

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRON - KÖPRÜ PROTEZLERİNDE KULLANILAN NİKEL ALAŞIMLARININ
OLUŞTURDUĞU ALLERJİK CEVAPLARIN
KOBAYLARDA HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

**PROTEZ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

Dt. SEVİL MERAL HASBAY

ANKARA — 1985

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRON-KÖPRÜ PROTEZLERİNDE KULLANILAN NİKEL ALAŞIMLARININ
OLUŞTURDUĞU ALLERJİK CEVAPLARIN
KOBAYLARDA HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

PROTEZ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dr. SEVİL MERAL HASBAY

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ : Prof. Dr. AYTEKİN BİLGE

ANKARA - 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
Giriş	1
Genel Bilgiler	4
Gereçler ve Yöntemler	17
Bulgular	31
Tartışma	50
Sonuçlar	60
Özet	62
Kaynaklar	63

G İ R İ Ş

Restoratif dişhekimliğinin amaçları; doğal dentisyonun estetiğini, fonksiyonunu, fonasyon ve profilaksisini sağlamaktır. Bu amaçların başa-rılmasında kullanılan materyaller, mevcut sert ve yumuşak dokularda dönü-şebilen veya dönüşemeyen değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler mekanik, kimyasal ve biyolojik yollarla meydana gelebilir. Mekanik olarak oluşan cevaplar; protez planlaması, uyumu ve okluzyon gibi faktörlerden, kimyasal ve biyolojik olarak oluşan cevaplar ise, restoratif materyalle-rin doğal alaşım özelliklerinden kaynaklanır⁽⁸⁾.

Metalik materyale doku reaksiyonu, dokuya geçen iyonların sayısı ve çeşitliliği ile ilişkilidir. Meydana gelen doku reaksiyonunun şiddeti, alaşım yüzeyinin korozyonu ve aşınması ile oluşan iyonların sitotoksik güçlerine bağlı olacaktır⁽⁴⁸⁾. Dental uygulamalar için alaşımların seçi-minde korozyona direnç önemli bir parametredir⁽¹⁵⁾.

Restorasyona yönelik diş tedavisinde kullanılan maddelerde, meka-nik özelliklerin üstünlüğü yanısıra, ekonomik olma özelliği de aranır. Altın ve diğer soy metallerin fiyatlarındaki artış, soy metal alaşımları-nın kullanımını azaltmış, kron-köprü protezlerinde soy olmayan metal ala-şımlarının uygulama alanına girmesine yol açmıştır^(1,11,26,31,48). Bu ne-denle çeşitli firmalar, altın yerine maliyet açısından önemli ucuzluğa sa-hip içinde krom, kobalt ve % 60-80 nikel olan, sol olmayan metal alaşımla-rını geliştirerek dişhekimlerinin hizmetine sunmuşlardır^(5-8,11,23).

1980 yılında yapılan bir istatistiksel çalışmada, soy olmayan metal alaşımlarının yıllık kullanımının, altın alaşımlarına göre hızla arttığı gösterilmiştir. 1978 yılında, sabit protezlerin % 92 sinde altın alaşımları kullanılırken, bu oranın 1979 da % 56 olduğu, soy olmayan metal alaşımlarının kullanımı ise, % 29 dan % 37 ye çıktığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Nikel içeren soy olmayan metal alaşımlarının dişhekimliğinde yaygın olarak kullanımı, bunların biyolojik güvenliği konusunda sorunların ortaya çıkmasına neden olmuş ve allerjik reaksiyonların sıklığı dikkati çekmiştir^(6-8,11,29). Dişhekimliğinde kullanılan metallerin çoğunun allerjen olduğu bilinir. Bunlardan nikel en allerjik olanlarından biridir^(1,2,6,22,23,29).

Nikelle birlikte yaşama modern yaşamın bir parçasıdır. Bu metalin epitel dokusunda depolanma eğilimi fazladır. İnsan tükürüğündeki nikel miktarı 0.8-4.5 µg/lt arasında değişirken, doku kültürlerinde insan gingival hücrelerine toksik olan nikel konsantrasyonu 2.5 mg/ml olarak gösterilmiştir^(11,21).

Çeşitli araştırmalarda, nikel içerikli alaşımların intraoral kullanımının, duyarlaşmaya ve allerjik reaksiyonlara neden olup olmadığı incelenmiştir^(22,29).

Nikel içerikli alaşımların çoğunda korozyon oranı yüksektir. Ağız boşluğunda oluşan korozyon ürünleri; dokular, tükürük ve yiyecekler tarafından tutulup vücut sıvılarına geçerek bazı hedef organlara taşınır. Özellikle bu; nikel duyarlı hastalarda, vücudun çeşitli yerlerinde lekeleme ve yayılma reaksiyonları şeklinde kendini belirtir^(6,21,23).

Nikel duyarlılığı dişhekimliğinde kabul edilen bir gerçek olmasına karşın, nikel ve diğer metal alaşımlarından yapılan dental protezleri kullanan hastalarda duyarlılık olduğunu gösteren yayınlar nadirdir. Bu

konuda yapılan deneysel araştırmalar da çok az sayıdadır (6,22,40) .

Bu nedenle planlanan deneysel çalışmamızda, nikel alaşımlarının ağız içinde kullanılması ile ortaya çıkabilecek lokal allerjik reaksiyonlar, klinik ve histopatolojik olarak incelenmiştir.

G E N E L B İ L G İ L E R

Günümüz dişhekimliğinde, metal alaşımlarına gittikçe artan bir gereksinim duyulmaktadır. Protetik amaçla kullanılan soy ve soy olmayan metal alaşımları, ortodontide kullanılan prefabrik paslanmaz çelik tel, bant ve vidalar, tedavide kullanılan civalı dolgu maddeleri, cerrahide kullanılan çeşitli implant alaşımları en iyi bilinenleridir^(23,31,32).

Dental amaçlarla bir metal veya alaşımın ağızda kullanılabilmesi için; bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir⁽³¹⁾ :

1. Kimyasal yapısı, hasta ve hekim üzerinde zararlı etki yapmamalı,
2. Ağız sıvılarında parçalanma veya fiziksel değişikliklere uğramamalı,
3. Teknik yapımı ve kullanımı kolay olmalı,
4. Kuvvet, iletkenlik, ergime derecesi, genleşme katsayısı ve diğer fiziksel özellikleri tatmin edici olmalı,
5. Kolay bulunmalı, pahalı olmamalı ve acil durumlarda bile uygulamaya hazır olmalıdır.

Krom, kobalt, nikel içerikli soy olmayan metal alaşımları genellikle bölümlü protez kaideleri yapımlarında kullanılırken; altın, platin, palladium gibi soy metaller içeren alaşımlar, kron-köprü protezlerinde yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Ağız içi kullanımına uygun olan krom, kobalt, nikel içerikli soy olmayan metal alaşımları ve paslanmaz çelik uygulamaları, dental restorasyonlarda kullanılan alaşımların % 90 ını oluştururlar⁽³¹⁾. Krom, kobalt, nikelin bu alaşımlardaki toplam ağırlığı % 85-90 arasındadır^(32,47).

Soy olmayan metal alaşımdaki krom; alaşıma lekelenme (tarnish) ve paslanma (corrosion)'ya karşı direnç özelliği kazandırır. Alaşım içindeki kromun ideal düzeyi % 20-30 arasında olmalıdır. % 30 un üzerindeki krom, alaşımın kırılabilirliğini arttırır, dökümü zorlaştırır. Buna karşın; kromun % 20 nin altında olduğu durumlarda, alaşımın dayanıklılığı azalır ve lekelenme artar. Kromun uzamaya olumsuz etkisi nikel ile giderilir^(31, 32,43).

Alaşımdaki kobalt, elastisite modülünü nikelden daha fazla arttırır. Alaşıma sertlik ve dayanıklılık verir. Genelde belli bir yüzdeye kadar kobalt ve nikel kendi aralarında yer değiştirebilirler^(16,31).

Krom-kobalt alaşımına nikelin ilavesi alaşımın çekilebilme özelliğini arttırırken; ergime ısısı, elastikiyet modülü, kuvvet ve sertliğini azaltır, gevreklik verir^(32,43,47).

Atom ağırlığı 58.70, parlak, beyaz renkli, sert bir metal olan nikel, oda sıcaklığında havada stabildir. Sudan etkilenmez. Kırmızı sıcaklıkta buharda dekompoze olur. HCl, H₂SO₄, HNO₃ ile birleşir, erimiş alkali hidroksitlerle birleşmez. Nikelin işlenmiş krom-kobalt alaşımlarındaki oranı % 9-10 iken, döküm için kullanılan krom-kobalt alaşımlarında bu oran % 1.5-2.5 civarındadır^(27,35,47). Krom-nikel alaşımlarındaki nikel içeriği ise % 80 e kadar yükselmektedir^(11,35).

Nikelin soy metal alaşımlarına ilavesi, bu alaşımların mekanik özelliklerinde olumlu etkilere neden olur. Dental altın alaşımlarına düşük

konsantrasyonda nikel ilavesi, alaşımın beyazlığını ve sertliğini artırır⁽³¹⁾.

Dışhekimliğinde yaygın olarak kullanılan krom, kobalt, nikel içe-rikli soy olmayan metal alaşımlarının;

Avantajları^(11,26,32,48) :

1. Ağırlıkça daha hafiftir ve daha iyi mekanik özelliklere sahiptir,
2. Sağlam ve dayanıklıdır,
3. Yüksek direnç ve düşük yoğunluktadır,
4. Elastisite katsayısı, basınca dayanıklılığı, bükülmeye direnci soy metal alaşımlarına denk, hatta onlardan yüksektir,
5. Altın alaşımlarından ucuzdur,
6. Esnemeye karşı dirençlerinden dolayı, uzun gövdeli köprülerde ve kombine protezlerde rahatlıkla kullanılabilir,
7. Isıyı, soy metallere oranla daha az iletirler.

Dezavantajları^(8,21,26,32,41) :

1. İnce döküm kesiti vermezler,
2. Bazıları berilyum içerdiği için, bitirme ve cila sırasında solunum ile partiküllerin organizmaya alınma riski doğabilir,
3. Uzama yüzdesi ve yield strengthi yüksektir,
4. Cilalama özelliği soy metallerden düşüktür,
5. Dental apareylerin üretiminde güçlükler oluşabilir,
6. Yüksek ergime derecesi, şalomenin kullanımını engeller,
7. Sert olması, döküm sonrası temizleme ve düzeltme işlemi için özel alet kullanımını gerektirir,
8. Kron kenarları kısa veya pörözlü olabilir,

9. Oksitlenmeye eğilimleri nedeni ile metal destekli porselen kronların rengini bozabilir,
10. Onarım için dişlerden çıkarılması zordur,
11. Tükrük de dahil, çeşitli elektrolitlerde tarnish ve corrosion gösterirler.

Korozyon; paslanma gibi sıradan bir renkleşme olmayıp, metalin yüzeyine ve derinliğine etki eden fizikokimyasal bir parçalanma olayıdır⁽⁴³⁾.

Ağız ortamında kullanılan bir metal ya da alaşımın, O_2 varlığında, en düşük serbest enerjisi oksit tabakasında bulunur. Hidratasyon sırasında elektrotlar, serbest enerjiden dolayı dışarıya iyon atmak isterler. Bu nedenle korozyon bir yüzey birikimi olmayıp, metalin ya da alaşımın ortamdaki diğer ögeler ile reaksiyonu sonucunda soysuzlaşma olayıdır^(32,43).

Ağızdaki alaşımların korozyon oranı, büyük sayıda lokal faktörlere bağlıdır. O_2 , klor, fosforik asit ve laktik asitler, zaman zaman ağız florasında serbest şekilde bulunurlar. Bu ögelerin içinde O_2 , korozyon gerçekleşmesinde birinci derecede rol oynar. Tükrüğün miktarı ve niteliğinde, bakteriyel plak miktarında, pH da, yiyeceklerin ve içeceklerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinde, ilaç alımında, genel ve lokal sağlık durumlarında, ısıdaki düzensiz değişim ile kullanılan tüm dental alaşımlar, daha fazla veya az korozyon gösterirler. Ağızdaki korozyon aktivitesi, alaşımların yüzdesi ile ilgili çok sayıda faktöre bağlıdır. Bu faktörlere örnekler; dental uygulamadaki alaşım tipi, dental alaşımın yüzey alanı, teknik yapımı, polisaj işlemleri ve diğer metalik restorasyonlardır^(23,24,43).

Soy metallerde serbest enerjinin pozitif olması, bu metallerin korozyona uğramalarını önler. Soy olmayan tüm metaller ise korozyona uğrarlar^(6-8, 23,43). Alaşımın homojen olmayışı korozyonu kolaylaştırır ve doku cevaplarının ortaya çıkmasına neden olur⁽⁴¹⁾. İn vitro araştırmalarda, nikel

içerikli alaşımların çoğunun dental altın alaşımları ile kıyaslandığında, korozyona daha yatkın olduğu gösterilmiştir^(6-8,23).

Bir metalin dermatitise neden olma kabiliyeti; korozyon şekli ve modeli ile ilgili olarak belirlenir^(6,7,23). İnsan ağız boşluğundaki bulunan dental alaşımların hiçbirisi, korozyonun tüm şekillerine tamamen direnç göstermez⁽²³⁾. Korozyon ürünleri, yumuşak dokuda iltihabi reaksiyonları meydana getirirken; sensitizasyon (duyarlılık) dermatitisi de başlar^(6,7,43). Nikel içeren alaşımlarla yapılan protezler, korozyon sonucu çeşitli vücut sıvıları ile karşılaştıklarında; alaşım içindeki nikel salıverilmekte ve protez çevresindeki dokularda toplanmaktadır^(4,21,35). Oral mukozanın zengin vaskülarizasyonu, allerjenin emilim ve dağılımını çabuklaştırır⁽¹³⁾. Metallerin korozyonu sonucu meydana gelen iyonların, komşu dokularda birikmesiyle kalın bir fibröz doku oluşur⁽³⁷⁾.

Dental döküm restorasyonlardan metal elementlerin yumuşak doku içine geçişlerinin 15 günlük bir süre içinde olabileceği gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Alaşımlara, soy metallerin ilavesi ile korozyon oranı azalabilir, fakat tamamen elimine olmayacaktır⁽²¹⁾.

Genel olarak hastalıklara yol açan bağışık yanıtın oluşturduğu reaksiyonlara, aşırı duyarlılık (hypersensitivity) reaksiyonları denir⁽¹⁹⁾.

İmmünolojik olarak bir maddeye duyarlılık, yalnızca bir dokuda ortaya çıksa bile; o dokuya has olmayan sistemik bir fenomendir⁽¹¹⁾. Nikel duyarlılığı, geç tip bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur^(6,19,20,45). Geç tip aşırı duyarlılıktan, immün sistemin hücresel komponenti sorumludur. Spesifik antijen ile karşılaşmadan yıllar sonra bu antijenleri tanıma yeteneğinde olan dolaşımdaki T-Memory lenfositleri, hücresel immün cevabın başlama ve devamlılığından sorumlu hücrelerdir. Antikorların etkin olmadığı,

sadece uyarılmış T-lenfositlerin rol oynadığı hücreseİ immünitenin varlığı, in vivo olarak deride geç tip aşırı duyarlılık testleriyle anlaşılır^(19,38).

Memory T-lenfositlerin özgül antijenlerle uyarımı sonucu açığa çıkan lenfokinler, geç tip aşırı duyarlılığın klinik belirtilerinden sorumludurlar. Bunlar arasında olan makrofaj kemotaksis faktörü, makrofajları bu bölgeye davet ederken; makrofaj inhibitör faktör (MIF) bölgeye göç etmiş olan makrofajların uzaklaşmasına engel olarak bölgede yoğunlaşmasını sağlar. Sitotoksik lenfokinler öldürücü özelliklerinden dolayı antijenin yok edilmesine yardım ederken, iltihap mediatörü olan lenfokinler ise, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının artmasına neden olurlar⁽¹⁹⁾.

Antijenlerin vücuda giriş yolları, ortaya çıkan cevabın şeklinden sorumludur. Örneğin, antijenin solunum yoluyla alınması, bronşiyal astım gibi solunum sistemini ilgilendiren klinik bulgularla kendini gösterirken, deri yoluyla girişte temas duyarlılığı (kontakt dermatitis) şeklinde lokal reaksiyonlarla karşılaşılır. Antijenin dolaşıma karışması halinde, sistemik belirtilerin hakim olduğu klinik tablo ortaya çıkar^(14,19).

Hernekadar duyarlılığın oluşmasında, allerjen miktarı fazla etkili değilse de, allerjik reaksiyonların şiddeti ile antijen miktarı arasında pozitif bir ilişki vardır⁽¹⁹⁾.

Bir maddenin allerjen olabilmesi için; protein yapılı veya proteine bağlanma özelliğine sahip olması gerekir. Nikel veya benzeri nonprotein maddeler, antijenik özelliklerini, taşıyıcı (carrier) denilen bir takım endojen proteinlere bağlanarak gösterirler⁽¹⁹⁾.

Dışhekimliğinde karşılaşılan immünolojik problemler, daha çok tedavide kullanılan maddelere karşı vücudun gösterdiği reaksiyona bağlıdır.

Dental uygulamalardaki metal alaşımlarına karşı, oral mukozanın allerjik reaksiyonları genellikle bölümlü protez kaidelerine veya tellere cevap şeklinde gözlenir. Hemen hemen her vakada, metal alaşımda tesbit edilen spesifik allerjen nikeldir⁽²¹⁾.

Klinikte allerjik reaksiyonların en sık rastlanan nedenlerinden biri, alaşımdaki nikel karşı aşırı duyarlılık oluşmasıdır^(4,7,16,21,23,28,40). Nikel duyarlı hastalarda gözlenen allerjik reaksiyonlar, kullanılan alaşımlardan nikelin açığa çıkması ile izah edilmektedir^(7,35).

Nikel dermatitis, "nikel kaşıntısı" olarak da adlandırılır. Ellerde oluşan, parmaklara, bileklere ve ön kola yayılabilen, kaşıntı ya da yanma hissi ile seyreden, papuler eritemlerle karakterize bir deri hastalığıdır⁽¹¹⁾. Genellikle nikel allerji semptomları, metallere temas eden vücudun bir bölgesinde egzamatöz reaksiyon ile başlar⁽²¹⁾. Nikel dermatitis, insanlarda tüm egzamaların yaklaşık % 5-11 ini oluşturur^(7,23,40).

Nikel duyarlılık gelişmesine etki edebilen nonspesifik faktörler; mekanik irritasyon, deri iltihabı, kişisel duyarlılık, nikel temas etme şiddeti ve sürekliliği, yetersiz soğutma, deri ıslısının artması, nem ve toz gibi çevresel faktörlerdir⁽⁷⁾. Mekanik irritasyon ve deri iltihabı, duyarlılığı ilerletir. Nikel içerikli alaşımlara allerjik reaksiyonlar, vücut salgılarının fazla olduğu sıcak ve nemli bölgelerde ortaya çıkar^(16,24,34,41). Isı artışı ile ortaya çıkan ter içindeki klorid, alaşımdaki nikeli iyonize eder^(16,17). Bu şekilde korozyona uğrayan nikel tuzları, dokuda taşıyıcı (carrier) molekülü ile birleşerek, antijenik özellik kazanır ve deri duyarlılık reaksiyonlarına neden olurlar^(7,16,18,19,41).

Genel popülasyonda nikel aşırı duyarlılık insidansı kayda değer oranda yüksek bulunmuştur (% 28.5). Yaklaşık 10 kişiden 3 ünde nikel du-

duyarlılık görülmesi rahatsız edicidir^(1,7,11). Kadınlarda erkeklere göre 10 misli daha yüksek oranda olduğu belirtilmiştir. 24-44 yaşları arasındaki kadınların nikel aşırı duyarlılık riski, diğer yaş gruplarının 4.8 mislidir. Kadınların % 9 u erkeklerin % 0.9 una oranla nikelde daha duyarlıdır^(4,6,7,11,21,23,29,33,38,42).

Nikel duyarlılığının teşhisinde, genellikle hasta anamnezi, klinik bulgular ve yama test sonuçları esastır^(7,22,36).

Tıp literatüründe nikel duyarlılığı ile ilgili çalışmalar çok eskilere dayanmakla birlikte, bu yayınlar daha çok dermatolojistler tarafından rapor edilmiştir.

Nikel ve kobalta egzamatöz duyarlılık vakasını ilk tanımlayan Rostenberg'dir⁽³⁴⁾.

Stoddart⁽⁴²⁾ intravenöz enjeksiyonlarda kullanılan nikel içerikli kanüllerin, dermatitise neden olduğunu belgelerle göstermiştir.

Ortopedide kullanılan nikel içerikli paslanmaz çelik implantlarla meydana gelen egzamatöz dermatitis vakaları, çeşitli araştırmalarda belirtilmiş, bu tip implantların korozyonu ve buna bağlı doku reaksiyonları incelenmiştir^(2,4,7,22,23,35-37). Paslanmaz çelik çubukların implantasyonuna bağlı olarak, parankimal dokularda nikel konsantrasyonlarının arttığı bildirilerek; paslanmaz çelik implantlara pozitif reaksiyon, yama testleriyle gösterilmiştir^(4,36,45).

Barranco ve Saloman⁽³⁾ endojen nikelde karşı allerjik reaksiyonların ortaya çıkması için, gereken sürenin 4 saatten az olmasına karşın, temas dermatitisi için minimum 12 saatlik bir zamana gereksinim olduğunu bildirmişlerdir.

Pegum⁽³⁰⁾ kalçaya yerleştirilen % 8-12 nikel içerikli Wain-Wright plakların, derinin çeşitli bölgelerinde dermatitis ve plak çevresinde steril abseye neden olduğunu rapor etmiştir.

Samitz⁽³⁵⁾ de deneysel olarak implant kenarlarındaki dokuda, nikel çözünmesini göstererek, kendinden önceki araştırmacıların bulgularını desteklemiştir.

Woody ve arkadaşları⁽⁴⁸⁾ krom-nikel içerikli 3 alaşım materyalinin sitotoksik potansiyelini incelemişler ve krom-nikel tozlarının hücre kültürlerinde 48 saat içinde litik etkisini deneysel olarak göstermişlerdir.

Magnusson⁽²⁴⁾ ve Söremark⁽⁵⁾ intravenöz olarak verilen nikelin otoradyografi ile akciğer, beyin ve deride yoğun olarak birikmesini, vücutta nikel içerikli protezlere sistemik cevap alınabileceğini ileri sürmüşler, nikel tarafından takip edilen yolun kan akımı yoluyla gastrointestinal sistemden deriye doğru olduğunu belirtmişlerdir.

Ancak son yıllarda, nikelin organizmaya girişinde en önemli araçlar dişhekimleri olmaya başlamıştır.

Nikel içeren soy olmayan metal alaşımları, dişhekimliğinde yeni değildir. Protez kaideleri, bölümlü protez dökümlerinde yaklaşık 25 yıldır kullanılırken, kron-köprü çalışmalarında nikel kullanımı son 10 senede çok yaygınlaşmıştır^(11,21-23,31,32,48). Nikel içeren alaşımların restoratif dişhekimliğinde yaygın bir şekilde kullanılması, beraberinde nikel duyarlılığına ait problemleri de getirmiştir.

Dişhekimliğinde bölümlü protezlerdeki metal plağa duyarlılık vakası, ilk kez 1974 yılında Levantin⁽²²⁾ tarafından rapor edilmiştir. Bu vakada krom kobalt alaşımı, protez plağı taşıyan bir hastada nikel ve

kobalta duyarlılık geliştiği, yama testleriyle gösterilmiştir. Plağın akrilik bir protezle yenilenmesiyle ağız çevresinde, yanaklarda ve avuç içindeki kronik egzamanın, protez altındaki acı ve ağrı şikayetlerinin tamamen kaybolduğunun bildirilmesi de bunların protez plağındaki metallerle bağlı allerjik cevaplar olduğunu doğrulamıştır. Benzeri bir çalışma ile Wood⁽⁴⁷⁾ % 1.5 nikel içerikli bölümlü protez kullanımından sonra gözlenen doku reaksiyonlarına, krom-kobalt alaşımındaki nikel varlığının neden olduğunu belirtmiş, nikel karşı deri duyarlılığını yama testiyle göstermiştir.

1976 yılında Temporo Mandibular Eklem ağrılı bir vakada, mandibulayı tesbit etmede paslanmaz çelik tel kullanan Schriver⁽³⁸⁾, 36 saat sonra ortaya çıkan stomatit ve ödemi, kullandığı paslanmaz çeliğin içindeki % 15.7 nikelin korozyona uğraması ile açıklamıştır.

Bergman⁽⁵⁾ ve Blanco⁽⁶⁾ protez materyalleri olarak kullanılan metallere, oral dokuların cevabını inceleyen çalışmaları özetleyerek; diş hekimliğinde nikel problemini vurgulamışlar, nikel içerikli alaşımların fazla korozyona uğraması nedeni ile dermatitisi başlatma şansının yüksek olduğunu, bu nedenle % 1 den fazla nikel içeren dental döküm alaşımlarının kullanılmasında dikkatli olunması gerektiğini savunmuşlardır. Protez alaşımlarına reaksiyonların aynı alaşımda seriden seriye farklı elemanların bulunmasıyla daha da güçleştiği⁽⁴⁷⁾ ve yüksek nikel içerikli alaşımlarla (% 7 Ni) yama test reaksiyonlarının düşük alaşımlara göre (% 1 Ni) daha belirgin olduğu açıklanmıştır⁽²³⁾.

Konuya ışık tutan çalışmalardan birisi de Espevik⁽⁵⁾'in in-vitro araştırmasıdır. Suni tükürğe batırılan soy olmayan metal alaşımlarının korozyona uğraması ile ortaya çıkan iyonların miktarları analiz edilmiş, saf nikelin en fazla serbestleştiği, tükürükte yüksek konsantrasyonda nikel

iyonunun bulunmasıyla ispatlanmıştır. Orijinal alaşımın nikel özünün artması ile açığa çıkan nikel iyonları arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir. Başka bir in vitro çalışmada ise nikel esaslı alaşımların otoklova sokulmuş insan tükrüğünde 7 gün bekletilmesi durumunda 2×10^{-7} M olan nikel konsantrasyonunun 2×10^{-4} M a yükseldiği ve artışın linear olduğu belirtilmiştir⁽¹¹⁾.

Döküm partikülündeki nikel miktarını Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi aracılığı ile analiz eden Basker⁽⁵⁾, döküm alaşımlara karşı deri ve mukoza reaksiyonlarını incelemiş; nikel duyarlılığının dental öneminin duyarlılık ajanının konsantrasyonu ve şekline bağlı olduğunu, % 0.74 nikel içeren döküm alaşımın mukoza ve deri tarafından tolere edildiğini, soy olmayan metal alaşım restorasyonlardan hazırlanan dental tedavi sonrası dermatitis gelişirse bu metalin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür.

Magnusson ve arkadaşları⁽²³⁾, nikel allerjisi bulunan 10 kadın hastanın cildine bölümlü protezlerde kullanılan 5 krom-kobalt döküm alaşımını, test materyali olarak bağlamışlar, yama testi ile 10 hastadan 9 unda % 7 nikel içerikli alaşıma karşı çok şiddetli reaksiyon alındığını, 1 hastada ise % 1 nikel içeren alaşıma reaksiyon gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Cilde bağlanan alaşım parçaları, 48 saat sonra çıkarılmış ve in vitro olarak test materyalinden salıverilen nikel, Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüştür. Bu çalışma nikel içeren alaşımların, ağıza uygulanması ile duyarlı şahıslarda immünolojik sorunların ortaya çıkışı arasındaki bağlantıyı göstermesi bakımından önemlidir.

Nikele duyarlılığı olduğu bilinen hastaların % 80 inde dental krom-nikel alaşımına pozitif deri yanıtı alındığı, bu hastalara intraoral olarak bir krom-nikel alaşımı uygulandığında % 30 unda 48 saat içinde allerjik bir reaksiyon geliştiği bildirilmiştir^(7,11,21,28).

Nikel allerjisinde cinsiyet, yaş ve duyarlılık hikayesi arasındaki ilişkiyi inceleyen Blanco-Dalmau ve arkadaşları⁽⁷⁾, dental restorasyonlarda nikel içerikli alaşımların kullanılması tehlikesini belirterek, nikel içeren protezlerle tedavi edilecek her hastada, standardize yama testi yapılması gerektiğini savunmuşlardır.

Fisher⁽²³⁾ bölümlü protezde kullanılan nikelin, genel egzama gelişmesinden sorumlu olduğunu ileri sürmüştür.

Kenneth ve arkadaşları⁽²¹⁾, üst anterior dişlerinde nikel içerikli alaşımdan yapılmış metal destekli porselen kronlar bulunan bir hastada, kronların takılmasından hemen sonra gelişen allerjik gingivitisi, klinik olarak göstermiş; kron kenarlarında dişeti çekilmesine ve şiddetli iltihabın görülmesine, alaşımdaki nikelin neden olduğunu vurgulamışlardır.

Nielsen ve Klaschka⁽²³⁾, oral mukozaya uygulanan allerjenlerin deriye nazaran 5-12 kez daha güçlü olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada da Gorlin ve Goldman deri ve mukoza testlerinin aynı olmadığını, derinin test materyallerine çok daha şiddetli reaksiyon verdiğini belirtmişlerdir⁽⁴⁷⁾.

Spreng ve Wernel⁽⁴⁷⁾ mukozal reaksiyonların teşhisinin çok zor olduğunu, çünkü böyle bir teşhisin; semptomların yatışmasında şüpheli madenin çıkartılması, tekrar bu maddeye maruz kalınca yeniden başlaması, metallografik analizler ve deri yama testleri üzerine kurulmuş olduğuna değinmişlerdir.

Bütün bu çalışmalar, oral restorasyonlarda kullanılan malzemelerin içerdiği nikelin, sistemik allerjik reaksiyonların veya temas dermatitisin sorumlusu olduğunu göstermektedir.

Ancak ağız kavitesinde gözlenen değişikliklerin duyarlı şahıslarda, prötez veya metal travmasına karşı nonspesifik bir cevap mı, yoksa allerjik bir reaksiyon mu olduğu yeterince incelenmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda, deneysel olarak nikel allerjisi oluşturulan kobaylarda, sabit protetik restorasyonlarda yaygın olarak kullanılan bir, krom-nikel dental alaşımının, ağız içinde kullanımı halinde ortaya çıkabilecek lokal allerjik cevapları, histolojik olarak inceleyerek konuyu aydınlatmayı amaç edindik.

G E R E Ç L E R v e Y Ö N T E M L E R

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinde gerçekleştirilen bu deneysel çalışmada, ağırlıkları 400-600 g olan 112 adet yetişkin erkek kobay kullanıldı. Kobayların yarısı normal kontrol grubu olarak ayrılırken, diğer yarısı ise deneysel nikel duyarlılığı oluşturmak amacıyla ayrı bir işleme tabi tutuldular.

A. GEREÇLER

I. Deneysel duyarlılık oluşturulması için kullanılan maddeler :

1. İntradermal enjeksiyonlarda kullanılanlar;

a. Freund Complete Adjuvant[†] (bağışık yanıtı artırıcı).

b. Test maddesi olarak % 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [‡] solusyonu,
5 g $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kristalleri distile su ile eritilip, litreye tamamlanarak hazırlandı.

c. Adjuvant içinde eritilmiş test maddesi,

Homojenizatör[¶] 'ün cam tüpü içine bir volüm Freund adjuvanı, bir volüm % 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonu konularak, karışım süt kıvamı alıncaya kadar 5 dakika süre ile karıştırılarak hazırlandı (Resim 1).

[†] Freund Complete Adjuvant : DIFCO Laboratories, Detroit, USA.

[‡] $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: E.MERCK AG. Darmstadt, Germany.

[¶] Homojenizatör : Heidolph Typ 741.00 W.Germany.



Resim 1 : Intradermal enjeksiyonlarda kullanılan maddeler.

2. Topikal olarak kullanılanlar;

- a. % 10 luk Sodium Lauryl Sülfat[†] (SLS) solusyonu,
100 cc sıvı vazelin içinde 10 g SLS ilavesi ile hazırlandı.
- b. Vazelinli % 5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ karışımı,
26.93 g katı vazelin içine 1.42 g öğütülmüş $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
tozu ilavesiyle hazırlandı⁽⁶⁾.

3. Deri test reaksiyonları için kullanılanlar;

- a. % 0.9 luk NaCl solusyonu (serum fizyolojik).
- b. % 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonu.

II. İntraperitoneal anestezi için kullanılan madde;

- a. 100 mg lık Sodium Nembutal Ampülü[‡].

[†] SLS : SIGMA Chemical Company, USA.

[‡] Nembutal Sodium Enjektabl IM ve IV : Abbott Laboratories, N.Chicago, USA.

III. İntraoral olarak deneyde kullanılan maddeler :

1. Kontrol ve deney materyali olarak kullanılanlar,

- a. Kontrol materyali olarak mumlu diş ipi (dental floss),
- b. Deney materyali olarak kullanılan metal Remanium-G[†] alaşımı :

Kron-köprü protezlerinde yaygın olarak kullanılan bu metal, yüksek oranda nikel içermektedir. Dental altın alaşımlarının IV cü grubuna fiziksel özellikleri bakımından benzerlik gösterir. Serbest, akıcı, erimesi, bittimi ve polisajı altın gibi olup, renk değiştirmez, platin görünüşüne sahiptir. Oksiasetilen alevleri ve indüksiyon ısıtma ile yüksek frekanslı fırınlarda eriyebilen bir metaldir⁽¹²⁾.

Fiziksel Özellikleri :

Tensile strength	: 550-600 N/mm ²
Vickers hardness	: 200-250 HV10
Elongation	: % 6-9
Özgül ağırlığı	: % 8.25
Katılaşma noktası	: 1210°C - 2210°F
Ergime noktası	: 1240°C - 2264°F
Pellet ağırlığı	: 4.5 g

Bileşimi :

Nikel	65.04 - 66.35 %
Krom	27.96 - 28.82 %
Silisyum	2.80 - 2.85 %
Aluminyum	2.85 - 3.35 %

[†] Remanium-G. Cr-Ni Alloy : Dentaurem, D-7530 Pforzheim, W. Germany.

2. Ölçü alımında kullanılanlar :

- a. Otopolimerizan akrilden[†] hazırlanmış özel ölçü kaşıkları,
- b. Optosil-xantopren[‡] ölçü maddesi.

3. Kronların hazırlanmasında kullanılanlar :

- a. Sert alçı^{††}
- b. Mum[¶]
- c. Rövetman^{¶¶}
- d. Remanium-G marka krom-nikel alaşımı
- e. Çeşitli laboratuvar gereçleri (tur motoru, tesfiye ve polisaj aletleri vb.).

4. Kronların dişe yapıştırılmasında kullanılan madde :

- a. Durelon siman^{‡‡}

IV. Histolojik kesitlerin hazırlanmasında kullanılan maddeler :

- a. % 10 luk formalin solusyonu,
- b. Parafin blokların hazırlanmasında kullanılan kasetler, parafin, L blok demiri, parafin etüvü vb.
- c. Mikrotom,
- d. Hematoksilin Eosin boyası.

[†] Takilon-Resina Autopolimerizzante Rodont-MILANO

[‡] Optosil-xantopren : BAYER Dental D-5090 Leverkusen

^{††} De TREY E.P.l A.D international Limited London-ENGLAND

[¶] Inlay wax : Dentaurum, D-7530 Pforzheim, W. Germany

^{¶¶} Deguvest HFG : Degussa A.G., W. Germany

^{‡‡} Durelon : ESPE GMBH. D-8031 Seefeld/Oberbay, W.Germany

B. YÖNTEMLER

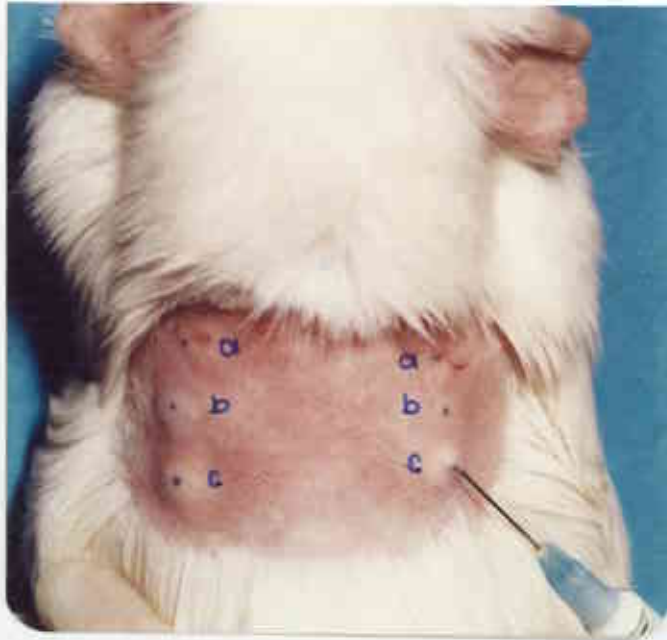
1. Deneyssel duyarlılık oluşturulması :

Magnusson ve Kligman⁽²⁵⁾'ın yöntemine göre yapılan aşırı duyarlılık için 56 kobay kullanıldı.

Her kobayın sırtında 4x6 cm lik bir alan traş edilerek, bu alanın her iki tarafına;

- 0.1 ml Freund Complete Adjuvant'ı,
- 0.1 ml test maddesi (% 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonu),
- 0.1 ml Freund Adjuvant'ı içinde eritilmiş test maddesi,

olmak üzere 3 çift intradermal enjeksiyon yapıldı (Resim 2). 7 gün sonra aynı bölge traş edilerek, % 10 luk Sodium Lauryl Sülfat solusyonu, bir cam çubukla enjeksiyon bölgesine sıvazlanarak sürüldü (Resim 3). % 5 lik vazelinli test maddesi, 2x4 cm lik gazlı bezden hazırlanmış bir yama üzerine kalın tabaka halinde yayılarak, SLS uygulamasından 24 saat sonra traş edilmiş deri bölgesine flasterle hava almayacak şekilde bağlandı (Resim 4). Enjeksiyon kenarlarının bu yamanın sınırları içinde kalmasına dikkat edildi. Bu yama 48 saat kobayların sırtında bırakıldı.



Resim 2 : Intradermal enjeksiyonların yapılışı (3x2).
a) 0.1 ml adjuvant, b) 0.1 ml test maddesi,
c) 0.1 ml adjuvant içine karıştırılmış test maddesi.



Resim 3 : Intradermal enjeksiyonlardan bir hafta sonra sırt derisinin görünümü.



Resim 4 : Vazelinli yamanın sırt derisi üzerine uygulanışı.

Topikal yama uygulamasından 15 gün sonra karnın her iki tarafında 2x2 cm lik bir saçlı deri kısmı traş edilerek deri testleri için hazırlandı. Her kobay kendi kontrolü olarak kullanıldı. Karnın bir tarafına 0.1 ml % 0.9 luk NaCl (kontrol), diğer tarafına 0.1 ml test maddesi (% 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonu) enjekte edildi (Resim 5,6).

24 ve 48 saat sonra reaksiyon gün ışığında okundu. Tüberkülin testine benzer şekilde milimetrik olarak okunan indürasyon çapı aşağıdaki şekilde değerlendirildi^(6,39) :

<u>Çap</u>	<u>Reaksiyon şiddeti</u>	
0-1 mm	Reaksiyon yok	(-)
2-3 mm	Yaygın hafif hiperemi	(+)
4-6 mm	Orta derecede yaygın hiperemi	(++)
7-11 mm	Şiddetli hiperemi ve şişlik	(+++)
12 mm ve fazlası	Belirgin veziküllü ödem	(++++)



Resim 5 : Değişim reaksiyonu için karnın sol tarafına 0.1 ml % 0.9 luk NaCl (kontrol) uygulanmış hali.



Resim 6 : Değişim reaksiyonu için karnın sağ tarafına 0.1 ml % 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonu (deney) uygulanmış hali.

% 0.9 luk NaCl uygulanan tarafta 1.143 ± 0.118 mm lik indürasyon gözlenirken, test ajanının enjekte edildiği tarafta sert, şişlikle birlikte parlak kırmızılık gösteren 9.446 ± 0.229 mm lik veziküllü (+++) bir indürasyon görüldü. 48 saat sonraki okumalarda reaksiyonlar, daha belirgin ve şiddetli idi. Deneysel duyarlaşma 26 günlük bir sürede geliştirilmiş oldu. 3 pozitif (+++) reaksiyon gösteren kobaylar, nikel duyarlı (sensitif) olarak kabul edildi (Resim 7,8,9,10).



Resim 7 : 24 saat sonra kontrol tarafı deri test değişimi.



Resim 8 : 24 saat sonra deney tarafı deri test değişimi.



Resim 9 : 48 saat sonra kontrol tarafı deri test değişimi.



Resim 10 : 48 saat sonra deney tarafı deri test değişimi.

II. Deney gruplarının hazırlanışı :

Tablo I deki plana göre hazırlanan kobaylar, 8'er kobaylık 14 gruba ayrılarak çalışıldı.

Tablo 1 : Deneyde kullanılan test ve kontrol grubu kobayların dağılımı.

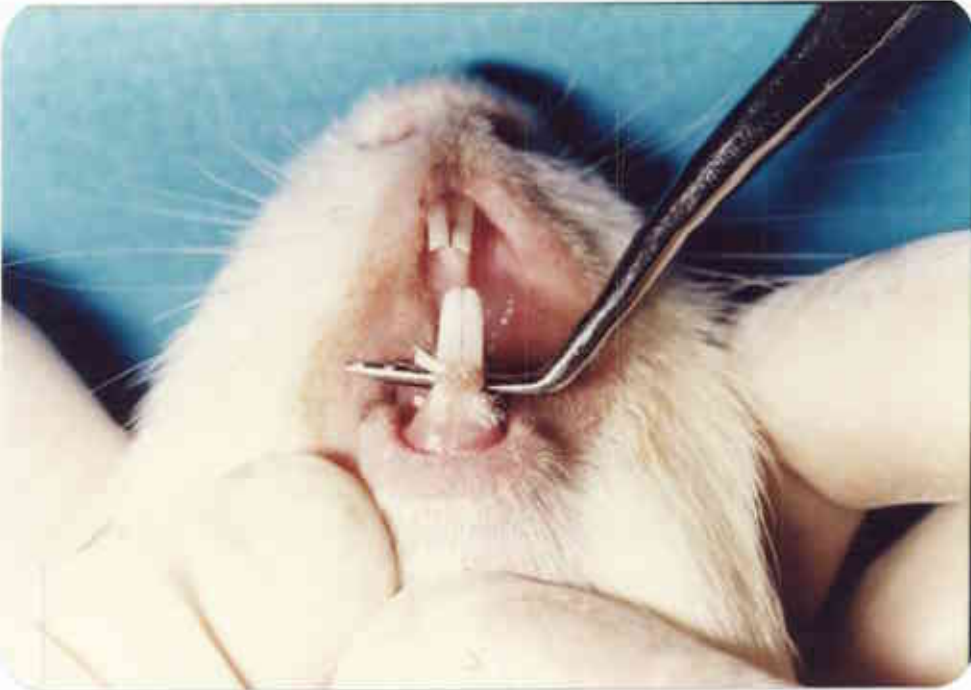
Grup	n	Tedavi Şekli (Ano - Diş ipi)	
		Nikele Duyarlı (Deney)	Nikele Duyarsız (Kontrol)
I	8	Tedavisiz	Tedavisiz
II	8	Diş ipi 48 saat	Diş ipi 48 saat
III	8	Diş ipi 72 saat	Diş ipi 72 saat
IV	8	Diş ipi 15 gün	Diş ipi 15 gün
V	8	Ano 48 saat	Ano 48 saat
VI	8	Ano 72 saat	Ano 72 saat
VII	8	Ano 15 gün	Ano 15 gün

III. Anestezi altındaki kobaylara diş ipi uygulanışı :

Tablo 1 de gösterildiği şekilde, 1 ci gruptaki kobaylara herhangi bir tedavi yapılmazken; II, III ve IV cü gruptaki 48 kobaya diş ipi uygulandı. Bu amaçla kobayların alt iki kesici dişinin distal kenarına, dişetinden 0.5 mm yukarı kısmına diş ipinin dişler üzerinden kaymaması için frezle birer çentik açıldı (Resim 11). Mumlu diş ipi bu kısma bağlandı (Resim 12). Diş ipi uygulamasından 48, 72 saat ve 15 gün sonra kobaylar öldürülerek histolojik tanı için örnekler alındı.



Resim 11 : Alt kesici dişlere diş ipi uygulaması için diş-
lerin hazırlanışı.



Resim 12 : Alt kesici dişlere diş ipi uygulanması.

IV. Döküm anoların hazırlanışı ve dişe yapıştırılması :

V, VI ve VII ci gruptaki 48 kobayın alt iki kesici dişlerine yaklaşık 0.3 mm kalınlığında, 2-3 mm yüksekliğinde, alt kısmı diş kole kontruna uygun, blok şeklinde hazırlanmış döküm anolar hazırlandı. Bunun için intraperitoneal nembotal anestezisi altında, otopolimerizan akrilden özel olarak hazırlanan ölçü kaşıkları ile kobayların alt dişlerinin ölçüleri optosil-xantopren ölçü maddesi kullanılarak alındı. Mumla modele edilen figürler 4-6 lık gruplar halinde, dental krom-nikel alaşımı Remanium-G metali ile dökümleri yapıldı. Dökümden çıkan anoların tijleri kesilerek, tesfiye ve polisajı tamamlandı.

Subgingival olarak hazırlanan kronların dişeti marjin uyumları dikkatle kontrol edildi. Dişler, puar ve gazlı bezle kurutulduktan sonra, iç üst kısmına bir miktar siman konuldu. Hazırlanan anolar, dişler üzerine blok halinde yapıştırıldı. Donuncaya kadar sabit bir şekilde tutuldu. Anonun dişeti ile temas eden bölgesine siman taşmamasına dikkat edilerek üstten taşan simanlar, sertleşmesini takiben özenle temizlendi. Böylece anoların deney süresince ağızda kalmaları sağlandı.

V ci gruptaki sensitize ve nonsensitize 16 kobay 48 saat, VI ci gruptakiler 72 saat, VII ci gruptakiler ise 15 gün sonra kalbe hava enjeksiyonu ile öldürülerek, histopatolojik tanı için doku kesitleri alındı.

V. Histolojik kesitlerin alınışı ve hazırlanışı :

Serbest dişetinden mucogingival birleşimine doğru, vertikal yönde yapışık dişetinden bir bölümü olduğu gibi çıkarıldı. Örnekler % 10 luk formalin içerisinde 48 saat süreyle tesbit edilip, parafin bloklara alındıktan sonra mikrotom ile 4-5 mikron kalınlığında kesilerek preparatlar ha-

zırlandı. Hematoksilin Eosin ile boyanan preparatlar, ışık mikroskobunda[†] histolojik olarak incelendi.

VI. İstatistiksel çalışma :

Araştırmamızdaki sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı'nda, Fisher'in kesin ki-kare testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi uygulanarak yapıldı⁽⁴⁴⁾.

[†] Bausch and Lomb BALPLAN Microscope

B U L G U L A R

Çalışma süresince kullanılan bütün kobayların genel durumları ve aktiviteleri normal idi. Tablo 2 de görüldüğü gibi deneyde kullandığımız duyarlaştırma yöntemi ile kobayların % 100 ünde % 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonuna karşı 9.446 ± 0.229 mm lik indurasyonla karakterize cevap alındığı halde, % 0.9 luk NaCl enjeksiyonuna 1.143 ± 0.118 mm lik cevap gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Dişeti mukozasındaki klinik gözlemler :

1. Nikele duyarlılığı olmayan tedavisiz kontrol grubu kobayların dişetleri, sağlıklı yani pembe, sert, mat ve pürüklü görünümdeydi.
2. Nikele duyarlı olduğu intradermal deri testleri ile kanıtlanan tedavisiz deney grubu kobayların da dişetleri tamamen sağlıklı bulundu. Tedavisiz kontrol grubuyla aralarında hiç bir fark gözlenmedi.
3. Diş ipi uygulanmış kontrol grubundaki kobayların tümünde, 24 cü saatte başlayan ve 48 ci saatte şiddetlenen, plak toplanmasına bağlı ödem, hiperemi ve iltihap tablosu görüldü. 72 ci saatte şiddeti daha da artan bu tablo 15 ci günde kronik jinjivitis görünümündeydi. Dişetinde morluk, sont muayenesinde kanama tesbit edildi.
4. Nikel duyarlılığı olan kobayların diş ipi uygulamasına dişeti cevabı, kontrol grubu kobaylarınkinden farklı değildi. Sağlıklı dişetinin kriterleri olan matlık, sertlik ve pürüklülüğün kabyolduğu, dişetinin morumsu bir renk aldığı gözlemlendi.

Tablo 2 : Duyarlılıkta deri testine alınan cevaplar.

Kobay No.	Değişim Reaksiyonları			
	% 0.5 NiSO ₄ .6H ₂ O		% 0.9 NaCl	
	mm.	(+) (-)	mm.	(+) (-)
1	9	+++	1	-
2	10	+++	0	-
3	8	+++	2	+
4	9	+++	2	+
5	11	+++	1	-
6	10	+++	1	-
7	10	+++	1	-
8	8	+++	0	-
9	11	+++	1	-
10	12	++++	2	+
11	9	+++	1	-
12	8	+++	0	-
13	11	+++	0	-
14	10	+++	2	+
15	9	+++	1	-
16	12	++++	1	-
17	11	+++	2	+
18	10	+++	3	+
19	8	+++	0	-
20	14	++++	1	-
21	11	+++	1	-
22	9	+++	3	+
23	7	+++	2	+
24	10	+++	0	-
25	9	+++	0	-
26	13	++++	1	-
27	8	+++	1	-
28	12	++++	2	+
29	7	+++	1	-
30	9	+++	1	-

(Tablo 2 devamı)

Kobay No.	Değişim Reaksiyonları			
	% 0.5 NiSO ₄ .6H ₂ O		% 0.9 NaCl	
	mm.	(+) (-)	mm.	(+) (-)
31	6	+++	0	-
32	10	+++	2	+
33	11	+++	2	+
34	8	+++	2	+
35	10	+++	1	-
36	9	+++	0	-
37	9	+++	1	-
38	7	+++	1	-
39	6	+++	0	-
40	11	+++	2	+
41	10	+++	2	+
42	10	+++	3	+
43	8	+++	0	-
44	9	+++	1	-
45	9	+++	1	-
46	11	+++	1	-
47	10	+++	0	-
48	13	++++	3	+
49	9	+++	2	+
50	8	+++	1	-
51	8	+++	0	-
52	7	+++	0	-
53	10	+++	1	-
54	9	+++	1	-
55	8	+++	2	+
56	8	+++	1	-
Ortalama ($\bar{x}$)	9.446	+++	1.143	-
St. Hata ($S_{\bar{x}}$)	±0.229		±0.118	

_____ $p < 0.01$ _____

5. Nikele duyarsız kontrol grubu kobaylara krom-nikel alaşımlı anoların takılmasından sonra 24 kobaydan 3 ünde 48 saatte, ano irritasyonuna bağlı dişetinde hafif hiperemi ve dişeti çekilmesi gözlemlendi. 72 saat ve 15 gün sonraki kontrollerde bunların kaybolduğu, tüm dişetlerinin sağlıklı bir görünüm kazandığı saptanmıştır (Tablo 3) (Resim 13).

Tablo 3 : Nikele duyarsız kontrol grubu kobaylarda ano uygulandıktan sonra klinik olarak dişetinde görülen değişiklikler.

Süre	Reaksiyon				Toplam	
	+	%	-	%	Sayı	%
48 saat	3	37.5	5	62.5	8	100.0
72 saat	0	0.0	8	100.0	8	100.0
15 gün	0	0.0	8	100.0	8	100.0
Toplam	3	12.5	21	87.5	24	100.0



Resim 13 : Kontrol grubu kobaylara ano takıldıktan 15 gün sonraki dişeti görünümü.

6. Nikele duyarlılık geliştirilmiş deney grubu kobaylara nikel içeren ano takılmasından sonra; dişetleri 48 saat içinde ödemli, koyu kırmızı ve parlak bir renk aldı. Giderek şiddetlenen bu tablo, 15 ci gün sonunda kronik jinvivitis görünümünde ortaya çıktı. Anolara komşu serbest ve yapışık dişeti, iltihaplı, hipertrofik ve eritematöz görünümde ve sont muayenesi esnasında kolayca kanama eğilimindeydi (Tablo 4) (Resim 14).

Tablo 4 : Nikele duyarlı deney gruplarında ano uygulandıktan sonra klinik olarak dişetinde görülen değişiklikler.

Süre	Reaksiyon				Toplam	
	+	%	-	%	Sayı	%
48 saat	8	100.0	0	0.0	8	100.0
72 saat	8	100.0	0	0.0	8	100.0
15 gün	8	100.0	0	0.0	8	100.0
Toplam	24	100.0	0	0.0	24	100.0



Resim 14 : Deney grubu kobaylara ano takıldıktan 15 gün sonraki dişeti görünümü.

Nikele duyarlı kobayların dişeti mukozasında nikel içeren anoya gözlenen cevaplar, kontrol grubundan anlamlı farklılık gösterdi (Tablo 5,6,7) (Şekil 1).

Tablo 5 : Ano uygulanmış kobaylarda 48 saat sonra klinik olarak gözlenen dişeti reaksiyonlarının deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

Grup	Reaksiyon				Toplam	
	+	%	-	%	Sayı	%
Deney	8	100.0	0	0.0	8	100.0
Kontrol	3	37.5	5	62.5	8	100.0
Toplam	11	68.7	5	31.3	16	100.0

$P = 0.0128$ $p < 0.01$ Fark önemli

Tablo 6 : Ano uygulanmış kobaylarda 72 saat sonra klinik olarak gözlenen dişeti reaksiyonlarının deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

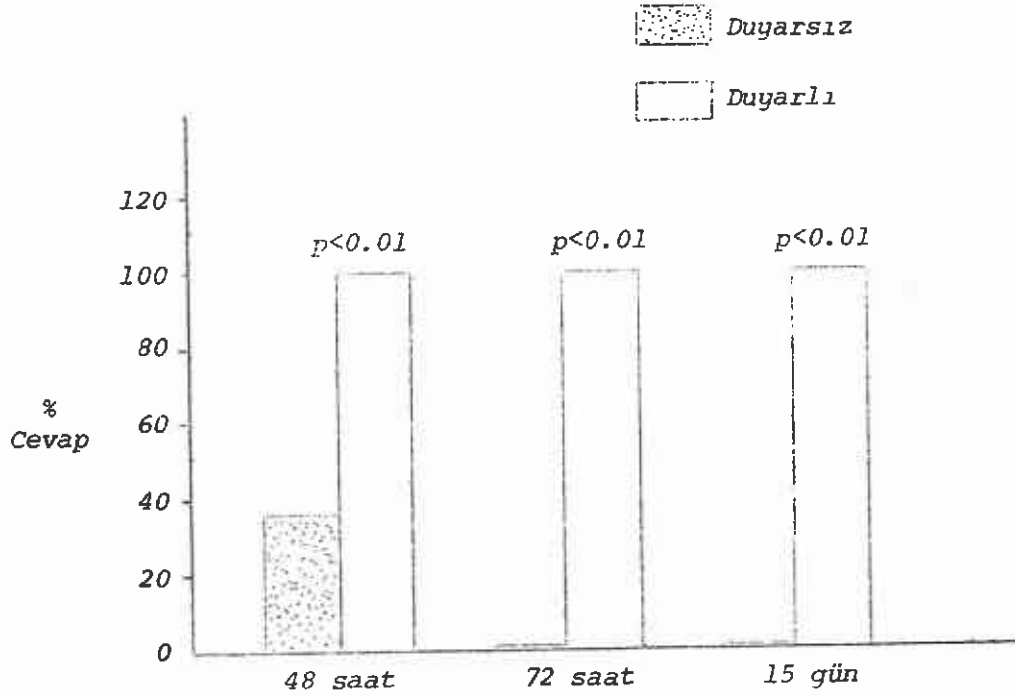
Grup	Reaksiyon				Toplam	
	+	%	-	%	Sayı	%
Deney	8	100.0	0	0.0	8	100.0
Kontrol	0	0.0	8	100.0	8	100.0
Toplam	8	50.0	8	50.0	16	100.0

$P = 0.000077$ $p < 0.01$ Fark önemli

Tablo 7 : Ano uygulanmış kobaylarda 15 gün sonra klinik olarak gözlenen dişeti reaksiyonlarının deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

Grup	Reaksiyon				Toplam	
	+	%	-	%	Sayı	%
Deney	8	100.0	0	0.0	8	100.0
Kontrol	0	0.0	8	100.0	8	100.0
Toplam	8	50.0	8	50.0	16	100.0

$P = 0.000077$ $p < 0.01$ Fark önemli



Şekil 1 : Dişeti mukozasının Nikel içerikli anoya cevabı.

Işık mikroskobu ile inceleme bulguları :

1. Duyarlı olmayan tedavisiz kontrol grubundaki kobayların, serbest dişeti bölgesinden alınan doku örneklerinin histolojik kesitlerinde, çok katlı yassı epitel ile örtülü iltihabi infiltrasyon göstermeyen, sağlıklı bağ dokusu gözlenmiştir. Epitel basal membranı muntazam olup, epitel katları arasında tek tük nötrofillere rastlanmaktadır (Resim 15).

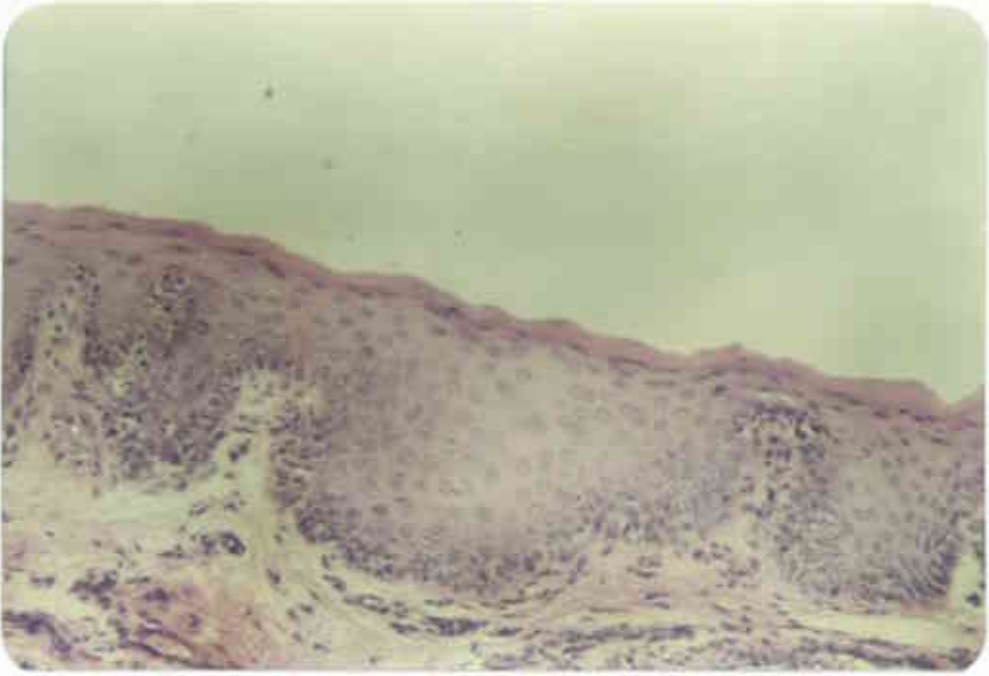


Resim 15 : Sağlıklı dişetinin histolojik görünümü. (H-E, x800)

2. Duyarlaştırılmış tedavisiz deney grubundan alınan doku örneklerinde ise, cep duvarını döşeyen epitel ile yapışık dişetini örten tam keratinize çok katlı yassı epitel, muntazam izlenmekteydi. Serbest dişeti

Işık mikroskobu ile inceleme bulguları :

1. Duyarlı olmayan tedavisiz kontrol grubundaki kobayların, serbest dişeti bölgesinden alınan doku örneklerinin histolojik kesitlerinde, çok katlı yassı epitel ile örtülü iltihabi infiltrasyon göstermeyen, sağlıklı bağ dokusu gözlenmiştir. Epitel basal membranı muntazam olup, epitel katları arasında tek tük nötrofillere rastlanmaktadır (Resim 15).



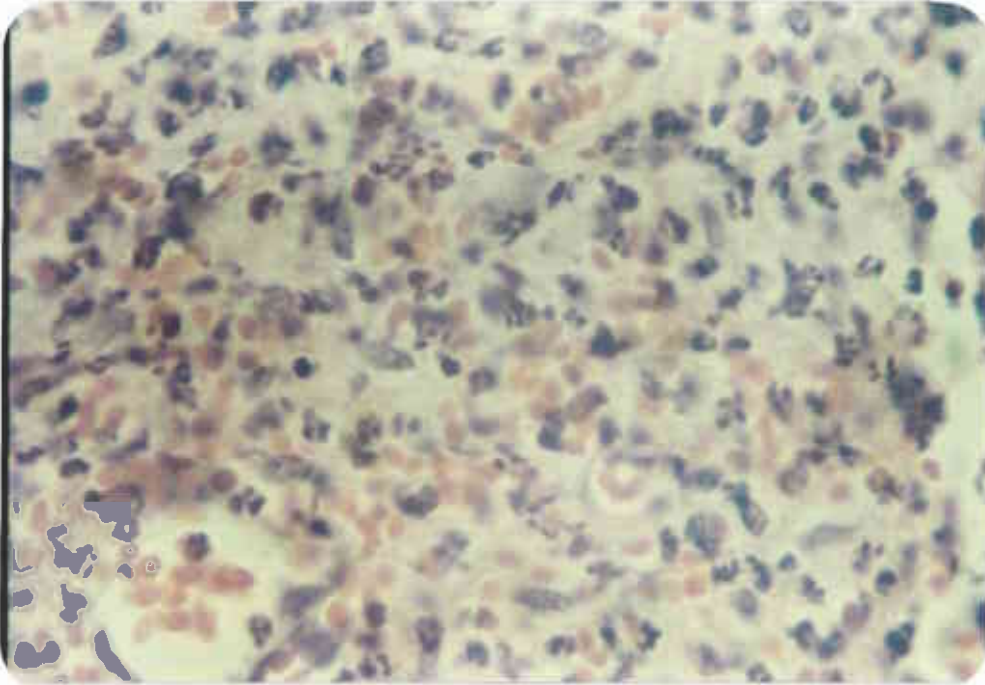
Resim 15 : Sağlıklı dişetinin histolojik görünümü. (H-E, x800)

2. Duyarlaştırılmış tedavisiz deney grubundan alınan doku örneklerinde ise, cep duvarını döşeyen epitel ile yapışık dişetini örten tam keratinize çok katlı yassı epitel, muntazam izlenmekteydi. Serbest dişeti bağ dokusunda, iltihabi infiltrasyona işaret edecek herhangi bir hücre tipi gözlenmedi. Örneklerin hepsinde, sağlıklı bir dişetinin histolojik kriterlerine rastlandı.

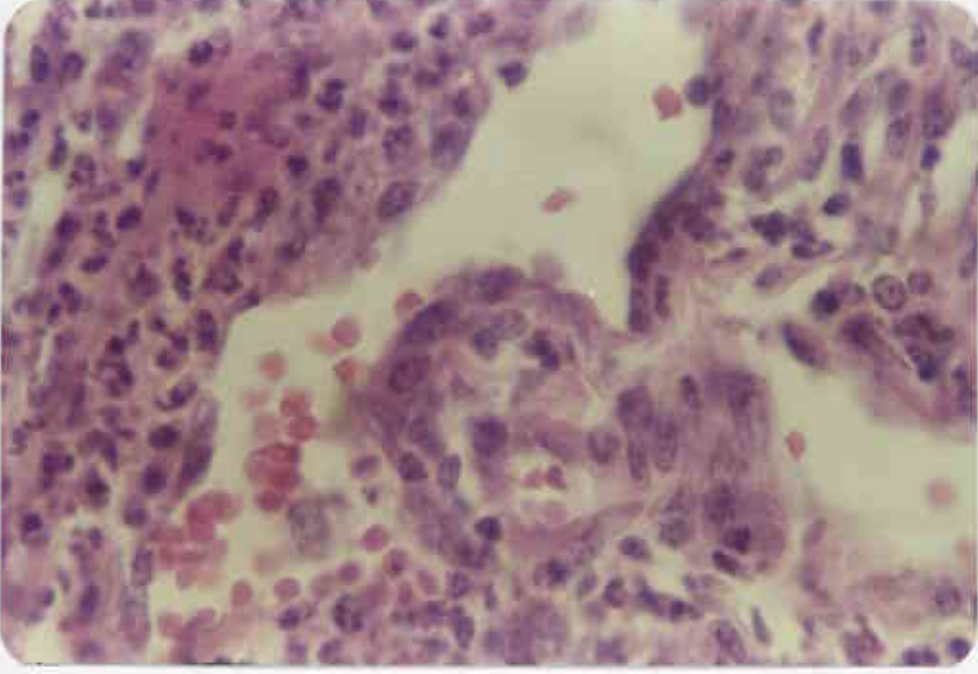
3. Kontrol grubu kobaylara diş ipi uygulamasından 48 saat sonra

alınan dişeti örneklerinde; serbest dişetinde damarlarda konjesyon, kanama bölgeleri ve bağ dokusu içinde diffüz olarak yayılmış nötrofil infiltrasyonu izlendi (Resim 16). Bağ dokusu ödemli ve kollejenle parçalanmalar mevcuttu. Cep içinde, bazı bölgelerde epitel tabakasının ortadan kalktığı ve nekrotik tabakayla örtülü ülserasyonlar görüldü. Plağa komşu olan nekrotik yüzeylerde akut iltihabi infiltrasyon ve epitelde parçalanma olan bulgulardandı. Epitel basal membran devamlılığını kaybetmiş ve keratinositlerin çekirdeğinde iltihaba bağlı hiperkromatik değişiklikler gözlenmekteydi (Resim 17).

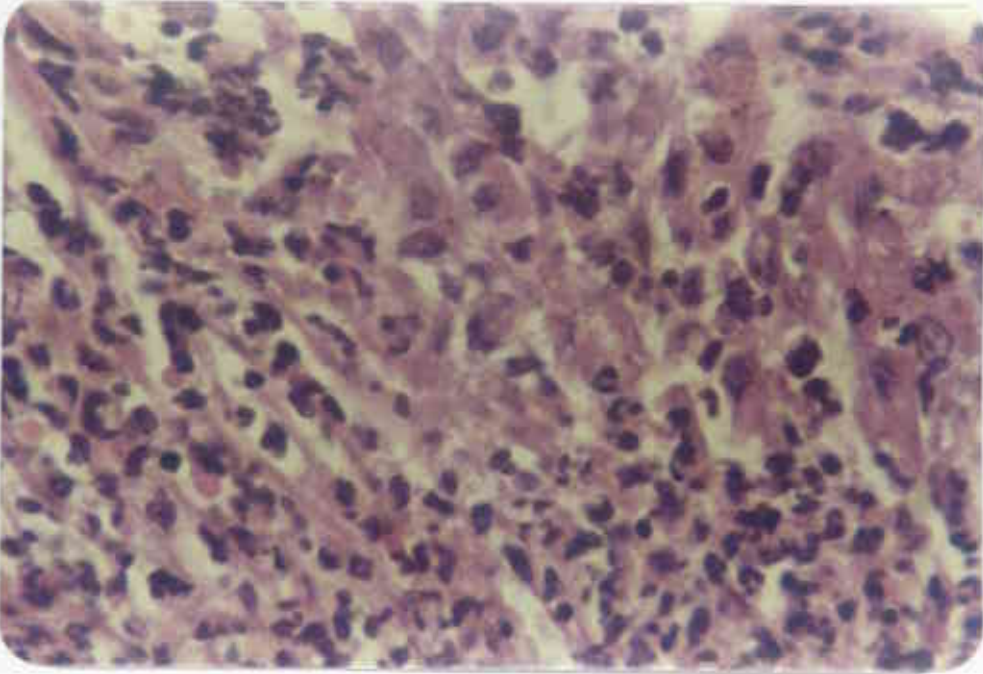
72 ci saatte akut iltihabi infiltrasyonun daha geniş bağ dokusu kesimlerine doğru yayıldığı izlenmiş, kapiller damar endotelinde proliferasyonlar ve iltihabi infiltrasyon içinde çok az sayıda olmak kaydı ile lenfosit ve plazma hücreleri de görülmüştür (Resim 18).



Resim 16 : Yoğun nötrofiller ile karakterize akut iltihabi infiltrasyon. (H-E, x1600)

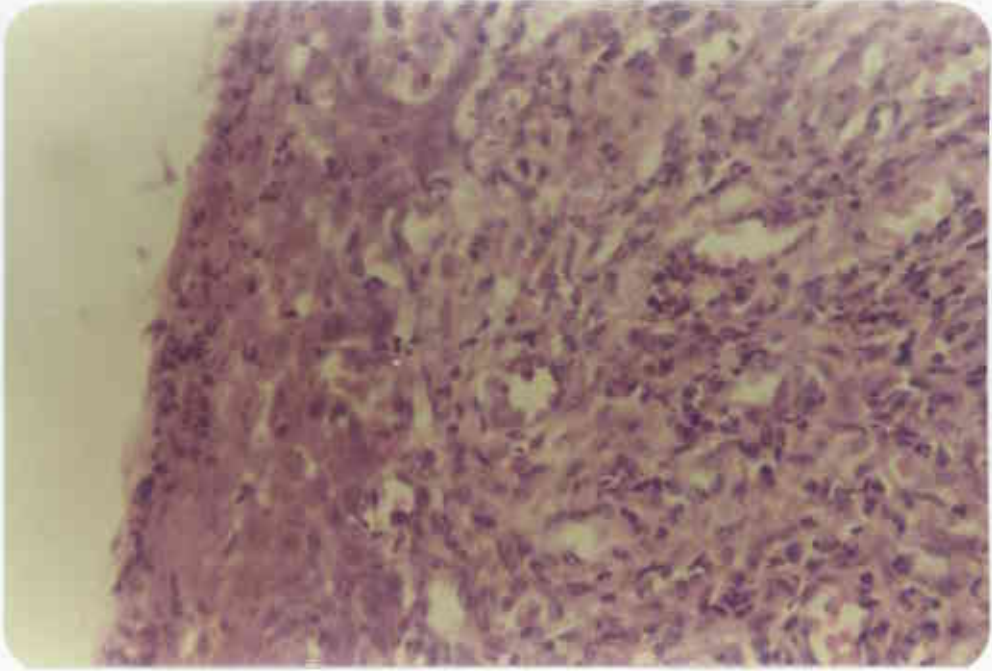


*Resim 17 : İltihaba bağlı epitelde gözlenen değişiklikler.
(H-E, x1600)*



Resim 18 : Akut iltihabi infiltrasyon. (H-E, x1600)

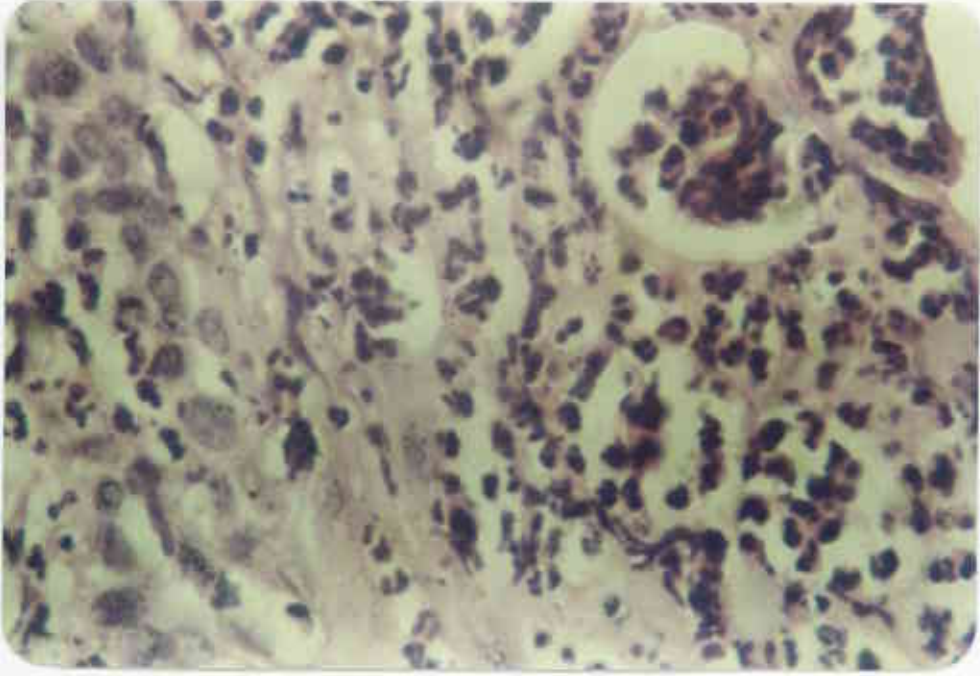
Diş ipi uygulamasından 15 gün sonra, iltihabi infiltrasyonun yapı-
şık dişetine kadar yayıldığı ve yüzey epitelinde proliferatif değişiklik-
ler olduğu izlenmiştir. Basal tabakanın devamlılığını kaybettiği ve epi-
tel katları arasında bol miktarda nötrofil infiltrasyonunun mevcudiyeti
gözlenmiştir. İltihabi infiltrasyon akut özelliklerini korumakla birlikte
lenfosit ve plazma hücrelerinin de olaya iştiraki saptanmıştır. Kapiller
proliferasyon oldukça artmış ve bağ dokusu kollajeninde çözülmeler ve de-
jenerasyonlar izlenmiştir (Resim 19).



Resim 19 : Kronik iltihabi infiltrasyon içinde damar pro-
liferasyonu ve tek tük nötrofiller. (H-E, x800)

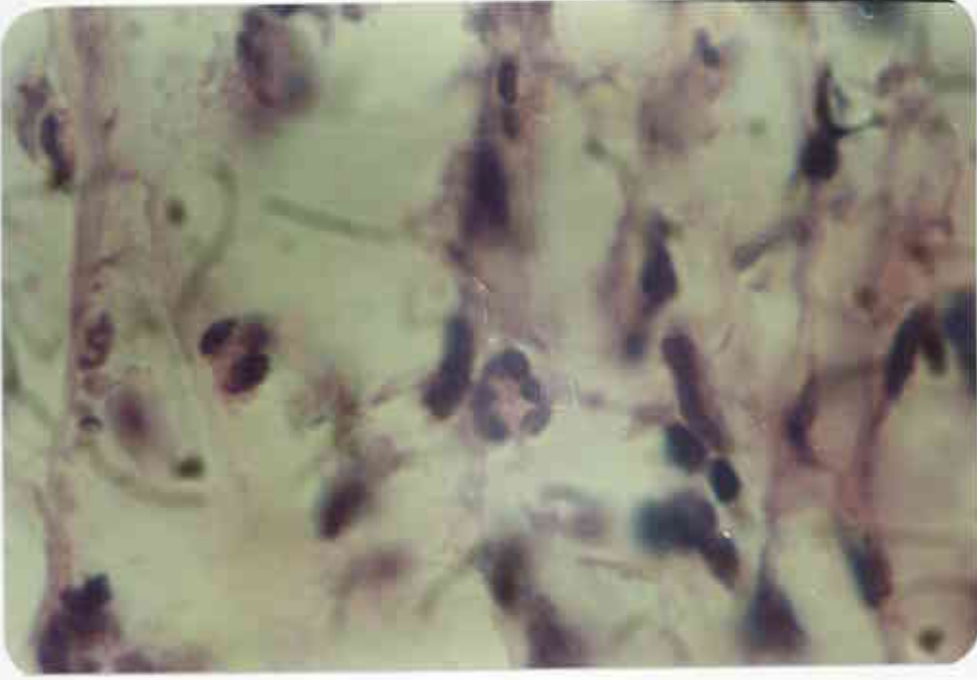
4. Nikele duyarlı, diş ipi uygulanmış deney grubu kobaylarda 48 saat
sonra cep epitelinin altında çoğunluğu nötrofillerden oluşan akut ilti-
habi infiltrasyon ve bağ dokusunda ödem görülmüştür. Epiteldeki nötrofil
migrasyonunun son derece arttığı ve cep içinde nötrofillerden oluşan bir
eksudasyonun mevcudiyeti göze çarpıyordu (Resim 20). Bağ dokusunda tek

tük plazma hücreleri ve lenfositler izlenmiştir. Kollagen dejenerasyonu ve bağ dokusunun kaybı ile karakterize iltihabi tablo, nikel duyarlılığı olmayan diş ipi uygulanmış dokuların görünümünden farklı değildi.

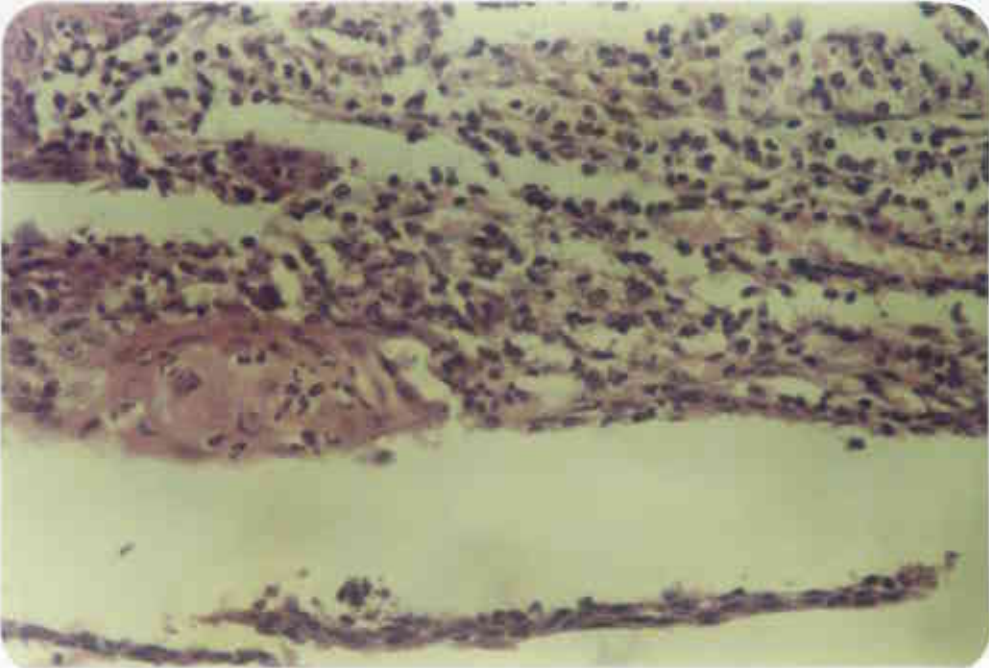


Resim 20 : Bağ dokusunda akut iltihabi infiltrasyon ve epitel içinde nötrofil migrasyonu. (H-E, x1600)

72 saat sonra akut iltihabi infiltrasyonun şiddetini arttırmasıyla, epitel yapısında bozulmalar mevcuttu. İnfiltrate olan hücreler arasında, eosinofillerin daha ağırlık kazandığı, lenfositler ve tek tük plazma hücrelerinin iltihabi infiltrasyona katıldığı da gözlenmiştir (Resim 21). Özellikle diş ipine komşu bölgelerde bağ dokusunda parçalanma ve nekroz, akut hücreler baskın olmak kaydı ile yoğun iltihabi infiltrasyon tesbit edilmiştir. Cep epiteli basal membranı devamlılığını kaybetmiş ve epitel çekirdeklerinde iltihaba bağlı hiperkromatik değişiklikler oluşmuştur (Resim 22).

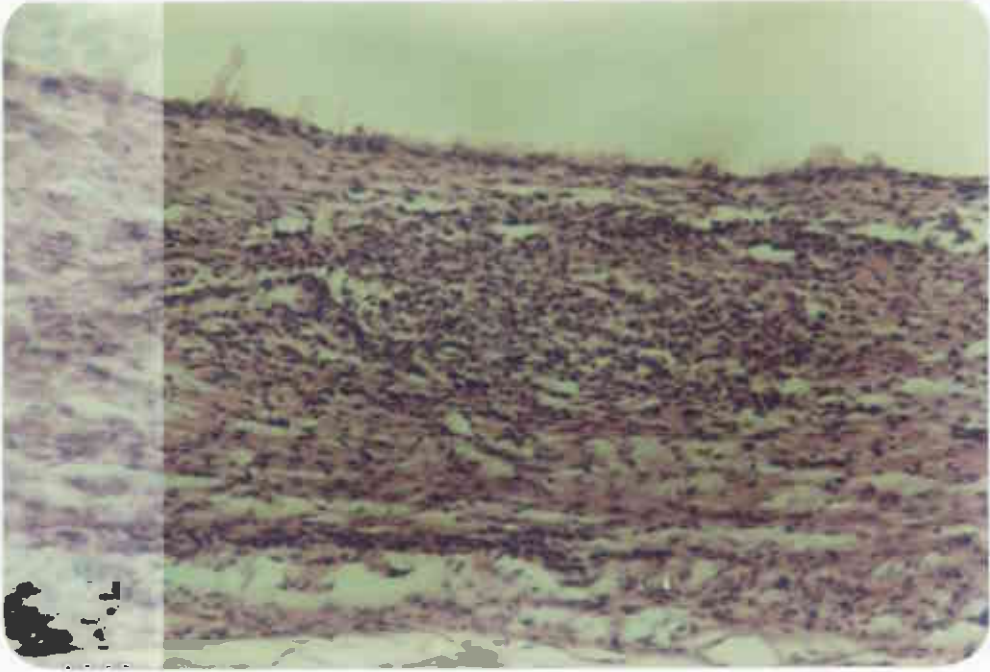


Resim 21 : Akut iltihabi infiltrasyon içinde eosinofiller.
(H-E, x4000)



Resim 22 : Kronik iltihabi infiltrasyon ve cep içindeki de-
ğişiklikler. (H-E, x800)

Diş ipi uygulandıktan 15 gün sonra nikle duyarlı kobaylardan alınan doku örneklerinde, iltihabi infiltrasyon cep epitelinin altındaki bağ dokusunda, lenfositlerin baskın olduğu tamamen kronik bir tablo şeklinde izlenmiştir. Cep epiteli bir kaç sıralı, atrofik hale gelmiş, bağ dokusundaki kollajen demetlerde aralanma ve ödem gözlenmiştir (Resim 23).



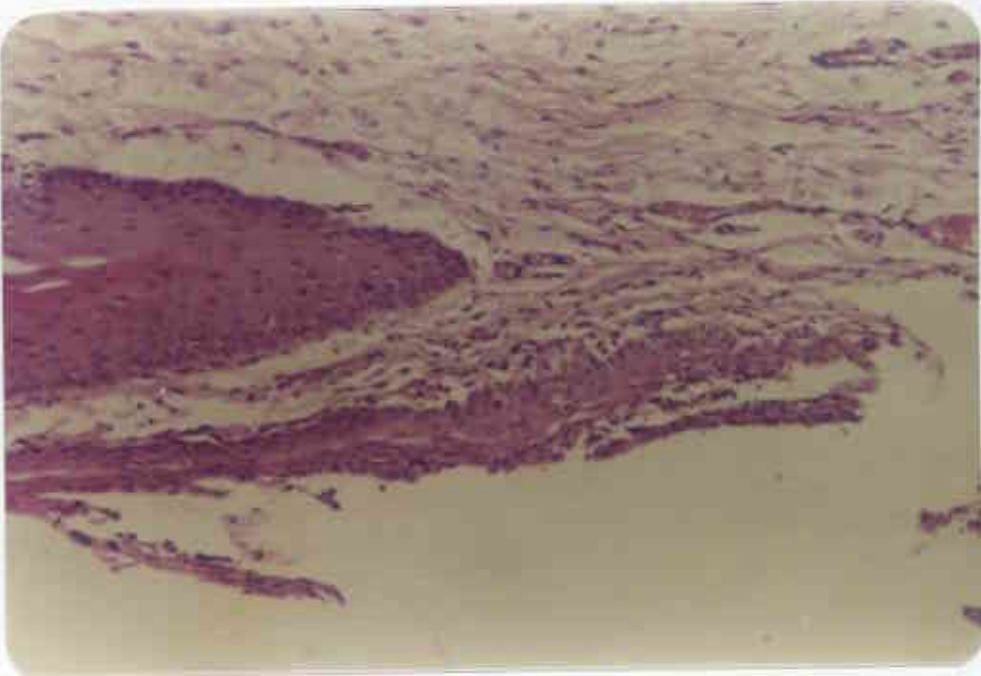
Resim 23 : Kronik iltihabi infiltrasyon ve cep epitelinde incelme. (H-E, x400)

5. Krom-nikel içerikli alaşımdan hazırlanan döküm ano uygulanan kontrol grubu kobaylarda, 48 ci saatte dişeti cebi içinde travmatik olması olasılığı yüksek olan ülserasyon izlendi. Bağ dokusundaki minimal reaksiyon, genellikle akut iltihabı karakterize eden nötrofil infiltrasyonu şeklindeydi. Serbest dişetini oluşturan bağ dokusu cep epitelinin, yer yer ortadan kalkmış olmasına karşın, oldukça sağlıklı olduğu görülmüştür (Resim 24).



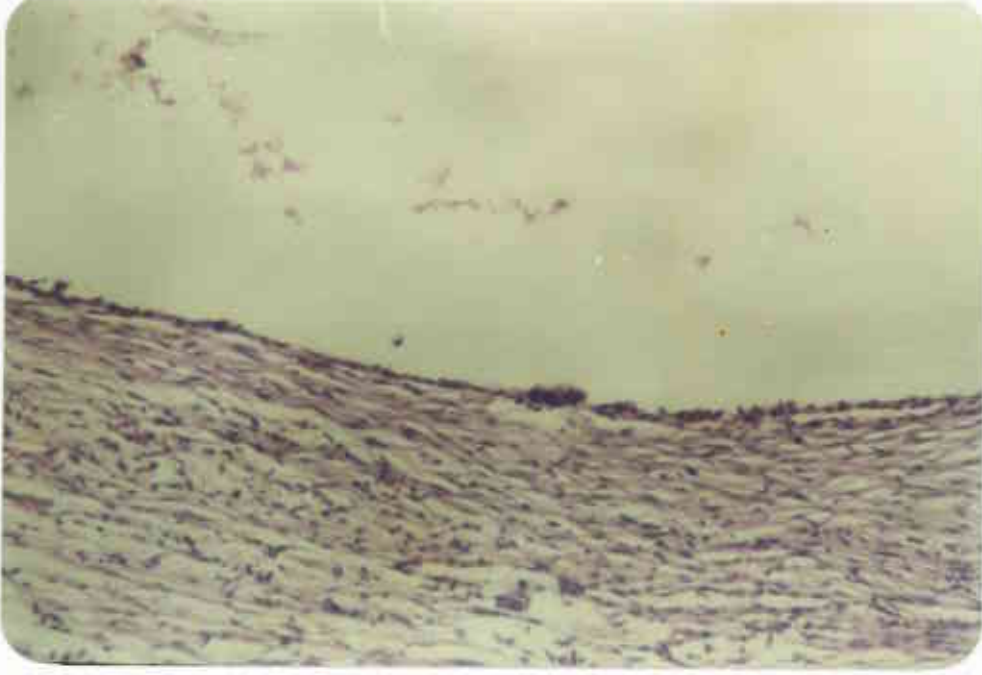
Resim 24 : Cep duvarında travmatik ülserasyon. (H-E, x160)

Ano takılmasından 72 saat sonra, kron irritasyonunun son derece belirgin olduğu bölgelerde bile, bağı dokusunun iltihaptan pek fazla etkilenmediği ve mevcut iltihabın genellikle akut olduğu izlendi. Ancak tek tük lenfosit ve plazma hücrelerinin de iltihabi infiltrasyona katkıda bulunduğu saptanmıştır (Resim 25).



Resim 25 : Cep epiteli altında minimal kronik iltihabi infiltrasyon. (H-E, x400)

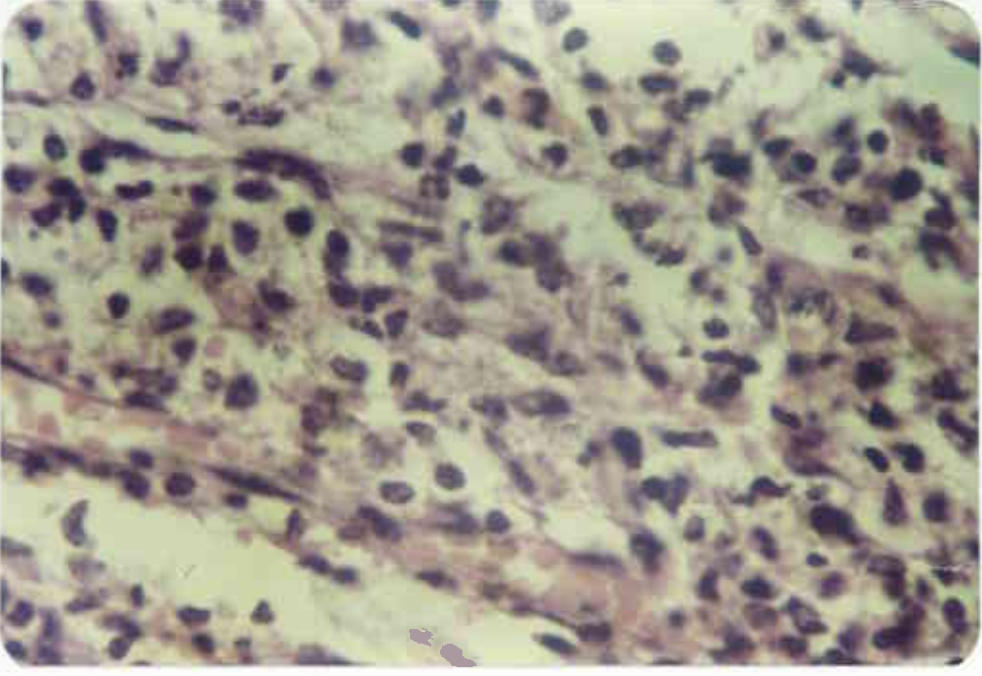
15 günün sonunda, ano kenarının komşu olduğu cep epiteli altında minimal iltihabi infiltrasyona karşı, bağ dokusunda fibröz değişimler olduğu ve yoğun kollajen demetlerinin, cep epiteline paralel olarak oryantasyon gösterdiği izlenmiştir (Resim 26).



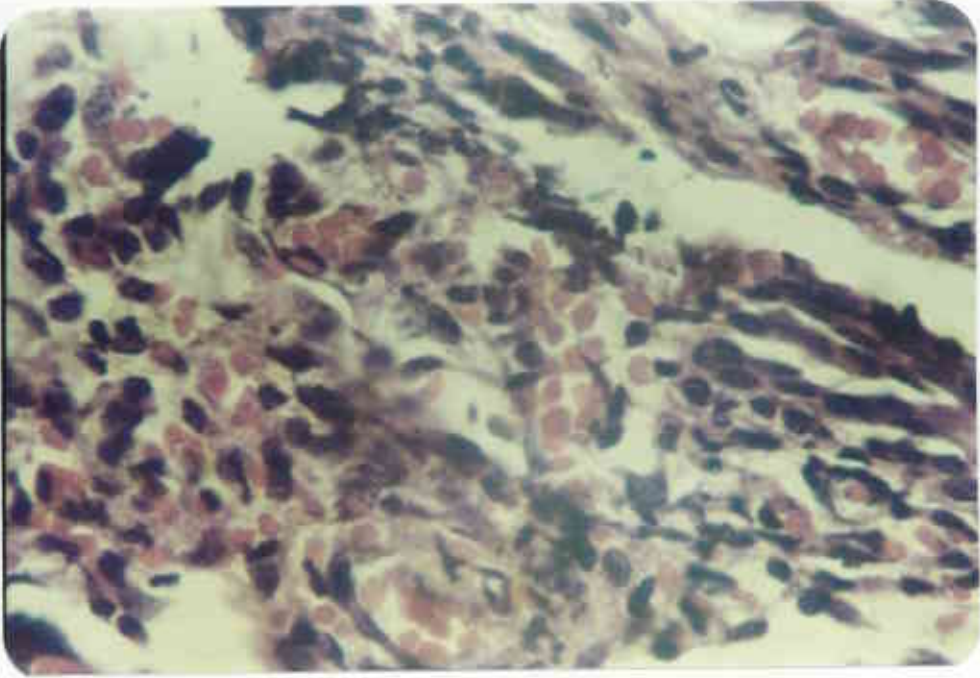
Resim 26 : Cep epiteli altında yoğunlaşmış, yüzeğe paralel kollajen lif demetleri. (H-E, x400)

6. Sensitize edilmiş ve ano takılmış kobaylardan alınan 48 saatlik doku örneklerinde, cep epiteli altındaki bağ dokusunda çoğunluğu lenfosit, plazma hücresi ve nötrofillerin oluşturduğu kronik özelliği baskın iltihabi infiltrasyon gözlenmiştir. Eosinofillerin de sayılarının arttığı dikkati çekmiştir (Resim 27).

72 ci saatte cep epiteli içindeki nötrofil göçünün devam etmesine karşın, bağ dokusundaki iltihabın tamamen kronik nitelik kazandığı ve lenfositlerin çoğunlukta olduğu saptandı. Tek tük plazma hücresi ve histiositlerin de yer aldığı iltihabi infiltrasyon nedeniyle bağ dokusu kollajeninin tamamen harap olduğu gözlemlendi (Resim 28).

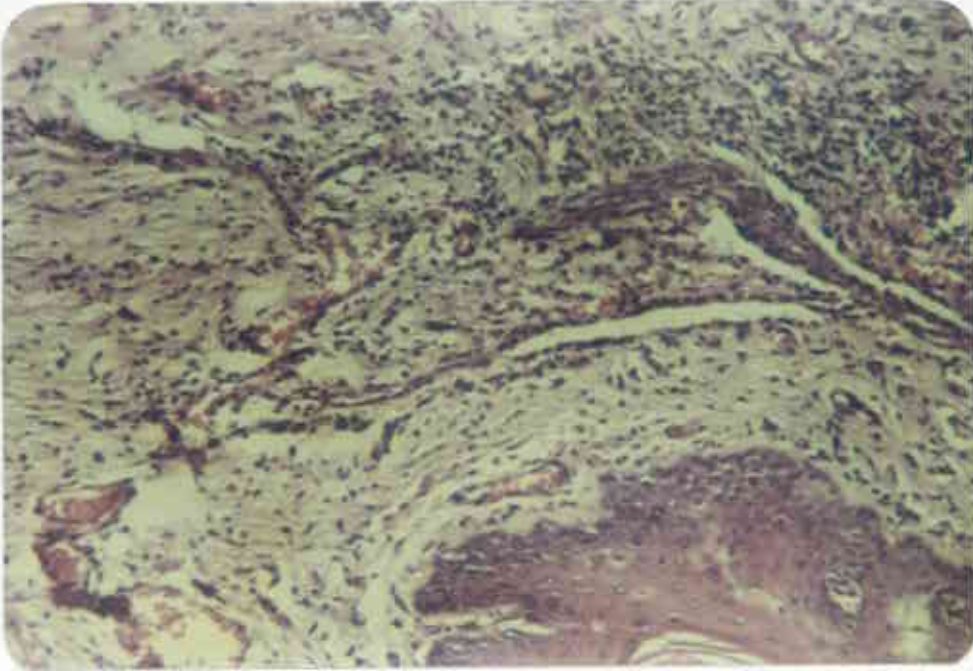


Resim 27 : Kronik iltihabi infiltrasyon. (H-E, x1600)

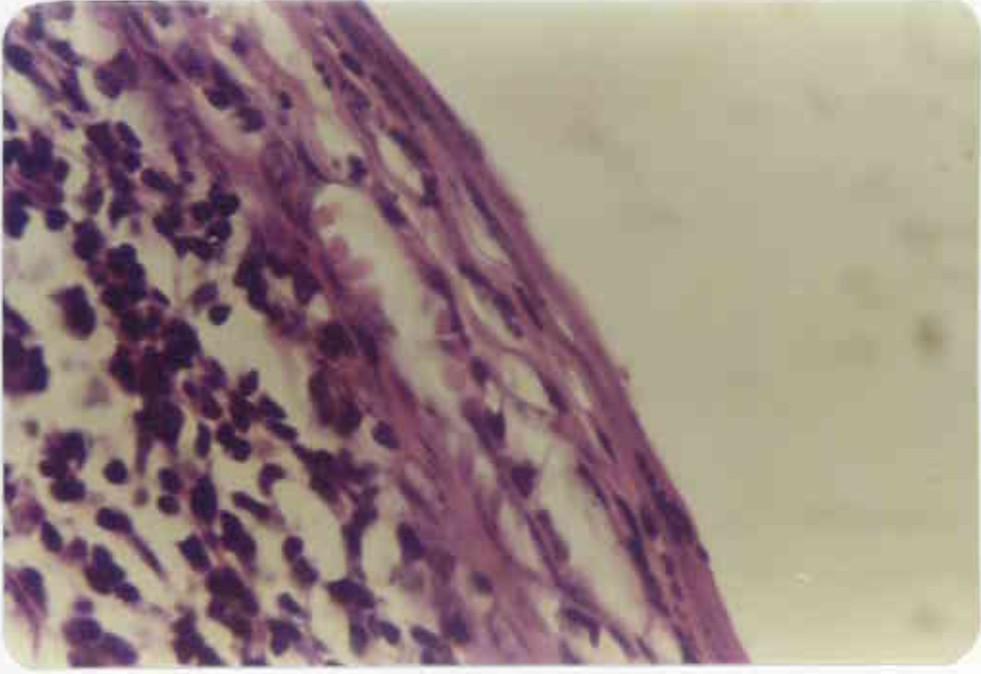


Resim 28 : Kronik iltihabi infiltrasyon. (H-E, x1600)

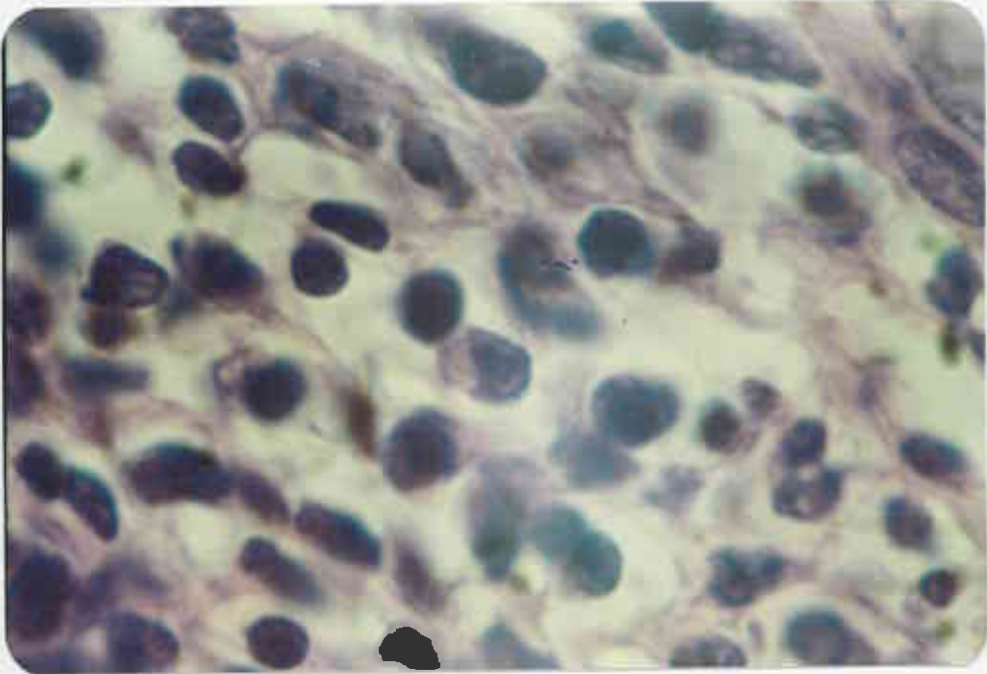
15 gün sonra sensitize kobaylarda anonun neden olduğu iltihabi infiltrasyonun daha geniş bağ doku kesimlerine yayıldığı ve kronik karakterini koruduğu belirlendi. Lenfosit, plazma hücreleri ve histiositlerden oluşan iltihabi infiltrasyonda, yer yer nötrofillerin de yer aldığı gözlenmekteydi (Resim 29,30,31). Bazı örneklerde cep epiteli altında fibröz doku bandınının oluştuu dikkati çekmekteydi. Damarlarda konjesyon ve bağ dokusunda ödem, iltihabi olayın çevresindeki kısmen sağlıklı görülen dokuya kadar yayılmaktaydı.



Resim 29 : Lenfositlerin baskın olduğu kronik iltihabi infiltrasyon. (H-E, x800)



Resim 30 : Cep epiteli altında yoğun lenfositik infiltrasyon. (H-E, x1600)



Resim 31 : Kronik iltihabi infiltrasyon içinde lenfosit ve plazma hücreleri. (H-E, x4000)

T A R T I Ş M A

Epidemiyolojik çalışmalarda, nikelin kuvvetli bir duyarlılık ajanı ve allerjik temas dermatitisinin en sık rastlanan nedenlerinden biri olduğu gösterilmiş, bu sebeple nikelin halk sağlığına zararlı etkileri olabileceği düşünölmeye başlanmıştır. Son yıllarda dental restorasyonlarda, nikelin sık kullanılmasıyla bu etkiler ağız içinde de kendini göstermiştir^(7,29). Protetik restorasyonlarda kullanılan nikelin gerçekten kuvvetli bir allerjik ajan olup olmadığı konusuna açıklık getirmek amacıyla planlanan çalışmamızda, temas allerjisine insanlardakine benzer duyarlılık gösteren kobaylar denek olarak kullanılmıştır. İnsanları duyarlaştıran ajanların kobayları da duyarlaştırdığı bilinmektedir⁽²⁵⁾. Hernekadar kobaylarda duyarlılıkla cinsiyetin ilgisi gösterilmemişse de, gebelik riski gözönüne alınarak çalışma, yetişkin erkek kobaylarda yapılmıştır.

Deneyşel olarak kobayların belirli bir maddeye (allerjene) duyarlı hale getirilmesinde, genellikle Magnusson-Kligman⁽²⁵⁾ ve Polak-Türk⁽⁴⁶⁾ yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda uygulama kolaylığı ve daha kısa sürede duyarlılık elde edilmesi için Magnusson ve Kligman'ın "Kobay Maksimizasyon Testi" tercih edildi.

Kobaylarda yapılan çalışmalarda geç tip aşırı duyarlılık en belirgin olarak 48 ve 72 ci saatlerde görülür. Yayılma reaksiyonları ise 15 gün sonra başlar (9). Bu bilgiler dikkate alınarak deneyimizde 48, 72 saat ve 15 gün sonraki değışiklikler incelenmiştir.

Deneye dahil edilen hayvanların dişetlerinin sağlıklı olmasına özellikle dikkat edildi. Kolay ve rahat çalışma olanağı vermesi, tükrüğün alt çenede fazla olması ve metal alaşımlarından iyonların salınmasını kolaylaştırması^(16,24,41) nedeniyle tüm kobayların alt kesici dişleri seçilmiştir. Laboratuvar şartları dışında özel bir hijyenik önlem alınmamış ve hepsi normal pelet yemi ile beslenmiştir.

Deneyssel modelin oluşturulması sırasında 30 kobay henüz tedavi aşamasına gelmeden öldüğünden, allerjik reaksiyonlarda sistemik etkiler sonucu ölen hayvanların yerine, derhal yenileri hazırlanarak grup sayısı 8'in altına düşürülmemeye çalışılmıştır.

Oral mukozanın nikele allerjik cevabı ile ilgili deneyssel çalışmada yok denecek kadar azdır. Bu konuda yapılmış tek çalışma Spiechow'a aittir⁽⁴⁰⁾. Kobayları, nikele duyarlaştırmada "Maksimizasyon Testi" ni uygulayan bu araştırmacı yöntemin tatbiki esnasında topikal yama uygulamalarında % 5 lik sulu $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonunu kullanmış, değişim reaksiyonlarının şiddeti hakkında açıklayıcı bilgi vermemiştir⁽⁴⁰⁾.

Çalışmamızda topikal uygulamadan 24 saat önce sırt derisi üzerine tatbik edilen, deterjan etkiye sahip bir madde olan % 10 luk Sodium Lauryl Sulfat ile hafif bir inflamasyon sağlanmış, böylece duyarlılık arttırılmıştır. Deterjanla duyarlılık potansiyalizasyonu Magnusson ve Kligman tarafından önerilen bir yöntemdir⁽²⁵⁾. % 5 lik sulu $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonunun, sırt derisi üzerine topikal uygulanması esnasında kayma, buharlaşma gibi etkenleri önlemek amacı ile test maddesi vazelinle karıştırılmıştır. Böylece nikelin deri üzerinde daha fazla kalabilmesi ve yavaş yavaş emilimi sağlanmıştır. Vazelinli yamaların bağlanmasıdan hemen sonra, son derece irrite olan kobaylar üzerlerindeki yamaları çıkarmaya çalışmışlardır. Kobayların bu duyarlılığı nikelin kuvvetli antijenik ve irritan özelliğine

bağlanmışır. Topikal uygulamadan 15 gün sonraki değişim reaksiyonlarında vazelinli yamanın deri üzerinde meydana getirebileceği iritatan etkinin, yanlış okumaya neden olabileceği dūřunūlerek sulu test ajanı intradermal olarak verilmiştir. Aynı kobayda, duyarlılık testinde % 0.5 lik $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solusyonuna alınan cevapla, intradermal serum fizyolojik enjeksiyonlarına alınan cevap karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Deęiřim reaksiyonları kırmızılığın çapının mm olarak ölölmesi, palpasyonla sertlik ve şişliğin kontrol edilmesiyle belirlenir. Deęiřim reaksiyonları (+) veya (-) olarak sınıflandırılırken bazı kriterler esas alınır^(7,25). Yalnız eritemin (kırmızılık) varlığı negatif bir reaksiyon olarak kabul edilir. Aşırı duyarlaşmış kobaylar, şiddetli kırmızılık ve şişlikle 3 pozitif (+++) reaksiyon gösterirler⁽²⁵⁾. Çalışmamızda da kullanılan duyarlaşma yöntemi ile kobayların % 100 ü nikel karşı parlak eritemli, veziküllü, sert ve ödem ile karakterize, ortalama 3 pozitif (+++) şiddetinde anlamlı duyarlılık elde edilmiştir. Bu nedenle kobayların, sensitize olduğu kanısına ulaşılmıştır (Tablo 2).

Çalışmamızda, deney metali olarak bir krom-nikel alaşımı seğerken, kontrol metali olarak bir soy dental altın alaşımı kullanabilirdik. Maddi yükünün fazla olması nedeni ile, plak kontrolünü aynı şartlarda sağlayabileceğimiz ucuz bir materyal olan diř ipini seğtik. Anoların yerleştirilmesi sonucu meydana gelebilecek plak birikiminden kaynaklanan dişeti iltihabının allerjik reaksiyonu gölgeleyeceği dūřünölmüřtür. Bunun üzerine bir grup kobaya, salt plak etkisini incelemek üzere diř ipi uygulanmış ve bunun neden olacağı reaksiyonun allerjik iltihapla kıyaslanması sağlanmışır.

Pratik olarak daha kolay adapte edilebilmesi, okluzyon interferensi yaratmaması, normal olarak beslenmelerini engellememesi için bu deneysel

çalışmada kronlar ano şeklinde hazırlanmıştır. Kron kenarlarının dişe klinik olarak kabul edilebilir bir tarzda adapte olmasına, epitel ve bağ dokusu birleşimi için fizyolojik bir formasyon sağlamasına özen gösterilmiştir. Takılan anolar, dental krom-nikel içerikli Remanium-G alışımlı olup; ülkemizde kron-köprü protezlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amacımız, kronun dişeti mukozası ile temasını sağlamak olduğundan, anoların oral mukoza ile temas durumu mümkün olduğu kadar sabit protez kullanan hastalardakine benzer şekilde yapılmaya çalışıldı.

Kontrol grubu kobaylara uygulanan anolara, dişeti mukozasının klinik cevabı, genelde normal dişetinden anlamlı farklılık göstermedi. Bu da çalışmada kullanılan tekniğe bağlı yan etkilerin, deney sonuçlarının yorumunu değiştirmediyi ortaya koymuştur. Ancak, kontrol grubu kobaylara anolar takıldıktan sonra, anonun neden olduğu travmaya bağlı non-spesifik cevap 48 ci saatte maksimum düzeye ulaşmış, 72 ci saatte ve 15 ci günde tamamen kaybolduğu gözlenmiştir.

Nikele duyarlı kobaylarda nikel içeren alaşımdan yapılmış ano uygulamasına gözlenen dişeti cevabı çok belirgindi. Dişetinin, sağlıklı görünümünü kaybetmiş, iltihaplı ve kanamalı olduğu saptanmış, reaksiyon şiddetinin 15 gün süreyle devamı gözlenmiştir. Bu cevap travmaya karşı non-spesifik bir dişeti cevabından çok farklıdır.

Çalışmamızda krom-nikel alaşımından yapılan anoların, dişetinde yaratacağı etkileri mümkün olduğu kadar tarafsız irdelemek amacıyla; diş ipi kullanılarak, dişeti iltihabı meydana getirilmiş ve iki grup arasındaki fark, iltihabi hücrelerin tiplerine bakılarak saptanmıştır.

Nikele duyarlı ve duyarsız kobayların diş ipine dişeti cevabı, klinik olarak birbirinden farklı bulunmadı. Her iki grupta da zamana bağlı değişkenlik saptanmadı.

Bu bulgular, nikele duyarlı kobaylarda anoya gözlenen aşırı klinik değişikliklerin, nikel allerjisine bağlanabileceğini düşündürdü.

Moffa⁽²⁹⁾ ve Blanco⁽⁶⁾, oral allerjik reaksiyonların, diğer dental sorunlardan ayrıntılı olarak teşhisinin, oldukça zor olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgi, çalışmamızda klinik olarak saptadığımız cevabın nikele, oral allerjik reaksiyon olup olmayacağını klinik olarak anlaşılmayacağını göstermesi bakımından önemlidir. Ancak bu çalışmada ışık mikroskobu ile oral mukoza kesitlerinin inceleme sonuçları, klinik olarak gözlenen değişiklikleri desteklemiştir.

Bu çalışmada, deney ve kontrol grubu kobayların herikisinde de, nikel içeren anolar takıldıktan 15 gün sonra, dişeti cebi epitelinin hemen altında dentogingival liflerin yoğunlaştığı izlendi. Bu reaksiyon, fiziksel olarak krona karşı dişetini desteklemek amacıyla kollagen liflerin, fizyolojik oryantasyon uyumu olabileceği gibi, vücuda giren herhangi bir yabancı cismin etrafını saran fibröz kapsüle de benzerlik göstermektedir. Kontrol kobaylarda, allerjik reaksiyon görülmediği halde, bu tablonun izlenmesi, olayın allerjik reaksiyondan çok fizyolojik kökenli olduğu kanısını uyandırmaktadır. Duyarlı ve kontrol grubu kobayların, anoya cevabının bu ortak görünümüne ilaveten, nikele duyarlı olanlarda, nikel içeren anolara cevap olarak gözlenen reaksiyonlarda, hakim hücre tipinin eosinofilik lökositler ve lenfositlerin olması, cevabın nonspesifik olmasından çok, allerjik bir reaksiyon olduğunun en önemli kanıtıdır. Bilindiği gibi, travmaya nonspesifik cevapta inflame dokularda infiltrate olan hücre nötrofil tip lökositler iken; allerjik reaksiyonlarda hakim hücre tipi eosinofilik lökositler ve lenfositlerdir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda, nikele duyarlı olan ve olmayan kobaylarda, diş ipine gözlenen cevapta infiltrate olan hücrelerin çoğunluğu nötrofilik lökositlerdir. Deney grubunda gözle-

nen eosinofil ve lenfosit infiltrasyonu, alışımdaki nikel karşı allerjik cevabın histolojik bulgusu olarak kabul edilmiştir.

Spiechow⁽⁴⁰⁾'un nikel duyarlı hale getirdiği kobayların oral mukozasına, nikel içerikli plaklar uygulayıp 3 hafta sonra aldığı yanak mukozası örneklerinde, allerjik cevabı gözlemeyişi bizim bulgumuz ile uyum gösterememiştir. Bu araştırmacının, kontrol ve deney materyali olarak kullandığı metallerin herikisinin de nikel içermesi ve örnekleme zamanının çok geç olması sonuçların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Geç tip aşırı duyarlılık, 48-72 saatte maksimum olup, giderek nonspesifik kronik enfeksiyon belirtileri vasfına dönüştüğünden; 3 hafta sonra alınan doku kesitlerinde, spesifik cevabın kaçırılmış olması kuvvetle muhtemeldir. Çalışmamızda, 15 ci günde yapılan kesitlerde, plazma hücresi, histiosit, lenfositlerden oluşan kronik iltihabi enfeksiyona benzer bulgular, Spiechow'un 3 cü haftadaki gözlemlerine uymaktadır.

Nikel allerjisinin, T-lenfositlerin fonksiyonu olan geç tip bir duyarlılık olduğu ileri sürülmüştür^(6,19,20,45). Çalışmamızda 15 ci günde alınan kesitlerde, plazma hücrelerinden fakir, lenfositlerden ve histiositlerden zengin bir infiltrasyon gözlememiz, literatür ile uyum sağlamıştır. Altın allerjisi olan bir hastadan alınan deri kesitlerinin, ışık mikroskobu ile incelenmesinde yoğun histiosit ve lenfosit infiltrasyonunun gösterilmiş olması⁽¹⁰⁾ da bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Deneyisel sonuçlarımız nikel içeren anoların kullanılması, duyarlı hayvanlarda, nikel allerjisine bağlı oral reaksiyonların ortaya çıkacağını göstermiştir. Bu konuda yapılmış benzer çalışma olmayışına karşın, klinik gözlemler, sonuçlarımız ile paralellik arzeder.

Wood⁽⁴⁷⁾ ve Levantine⁽²²⁾, krom-kobalt protezlere doku reaksiyonun

görülmesini, alaşımdaki nikel bağlamışlar ve bu tip protez kullanan hastalarda, deride gözlenen egzamatöz reaksiyonların, ağızdaki protezin çıkarılması ile kaybolduğunu rapor etmişlerdir. Bu hastalarda sistemik cevap görüldüğü halde, oral değişikliklerin gözlenmeyişi, oral mukozanın deriye oranla nikel karşı 5-12 kere daha dirençli olması ile açıklanmıştır⁽²³⁾. Ancak oral mukozada histolojik değişiklik incelenmemiştir.

Dental alaşımlara lokal hassasiyet reaksiyonu olan hastaların çoğunda ağız içinde değişik subjektif (dahili) semptomlar görülür. Bu semptomlar; metalik bir tat, tükürüğün artması veya azalması, mukoza irritasyonları, genel ya da lokal yanma hissi şeklinde olabilir. Bu semptomlar, asitli yiyeceklerin alımında, ağız hijyeni ihmal edildiğinde, brüksizm mevcudiyetinde, fiziksel veya fizyolojik dengenin bozulmasında daha belirgin olabilir⁽²³⁾. Oral mukozada herhangi bir lokal reaksiyon olmaksızın ağızda açığa çıkan allerjenler, vücudun diğer kısımlardaki allerjik reaksiyonların kötüleşmesine ve sürmesine neden olabilir⁽²³⁾.

Ağızda nikel içeren bir proteze cevap olarak, deride allerjik reaksiyon gözlenmesi oldukça enteresandır^(5,11). Metal bir protezin oluşturduğu egzamalı hastalarda, mukozal belirtiler olmaması, tükürüğün nötralle edici etkisi ile açıklanmaktadır⁽²²⁾.

İyi oturmayan sabit protezlerde, gingival enflamasyonun arttığı, cep epitelinde minimal kornifikasyon gözleendiği, cep sıvı akımının hızlandığı bildirilmiştir^(11,21). Enflamasyonun artışı nikel duyarlılık zeminini hazırladığından⁽¹¹⁾ çalışmamızda bu tip komplikasyonları önlemek için, anonun ağız mukozasına temasının ideale yakın olmasına çalıştık.

Nikel içeren alaşımlarla yapılan oral protezler, tükürük ile karşılaştıklarında alaşım içindeki nikel salıverilmekte ve protez çevresindeki

dokularda toplanmaktadır^(2,7,13). Bu nedenle oral protezler, organizmaya uzun sürede nikel üreten bir kaynak gibi düşünülmelidir⁽¹³⁾.

In vitro çalışmalar, protez yüzey alanı ile allerjik reaksiyon arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır⁽¹¹⁾. Çünkü; alaşım yüzeyinin her 2 cm² sinin 5 ml tükürüğe maruz kaldığı gözönüne alındığında yaklaşık olarak günde 4.2 µg/cm² nikel salınması açığa çıkar⁽¹¹⁾ ki bu da protez yüzey alanı ile paralel olarak daha fazla nikelin, vücut sıvılarına karışacağı anlamını taşımaktadır.

Çalışmamızda nikel duyarlı kobaylarda, nikel içeren proteze bağlı sistematik reaksiyon veya deri cevabına rastlanmamıştır. Bu cevap eksikliğinin muhtemel nedeni, çalışmamızda kullandığımız protez yüzeyinin yaklaşık 0.8 cm² den büyük olmayışı ve tükürük miktarının da insanlardakinden çok daha az olması olabilir. Böylece tükürükle 15 gün sürede eritilerek vücut sıvılarına karışan total nikel miktarı, sistematik cevap için gerekli doza çıkmamış olabilir. Ancak ışık mikroskobu ile yaptığımız histolojik çalışmalar henüz sistemik cevap ortaya çıkmamasına karşın, duyarlı kobayların oral mukozasında, allerjik enflamasyonun varlığını göstermiştir.

Nikele ve alaşımlarına temas allerjisinin yüksek oranda sıklığı ve belirli ülkelerde bu riskin farkedilmesi, soy olmayan metal alaşımların, daimi protez (kron-köprü) materyali olarak kullanışlı olmadığı, nikel içeren dental alaşımların kullanımının mümkün olduğu kadar azaltılması gerektiği kanısını uyandırmaktadır^(23,28,40). Bizim bulgularımız da bunu desteklemektedir.

Bu nedenle ADA (American Dental Association)'nın da önerdiği gibi⁽²¹⁾ protetik restorasyon yapılacak hastanın tıbbi öyküsünün metallere ve mücev-

here duyarlılığı içerecek şekilde genişletilmesi önemlidir. Hastanın, nikel ve diğer metallere duyarlılık açısından öyküsü ve tıbbi kayıtları, nikel içerecek alaşımların kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili fikir verebilir^(6,11,21).

Nikelin antijen olarak iyi tanınmasını da gözönüne alırsak, soy olmayan metal alaşımlarına duyarlı oldukları ileri sürülen kişilerde, allerji testi yapmak enteresan sonuçlar verecektir⁽⁴¹⁾.

Değişik kuruluşlar, ağızda kullanılan materyallerin ters etkilerine giderek artan ilgi göstermeye başlamışlardır. 1974 de Swedish National Board of Health and Welfare, ağırlık olarak % 1 den fazla nikel içeren dental döküm alaşımlarının kullanımına karşı bir uyarı ifadesi yayınlamışlardır^(5,23). Bu sebepten, tüm dental alaşımların ve diğer metallerin içeriği, firmalar tarafından açıklanmalıdır⁽²³⁾. ADA spesifikasyonuna göre, nikel içeren bir döküm alaşımının, kabul programı çerçevesine girebilmesi için; konsey şu uyarıyı zorunlu tutmaktadır. "Bu alaşım nikel içerir, nikel duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalı"^(11,21,28). Alaşım içinde nikelin major ya da minör bir bileşen olup olmamasına bakılmaksızın, bunun tüm nikel içeren alaşımlara uygulanması gerekmektedir⁽¹¹⁾.

Konsey, restorasyonlarda kullanılan alaşımın kimliği ve bileşenlerini, özellikle nikel içerip içermediğini, bilmenin ve gerektiğinde hastalara bilgi vermenin dişhekiminin sorumluluğunda olduğu inancındadır. Hastanın bilinen nikel duyarlılığı olması durumunda, protez yapımında nikel içermeyen alaşımların kullanılması gerekliliği belirtilmelidir. Bunun da ötesinde kullanılan alaşımın kimliği ve bileşenleri ile ilgili bilgiler hasta ile ilgili kalıcı kayıtlara geçirilmelidir⁽¹¹⁾.

Yaptığımız bu deneysel çalışmada, deney ve kontrol grubu kobayların

dişeti dokuları arasındaki klinik görünüş ve mikroskopik farklılığın olması, test edilen bu tip krom-nikel alaşımlarının intraoral uygulamalar için duyarlı kişilerde kullanılmaması gerektiği fikrini kuvvetlendirdi. Araştırmamızda, deneysel olarak nikel içerikli bu tip alaşımlara karşı allerji tesbit edilmiştir. Bu nedenle krom-nikel alaşımlarının kullanımı için hastaların önceden test edilmesi, duyarlı olan kişilerde bu alaşımların kullanılmasında gerekli tedbirlerin alınmasına özen gösterilmelidir.

S O N U Ç L A R

Deneysel olarak yürütölen bu çalışmadaki bulgulara göre elde edilen sonuçlar şunlardır :

1. Nikele duyarlı olan ve olmayan tedavisiz kobayların dişetleri, klinik olarak sağlıklı bulunmuştur. Her iki gruptaki kobaylardan alınan doku kesitlerinde de sağlıklı diş etinin histolojik kriterleri gözlenmiştir.

2. Deney ve kontrol grubu kobaylara, plak birikimini sağlamak üzere diş ipi uygulaması ile dişetlerinde alınan cevap, şiddetli iltihap şeklinde belirlenmiştir. Her iki grupta histolojik olarak plak toplanmasına bağılı iltihabi infiltrasyon gözlenmiştir.

3. Kontrol grubu kobaylara krom-nikel içerikli metal anoların takılması ile toplam 24 kobayın 3 ünde irritasyona bağılı hiperemi ve dişeti çekilmesi görölmüş, bu irritasyonun 72 saat sonra kaybolduğı ve dişetlerinin sağlıklı yapısını koruduğı gözlenmiştir. Nikele duyarlı deney gruplarında ise, krom-nikel içerikli anoların takılmasından hemen sonra, dişetlerinde eritematöz ödemle karakterize, iltihabi bir tablo saptanmıştır.

Histolojik olarak kontrol grubu kobaylarda, 48 ve 72 saatte travmaya bağılı ülserasyon ve minimal iltihabi infiltrasyon gözlenmiştir. Deney gruplarında ise; özellikle eosinofil, lenfosit ve plazma hücreleriyle karakterize allerjik iltihap açıkça görölmüştür.

Deney ve kontrol grubu kobaylara ano takıldıktan sonra, klinik olarak dişetlerinde görülen reaksiyonlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

4. Araştırmada elde edilen verilere dayanarak soy olmayan metal alaşımlarından hazırlanan dental restorasyonlar sonrası bir dermatitis gelişirse; bunu alaşım içindeki nikelin neden olduğu bir faktör olarak düşünmek gerekir.

5. Nikel içerikli bir restorasyon planlandığında, duyarlılık için her hastaya yama testi yapılmalı. Eğer hasta, metallere karşı bilinen bir allerjisi varsa; özellikle nikele duyarlı ise, yama test sonuçları pozitif olacaktır. Böyle hastalarda, sonradan çıkacak bazı sorunlardan kaçınmak için, nikel içerikli alaşımların kullanılmasından sakınılmalıdır.

6. Restorasyonlarda kullanılan alaşımların kimliğini ve bileşenlerini, özellikle de nikel içerip içermediğini bilmek, dişhekiminin sorumluluğundadır. Bu bilginin hastanın kalıcı kayıtlarında bulunması gerekir.

7. Bu çalışmanın sonuçları, literatür incelemeleriyle karşılaştırıldığında; nikel içeren dental alaşımların intraoral kullanımı ile oluşan allerjik reaksiyonların bir dezavantaj olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle nikel içerikli soy olmayan metal alaşımlarının dişhekimliği alanında rutin olarak kullanımı konusunda bilinçli ve dikkatli davranılması önerilir.

Ö Z E T

Nikelin yüksek allerjik potansiyeli karşısında, bu metalin, duyarlı hastalarda ağız içi restorasyonlarında kullanımının artışı, allerjik reaksiyonların meydana gelmesine neden olmuştur.

Çalışmamız, 56 kontrol, 56 deney olmak üzere toplam 112 kobay üzerinde gerçekleştirilmiştir. Magnusson ve Kligman yöntemine göre nikel duyarlaştırılmış deney grubu ve normal kontrol grubu kobayların, alt çene dişlerine yaklaşık % 65 nikel içerikli bir krom-nikel alaşımı olan Remanium-G metalinden hazırlanan döküm anolar yerleştirilerek, 48-72 saat ve 15 gün sonra ortaya çıkan lokal allerjik cevaplar, klinik ve histolojik olarak incelenmiştir.

Duyarlı kobaylarda klinik olarak gözlenen iltihabi değişikliklerin, travmaya bağlı nonspesifik bir cevap olmayıp; allerjik bir iltihap olduğu histolojik olarak saptanmıştır.

Deneyssel olarak nikel içerikli bu tip alaşımlara karşı gösterilen allerji ile, alaşım kullanımı için hastaların önceden test edilmesi ve duyarlı kişilerde bu alaşımların kullanılmasının kontrendike olması sonucuna varılmıştır.

K A Y N A K L A R

1. Assheton-Chin, H. : Allergy to nickel. *Aust Dent J* 25(5): 299, 1980.
2. Baran, G., Farber, P.A. : Nickel toxicity I. Tissue response of guinea pigs to alloy implants. *J Dent Res* 60(SIA): 434, 1981.
3. Barranco, V.P., Solomon, H. : Reaction to nickel. *JAMA* 223: 326, 1973.
4. Barranco, V.P., Solomon, H. : Eczematous dermatitis from nickel.
JAMA 220: 1244, 1972.
5. Basker, R.M. : Nickel sensitivity, some dental implications. *Br Dent J* 151(12): 414-415, 1981.
6. Blanco, L. : The nickel problem. *JPD* 48: 99, 1982.
7. Blanco, L., Dalmau, D.D.S. : A study of nickel allergy. *JPD* 52(1): 116-119, 1984.
8. Caputo, A.A. : Biological implications of dental materials. *Dent Clin North Am* 24(2): 331-41, 1980.
9. Christensen, O.B. : Micromorphology and specificity of orally induced flare-up reactions in nickel-sensitive patients. *Acta Der Ven* 61(6): 505-510, 1981.
10. Comaish, S. : A case of contact hypersensitivity to metallic Gold.
Arch Derm 99: 720-3, 1969.

11. Council on Dental Materials, Instruments, and Equipment : Biological effects of nickel-containing dental alloys. JADA 104: 501-505, 1982.
12. Dentaureum Catalogue : Dental technique prosthetics. Edition 8/1984.
13. Elgart, H.L., Higdon, R.S. : Allergic contact dermatitis to gold. Arch Derm 103: 649, 1971.
14. Epstein, S. : Epidermal and dermal reactions in a case of sensitivity to nickel. J Invest Derm 38: 37, 1962.
15. Espevik, S. : Corrosion of base metal alloys in vitro. Acta Odont Scand 36: 113-117, 1978.
16. Fisher, A.A. : Allergic eczematous contact dermatitis due to metallic nickel. JAMA 161: 717, 1956.
17. Fox, J.M., Kennedy, R., Rostenberg, A. : Eczematous contact-sensitivity to Gold. Arch Derm 83: 956, 1961.
18. Gaul, L.E. : Development of allergic nickel dermatitis from earrings. JAMA 200: 176, 1967.
19. Gülmezoğlu, E. : Bağışıklığın Temelleri. III. Baskı, H.Ü. Yayınları A/16, Ank. 1983.
20. Hutchinson, F. : The immunological basis of nickel hypersensitivity further in vitro studies. Scot Med J 20(5): 276, 1975.
21. Kenneth, L., Kalkwarf, D.D.S. : Allergic gingival reaction to esthetic crowns. Quint Int Dent Dig 15: 741, 1984.
22. Levantine, A.V. : Sensitivity to metal dental plate. Proc R Soc Med 67: 1007, 1974.

23. Magnusson, B. : Nickel allergy and nickel-containing dental alloys.
Scand J Dent Res 90(2): 163, 1982.
24. Magnusson, B., Bergman, M. : Hypersensitivity to nickel from dental restorations. J Dent Res 56(SCIA): A-127, 1977.
25. Magnusson, B., Kligman, A.M. : The identification of contact allergens by animal assay, the guinea pig maximization test. J Invest Dermatol 52: 268, 1969.
26. McLean, J.W. : The science and art of dental ceramics. Quintessence Publishing Co., Vol. 1, p. 90, 1980.
27. The Merck Index, Nickel, 9th Ed. page 6312, 1976.
28. Moffa, J.P. : Allergic response to nickel containing dental alloys.
J Dent Res 56: B78 107, 1977.
29. Moffa, J.P. : Incidence of nickel sensitivity in dental patients.
J Dent Res 62(SI): 199, 1983.
30. Pegum, J.S. : Nickel allergy. Lancet 1(7859): 674, 1974.
31. Peyton, A.F. : Restorative dental materials. St Louis, Mosby Co. 4th ed., page 361, 1975.
32. Phillips, R.W. : Scinner's Science of Dental Materials. 7th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1973.
33. Prystowsky, S.D., et all. : Contact sensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine, and benzocaine in a general population : Relationships between age, sex, history of exposure, and reactivity to standart patch tests. Clin Res 26(3): A 301, 1978.

34. Rostenberg, A., Perkins, A.J. : Nickel and cobalt dermatitis.
J Allergy 22: 466-474, 1951.
35. Samitz, M.H., Katz, S.A. : Nickel dermatitis hazards from prostheses.
In vivo and in vitro solubilization studies. *Br J Derm* 92(3): 287-290, 1975.
36. Samitz, M.H., Klein, A. : Nickel dermatitis hazards from prostheses.
JAMA 223: 1159, 1973.
37. Scales, J.T., Winter, G.D. : Corrosion of orthopaedic implants.
Br Med J 2: 478-482, 1961.
38. Schriver, W.R. : Allergic response to stainless steel wire. *Oral Surg* 42: 578-581, 1976.
39. Shelley, W.B., Resnik, S.S. : Basophil degranulation induced by oral poison Ivy antigen. *Arch Derm* 92: 147, 1965.
40. Spiechow, E. : Experimental investigations on sensitivity to nickel present in alloys used in dentistry carried out on guinea pigs previously sensitized to this metal. *Swed Dent J* 7(1): 39-43, 1983.
41. Stevens, L. : Some aspects of non-precious metal alloys for ceramic restorations. *Aust Dent J* 22(1): 11-3, 1977.
42. Stoddart, J.C. : Nickel sensitivity as a cause of infusion reactions.
Lancet 2: 741, 1960.
43. Suca, S. : Köpeklere uygulanan kemik-içi implantlarda, 5 ayrı metalik alaşıma karşı doku reaksiyonlarının incelenmesi. Doktora tezi, Ankara, 1977.

44. Sümbüloğlu, K. : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. 1 ci baskı, Ankara, Matis Yayınları, 1978.
45. Vandenberg, J.J. : Experimental nickel contact sensitization in man.
J Invest Derm 41: 413-418, 1963.
46. Wahlberg, J.E. : Sensitization and testing of guinea pigs with nickel sulfate. Dermatolog 152(6): 321-330, 1976.
47. Wood, J.F.L. : Mucosal reaction to cobalt-chromium alloy. Brit Dent J 136: 423-424, 1974.
48. Woody, R.D. : Apparent cytotoxicity of base metal casting alloys.
J Dent Res 56(7): 739, 1977.