

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ADLI TIP ENSTİTÜSÜ**

**DANIŞMAN
Prof Dr. Salih Cengiz**

**İMLANT MATERYALLERİNİN YAKIN TOKSİK ETKİLERİ
VE ADLİ BOYUTU**

FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUSA KAZIM BÖLÜKBAŞI

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

İstanbul, 14 Eylül 2010

İ.Ü.ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

28.10.2008 tarihli ve 27038 (Mükerrer) sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yayımı tarihinde yürürlüğe giren 22.10.2008 tarihli ve 5806 sayılı "Yükseköğretim Kanunda Değişiklik yapılması Dair Kanun gereğince, Enstitünüz Fen Bilimleri Anabilim Dalı'nın yüksek lisans programına kayıtlı öğrencisi Musa Kazım BÖLÜKBAŞI'nın

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin 15.maddesi uyarınca,

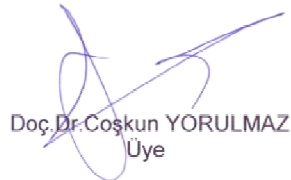
"İmplant Materyallerinin Yakın Toksik Etkileri ve Adli Boyutu

Adlı tezi, jürimizce tetkik edilmiş ve kendisine 2.kez tez savunması yaptırılmıştır.

Yukarıda adı geçen tezin ve tez savunmasının kabul edilmesine oy birliğiyle karar verilmiştir.


Prof.Dr.Salih CENGİZ
Jüri Başkanı


Doç.Dr.Münevver AÇIKKOL
Üye


Doç.Dr.Coşkun YORULMAZ
Üye


Yard.Doç.Dr.Gönül FİLOĞLU
Üye


Yard.Doç.Dr.Havva ALTUNÇUL
Üye

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

"Ad Soyadı" (İmza)

İTHAF

AİLEME İTHAF EDİYORUM

TEŞEKKÜR

Çalışmalarında destek, öneri ve rehberlik katkılarını esirgemeyen değerli danışmanım Prof.Dr. Salih Cengiz' e

Klinik çalışmalarında yardımlarından dolayı İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmplantoloji Anabilim Dalı'dan Dr.Nilüfer Bölükbaşı'na

Laboratuar çalışmalarında yardımlarından dolayı Selda Mercan'a

Laboratuar çalışmalarında katkı sağlayan Adli Tıp Enstitüsü Toksikoloji Laboratuar Görevlilerine

teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dental implant uygulamaları	3
2.1.1. Dental implantların tarihçesi	3
2.1.2. Dental implant ve üst yapı parçaları	4
2.1.3. Dental implantların ve üst yapı parçalarının yapıldığı materyaller	6
2.1.3.1. Krom-Kobalt-Molibden (Cr-Co-Mo).....	6
2.1.3.2. Polimerler	6
2.1.3.3. Karbonlar	7
2.1.3.4. Paslanmaz çelik (Fe-Cr-Ni)	7
2.1.3.5. Seramikler.....	7
2.1.3.6. Zirkonyum	8
2.1.3.7. Titanyum.....	8
2.2. Dental implantların klinik olarak uygulanması	8
2.2.1. Planlama	8
2.2.2. Cerrahi aşama	9
2.2.3. Protetik aşama.....	9
2.3. Titanyumun korozyonu	10
2.4. Titanyumun toksik etkisi.....	11
2.5. ICP-MS (Inductively Coupled Plasma –Mass Spectrometer, İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi)	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14

3.1. Klinik çalışma.....	14
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	14
3.1.2. Etik kurul.....	14
3.1.3. Klinik işlemler.....	14
3.2. Kontrol gurubu.....	15
3.3. Laboratuvar aşamaları.....	15
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	35
ÖZET.....	36
ABSTRACT.....	37
KAYNAKLAR.....	38
ETİK KURUL KARARI.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-I: LA-ICP-MS'e dair veriler	13
Tablo 2-I: ICP-MS parametreleri	19
Tablo 3-I: Kontrol veya standart olarak kabul edilen örneklerdeki titanyum seviyeleri.	21
Tablo 3-II: Deney gurubunda dişeti örneklerdeki titanyum seviyeleri	22

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-1: Dental implant (Straumann, İsviçre)	5
Şekil 1-2: Dental implant kapağı (Straumann, İsviçre)	5
Şekil 1-3: Diş eti şekillendirici (Straumann, İsviçre)	5
Şekil 2-1: Dişeti örneği.....	15
Şekil 2-2: Dişeti örneğinin yapıştırılması.....	16
Şekil 2-3: Etüvden çıkarılmış dişeti örneği	17
Şekil 2-4: Koyunlardan alınan dişeti örneği ve cam standart	17
Şekil 2-5: Örneklerin LA-ICP-MS cihazına yerleştirilmesi	18
Şekil 3-1: Titanyumdan yapılmış dental implant kapağının analiz görüntüsü	23
Şekil 3-2: Kontrol gurubuna ait dişeti örneğinin görüntüsü	24
Şekil 3-3: Deney gurubuna ait dişeti örneğinin görüntüsü	25
Şekil 3-4: Doku içermeyen japon yapıştırıcısının LA bulgusu.....	26
Şekil 3-5: Titanyumdan üretilmiş dental implant kapağının LA görüntüsü	27
Şekil 3-6: Kontrol gurubundaki dişetlerinden birine ait LA görüntüsü	28
Şekil 3-7: Titanyum içerdiğinden şüphelenilen hastanın alınan dişeti örneğinin LA bulgusu.....	29

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ICP-MS: Inductively Coupled Plasma –Mass Spectrometer (İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi)

LA-ICP-MS: Laser Ablation-Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer (Lazer Aşındırma-İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi)

ppm: milyonda bir parça

%: Yüzde

s: Saniye

Ti: Titanyum

TiO₂: Titanyum di oksit

ml/dk: mililitre bölü dakika

nm: Nanometre

µg: Mikro gram

mg: Miligram

V: Volt

Li: Lityum

Be: Berilyum

B: Bor

Al: Alüminyum

V: Vanadyum

Cr: Krom

Mn: Mangan

Co: Kobalt

Ni: Nikel

Cu: Bakır

Zn: Çinko

Ga: Galyum

Ge: Germanyum

As: Arsenik

Se: Selenyum

Rb: Rubidyum

Sr: Stronsyum

Mo: Molibden

Pd: Paladyum

Ag: Gümüş

Cd: Kadmiyum

Sn: Kalay

Sb: Antimon

Te: Tellür

Ba: Baryum

W:Tungsten

Pt: Platin

Hg:Civa

Tl: Talyum

Pb: Kurşun

Bi: Bizmut

U: Uranyum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dental implantlar, doğal dişlerin eksik olduğu durumlarda estetik ve fonksiyonel kayıpların telafisinde günümüzde sıklıkla başvuru olan bir tedavi şeklidir.

Kaybedilen dişlerin yerine alt veya üst çene kemiği içerisine yerleştirilerek kemik dokusu ile birleşimini (osseointegrasyon) tamamladıktan sonra doğal diş fonksiyonlarını görebilen metal ya da seramikten yapılmış implantlar dental implant-diş implantı-kemik için implant olarak adlandırılmaktadır.

Tek diş eksikliği, birden fazla diş eksikliği ve tam dişsizlik durumlarında dental implantlar uygulanabilir.

Dental implant uygulamaları insanlık tarihi kadar eskilere dayanan bir tedavi şeklidir. Tarihin çeşitli dönemlerinde insanlar, farklı materyaller kullanarak çene kemiğine doğal diş görevini görebilecek bir çözüm bulmaya çalışmışlardır.

Dental implant materyali olarak zaman içerisinde metal ve metal alaşımları, polimer esaslı malzemeler, seramikler, cam ve karbon malzemelerden yapılmış implantlar kullanılmıştır. Günümüzde dental implantların üretilmesinde sıklıkla titanyum ve alaşımları kullanılmaktadır.

İmplant tedavisinin başarısı için uygun materyal seçimi ve implantın yerleştirileceği sert ve yumuşak dokunun özellikleri önemlidir (McKinney 1991). Dental implantların hazırlanmasında kullanılacak materyalde bulunması gereken özellikler (McKinney 1991):

- Korozyona direnç
- Non-alerjik özellik
- Sterilite
- Çevre dokular ile uyum
- Mekanik yüklere dayanıklılık

olarak sıralanabilir.

Biyolojik sistemlerle temasta olan metaller korozyona uğrayarak çeşitli iyon ve partiküllerin salınımı yapabilir (Black 1984, Urban ve ark. 1994). Bu parçalar immün sistemi aktive ederek aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilirler (Yang & Merritt 1996).

LA-ICP-MS (Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) katı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, ucuz, hassas ve doğru biçimde, nitel, nicel ya da yarı-nicel olarak ölçülmesine olanak sağlayan bir analiz tekniğidir. LA-ICP-MS lazer ışığı dalgaları kullanarak katı cisimlerde mikrometre boyutundaki parçacıkların aerosol olarak saçılmasını sağlar. Aerosol atomlaşıp iyonize olacağı argon plazmaya taşınır. İyonlar nitel ve nicel analizlerinin yapılacağı analizlerin yapılacağı kütle spektrometeresine transfer olurlar.

Bu çalışmanın amacı LA-ICP-MS kullanarak dental implantların temasta olduğu yumuşak dokulardaki titanyum eserlerinin varlığını araştırmaktır. Bu sayede titanyumdan üretilmiş dental implant uygulaması yapılmış bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonu riski veya toksisite (zarar) bulunup bulunmadığı konusunda bilgi edinilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental implant uygulamaları

2.1.1. Dental implantların tarihçesi

Dental implantlar hakkındaki ilk bulgu milattan önce 600 yılları civarında yaşamış olan Mayalar aittir. Bu tarihten farklı materyaller farklı yöntemlerle uygulanarak diş eksiklikleri tedavi edilmeye çalışılmıştır.

Modern implant uygulamalarının başlangıcı ise 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın içerisinde başlamıştır.

1913 yılında Greenfield platin-iridyum alaşımından yapılmış kafes şeklindeki implantı üretmiştir.

1938 yılında Strock kardeşler vitailiumdan (60% kobalt, 20% krom, 5% molybden alaşımı), yapılmış özel vidaları pulpasız dişlerde kanaldan dışarı taşıyarak ilk endodontik implant uygulamasını yapmışlardır.

Formiggini spiral şeklinde ki implantları geliştirmiştir.

1967'de Amerika Birleşik Devletlerinde Leonard Linkow titanyumdan yapılmış blade implantları üretmiştir. Linkow'un blade implantlarının benzerleri Cranin, Muratori, Pasqualini, Grafelman, Henrich ve diğerleri tarafından da piyasaya çıkarılmış ve bütün dünyada kullanılmaya başlanmıştır.

Koch ve Kirsh IMZ implantlarını geliştirmişlerdir.

1960'lı yıllarda Branemark ve arkadaşları titanyumdan yapılmış silindir tipindeki implantları uygulamaya başlamışlardır. Bu uygulamalarda çene kemiğine yerleştirilen dental implantlar mukoperiost altında 4-6 ay kaldıktan sonra mukozaya yapılan ikinci bir işlem ile implant ağız ortamında görünür hale getirilmiştir. Branemark ve arkadaşlarının geliştirdikleri ve kullandıkları dental implantlar modern implantolojide kullanılan implantların ilk modeli olarak tanımlanabilir.

Günümüzde genellikle titanyumdan yapılmış çok sayıda farklı implant tipleri ve markaları piyasada bulunmaktadır.

2.1.2. Dental implant ve üst yapı parçaları

Günümüzde dental implantlar yüzeylerindeki makroskopik ve mikroskopik özelliklere bağlı olarak farklı yapılarda bulunmaktadır. Çene kemiği içine yerleştirilen ve doğal dişteki kökün vazifesini gören parça implantın asıl bölümüdür (Şekil 1-1).

Dental implantlar kemik seviyesinde yerleştirildiklerinde implantların içine vidalanan parçalara dental implant kapağı adı verilir (Şekil 1-2). İmplant kapakları implant cerrahisinden 3-6 ay sonra dişeti şekillendiricileri-gingiva former ile değiştirilir (Şekil 1-3). Dişeti şekillendiricileri-gingiva former'lar dental implanlar dişeti seviyesinde yerleştirildiklerinde protetik tedavi bitene kadarda kullanılabilir. Diş eti şekillendiricileri farklı boyutlarda ve şekillerde bulunmaktadır.

Osseointegrasyon tamamlandıktan sonra ölçü başlıkları kullanılarak implantların çene kemiği içindeki konumları protezlerin hazırlanacağı laboratuvar ortamına taşınmaktadır.

Protetik tedavi sırasında implantların iç yüzeyine vidalanan abutman olarak adlandırılan ve aynı kesilmiş bir diş görüntüsünde hazırlanmış parçalar kullanılmaktadır.



Şekil 1-1: Dental implant (Straumann, İsviçre)



Şekil 1-2: Dental implant kapağı (Straumann, İsviçre)



Şekil 1-3: Diş eti şekillendirici (Straumann, İsviçre)

2.1.3. Dental implantların ve üst yapı parçalarının yapıldığı materyaller

Dental implantların üretilmesinde metaller ve alaşımları, polimer esaslı malzemeler, seramikler, cam ve karbonlar kullanabilmektedir.

2.1.3.1. Krom-Kobalt-Molibden (Cr-Co-Mo)

İçeriğinde %63 kobalt, %30 Cr, %5 molibden ve az miktarda Ni, W, Mn,Fe,Ti,Ta,Si bulunmaktadır (Kenneth 2003). Molibden stabilize edici, krom korozyonu önlemek için pasifleştirici olarak ve karbonda materyali sertleştirmek için kullanılır (Kenneth 2003). Elastik modülü yüksektir. Molibden ve tungsten alaşımı güçlendirir. Dezavantajları açısından en önemlisi nikel bağı doku hassasiyetidir. Nikelin %2.5 üzerine çıkması doku hassasiyetine neden olabilmektedir. Bunun yanında demir oranı arttıkça korozyon dayanıklılığı azalmaktadır. Döküm restorasyonlar için uygun alaşım olduklarından subperiosteal implant yapımında sıklıkla kullanılmıştır. Doğru bir şekilde hazırlandığında biyolojik olarak uyumlu olmaktadır. İlk yerleştirildiğinde herhangi bir elektrokimyasal aktivite ya da doku reaksiyonu meydana gelmez. Ancak zaman içerisinde kronik inflamasyon ve mobilite ile birlikte seyreden fibröz enkapsulasyon meydana getirmektedir. Cr-Co-Mo alaşımı ve paslanmaz çelik, titanyumdan çok daha biyouyumlu olmasına rağmen dökülebilirlik ve maliyet açısından subperiosteal implant vakaları gibi daha büyük implantların yapımında tercih edilebilmektedirler (Kenneth 2003).

2.1.3.2. Polimerler

Polimetilmetakrilat ve polietilfloroetilen implant materyali olarak kullanılmıştır. Diğer biyomateryaller ile karşılaştırıldığında daha yumuşak, esnek ve daha düşük elastisite modülüne sahiptirler. Polimerler, dental implantlar için bazı parçaların yapımında ve klinik olarak bazı implant sistemlerinde (IMZ implant sistemi) sadece implant gövdesinin iç kısmında periodontal ligamenti taklit etmek amacıyla

kullanılmışlardır (Kirsch & Ackermann). Günümüzde polimerlerin düşük mekanik özellikleri implant materyali olarak kullanılmalarını engellemektedir.

2.1.3.3. Karbonlar

Karbon biyo-uyumlu bir materyaldir. Yapılan çalışmalar karbonun kemikle olan bağlantısının hidroksi apatit kaplamalardakine benzer olduğunu göstermiştir. Metalik implantlarla karşılaştırıldığında karbon inert bir materyaldir. Dezavantajları arasında düşük kırılma dayanıklılığı ve yüksek elektiriksel ve termal geçirgenlik bulunmaktadır. Elektrokimyasal nedenlerden dolayı karbon sadece kobalt ve titanyum alaşımları için kaplama olarak kullanılabilir (McAdoo ve arkadaşları 1981).

2.1.3.4. Paslanmaz çelik (Fe-Cr-Ni)

%18 Cr, %8 Ni ve %2 C içeriğine sahiptir. Paslanmaz çelik yüksek dayanıklılık özelliğine sahiptir. Cr çeliği korozyona daha dayanıklı hale getirir. Ni materyali kırılmaya dayanıklı bir hale getirmektedir (Anderson 1977). Nikelin alerjik bir elementtir. Ayrıca korozyona dayanıksızdır. Korozyon sonucu açığa çıkan iyonların immün sistemi uyardığı için nikle alerjisi olan hastalarda kullanılması tercih edilmez (Misch 1999). Paslanmaz çeliğin hidroksiapatit ile yüzey muamelesi sonucunda korozyona direncin arttığı ve osseointegrasyonu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Misch 1999).

2.1.3.5. Seramikler

Seramikler yüksek elastik modülü ve düşük çekme direncine sahiptirler (Kenneth 2003). İyon salınımı yapmadıkları için immün yanıtı tetiklemezler. Bioaktif materyaller değildirler ve kemik formasyonunu indüklemeyebilirler. Kırılgan materyaller olmaları nedeniyle dental implant materyali olarak kısıtlı kullanım alanı bulmaktadırlar.

2.1.3.6. Zirkonyum

Yüksek dayanıklılığa sahip bir materyaldir. Bu nedenle dental implantların üst parçalarının hazırlanmasında son yıllarda kullanımları artmıştır. Titanyum ve alaşımlarıyla karşılaştırıldığında bakteri tutunması zirkonyumda daha azdır. Aynı zamanda yapılan immüno-kimyasal çalışmalar zirkonyumun titanyumdan daha üstün bir materyal olduğunu göstermektedir (Sundh ve Sjogren 2008).

2.1.3.7. Titanyum

Günümüzde dental implantların ve üst parçalarının üretilmesinde en sık kullanılan materyaldir. Doğada saf olarak bulunmaktadır. Düşük yoğunluklu hafif ve güçlü bir metaldir. Saf haliyle tamamen esnektir. Yüksek biyo-uyumluluğa sahiptir. Korozyona olan direnci yüksektir (Kenneth 2003, Steinemann 1998). Saf titanyum ve titanyum alaşımları ($TiAl_6V_4$)titanyumun en sık kullanılan formlarıdır. Saf titanyum gradeler halinde bulunmaktadır. Gradeler arası fark kırılma dirençlerinden kaynaklanmaktadır. Titanyum reaktif bir maddedir. Bu nedenle kemik dokusu içine yerleştirildiğinde osseointegrasyonu olumlu yönde etkilemektedir.

2.2. Dental implantların klinik olarak uygulanması

2.2.1. Planlama

Dental implant cerrahisi öncesi klinik muayeneler ve radyolojik incelemeler yapılmaktadır. Klinik muayenede dental implant uygulamak için yeterli kemik hacminin olup olmadığı değerlendirilir. İmplantların boyutları ve yerlerine karar verilir. Radyolojik incelemede implantların uygulanacağı bölgedeki anatomik oluşumlar değerlendirilir.

2.2.2. Cerrahi aşama

Silindir veya vida şeklindeki implantların uygulanması seçilen implant markasının önerdiği şekilde yapılmaktadır. Günümüzde 300'ün üzerinde implant markası bulunmaktadır.

Genel olarak lokal anestezi ile yumuşak doku ve kemik uyuşturulduktan sonra krestal yada vestibüler ensizyon yapılarak mukoperiostal flap kaldırılmaktadır. Dental implant markasının önerdiği frez sırası kullanılarak kemik içinde yuva açılmaktadır. Açılan yuvaya dental implant yerleştirildikten sonra yara kenarları pirimer olarak dikiş iplikleri ile kapatılmaktadır. İmplantın uygulanmasını takiben osseointegrasyonun gerçekleşmesi için implantın oral mukoza altında çiğneme kuvvetleri ve travmadan uzak tutulması gerektiği öne sürülmüştür (Alberktsson ve arkadaşları 1986). İyileşme dönemi olarak adlandırılan bu süre alt çene için 3, üst çene için 6 ay olarak kabul edilmektedir. Bu tekniğe göre uygulanan implantlara ***tam gömük (submerged)*** veya cerrahi uygulamasına göre ***çift cerrahi aşamalı (two-stage)*** implantlar adı verilmiştir. Buna karşın ***transmukozal (non-submerged)*** ve ***tek cerrahi aşamalı (one-stage)*** implantlar ile de osseointegrasyonun sağlanacağı da ispatlanmıştır (Carlsson 1984).

Tek aşamalı implant uygulamasında implantın üzerine yerleştirilen kapak ağız ortamında görülür haldedir. Çift aşamalı cerrahide ise implantın ve dolayısıyla iyileşme başlığının üzeri dişeti ile kapatılmaktadır. Osseointegrasyon sürecinin sonunda yani 3-6 ay sonra ikinci bir cerrahi uygulamayla iyileşme başlığı üzerindeki dişeti alınarak iyileşme başlığı görünür hale gelmektedir.

2.2.3. Protetik aşama

Yeterli iyileşme sürecinden sonra implant üstü ölçüler alınarak protezler hazırlanmaktadır.

2.3. Titanyumun korozyonu

Tükürük içeriğindeki tuz ile birlikte zayıf elektrolit görevi görmektedir. Tükürüğün elektrokimyasal özelliği içeriğinin konsantrasyonuna, pH'ya, yüzey gerilimine ve tamponlama kapasitesine göre değişmektedir (Jacobs ve ark. 1988). Dental implantların biokompabilitesi mekanik ve korozyona olan dirençlerine bağlıdır. Korozyon sonucu salınan metaller konak dokuda istenmeyen reaksiyonlara veya materyalin kendisinde kırılmalara neden olabilmektedir. Korozyon sonucu implant materyalinin yüzeyi pürüzlü hale gelmektedir. Bu da materyalde zayıflamaya, metallere ve alaşımlardan element salınımına, yumuşak dokuda renklemeye, toksik reaksiyona, alerjik reaksiyona neden olabilir (Kirkpatrick ve ark. 2002). Dental implantların üretilmesi sırasında sıklıkla kullanılan titanyum içerdiği TiO_2 tabakası nedeniyle korozyona çok dirençlidir. Ancak TiO_2 tabakasının ortadan kalktığı durumlarda implant materyalinde diğer metallere olduğu gibi korozyona meydana gelebilir (Tschernitschek ve ark. 2005).

Dental implantlar ve üst yapıları söz konusu olduğunda özellikle galvanik korozyon görülmektedir. Galvanik korozyon farklı metaller ağız ortamında temasta olduğunda oluşan korozyondur. İmplant üstü yapıların hazırlanmasında altın alaşımları, Ni-Cr, Ag-Pd ve Co-Cr kullanılabilir. Altın alaşımları oldukça biyolojik olarak uyumludur. Ancak çok pahalı olduğu için rutin olarak kullanılamamaktadır. Ni-Cr, Ag-Pd ve Co-Cr'un en önemli avantajı mekanik özellikleri ve düşük maliyetleridir. Ancak biokompabilite ve korozyona olan dirençleri iyi değildir. İki farklı özellikte materyal örneğin titanyumda üretilmiş implantlar ve üst yapıları ile Ni-Cr, Ag-Pd ve Co-Cr'den yapılmış restorasyonlar oral kavitede sıvılarla temasta olduğunda aralarında elektrik akımı oluşur. Galvanik korozyon özellikle daha az soy olan metalde korozyona neden olur. Galvanik akım metal-metal bağlantısından ve dokuların arasından geçer. Buda ağrıya, yüzeyde pürüzlülüğe ve materyalin yapısında bozulmalara yol açabilir. Açığa çıkan metal iyonları alerjik ve yabancı cisim reaksiyonlarına neden olabilir (Tschernitschek ve ark. 2005, Chang ve ark. 2003, Reed ve Willman 1940, Pourbaix 1984, Reclaru ve Meyer 1994).

2.4. Titanyumun toksik etkisi

Titanyum bileşikleri genellikle +4 halinde bulunmaktadır. Ancak +3 veya +2 oksidasyon halindeki bileşiklere rastlamak da mümkündür. En sık kullanılan bileşik olan TiO_2 beyaz pigment olarak boyalarda ve plastiklerde, unu beyazlatıcı katkı maddesi olarak ve kozmetik malzemelerinin rengini açmak için kullanılmaktadır. Genellikle doğada oluşur. Titanyumun oral dozunun %3'ü absorbe edilmektedir. Absorbe edilen titanyumun çoğu idrardan atılmaktadır. Titanyumun idrardaki normal miktarı yaklaşık $10 \mu g/L$ 'dir. Titanyumun tahmini vücut yükü yaklaşık 15mg'dir. Çoğunluğu inhalasyon nedeniyle akciğerlerde bulunmaktadır. Akciğerlerdeki miktar yaşa ve yaşanan coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Yeni doğanlarda çok az miktarda titanyum bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde karaciğer ve böbrekteki konsantrasyonu sırasıyla 8 ppm ve 6 ppm olarak bulunmuştur. Titanyuma mesleki olarak maruz kalma genellikle TiO_2 nedeniyle olmaktadır. TiO_2 inhalasyonu akciğerde fibrozise neden olabilir. Ancak hasar fonksiyon bozukluğuna neden olmaz. Küçük parçacıklar büyüklere nazaran daha çok pulmoner inflamasyona neden olabilir. Akciğerde yüksek miktarda bulunan TiO_2 klirens mekanizmasının bozulmasına yol açarak akciğerlerde aşırı yüklenmeye neden olur. Bunun dışında TiO_2 tüm fizyolojik olayda inert olarak kabul edilmektedir. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalar TiO_2 'in karsojenik olmadığını göstermektedir. Metal ve diğer tuzları nontoksik kabul edilebilir. Sadece titanik asit iritasyona neden olabilir.

2.5. ICP-MS (Inductively Coupled Plasma –Mass Spectrometer, İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi)

ICP-MS katı ve sıvı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, ucuz, hassas ve doğru biçimde, niteliksel, niceliksel ya da yarı-niceliksel olarak ölçülmesine olanak sağlayan bir analiz tekniğidir. Teknik üç aşamada oluşmaktadır. İlk aşamada elektromanyetik indüksiyonla yaklaşık $8000^\circ C$ sıcaklığa ulaştırılan argon plazması tarafından örnekteki elementler atomlaştırılıp iyonlaştırılmaktadır. İkinci aşamada iyonize olan elementler kütle spektrometresi tarafından kütlelerine göre ayrıştırılmaktadır. Son aşamada ise dedektör tarafından elementlerin niceliği ölçülmektedir.

Sıvı örnekler ICP-MS, katı örnekler ise çözeltiliye alınarak ICP-MS ile ya da doğrudan Lazer Aşındırma ICP-MS (LA-ICP-MS) teknikleri ile ölçülebilirler.

LA-ICP-MS ile herhangi bir katı örnek doğrudan analiz edilebilir. Belirlenmiş bir örnek büyüklüğüne veya örnek hazırlamak için ilave bir işleme gerek yoktur. Mikrogram hacminde ki örneklerde dahi inceleme yapılabilir.

Örnekteki tüm elementlerin derişimleri bir kaç dakika içinde ölçülebilmektedir. LA-ICP-MS tekniğın dair karşılaştırmalı veriler Tablo 2-I'de verilmektedir.

Tablo 2-I: LA-ICP-MS'e dair veriler

Kullanım alanları	<ul style="list-style-type: none"> • Majör, minör ve eser düzeyde iletken, yarı iletken ve iletken olmayan malzemelerin kompozisyon analizi • Plastik, organik ilaç veya biyolojik maddeler ile kontaminasyon • Kontaminasyon analizi • Adli tıp analizlerinde • Çevre ve mineral numune • Element dağılım analizi
Güvenilirlik	<ul style="list-style-type: none"> • Yarı-kantitatif veya niceliksel olarak direk örnekleme • Çözme işlemi için kimyasal işlem gerektirmemesi • Analiz edilecek materyalde kayıp miktarının az olması • Çapraz kontaminasyon riskinin az olması • Örneğin geometrisine bağlı olmaması • Çok küçük hacimlerde bile analiz yapılabilmesi • Element bileşimlerinin dağılımının belirlenmesi
Kısıtlamaları	<ul style="list-style-type: none"> • Ortak matris elemanları ve diğer moleküler türler bazı elementlerin belirlenmesi engelleyebilir. • Bazı iyonik türler ölçümde zorluklar yaratmaktadır.
Teknik özellik	<p>Sinyal tesbiti: iyonlar</p> <p>Saptanan element sayısı : 70'e kadar</p> <p>Ölçüm Sınırları: ppb (mikrogram/kilogram)</p> <p>Derinlik çözünürlüğü: ~1 µm</p> <p>Lateral çözünürlüğü - Spot boyutu: 4 - 100µm</p>

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız klinik ve laboratuvar olmak üzere iki aşamada yapılmıştır. Çalışmamızın klinik bölümü İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmplantoloji Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın analiz bölümü ise Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri Anabilim Dalı ICP-MS laboratuvarında yapılmıştır.

3.1. Klinik çalışma

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya çift aşamalı dental implant uygulanmış dolayısıyla dental implantların görünür hale gelmesi için ikinci bir cerrahi işlem gerektiren ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2. Etik kurul

Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alınmıştır.

3.1.3. Klinik işlemler

Çift aşamalı dental implant uygulaması yapılan hastalardan onay alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Dental implantlar uygulandıktan 3-4 ay sonra ikinci cerrahi işlem yapılmış yani implant üstleri açılmıştır. Tüm işlemler lokal anestezi altında yapılmıştır. Bisturi kullanılarak implant üstleri açılmıştır. Kapayıcı vidalar çıkarılarak yüksek diş eti şekillendiricileri takılmıştır. 20 hastadan alınan yaklaşık 10 mg'lık dişeti parçaları ependorf tüplerine yerleştirildikten sonra numaralandırılarak -18°'de dondurulmuştur (Şekil 3-1).



Şekil 3-1: Dişeti örneği

3.2. Kontrol gurubu

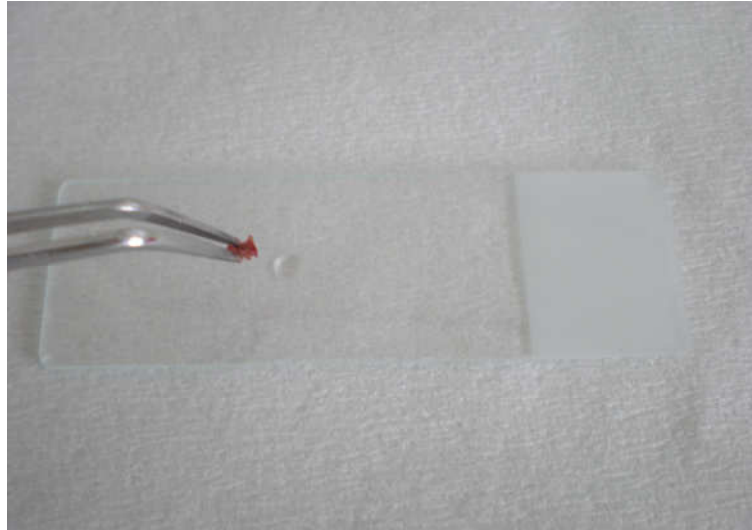
Etik nedenlerden dolayı çalışmamızda implant uygulanmamış hastalardan diş eti örneği alınamamıştır. Bu nedenle sakrifiye edilmiş 8 koyunun dişetlerinden yaklaşık 10 mg'lık örnekler alınmıştır. 8 koyunda LA-ICP-MS kullanılarak yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak dental implant uygulanmamış dolayısıyla titanyum içermediği kabul edilen örneklerdeki ortalama titanyum miktarı hesaplanmıştır.

3.3. Laboratuvar aşamaları

-18°'de dondurulan örnekler lam üzerine japon yapıştırıcı ile yapıştırılmıştır (Şekil 3-2). Sabitlenen örnekler daha sonra 80°C'de 2 saat etüvde kurutulmuştur (Şekil

3-3). Etüvden çıkarılan örnekler analizlerin yapılacağı LA-ICP-MS cihazına aktarılmıştır (Şekil 3-4). Analiz sırasında kontrol grubu olarak koyunlardan elde edilen değerler kullanılmıştır. Ayrıca dental implant kapağı, japon yapıştırıcı ve NIST 612 Cam Matriksi (National Institute of Standards and Technology) sertifikalı referans cam standardından da verilerin değerlendirme aşamasında faydalanılmıştır. Titanyum seviyeleri ppm biriminde ölçülmüştür. İşlem sırasında kullanılan parametreler Tablo 3-1'de verilmiştir. Lazer cihazı olarak New Wave Research Research Nd:YAG 213 nm (İngiltere) ve iyonizasyon için Thermofisher Scientific X Series II, ICP-MS (ABD) kullanılmıştır.

Bu çalışmada NIST 612 Cam standardı kullanılarak yarı kantitatif analiz yapılmıştır.



Şekil 3-2: Dişeti örneğinin yapıştırılması



Şekil 3-3: Etüvden çıkarılmış dişeti örneği



Şekil 3-4: Koyunlardan alınan dişeti örneği ve cam standart



Şekil 3-5: Örneklerin LA-ICP-MS cihazına yerleştirilmesi

Tablo 3-I: ICP-MS parametreleri

Ekstraksiyon	-147 V
Örnekleme derinliđi	106 nm
Hava akışı Argon Gazı Akışı	13ml/dk
İleri güç	1300 watt
Helyum	214
Nebulizatör	0,77 ml/dk
Örnek Analit	Ti
Ana işlem	2
Süre	45s
Alım	15s
Yıkama	15s

4. BULGULAR

Çalışmamızda deney gurubunda implant materyali ile temasta olan 20 adet dişeti örneği, kontrol gurubunda ise 8 koyundan alınan dişeti örneklerinde titanyum elementinin varlığı araştırılmıştır.

8 koyunun dişetlerinden alınan örneklerdeki ortalama titanyum miktarı 37,2 ppm olarak bulunmuştur. Titanyum seviyeleri standart olarak kullanılan NIST cam standartında ve örnekleri sabitlemek için kullanılan Japon yapıştırıcısında sırasıyla 50,1ppm ve 30,9 ppm olarak bulunmuştur (Tablo 4-I). Örnekler sadece lazer kullanılarak örneklerin üst yüzeyinden alındığı için Japon yapıştırıcısındaki titanyum seviyeleri göz ardı edilebilir. Tamamen titanyumdan üretilmiş olan implant kapağındaki titanyum seviyesi 40240ppm değerinde ölçülmüştür.

Çalışmamızda etik nedenlerden dolayı implant uygulanmamış hastalardan kıyaslama yapabilmek için dişeti örnekleri alınmamıştır. Bu nedenle kontrol gurubu olarak dental implant uygulanmamış ve fizyolojik özellikleri insanlardakine benzeyen koyunlardan alınan dişeti örnekleri kullanılmıştır.

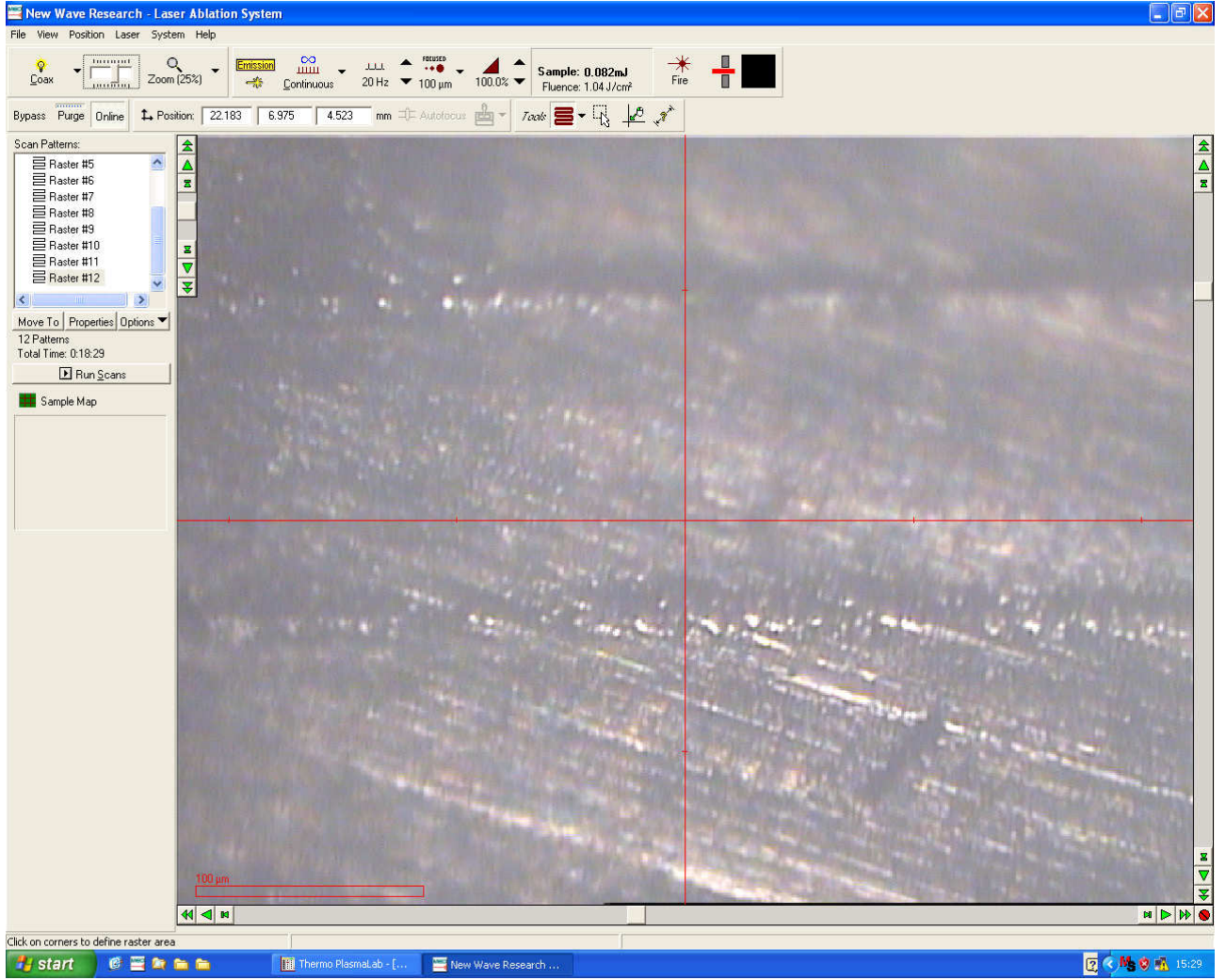
Kontrol gurubunda ölçülen 37,2 ppm'lik titanyum seviyeleri deney guruplarındaki örnekler ile karşılaştırıldığında 3,4,5,7,8,9,10,13,14,15,16,17,18,19,20. örneklerde kontrol gurubundakine yakın değerler ölçülmüştür. 1,6,11 ve 12 numaralı örneklerde kontrol gurubuna göre yaklaşık 2 kat daha fazla titanyum ölçülmüştür. En yüksek titanyum miktarı ise 2. örnekte saptanmıştır. Ölçülen tüm değerler Tablo 4-II'de gösterilmiştir. Şekil 3-1, Şekil 3-2, Şekil 3-3, Şekil 3-4, Şekil 3-5, Şekil 3-6, **Şekil 3-7**'de örneklerin görüntüleri ve LA bulguları verilmiştir.

Tablo 4-I: Kontrol veya standart olarak kabul edilen örneklerdeki titanyum seviyeleri

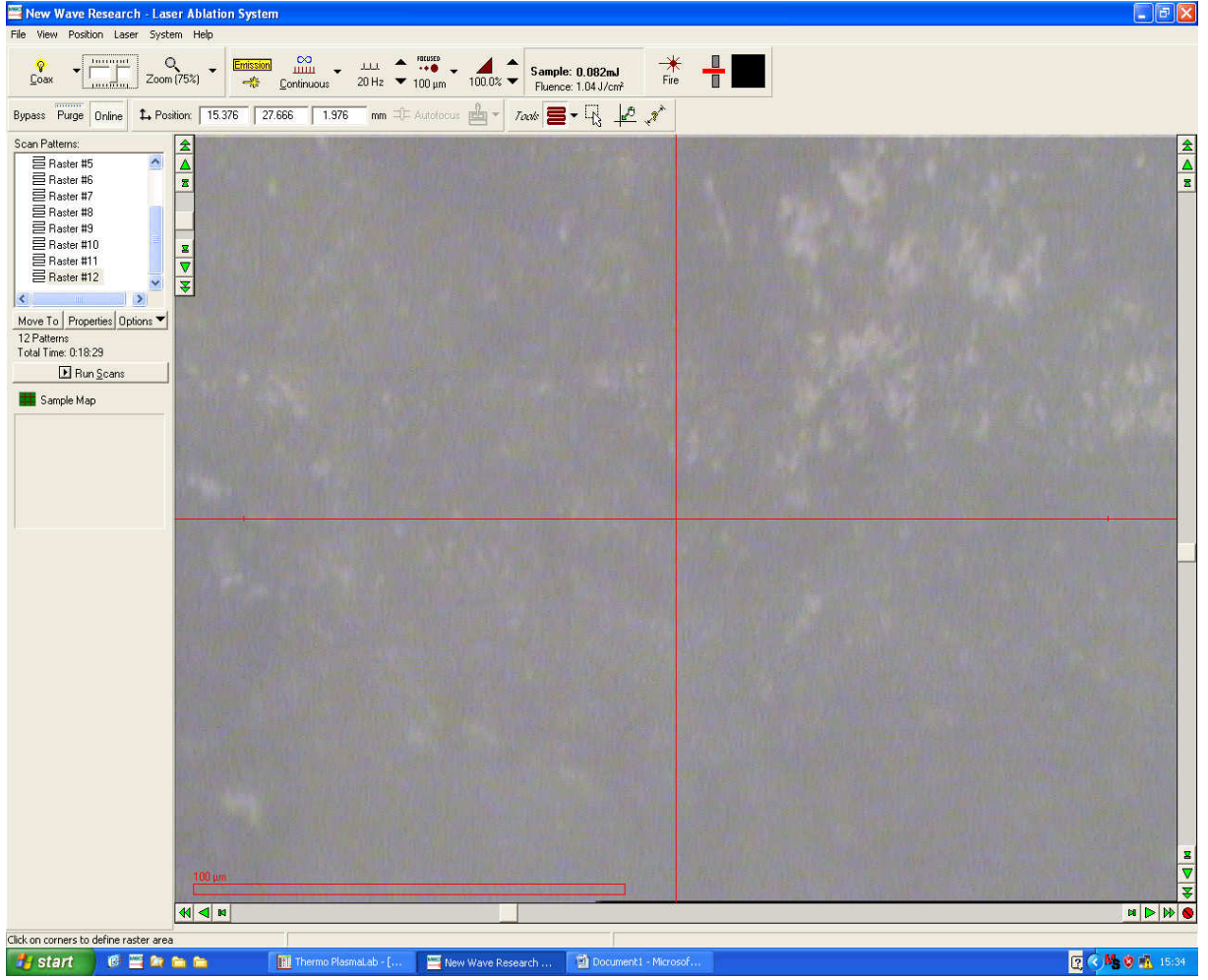
Örnekler	Titanyum seviyeleri (ppm)
Koyun dişeti	37,2
İmplant kapağı	40240
Nist cam standart	50,1
Japon yapıştırıcı	30,9

Tablo 4-II: Deney gurubunda dişeti örneklerindeki titanyum seviyeleri

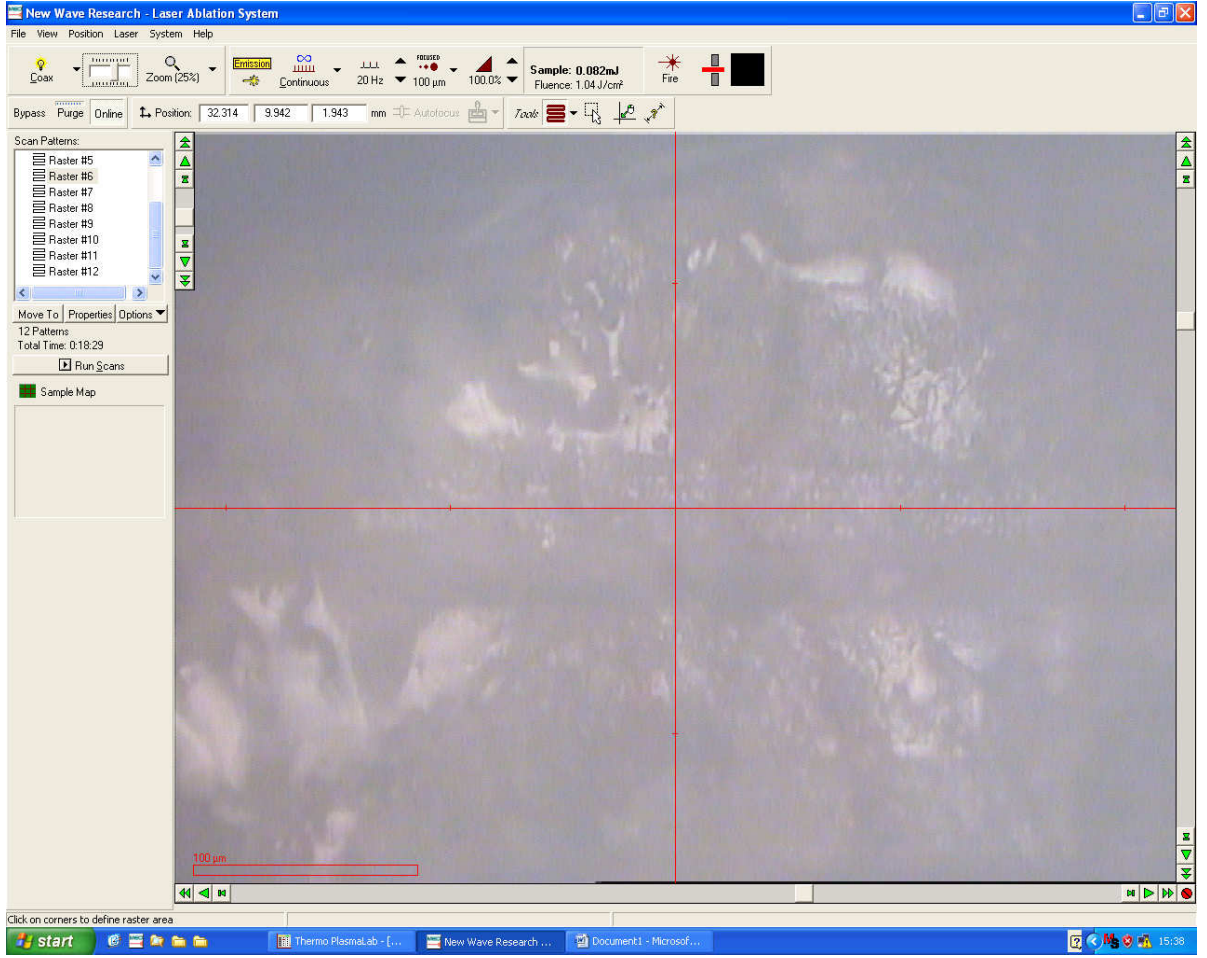
Örnek numarası	Titanyum seviyeleri (ppm)
1	72,91
2	120,9
3	41,92
4	48,25
5	40,69
6	97,55
7	44,69
8	35,78
9	39,26
10	36,25
11	64,67
12	67,75
13	41,93
14	40,18
15	33,41
16	32,91
17	31,3
18	36,96
19	43,69
20	37,21



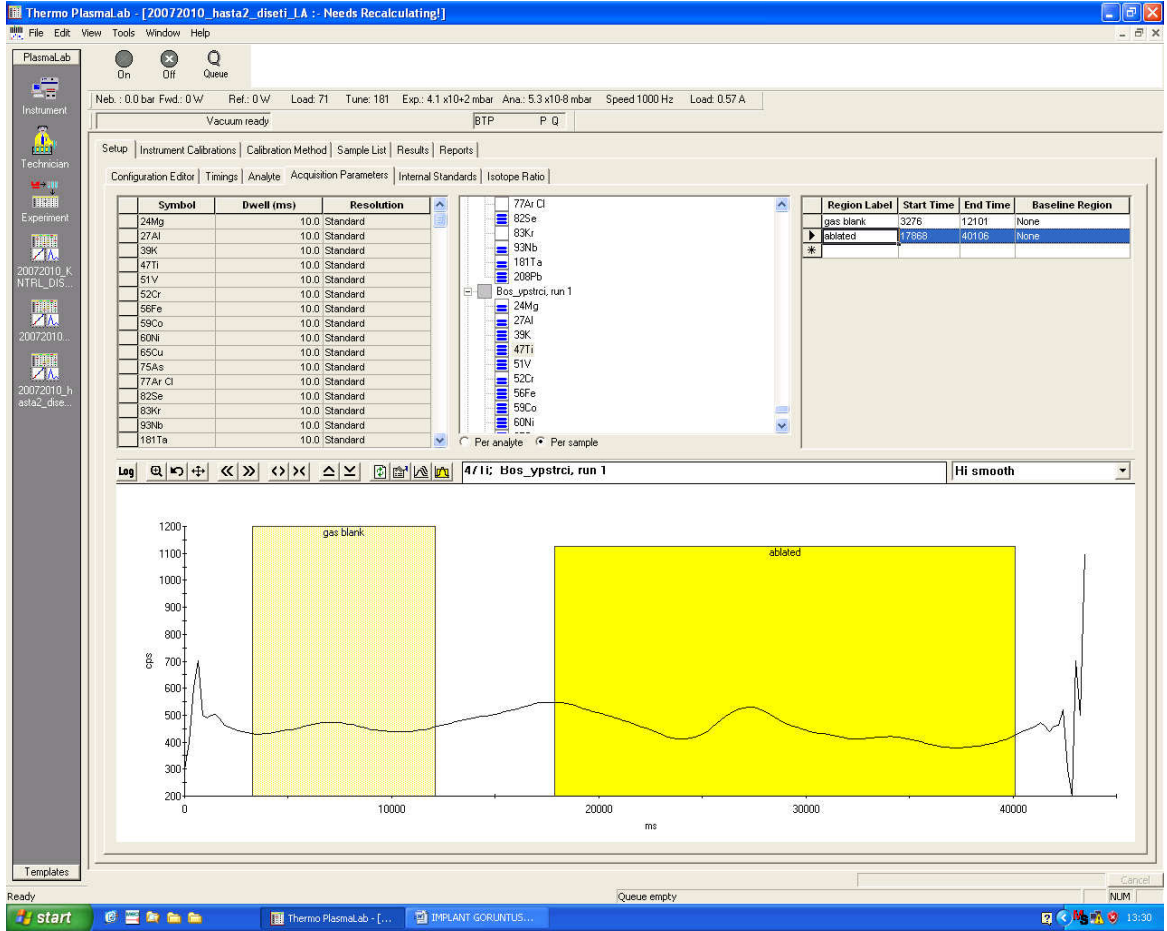
Şekil 3-1: Titanyumdan yapılmış dental implant kapağının analiz görüntüsü



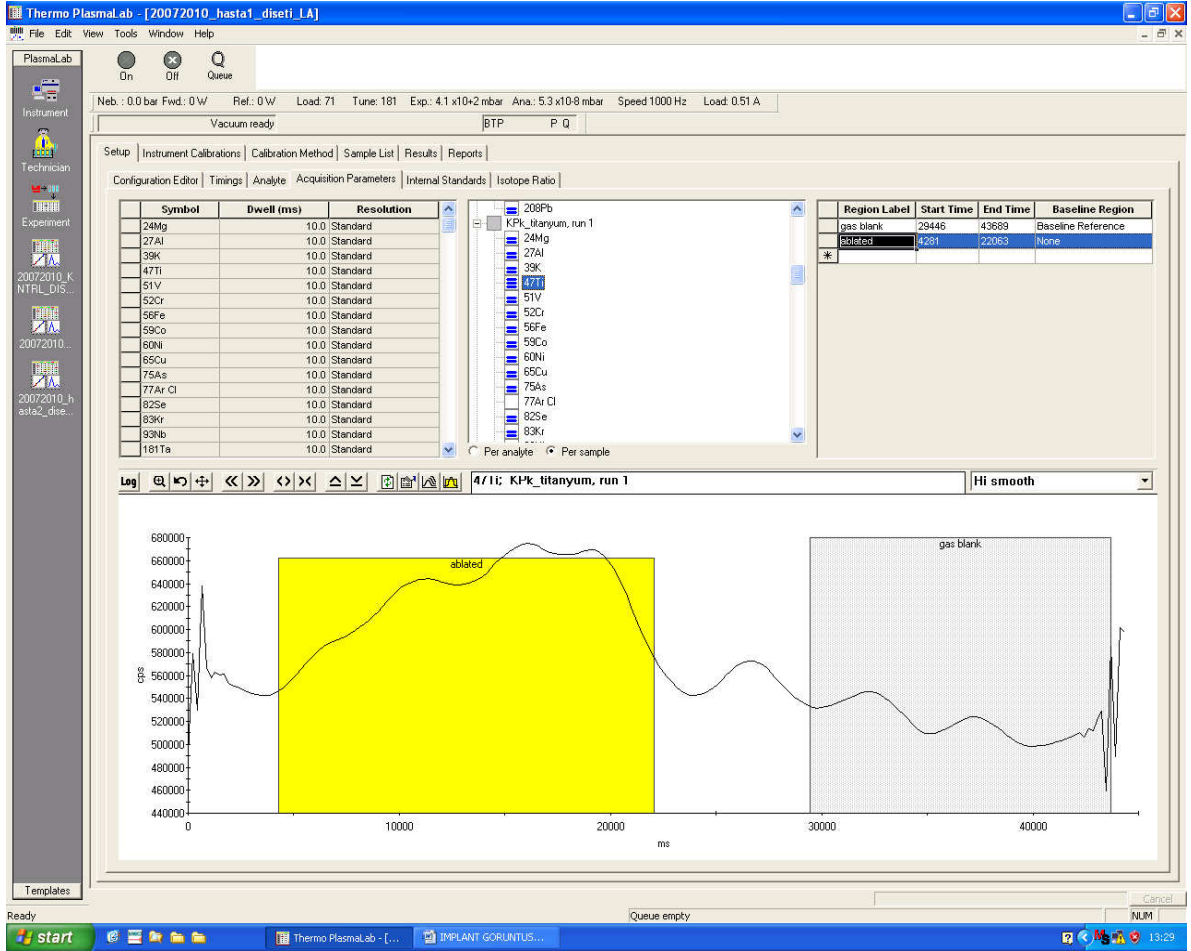
Şekil 3-2: Kontrol gurubuna ait dişeti örneğinin görüntüsü



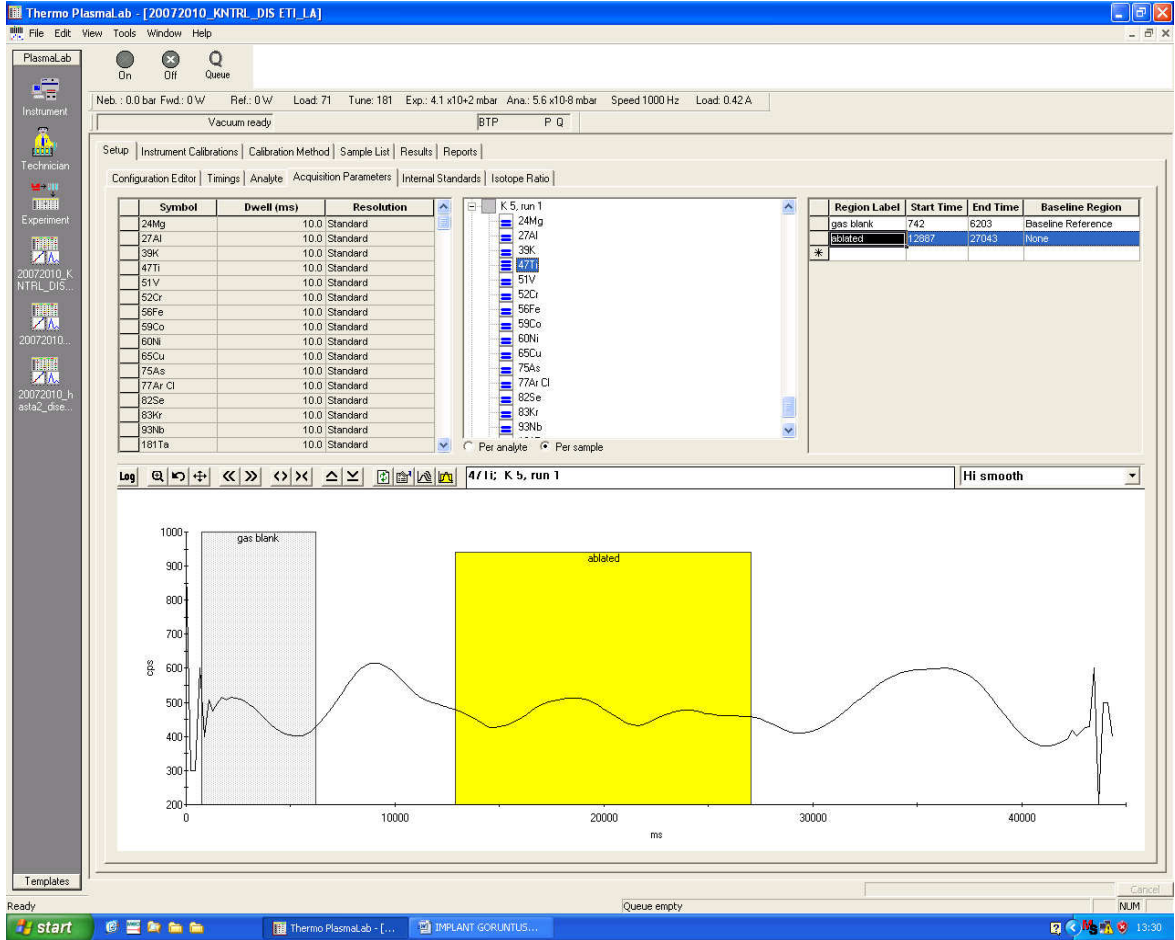
Şekil 3-3: Deney gurubuna ait dişeti örneğinin görüntüsü



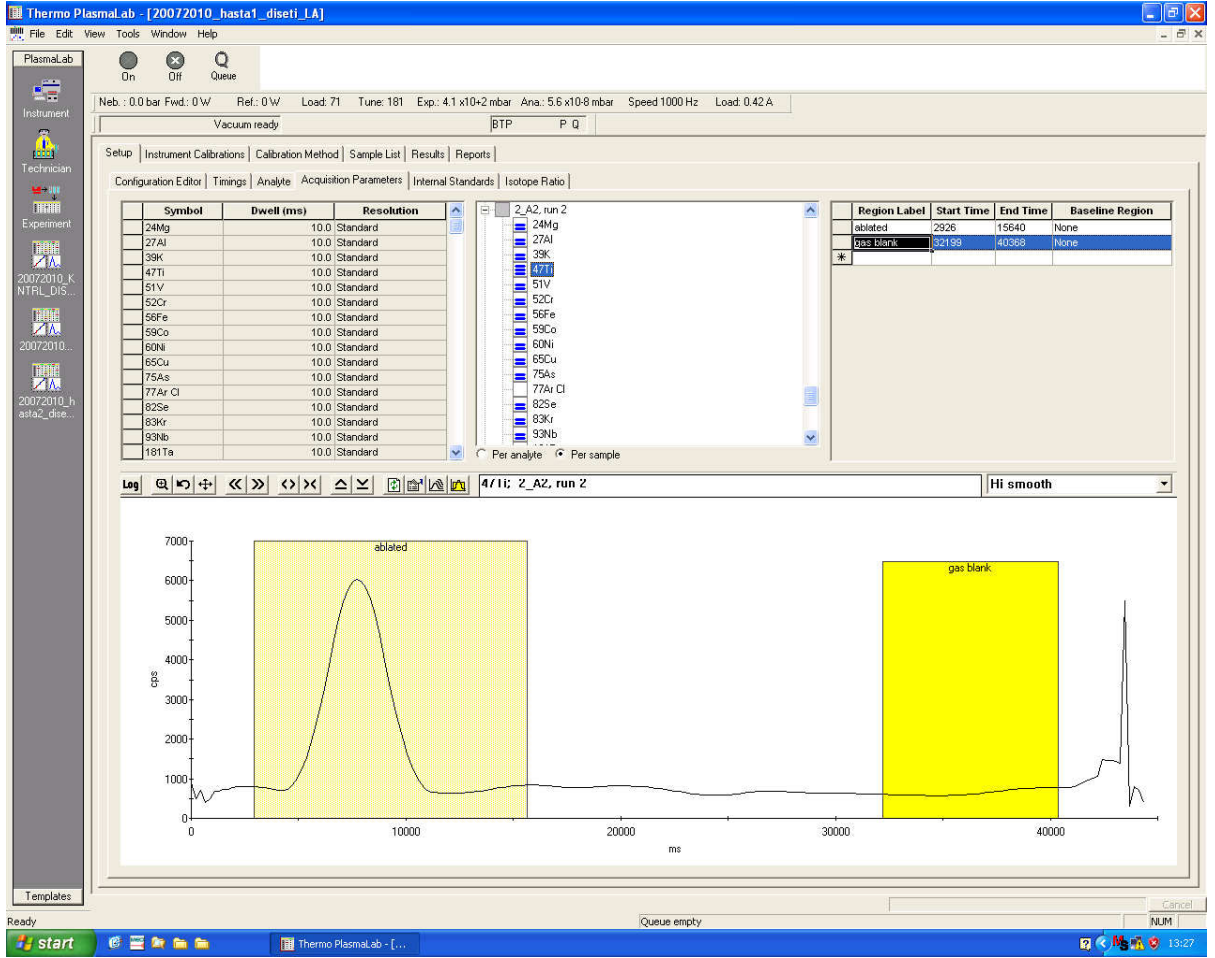
Şekil 3-4: Doku içermeyen japon yapıştırıcısının LA bulgusu



Şekil 3-5: Titanyumdan üretilmiş dental implant kapağının LA görüntüsü



Şekil 3-6: Kontrol gurubundaki dişetlerinden birine ait LA görüntüsü



Şekil 3-7: Titanyum içerdiğinden şüphelenilen hastanın alınan dişeti örneğinin LA bulgusu

5. TARTIŞMA

Son 20 yıldır dental implantlar ile parsiyel veya tam dişsizliğin tedavisi gittikçe yaygınlaşan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Dental implantlar çene kemiğine yerleştirilir ve yumuşak dokuyu geçerek ağız ortamına geçerler. Dental implantlar ve üst yapıları başta titanyum olmak üzere zirkonyum gibi metallere veya alaşımlardan üretilmektedir. Bilindiği gibi biyolojik dokular ile temasta olan metaller korozyona uğrayabilir (Black 1984, Urban ve ark. 1994). Korozyon sonucu açığa çıkan iyonlar lokal veya sistemik yan etkilere neden olabilir (Yang ve ark 1994, Yang ve ark. 1996) . Alaşımlardan oral kaviteye salınan iyonlar sindirim sistemi epitelinden emilerek, dişetine veya başka dokulara geçerek sistemik yan etkilere yol açabilir. Lokal olarak yerleştirildikleri dokuda ödem veya kızarıklık gibi şikâyetler meydana getirebilirler. Dental implantların kemik içinde olan ana parçaları, iyon salınımını direk olarak vücut içine yapmaktadırlar. Diş eti şekillendiricileri veya implant kapakları ise özellikle yumuşak dokuyla temastadırlar. Bu nedenle lokal veya sistemik yan etkilere yol açabilirler. Toksik etki etkene maruz kalma süresinin artmasıyla artabilir. Dental implantlar hasta ağzına uzunca bir süre mümkünse ömür boyu fonksiyon görmeleri için yerleştirilir. Bu nedenle komplikasyon çıkarma olasılıklarının arttığı söylenebilir.

Vücuda implant materyalli olarak yerleştirilen metallerin biyolojik etkileri ve güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmış değildir (Sunderman 1984). Birçok in vitro çalışma vücuda yerleştirilen implant materyallerinden metal iyonlarının kısa veya uzun dönemde salındığını göstermektedir (Wataha ve ark.1991, Wataha ve Lockwood 1998, Bumgardner ve Lucas 1994, Bumgardner ve Lucas 1995). Özellikle implant materyalinin çevresindeki dokularda salınan iyonların varlığını ölçmek oldukça zordur (Langkamer ve ark. 1992). Geçmişte bu amaçla incelenecek olan dokunun tamamı asitlenerek iyon varlığı araştırılmıştır. Ancak bu tekniklerle ayrıntılı sonuçlar vermek mümkün değildir (Ghazi ve ark 2000).

LA-ICP-MS katı örneklerde iyon dağılımının hesaplanmasını kısa sürede ve güvenli şekilde yapılmasını sağlayan bir tekniktir (Tuna ve ark. 2009). Tekniğin esası

lazer ile katı materyalden mikrometre büyüklüğünde parçaların koparılması, kopan parçaların iyonize olmaları yer olan argon plazmaya taşınmaları ve kütle spektrometresi ile ölçüm yapılması esasına dayanmaktadır.

LA-ICP-MS'in deneysel amaçlı kullanım alanları (Becker ve ark. 2007);

- atık elementlerin önemli olduğu fizyolojik çalışmalar
- patofizyoloji ve anatomiye içeren çalışmalar
- moleküler görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve kalibrasyonu
- metal içeren ilaçların geliştirilmesi
- bireysel ve çevre toksikolojisinin değerlendirilmesi
- gen ve çevre etkileşimlerinin eser elementler açısından değerlendirilmesi

olarak sıralanabilir.

ICP-MS çalışmalarının çoğunda elementlerin analizlerinin yanı sıra tekniğin başarısı da araştırılmıştır. Çalışmamızda kullanılan parametreler verilerin elde edilmesinde yeterli olmuştur. Bu nedenle ileri ki dönemlerde yapılacak çalışmalarda bu değerler referans oluşturabilir.

Çalışmamızda dental implant uygulandıktan sonra, ikinci cerrahi işleme kadar 3-4 ay süre ile titanyumdan üretilmiş implant kapakları ile temasta olan dişetindeki metal iyonlarının varlığı LA-ICP-MS kullanılarak araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak ise ağız ortamında metal veya alaşımlarını içeren herhangi bir uygulama yapılmamış olan koyunların dişetinden alınan örnekler kullanılmıştır. Etik nedenlerden dolayı aynı hastalardan implant tedavisi yapılmadan sağlıklı dişetinden örnek alınıp implant tedavisi sonrasında ikinci örnekler alınıp karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. İleriki dönemde yapılan çalışmalarda deney ve kontrol gruplarının aynı hastada olması ile daha geçerli sonuçlar elde edilebilir.

Dişeti örnekleri ependorf tüplerine yerleştirilerek -18° de dondurulmuş, daha sonra etüvde kurutulmuş ve analiz yapılmıştır. Analiz süresince ilave bir kimyevi madde kullanılmamış veya ilave hazırlık aşamalarına gerek duyulmamıştır. Bu yöntemde işlemin güvenilirliğini arttırmıştır.

LA-ICP-MS ile ölçüm yapılırken dikkat edilecek en önemli hususlardan biri analiz yapılacak bölgedir. Çünkü analiz yüzeye yakın bölgeden yapılmaktadır. Bu çalışmada implant kapağıyla direk temasta olan dişetinde ölçümler yapılmıştır.

Kontrol gurubundaki 8 koyundaki dişetlerinden alınan örneklerde titanyum seviyesi 37,168ppm olarak bulunmuştur. 20 hastadan 13'ünde ölçülen değerler kontrol gurubundan yüksek bulunmuştur. Maksimum değer ise 120,9ppm olarak 2. örnekte ölçülmüştür. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar titanyum ile temasta olma süresiyle de ilişkilidir. Bu nedenle titanyum parçalar ile dişetin temasının artacağı durumlarda ölçüm değerlerinin artabileceği unutulmamalıdır.

Titanyumun toksik dozunu kesin olarak gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın bulgularını karşılaştırabileceğimiz bir veri bulunmamaktadır. İleri de yapılacak deneysel çalışmalarda titanyumun temasta olduğu dokularda histolojik ve patolojik analizlerin yapılması, farklı titanyum dozları ve etki sürelerinde sonuçlar üzerindeki etkilerinin araştırılması faydalı olacaktır.

Literatürde dental implantlar ve çevre yumuşak dokulardaki toksik etkilerinden dair yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak ICP-MS'in kullanıldığı ve çalışma materyaline yakın materyallerin çalışıldığı araştırmalar bulunmaktadır.

Titanyumdan yapılmış dental implantların üst yapısında farklı alaşımlardan yapılmış metal destekli porselen kuronlar kullanılmaktadır. Tuna ve arkadaşları (2009) yaptıkları deneysel çalışmada farklı 4 alt yapıdan hazırlanmış implant destekli protezlerin ve titanyumun bulunduğu, 37°'de ve yapay tükürüğün bulunduğu ortamdaki korozyon miktarını değerlendirmişlerdir. Alt yapı olarak Co-Ni, Co-Cr, Pd ve Au alaşımları kullanılmıştır. Yapay tükürük içinde salınan iyonlar ICP-MS ile ölçülmüştür. Titanyumun Pd ve Au ile kullanıldığı düzeneklerde korozyon direnci Co-Ni ve Co-Cr'nin kullandıkları düzeneğe göre daha az bulunmuştur.

Jackson ve arkadaşları (2006) beyinde bulunan elementlerin kısa sürede tespitinde LA- ICP-MS'in etkinliğini deneysel bir çalışma ile değerlendirmişlerdir. Sıçanların beyinde 100µm'luk alanda 2 saat gibi kısa bir sürede P ve S gibi fizyolojik açıdan önemli elementlerin varlığını göstermişlerdir. Tüm alanlarda Cu, Zn ve Fe konsantrasyonları ölçülmüştür. Çalışmalarının bulgularını geçmiş dönemde yapılan ve elementlerin dağılımını inceleyen analizlerin (Flinn ve ark. 2005) sonuçları ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunduğu tespit edilmiştir.

Ghazi ve arkadaşları (2002) LA-ICP-MS kullanarak nikel içeren telin çevresindeki iyon varlığını araştırmışlardır. Çalışmalarında saf nikel içeren teller sıçanlara subkütan olarak yerleştirilmiştir. Hayvanlar 7 gün sonra sakrifiye edilmiştir. Ablasyon 266-213 nm UV alanında ve yüksek çözünürlüklü ICP-MS kullanılarak yapılmıştır. Aynı özelliklerle NIST cam standartı da değerlendirilmiştir. İmplant ile temas eden yumuşak dokuda nikel miktarı $60 \mu\text{g}^{-1}$ olarak ölçülmüştür. İmplanttan 3-4 mm ileride nikel tesbit edilmemiştir. Araştırmacılar LA-ICP-MS tekniğinin metal iyonların tespitinde oldukça güçlü ve analitik bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Gonzalez ve arkadaşları (2005) dental implant ve artiküler proteze sahip bireylerde biyolojik sıvılardaki (idrara ve kan) titanyum, vanadyum, krom, kobalt, nikel ve molibden varlığını ICP-MS kullanarak araştırmışlardır. Çalışmada amaçlanan ICP-MS tekniğinin başarısını araştırmanın yanı sıra bu tarz proteze sahip bireylerde idrara ve kandaki metal iyonları varlığıyla implant başarısı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Araştırmacılar özellikle düşük miktardaki örneklerde tekniğin başarıyla kullanılabilceğini bildirmişlerdir. İdrar örneklerinin ICP-MS ile değerlendirilmesi için çok az ilave işlem gerektirdiği buna karşılık kan örneklerinde kanda bulunan proteinler nedeniyle argon plazma özelliklerinin değiştiği ve ölçüm değerlerinde fakirleşmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Ölçüm tekniklerinin Cr, Co, Ni, Mo saptanmasında başarılı; Ti ve V'nin saptanmasında uygun olmadığı bildirilmiştir.

Gouille ve arkadaşları (2005) sağlıklı gönüllülerde kan, plazma, idrara ve saçta 30 elementin varlığı ve referans değerlerini araştırmışlardır. Araştırılan elementler; Li, Be, B, Al, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Pd, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, Ba, W, Pt, Hg, Tl, Pb, Bi, U 'dur. 100 hastada kan, plazma ve idrara; 45 hastada ise saçta ICP-MS kullanılarak değerlendirilmiştir. Dental materyallerin yapısında bulunabilen Al, Ni, Cr, Co ve Zn değerlerine baktığımızda: **kanda** Al 1.28-6.35 ng/ml, Co 0.04-0.64 ng/ml, Ni 0.09-4.18 ng/ml; **plazmada** Al 1.2-17.3 ng/ml, Co 0.3-1.02 ng/ml, Ni 0.04-5.31 ng/ml, Zn 551-925 ng/ml; **idrarda** Al 0.16-1.14 ng/ml, Co 0.16-1.14 ng/ml, Ni 0.59-4.06 ng/ml, Zn 0.02-0.28 ng/ml; **saçta** Al 0.26-5.30 ng/ml, Cr 0.11-0.52 ng/ml, Co 0.004-0.14 ng/ml, Ni 0.08-0.9 ng/ml, Zn 129-209 ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Çalışmalarının takip sürecinde ayrıca adli açıdan önemi olan klinik bulguları da bildirmişlerdir. Bildikleri 4 vakada klasik teşhis yöntemlerle teşhisin konulmasının güç olabileceği durumlarda farklı metallerle olan zehirlenmeleri bildirmişlerdir. Gouille ve

arkadaşları (2005) klasik teşhis yöntemlerini tamamlayıcı nitelikte olması ve kısa sürede sonuç vermesi nedenleriyle ICP-MS'in biyolojik dokulardaki metallerin saptanmasında, ölüm nedenlerinin araştırılmasında, zehirlenmelerin saptanmasında ve tedavi amaçlı kullanılan metallerin (örneğin dental implant, amalgam dolgu vb.) zararlarının araştırılmasında özellikle toksikolojinin negatif sonuç verdiği durumlarda başarıyla kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

Sarmiento-Gonzales ve arkadaşları (2008) kalça ve diz protezlerinde sıklıkla kullanılan Ti, V, Cr, Co, Ni ve Mo'nun kan ve idrardaki etkilerini ICP-MS ile değerlendirmişlerdir. Protez uygulanmayan hastalardan alınan örnekler kontrol gurubu olarak kullanılmıştır. Protez uygulanan grupta V, Cr, Co, Ni ve Mo miktarları kan ve idrarda kontrol gurubundakine benzer değerler gösterdiği bulunmuştur. Artiküler protez uygulanan grupta idrar ve kanda Ti seviyesi yüksek bulunmuştur.

Adli vakalarda kimlik teşhisinde DNA analizlerine başvurulmaktadır. Uzun süre gömülü kalan cesetlerde kimlik tesbitinde kemik ve dişlerden faydalanılmaktadır. Diş ve kemiğin element yapısı çevresel faktörlere, beslenmeyle alınan minerallere ve sağlık durumuna değişmektedir. (Nriagu ve ark. 1988, Tsalev 1984, Purves 1985, Larsen ve ark. 2002). Çok düşük hacimdeki katı materyallerde dahi kısa sürede ölçüm yapılabilmesi nedeniyle LA-ICP-MS oldukça avantajlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Castro ve ark. çalışmalarında 12 hastadaki kemik örneklerinden ve 20 hastadaki diş örneklerinden LA-ICP-MS kullanarak kimlik tespiti yapmaya çalışmışlardır. Kemik analizlerinde diş yapıda Mn, Sr, Zn, Ba ve Fe seviyesi fazlayken Fe ve Mn aynı zamanda alt tabakalarda yüksek miktarda bulunmuştur. Her hastada tüm kemik örneklerinde yapılan ölçümlerde kimlik analizi yapılmaya çalışılmıştır. Tüm kemik örnekleri değerlendirildiğinde ancak %42,7 oranında doğru teşhis yapılabilmektedir. Sadece kol kemikleri değerlendirildiğinde %63,1, sadece kalça kemiği değerlendirildiğinde ise %75,2 oranında doğru kimlik teşhisi yapılmıştır. 20 hastadan alınan diş örneklerinden 14'ünde doğru kimlik tespiti yapılabilmektedir. Dişlerdeki Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Rb, Sr, Ba ve Pb seviyeleri değerlendirilmiştir. Mn ve Zn minede dentin+semente göre yoğun miktarda bulunurken dentin+semente mineye göre Mg, Cu, Rb, Ba ve Pb seviyeleri yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar çalışmalarının sonuçlarına göre ileri ki dönemlerde kimlik tespit işlemlerinde başarıyla kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

6. SONUÇLAR

- LA-ICP-MS dişetinde bulunan elementlerin saptanmasında yeterli bir yöntemdir.
- Dental implantlar ile yakın temasta bulunan dişetlerinde kısa sürede bile iyon salınımı olabilmektedir.
- Dental implant sayısının fazla olduğu dolayısıyla ağız ortamında titanyum iyonlarının yüksek miktarda olduğu durumlarda ki lokal ve sistemik yan etkiler değerlendirilmelidir.
- İleri ki çalışmalarda titanyum miktarı ve toksik etkileri arasındaki ilişki histopatolojik olarak da değerlendirilmelidir.

ÖZET

Bölükbaşı MK. (2010). İmplant materyallerinin yakın toksik etkileri ve adli boyutu

Metaller dokular ile temasta olduğunda korozyon meydana gelebilir. Korozyon metallerden iyon salınımı olmasına neden olur. Bu iyonlar yabancı cisim reaksiyonunu aktive edebilir. Parsiyel ve total dişsizliğin tedavisinde dental implantların kullanılması modern diş hekimliğinde başarılı bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Dental implantlar ve parçaları genellikle titanyumdan üretilmektedir. Bu çalışmanın amacı dental implantlar ile temasta olan dişeti dokularında titanyum iyonlarının varlığını lazer ablasyon indüktif plazma kütle spektrometresi ile değerlendirmektir. 20 adet çift aşamalı dental implant çalışmaya dahil edilmiştir. Osteotomi ve implant uygulamaları üretici firmaların önerdiği cerrahi protokol ile yapılmıştır. İmplantlar 3 ay sonra (ikinci aşama cerrahi) görünür hale getirilmiştir ve dişeti biyopsileri alınmıştır. Biyopsiler -18°de saklanmıştır. Biyopsiler lazer ablasyon indüktif plazma kütle spektrometresi ile analiz edilmiştir. Tüm örneklerde farklı kütlelerde metal parçacıkları saptanmıştır. Lazer ablasyon indüktif plazma kütle spektrometresi metodu dental implantlar ile temasta olan dişetindeki iyonların saptanmasında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: dental implant, korozyon, lazer ablasyon indüktif plazma kütle spektrometresi

ABSTRACT

Bölükbaşı MK. (2010). The toxic effects of implant materials and its relation with forensic science

Corrosion may occur when metals are contact with tissues. Corrosion cause to release of ions from metals. These ions can activate foreign body reactions. The use of dental implants in the treatment of partial and complete edentulims has become successful treatment modality in modern dentistry. Dental implants and components are generally fabricated from titanium. The objective of this study was to determine titanium ions in tissues close to dental implant by using laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry. The study group comprised 20 two-staged dental implants. Osteotomy and implant installation were performed according to the manufacturer's surgical protocol. The implants were exposed (second stage surgery) after 3 months and gingival biopsies were collected each site. The biopsies were stored up at -18°. The biopsies were analyzed laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry. Metal particles were observed in all gingival samples in different mass. Laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry method offers to analyze ions released from titanium metal contact with gingiva.

Key Words: dental implant, corrosion, laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry

KAYNAKLAR

Alberktsson T, Dahl E, Enbom L, Engvall S, Engquist B, Eriksson RA, Feldman G, Freiberg N, Glantz P-O, Kjellman P, Kristersson L, Kvint S, Kondell P-A, Palmquist J, Werndahl L, Astrand P. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1986;59: 287-296.

Anderson N. *Applied Dental Materials*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1977.

Becker SJ, Zoriy MA, Becker SJ, Dobrowolskaa JC, Matusch A. Laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS). *J Anal At Spectrom*. 2007;22:736-744.

Black J. Systemic effects of biomaterials. *Biomaterials* 1984;5: 11-18.

Bumgardner JD, Lucas LC. Cellular response to metallic ions released from nickel-chromium dental alloys. *J Dent Res*. 1995;74: 1521-1527.

Bumgardner JD, Lucas LC. Corrosion and cell culture evaluations of nickel-chromium dental casting alloys. *J Appl Biomater* 1994;5: 203-213.

Carlsson GE. Masticatory efficiency: The effect of age, the loss of teeth, and prosthetic rehabilitation. *Int Dent J* 1984;34: 93-97.

Castro W, Hoogewerff J, Latkoczy C, Almirall JR. Application of laser ablation (LA-ICP-SF-MS) for the elemental analysis of bone and teeth samples for discrimination. *Forensic science international* 2010; 195:17-27.

Chang JC, Oshida Y, Gregory RL, Andres CJ, Thomas M, Barco DT. Electrochemical study on microbiology-related corrosion of metallic dental materials. *Biomed Mater Eng* 2003;13: 281-295.

Flinn JM, Hunter D, Linkous DH, Lanzirotti A, Smith LN, Brightwell J, Jones BF. *Physiol Behav* 2005; 83:793–803)

Ghazi AM, Shuttleworth S, Angulo SJ, Pashley DH. Gallium diffusion in human root dentin: quantitative measurements by pulsed Nd:YAG laser ablation combined with an inductively coupled plasma mass spectrometer. *J Clin Laser Med Surg.* 2000;18: 173-83.

Ghazi AM, Wataha JC, O'dell NL, Baldev BS, Simmons R, Shuttleworth S Quantitative concentration profiling of nickel in tissues around metal implants: a new biomedical application of laser ablation sector field ICP-MS. *J Anal At Spectrom* 2002;17; 1295-1299.

Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma urine and hair reference values. *J Forensic Science International* 2005;153:39-44.

Jackson B, Harper S, Smith L, Flinn J. Elemental mapping and quantitative analysis of Cu, Zn and Fe in rat brain sections by laser ablation ICP-MS. *Anal Bioanal Chem* 2006;384:951-957.

Jacobs JJ, Gilbert JL, Urbani RM. Corrosion of metal orthopedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 1988;80: 268-282.

Kenneth AJ. *Science of Dental Materials*. St. Louis: Elsevier Science, 2003.

Kirkpatrick CJ, Bata S, Gerdes T, Kump-Konvalinhoa V, Peters K. Pathomechanisms of impaired wound healing metallic corrosion products. *Mund Kiefer Gesichtsch* 2002;6: 183-190.

Kirsch A, Ackermann KL. The IMZ osteointegrated implant system. *Dental clinics of North America*. 1989;33:733-791.

Langkamer VG, Case CP, Heap P, Taylor A, Collins C, Pearse M, Solomon L. Systemic distribution of wear debris after hip replacement. A cause for concern? *J Bone Joint Surg Br*. 1992 Nov;74(6):831-9.

Larsen EH, Andersen NL, Moller A, Petersen A, Mortensen GK, Petersen J. Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark, *Food Addit Contam* 2002;19: 33.

McAdoo HA, Soni NN, Tatum RC. Vitreous carbon and teflon as a soft tissue and bone substitute in osseous tissue implants. *Quintessence Int Dent Dig* 1981;12: 565-568.

McKinney R. *Endosteal Dental Implants*. St.Louis: Mosby Year Book Inc., 1991.

Misch E. *Contemporary Implant Dentistry*. St Louis Mosby Inc., 1999.

Nriagu JO, Pacyna JM, Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 1988;333: 134.

Pourbaix M. Electrochemical corrosion of metallic biomaterials. *Biomaterials* 1984;5: 122-134.

Purves D, Trace-element Contamination of the Environment, Elsevier Science Pub. Co., Inc., New York, NY, United States, 1985.

Reclaru L Meyer JM. Study of corrosion between a titanium implant and dental alloys. *J Dent* 1994;22: 159-168.

Reed GJ, Willman W. Galvinism in the oral cavity. *J Am Dental Assoc* 1940; 27: 1471.

Sarmiento-González A, Marchante-Gayón JM, Tejerina-Lobo JM, Paz-Jiménez J, Sanz-Medel A. ICP-MS multielemental determination of metals potentially released from dental implants and articular prostheses in human biological fluids. *Anal Bioanal Chem.* 2005; 382:1001-9

Sarmiento-González A, Marchante-Gayón JM, Tejerina-Lobo JM, Paz-Jiménez J, Sanz-Medel A. High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis. *Anal Bioanal Chem.* 2008;391:2583-9

Steinemann SG. Titanium-the material of choice? *Periodontol* 2000 1998;17: 7-21.

Sunderman FW. Nickel in the human environment. *IARC* 1984;53: 485.

Sundh A, Sjogren G. a study of the bending resistance of implant supported reinforced alumina and machined zirconia zbutmants and copies. *Dent Mater* 2008; 24: 611-617.

Tsalev DL. Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, vol. I: Analytical Aspects and Health Significance, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, United States, 1984.

Tschernitschek H, Borches L, Geurtsen W. Nonalloyed titanium as a bioinert metal: A review. *Quintessence Int* 2005;36: 523-530.

Tuna ST, Özçiçek Pekmez N, Keyf F, Canlı F. The electrochemical properties of four dental casting suprastructure alloys coupled with titanium implants. *J Appl Oral Sci* 2009;17:467-475.

Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO. Migration of corrosion products from modular hip prostheses. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1345-1359.

Wataha JC, Lockwood PE. Release of elements from dental casting alloys into cell-culture medium over 10 months. *Dent Mater* 1998;14: 158-163.

Yang J, Merritt K. Production of monoclonal antibodies to study corrosion products of Co- Cr biomaterials. *J Biomed Mater Res* 1996;31: 71-80.

Yang J, Merritt K. Detection of antibodies against corrosion products in patients after Co- Cr total joint replacements. *J Biomed Mater Res* 1994;28: 1249-1258.

ETİK KURUL KARARI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: C-012	Tarih: 24.11.2009
	M.Kazım Bölükbaşı'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Öner Süzer

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Öner SÜZER (Başkan)	Farmakoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan Yardımcısı)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlkay ALP (Genel Sekreter)	Eczacı	I.Ü. Eczacılık Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hüseyin ÖZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zerrin YIĞIT (Üye)	Kardiyoloji	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK (Üye)	İç Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Akif TURNA (Üye)	Göğüs Cerrahisi	Yedikule Göğüs Hst. ve Göğüs Cerrahisi EAH	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Soykan ARIKAN (Üye)	Genel Cerrahi	Istanbul EAH	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ayşem KAYA (Üye)	Biyokimya	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatma Arın NAMAL (Üye)	Deontoloji	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ (Üye)	Fizyoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülsüm Nurhan İNCE (Üye)	Halk Sağlığı	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÖZCAN (Üye)	Hukukçu	I.Ü. Hukuk Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğretmen Zümrüt GAMLİ (Üye)	Fransızca Öğretmeni	Emekli	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	M. KAZIM	Soyadı	BÖLÜKBAŞI
Uyruğu	TC	Doğ.Tar.	1948
Email	m.kazim@hotmail.com.		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	MARMARA EĞİTİM FAKÜLTESİ	1987
Lise	TURAN EMEKSİZ LİSESİ	1969

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
1.	EĞİTİM KURUMU YÖNETİCİSİ	EYÜP ANADOLU LİSESİ	29