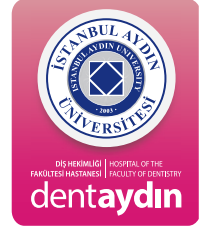




# Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>



## PROTETİK DİŞ TEDAVİSİNDE TİTANYUM ALERJİSİ

DergiPark  
AKADEMİK

Uzm. Dt Lamia Najafova<sup>1</sup>, Doç. Dr. Hüseyin Mehmet Kurtulmuş<sup>2</sup>

### ÖZ

Günümüzde diş eksikliğinin tedavisinde en güncel ve biyomimetrik tedavi seçeneklerinden biri implant tedavisidir. Çoğu zaman bu tür tedavilerin başarı oranları çok yüksektir. Diş hekimliğinde kullanılan implantlar titanyum veya titanyum ve diğer alaşımlarının kombinasyonlarından üretilmektedir. Ağız boşluğundan titanyum biyoinert malzeme olarak kabul edilmektedir. Bundan dolayı vücut herhangi bir yabancı cisim reaksiyonunu göstermeden implantları “kabul etmektedir”. Lakin bu konu son zamanlar hastaların titanyuma karşı alerji göstermelerinden kaynaklı tartışma konusu olmuştur. Araştırmacılar son zamanlarda herhangi bir biyolojik ve teknik komplikasyon nedeni olmayan implant kayıplarının titanyuma karşı alerjiden kaynaklandığından şüphe etmektedirler. Bu derlemenin amacı diş hekimliğinde kullanılan titanyuma karşı alerji vakalarını incelemektir.

**Anahtar Kelimeler:** *İmplant, titanyum, alerji.*

1 İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi ABD, lamianajafova@aydin.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-2164-7818>

2 İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi ABD, huseyinkurtulmus@aydin.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-5013-3766>

**Makale Geliş Tarihi:** 18.11.2019 - **Makale Kabul Tarihi:** 13.01.2020

DOI: 10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental\_v06i2006

## TITANIUM ALLERGY IN PROSTHODONTICS

### ABSTRACT

Today, implant therapy is one of the most current and biomimetic treatment options in the treatment of tooth deficiency. Often, the success rates of such treatments are very high. The implants used in dentistry are manufactured from titanium or a combination of titanium and other alloys. Titanium from the oral cavity is considered as bioinert material. Therefore, the body accepts implants without showing any foreign body reactions. However, this issue has recently been the subject of controversy due to patients' allergies to titanium. Researchers have recently suspected implant losses that do not cause any biological and technical complications as they are caused by allergies to titanium. The aim of this review is to investigate allergy cases against titanium used in dentistry.

**Keywords:** *Implant, titanium, allergy.*

Günümüzde çevresel faktörlerin, dünya nüfusunu etkileyen alerjik hastalıkların artan sıklığında katkıda bulunan faktörler olduğu kabul edilmektedir. [1, 2] Ayrıca biyomateryallerinin ağız çevresini değişen derecelerde değiştiren maddeleri salgıladıkları bilinmektedir ve bu nedenle oral dokularda lokal alerjik reaksiyonlara katkıda bulunabilirler [3]. Oral kavitede, yüksek bir metal iyonları konsantrasyonu zararlı olabilir ve lokal bir immün baskılayıcı olarak işlev görebilir. [4] Son zamanlarda titanyum hipersensitivitenin implant başarısızlığından sorumlu bir faktör olabileceği öne sürülmüştür.[5, 6] Titanyum aşırı duyarlılığı giderek artan bir endişe olsa da, titanyum ile ilgili hipersensitivite

reaksiyonlarının insidansı hakkındaki epidemiyolojik veriler hâlâ eksiktir. [7]

Alerjik veya hipersensitivite reaksiyonu, bilinen bir antijen ile temas ettiğinde ortaya çıkan akut immünolojik yanıtlar olarak tanımlanabilir.[8] Hipersensitivite, ya hemen bir hümmoral cevap (tip I, II ve III reaksiyonlarının antikor / antijen kompleksleri sonucunda) veya gecikmiş (tip-IV) hücre aracılı yanıt olabilir.[9] Tip-IV gecikmeli tipte hipersensitivite genellikle deri testi (in vivo), lenfosit transformasyon testi (LTT) ve lökosit migrasyon inhibisyon testi (in vitro) ile araştırılan implantla ilişkili hipersensitivite yanıtları ile ilişkilidir.[9]

Titanyum temel olmayan bir elementtir - bir kofaktör olarak titanyum gerektiren hiçbir enzimatik yol tanımlanmamıştır. Dahası, titanyumun homeostatik kontrolü için herhangi bir fizyolojik mekanizma yoktur. [10] Günümüzde piyasada bulunan ticari isimler altında Ti-Alüminyum (Al) -vanadyum (V) alaşımları (Ti-Al-V), Ti-Kobalt (TiCo) ve diğer alaşımlar da bulunmaktadır. Ayrıca "saf Ti" implant materyallerinde ve gözlük çerçevelerinde kullanılabilir.(spectral frames) [11] Titanyum (Ti) alaşımları, fizyolojik bir ortamda yüksek mukavemet, biyouyumluluk ve korozyon direncinden ötürü sıklıkla implantolojide kullanılmaktadır, ancak ya klinisyenler tarafından göz ardı edilen ya da zayıf araştırılmış gibi görünen endişe verici bir ilişki, diş hekimliğinde kullanılan titanyum içerikli implantlara karşı alerjik reaksiyonlardır. [12-14] Ti- implantları kullanılarak total kalça replasmanı yapılan beş hastadan doku analizi,

makrofajların varlığını, daha az T-lenfositleri ve plazma hücrelerinin ve B-lenfositlerin yokluğunu gösterdi (gecikmiş tip IV hipersensitivite reaksiyonunun bir özelliği).[15]

Biyolojik sistemlere temas eden tüm metalik biyomateryaller, aseptik implantın bakteriyel peri-implantı iltihabına kadar uzanan, implante edilmiş malzemenin kendisinde ve konak dokularında yapısal ve biyolojik değişiklikler ile sonuçlanan korozyon olarak adlandırılan bozulmaya uğrar. Vücutta implant olarak kullanılan metallerin ve alaşımların korozyonu karmaşık bir süreçtir ve vücudun korozif ortamından kaynaklanır.[16] İmplant malzemelere yapılan yüzey modifikasyonları korozyon direncini arttırabilir, ancak koruyucu etkisi sınırlıdır, çünkü bu protezler özellikle ortopedik cihazlar olmak üzere aşınmaya ve aşınmaya maruz kalmaktadır.[17]

Ravnholt [18], in vitro modelde korozyon akımının zararlı etkilerini ve titanyumda pH'ı dış amalgamı ile galvanik olarak birleştirerek ortaya çıkarmıştır.[18]

Titanyum “biyolojik olarak inert” olarak kabul edilmesine rağmen, daha yeni araştırmalar Ti-bazlı implantların biyokorozyona uğradığını ve metal iyonlarını ve parçacıkları onların çevresindeki dokulara saldırdığını göstermiştir. Mekanik aşınma, özellikle artroplastik protezlerinde ve elektrokimyasal korozyon dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar, bu tür metal salınımı ve potansiyel yayılımı açıklayabilir. [19-21] Ti hipersensitivitesi deodorant ve kozmetik kullanıcılarında [22, 23] kalp pillerine lokal reaksiyonlar sonrası [24], tiroid hipertansiyonlu hastalarda [26] tanımlanmıştır ve diz protezleri [27, 28] ve Ti plakalı osteosentezli hastalarda [6, 29]

yayılan titanyum sadece eklem replasmanını çevreleyen dokularda değil, aynı zamanda titanyum vidaları veya mini plaklarla ilişkili bölgesel lenf düğümlerinde de saptanabilir.[21, 22]

Titanyum dahil metalik biyomalzemelerin bozunma ürünleri, metal hipersensitivitesine veya alerjik reaksiyonlara aracılık edebilir. [23, 24] Serbest bırakılan titanyum kalıntıları (iyonlar), doğal proteinler gibi biyomoleküller ile birleşebilir veya bir protein-metal kompleksi oluşturabilir ve bir Tip-IV (T-hücre aracılı) yanıtı uyandırarak immünojenik hale gelebilir. Bu açıklanamayan ağrıya, zahmetli deri döküntülerine, ekzema veya dermatite, yara iyileşmesinde bozulmaya ve steril osteomyelite neden olabilir. [25] Metal duyarlılığı geleneksel olarak, birkaç gün boyunca cilde bir alerjinin uygulandığı bir yama testi kullanılarak teşhis edilir. Eritematöz bir reaksiyon gözlemlendiğinde pozitif bir yanıt düşünülür. Bununla birlikte, bu test, cildin doğrudan temasa karşı korunmasının istisnai koruyucu ve sızdırmazlık özellikleri nedeniyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden güvenilir değildir. [26]

Yama testi genel olarak sadece epidermal antijen teması için doğrulanmıştır, kendi başına saf T lenfositlerinin duyarlılığını indükleyebilir ve esas olarak hipersensitivitenin (kontakt dermatit) dermal etkilerini tespit etmek için ilgili olabilir. [27] Aynı zamanda, titanyum için şimdiye kadar hiçbir standart yama testi geliştirilmemiştir ve bu nedenle titanyuma karşı pozitif reaksiyonlar, cilt testi ile nadiren kanıtlanmıştır. [28-30] Diğer taraftan, lenfosit transformasyon testi (LTT) ile in vitro test, hem dermal hem de dermal olmayan duyarlılaştırıcı alerjenleri (örn., Berilyum [Be]) tespit edebilir.

Bir in vitro test olarak, LTT hastayı duyarlı hale getiremez. Yerel ve sistemik etkilere yol açan aşırı duyarlılığı tespit etmek için başarıyla kullanılmıştır. [31-34]

Titanyum inert bir metal olarak kabul edilmesine rağmen, daha önceki birkaç çalışma potansiyel hematolojik ve metabolik toksisiteyi tanımlamıştır.[10, 35] Osseointegrasyon kaybı (implant başarısızlığı) istenmeyen ve genellikle çok faktörlü bir olaydır.[7] Preez ve diğ. [36] titanyum hipersensitivitesi nedeniyle şüpheli implant başarısızlığı olgusunu bildirmişlerdir. İmplant bölgesine ciddi bir doku reaksiyonu lokalize edilmiştir. Histolojik incelemede eşlik eden fibrozis ile birlikte kronik inflamatuvar bir reaksiyon saptanmıştır.

Sicilia ve diğ. [37], birbirini izleyen 1500 implant hastası üzerinde yaptıkları klinik çalışmada dokuz hastada titanyum alerjisini gösteren pozitif bir reaksiyon olduğunu belirtmişlerdir. Beş hastada açıklanamayan implant başarısızlığı vardı ve dört hastada implant cerrahisi sonrası alerjik semptomlar bildirilmiştir. Bir hastada dil ödemi vardı ve titanyuma karşı alerjik bir reaksiyon olduğunu düşünülerek acil servise başvurulmuştur. Beş hastada açıklanamayan implant başarısızlıkları vardı ve dört hasta implant ameliyatından sonra alerjik semptomlar bildirilmiştir.

Weingart ve diğ. [37] oral implant yerleştirmeden sonra bölgesel lenf nodlarında titanyum birikimini incelemişlerdir. İnce partiküllerin, fagositler tarafından, herhangi bir iltihaplanma veya yabancı cisim reaksiyonu belirtisi olmadan bulunabilecekleri bölgesel lenf düğümlerine taşınabileceğini ileri sürdüler. Geçmişte, bu tür parçacıkların biyolojik önemi çok az ya da hiç olmadığı düşünülmüştü.

Mitchell ve diğ. [38] çalışmalarında, her iki hastanın da (bir kadın ve bir erkek), sırasıyla 2 hafta ve 3.5 ay titanyum bazlı dental implant yerleştirilmesinin ardından gingival hiperplazi geliştirdiği iki vaka sunmuşlardır.

## SONUÇ

Sonuç olarak alerji öyküsü olan hastalarda titanyuma karşı alerji oluşma olasılığının göz ardı edilmemesi gerekmektedir. İmplant tedavisine karar vermeden önce hastadan alerji konusunda anamnez alınması gerekmektedir. Anamnez sonucuna bakılmaksızın metallere karşı alerji testlerinin yapılmasının gerektiği unutulmamalıdır.

## KAYNAKÇA

1. Council, N.R., *Biologic markers in immunotoxicology*. 1992: National Academies Press.
2. Mösges, R., The increasing prevalence of allergy: a challenge for the physician. *Clinical & Experimental Allergy Reviews*, 2002. 2(1): p. 13-17.
3. Muller, K. and E. Valentine-Thon, Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuroendocrinology Letters*, 2006. 27(1): p. 31-35.
4. Frisken, K., et al., A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Australian dental journal*, 2002. 47(3): p. 214-217.
5. Okamura, T., A skin patch test for the

- diagnosis of titanium allergy. *J Dent res*, 1999. **78**: p. 1135.
6. Thomas, P., et al., Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis*, 2006. **55**(4): p. 199-202.
  7. Siddiqi, A., et al., Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clinical Oral Implants Research*, 2011. **22**(7): p. 673-680.
  8. Delves, P.J., et al., *Essential immunology*. 2017: John Wiley & Sons.
  9. Hallab, N., K. Merritt, and J.J. Jacobs, Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *JBJS*, 2001. **83**(3): p. 428-436.
  10. Venugopal, B. and T.D. Luckey, *Metal toxicity in mammals. Volume 2. Chemical toxicity of metals and metalloids*. 1978: Plenum Press.
  11. Forte, G., F. Petrucci, and B. Bocca, Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*, 2008. **7**(3): p. 145-162.
  12. Smith, D.C., et al., Systemic metal ion levels in dental implant patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1997. **12**(6).
  13. Sykaras, N., et al., Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2000. **15**(5).
  14. Nakagawa, M., S. Matsuya, and K. Udoh, Corrosion behavior of pure titanium and titanium alloys in fluoride-containing solutions. *Dental materials journal*, 2001. **20**(4): p. 305-314.
  15. Holgers, K., et al., Clinical, immunological and bacteriological evaluation of adverse reactions to skin-penetrating titanium implants in the head and neck region. *Contact Dermatitis*, 1992. **27**(1): p. 1-7.
  16. Kruger, J., *Fundamental aspects of the corrosion of metallic implants*, in *Corrosion and degradation of implant materials*. 1979, ASTM International.
  17. Kamachimudali, U., T. Sridhar, and B. Raj, Corrosion of bio implants. *Sadhana*, 2003. **28**(3-4): p. 601-637.
  18. RAVNHOLT, G., Corrosion current and pH rise around titanium coupled to dental alloys. *European Journal of Oral Sciences*, 1988. **96**(5): p. 466-472.
  19. Cadosch, D., et al., Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening—current concepts. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society*



- for *Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2009. **91**(4): p. 1252-1262.
20. Okazaki, Y., et al., Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. *Biomaterials*, 2004. **25**(28): p. 5913-5920.
21. Urban, R.M., et al., Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *JBJS*, 2000. **82**(4): p. 457-477.
22. Merritt, K. and S.A. Brown, Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 1996. **329**: p. S233-S243.
23. Merritt, K. and J.J. Rodrigo, Immune response to synthetic materials: sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 1996. **326**: p. 71-79.
24. Büdinger, L., M. Hertl, and L. Büdinger, Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy*, 2000. **55**(2): p. 108-115.
25. Frigerio, E., et al., Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study. *Contact Dermatitis*, 2011. **64**(5): p. 273-279.
26. Nasser, S., Orthopedic metal immune hypersensitivity. *Orthopedics*, 2007. **30**(8): p. 89.
27. Koch, P., Kontaktallergien bei Metallarbeitern: Berufliche und allergologische Relevanz der Epikutantestung bei 17 Patienten. *Dermatosen in Beruf und Umwelt*, 1996. **44**(2): p. 62-67.
28. Abdallah, H.I., R.K. Balsara, and A.C. O’Riordan, Pacemaker contact sensitivity: clinical recognition and management. *The Annals of thoracic surgery*, 1994. **57**(4): p. 1017-1018.
29. Lalor, P., et al., Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, 1991. **73**(1): p. 25-28.
30. Peters, M.S., et al., Pacemaker contact sensitivity. *Contact dermatitis*, 1984. **11**(4): p. 214-218.
31. Halpern, B. and N. Amache, Diagnosis of drug allergy in vitro with the lymphocyte transformation test. *Journal of Allergy*, 1967. **40**(3): p. 168-181.
32. Müller, K.E., Zwei Episoden eines Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach Roxithromycin und Mercurius solubilis. *Umwelt Medizin Gesell*, 2003. **16**: p. 101-102.
33. Stejskal, V.D., M. Forsbeck, and R. Nilsson, Lymphocyte transformation test for diagnosis of isothiazolinone allergy in man. *Journal of investigative dermatology*, 1990. **94**(6): p. 798-802.
34. Warrington, R. and K. Tse, Lymphocyte transformation studies in drug hypersensitivity. *Canadian Medical*