.* 16:1-31, 1977.
- 77.** Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* : 10 387-416, 1981.
- 78.** Haynes DR, Rogers SD, Hay S, et al. The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particules . *J Bone joint Surg Am* ;75:825-33, 1993.
- 79.** Krupa D, Baszkiewicz, Kozubowski JA, et al. Effect of calcium ion implantation on the corrosion resistance and biocompatibility of titanium. *Biomaterials*;22:2239-51,2001.
- 80.** Nakagawa M, Matsuya S, Uda K. Corrosion behavior of pure titanium alloys in fluoride containing solutions. *Dent Mater J*; 20:305-14, 2001.

- 81.** Moran CA, Mullick FG, Ishak KG, Johnson FB, Hummer WB. Identification of titanium in human tissue: probable role in pathological processes. *Hum Pathol* ; 2: 450-4, 1991.
- 82.** Leopold SS, Berger RA, Patterson L, et al. Serum titanium level for diagnosis of a failed, metal backed pateller component. *J Arthroplasty* 15:938-43, 2000.
- 83.** von Schroeder HP, Smith DC, Gross AE, et al. Titanemia from total knee arthroplasty: a case resulting from a failed patellar component. *J Arthroplasty* ;11:620-5, 1996.
- 84.** Trinchi V, Nobis S, Cecchele D. Emission spectrophotometric analysis of titanium, aluminium, and vanadium levels in the blood, urine, and hair of patients with total hip arthroplasties. *Ital J Orthop Traumatol*;18: 331-9, 1992.
- 85.** Liu TK , Liu SH, Chang CH, et al. Concentrations of metal elements in the blood and urine in the patients with cementless total knee arthroplasty. *Tohoku J Exp Med*; 185:253-62, 1998.
- 86.** Merritt K, Brown S: Biological effect of corrosion products from metals, in Fraker AC and Griffin Cd (eds): corrosion and Degradation of Implants: Second Symposium. American Society For Testing and Material Special Technical Publication 859. Baltimore, MD, pp 195-207, 1985.
- 87.** Nowak Barbara, Chmielnicka Jadwiga: Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 46 (3) 265-74, 2000.
- 88.** Kitaura Hideeki, Fujimura Yuji, Nakao Noriko, Eguchi Toshiko, Yoshida Noriaki: Treatment of a patient with metal hypersensitivity after orthognathic surgery. *The Angle Orthodontist*: Vol.77, No.5, pp. 923-930, 2007.
- 89.** Dobbins JJ, Seligson D, Raff MJ: Bacterial colonisation of orthopedic fixation devices in the absence of clinical infection. *J Infect dis* 158:203, 1988.
- 90.** Willams DF: Biocompatibility of Clinical Implant Materials. Boca Raton, FL, CRC Press, pp 30-35, 78-89, 12-115, 1981.

- 91.** Wilhelm M, Ohnesorge FK, Lombeck I, et al. Uptake of aluminium, cadmium, copper, lead, and zinc by human scalp hair and elution of the adsorbed metals. *J Anal Toxicol.* 13:17-21, 1989.
- 92.** Pennington JA. Aluminium content of foods and diets. *Food Addit Contam* 5:161-232,1988.
- 93.** Hasan MY, Kosanovic M, Fahim MA, Adem A, Petroianu G: Trace metal profiles in hair samples from children in urban and rural regions of the United Arab Emirates. *Vet Hum Toxicol* jun 46 (3):119-21, 2004.
- 94.** Anwar M: Arsenic, cadmium and lead levels in hair and toenail samples in Pakistan. *Environ Sci.* 12 (2) : 71-86, 2005.
- 95.** Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, Satia JA, White E. Correlates of toenail zinc in free living U.S. population. *Ann Epidemiol* 18 (1):74-77, jan 2008.
- 96.** Imahori A, Fukushima I, Shiobara S. Multielement neutron activation of human scalp hair. A local survey in Tokyo metropolitan area. *J. Radioanal Chem* 52 (1) : 167-180, 1979.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında İstanbul' da doğdu. İlk Öğrenimini İstanbul' da Muhsin Adil Binal İlkokulu' nda tamamladı. 1998 yılında Notre Dame de Sion Fransız Lisesi' nden, 2002 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldu. 2004 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı.