

Dental İmplant Yüzey Özellikleri ve Biyolojik Ortamla Etkileşimler: Bölüm I: Doku İmplant Etkileşimleri ve Moleküler Olaylar

Surface Properties of Dental Implants and Interactions With The Biological Environment: Part I: Tissue-Implant Interactions and Molecular Events

Yeliz KILINÇ*, Sara SAMUR ERGÜVEN**, Erkan ERKMEN***

Özet

Osseointegrasyon kemik matriksi ve osteoblastların implant yüzeyine yumuşak yada fibröz doku araya girmeksizin doğrudan apozisyonu olarak tanımlanmaktadır. Dental implantların başarılı osseointegrasyonu kemik implant arayüzeyinde gerçekleşen kompleks etkileşimler ile sağlanmaktadır. Dental implant yüzeyi arayüzey reaksiyonlarının kontrol edilmesinde anahtar bir role sahiptir. Yüzey özellikleri protein adsorpsiyonu, hücre-yüzey etkileşimleri ve hücre-doku gelişimi gibi çeşitli süreçlere etki etmektedir. Bu makalede kemik implant yüzeyi ile ilgili güncel bilgiler gözden geçirilmiş ve temel moleküler olaylar açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Osseointegrasyon, dental implant yüzeyi, kemik implant arayüzeyi

Abstract

Osseointegration is defined as the direct apposition of bone matrix and osteoblasts to the implant surface without any intervening soft or fibrous tissue. The successful osseointegration of dental implants is achieved through complex interactions that take place at the bone-implant interface. Dental implant surface plays a key role in controlling these interface interactions. Surface properties directly affect various processes including protein adsorption, cell-surface interactions and cell/tissue development. In this paper current knowledge of the bone-implant interface is reviewed and basic molecular events are described.

Key Words: Osseointegration, Dental Implant Surface, Bone-Implant Interface

* Dt. Araştırma görevlisi Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.

** Dt Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.

*** Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.

Kemik implant ara yüzeyinin gelişmesi ve devamlılığının sürdürülmesi, kemik matriksi ve osteoblastın implant yüzeyine yumuşak veya fibröz doku araya girmeksizin doğrudan apozisyonu ile gerçekleştirilir. Bu süreç osseointegrasyon olarak adlandırılır. Osseointegrasyon kemik ve implant yüzeyi arasındaki güçlü bileşim için zorunludur¹. Diğer bir tanımlama ile osseointegrasyon hayat boyu süren kemik yapımını, fonksiyona adaptasyonu ve tamiri ifade eder².

Günümüzde osseointegrasyonu geliştirmek için alternatif yollardan biri implant yüzey teknolojisidir. Dental implantların başarılı osseointegrasyonu kontak noktasındaki kemik-implant etkileşimlerine bağlıdır. Dental implant yüzeyleri bu etkileşimlerde anahtar rol oynar. İmplant yüzey özellikleri belirgin olarak yüzeydeki kemik oluşumunu ve kemik devamlılığının sağlanmasını etkiler. Osseointegrasyon, alloplastik yüzeylerdeki kemik oluşumuna katılan hücresel süreçlerle elde edilir. Kemik devamlılığının sağlanması, fonksiyonel yüklemeye devamlı adaptasyona ve implant kemik ara yüzeyindeki aşırı yüklenme sonrasında gerçekleşen hasarın tamirine bağlıdır³.

Yüzey modifikasyonları biyomateryallere mekanik, kimyasal ve fiziksel özellikleri geliştirmek için uygulanır. Hem dental hem de ortopedik uygulamalar için üretilen implantlarda yüzey modifikasyonlarının amacı osseointegrasyonun teşviyle sonuçlanacak biyolojik, mekanik ve morfolojik uyumlu vital dokuları oluşturmaktır⁴.

Biomateryal yüzeyinin özellikleri biyolojik cevaba ilişkin süreçleri yönlendirir. Biomateriyal yüzeyi dört sebepten dolayı biyolojik etkileşimlerde kritik rol oynamaktadır:

Biomateriyal yüzeyi biyolojik çevre ile temas eden tek kısımdır.

Biomateriyalin yüzey bölgesi morfoloji ve kompozisyon açısından ana maddeden her zaman farklıdır.

Yüzey özellikleri biyolojik cevapları kontrol eder.

Yüzey özellikleri ara yüzeyin mekanik stabilitesine etki eder⁴.

Canlı dokunun herhangi bir biomateryale verdiği ilk cevap rejeksiyondur. Bu duruma göre biomateryal normal olarak konak doku tarafından yabancı madde olarak kabul edilir. Bu yabancı maddelerin canlı dokular tarafından biyolojik kabulü, esasen organik

madde ve inorganik madde arasındaki yüzey ve ara yüzey reaksiyonlarıyla kontrol edilir. Yüzey, sadece maddenin serbest sonlanması değildir. Yüzey, diğer maddeler ile temas ve sınır bölgesidir. Katı, sıvı ve gaz gibi homojen bileşenleri kapsayan ve birbirinden kolaylıkla ayırt edilebilen bir fiziksel sistem **faz** olarak adlandırılır. Birbirinden ayrı bu fazların temasta olduğu sınır ise **ara yüzey** olarak adlandırılır⁴.

Kemikle ilgili uygulamalarda implant başarısı, implant materyalinin biyolojik, fizikokimyasal ve mekanik özelliklerine bağlıdır. Doku cevabı ve çevre reaktivitesi nedeniyle implant yüzeyi sürekli bir değişim içerisindedir. Bu süreç uzun dönem implant stabilitesi ile ilişkilidir. Diğer bir ifadeyle implant entegrasyonu, başlıca doku implant ara yüzeyinde meydana gelen sistemin performansı ile belirlenir. Doku ve implant arasındaki önemli etkileşimlerin çoğu, materyal yüzeyi ve biyolojik çevre arasında oluşturulan ara yüzeyde meydana gelir. İmplantlar için bu etkileşimler genellikle protein-yüzey ve hücre-yüzey fenomeninden oluşur⁵. Materyalin yapısı, şekli, topografisi, kimyası, yüzey enerjisi ve mekanik özellikleri moleküllerin oryantasyonunu ve hangi moleküllerin yüzeye absorbe olacağını belirleyebilmekte ve böylece normal kemik hücresel gelişimini etkileyebilmektedir⁶.

İmplantasyonu takiben hem biyolojik bölgede hem de materyal bölgesinde çeşitli olaylar meydana gelir. Kasemo ve Lausma'nın tanımladığı ara yüzey senaryosuna göre ilk moleküler olaylar özel hücre ve doku cevaplarına yol açan ikincil olaylara sebep olur⁷. Biyolojik bölgede su molekülleri ve hidrate olmuş iyonlar nanosaniyeler içinde implant yüzeyi ile ilişkide bulunur. Su molekülleri hızla yüzeye bağlanır ve yapısı normal sıvı sudan farklı olan tek ya da çift su katmanı oluşturur. Su moleküllerinin özgün düzenlemeleri atomik seviyedeki yüzey özelliklerine bağlı olarak hassastır. Çok reaktif yüzeylerde su (H₂O) molekülleri çözünmeye uğrar ve hidroksile yüzeyleri oluşturur. İkinci tip bir yüzey H₂O moleküllerini bir bütün olarak çözünmemiş moleküller şeklinde güçlü bir şekilde bağlar. Her iki yüzey de hidrofilik ve ıslanabilir yüzeylerdir. Islanamayan ya da hidrofobik yüzey olarak adlandırılan üçüncü tip yüzeyde ise H₂O yüzey bağı buzdaki hidrojen bağlarından daha zayıftır. Bu nedenle hidrofobik ve hidrofilik kavramları, su damlacıkları için kontak açısında ifade edilen, direkt olarak suyun moleküler düzeyde yüzeye bağlanma gücü ile ilişkilidir^{7,8}.

Substratın varlığı lokal olarak su moleküllerinin organizasyonunu değiştirir ve bu da sırasıyla milisaniyeler içinde gözlenen biomoleküllerin absorpsiyonuna etki eder. Vücutta implant yüzeyi ile etkileşecek yüzlerce biomolekül mevcuttur. Absorpsiyon, yer değiştirme ve alışverişi içeren, küçük ve düşük afiniteli moleküllerin biyomateriyal için daha büyük afinite gösteren büyük parçalarla yer değiştirdiği olaylar dizisi meydana gelir. Yüzeyle etkileşim ayrıca biomoleküllerin oryantasyonunu ve konfirmasyonunu değiştirebilmektedir. Zamanla hücreler farklı biomolekül çeşitleriyle önceden hazırlanmış olan implant yüzeyi ile karşılaşır. Hücreler çıplak biyomateriyal yüzeyi ile etkileşmezler⁹.

Su tabakası nanosaniyeler içinde oluştuğunda sodyum ve klor gibi doğal iyonlar ara yüzeye katılırlar ve hidrate iyonlar olarak su tabakasıyla birleşirler. Bu iyonların spesifik düzenlemeleri ve su kabukları yüzey özelliklerinden etkilenirler⁷.

Bir süre sonra implantı çevreleyen biyosıvı içindeki biomoleküller yüzeye ulaşırlar ve buraya kompleks bir olaylar serisi içinde absorbe olurlar. Bu olaylar başlangıç absorpsiyonunu, daha küçük proteinlerin sonunda daha büyükleriyle yer değiştirdiği zaman oluşan konfirmasyonel değişimleri ve yer değiştirmeyi içerir. Biyosıvı içerisinde birçok farklı protein olduğu için protein tabakasının kompozisyonu yüzeye erken ve geç zamanda ulaşan proteinlerin karışımı olacaktır. Fakat yüzeyle daha güçlü bir bağlantısı olacaktır^{7,9}.

Farklı yüzeyler protein bağlanması için çok farklı olanaklar sağlamaktadır. Bu yüzden yüzeydeki protein karışımının hem gerçek yapısı hem de konfirmasyonel durumu, yüzeyin suyu nasıl bağladığı gibi orijinal yüzey özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Hidrofilik ve hidrofobik yüzeyler proteinleri farklı olarak bağlarlar. Çok hidrofobik yüzeylerde proteinlerin araya giren su kabukları olmadan yüzeye en yakın olan hidrofobik segmentleri ile bağlanması daha olası iken, çok hidrofilik yüzeylerde proteinlerin yüzeye doğru intakt su kabukları ile beraber hidrofilik alanları ile bağlanmaları daha olasıdır^{7,10,11}.

Protein tabakası kurulduğunda bu basamakta canlı hücreler meydana çıkar. Bunlar proteinlerden 1000 ya da 10.000 kat büyük olup, yapı ve fonksiyon olarak çok daha fazla kompleksdir. Hücreler protein kaplı yüzeyle; yüzeye ulaşan hücre uzantıları, hücre

membranı, membran bağlı proteinler ve reseptörler aracılığıyla etkileşirler. Hücre yüzey etkileşiminin yüzey özgünlüğü kısmen protein tabakası oluşumu ve organizasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu da yüzeyin suyu, iyonları ve farklı biomolekülleri nasıl bağladığı ile ilişkilidir⁷.

İmplantların kemik kavitesine yerleştirilmesinden hemen sonra implant yüzeyini kaplayan proteinler, lipitler, şekerler ve iyonlar yüzeye yapışacak olan hücrelerin tipini belirler. Bunu platellet agregasyonu, büyüme faktörü ve sitokin salınımıyla birlikte pıhtı formasyonu izler. Platellet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF β) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) yüzeye doğru migre olan mezenşimal hücrelerin çoğalmasını teşvik eder. Kemik içerisinde bu hücreler osteoblastlara farklılaşır ve matriks vezikülleriyle büyüme faktörlerini içeren osteoidi sentezlerler. Ek olarak bu hücreler ekstraselüler sıvıya PDGF, IGF-1 ve BMP-2 gibi kemik morfogenetik proteinleri içeren büyüme faktörlerini salgırlar. Bu büyüme faktörleri osteoblastlar üzerinde otokrin yollarla ya da komşu hücreler üzerinde parakrin yollarla etki ederler. Bu yolla implant yüzeyi endosteum ile birlikte implant yüzeyindeki kemik oluşumunu etkiler. PGE2 gibi prostanooidler ve diğer mediatörler de salınır. Uzak bölgelerdeki hücreleri etkileyen bu faktörlerin bazıları sistemik etkiye sahiptir. TGF β 1 gibi diğer faktörler latent formda osteoid matriks içinde depolanır. Remodeling fazı boyunca matriks mineralize olur olmaz, osteoblastlar tarafından rezorbe edilebilir. Bu süreç latent TGF β 1'i aktive eder. Aktive olmuş büyüme faktörü osteoblast farklılaşmasını aktive eder ve osteoklast aktivitesini inhibe eder. Hücreler de kendi başlarına önemli rol oynarlar. Hücreler ekstraselüler matriks, büyüme faktörleri ve diğer mediatörler vasıtasıyla yapıştıkları yüzeyleri modifiye ederler. Bu, hücrelerin yüzey bağımlı otokrin düzenlemesi ile meydana gelir. Son aşamada uzak bölgelerdeki hücreler ekstraselüler sıvıya düzenleyici faktörlerin salınımıyla module edilirler⁵.

Yüzeyin hücrelere ve genel doku cevabına etki ettiği diğer bir mekanizma, yüzeyden hücre membranına penetre olabilen ya da membran bağlı reseptörleri aktive edebilen iyon ve moleküllerin salınabilme potansiyelidir. Bu tip pozitif uyarılar kalsiyum fosfat iyonları gibi inorganik bir yapıda ya da

büyüme hormonları ve enzimleri gibi organik molekül yapısında olabilmektedir. Negatif uyarılarsa alerjik olan korozyon ürünleri olabilmektedir. Diğer bir faktör ise yüzey mikrotopografisinin protein-yüzey ve hücre-yüzey etkileşimlerine etki etmesidir. Biyolojik varlıklarla karşılaştırılabilen boyutu ve kurvatür çapı olan kavisli yüzeyler, çukurlar, çıkıntılar, kaviteler düz bir yüzeyden farklı olarak biyolojik etkileşimleri uyaracaktır⁷.

İdeal osseointegrasyon, de novo kemiğin implant yüzeyine adezyonudur. Fakat implant ve kemik dokusu arasında proteoglikan, glikozaminoglikan, kolajen ve fibronektinden zengin kalın, amorf bir glikoprotein tabakası olduğunu göz önüne almak önemlidir. Günümüzde osseointegrasyonun, kemik implant ara yüzeyinde esas olarak proteoglikanlardan zengin ekstraselüler matriksten oluşmuş ince bir tabaka yoluyla meydana geldiği kabul edilmektedir. Aktifleşmiş osseointegrasyon mekanizması, önceki implant yüzey işleminin ve kemik doku oluşumunu teşvik etmek için

bilgi aktaran ekstraselüler matriks ile ilişkili peptitlerin varlığının bir fonksiyonudur^{12,13}.

İmplant osseointegrasyonuna moleküler ve hücresele destek, kemik oluşumu ve kemik adaptasyonuna etki eden faktörleri içermektedir. Birçok araştırma büyüme faktörlerinin, matriks moleküllerinin ya da hücrelerin implantlardaki kemik oluşumunu arttırmak amacıyla olası kullanımını ifade etmektedir. İmplant tedavisinin gelişimi ve sonuçları için birtakım potansiyel yollar tanımlanabilir. Hızlandırılmış yara iyileşmesi, kötü prognoza sahip alanlarda hedeflenen kemik kütlesi, implantlardaki kemik kaybının rejenerasyonu, ogmentasyon ve implant yerleştirilmesi için yapılacak olan eş zamanlı yaklaşımlar klinik gereksinimler olabilecektir. Moleküler ve hücresele stratejiler araştırmaların diğer bir yönünü yansıtmaktadır. Ayrıca bu stratejiler implantlarla ilişkili olan alloplastik ve biyomekanik faktörlere bağlıdır^{2,14,15}.

Kaynaklar

1. Krause A., Cowles EA. Integrin-mediated signaling in osteoblasts on titanium implant materials. J. Biomed. Mater. Res. 52: 738-747, 2000.
2. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: Clues for future improvements. J. Prosthet. Dent. 80: 439-449, 1998.
3. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endossous implants. J. Prosthet. Dent. 84: 522-534, 2000.
4. Oshida Y. Bioscience and Bioengineering of Titanium Materials: Amsterdam: Elsevier BV, 2006, 8-97.
5. Davies JE. Bone Engineering. Em Squared Inc., Toronto: 1999.
6. Mano JF, Neves NM, Reis RL. Mechanical characterization of biomaterials:Reis RL, Roman JS. Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. New York: CRC Press, 2005,152-175.
7. Kasemo B., Gold J. Implant Surfaces and Interface Processes. Adv. Dent. Res. 13: 8-20, 1999.
8. Puelo DA., Thomas MV. Implant Surfaces. Dent Clin N Am 50: 323-338, 2006.
9. Horbett TA., Brash JL. Proteins at interfaces:current issues and future prospects. Brash JL, Horbett TA. Proteins at interfaces: physiochemical and biochemical studies. Washington: American Chemical Society, 1987, 1-33.
10. Norde W. Driving forces for protein absorption at solid surfaces. Macromol. Symp. 103: 5-18, 1996.
11. Israelachvili J.,Wennerstorm H. Role of hydration and water structure in biological and colloidal interactions. Nature 379: 219-225, 1996.
12. Elias CN., Oshida Y., Lima JH., Muller CA. Relationship between surface properties(roughness, wettability and morphology) of titanium and dental

- implant removal torque. J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 1:234-242, 2008.
13. Yoshinari M., Oda Y., Inoue T., Shimono M. Dry-process surface modification for titanium dental implants. Metallurgical and Materials Transactions A 33:511-519, 2002.
 14. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements. J. Prosthet. Dent. 80:439-449, 1998.
 15. Stanford CM., Brand RA. Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. J. Prosthet. Dent. 81:553-61, 1999.

Yazışma Adresi:

Dr. Yeliz KILINÇ
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.
Bışkek Cd.(8. Cd) 82. Sok. No: 4 06510 Emek/ANKARA