



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

**FARKLI DOZLARDA RADYOTERAPİ UYGULANMIŞ DENTİN
YÜZEYİNDE CAD/CAM SERAMİKLERİN BAĞLANTI
DAYANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Zübeyde YILDIZ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Murat ESKİTAŞÇIOĞLU

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

**FARKLI DOZLARDA RADYOTERAPİ UYGULANMIŞ DENTİN
YÜZEYİNDE CAD/CAM SERAMİKLERİN BAĞLANTI
DAYANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Zübeyde YILDIZ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Murat ESKİTAŞÇIOĞLU

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tarafından TDH-2021-9425 nolu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2022

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı uzmanlık öğrencisi Dt. Zübeyde YILDIZ tarafından hazırlanan “*Farklı Dozlarda Radyoterapi Uygulanmış Dentin Yüzeyinde CAD/CAM Seramiklerin Bağlantı Dayanımının Değerlendirilmesi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/03/2022

Prof. Dr. Funda BAYINDIR
Erzurum Atatürk Üniversitesi
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Murat ESKİTAŞÇIOĞLU
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Kader TATAR
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Gökhan OTO
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Farklı Dozlarda Radyoterapi Uygulanmış Dentin Yüzeyinde CAD/CAM Seramiklerin Bağlantı Dayanımının Değerlendirilmesi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dt. Zübeyde YILDIZ

01.03.2022

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve lisans eğitimim boyunca desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim ve her zaman örnek alacağım ve örnek göstereceğim değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat ESKİTAŞÇIOĞLU'na,

Akademisyenliği çok severek yapan ve sevdiren, mesleki gelişimime çok büyük katkısı olan, eğitim süresince hep yanımda olan, desteğini ve sevgisini sürekli hissettiren değerli bölüm hocam Dr. Öğr. Üyesi Beyza ÜNALAN DEĞİRMENCİ'ye,

Eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Kader TATAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet UĞUR'a ve Dr. Öğr. Üyesi İdris KAVUT'a,

Hem lisans hem de uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Esin ÖZLEK ve Dr. Öğr. Üyesi Alperen DEĞİRMENCİ'ye,

Tez süresince benden yardımlarını esirgemeyen Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi Taylan TUĞRUL'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım başta sevgili arkadaşlarım Beyza KARADAĞ, Ömer ASLAN, Nesli Damla DENİZ olmak üzere çalışma arkadaşlarım Mehmet Şerif AKDENİZ, Rabia BOZBAY, Tuğba Aycan ERYURT, Özgür Ozan TANRIKUT, Önder CENGİZ, Suhan İNAL ve diğer anabilim dallarındaki arkadaşlarıma,

Bu süreçte beni yalnız bırakmayan, her koşulda yanımda olan, Van'da ikinci bir ailem olan, çoğu zaman mesleki konularda da birbirimizi desteklediğimiz ve bilgi alışverişi yaptığımız sevgili meslektaşlarım ve dostlarım Dt. Elif Töre SARİ ve Dt. Nihal FAHRZADEH'e,

Aramızda kilometreler de olsa bu süreçte beni destekleyen sevgili arkadaşlarım Ceylan YILDIZ, Fidan POLAT, Şükran ÇELEPKOLU, Bahar BEYAZIT, Hasret YİĞİT, Betül PEKGÖZ, Leyla TOKMAN, Meab DENİZ, Muharrem BATUR ve Yusuf YILDIZ'a,

Beraber zaman geçirmekten keyif aldığım ve bu süreç boyunca yanımda olan sevgili arkadaşlarım Müjgan AYDIN, Ayşegül ÖNER TALMAÇ, Aykut KAÇTAŞ, Malik CAN, Emrah ÇİFTÇİ, Hazım UMUR, Mehdi AKDEMİR, Birgül AKDOĞAN, Nusret TÜRKMEN'e,

Bu günlere gelmem için maddi manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve emeklerine layık olmaya çalıştığım başta annem Halime YILDIZ olmaz üzere tüm aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Yıldız Z, Farklı dozlarda radyoterapi uygulanmış dentin yüzeyinde CAD/CAM seramiklerin bağlantı dayanımının değerlendirilmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van 2022.

Amaç: Bu çalışmada farklı dozlardaki iyonize radyasyonun 4 farklı rezin siman ile simante edilen CAD-CAM feldspatik seramik blokların dentine mikro-bağlanma dayanım gücü değerlendirilmiştir.

Materyal ve metod: Bu çalışma için 48 adet çürüksüz 3.molar diş çalışmaya dahil edilmiştir. Mikrosertlik ölçümü Vickers mikrosertlik test cihazında radyoterapi öncesi ve sonrası yapıldı. Vickers testi sonrası dişler kontrol grubu da dahil olmak üzere 3 gruba ayrıldı (n=16). Kontrol grubuna radyasyon uygulanmadı. Bir gruba (n=16) toplam doz 70 Gy, diğer gruba (n=16) ise toplam doz 40 Gy olacak şekilde günlük 2 Gy fraksiyona maruz bırakıldı. Radyasyon sonrası her bir grup kendi içerisinde rastgele olacak şekilde 4 gruba (n=4) ayrıldı ve feldspatik CAD/CAM seramikler 4 farklı rezin siman ile dentin yüzeyine simante edildi. Her grup kendi içerisinde tekrardan 2'ye ayrıldı ve bir grup UV yaşlandırma cihazında (Prowhite, Turkey) yapay olarak yaşlandırıldı. Kontrol grubu ise yapay yaşlandırmaya maruz bırakılmadı. Böylece toplamda 24 grup oluşturuldu. Dişlerden elmas bıçak yardımıyla 1.5 mm²'lik kesitler elde edildi. Her grup için toplamda 12 örnek elde edildi. Elde edilen örneklerin mikrotensile bağlanma dayanımları ölçüldü. Örneklerin kopma yüzeyleri stereomikroskopta incelendi. Her grupta örneklerden rastgele biri seçilerek toplam 24 örnek SEM ile incelendi. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Testleri ile incelendi.

Bulgular: Radyasyon ve radyasyon dozunun mikrosertlik verileri üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Radyoterapi 70 Gy uygulandığında en düşük mikrosertlik değerleri gözlemlenirken; en yüksek mikrosertlik değerleri ise radyasyon uygulanmayan örneklerden elde edilmiştir. Mann Whitney U testi verilerine göre UV yaşlandırmaya maruz bırakılan örneklerin mikrotensile bağlantı dayanımı, yaşlandırma yapılmayan örneklerle göre daha düşük bulunmuştur. Radyoterapi dozu ana etkisi mikrotensile bağlantı dayanımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Simanlar kendi aralarında kıyaslandığında en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı G-CEM LinkForce grubunda gözlenirken, en düşük bağlantı dayanımı ise 3M ESPE RelyX U200 grubundan elde edilmiştir. Radyoterapi ve siman etkileşiminin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde etkisi olduğu gözlemlenmiştir. En yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı radyoterapi almayan ve G-CEM Link Force simanından elde edilirken; en düşük mikrotensile bağlantı dayanımı radyoterapi dozu 70 Gy olan ve 3M ESPE RelyX U200 simanından elde edilmiştir. Yaşlandırma yapılma durumuna göre başarısızlık tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0,001). Radyoterapi, radyoterapi dozu ve simanlara göre ise başarısızlık tipleri farklılık göstermemektedir (p>0,050). Mikrotensile bağlantı dayanımı ile mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur (r=0,58; p<0,001).

Sonuç: Radyasyon ve UV yaşlandırma sonrası CAD/CAM feldspatik seramiklerin bağlantı dayanımlarının negatif yönde etkilendiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: CAD/CAM cam seramik bloklar, dentin bağlantı dayanımı, radyoterapi, ultraviyole yaşlandırma

ABSTRACT

Yıldız Z, Evaluation of the bond strength of CAD/CAM ceramics on the dentin surface treated with different doses of radiotherapy, Van Yuzuncu Yil University, Department of Prosthodontics, Speciality Thesis, Van, 2022.

Objective: In this study, the micro-bonding strength of CAD-CAM feldspathic ceramic blocks cemented with 4 different resin cements of different doses of ionizing radiation to dentin was evaluated.

Materials and methods: For this study, 48 caries-free third molar teeth were included in the study. Microhardness measurement was made in Vickers microhardness tester before and after radiotherapy. After the Vickers test, the teeth were divided into 3 groups, including the control group (n=16). Radiation was not applied to the control group. One group (n=16) was exposed to a total dose of 70 Gy, and the other group (n=16) was exposed to a daily fraction of 2 Gy with a total dose of 40 Gy. After radiation, each group was randomly divided into 4 groups (n=4) and feldspathic CAD/CAM ceramics were cemented to the dentin surface with 4 different resin cements. Each group was divided into 2 again and one group was artificially aged in a UV aging device (Prowhite, Turkey). The control group was not exposed to artificial aging. Thus, a total of 24 groups were created. Sections of 1.5 mm² were obtained from the teeth with the help of a diamond blade. A total of 12 samples were obtained for each group. The microtensile bond strength of the obtained samples was measured. The rupture surfaces of the samples were examined under a stereomicroscope. A total of 24 samples were analyzed by SEM, by randomly selecting one of the samples in each group. Data were analyzed with IBM SPSS V23. Conformity to the normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov Tests.

Results: It was observed that radiation and radiation dose had an effect on the microhardness data. When radiotherapy 70 Gy is applied, the lowest microhardness values are observed; The highest microhardness values were obtained from the non-irradiated samples. According to the Mann Whitney U test data, the microtensile bond strength of the samples exposed to UV aging was found to be lower than the samples that were not aged. The main effect of radiotherapy dose was found to be statistically significant on microtensile bond strength ($p < 0.001$). When the cements were compared among themselves, the highest microtensile bond strength was observed in the G-CEM LinkForce group, while the lowest bond strength was obtained from the 3M ESPE RelyX U200 group. It was observed that the interaction of radiotherapy and cement had an effect on the strength of the microtensile bond. While the highest microtensile bond strength is obtained from non-radiotherapy and G-CEM Link Force cement; The lowest microtensile bond strength was obtained from 3M ESPE RelyX U200 cement with a radiotherapy dose of 70 Gy. There is a statistically significant difference between the distribution of failure types according to the aging status ($p < 0.001$). Failure types do not differ according to radiotherapy, radiotherapy dose and cements ($p > 0.050$). A statistically positive and moderate correlation was found between microtensile bond strength and microhardness values ($r = 0.58$; $p < 0.001$).

Conclusion: It was observed that the bond strength of CAD/CAM feldspathic ceramics was negatively affected after radiation and UV aging.

Key Words: CAD/CAM glass ceramic blocks, dentin bond strenght, radiotherapy, ultraviolet aging

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanser	2
2.1.1. Kanser epidemiyolojisi	3
2.1.2. Baş ve Boyun Kanserleri	3
2.1.3. Baş ve Boyun Kanserleri İçin Risk Faktörleri	12
2.2. Prekanseroz Lezyonlar ve Prekanseroz Durumlar	22
2.2.1. Lökoplaki	23
2.2.2. Proliferatif Verriköz Lökoplaki (PVL)	25
2.2.3. Eritroplaki	25
2.2.4. Aktinik (Solar) Şelitis	26
2.2.5. Liken Planus	27
2.2.6. Ters sigara içmeye bağlı oluşan damak lezyonları	28
2.2.7. Lupus Eritematozus	28
2.2.8. Submuköz Fibrozis	29

2.2.9. Diskeratozis konjenita.....	29
2.2.10. Kseroderma Pigmentozum.....	30
2.2.11. Sideropenik Disfaji (Paterson-Kelly ya da Plummer-Vinson Sendomu) ...	30
2.2.12. Epidermolizis Bülloza	30
2.3. Baş ve Boyun Radyoterapisinin Ağız Dokuları Üzerine Yan Etkileri.....	31
2.4. Seramikler	40
2.4.1. Dental Seramiklerin İçeriği.....	41
2.4.2. Dental Seramiklerin Sınıflandırılması	42
2.5. CAD/CAM Sistemleri	47
2.6. Dental Simanlar	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Örneklerin hazırlanması	56
3.2. Mikrosertlik Ölçümü	58
3.3. Radyasyon Dozu Uygulama.....	58
3.4. Grupların Belirlenmesi	60
3.5. Örneklerin Simantasyonu	62
3.6. UV Yaşlandırma Uygulama	65
3.7. Mikrotensile Bağlanma Dayanımı Testi.....	67
3.8. Kopma Yüzeylerinde Meydana Gelen Başarısızlık Tiplerinin Değerlendirilmesi	69
3.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-Scanning Electron Microscobe) Analizi..	69
4. BULGULAR.....	72
4.1. Mikrosertlik testi bulguları.....	73
4.2. Mikrotensile bağlantı dayanımı testi bulguları.....	75
4.3. Mikrosertlik ve mikrotensile bağlantı dayanımı arasındaki ilişki	80
5. TARTIŞMA	87
KAYNAKLAR	104

SİMGELER VE KISALTMALAR

>	: Büyük
<	: Küçük
%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
Ark.	: Arkadaşları
CAD	: Computer Aided Design
CAM	: Computer Aided Manufacturing
CQ	: Kamforokinon
DEJ	: Dentinoenamel Junction
dk	: Dakika
DK	: Diskeratozis Konjenita
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EB	: Epidermolizis Konjenita
EBV	: Epstein Barr Virüsü
Gy	: Gray
HBO	: Hiperbarik Oksijen
HCV	: Hepatit C Virüsü
HNC	: Baş ve Boyun Kanseri
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSV	: Herpes Simplex Virüs
IM	: Işık mikroskobu
kj	: Kilojoule
LED	: Light Emitting Diode
M.Ö	: Milattan önce
M.S	: Milattan sonra
Mak.	: Maksimum
META	: Methacryloxyethyl trimellitate anhydride

Min.	: Minimum	
mm	: milimetre	
mm ²	: milimetrekaare	
Mpa	: Megapaskal	
n	: Örnek sayısı	
N	: Newton	
NFK	: Nazofarenks Karsinomu	
OLR	: Oral Likenoid Reaksiyonlar	
ORN	: Osteoradyonekroz	
Ort.	: Ortalama	
p	: İstatistiksel Anlamlılık	
PAC	: Plazma ark	
pH	: Hidrojen iyonları konsantrasyonu	
PVL	: Proliferatif Verrüköz Lökoplaki	
QTH	: Kuartz Tungsten Halojen	
r	: Pearson korelasyon katsayısı	
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu	
SHK	: Squamöz Hücreli Karsinomu	
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus	
t	: Bağımsız örnekler test istatistiği	
U	: Mann Whitney U test istatistiği	
UV	: Ultraviyole	
x	: Büyütme oranı	:
VHN	: Vickers mikrosertlik değeri	
X ²	: Ki-kare test istatistiği	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Araştırma akış şeması	55
Şekil 2: Hastalardan elde edilen 3.molar dişler	56
Şekil 3: Isomet cihazında dişlerin kesilmesi	56
Şekil 4: Silikon karbit kâğıt.....	57
Şekil 5: Akriliğe yerleştirilen dişler	57
Şekil 6: Mikrosertlik ölçümü (Shimadzu mikrosertlik test cihazı)	58
Şekil 7: Örneklerin radyasyona maruz bırakılması	59
Şekil 8: Çalışmada kullanılan seramik blok	60
Şekil 9: İzomet cihazında seramik blokların kesilmesi	60
Şekil 10: Çalışmada kullanılan rezin simanlar (A; G-Cem LinkForce/ B; G-CEM LinkAce/ C; BisCem/ D; RelyX U200).....	63
Şekil 11: Simantasyon işlemi	64
Şekil 12: LED ışık cihazı.....	65
Şekil 13: Örneklerin tutucu parçalara yerleştirilmesi	66
Şekil 14: Örneklerin cihaza sabitlenmesi	66
Şekil 15: Kullanılan UV Yaşlandırma cihazı	67
Şekil 16: Örneklerden kesit elde edilmesi	68
Şekil 17: Mikrotensile test cihazı	68
Şekil 18: Mikrotensile bağlanma dayanımı uygulanan örnek	69
Şekil 19: Örneklerin yüzeyine altın kaplama işlemi.....	70
Şekil 20: Mikroskobun tablasına sabitlenmiş örnekler	70
Şekil 21: SEM Cihazı	71
Şekil 22: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan dentin yüzeylerine ait mikrosertlik görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy).....	74

Şekil 23: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan dentin yüzeylerinin x2500 ve x5000'lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy)	75
Şekil 24: Radyoterapi uygulama sonrası rezin simanların mikrotensile bağlantı dayanımları grafiği.....	77
Şekil 25: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkForce rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000'lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy).....	81
Şekil 26: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkForce rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy).....	81
Şekil 27: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkAce rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000'lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy).....	82
Şekil 28: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkAce rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy).....	83
Şekil 29: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan BISCO BisCem rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000'lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy).....	84
Şekil 30: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan BISCO BisCem rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy).....	84
Şekil 31: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan 3M ESPE RelyX U200 rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000'lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy).....	86
Şekil 32: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan 3M ESPE RelyX U200 rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy).....	86

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Günümüzde kullanılan bazı seramik materyallerinin içeriği ve üretim teknikleri	48
Tablo 2: Araştırmada kullanılan materyaller	53
Tablo 3: Araştırmada kullanılan cihazlar	54
Tablo 4: Oluşturulan çalışma grupları	61
Tablo 5: Gruplara göre mikrosertlik karşılaştırması	73
Tablo 6: Yaşlandırma yapılmasına göre bağlantı dayanımlarının karşılaştırılması	75
Tablo 7: Radyoterapi ve simana göre mikrotensile bağlantı dayanımı tanımlayıcı istatistikleri	76
Tablo 8: Radyoterapi dozu ve simana göre mikrotensile bağlantı dayanımının karşılaştırması	78
Tablo 9: Gruplara göre başarısızlık tiplerinin dağılımının karşılaştırılması	79
Tablo 10: Bağlantı dayanımı ile mikrosertlik arasındaki ilişkinin güncellenmesi	80

1. GİRİŞ

Baş ve boyun kanserleri dünya çapında insidans açısından altıncı sıradaki kanserleri temsil eder ve oral kavite, orofarenks, hipofarenks, nazofarenks, gırtlak, nazal fossa, paranazal sinüsler, tiroid, vermillion yüzeyler, tükürük bezlerini içeren heterojen bir malign tümör çeşidi olarak tanımlanırlar (Guidi vd., 2018). Dünyada her yıl yaklaşık 550.000-650.000 yeni baş ve boyun kanseri vakası ortaya çıkmaktadır. Tedavi protokolleri genellikle cerrahi, kemoterapi ve baş ve boyun radyoterapisinin kombinasyonunu içerir. Baş ve boyun radyoterapisi, kanserin lokorejyonel kontrolünde oldukça etkili kabul edilmesine rağmen, oral mukozit, hiposalivasyon, oral fırsatçı enfeksiyonlar, trismus, radyasyona bağlı çürükler ve osteoradyonekroz dahil olmak üzere radyasyon ile hedeflenmeyen dokularda sayısız akut ve kronik toksisiteye neden olur (Ferlay vd., 2015; P. C. Rodrigues vd., 2014).

Çürükler ve çürük olmayan lezyonlar nedeniyle kaybolan diş sert dokularının yerine konması için adeziv diş restorasyonları ana tedavidir. Diş ile restorasyon arasında oluşan adeziv arayüz, zamanla bağlanma başarısızlıkları gösterir (Bedran-Russo vd., 2017; Breschi vd., 2008). Bu başarısızlıkların ortaya çıkması, oral biyofilm birikimi, enfeksiyonlar ve diş kaybı olasılığını arttırarak, osteoradyonekrozdan muzdarip olanlar gibi ışınlanmış hastalar için şiddetli komplikasyonlarına yol açabilir (Niewald vd., 2014). Sonuç olarak, radyoterapi öncesi ve sırasında adeziv restorasyon tedavisi ve bakımı önerilir (González-Arriagada vd., 2010). Bununla birlikte, bu hastalar arasında radyoterapi sonrası restoratif tedavilere yüksek bir ihtiyaç vardır ve ışınlanmış diş sert dokularına uygulanacak en stabil adeziv stratejisinin endikasyonu henüz tam olarak tanımlanmamıştır.

Günümüz diş hekimliği pratiğinde protetik işlemler hastanın kaybolan fonksiyon, estetik ve fonasyonun geri iade edilmesine yönelik çalışmaları içermektedir. Diş hekimleri, kaybolan diş dokularının restorasyonunda estetiğin sağlanabilmesi amacı ile doğal diş görünümüne en yakın materyal olan tam seramikten yararlanmaktadırlar. Üstün mekanik özellikleri nedeniyle geçmişte sıklıkla kullanılan metal destekli seramik restorasyonların yerini zamanla tam seramik restorasyonlar almaktadır. Tam seramik restorasyonlar mükemmele yakın estetik özellikleri, ağız içi sıvılarından etkilenmemeleri,

biyoyumlulukları ve renklenmeye karşı yüksek dirençleri nedeniyle protetik diş hekimliğinde sıklıkla tercih edilmektedir.

Tam seramik restorasyonları simante etmek için kullanılan rezin simanlar, dentin kanallarını tıkayarak hassasiyete sebep olmamaları, çiğneme kuvvetleri ya da polimerizasyon büzülmesi sonucu oluşan streslere karşı koyabilmeleri, minimal film kalınlığına sahip olmaları, suya toleranslı olmaları, biyoyumlu olmaları, ağız ortamına florid iyonları salmaları, dentine ve restoratif materyallere kimyasal olarak bağlanabilmeleri sebebiyle son yıllarda sıklıkla tercih edilmektedirler.

Bu çalışmanın amacı farklı dozlardaki iyonize radyasyonun 4 farklı rezin siman ile simante edilen CAD-CAM feldspatik seramik blokların dentine mikro-bağlanma dayanım gücünü değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser ilk defa M.Ö 460-377’de Hipokrat tarafından, organizmanın şifa bulamayan yapılanmaları şeklinde tanımlanmıştır. Vücut yüzeyinde büyüyen, kırmızı, ağrılı ve diğerlerinden daha farklı karaktere sahip olan şişlikleri “karkinoma” ya da “karkinos” olarak adlandırırken, M.S 2. Yüzyılda ise Galen, yengece benzer görünümünden dolayı “kanser” adını vermiştir (Sigerist, 1932).

Kanser, DNA’da meydana gelen herhangi bir hasar sonucu hücrelerin kontrolsüz ve anormal bir biçimde çoğalması ve büyümesi şeklinde tanımlanabilir. Gün içerisinde DNA’da yaklaşık 10.000 mutasyon olmasına rağmen bağışıklık sistemimiz aktif olarak vücudumuzu tarar ve bu hücreleri imha eder (Atici, t.y.; Sigerist, 1932).

Yaşlanan ya da ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması için sağlıklı vücut hücreleri bölünme yeteneğine sahiptir. Ancak hücrelerin bu yetenekleri sonsuz değildir. Sınırlı bir şekilde bölünüp çoğalırlar. Sağlıklı hücreler ne zaman ve nerede

bölüneceklerini bilecek şekilde programlanmışlardır (Atici, t.y.; Sigerist, 1932). Kanser hücrelerinde ise böyle bir programlanma mevcut değildir. Yani sağlıklı hücreler gibi kontrollü bir şekilde bölünme yeteneğine sahip değildirler. Bu hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünüp çoğalırlar (Atici, t.y.; Sigerist, 1932).

2.1.1. Kanser epidemiyolojisi

Kanser, 2015 yılında 8,8 milyon ölüme neden olarak dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak gösterilmektedir. Küresel olarak, kanser insidansı 2015 yılında 18,6 milyona yükseldi ve prevalansı veya kanserle yaşayan insan sayısı yaklaşık 90,5 milyon olarak kaydedilmiştir (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2016; H. Wang vd., 2016) . Kanser vakalarının %60'ından fazlası ve kanser ölümlerinin yaklaşık %70'i düşük ve orta gelirli ülkelerde izlenmektedir. Nüfusun yaşlanmasının bir sonucu olarak, dünya çapındaki yeni kanser vakaları 2005'ten 2015'e kadar %33 arttı (Global Burden of Disease Cancer Collaboration vd., 2017). Aynı dönemde kanserden ölüm sayısı %17,0 artarken, yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranı %10 azaldı (H. Wang vd., 2016).

Dünyada en sık teşhis edilen üç kanser türü; erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal iken; kadınlarda meme, akciğer, serviks uteri olarak kayıtlara geçmiştir (Bray vd., 2018; Miller vd., 2016; Torre vd., 2015).

2.1.2. Baş ve Boyun Kanserleri

Baş ve boyun kanseri (HNC) tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur ve gelişmiş ülkelerde tüm malign tümörlerin yaklaşık %10'unu kaplar ve en sık görülen maligniteler arasında altıncı sırada yer alır (Ferlay vd., 2015; P. C. Rodrigues vd., 2014). ABD ulusal kanser bildirimi verilerine göre tüm yeni tanı kanserlerin yaklaşık % 6,5'i baş ve boyun bölgesinde gelişmektedir (Moore vd., 2000). Baş ve boyun kanserlerine bağlı dünya çapında her yıl 650.000 kişi yeni kanser teşhisi almakta ve buna bağlı 350.000 kişi kansere yenik düşüp hayatını kaybetmektedir (Parkin vd., 2005).

Baş ve boyun kanserlerinin kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha azdır. Bunun nedeni risk faktörlerine daha fazla maruz kalmak ile olabilir (Cooper vd., 2009).

Türkiye’de en sık görülen baş ve boyun kanseri tipi tiroid ve larenks kanseri olarak bildirilmiştir (Ferlay vd., 2010).

Nazofarenks Karsinomu (NFK)

Yapılan istatistiklere göre NFK tüm malign tümörlerin %0,03'ünü oluştururken; baş ve boyun kanserlerinin %2'sini oluşturduğu görülmüştür (Decker vd., 1983). Epidemiyolojik, patolojik ve klinik özellikleri bakımından diğer baş ve boyun kanserlerinden farklılıklar gösteren nazofarenks kanseri Güney Çin, Güney Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika gibi bölgelerde endemik olarak izlenmektedir (Chan vd., 2002; Teo vd., 1996).

Nazofarenks kanserinin etiyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır ve hastalığın insidansının ırksal, coğrafik ve bölgesel farklılıklar göstermesi de etiyolojideki bu faktörleri destekler niteliktedir. Güney Çin’de doğan ve daha sonra başka ülkelerde hayatına devam eden insanlarda yüksek oranda görülmesi de genetik yatkınlığın varlığını düşündürmektedir (Buell, 1973). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada da birinci derece akrabalarda bu karsinom varlığı söz konusu olduğunda hastalığa yakalanma riskinin 7 kat arttığı bildirilmiştir (Ung vd., 1999). Hastalığın endemik olduğu toplumlarda bu karsinom diyet alışkanlığı, yiyeceklerin hazırlanış şekilleri, yiyeceklerin korunması, tüketim şekilleri, sigara kullanımı, genetik yatkınlık ve EBV enfeksiyonu gibi faktörlerin etkileşimi ile oluşmaktadır (Parkin vd., 2005). Bu bölgelerde sıklıkla tüketilmekte olan tuzlanmış balık ve tuzlanmış et gibi gıdalar hastalığa en çok sebep olan diyet alışkanlıklarındandır (Yuan vd., 2000). Sık tüketilen bu yiyeceklerin uçucu nitrozaminler salgıladığı bilinmektedir. Salgılanan bu nitrozaminler nazofarengeal mukoza üzerinde dağılır. Geleneksel olarak bebekler süttten kesildikten sonra bebeğe tuzlanmış balık verilmesi, konserve veya fermente edilmiş et, yumurta, sebze ve meyve tüketilmesi etiyolojide örnek olarak gösterilebilir (Guo vd., 2009).

Nazofarinks epitelinden kaynaklı bir kanser olan NFK benzer bir hücre veya doku kökenine rağmen baş ve boyun bölgesindeki diğer epitelyal tümörlerden son derece farklıdır (Chua vd., 2016). Bu karsinomun komşu dokulara erken dönemde doğrudan yayılım özelliği bulunmaktadır. Aynı zamanda çevre yapılar da kemik hasarı fazladır ve bu

oran %25-35 olarak bildirilmiştir. Yayılım parafarengeal alanda da gözlenmektedir (%65-90). Bununla birlikte bu bölge lenfatik ağıdan zengin bir alan olduğu için erken dönemde lenfatik tutulum yaptığı da görülmüştür. Hastaneye tedavi için başvuruda bulunan kişilerin önemli bir kesiminde (%65-80) lenf nodlarında tutulum olduğu gözlenmiştir (Altun vd., 1995; Chang vd., 1980; A. W. Lee vd., 1992).

Farklı şekillerde sınıflandırmalar yapılmış olsa da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nazofarenks kanserini diferansiyasyon derecesine göre yapmıştır. Buna göre;

Tip 1: İyi diferansiye/keratinize epidermoid karsinom

Tip 2: Nonkeratinize epidermoid karsinom

Tip 3: Kötü diferansiye/indiferansiye karsinom olmak üzere 3 tip kanser tanımlanmıştır. Tip 3 en yaygın görülen formudur (Sinha & Gajra, 2021).

Nazofarenks karsinomu için birincil tedavi yöntemi radyoterapidir. Daha ileri evre karsinomlarda ise hem radyoterapi hem de kemoterapi uygulanır. Bu hastalarda radyoterapi ile hastalığın erken evrelerinde başarı şansı %80-95 oranında izlenirken, ilerlemiş ve durumu daha kötü olan hastalarda başarı %40-70 oranında seyretmektedir. Lokal ve bölgesel ilerlemiş tümörlerde radyoterapiye eşzamanlı kemoterapi kullanımının başarı oranını arttırdığı bildirilmiştir (Bhide vd., 2010; Grégoire vd., 2007). Anatomik yerleşimi ve kafa tabanı ile olan yakın komşuluk nedeniyle nazofarenks kanserinin tedavisinde cerrahi tercih edilen bir yöntem değildir. Cerrahi daha çok radyoterapi sonrası devam eden hastalık veya klinik tam yanıtta sonra tekrarlayan boyun hastalığında son çare olarak değerlendirilir ve radikal boyun diseksiyonu şeklinde bir tedavi uygulanır (Ho vd., 1988; Wei vd., 1992).

Orofarenks Kanserleri

Orofarenks yumuşak damağın alt yüzü hizasından hyoid kemiğe kadar uzanan ve dil kökü, yumuşak damak, tonsil ve farenks yan ve arka duvarlarını da içeren bölge olarak tanımlanmaktadır (Lu & Brady, 2011). Orofaringeal kanserler, dünya çapında artan bir

insidans gösterirler ancak tüm baş ve boyun kanserlerinin %10'undan daha az bir kısmını oluşturdıkları bildirilmiştir (Auluck vd., 2010). Türkiye’de ise durum böyle değildir. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’nın 2015 verilerine göre ülkemizde en sık görülen baş ve boyun kanseri larenks kanseri olarak kaydedilmiştir. 2015 yılında orofarenks kanseri tanısı konulan hasta sayısı 95 olarak bildirilmiştir (Bayir & Dogan, 2020).

Sigara ve alkol kullanımı orofarenks kanserlerinin gelişiminde risk olarak kabul edilmektedir. İki faktörün birbirlerinin etkisini artırmaya sahip oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle her ikisinin aynı zamanda kullanılması kanser oluşum riskini artırır. Bu karsinomların oluşmasında rol oynayabileceği düşünülen diğer risk faktörleri; radyasyona maruziyet, oral hijyenin kötü olması, beslenme bozuklukları, HPV (Human Papilloma Virüs) ve immün sistem yetersizlikleridir (Lu & Brady, 2011).

Orofarenks kanserleri 2 farklı grupta değerlendirilmeye başlanmıştır. HPV kökenli ve HPV’ den bağımsız olarak gelişen karsinomlar olmak üzere sınıflandırılmıştır. HPV kökenli kanserler genellikle immün sistemi güçlü ve genç kişilerde görülmektedir. Bu sınıftaki karsinomlar alkol ve sigara kullanımından bağımsız olarak gelişmektedir. Hastaların tedaviye cevapları daha yüksektir ve prognoz son derece iyidir. HPV kökenli olmayan kanserler ise genellikle ileri yaştaki bireylerde daha çok görülmektedir. Aynı zamanda bu hastalarda alkol sigara kullanım hikayesi de mevcuttur. Bu gruptaki hastaların tedaviye cevabı ve prognozu HPV kökenli orofarenks kanseri olan hastalarla kıyaslandığında durum çok daha kötüdür (Gillison vd., 2008; Lydiatt vd., 2017).

Hipofarenks Kanserleri

Hipofarenks yukarıda hyoid kemik ve aşağıda krikoid kıkırdak ile sınırlandırılan alan olarak tanımlanmaktadır. Anatomik olarak piriform sinus, postkrikoid bölge ve posterior faringeal duvar olmak üzere üç alt bölgeye ayrılıp bu şekilde incelenmesi yapılır. Besinlerin hava yoluna doğru kaçmasını önleyen bir geçit olarak görev yapmaktadır. Bu kanserler çok az görülürler. İstatistiklere bakıldığında baş ve boyun kanserlerinin %3’ünü oluştururken, tüm vücut kanserlerinin ise sadece %1’ini oluşturduğu görülmektedir. Anatomik olarak kanserin görüldüğü yerler incelendiğinde ise ortalama %66-75’ini

piriform sinüs, %20-25'ini posterior farengeal duvar ve yaklaşık %7'sinin ise postkrikoid bölgede olduğu bildirilmiştir (Adams, 1998).

Hipofarenks kanserleri, sıklıkla baş ve boyun kanserleri arasında en kötü prognozu sergileyen skuamöz hücreli karsinomlar olarak bilinmektedir. Birincil karsinomun bölgesel yayılımının boyutu ve yaygınlığı ve bölgesel lenf bezlerinin tutulum derecesi hastalığın prognozunu belirleyen en önemli özellik olarak bildirilmiştir (Wycliffe vd., 2007). Bu kanserlerde prognozun kötü olmasının diğer önemli sebeplerinden birisi de hastalığın erken evrelerinde tümörün belirgin bir belirtisinin olmamasından kaynaklanmaktadır (Çankaya vd., 2002; Eckel vd., 2001). Kronik boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ya da kulağa yansıyan ağrılara neden olduklarından yanlış olarak değerlendirilip genellikle enfeksiyon hastalığı gibi tedavi edilirler. Belirtiler genellikle çok önemsenmez ve belirgin semptomlar ortaya çıktığında tanı konulur. Teşhis tam olarak konulduğunda hastaların neredeyse %90' ı ileri evre tümör ile karşı karşıyadır (Clayman, 1996).

Yoğun sigara ve alkol kullanımı hastalığın risk faktörleridir. Bununla birlikte postkrikoid lokalizasyonlarında gelişen kanserlerde ise demir eksikliği etiyolojik faktör olarak değerlendirilmektedir (Adams, 1998; Clayman, 1996). Hipofarenks kanserlerinin tedavisi kesin olarak saptanmamıştır. Uygulanacak tedavi hastadan hastaya değişmekte olup hastanın genel durumu, hastalığın yaygınlığı, larengeal tutulum olup olmadığı, lenf nodu tutulum varlığı ve yaygınlığı tedaviye karar vermek için değerlendirilen faktörlerdir (Clayman, 1996; Öktem vd., 2000). Bu bölgedeki kanserler için genellikle tek başına ya da kombine olarak cerrahi ve radyoterapi uygulanmaktadır (Eckel vd., 2001; Lavertu vd., 1999; Urba vd., 2000).

Baş ve Boyun Derisi Kanserleri

En sık görülen maligniteler cilt kanserleri olarak bilinmektedir. Bu kanserlerin en çok görüldüğü yer ise baş ve boyun bölgesi derisidir. Baş ve boyun bölgesinde oluşan lezyonlar, beyaz ırktaki erkeklerde tüm cilt kanserlerinin %90'ını, beyaz ırktaki kadınlarda ise tüm cilt kanserlerinin %85'ini oluşturduğu bildirilmiştir (DURSUN vd., 2002). Cilt yüzeyi görünür bölgede olduğu için erken teşhis edilebilme olasılığının yüksektir. Ancak teşhis ve tedavisi ihmal edildiğinde veya geciktirildiğinde oldukça ileri evre tümör

boyutlarına ulaşabildikleri görülmüştür. Tedavisi geciktirilmiş olup çok ileri evre tümör evresine ulaşmış lezyonlarda derin doku yayılımı, hatta fasiyal kemikler ve kafatası tutulumları izlenebilmektedir (Papadopoulos vd., 2007).

Erkeklerde kadınlara oranla daha çok görülür (Padgett & Hendrix, 2001). Cilt kanserlerinin en büyük sebebi, güneşe yani ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalmaktır (DURSUN vd., 2002; Hochman & Lang, 1999; Padgett & Hendrix, 2001; Thawley, 1999). Mesleki veya tedavi amacıyla iyonize radyasyona maruz kalmak da deri kanserlerinin gelişiminde rol alan bir diğer etkidir (Padgett & Hendrix, 2001).

Oral Kavite Kanserleri

Ağız boşluğu içinde görülen kanserlerin (oral kanserler) teşhis ve hatta tedavisinde diş hekimleri aktif bir rol oynamaktadır. Ağız kanserleri malign neoplazmlar arasında yer alır ve morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir (Parkin vd., 1988). Ağız boşluğu latince 'cavum oris' olarak isimlendirilir. Ağız boşluğunun sınırlarını önde dudaklar, yanda ise yanaklar oluşturur ve önde ağız deliği ile dışarı açılır. Arka sınırını yumuşak damak oluştururken, aşağıda ise yutak oluşturmaktadır. Bununla birlikte ağız boşluğunun tavanı sert damak ile sınırlandırılırken alt duvarını da ağız tabanı sınırlandırır ve üzerine de dil yerleşmektedir. Bu şekilde sınırları belirlenen ağız boşluğu iki kısımda incelenmektedir. Alveol ve diş arkalarını içeren kısmı ağız vestibülü olarak adlandırılırken; bunun dışında kalan arka kısmı ise esas ağız boşluğu olarak adlandırılmaktadır (KAYHAN & Meral, 2011).

Oral kavite kanserleri sıklıkla orta yaş ve üzerindeki kişilerde izlenir. Kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol kullanımı bilinen etiyolojik faktörlerdendir. Türkiye’de bu konuda yapılan sağlıklı bir epidemiyolojik çalışma mevcut değildir (Engin & Erişen, 2003; Wingo vd., 1996). Hastalığa sebep olan faktörler bölgelere göre değişmektedir. Örneğin Afrika ve uzak doğu gibi bölgelerde gingiva kanserleri, oral kanserler arasında en çok görülen karsinomlardır ve bunlarla ilişkili olarak tütün çiğneme alışkanlığı etiyolojik olarak ön plana çıkmaktadır. Ülkemizde ve batı ülkelerinde ise oral kanserler arasında en çok dil kanseri izlenmektedir. Bununla birlikte sigara ve alkol tüketimi ise etiyolojik olarak daha

çok ön plana çıkan faktörlerdir (Cummings vd., 2005; Effiom vd., 2008; Engin & Erişen, 2003).

Oral kavite kanserlerinin %90'dan fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır (Farrag vd., 2006). Minör tükürük bezi karsinomları (adenokarsinoma, adenokistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma) bu kanserlerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Diğer bir bölümünü ise yumuşak doku sarkomları, malign melanoma, Hodgkin dışı lenfomalar ve diğer tümörler oluşturur (Cawson & Odell, 1998; Karadeniz, 2000; Ord & Blanchaert Jr, 2000).

Genellikle sert damakta lokalize olan minör tükürük bezi tümörlerinin büyük bir kısmı kötü huyludur. Bunlardan adenoid kistik karsinom en çok görülen tipidir. Diğer minör tükürük bezi tümörlerinden olan adenokanser ve mukoepidermoid karsinom ise nadir olarak görülmektedir. Mukozal malign melanom oral kavitede çok nadir görülen bir karsinom olmasına rağmen en sık görüldüğü yer sert damak olarak bildirilmiştir (Alvi, 1996).

Servikal lenf nodlarının tutulumu baş ve boyun kanserlerinin prognozunda en önemli faktör olarak değerlendirilmektedir. Baş ve boyun kanserlerinden olan oral kavite kanserleri için de aynı durum söz konusudur (Lim vd., 2006; Shingaki vd., 2003). Boyun bölgesinde ortaya çıkan tek bir lenf tutulumu bile hastalığın prognozunu yaklaşık %50 oranında düşürmektedir (Lim vd., 2006). Oral kavite kanserinin tedavisinde erken evrelerde radyoterapi ve cerrahi uygulamaları yapılmaktadır ve bu uygulamaların başarı oranı kıyaslandığında bir fark görülmemiştir. Daha ileri evrelerde ise cerrahi ve postoperatif radyoterapi tedavi seçeneği daha çok kullanılan bir yöntemdir. Kemoterapi bu hastaların tedavisi için çok nadir kullanılan yöntemlerdir (Engin & Erişen, 2003).

Larenks Kanserleri

Larenks supraglottik bölge, glottik bölge, subglottik bölge olmak üzere üç bölgede incelenmektedir. Tümörler bu bölgelerin herhangi bir yerinde oluşabilir. Glottis tümörlerin en çok görüldüğü yer iken, bu sıralama supraglottis ve subglottis olarak devam eder (H. T. Hoffman vd., 2006; Sobin & Wittekind, t.y.).

Larenks kanserleri baş ve boyun bölgesinde deri kanserlerinden sonra en çok görülen kanserlerdir. Dünya genelinde bir yıl içerisinde teşhis edilen kanserlerin yaklaşık %2-5'i larenks kanseri olduğu bildirilmektedir. Erkeklerde daha sık görülüp kadınlara göre neredeyse 5 kat daha fazla oluşmaktadır (Aydın vd., 2018). Larenks kanseri ile ilgili ülkemizde yeterince çalışma mevcut değildir. Bazı yapılan çalışmalar larenks kanserinin ülkemizde en çok görülen kötü huylu kanserler arasında 3.sırada olduğunu göstermektedir (Karakök vd., 2001). Larenks kanseri daha çok 50 yaş üstü bireylerde ortaya çıkmaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar olduğu görülmüş olup kanser tanısı alan hastaların genellikle 55-59 yaşlar arasında olduğu bildirilmiştir (Erdoğan İnal vd., t.y.; Jemal vd., 2009; Mutlu vd., t.y.).

Larenks kanserlerinin oluşumunda birçok risk faktörü mevcuttur. Bu risk faktörleri arasında en önemlisi ve tek başına kanser oluşumuna sebep olan faktör tütündür ve tütün ürünleri içerisinde en önemli yere sahip olan sigara içimidir. Bu riskin, içilen sigara miktarı ve süresi ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Sigara içimini aktif bir şekilde yapan kişilerde sigara içmeyen kişilere göre larenks kanseri 10-20 kat daha fazla görülmektedir (Sadri vd., 2006). Günlük 20 adet sigara içen insanlarda kanser riski 4.4 kat daha fazla olurken, 2 paketten fazla sigara içenlerde bu oran 10.4 kat olarak bulunmuştur (Çankaya vd., 2002). Bu kansere yakalanan hastaların %97’sinin sigara içenler olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmaya göre ise larenks kanserli hastalarda %83.8 sigara içme oranı bulunmuştur (CANBAY vd., 2002). Hayatı boyunca sigara içmeyen kişilerde bu kanserin görülme oranı %5 den az olarak bulunmuştur (Yazıcıoğlu & Aslan, 2002). Kanser riskinin sigaranın kalitesi ile olan ilişkisi de incelenmiştir ve ağır diye bilinen sigaraları içen kişilerin, hafif sigara içenlere göre 2.5 kat daha fazla kansere yakalandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda çalışmalardan elde edilen verilere göre 15 yaşından önce sigara içmeye başlayan kişiler iki kat daha riskli olarak değerlendirilmektedir (De Stefani vd., 1987).

Genetik, hormonlar, hava kirliliği, tahta tozu, kömür, metal partikülleri, virüs enfeksiyonları kanser oluşumunda bilinen diğer risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir (Hoffmann vd., 1976; Kahn, 1966).

Hastalarda en sık görülen belirti ses kısıklığıdır. Bununla birlikte stridor (ısıklık sesi), boğaz ağrısı, inatçı öksürük veya boyun kitlesi gibi belirti ve semptomlar da görülebilir ve

bu belirtilerin lezyonun büyüklüğüne ve lokalizasyonlarına bağlı olduğu bildirilmektedir (DeVita vd., 2016).

Skuamöz Hücreli Karsinoma

Skuamöz hücreli karsinom (SHK), baş ve boyun bölgesinde en sık görülen malign tümör olarak literatüre geçmiştir (Siegel vd., 2017; Warnakulasuriya, 2009). Oral SHK genellikle orta yaşın üzerindeki kişilerde görülür ve hastalığın insidansı yaşla beraber artmaktadır. Erkeklerin kadınlardan iki kat daha fazla etkilendiği değerlendirilmektedir (Llewellyn vd., 2001; Oreggia vd., 1991).

SHK, üst solunum yolunun herhangi bir lokalizasyonunda oluşabilir. Ağız boşluğu en sık görüldüğü yer olarak bilinmektedir (Engin & Erişen, 2003; Ra vd., 2002). Bununla birlikte ağız boşluğunda en çok dil ve ağız tabanında görülürken retromolar bölge, bukkal mukoza, gingiva, alveolar mukozalar ve sert damakta daha az görüldüğü bildirilmiştir (AKMANSOY vd., 2018).

Genellikle mukozalarda görülen oral skuamöz hücreli karsinomun zamanla daha derin dokulara, komşu yumuşak dokulara, lenf bezlerine, sinirlere, kan damarlarına ve kemiğe yayılarak lokal destrüktif büyüme ve metastaz yapabildiği görülmüştür. Küçük olan lezyonlar çoğu zaman başlangıçta semptom göstermez ancak ilerleyip büyüdükçe ağrı, parestezi, şişlik gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Kemiğe invaze olup radyografik olarak sınırları belirlenemeyen lezyonlar, düzensiz ve litik lezyonlar şeklinde bir görüntü sergileyebilmektedir. Metastaz ise genellikle lenfatik yol ile sağlanmakta olup daha çok submandibular ve submental lenf nodülleri ile gerçekleşmektedir (Jovanovic vd., 1993; Morse vd., 2007; Neville & Day, 2002; Özbayrak, 2010; Özbayrak & Pekiner, 2016).

SHK hastalığının erken evrelerinde sıklıkla semptom göstermez. Bu evrelerde kızarıklıklar, lokalize mukozal büyümeler veya ülserasyon gibi semptomlar gösterebildiği bildirilmiştir. Hastalığın daha ileri evrelerinde ise daha belirgin belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastalarda ağrı, mukozada şişlik, ülserasyon, konuşma güçlüğü, kulağa doğru yayılan ağrılar, ağız kokusu, ağız açıklığında kısıtlama, kanama, çiğnemede güçlük, yutkunma problemleri, kilo kaybı ve boyun bölgesinde şişlik gibi semptomlar

görülebilmektedir (Barnes vd., 2005). Kemik infiltrasyonu olduğunda radyografik görüntü verebilmektedir. Bu görüntüler osteomiyeliti andıran tarzda güve yeniği şeklinde, sınırları düzgün olmayan radyolusent alanlar olarak izlenebilmektedir (Yücetaş, 2005). Hastalarda kemik yıkımı olduğunda ağrı belirgin bir hal almaktadır (Günhan, 2015).

Sigara, alkol, nargile, pipo, çiğneme tütünü, ultraviyole ışınlar, human papilloma virüsü (HPV), sifiliz, mesleki olarak kimyasal ürünler ile uzun süreli çalışma, ağız hijyeni eksikliği, meyve ve sebze tüketimindeki eksiklik, besinlerdeki katkı maddeleri, uygun yapılmamış protetik tedaviler risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (Neville & Day, 2002; Özbayrak & Pekiner, 2016; Öztürk vd., 2009; Pintos vd., 2008; Sciubba, 2001).

Skumöz hücreli karsinomların tedavisi için kanserin evresi, lezyonun büyüklüğü, lokalizasyonu, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu incelenmelidir. Primer tedavisi cerrahi olmakla beraber bazı durumlarda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile kombine bir şekilde uygulanabilmektedir (Sciubba, 2001).

2.1.3. Baş ve Boyun Kanserleri İçin Risk Faktörleri

Genetik

Yapılan çalışmaları genetik mekanizmalar ve epigenomik anormallikler yoluyla ortaya çıkan genomik kararsızlığın, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi kromatin yapısındaki farklılaşmanın kanser oluşumunu ve kanserin ilerlemesini desteklediğini öne sürmüştür (Choi & Lee, 2013). Genetik yatkınlığın özellikle oral skumöz hücreli karsinom (SHK) gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Bazı insanlarda, karsinojenleri veya prokarsinojenleri metabolize edememenin ve/veya DNA hasarının onarımındaki yetersizliğinin kalıtsal olduğu düşünülmektedir (M. Kumar vd., 2016).

Yaş

Baş ve boyun kanserlerindeki riskin diğer kanser türlerinde olduğu gibi yaş ile beraber arttığı bilinmektedir. Yaşlanma sürecinin fizyolojik temeli, ilerleyici hasar ve DNA

mutasyonunun yanı sıra genel kümülatif hücrel hasarı içermektedir. Kanseri, kümülatif hasara bağı hücrel işlev bozukluğundan kaynaklanmaktadır (Muhandiramge vd., 2021). Türkiye’de yapılan istatistiklere göre 2009-2018 yılları arasında kansere bağı ölümlerde 45 yaşından sonra belirgin bir artış olduğı görölmektedir (Şahin vd., 2020).

Sigara

Sigara, ağız kanserinin gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır (Güneri vd., 2005; Lin vd., 2011; Znaor vd., 2003). Tütünün her formu ağız kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Tütün ürünlerinde çok sayıda karsinojen madde tanımlanmıştır ve bunların en önemlileri benzen, tütün-spesifik nitrozaminler ve aromatik aminleri içeren polisiklik aromatik hidrokarbonlardır. Bu bileşikler, doza bağı olacak şekilde epitelyum hasarına sebep olur. Tütün-spesifik nitrozaminlerin uzun süreli yüzey teması ile epitelyumda displastik değışikliklere neden olduğı düşünölmektedir. Sigara içenler, içmeyenlere göre beş ile on kat arasında ağız kanseri olma riski taşırlar. Puro ve pipo içenler, sigara içenlere benzer bir risk profili taşırlar (çivi,gizem, t.y.; Muwonge vd., 2008; Schildt vd., 1998).

Bazı yörelerde ters sigara içimi yaygındır ve ters sigara içiminde, el yapımı bir puro veya sigaranın yanan ucu ağız içinde olacak şekilde içimi yapılır. Ters sigaranın uygulandığı bölgelerde tüm oral malignitelerin %50’si sert damakta oluşmaktadır (Carl Allen & Angela C. Chi Brad W. Neville, 2015).

Lökoplazi bir prekanseröz lezyondur ve bu hastaların %80’inden fazlası sigara içmektedir ve sigara içen insanlarda sigara içmeyen insanlara göre daha çok lökoplazi ortaya çıkmaktadır. Daha ağır sigara içenlerde, özellikle çok uzun yıllar tütün kullananlar kişilerde hafif içicilere göre daha fazla sayıda ve büyük lezyonlara rastlanmaktadır, lökoplazi sıklıkla sigarayı bırakma sürecinin ilk yılında kaybolur veya küçölür (Carl Allen & Angela C. Chi Brad W. Neville, 2015; Rodu & Jansson, 2004).

Dumansız Tütün

Dumansız tütün kullanımı tüm dünyada yaygınlaşmaktadır ve bu durum son zamanlarda bilimsel kuruluşlar ve halk sağığı topluluklarının dikkatini bu durumun sağık

üzerine olası etkileri konusuna çekmiştir (*Ağız Kanserini Anlamak – Ağız Kanseri Vakfı*, t.y.; M. Kumar vd., 2016). Dumansız tütün; ağız kavitesi içinde mukoz membrana temas edecek şekilde yerleştirilip bekletilerek veya çiğnenerek kullanılır ve nikotin bu mukoz membranlar vasıtasıyla emilip etkisini göstermektedir. Dumansız tütün kullanımı ağızda birçok prekanseröz lezyona ve kansere neden olmaktadır (M. Kumar vd., 2016).

Alkol

Alkol doğrudan kanserojen bir rol oynamamakta, daha çok tütün güçlendirici bir rol oynamaktadır. Oral epitelyumun atrofisini indükleyen etanol, tütünün kanserojen metabolitlerinin penetrasyonunu ve çözünmesini teşvik eder. Ancak etanolün ilk metaboliti olan asetaldehit, hayvanlarda kanserojen bir ajan olarak tanımlanmıştır ve olası kanserojen rolünün altını çizmektedir (Latino-Martel vd., 2011).

Alkolün günlük tüketim miktarının, kullanım süresinin ve hayat boyu toplam kullanım miktarının ağız kanserlerinde riski arttırdığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (İslami vd., 2011; Lubin vd., 2010; Muwonge vd., 2008). Bazı vaka-kontrol çalışmalarında alkol kullanımı bırakıldıktan sonra riskin azaldığı, alkol kullanmama süresi uzadıkça riskin giderek düştüğü bildirilmiştir (Castellsagué vd., 2004; Muwonge vd., 2008; T. Z. Zheng vd., 1990).

Sigara ve alkolü birlikte kullanan bireylerde yalnızca birini kullananlara göre risk daha fazla gözlemlenmiştir (Berthiller vd., 2016; Chi vd., 2015). Benito ve ark. yaptıkları bir çalışma ile eş zamanlı alkol ve sigara kullanımının kanser riskinde 5 kat artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (Salvatore Benito vd., 2019).

Betel nut Kullanımı

Tek başına ya da tütünle birlikte betel çiğnemenin ağız kavitesi ve orofarengeal kanser oluşum riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (Anaya-Saavedra vd., 2008). Bu bitkinin çok fazla tüketildiği Asya’da tütünle ya da tütünsüz betel çiğnenmesi, ağız kanserleri için tütün kullanılması ya da alkol içilmesinden daha fazla risk oluşturmaktadır (M. Kumar vd., 2016; Muwonge vd., 2008; Znaor vd., 2003). Kanser riski; alışkanlığın süresi, kullanım sıklığı,

erken yaşlardan itibaren kullanılması, çiğnemeyle çıkan sıvının yutulması ve uyurken bu karışımın ağızda tutulması ile artmakta, kullanım bırakıldığında ise azalmaktadır (Balaram vd., 2002; Herrero vd., 2003; Ko vd., 1995; Muwonge vd., 2008; Sankaranarayanan vd., 1990; Znaor vd., 2003).

Güneş Işığı

Güneşe maruz kalma, ultraviyole hasarın kümülatif etkilerinden dolayı dudak kanseri için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Alt dudak üst dudağa göre güneşe daha fazla maruz kalma eğilimi gösterdiği için güneşten daha çok etkilenir. Ancak güneşe maruz kalma, intraoral ağız kanserleri veya mukozal melanoma için bir risk faktörü değildir (Çivi, 2019).

Beslenme

Kanser hücrelerinin enerji döngüsü henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır. Kanser hücrelerinin mitoz ve dolayısıyla sürekli çoğalma evresine girmesi için yüksek miktarlarda glikoza ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Şeker ve karbonhidrat içeren besinlerin vücuda alımının kısıtlanması kan şekerini stabilize etmekte veya düşmesine sebep olmaktadır. Böylelikle dolaşımdaki insülin oranı azalmaktadır. İnsülinin, kanser hücreleri tarafından glikoz alımını kolaylaştırdığı bilinmektedir. İnsülindeki düşüş kanser hücrelerinin tek yakıt kaynağı olan glikozdan mahrum bırakarak prognozunu iyileşmesine sebep olmaktadır (Seyfried & Shelton, 2010). Yüksek doymuş yağ ve rafine şeker içeren bir beslenme düzeni, vücut yağının artmasına ve insülin regülasyonunun bozulmasına sebebiyet vermektedir. Bu durumun hormonal homeostazı değiştirerek kanser riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (Renehan vd., 2008). Protein metabolizmasının kanser oluşumuna etki mekanizması netlik kazanmamıştır.

Dengesiz veya yetersiz beslenmenin oral ve farengeal kanserlerin %11-%15'inden sorumlu olduğu düşünülmekte olup bu durumun ağız kanserlerinin gelişiminde risk faktörü olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Garrote vd., 2001). Birçok vaka kontrol çalışmalarında ağız kanserleri ile meyve ve sebze tüketimi arasında negatif bir ilişki olduğu gözlenmiş ve birçok çalışmada bu yönde sonuçlara ulaşılmıştır (Franceschi vd., 1999;

Freedman vd., 2008; Hirota vd., 2008; Jeng vd., 2001; T. Zheng vd., 1993). Meyve ve sebze tüketiminin daha sık olması, özellikle havuç, taze domates ve yeşil biber gibi sebze ve meyvelerin sık tüketilmesi oral ve orofarengeal kanserlerin gelişme riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Meyve ve çiğ sebze dışındaki balık, bitkisel yağ, zeytin yağı, ekmek, tahıllar, yemeklik bakla, protein, yağ, et, tavuk, karaciğer, karides, ıstakoz ve lifli gıdalar gibi yiyecek ve yiyecek gruplarının da koruyucu bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (M. Kumar vd., 2016).

B12 ve demir eksikliği anemisi hücrel rejenerasyon ve immün sistem düzensizliklerine sebep olduğu için ağız kanseri riskinin artmasına yol açmaktadır. Vitamin A eksikliğinde ise deri ve mukozalarda aşırı keratinizasyon görüldüğü ve eksikliğinin de ağız kanseri olasılığını artırdığı, A vitamini kullanım sıklığının artması ile de bu riskin azaldığı bilinen bir gerçektir (Çivi, 2019; T. Zheng vd., 1993).

Gargara

Ağız gargarası kullanımının da ağız kanserine neden olduğu gösterilmiştir. Ağız gargaraları genellikle diğer bileşenler için çözücü veya koruyucu olarak alkol içerir. Epidemiyolojik kanıtlar, ağız kanserine neden olan gargara riskinin, kullanım sıklığına ve süresine ve alkol içeriğine bağlı olduğunu göstermektedir. Ancak ağız gargarası ile ağız kanseri arasında neden-sonuç ilişkisi bulunamamıştır. Bununla birlikte, diş hekimleri yüksek alkol içeriğine sahip gargaraları önerirken dikkatli davranmalıdırlar (M. Kumar vd., 2016).

Viral enfeksiyonlar

Virüslerin, oral skuamöz epitel de içeren skuamöz epitelde malign tümör gelişiminde güçlü bir şekilde rol oynadığı varsayılmaktadır. Oral kanser transformasyonunda en sık rol oynayan virüsler herpes grubu virüsler (özellikle Herpes Simplex Virus- HSV ve Epstein-Barr Virus-EBV), HPV ve adenovirüslerdir (M. Kumar vd., 2016).

Epstein Barr virüsü (EBV)

Epstein-Barr virüsü (EBV), dünya çapındaki yetişkinlerin çoğunda ağız boşluğunda ömür boyu kalıcı enfeksiyonlar oluşturan bir gama-herpes virüsüdür. Genellikle tükürük yoluyla bulaş olmaktadır (Cohen, 2000) . Dünya nüfusunun yaklaşık %95'inin asemptomatik olarak yaşam boyu enfeksiyona maruz kaldığı düşünülmektedir (Crawford vd., 2014). EBV enfeksiyonu, keratinize olmayan nazofarengeal karsinomların hemen hemen hepsinde saptanmaktadır (Cohen, 2000). EBV enfeksiyonunun semptomları, hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna bağlı olarak değişmektedir. Viral yükün tespit edilmesi ile hastalığın yönetimine katkı sağlanacağı varsayılmaktadır (Nowalk & Green, 2016).

İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

Human papilloma virusü (HPV), Papillomaviridae ailesinden küçük bir DNA virüsüdür. Bu virus ilk olarak bazı memeliler ve kuşlarda tespit edilmiştir, 1950' lerde kutanöz ya da mukozal insan epitel hücrelerinde farklı anatomik bölgelerde varlığı tespit edilmiştir (Vidal & Gillison, 2008). HPV virüsü üzerinde en fazla çalışma yapılan virüslerden olup, insanlardaki oral ve orofarengeal kanserlerde en olası sinerjik virüs olarak değerlendirilmektedir (M. Kumar vd., 2016).

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), deri ve mukozal yüzeylerdeki epitel dokuyu enfekte eder. Bulaş sıklıkla cinsel yol ile olmaktadır. HPV enfeksiyonunun baş ve boyun kanseri için ana risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (Kreimer vd., 2005; Termine vd., 2008). 100'den fazla farklı türü bulunan HPV'nin en az 15 türünün onkojenik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (N. Muñoz vd., 2003). Oral ve orofaringeal kanserlerdeki HPV varlığını araştıran bir vaka-kontrol çalışmasında HPV-16 varlığının baş ve boyun kanseri riskini artırdığını ve en fazla orofaringeal kanserler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Herrero vd., 2003). Çalışmalar tüm baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık %25'inin HPV ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte orofaringeal karsinomların, özellikle de lingual ve palatinal tonsillerin yaklaşık %60'ının HPV ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Gillison, 2004). HPV ile ilişkili orofaringeal kanserlerin insidansı yıllara göre artmaktadır (Chaturvedi vd., 2008).

Hepatit C Virüsü (HCV)

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. HCV'nin küresel prevalansının tahmini %2 olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık 180 milyon insanın virüsü taşıdığı yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (Gower vd., 2014). Coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte baş ve boyun kanseri hastalarının yaklaşık %10'unda hepatit C virüsü (HCV) görülmüştür (Ücebakan & AliM, t.y.). Borsetto ve ark.'nın yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlarda HCV ile hem oral hem de orofaringeal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HCV ile enfekte hastalarda baş ve boyun kanseri geliştirme riskinin sürekli arttığını da yapılan çalışmalar ile doğrulamışlardır (Borsetto vd., 2020).

Herpes Simplex Virus (HSV)

HSV'nin ağız kanserlerine neden olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır ancak birçok çalışmada ağız kanseri olan hastalarda HSV antikorlarının serumda yüksek miktarda olduğu gözlemlenmiştir (Benner vd., 1993). Hamster yanak kesesi modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada onkojenik dönüşümü başlatmak için HSV'nin, kimyasal karsinojenlerle sinerjik davranabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte böyle dokularda HSV varlığının, virüs ve kanser arasında sebep sonuç ilişkisine neden olup olmadığı günümüzde halen tartışma konusudur (Ağız Kanseri Anlamak – Ağız Kanseri Vakfı, t.y.).

Mantar Enfeksiyonları

Kandida türlerinin özellikle Candida albicans'ın (C. albicans) neden olduğu mantar enfeksiyonları, ağızdaki premalign lezyonların patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada C. albicans'ın yüzeysel hüfleri çoğu malign dönüşüme uğramış olan lökoplakilerin özellikle de nodüler lökoplakilerin üzerine yerleşmiş olarak bulunmuştur. Candida yerleşiminin ikincil bir olay olup olmadığı ya da oral premalign lezyona sebep olup olmadığı belirsiz ve tartışma konusudur. Candida türleri, sistemik hastalıklar veya ilaç tedavisi nedeniyle konakçının immünoşüpresyonu sırasında oral kavitede fırsatçı hale gelirler. Kandidanın, karsinogeneşte etkili olan nitrozaminleri ve kimyasalları üretmek

için gereken enzimleri diyetle gelen bileşiklerden elde ettiğini gösteren bulgular vardır (Stryker vd., 1988).

Radyasyon

Radyasyon, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere iki şekilde uygulanabilmektedir. Yüksek akut iyonlaştırıcı radyasyonun canlı organizmalar için zararlı olduğu bilinen bir gerçektir. Hücredeki genetik materyalin iyonlaştırıcı radyasyondan enerji absorbe etmesi sonucu DNA'nın zarar gördüğü düşünülmektedir. Bu durumun hücre ölümüne, kromozom anormalliklerine ve gen mutasyonlarına yol açması sonucu kanser gelişir (Suzuki & Yamashita, 2012). İyonlaştırıcı olmayan radyasyon ise etkileştiği maddeden elektron koparmadıkları için iyon oluşmasına neden olmamaktadır ve bu nedenle iyonlaştırıcı radyasyona göre sağlık üzerindeki zararlı etkileri daha azdır (Yeyin, 2015).

İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ile daha sonra tükürük bezi tümörlerinin gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Terapötik radyasyonun baş ve boyuna tükürük bezi dokusu üzerindeki tümör oluşturma etkileri Chicago'daki Michel Reese Hastanesinde değerlendirilmiştir. 100.000 kişi başına yıllık ortalama insidans erken dönemde 48 vaka iken, daha sonra 100.000 kişide 77 vakaya yükseldiği görülmüştür (Shore-Freedman vd., 1983). Hoffman ve ark. radyoiyodin ile hipertiroidizm için tedavi edilen sınırlı sayıda hasta üzerinde bir çalışma yaptı. İyodu konsantre eden organlarda (tükürük bezi, sindirim sistemi, böbrek ve mesane) yüksek bir kanser riski olduğu sonucu vardılar. Tükürük bezlerinde göreceli riskin 6,4 kat arttığı gözlemlendi (D. A. Hoffman vd., 1982).

Baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ağız kanseri riski belirgin bir şekilde artış göstermektedir. Bu etkinin doz ile ilişkili olduğu ve tümörün on yıl ve üzeri bir süre sonra ortaya çıktığı görülmektedir. Benign lezyonlar için düşük doz radyoterapi bile lokal olarak kanser olasılığını artırabilir. Düşük doz radyasyon kullanılarak alınan dental radyografilerin DNA tamir defekti olan hastalar hariç diğer hastalar için kanser riskini önemli ölçüde artırıcı rolü olmadığı bilinmektedir (Çivi, 2019; Neville vd., 2015).

Gastroözefageal Reflü

Larengofarengeal kanserli hastaların sadece küçük bir kısmında gastroözefageal reflü görülmüştür. Larenks veya farenks kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ise olguların %36-50'sinde özefageal asid reflüsü saptanmıştır (Donald, 1986; El-Serag vd., 2001; Galli vd., 2002).

Mate Kullanımı

Güney Amerika'nın ve Avrupa'nın bir bölümünde çay gibi tüketilen bir içecek olan matenin, ağız ve farengeal kanserlerin gelişimi için tek başına bir etken olduğu gösterilmiştir. Matenin, ağız kanserlerine yatkınlığı arttırmasına yol açan kesin patogeneze halen bilinmemektedir. Bununla birlikte karsinojenitesi için termal hasara yol açması, diğer kimyasal karsinojenler için çözücü olması ve tanninler ve N-nitröz bileşikler bulundurması gibi birçok neden ileri sürülmektedir (M. Kumar vd., 2016).

Baskılanmış Bağışıklık (immünsüpresyon)

Konjenital ya da daha sonradan kazanılmış olarak (organ nakli yapılmış veya kanser hastaları) bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerin, ağız kanseri gelişimine daha yatkın oldukları bildirilmiştir (M. Kumar vd., 2016; Radoi & Luce, 2013).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus-HIV) pozitif olup immünsüpresif olan kişiler arasında, HIV ilişkili ağız maligniteleri bildirilmiş olsa da, ağız kanserleri bu sistemik immün baskılanmanın yaygın bir sonucu değildir (Ağız Kanserini Anlamak – Ağız Kanseri Vakfı, t.y.). HIV pozitif olan bireyler; serviks, anüs ve cilt ile baş ve boyunun HPV ilişkili kanserlerinde yüksek risk taşımaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu hastalarda dudak kanseri açısından artmış risk olduğu bildirilmiştir (Grulich vd., 2007). Ancak bu riskin bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gören hastalara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür (Johnson vd., 2017).

Bağışıklık sisteminin baskılanmasının dudak kanserinde riski artırdığı gösterilmiştir. Bu risk solid organ nakillerinde 44 kat daha yüksek olup, böbrek nakli

olanlarda risk en yüksek orandadır (Öhman vd., 2015). Risk direkt olarak bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç rejimi ile ilgilidir ve terapi durdurulduğunda geri dönüşümlüdür. Böbrek nakli olan hastalarda dudak kanseri insidansı immüsupresif terapinin türü, dozu ve süresiyle ilişkilidir (Johnson vd., 2017).

Bir olgu serisinde, immüsupresif tedavi (kemoterapi/radyoterapi, kortikoterapi, kemik iliği nakillerinde reddi önleme tedavisi) alan genç hastalarda çeşitli dil, yanak ve damak kanseri vakaları gözlenmiştir (Chow vd., 2007).

Dental Faktörler

Oral hijyenin ve dental durumun kötü olmasının (örn. çürük/travmaya bağlı sivri kenarlar/kırık dişler) ve uyumsuz protezlere bağlı kronik ülserasyonların diğer risk faktörlerinin de varlığı söz konusu olduğunda neoplazm gelişimini desteklediği düşünülmektedir. Dental faktörlerin ağız kanserlerinin gelişimine etkisi net bir şekilde anlaşılamamaktadır. Bunun nedeni sigara kullanımı ve alkol tüketimi gibi diğer risk faktörlerinin elimine edilememesinden kaynaklanmaktadır (M. Kumar vd., 2016). Hamsterlerde yapılan bir çalışma ile karsinojen uygulamasına ek olarak kronik travma uygulanmasının tümör gelişimini desteklediği görülmüştür (Ke vd., 1999). Bu yüzden baş ve boyun kanserleri için bilinen risk faktörlerini taşımalarına ek olarak dişlerinden ya da protezlerinden kaynaklanan ülserasyon gibi belirtilerinin görüldüğü hastalar yakından takip edilmelidir (M. Kumar vd., 2016). Periodontal hastalığın (klinik olarak diş etlerinde kanama, dişlerde mobilite ve radyolojik olarak alveoler kemikte kayıp) ağız kanserlerine sebep olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Radoi & Luce, 2013).

Mesleki Faktörler

Dudak kanserlerinin bir nedeninin de ultraviyole (UV) ışınına maruz kalma olduğu bilinmektedir. Ayrıca UV ışınları oral squamöz hücreli karsinoma (SHK) dönüşebilen aktinik şelitise de neden olmaktadır (M. Kumar vd., 2016). Bireyleri uzun süreler boyunca solar radyasyona maruz kalmak zorunda bırakan tüm açık hava meslekleri, dudak kanseri açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Güneşe maruz kalmanın kümülatif etkisinin olduğu balıkçılık ve ziraatla uğraşan bireylerde gösterilmiştir (Johnson vd., 2017).

Kükürt dioksit, asbest ve böcek ilaçları, güçlü inorganik asitlerden ve fosil yakıtlarından kaynaklanan buhar ağzın posteriorunda, farenks ve larenkste kansere neden olmaktadır (Cruz vd., 2000). Kauçuk ürünlerin üretiminde, lehimcilikte, otomobil endüstrisi gibi bazı meslek alanlarında çalışanlarda tükürük bezi kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (Swanson & Belle, 1982). Amerika’da yapılan iki çalışmada ‘perkloroetilen’e maruz kalma (kuru temizlemede kullanılan organik çözücü) ve dil kanseri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Ruder vd., 2001; Vaughan vd., 1997).

Sifiliz

Sifiliz spiroket ailesinden Treponema pallidum’un neden olduğu kronik bir enfeksiyondur. Cinsel yol ile bulaş sağlanır. Birbirini takip eden farklı klinik evreleri vardır ve tüm sistem ve organları etkileyebilir (Hook & Marra, 1992).

Tersiyer sifiliz, tütün ve alkol gibi diğer risk faktörleriyle birlikte ağız kanserlerinin gelişimine yatkınlık sağlar. Bununla birlikte, günümüzde tersiyer sifiliz henüz bu aşamaya gelmeden teşhis edilir ve tedavisi daha erken aşamada gerçekleştirildiği için klinikte nadir karşılaşılan bir durum haline gelmiştir (Herrero vd., 2003).

Sosyo-ekonomik Durum

Bir meta-analiz sosyo-mesleki kategori ve ağız kanseri riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuca göre dezavantajlı sosyo-mesleki kategoriler için riskin arttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte eğitim düzeyi ve ağız boşluğu kanseri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. En yüksek riskin en düşük eğitim seviyesinde olduğu görülmüştür (Conway vd., 2008).

2.2. Prekanseröz Lezyonlar ve Prekanseröz Durumlar

Premalign (prekanseröz) olgular, normal yapılara göre daha fazla malign değişim riski ile karakterize lokal lezyonlar veya artmış kanser riski ile birlikte görülen genel durumlar olarak değerlendirilebilirler. Ağız mukozasında, premalign olguların %5’inden fazlası gibi önemli bir kısım kansere dönüşür (Axell vd., 1984; Gendelman vd., 1993;

Vigneswaran & El-Naggar, 2016). Bu nedenle premalign oluşumların erken tanısı, olası malign lezyonların erken tespiti açısından önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bir toplantısında prekanserleri “prekanseröz lezyon” ve “prekanseröz durum” olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Prekanseröz lezyon için, “normal haline göre daha fazla kansere dönüşme eğilimi olan morfolojik olarak farklılaşmış dokudur” gibi bir tanımlama yapılmışken; prekanseröz durum için ise, “önemli ölçüde artmış kanser riski ile beraber olan generalize bir olgudur” gibi bir tanım kullanılmıştır. Bu tanımlara göre lökoplaki, eritroplaki, ters sigara içmeye bağlı oluşan damak lezyonları ve aktinik şelitisi prekanseröz lezyonlara örnektir. Prekanseröz durumlara ise; liken planus, oral submuköz fibrozis, lupus eritematozus, kseroderma pigmentosum, sideropenik disfaji, epidermolizis bulloza, diskeratozis konjenita örnek olarak verilebilir (A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia, t.y.).

2.2.1. Lökoplaki

Lökoplaki 1978’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından malign dönüşüm açısından yüksek risk taşıyan ‘beyaz leke veya plaklar’la karakterize bir lezyon olarak tanımlanıyordu ancak günümüzde bu tanım ‘Klinik ve laboratuvar özellikleriyle başka bir tanı kategorisine uymayan ve kazıma ile mukozadan uzaklaştırılamayan beyaz plak’ olarak değişmiştir (A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia, t.y.; Warnakulasuriya vd., 2007). Ağız içerisinde en yaygın görülen prekanseröz lezyondur ve genellikle asemptomatik olup rutin muayene sırasında hekim tarafından fark edilmektedir (A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia, t.y.).

Lökoplakinin etiyolojisinde lokal faktörler ile birlikte predispozan faktörler de rol oynamaktadır (Karaca & Yazar, 2018; Shafer, 1983). Bu lokal faktörlere tütün, alkol, kronik irritasyon, sifiliz, vitamin eksikliği, endokrin rahatsızlıklar, galvanizm, aktinik radyasyon (dudak lökoplakilerinde) ve kandidal enfeksiyonlar örnek olarak verilebilir (Gendelman vd., 1993; Shafer, 1983; Weidner vd., 2009). Yapılan çalışmalarda en önemli etiyolojik faktörün tütün olduğu belirtilmiştir (More vd., 2016). Bazı yapılan çalışmalar lökoplakinin etiyolojisinde travma veya lokal kronik irritasyonun çok önemli olduğunu bildirmişlerdir. Yanak ısırmasına sebep olan maloklüzyonlar, uyumsuz protezler veya

keskin-kırık kenarlı dişler gibi kronik iritan faktörler ile birlikte, sıcak baharatlı yiyecekler de travma veya lokal irratasyona sebebiyet verip etiyolojik faktör olarak değerlendirilebilirler (Abidullah vd., 2014; Weidner vd., 2009).

Oral lökoplaki lezyonları boyut, yerleşim ve görünüm olarak çeşitlilik gösterebilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla izlenmekte ve daha çok ileri yaşlarda (4-7 dekat) kendini göstermektedir (Shafer, 1983; Weidner vd., 2009). Ağız boşluğunun her yerinde rastalanılmaktadır ancak daha çok bukkal mukoza ve kommissuralarda görüldüğü ileri sürülmüştür (Shafer, 1983). Lezyonların aynı zaman diliminde birden çok alanda görülme ihtimali yüksektir. Küçük, lokalize, düzensiz plak olarak görülmesinin dışında ağız mukozasının büyük kısmını kaplayan diffüz yapılar gibi de kendini gösterebilmektedir (Regezi, 2008; Shafer, 1983).

Lökoplaki vakalarında malign lezyonlara dönüşme riski şu şekilde sıralanabilir:

1. Displazi gösteren vakalarda göstermeyen vakalara göre risk daha çoktur.
2. Dil, ağız tabanı, dudaklar ve diş eti gibi bölgelerde meydana gelen lökoplaki vakalarında risk daha çoktur.
3. Sigara içmeyen kişilerde oluşan lökoplaki olgularında risk çoktur.
4. Kadınlarda özellikle dilde görülen lezyonlar, erkeklerinkine göre daha çok malign değişim gösterebilir.
5. Homojen olmayan lezyonlar homojen olan lezyonlardan daha çok risk taşımaktadır.

Bu özelliklerden iki veya daha fazla maddeyi taşıyan lökoplaki hastalarında malign değişim riski çok daha fazla olup hiç beklenmeden biyopsi yapılmalıdır (Kutluay, t.y.; ONUR & ÖZCAN, t.y.).

2.2.2. Proliferatif Verrüköz Lökoplaki (PVL)

İlk defa 1985 yılında, Hansen ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır. Proliferatif verrüköz lökoplaki (PVL), multifokal hiper-keratotik lezyonların varlığı ile karakterizedir ve klinikopatolojik olarak diğer oral lökoplaki çeşitlerine göre daha agresif bir formda izlenir (L. S. Hansen vd., 1985). Agresif olma özelliği yalnızca yüksek oranda nüks gözlenmesi ile ilişkili değildir, aynı zamanda lezyonun malign transformasyon riski ile de ilişkili bulunmuştur. Oral skuamoz hücreli karsinomaya dönüşme riski çok yüksek bulunmuştur. PVL'nin etiyolojisi tam olarak açıklanmamıştır. Ancak human papilloma virüsünün (HPV), özellikle de HPV16'nın, önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (Eversole, 2000; Gopalakrishnan vd., 1997; Palefsky vd., 1995). Diğer bir yandan bazı araştırmacılara göre de HPV ile PVL arasında herhangi bir ilişki olmadığı açıklanmıştır (Fettig vd., 2000).

Bugüne kadar yapılan literatür değerlendirmelerinin sonucunda proliferatif verrüköz lökoplaki kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha fazla izlenmiştir. Daha çok 60 yaş ve üstü insanlarda görülmüştür. Risk açısından sigara içen ve içmeyen hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (L. S. Hansen vd., 1985).

2.2.3. Eritroplaki

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından klinik ya da patolojik açıdan başka bir tanı kategorisine uymayan 'kırmızı leke veya plaklar' olarak tanımlanmaktadır (Pindborg vd., 2012). Eritroplaki lökoplaki ile kıyaslandığında daha az görüldüğü bildirilmiştir ancak teşhis sırasında displazi ve malignite gösterme ihtimali (%91) daha fazladır. Bundan dolayı daha riskli olduğu kabul görülmektedir (Shafer & Waldron, 1975). Bazı yapılan çalışmaların sonucunda eritroplaki araştırmacılar tarafından, asemptomatik kanserin en erken belirtisi olarak kabul edilmiştir (Karaca & Yazar, 2018). Eritroplaki lezyonlarının neredeyse tamamı malign değişim gösterme özelliğine sahiptirler (Lavelle & Proctor, 1978; Wood & Goaz, 1980). Bu yüzden aksi ispatlanana kadar tüm eritroplaki lezyonları karsinoma olarak kabul edilmelidirler (Karaca & Yazar, 2018; Lavelle & Proctor, 1978). Lezyonların büyük çoğunluğu yumuşak damakta, ağız tabanında, dudakta, dilin lateral ve

ventral yüzeyleri ile retromolar bölgede izlenmektedir (Pindborg vd., 2012; Weidner vd., 2009).

Eritroplaki lezyonları genellikle kadifemsi kırmızı veya granüler kırmızı plaklar şeklinde görülürler. Hastalarda ağrı şikâyeti yoktur. Mukoza yüzeyinden hafifçe kabarık bir yapı olarak görülebilir ve bu lezyonlar farklı boyutlarda olabilir. Lezyonun kenarları iyi sınırlı olabildiği gibi çevresindeki normal mukozadan ayırt edilemediği bir görüntü de olabilir (Gendelman vd., 1993). Özellikle küçük lezyonlar kolaylıkla gözden kaçabileceği için fark edilmeyebilirler. Bu yüzden muayene sırasında mukozanın bir spanç ile kurulması tavsiye edilmektedir. Bu şekilde bir muayene, kırmızı rengi belirginleştireceği için lezyonların görülme ihtimalini arttıracaktır. Farklı bir tavsiye olarak da muayene sırasında toluidin blue gargarasının kullanımının da kırmızı rengi belirginleştireceği ileri sürülmektedir (Weidner vd., 2009; Wood & Goaz, 1980).

2.2.4. Aktinik (Solar) Şelitis

Kronik olarak güneş ışığına maruz kalmanın sonucunda dudakların özellikle de alt dudağın vermillion hattında oluşan doku dejenerasyonu olarak tanımlaması yapılmıştır. Zaman içerisinde dudaklarda kuru, çatlamış, pullu, soluk beyaz bir görüntü ile karşımıza çıkabilmektedir (Regezi, 2008). Lezyonlar yavaş gelişir ve bu yüzden hastaların farkına varması zaman almaktadır. Dudakta atrofi ve açık renkli düz alanlar en erken belirtiler olarak bilinmektedir (Yücetaş, 2005). Lezyon ilerledikçe engebeli, kabuklu bir görünümüne doğru değişim gösterir ve lökoplaki benzeri bir lezyon halini alır. Daha ileri olgularda ise sigara veya pipo kullanımının olumsuz etkisiyle beraber fokal ülser alanlar ortaya çıkar. Ülserler çok uzun süre devam eder ve genellikle erken skuamöz hücreli karsinomaya dönüşür. Oluşan lezyonlar geri dönüşümsüzdür, ancak daha da kötüye ilerlememesi için hastalara dudak koruyucuları tavsiye edilmektedir (Yücetaş, 2005).

Açık renk deri tipi, yüksek dozda kümülatif UV ışınlarla maruz kalma, ileri yaş, ekvatora yakın bölgelerde yaşama ve melanoma dışı deri kanseri hikayesinin varlığı bilinen risk faktörlerindendir (Leffell, 2000).

2.2.5. Liken Planus

Liken planus, oldukça sık görülen, etiyolojisi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar, mukokutanöz bir hastalık olarak bilinmektedir (Katz vd., 1990; Lacy vd., 1983; Silverman vd., 1985). Liken planusun ağız belirtileri, deri lezyonlarından haftalar veya aylar önce oluşabilir ve hatta deri lezyonlarının hiç gelişmeyebileceği ileri sürülmektedir (Lavelle & Proctor, 1978; Shafer, 1983). Derideki lezyonların en çok görüldüğü yerler; bilek ve ön kol iç yüzleri, ense, karın alt tarafı, lomber bölge, erkeklerde genital bölge ve alt ekstremiteler olarak bilinmektedir (Scully & Carrozzo, 2008). Bu hastalık eğer bilinen bir sebebe bağlı olarak gelişirse “likenoid reaksiyon” olarak anılmaktadır (Wood & Goaz, 1980). Oral Likenoid Reaksiyonlar (OLR) belirli ilaçlar ya da dental amalgam restorasyonlara reaksiyon olarak gelişmektedirler.

Ağız mukozasında gelişen liken planus olgularının malign değişime uğrayıp uğramayacağı halen tartışmalıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu lezyonların premalign olduğu görüşünü doğrulayan sonuçlar göstermektedir (Holmstrup vd., 1988; Katz vd., 1990; Lacy vd., 1983; Murti vd., 1986; Silverman vd., 1985; Williams, 1990).

Liken planusun etiyolojisi bilinmemektedir. Psikolojik etkenler, travma, beslenme düzensizliği ve yetersizliği, enfeksiyon, immunolojik faktörler, diabetes mellitus, hipertansiyon ve genetiğin liken planus lezyonlarının oluşmasında sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (Axell vd., 1984; Shafer, 1983; Silverman vd., 1985).

Ağızda bulunan liken planus lezyonları genellikle 40-70 yaşlar arasındaki kişilerde izlenmektedir ve kadınlar erkeklerden daha çok etkilenmektedirler (Katz vd., 1990; Silverman vd., 1985; Vedtofte vd., 1987; Wood & Goaz, 1980). Lezyonların en sık lokalizasyonları bukkal mukoza olarak bilinmekle birlikte ağız mukozasının her yerinde bu lezyonlar oluşabilmektedir (Lacy vd., 1983).

Oral liken planus Andreassen tarafından 6 temel klinik tip olarak kategorize edilmiştir. Bunlar; retiküler, papüller, plak benzeri, eroziv, atrofik ve büllöz tiplerdir (Güven, 1995). Retiküler tip en sık görülen oral liken planus tipidir ve en karakteristik özelliği birbiri ile kesişen keratotik, beyaz çizgilerin (Wickham’s çizgileri) oluşturduğu ağ

şeklindeki görünümüdür (Güven, 1995; Yücetaş, 2005). Eroziv, atrofik ve büllöz formlarında ise yanma hissi ve çoğu vakada gözlenen şiddetli ağrı mevcuttur (Güven, 1995).

2.2.6. Ters sigara içmeye bağlı oluşan damak lezyonları

Sigaranın ya da puronun yanan ucunun ağız içinde tutularak içilmesiyle palatal mukozada meydana gelen değişiklikler sonucu oluşan lezyonlardır. Palatal değişiklikler; yüzeyden kabarık beyaz benekler ya da plaklar, kırmızı alanlar, ülserasyonlar ve hiperpigmente ya da non-pigmente alanlar şeklinde gelişebilmektedir (Pindborg vd., 2012).

2.2.7. Lupus Eritematozus

Kronik otoimmün bir hastalıktır ve hastalığa neden olan etkenler bilinmemektedir. Diskoid ve sistemik olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Hem diskoid hem de sistemik lupus eritematozusta ağız lezyonları izlenebilmektedir (A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia, t.y.). Sıklıkla kadınlarda görülür ve genç bireyler daha çok etkilenmektedir (Plemons vd., 1999).

Klinik olarak oral diskoid lezyonlar; merkezde atrofisi olan kenarları kabarık, etrafı beyaz çizgiler ile sınırlı, telenjektazi gösteren küçük beyaz plaklar olarak izlenmektedir (Pindborg vd., 2012). Genellikle bukkal mukoza, dilde ve damakta lokalize olan lezyonlarda ağrı şikâyeti bulunmaz. Bazı araştırmacılar diskoid lupus eritematozusun ağız lezyonlarının malign dönüşüm potansiyeli gösterdiğini bildirmiştir. Diskoid lupus labial mukoza ve vermillion hattında lokalize olduğunda risk en yüksek seviyede bulunmuştur (Pindborg vd., 2012; Warnakulasuriya vd., 2007).

Sistemik lupus eritematozus birçok organ ve sistem tutabilir. Otoimmün ve kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığa sebep olan etkenler tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin otoimmüniteye sebebiyet verdiği ileri sürülmektedir (Kasapcopur & Arisoy, 2011). Amerikan Romatoloji Derneği'nin belirlediği on bir tane kriter vardır ve kişide bu kriterlerden en az dört tanesi mevcutsa kişiye SLE tanısı konulabilir (Ayala vd., 2009). Bu kriterler malar rash, diskoid rash, fotosensitivite, oral ülser, artrit (non eroziv), serozit (plörit, perikardit), renal hastalık (0,5 g/gün

proteinüri), nörolojik hastalık (konvülsiyon, psikoz), hematolojik hastalık (hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni), immünolojik hastalık ve ANA pozitifliği olarak sayılabilir. Hastalık çocuklarda erişkinlerden oldukça az görülmektedir. Beş yaşından önce nadiren tanı alır. Juvenil başlangıçlı SLE daha ağır bir tablodur (Külahlı vd., 2016).

2.2.8. Submuköz Fibrozis

Oral kavite ve orofarenksi döşeyen oral mukozanın fibroelastik ve enflamatuvar değişiklikleri sonucunda ağız açma, yutkunma ve konuşma zorluklarına yol açan kronik, progresif, fibrotik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastaların en çok şikâyet ettiği bulgu genellikle trismustur. Trismusu hafifletmek için fibröz bantların kesilip alınması veya interferon gammanın lezyon içine enjeksiyonu önerilmektedir (Kaptan & Tekin, 2019). 2007 yılında yapılan bir çalışmaya göre domatesten elde edilen ve antioksidan olan likopeninin oral submüköz fibrozis tedavisinde güvenilir bir ilaç olarak kullanımı uygun görülmüştür (A. Kumar vd., 2007). Hastaların yaklaşık %5-10'unda skuamöz hücreli karsinom gelişir. Hastalığa sebep olan etkenler tam olarak bilinmemekle beraber arek cevizi çiğnenmesi , tütün ürünleri, dumansız tütün ürünleri ve B vitamini eksikliği olası etiyolojik faktörler olarak arasında değerlendirilmektedir (Chitguppi & Brar, 2017; Kaptan & Tekin, 2019).

Lezyonlar damak ve yanak mukozasında kullanım alışkanlığına bağlı olarak daha çok görülmektedir. Lezyonların bulunduğu lokalizasyonlardaki mukoza atrofik ve soluk bir görüntüye sahiptir. Atrofiye rağmen soluk görünümün sebebi, bağ dokusundaki yoğun fibrozis ve yerel dolaşım bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Oral submuköz fibrozis lezyonları tek başına görülebileceği gibi lökoplaki ve/veya eritroplaki ile beraber de görülebilir (Öztürk vd., 2009).

2.2.9. Diskeratozis konjenita

Diskeratozis konjenita (DK) telomer aktivitesindeki bozukluğun neden olduğu, kemik iliği yetersizliği, mukakutanöz anormalliklerin ve diğer birçok sistemik bulguların eşlik edebildiği, dokularda erken yaşlanma ile karakterize progresif seyirli bir hastalıktır (Savage & Alter, 2008; Tsilou vd., 2010; Vulliamy vd., 2001; Vulliamy & Dokal, 2008).

Erkeklerde kadınlara göre daha çok görülür. Kalıtsal olarak aktarılan ve iyi bilinen bir hastalıktır. Hastalığa genellikle 5-14 yaşları arasında rastlanmaktadır. Bu bireylerde sindirim sistemi, ağız boşluğu ve farenkste neoplazm görülme ihtimali fazladır. Çoğu neoplazm 3.veya 4. dekatta fark edilmektedir (Handley vd., 2006).

2.2.10. Kseroderma Pigmentozum

Oldukça nadir görülen bir genetik bozukluk olarak bilinmektedir. Karakteristik özellikleri fotosensivite, ciltte pigmenter değişiklikler, erken yaşlanma belirtileri, neoplazi ve anormal DNA onarımıdır. UV ışınlarının yol açtığı DNA hasarını onarmada kusur bulunur. Hastalarda UV ışınlarına, özellikle de, güneş ışığına karşı aşırı hassasiyet vardır (Cleaver, 1972). Tüm dünyada ve bütün ırklarda kseroderma pigmentozumun, kadınlarda ve erkeklerde eşit bir oranda görüldüğü açıklanmıştır (Kraemer vd., 1987). Bu hastalarda dil karsinoması görülen vakalar bildirildiği için premalign olarak sayılmaktadır (Patton & Valdez, 1991).

2.2.11. Sideropenik Disfaji (Paterson-Kelly ya da Plummer-Vinson Sendomu)

Anemi, demir eksikliği, disfaji, glossit, cheilitis ve koilonychia (kaşık tırnak) özellikleri ile karakterize bu sendrom ilk defa Paterson ve Kelly tarafından tanımlanmıştır (A. B. Kelly, 1919; Paterson, 1919). Plummer-Vinson sendromu, üst gastrointestinal sistemin skuamöz hücreli karsinomu için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Çoğunlukla 15 ila 50 yaş arasındaki kişilerde ve daha sıklıkla kadınlarda görülmektedir. Plummer-Vinson sendromlu hastaların %3-15'inde özofagus veya faringeal kanser geliştiği bildirilmiştir (Chisholm, 1974; Messmann, 2001).

2.2.12. Epidermolizis Bülloza

Epidermolizis Bülloza (EB), mekanik travmalar sonrası cilt ve mukozalarda bül ve erozyon oluşumu ve anormal yara iyileşmesi ile karakterize, kronik seyirli bir grup heterojen genetik bozukluktur (Has & Fischer, 2019; Reimer vd., 2018). Bu hastalık cinsiyet farkı gözetmeksizin her iki cinsten de eşit sıklıkta görülmektedir (Siañez-González vd., 2009). Özellikle distrofik epidermolizis büllozası olan kişilerde dil karsinoması geliştiği düşünülmektedir (Pindborg vd., 2012).

2.3. Baş ve Boyun Radyoterapisinin Ağız Dokuları Üzerine Yan Etkileri

Son yıllarda baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde önemli gelişmeler sonucu radyoterapi günümüzde sıklıkla kullanılan bir tedavi olarak yerini almıştır. Aynı zamanda baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde önemli bir yere sahiptir (El-Faramawy vd., 2013). Cerrahi uygulamalara kıyasla küratif, adjuvan, neoadjuvan ve palyatif bir tedavi türü olarak kullanılabildiğinden daha iyi sonuçlar gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte organ ve dokuları koruyan protokollerle konservatif yaklaşımlarda sık kullanılan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (Marta vd., 2014). İyonlaştırıcı radyasyon, enerji taşıyan ve dokularla etkileşime girdiğinde, kimyasal ortamı iyonize eden ve su hidrolizi ve DNA modifikasyonları gibi etkiler üreten elektronların hızlı hareketine neden olan bir korpüsküler veya elektromanyetik dalga boyu olarak kabul edilir. Hücre ölümü çeşitli mekanizmalardan kaynaklanabilir (Tauhata vd., 2003).

Baş ve boyun radyoterapisi, çoğunlukla fraksiyonlanmış ve hafta sonları aralarla günlük seanslarda verilen kümülatif dozlardan oluşan bir tedavidir. Tedavi genellikle yaklaşık 7 hafta sürer ve toplam dozları 40 ila 70 Gy arasında değişir (Jham & da Silva Freire, 2006; Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Lieshout & Bots, 2014; Nutting vd., 2011; Seikaly vd., 2004).

Radyoterapi, tümör kontrolünde oldukça etkili ve minimal invaziv bir tedavi olmasına rağmen, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen birçok yan etkiye neden olmaktadır (Barrett vd., 2009; Buglione vd., 2016; Deng vd., 2015; Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Ray-Chaudhuri vd., 2013). Bu etkiler özellikle farklı yapıların (tükürük bezleri, dişler, kemikler ve yumuşak dokular) bulunduğu baş ve boyun bölgesinde belirgin hale gelir (Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Ray-Chaudhuri vd., 2013). Mukozit, hiposalivasyon ve ardından gelen kserostomi, osteoradyonekroz ve radyasyon çürüğünü içeren belirti ve semptomlar bu bölgede radyoterapiyi takiben sıklıkla görülmektedir (Ray-Chaudhuri vd., 2013; Vissink vd., 2003). Baş ve boyun radyoterapisinin diğer bir yan etkisi olarak da dişlerin önemli ölçüde tahrip olması sıklıkla gözlenen bir belirtidir. Bu hasarların, ağız kuruluğu, kötü ağız hijyeni, yumuşak ve karbonhidratlı gıdaların alımının artması ve mikro-oral bakteri florasındaki değişiklikler ile ilişkili olarak mine, dentinoenamel junction

(DEJ) ve dentin özelliklerindeki değişiklikler ile ilgili oldukları düşünölmektedir (Buglione vd., 2016; Deng vd., 2015; Lieshout & Bots, 2014).

Mukozit

Mukozit, ağız mukoza zarının zarar görmesinden kaynaklanan rahatsız edici ve ağırlı bir durumdur. Yaygın bir oral eritem, ağrı, kanama ve ülserasyon şeklinde kendini gösterir. Oral mukozit, kanser tedavisinin yaygın ve sıklıkla zayıflatıcı bir komplikasyonudur. Mukozit belirtileri radyasyon tedavisinin ikinci veya üçüncü haftasında ortaya çıkabilir. Semptomlar yaygın, geçicidir ve tedavinin tamamlanmasından sonraki iki veya üç hafta içinde yavaş yavaş azalır (Jawad vd., 2015).

Oral mukozit çok ağırlı olabildiğinden hastaların yemek yemesini zorlaştırır ve beslenme yetersizliğine yol açar (Bossola, 2015). Tüple enteral beslenmeden kaçınmak için hastanın diyeti daha sık ve karbonhidrattan zengin hale getirilir (G. P. Aguiar vd., 2009; Bossola, 2015; Kielbassa, Hellwig, vd., 2006; Vissink vd., 2003). Oral mukozitin enfeksiyöz bir etiyolojisi yoktur, ancak lezyonlarda sekonder mikrobiyal kolonizasyon, mukoziti alevlendirebilen sistemik veya lokal bir enfeksiyona neden olabilir (Saunders vd., 2013). Oral mukozit; ağız hijyeni ve ağız mikroflorasındaki değişiklikler, tükürüğün tamponlama kapasitesinin azalması ve diyetteki değişiklikler gibi diğerk faktörlerle ilişkili olduğı için, dişleri dolaylı olarak da etkileyebilir, çürük ve periodontal hastalık riskini artırır (Kielbassa, Hellwig, vd., 2006).

Günümüzde oral mukozitin tedavisi veya önlenmesi için iyi tanımlanmış protokoller yoktur, ancak düşük güçlü lazerlerle ışınlama, oral mukozit lezyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde tamamlayıcı bir tedavi aracı olarak tanımlanmaktadır ve önemli sonuçlar vermektedir (Lalla vd., 2014; Saunders vd., 2013).

Tükürük Bezlerine Etkileri

Radyoterapiden kaynaklanan iyonlaştırıcı radyasyonla etkileşime girdiğinde önemli yan etkiler gösteren başlıca oral çevre dokular tükürük bezleridir. Bu dokular genellikle baş ve boyun tümörlerine iletilen radyasyon dozlarından ikincil dozlar alır.

Tükürük bezleri düşük mitotik hıza sahip olmalarına rağmen aşırı derecede radyosensitif olarak kabul edilir (Garg & Malo, 1997). Parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezleri lokalizasyonları nedeniyle baş ve boyun bölgesine radyoterapi uygulandığında etkilenen yapılar olarak değerlendirilmektedir. Özellikle tükürük akışının büyük bir bölümünü sağlayan parotis ve submandibular tükürük bezlerinin etkilenmesi sonucu tükürük sekresyonu ve içeriği olumsuz yönde değişebilmektedir. Bu değişim radyasyon çürüklerinin en önemli sebebi olarak bildirilmiştir. Müköz hücrelerin, seröz hücrelerden daha az etkilendiği görülmüştür (Marunick vd., 1991).

Fibrozis ve tükürük bezlerindeki küçülmenin (atrofi) tedaviden hemen sonra başladığı bilinmektedir. Bununla birlikte bu küçülme tedavi boyunca daha da şiddetlenmektedir. Bu etkiler tükürük akışında hızlı ve geri dönüşü olmayan sonuçlar doğurmaktadır (Garg & Malo, 1997; Shannon vd., 1978; Stephens vd., 1991). Bazı araştırmacılar radyasyon alanına bağlı olarak sadece 20 Gy'lik radyasyondan sonra tükürük fonksiyonunun yaklaşık %80'inin kaybolduğunu ve 30 Gy'den sonra oluşan hasarın kalıcı görüldüğünü belirtmişlerdir. Radyoterapi sonunda tükürük akışı %95'e varan oranda azalır (G. P. Aguiar vd., 2009; Andrews & Griffiths, 2001; Bonan vd., 2003; Lieshout & Bots, 2014; Möller vd., 2004; Vissink vd., 1988).

Radyasyonun bu yan etkileri sonucu oluşan ksero stominin 1-2 yıl kadar devam edebildiği görülmüştür. Radyoterapi sonrası sadece tükürük akış hızı etkilenmez. Bununla beraber tükürüğün kıvamı değişip daha visköz bir hal alarak yapışkan sarımsı beyaz renge dönüşür. Tükürüğün pH derecesinde azalma meydana gelir. Radyasyon öncesi ortalama pH=6.54 değerinde seyrederken radyasyon sonrası pH=5.48 değerlerinde görülür (Marunick vd., 1991). Tüm bu değişiklikler ayrıca tampon kapasitesini azaltır ve tükürük iyonlarının konsantrasyonunu değiştirir. pH ve tamponlama kapasitesindeki azalma sonucu demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki denge bozulur ve denklem demineralizasyon tarafına geçerek mine ve dentinde bulunan minerallerin radyoterapi sonrası demineralize olmasını kolaylaştırır (G. P. Aguiar vd., 2009; Eliasson vd., 2006; Epstein vd., 1993; Kielbassa, Hellwig, vd., 2006; Llana-Puy, 2006).

Trismus

Trismus, özellikle tümörün çiğneme kaslarını invaze ettiği durumlarda ve cerrahi müdahale gerektiren durumlarda radyoterapinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkar. Çiğneme kaslarındaki skar nedeniyle ağız açıklığı kısıtlanabilir. Bununla birlikte geç radyasyon etkisi olarak bu kaslarda fibrozis görülebilmektedir (Goldstein vd., 1999; Ichimura & Tanaka, 1993; C.-J. Wang vd., 2005). Bu etkiler özellikle ağız açmadan sorumlu olan lateral pterygoid kasların radyasyondan etkilenmesi sonucu daha da önemli bir hal almaktadır. Trismusun genellikle tedavi bittikten üç veya altı hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Düzenli olarak yapılan çene egzersizleri ile ağız açıklığı artırılabilir (Mealey vd., 1994) .

Trismusun sıklığı ve şiddeti çok tahmin edilemez bir gelişmedir; maksimum ağız açıklığı, çiğneme ve ağızdan gıda alımının tehlikeye girdiği noktaya kadar ulaşabilir. Protez kullanıcıları protezlerini yerleştiremeyebilirler ve sınırlı erişim nedeniyle yeni protezler tatmin edici bir şekilde yapılamaz, bu nedenle diyet ve beslenme durumu ve hastanın ağız hijyeni zarar görebilir (Andrews & Griffiths, 2001).

Tat kaybı veya değişikliği

Radyoterapi sırasında tat alma duyusunda değişiklik (disgezi), tat alamama (ageusia) veya bu duyunun azalması (hipogezi) en çok görülebilen yan etkiler olarak değerlendirilmektedir. Bu yan etkiler radyasyonun tat alma tomurcuklarına olan direkt etkisi ile beraber kserostomi ve mukozitin varlığı nedeniyle de oluşabilmektedir. Tat alma tomurcuklarının radyasyona hassas olduğu düşünülmektedir. Baş ve boyun kanserlerinde uygulanan tedavi edici radyasyon dozunun, tat alma tomurcuklarının histolojik yapısının bozulmasına ve dejenerasyonuna neden olduğu gözlemlenmiştir (Wickham vd., 1999).

Tat alma duyusu 30 Gy'e kadar hızla ve katlanarak ortaya çıkar, sonra yavaş bir oranda azalır. Radyasyon tedavisinin bitiminden 20-60 gün sonra tat keskinliği kısmen düzelir ve çoğu hastada dört ay içinde tamamen düzelir. Bununla birlikte, bazı hastalar yaşam boyu değişiklik veya tat kaybı yaşayabilir (Conger, 1973). Tat almadaki değişiklik veya tat kaybı genellikle hastaların yiyeceklere olan ilgilerini azalttığı için halsizliğe neden

olur, bu da beslenme durumunun bozulmasına ve kilo kaybına neden olabilir (Jawad vd., 2015).

Kilo Kaybı

Baş ve boyun onkolojisi hastalarının çoğu, radyoterapiye bağlı fibrozis ve skar sonucu yutma sorunları ile karşılaşabilmektedir. Bu yüzden belirli yiyecekleri yiyememeye neden olabilir. Sadece sıvılardan veya püre haline getirilmiş gıdalardan oluşan bir diyet gerekebilir. Bu, yeterli besin alımını sağlamada zorluklara neden olabilir. Daha sonra hastalara kalori alımına yardımcı olmak için sıklıkla yüksek şeker içeren gıda takviyeleri reçete edilir ve mümkün olduğunda gıdalara şeker ve yağ eklemeleri teşvik edilir (Jawad vd., 2015).

Radyasyona Bağlı Diş Çürükleri

Radyasyona bağlı çürükler, radyasyon tedavisine maruz kalan tüm kanser hastalarının %25'ini etkileyen ve baş ve boyun radyoterapisinin en önemli oral toksisitelerinden biridir (Hong vd., 2010). İyonize radyasyonun diş yapısı üzerinde doğrudan zararlı etkilere neden olma potansiyeli, mine delaminasyonu ve radyasyona bağlı çürüklerin başlangıcı ve ilerlemesi oldukça tartışmalıdır. Bu bağlamda, birçok çalışma, dentin ve minede radyasyona bağlı çürüklere doğrudan radyojenik hasarın yol açtığını öne sürmüştür (da Cunha vd., 2017; Fränzel & Gerlach, 2009; McGuire vd., 2014). Tersine, diğer çalışmalar, artan radyasyona bağlı çürük riskini, radyasyon tedavisinin, hiposalivasyon, oral mikrobiyota değişiklikleri, bozulmuş kendi kendini (self-cleaning) temizleme özellikleri, baş ve boyun kanseri hastalarının kötü ağız sağlığı durumu, diyetle alınan karbonhidrat artışı ve yetersiz florür maruziyeti gibi dişleri çürük başlangıcına ve hızlı ilerlemeye yatkın hale getiren bir oral semptom kümesi olarak dişlerin yapısı üzerindeki dolaylı etkilerine bağlamıştır (Deng vd., 2015; Faria vd., 2014; Gomes-Silva vd., 2017; Palmier vd., 2017).

Radyasyonun insanlarda dişler üzerindeki doğrudan etkileri hala bilinmemekle birlikte, öncelikle in vitro olarak yürütülen çalışmalar, radyasyon tedavisinin mine ve dentinin kimyasal bileşimi ve bu iki yapının mikrosertlik veya mikro-morfolojik

yapılarındaki değişiklikler dahil olmak üzere diş yapısı üzerinde doğrudan etkiler gösterebileceğini bildirmiştir (de Siqueira Mellara vd., 2014; Gonçalves vd., 2014; Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Reed vd., 2015). Bu konudaki çalışmalar yetersiz olup diş çürükleri ve mine demineralizasyonu üzerindeki doğrudan radyasyon etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Radyasyon çürüklerinin histolojik resmi normal çürüklerinkine çok benzer, ancak semptomlar oldukça farklıdır (Frank vd., 1965; Kielbassa vd., 2000; Silva vd., 2009). Klinikte lezyon, sıklıkla düz mine yüzeyinde, hızlı ilerleyen yaygın kahverengi bir renk değişikliği olarak ortaya çıkar ve genellikle şiddetli ağrı ile ilişkili değildir (Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Silva vd., 2009). Tipik diş çürükleri genellikle dişlerin fissürlerinde ve interproksimal bölgelerinde meydana gelirken, radyasyon çürümesi dentinoenamel junction (DEJ), tüberküllerde, insizal (oklüzal yüke maruz kalan bölgeler) ve servikal alanlarda meydana gelme eğilimi gösterir, bu bölgeler düzenli diş çürüklerine göre daha dirençli olarak kabul edilir (Kielbassa, Hellwig, vd., 2006). Radyasyon çürüklerinin olağandışı konumunun tipik bir örneği alt ön dişlerdir. Genellikle en erken zamanda saldırıya uğrarlar ve küçük kesitleri nedeniyle hızlı bir şekilde koparlar. Normalde, dişlerin geri kalanına göre diş çürümeye çok daha az eğilimlidirler (Anneroth vd., 1985; Frank vd., 1965; Karmiol & Walsh, 1975). Bu gerçek, mandibular ve dil altı tükürük bezlerinin boşaltım kanallarının hemen önündeki konumlarıyla doğrulanır (Schweyen vd., 2012). Diş kökü neredeyse her zaman çene kemiğinde kalır ve açık kök kanalı yoluyla mikroorganizmalar için doğrudan bir giriş noktası oluşturur (Karmiol & Walsh, 1975).

Çalışmalar, hem ışınlanmış hem de ışınlanmamış dişler için yeterli ağız hijyeni ile demineralizasyon oranının ve dolayısıyla çürük insidansının önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir (Kielbassa vd., 2000). Diş ipi veya arayüz fırçası ile desteklenen yumuşak bir diş fırçası ile günlük plak temizlemeye ek olarak, diş bakımı günlük florür uygulaması ile desteklenmelidir. Radyasyon çürüklerine karşı etkili koruma sağlamak için normal ağız hijyeninin tek başına yetersiz olduğu gösterilmiştir (Dreizen vd., 1977; Meurman & Grönroos, 2010). Asitli jeller ağız mukozası ve dişler üzerinde zararlı etkilere neden olabileceğinden, mine çözüleceğinden ve azalan tükürük akışı remineralizasyon sürecini engelleyeceğinden, kserostomili hastalarda nötr florür kullanımı tercih edilir (Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006). Bu nedenle, günlük %1 nötr sodyum florür

jeli uygulamasıyla, çürük oluşumu büyük ölçüde azaltılmış gibi görünmektedir (Epstein vd., 1995; Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Spak vd., 1994; Viet vd., 2014). 2 günde bir florür uygulamasının, florür solüsyonları ile günlük durulamalardan daha etkili olduğuna dair raporlar vardır (De Moor vd., 2011; Jansma vd., 1989, 1992).

Osteoradyonekroz

Osteoradyonekroz (ORN), potansiyel uzun vadelidir ve muhtemelen radyoterapinin en ciddi yan etkisidir. Osteoradyonekrozun tanımı, lokal neoplastik hastalığın yokluğunda üç ila altı aylık bir süre boyunca iyileşmeyen, canlılıktan arındırılmış ışınlanmış kemik alanıdır (Beumer vd., 1984; Epstein vd., 1987; Harris, 1992; Marx, 1983; Støre & Boysen, 2000). Yumuşak doku çürürken, kemik açığa çıkmaya başlar. Ağız boşluğu içindeki tükürük ve diğer yabancı varlıklar çapraz kontaminasyona neden olacak ve böylece enfeksiyon ve daha fazla komplikasyon açısından önem kazanacaktır (Cook, 1952). Osteoradyonekrozun semptomları arasında ağrı, çene şişmesi, kötü kokulu nefes, ağız yaraları ve çeneyi açmada zorluk bulunur (Sultan vd., 2017; Zehr & Cooper, 2021). Gerçek bir osteomyelit olmadığı ve daha çok radyasyon tedavisine bağlı olarak vaskülarizasyonda azalma sonucu yara iyileşmesinde eksiklik nedeniyle meydana geldiği bilinmektedir (Harrison vd., 2003; Rubenstein vd., 2004). Osteoradyonekroz, maksillaya kıyasla daha düşük kan akışı ve ayrıca baş boyun kanserli (HNC) hastalarda kaçınılmaz olarak tümöre daha yakın olduğundan yüksek doz radyasyona maruz kalması nedeniyle mandibulada daha sık görülür (Epstein vd., 2012; Marx, 1983).

Uygulanan tedavi, toplam radyasyon dozu, tümörün evresi ve primer tümör bölgesi, tümörün kemiğe yakınlığı, hastanın genel sağlığı, yaşı, cerrahiye bağlı travma, radyoterapi öncesi veya sonrası çekimler, diş kalıntıları, kötü ağız hijyeni, sürekli tütün veya alkol kullanımı osteoradyonekroz gelişimi ile ilişkili risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (H. J. Hansen vd., 2012).

Günümüzde baş ve boyun bölgesine radyasyon alan hastalarda osteoradyonekrozun yıllık prevalans oranı yaklaşık %5 iken, gelişen tedaviler ile görülme sıklığı 20 yıl öncesine göre yaklaşık %15 daha düşük olarak bulunmuştur (Jerezek-Fossa & Orecchia, 2002).

Hiperbarik oksijen, 1960'lardan beri ORN yönetiminde yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. HBO'nun amacı, oksijenin hipoksik dokulara difüzyonunu artıran kan-doku oksijen gradyanını arttırmaktır. Artan oksijen kaynağı, fibroblast proliferasyonunu, anjiyogenezi ve kollajen oluşumunu uyarır (Marx, 1983; Marx & Johnson, 1987).

Oral Candida Enfeksiyonları

Radyoterapi sırasında veya hemen sonrasında oral kavitede en sık görülen mikrobiyal enfeksiyon candida olarak bilinmektedir (Limesand vd., 2009). Candida kültürlerinin prevalansının başlangıçta %43'ten radyoterapi bitiminde %62'ye ve takip döneminde %75'e yükseldiğini bildirmiştir (Shrestha vd., 2014). Candida albicans, radyasyona bağlı hiposalivasyon bireylerinde baskın türdür (Ramirez-Amador vd., 1997).

Dental Sert Dokular Üzerine Etkileri

İyonize radyasyonun dental sert dokular üzerine de etki ettiği bilinmektedir (Naves vd., 2012). Bu dokular; dentin, mine ve mine-dentin bağlantısı (DEJ) olmak üzere 3 ayrı yapı olarak incelenmektedir (Lieshout & Bots, 2014). Literatürde radyasyonun sert diş dokuları üzerindeki etkileri konusunda hala şüpheler ve çelişkiler vardır. Dental dokuların organik kısmının radyoterapinin etkilerinden daha çok etkilendiği ile ilgili araştırmacılar tarafından görüş birliği sağlanmıştır (El-Faramawy vd., 2013; Moscovich vd., 1999; Pioch vd., 1992; Soares vd., 2010). Bu durum dentin mikrosertliğinin iyonize radyasyondan daha fazla etkilenmesine açıklama getirirken, radyoterapi sonrası minenin özellikleri hakkında literatürde hala bazı çelişkiler olduğu bilinmektedir (Gonçalves vd., 2014; Jansma vd., 1993; Kielbassa vd., 2000).

Mine ile ilgili olarak, iyonlaştırıcı radyasyon ile etkileşime girdiğinde bu dokuda meydana gelen değişiklikler ile ilgili kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Literatür, ışınlanmış minede prizmatik yapıların yıkımının, ışınlanmamış mineden farklı bir demineralizasyon paterni ile sonuçlandığını bildirmektedir (Grötz vd., 1997; Jansma vd., 1993; Lieshout & Bots, 2014). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışma, 0,5 Gy'den yüksek dozlardan sonra mine prizmalarında organizasyon kaybı olduğu bildirilmiştir (El-

Faramawy vd., 2013). İyonlaştırıcı radyasyonun mine yapısı ile etkileşiminin mekanik özelliklerini azalttığına dair raporlar bulunmaktadır (Fränzel vd., 2006). 2014 yılında radyoterapinin mine üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, 30 Gy'e kadar olan dozlarda mine mikrosertliğinde bir azalma görülmüştür. Ancak 40 Gy'den 60 Gy'e kadar olan dozlarda kontrol grubuna kıyasla ortalama mikrosertlik değerlerinde istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir (Gonçalves vd., 2014).

Dentin radyasyondan ciddi şekilde etkilenir. Sığır ve insan dentiniyle yapılan birkaç in vitro ve in situ çalışma, ışınlanmış ve ışınlanmamış dentin arasındaki mikrosertlikte çarpıcı bir azalma olduğunu göstermiştir (Kielbassa vd., 1997, 2002). Yapılan çalışmalar dentinde mikrosertlik ile ilgili olarak, bu özelliğin 10 Gy'e kadar olan dozlarda herhangi bir azalmaya neden olmadığı ancak bu dozdan sonra mikrosertlikte azalma görüldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda 60 Gy'den daha yüksek dozlarda dentinin ciddi şekilde zayıfladığı ve mineyi destekleme kapasitesini kaybettiği gözlemlenmiştir (Jansma vd., 1993). Ayrıca mikrosertliği iyileştirmek için ışınlama sonrası florür kullanımının herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı söylenmiştir (Gonçalves vd., 2014; Jansma vd., 1993; Kielbassa vd., 1997).

İn vivo olarak, odontoblast süreçlerinde bir dejenerasyondan önce dentin tübüllerinin tahrip olduğunu görmek mümkün olmuştur (Grötz vd., 1997). İyonize radyasyonun uygulanmasından sonra dentindeki en büyük değişikliklerin kollajen fibrillerindeki hasardan dolayı oluştuğu varsayılmaktadır. Kollajen fibrillerinde oluşan hasar sonucu, dentinin gerilme dayanıklılığında, aşınmaya karşı olan dirençte ve bu yapının sertliğinde azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Kielbassa, 2000; Naves vd., 2012).

İşinlanılmış Dokulara Dental Adezyon

Adeziv diş hekimliği, minede elde edilen mikro boşluklarda infiltre adeziv sistemin ve dentinde açığa çıkan kollajen fibrillerin aşındırma yoluyla mikromekanik olarak birbirine kenetlenmesini ve hibrit tabakayı oluşturmasını ifade eder (Bedran-Russo vd., 2017; Breschi vd., 2008; Pashley vd., 2011). Dentinin organik kısmındaki değişiklikler, adeziv prosedürlerin bağlanma kuvvetine de müdahale edebilmektedir (Arid vd., 2020; Biscaro vd., 2009; Bulucu vd., 2006; Freitas Soares vd., 2016; Naves vd., 2012; R. B.

Rodrigues vd., 2018; Yadav & Yadav, 2013). Radyoterapinin bağlanma gücü üzerindeki olumsuz etkilerinin, dentin yapılarının organik bileşenlerinin denatürasyonu ve hibrit tabaka oluşumunun bozulmasından kaynaklandığı varsayılmaktadır (Arid vd., 2020; Naves vd., 2012; R. B. Rodrigues vd., 2018; Soares vd., 2010, 2011). Dentin ve adeziv rezin arasındaki adezyon mekanizmasında hibrit tabakanın önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (Hashimoto vd., 2000; Nakabayashi vd., 1982; Van Meerbeek vd., 2011; Yamazaki vd., 2008).

Diş dokularındaki morfolojik değişiklikler ve radyoterapi sonrası mikrosertliğin azalması bağlanma gücünü etkileyebilir (Arid vd., 2020). Literatürde radyasyona maruz kalan dişlerde bağlanma kuvveti ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Baş boyun kanseri tedavisinde kullanılan radyoterapi prosedürünün adezivlerin dentin bağ gücünü azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Ugurlu, 2020).

2.4. Seramikler

Seramik terimi Yunanca ‘keramos’ sözcüğünden köken alır ve topraktan yapılma anlamına gelir. İnorganik ametallerin geneline verilen bir isim olan seramiklerin kapsamına camlar, nitritler, silikatlar, metal oksitler ve çimentolar da dahil edilmektedir. Birbirleri içinde çözünmeyen elementlerin düşük ısıda eriyerek şekillendiği seramik materyali ise porselen olarak adlandırılmaktadır (“The Glossary of Prosthodontic Terms”, 2005). Diş hekimliği pratiğinde porselenler, dental seramikler olarak da bilinmektedir.

‘Le Chirurgien Dentiste, ou Traité des Dents’ isimli kitabının yazarı ve diş hekimliğinin ‘babası’ sayılan Pierre Fauchard, kitabında porselenin diş hekimliği alanında da kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Aynı zamanda porselenin mine ve dişeti rengini taklit edebileceğini bildirmiştir (Maloney & Maloney, 2009). Protetik tedavide seramikler ilk olarak Fransız eczacı Duchateau tarafından 1774 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonrasında Fransız diş hekimi olan Chamont ile Duchateau ilk seramik diş materyali patentini almışlardır (Alkumru vd., 1988; Efeoğlu, 1992).

Diş hekimliğinde kullanılan seramiğin kırılma direnci nedeniyle restorasyonlar metal alt yapı ile desteklenerek kırılma direnci artırılmaya çalışılmıştır. Ancak kullanılan

metal alt yapının restorasyonun ışık geçirgenliğini engellemesi, metal-iyon renklenmelerine ve korozyona neden olması ve bazı hastalarda alerjik reaksiyonlara neden olması gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlardan dolayı kullanımında bazı tereddütler bulunmaktadır (Mehulić vd., 2005; Schwickerath, 1988). İlk metal desteksiz kuron olan ve seramik jaket kuron olarak da bilinen restorasyon 1886'da Land tarafından uygulanmaya başlanmıştır. Bu restorasyon çeşidi senelerce protetik tedavilerin sunduğu en estetik çözüm olarak kullanılmaya devam etmiştir. Ancak seramiklerin kırılğan olmasından dolayı sadece anterior tek diş restorasyonlarında kullanıldığı bilinmektedir (Akın, 1999; Efeoğlu, 1992; McLean, 1991). Tam seramiklere olan talebin artmasıyla beraber McLean ve Hughes 1965 yılında materyalin mekanik ve fiziksel özelliklerini güçlendirmek amacıyla seramiğin yapısına %40-50 oranında alüminyum oksit ilave ederek tam seramik restorasyonları geliştirme yolunda adım atmışlardır (Conrad vd., 2007b).

2.4.1. Dental Seramiklerin İçeriği

Protetik tedavide kullanılan geleneksel seramiklerin içeriğinde feldspar, kuartz ve kaolin olmak üzere 3 ana madde bulunmaktadır (O'Brien, 2002). Ayrıca cam modifiye edici materyaller veya akışkanlar, pigmentler, ara oksitler, opaklaştırıcı veya floresans özelliğinin iyileştirilmesine yardımcı olan çeşitli maddeler de seramiklerin yapısına dahil edilebilmektedir (Zaimoğlu vd., 1993).

Feldspar

Porselenin ana yapısını oluşturan madde olarak bilinmektedir. Seramiğin yapısında minimum %60 civarında bulunmaktadır. Dental seramiğe doğal bir translusenslik verir. Aynı zamanda bu maddenin bağlayıcı bir özelliği de bulunmaktadır. Bu madde fırınlama sırasında eriyerek kuartz ve kaolini desteklemektedir (AKIN, 1983; Shillingburg vd., 1997).

Kuartz (Silika):

Dental seramiğin içeriğinde bulunan diğer maddelere kıyasla erime ısısı daha yüksektir. Bu ısı yaklaşık 1700 °C'dir. %10-30 oranında ilave edilir. Porselenin pişirilmesi

sırasında meydana gelebilecek büzülmeleri engellemeye ve seramiğin dayanıklılığının artmasına yardımcıdır. Tutucu bir destek oluşturan ve silika yapısında olan kuartz, yapı içinde doldurucu görevini üstlenmektedir (Craig, 1993; Zaimoğlu vd., 1993).

Kaolin

Dehidrate alüminyum silikat olarak bilinmektedir. Yapışkan bir yapısı vardır. Bu özelliğinden dolayı diğer materyalleri bir arada tutmaya yardımcı olur. Aynı zamanda porselenin modelajının yapılmasına katkı sağlamaktadır. %1-5 oranında ilave edilmektedir (AKIN, 1983; Öztaş, 1990).

2.4.2. Dental Seramiklerin Sınıflandırılması

Dental seramiklerin sınıflandırılması fırınlama derecelerine göre, içeriklerine göre ve yapım tekniklerine göre yapılabilmektedir (Helvey, 2014).

Fırınlama Derecelerine Göre Dental Seramikler (Anusavice vd., 2013)

- Yüksek ısı seramikleri (>1300 °C)
- Orta ısı seramikleri (1101°C- 1300°C)
- Düşük ısı seramikleri (850°C- 1100°C)
- Ultra düşük ısı seramikleri (<850°C)

İçeriklerine Göre Dental Seramikler (Gracis vd., 2015)

Gracis ve diğerleri, 2015 yılında seramikleri yapılarına göre 3 ana gruba ayırarak güncel ve kapsamlı yeni bir sınıflandırma yapmışlardır. Bu yeni sınıflama aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

1.Cam seramikler:

a) Feldspatik Seramikler

b) Sentetik Seramikler

- Lössit içerikli
- Lityum disilikat içerikli
- Florapatit içerikli

c) Cam İnfiltre Seramikler

- Alümina
- Alümina ve magnezyum
- Alümina ve zirkonya

2. Polikristalin seramikler

a) Alümina

b) Stabilize zirkonya

c) Zirkonya ile güçlendirilmiş alümina

d) Alümina ile güçlendirilmiş zirkonya

3. Rezin içerikli seramikler

a) Rezin nanoseraamik

b) Rezin ilave edilmiş cam seramik

c) Rezin ilave edilmiş zirkonya silika seramik

Cam Seramikler

Feldspatik Seramikler

Geleneksel feldspatik seramikler feldspar, kaolin ve kuartz olmak üzere üç temel mineralden oluşmaktadır (Li vd., 2014). Bu seramiklerin içeriğinde feldspar %75-85 oranında bulunurken kuartz %12-22 oranında bulunmaktadır (YAVUZYILMAZ vd., 2005b). En az içeriği ise kaolin oluşturmaktadır ve feldspatik seramiklerin yapısına %3-5 oranında ilave edilmektedir (Anusavice vd., 2013).

Estetik özelliklerinin çok iyi olduğu bilinmektedir (Giordano, 2006). Bu seramikler veneer restorasyonlarda, inley/onlay restorasyonlarda, anterior ve posterior tek kronlarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Li vd., 2014).

Sentetik Seramikler

Lösit İçerikli Seramikler

Dental seramiklerde kullanılan ilk doldurucu lösit kristalleridir. Bu doldurucuların yapıya ilave edilmesinin sebebi, metal destekli seramiklerde metal alt yapı üzerinde fırınlanmaya uygun seramik geliştirmek olduğu bildirilmiştir (J. R. Kelly & Benetti, 2011).

1983 yılında Zürih Üniversitesi'nde lösit kristallerinin tam seramik restorasyonlar için kullanımı geliştirilmiştir ve bundan yaklaşık yedi yıl sonra ise piyasaya sunulan IPS Empress (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) sistemi ile gerçekleştirilmiş olduğu bilinmektedir. Isı ve basınç altında şekillendirilebilen ve yüksek lösit içerikli bir seramik olan IPS Empress, yüksek estetik özelliklere sahip restorasyonlar elde edebilmek için oldukça translusenttir (Heffernan vd., 2002). Bu özelliklerinden dolayı renklenmiş dişlerde, metal alt yapılarda ve metal implant dayanaklarda kullanılmamalıdır. Düşük bükülme direnci gösteren IPS Empressin endikasyonları genellikle anterior bölgede tek kron, lamina, inley ve onley ile sınırlı kalmaktadır (Heffernan vd., 2002; Seghi vd., 1995).

Lityum Disilikat ile Güçlendirilmiş Cam Seramikler

IPS Empress I sisteminin feldspatik cam yapısına, hacimce %70 oranında lityum disilikat eklenmesiyle IPS Empress II (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) sistemlerinin gelişmesi sağlanmıştır (J. R. Kelly, 2004). IPS Empress II sistemlerinde cam oranı daha azdır. Bundan dolayı kırılmaya karşı olan direnç daha fazladır ve mikro çatlak oluşum riski daha düşüktür (YAVUZYILMAZ vd., 2005a).

IPS e.max Press, IPS Empress II gibi lityum disilikattan oluşur ve preslenebilir bir seramik olduğu bildirilmiştir. Lityum disilikat kristalleri camsı matriks içerisine %70 oranında ilave edilmektedir. Pişirme yöntemi IPS Empress II'den farklı olduğundan dolayı daha translüsent ve daha iyi fiziksel özelliklere sahip restorasyonların üretimi gerçekleştirilmiştir (Albakry vd., 2003; Conrad vd., 2007b). IPS e.max Pressin hem anterior hem de posterior 3 üyeli köprü endikasyonu bulunmaktadır (Chaiyabutr vd., 2011).

Florapatit seramikler

Lityum disilikat ve zirkonya restorasyonların venerlenmesi için kullanımı önerilmektedir. Optik özellikleri doğal diş dokusuna yakındır. Bununla birlikte yüksek translüsensi özelliği de vardır (Yavuzylmaz, 1996).

Cam İnfiltrat Seramikler

Sinterlenmiş oksit alt yapıya erimiş cam partiküllerinin infiltrat edilmesinden dolayı bu seramik sistemi In-Ceram seramik sistemi olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde In-Ceram sisteminin temsilcileri In-Cream Alumina, In-Cream Spinell ve In-Cream Zirkonya (Vita, D-Bad Sackingen) olarak bilinmektedir (ŞENER & TÜRKER, 2009).

In-Ceram Alumina

In-Ceram Alumina (VITA Zahnfabrik, Vita, D-Bad Sackingen) 1989 yılında piyasaya sürülmüştür. Bu sistemde alumina alt yapı şekillendirilip fırındandıktan sonra içerisine cam infiltrat edilmektedir. %99,56 saf alumina içermektedir. In-Cream Alumina

seramik sistemlerinin endikasyonları anterior ve posterior bölgede üç üye köprü ve tek kuron restorasyonlarıdır (Conrad vd., 2007b; J. R. Kelly vd., 1996). Bu sistemler yarı opak bir yapıda olduğundan dolayı ışığın tam geçişine izin vermemektedirler. Bu sebeple sınırlı estetik özellikleri bulunmaktadır (Heffernan vd., 2002).

In-Ceram Spinell

In-Ceram Spinell sistemi (VITA Zahnfabrik, Vita, D-Bad Sackingen), In-Ceram Alumina sisteminin opak alt yapısına alternatif olarak geliştirilmiş olup 1994 yılında piyasaya sürülmüştür. Cam infiltre edilmiş magnezia ve alumina karışımı içermektedir ve üretim aşamaları In-Ceram Alumina ile benzerlik göstermektedir. In-Ceram Aluminaya göre bükülme direnci düşüktür, fakat translusensliği iki kat daha fazladır. Endikasyonu anterior estetik bölgedir (Conrad vd., 2007; Fradeani & Redemagni, 2002; J. R. Kelly vd., 1996).

In-Ceram Zirconia

In-Ceram Zirconia (VITA Zahnfabrik, Vita, D-Bad Sackingen), orijinal In-Ceram Alumina sisteminin %35 oranında kısmen stabilize edilmiş zirkonya ile cam infiltre edilmiş alumina içeren bir modifikasyonu olarak tanıtılmaktadır (Sundh & Sjögren, 2004). Bu sistemler, slip cast tekniği ile veya hazır bloklarla CAD/CAM teknolojisi ile üretilmektedirler (Conrad vd., 2007). Aşırı opak sistemler olduğundan dolayı anterior bölgede kullanımı önerilmemektedir. Endikasyonları posterior bölge kron ve köprü restorasyonlarıdır (Conrad vd., 2007; Heffernan vd., 2002).

Yapım Tekniklerine Göre Dental Seramikler (Yavuzylmaz, 1996):

1) Geleneksel metal destekli seramik restorasyonlar

- Döküm metal üzerinde hazırlanan
- Metal folyo üzerine hazırlanan
- Elektroliz ile oluşturulan metal alt yapı üzerine hazırlanan
- Frezeleme ile üretilen metal alt yapılar

2) Tam seramik restorasyonlar

- Geleneksel toz-sıvı karışımı ile yapılan seramikler
 - Dökülebilir seramikler (Dicor, Ceraparl)
 - Presleme ile hazırlanan seramikler (Empress 1-2, Finesse, IPS e.max Press)
 - İnfiltrasyon seramikler (Cerestore, In-ceram, Optec, Hi-ceram)
 - Frezeleme ile üretilen seramikler
- a) Analog sistemler b) Dijital sistemler

2.5. CAD/CAM Sistemleri

İnsan hayatının hemen hemen her alanında CAD/CAM (Computer Aided Design/Computer Aided Manufacturing) teknolojileri kullanım alanı bulmuştur. Endüstriyel maddelerin yapımında, iletişim alanında, mobilya yapımında, elektronikte, uzay araştırmalarında, otomobil ve uçak üretiminde; ayrıca tıp ve diş hekimliğinde bu teknolojiler kullanılabilmektedirler. CAD/CAM sistemlerinin geliştirilmesiyle çalışma teknikleri kolaylaştırılmıştır. Böylece daha iyi materyallerin kullanılabilmesine olanak sağlanmıştır (Hickel vd., 1997; Mehl & Hickel, 1999).

Güncel diş hekimliği pratiğinde estetik ve fonksiyonel beklentileri karşılayabilmek için seramik restorasyonların yapımında yeni teknikler üzerinde çalışılmıştır. Daha iyi malzemelerin kullanımına imkân sağlayan otomatik üretim yöntemleri laboratuvar işlemlerine olan ihtiyacı elimine etmektedir. Bu avantajlar düşünülerek bilgisayar destekli tasarım (CAD) ve bilgisayar destekli üretim (CAM) adı verilen CAD/CAM teknolojileri kullanılmaya başlanmıştır (Mehl & Hickel, 1999). CAD/CAM, bilgisayar ekranında dijital olarak üç boyutlu tasarımı yapılan restorasyonun makine ile üretilmesi olarak tanımlanmaktadır (Tinschert vd., 2004). Özel bir yazılım kullanılarak, bilgisayar ortamında bir cismin tasarımının yapılmasına ve sanal ortamda üç boyutlu bir model elde edilmesine CAD (Computer Aided Design) denilmektedir. Ölçülerden elde edilen veriler kullanılarak bilgisayar desteği ile üretim yapılmasına ise CAM (Computer Aided Manufacturing); denilmektedir (Jedynakiewicz & Martin, 2001).

CAD/CAM sistemlerinin avantajları aşağıda belirtilmiştir:

1. Geleneksel ölçü yöntemlerinden uzaklaşarak hasta konforunu arttırmak
2. Yapılacak restorasyonun doğal anatomisine ve fonksiyonlarına uygun olarak tasarım yapmak
3. Restorasyonu masa başında üretebilmek
4. Restorasyon kalitesini artırmak (mekanik direnç, kenar uyumu, yüzey kalitesi)
5. Daha iyi bir estetik sağlamaktır (Christensen, 2001).

Tablo 1: Günümüzde kullanılan bazı seramik materyallerinin içeriği ve üretim teknikleri

Seramik Materyali	CAD/CAM Sistemleri ile Üretilen Porselenler	Geleneksel Teknik ile Üretilen Porselenler
Feldspatik Seramikler	Vita Mark II, Cerec Blocs,	Vintage, Duceram, IPS Classic
Lösitle Güçlendirilmiş Cam Seramikler	IPS Empress CAD	IPS Empress Esthetic, Optec OPC
Lityum Disilikat ile Güçlendirilmiş Seramikler	IPS e.max CAD	IPS e.max Press
Zirkonyum Oksit ile Güçlendirilmiş Seramikler	In-Ceram Zirconia, InCoris ZI	In-Ceram Zirconia (Press)
Alüminyum Oksit ile Güçlendirilmiş Seramikler	Procera All-Ceram	In-Ceram Alümina
Rezin Hibrit Nanoseramikler	Lava Ultimate, Vita Enamic, GC Cerasmart	

2.6. Dental Simanlar

Simanların diş hekimliğinde restorasyon maddeleri olarak veya sabit protez uygulamalarında yapıştırma maddeleri olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Simanlar, ortodontik braketlerin yapıştırılmasında yapıştırma ajanı ve pulpayı koruma amaçlı kaide materyali olarak klinik uygulamalarda kullanılabilmektedirler (Lad vd., 2014). Protetik alanda ise dental simanlar, restorasyonları, post ve kor gibi uygulamaları ağız ortamında stabil ve uzun ömürlü bir pozisyonda tutmak için tasarlanmıştır (Pegoraro vd., 2007).

Dental simanların klinik ortamda kabul edilebilir performansı için; ağız ortamında çözünmeye karşı yeterli dirence, mekanik tutuculuk ve adezyon yoluyla güçlü bir bağa, çiğneme kuvvetleri altında yüksek dayanıklılığa, kabul edilebilir çalışma ve sertleşme sürelerine, iyi manipülasyon özelliklerine, substrat için biyolojik kabul edilebilirliğe sahip olmaları gerekmektedir (Meyer vd., 1998; Rosenstiel vd., 1998).

Simanların birçok sınıflaması yapılmış olsa da günümüzde içeriğine göre dental simanların sınıflandırması;

a. Fosfat Bazlı Simanlar

b. Fenolat Bazlı Simanlar

c. Polikarboksilat Bazlı Simanlar

d. Cam iyonomer

- Cam iyonomer siman
- Rezin modifiye cam iyonomer siman
- Poliasitle modifiye kompozit rezinler

e. Rezin simanlar

- Akrilik rezin simanlar

- Dimetakrilat simanlar şeklinde yapılmaktadır (O'Brien, 2002).

Geleneksel cam iyonomer ve çinko fosfat simanlar, metalik (non seramik) restorasyonların ve postların yapıştırılmasında en popüler malzemeler arasında yer alırken, estetik uygulamalar için rezin bazlı simanların kullanımı önerilmektedir (Pegoraro vd., 2007).

Rezin Simanlar

Rezin simanlar 1950'li yıllarda piyasaya çıkmıştır. İlk zamanlar üretilen rezin simanların yapısında bulunan doldurucu oranı düşük tutulmaktaydı. Bundan dolayı bu simanlarda polimerizasyon büzülmesinin yüksek olması ve mikrosızıntı gibi dezavantajlar bulunmaktaydı. Rezin simanlar 1970'li yıllara kadar gelişme göstermişlerdir, tek veya çok üyeli restorasyonların simantasyonu için kullanılabilecekleri bildirilmiştir (Anusavice vd., 2003).

Rezin simanların baskı kuvvetlerine karşı olan dayanıklılığı, restorasyonun retansiyonunu arttırması, farklı renk seçeneklerine sahip olması ve ağız ortamında düşük çözünürlük göstermesi gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte film kalınlığının diğer simantasyon ajanlarına göre daha kalın olması, önerilen yapıştırma aşamalarının uzun ve hassas bir klinik çalışma gerektirmesi, artık simanın temizlenme zorluğu ve ekstra bitirme işlemleri gerektirmesi, pulpa hassasiyeti veya mikrosızıntı yapma olasılığı, periodontal dokularda lokal immünolojik etki yapma olasılığı, oksijen varlığında polimerizasyonun tam olarak gerçekleştirilemez olması ise dezavantajları olarak bilinmektedir (F. T. Burke, 2005; McComb, 1996).

Rezin simanlar hem diş yapısına hem de restorasyona bağlanabilmektedirler. Bu nedenle klinisyenler tarafından kullanımı tercih edilmektedir. Bu simanların başarılı kullanımı, hem diş dokularına hem de restorasyonlara bağlanma mekanizmaları ile ilgili çeşitli yönlerle bağlıdır (Peumans vd., 2000). Çağdaş rezinler polimerizasyon reaksiyonlarına göre ışıkla sertleşen, kimyasal olarak sertleşen ve dual cure aktive edilmiş simanlar olarak ayrılırlar (Blatz vd., 2003).

Light cured rezin simanlar

Geleneksel rezinlerden olan lighth cured rezin simanlar sadece ışıqla sertleşme reaksiyonu gösterirler (Breeding vd., 1991; Caughman vd., 2001). Kimyasal sertleştirme reaksiyonlarını başlatmak için bir ışıqla demeti kullanılır. Bu simanlar daha çok estetik bölgedeki restorasyonlar için kullanılmaktadır. Siman dizisinin her parçası yeterli ışıqla sertleştirilmelidir (Ahlers vd., 2009). Eğer yetersiz polimerizasyon yapılırsa başarısızlık meydana gelecektir (Stamatacos & Simon, 2013). Bu simanlar; uzun çalışma süresi, isteğe bağlı ayarlama ve gelişmiş renk stabilitesi gibi klinik avantajlarını sunarken sadece ışıqla sertleşen simanların kullanımı, restorasyonun renk ve kalınlığının simanı ışıqla polimerize yeteneğini etkilemediği veneer ve sıg inley gibi durumlarla sınırlıdır (Breeding vd., 1991; Caughman vd., 2001). Light cured rezin simanlar kullanıldığında oklüzal kalınlığın maksimum 3 mm , aproksimal kalınlığın ise maksimum 6 mm olması önerilmektedir (Ahlers vd., 2009).

Dual cure rezin simanlar

Dual cure rezin simanlar genellikle iki pasta sistemi şeklinde bulunurlar ve restorasyon özelliklerinin simana yeterli ışıqla enerjisinin iletilmesini engelleyebileceği durumlarda kullanımları gerekmektedir (Myers vd., 1994). Bu durumlarda, simana ulaşan ışıqla yoğunluğu, ışıqla aktive edilen polimerizasyon işlemini tetiklemek için yeterli olabilir, ancak maksimum sertleşmeyi sağlamak için kendinden polimerize bir katalizöre ihtiyaç vardır. Uygulama yöntemi genellikle pasta pasta karıştırılmasını şeklindedir. En az bir pasta, ışıqla sertleştirme mekanizmasını başlatmaktan sorumlu ışıqla duyarlı bileşik (kamforokinon [CQ]) içerir. Pastalardan biri, indirgeyici bir amin ve bir başlatıcı içerir. Diğer pasta peroksit içerir; bu peroksit genellikle benzoil peroksittir. Macunlar karıştırıldıktan sonra ve ışıqla sağlanana kadar, çalışma süresi kendi kendine sertleşen reaksiyonun inhibitörleri ile peroksit ve aromatik tersiyer aminlerin miktarı arasındaki oranla kontrol edilir (Manso vd., 2011).

Ancak dual cure sistemlerin hidrofilik özellikleri, suyun etkilerine karşı hassasiyetlerini artırır ve polimerizasyon işleminden sonra yarı geçirgen zarlar olarak davranmalarını neden olur (Hikita vd., 2007; Tay vd., 2003). Suyun adeziv-dentin ara yüzü

boyunca hareketi, hipertonic bir katmanın varlığına olanak tanır. Dual cure simanların sertleştirilmesi, ışık yokluğunda ertelenirse, olumsuz kimyasal reaksiyonların meydana gelmesi için zaman olacaktır. Ek olarak, dentinden sızan su, arayüzde birikerek bu bölgedeki bağlanma gücünün zayıflamasına sebep olacaktır (Hikita vd., 2007). Klinik uygulamada dentinin dehidrasyonu sağlamak mümkün olmadığından, klinisyenlerin self etch veya dual cure rezin simanların dentine bağlama aşamasında üç aşamalı etch and rinse veya iki aşamalı self-etch gibi daha az geçirgen adeziv sistemleri kullanmaları önerilir (King vd., 2005; Tay vd., 2003). Bu sistemlerin en büyük avantajı, üçüncü veya ikinci aşama olarak nispeten daha hidrofobik ve asidik olmayan bir rezin tabakası içermesidir. Bu ilave tabaka, simanın bazik aminleri ile reaksiyona neden olmaz ve adeziv tabakanın geçirgenliğini azaltır (Cury vd., 2006; Goracci vd., 2005).

Self adeziv rezin simanlar

Rezin yapıştırma basamaklarından sadece bir basamağına sadeleştirme sonucu, self adeziv rezin simanlar ortaya konulmuştur (Duke, 2003). Polimerizasyon için dual cure bir konsept kullanır ve diş yüzeyinde bağlayıcı maddeler kullanan herhangi bir ön işlem gerektirmez, bu da klinik olarak bu sistemlerin kullanılmasını cazip kılar (F. J. T. Burke vd., 2006). Self adeziv rezin simanların neme karşı dayanıklı olduğu, florür saldığı ve post operative hassasiyet göstermediğı iddia edilmektedir (Radovic vd., 2008). Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, sadeleştirme işlemlerinden ve daha az teknik hassasiyet gerektirdiğinden dolayı klinisyenlerin ihtiyacını karşılar bir vaziyettedir (Manso vd., 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile başlandı. Bu tez çalışmasının deney aşamaları Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Tekirdağ Gamatest Laboratuvar Hizmetleri Anonim Şirketi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Uygulama Merkezi ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

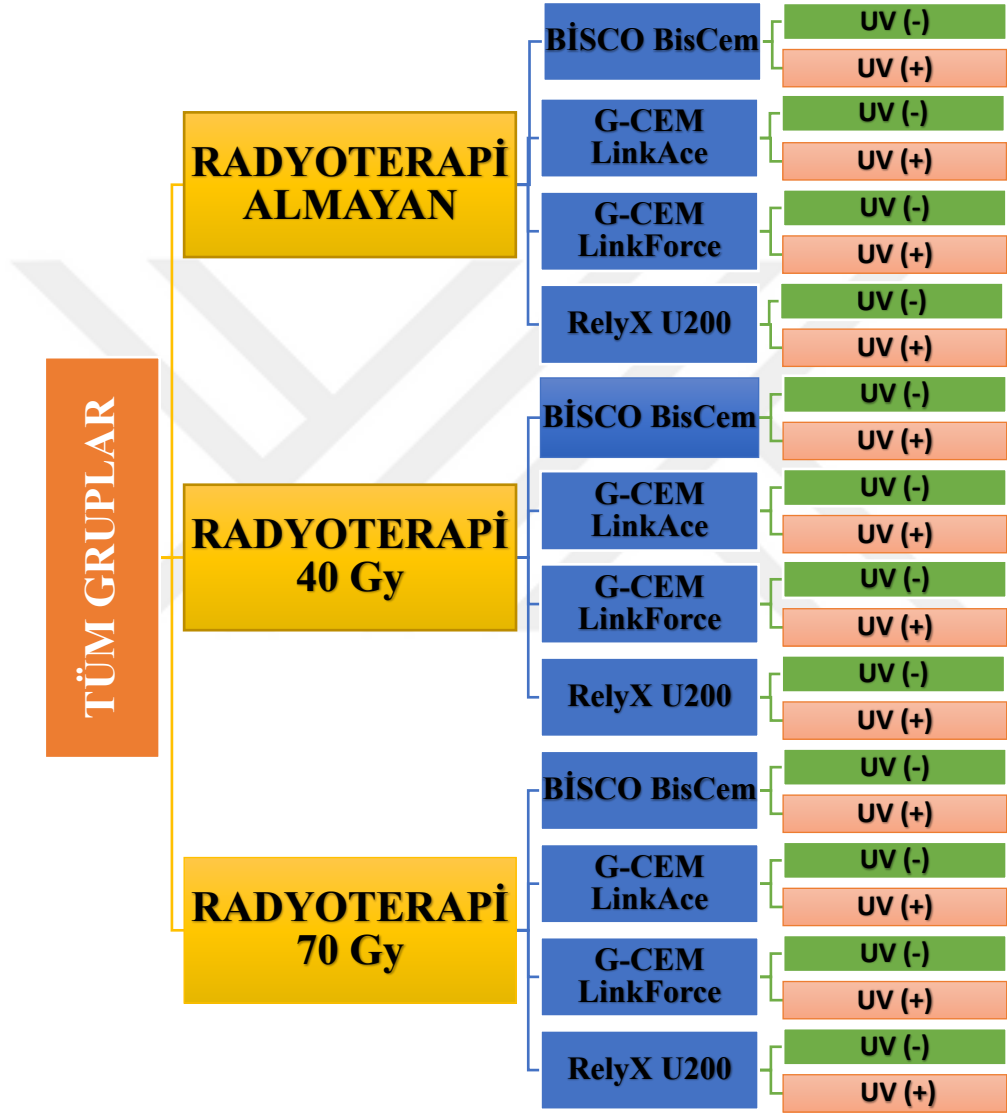
Bu çalışma farklı dozlardaki iyonize radyasyonun 4 farklı rezin siman ile simante edilen CAD-CAM feldspatik seramik blokların dentine mikro-bağlanma dayanım gücünü değerlendirmek için yapıldı. Bu amaçla feldspatik seramikten elde edilen kesitler farklı dozlarda radyoterapi gören diş yüzeylerine G-CEM LinkForce, G-CEM LinkAce, RelyX U200, BisCem olmak üzere 4 farklı rezin siman ile simante edildi.

Tablo 2: Araştırmada kullanılan materyaller

Malzemenin adı	Üretici firma
Cerec Blocs	Dentsply sirona, USA
G-Cem LinkForce	GC Corporation, Tokyo, JAPAN
RelyX U200	3M ESPE, USA
Bisco BisCem	Bisco, Schaumburg, IL, USA
G-Cem LinkAce	GC Corporation Inc, Belçika
G-Multi Primer	GC Corporation, Tokyo, JAPAN
G-Premio Bond	GC Corporation, Tokyo, JAPAN
Elmas bıçak	Buehler, USA
D-Light Pro LED Cihazı	GC Corporation, Leuven, Belçika

Tablo 3: Araştırmada kullanılan cihazlar

Kullanılan cihaz	Üretici firma
Isomet 1000 PRECISION SAW	Buehler, USA
Shimadzu Mikrosertlik Test Cihazı	HMV-2, SHIMADZU, Kyoto, Japonya
UV Yaşlandırma Cihazı	Prowhite, Turkey
Siemens Artiste Lineer Hızlandırıcı (Radyasyon Cihazı)	Siemens Medical Solutions, Concord, CA, USA
Bisco Mikrotensile Test Cihazı	Compact Gauge 200N, Mecmesin Ltd., Birleşik Krallık
Stereomikroskop	SZX-ILLB100, Olympus Optical Co. Ltd; Tokyo, Japan
Altın kaplama cihazı	Quorum SC7620 Sputter Coater, Quorum Technologies Ltd., East Sussex, UK
SEM	Sigma 300 Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskop (FESEM), ZEISS Germany, Oberkochen



Şekil 1: Araştırma akış şeması

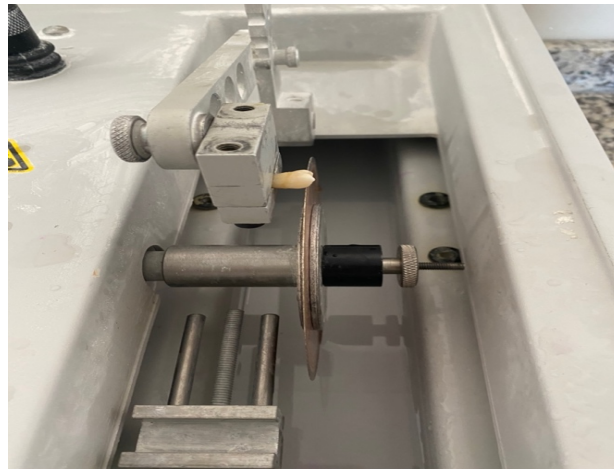
3.1. Örneklerin hazırlanması

Bu çalışma için ortodontik tedavi, sünnümerer diş, pozisyonel çapraşıklık gibi tamamen bu araştırma dışı nedenle çekim endikasyonu konulan 48 adet çürüksüz 3.molar diş çalışmaya dahil edilmiştir. Çekilmiş olan dişler araştırma sürecine kadar distile su içerisinde ve oda sıcaklığında muhafaza edilmişlerdir.



Şekil 2: Hastalardan elde edilen 3.molar dişler

Çekilmiş olan dişlerde oklüzal minenin uzaklaştırılması ve dentinde çalışmaya izin vermesi için için elmas bıçak (Buehler, USA) yardımıyla Isomet 1000 hassas kesim cihazında (Buehler, USA) ve su soğutması altında yaklaşık 2 mm kalınlığında bir kesim yapıldı.



Şekil 3: Isomet cihazında dişlerin kesilmesi

Isomet cihazında kesilen ve açıkta kalan dentin yüzeyleri, smear tabakasını standart hale getirmek için 60 saniye boyunca tek bir operatör tarafından sırayla olacak şekilde 600, 800, 1200 grit silikon karbür kağıtlar ile parlatıldı ve böylece simantasyon için hazır hale getirildi (Şekil 4). Dişler dentin yüzeyi açıkta kalacak şekilde otopolimerizan akrilik rezin (SC soğuk akrilik, IMICRYL, Türkiye) içerisine yerleştirildi (Şekil 5).



Şekil 4: Silikon karbit kâğıt



Şekil 5: Akriliğe yerleştirilen dişler

3.2. Mikrosertlik Ölçümü

Akriliğe yerleştirilen dişlerin mikrosertlik ölçümü Vickers mikrosertlik test cihazında radyoterapi öncesi ve sonrası 10 s bekleme süresi boyunca 100 gf yük ile yapıldı. Vickers cihazının tablasına mikrosertlik ölçümü yapılacak olan örnekler alt ve üst yüzeyleri birbirine paralel olacak şekilde konumlandırılmıştır. İlk önce x10 büyütmede ölçüm yapılacak olan alan belirlenmiş ve ardından vickers ucunun uygulanacağı alan x40 büyütmede belirlenmiştir. Dentin yüzeyinde her dişin 3 farklı noktadan olacak şekilde mikrosertliği ölçülmüş ve bunların ortalaması alınarak ilgili dişin mikrosertlik değeri elde edilmiştir.



Şekil 6: Mikrosertlik ölçümü (Shimadzu mikrosertlik test cihazı)

3.3. Radyasyon Dozu Uygulama

Vickers mikrosertlik ölçümü sonrası dişler rastgele olacak şekilde 3 gruba (n=16) ayrıldı. Kontrol grubuna radyoterapi uygulanmadı. Bir grup (n=16) toplam doz 70 Gy

olacak şekilde 7 hafta boyunca haftada 5 gün, 2 Gy fraksiyona maruz bırakıldı. Diğer grup (n=16) ise toplam doz 40 Gy olacak şekilde 4 hafta boyunca haftada 5 gün, 2 Gy fraksiyona maruz bırakıldı. Radyasyon, bir lineer hızlandırıcı (Siemens Artiste Lineer Hızlandırıcı) kullanılarak hastane ortamında gerçekleştirildi. Radyoterapi alan ve almayan dişler distile suda saklandı ve su günlük olarak değiştirildi.



Şekil 7: Örneklerin radyasyona maruz bırakılması

Aynı zamanda dişlere simante edilmek üzere seramik bloklar hazır hale getirildi. Kullanılan bloklar 2 mm kalınlığında olacak şekilde elmas frez (BUEHLER, USA) yardımıyla Isomet 1000 hassas kesim cihazında su soğutması altında kesildi. Her grup için 4 adet olmak üzere 2 mm'lik toplamda 48 kesit elde edildi.



Şekil 8: Çalışmada kullanılan seramik blok



Şekil 9: İzomet cihazında seramik blokların kesilmesi

3.4. Grupların Belirlenmesi

Radyasyon sonrası her bir grup kendi içerisinde rastgele olacak şekilde 4 gruba (n=4) ayrıldı ve feldspatik CAD/CAM seramikler 4 farklı rezin siman ile dentin yüzeyine simante edildi. Simantasyonu yapılan gruplar da kendi içerisinde tekrardan 2'ye ayrıldı ve

bir grup UV yaşlandırma cihazında (Prowhite, Turkey) yapay olarak yaşlandırıldı. Kontrol grubu ise yapay yaşlandırmaya maruz bırakılmadı. Böylece toplamda 24 grup oluşturuldu (Tablo 4).

Tablo 4: Oluşturulan çalışma grupları

Gruplar	Kullanılan siman	Radyasyon dozu	UV yaşlandırma
1	BİSCO BisCem	Radyasyon uygulaması yok	Var
2	BİSCO BisCem	Radyasyon uygulaması yok	Yok
3	BİSCO BisCem	40 Gy radyasyon dozu	Var
4	BİSCO BisCem	40 Gy radyasyon dozu	Yok
5	BİSCO BisCem	70 Gy radyasyon dozu	Var
6	BİSCO BisCem	70 Gy radyasyon dozu	Yok
7	G-CEM LinkAce	Radyasyon uygulaması yok	Var
8	G-CEM LinkAce	Radyasyon uygulaması yok	Yok
9	G-CEM LinkAce	40 Gy radyasyon dozu	Var
10	G-CEM LinkAce	40 Gy radyasyon dozu	Yok
11	G-CEM LinkAce	70 Gy radyasyon dozu	Var
12	G-CEM LinkAce	70 Gy radyasyon dozu	Yok
13	G-Cem LinkForce	Radyasyon uygulaması yok	Var
14	G-Cem LinkForce	Radyasyon uygulaması yok	Yok
15	G-Cem LinkForce	40 Gy radyasyon dozu	Var
16	G-Cem LinkForce	40 Gy radyasyon dozu	Yok
17	G-Cem LinkForce	70 Gy radyasyon dozu	Var
18	G-Cem LinkForce	70 Gy radyasyon dozu	Yok
19	RelyX U200	Radyasyon uygulaması yok	Var
20	RelyX U200	Radyasyon uygulaması yok	Yok
21	RelyX U200	40 Gy radyasyon dozu	Var
22	RelyX U200	40 Gy radyasyon dozu	Yok
23	RelyX U200	70 Gy radyasyon dozu	Var
24	RelyX U200	70 Gy radyasyon dozu	Yok

3.5. Örneklerin Simantasyonu

Çalışmada örneklerin simantasyonu için G-CEM LinkForce (GC, JAPAN), RelyX U200 (3M ESPE, USA), G-CEM LinkAce (GC, Belçika), BisCem (Bisco, USA) olmak üzere 4 farklı rezin siman kullanıldı.



G-Cem LinkForce Siman



G-CEM LinkAce Siman



BISCO BisCEM Siman



3M ESPE RelyX U200 Siman

Şekil 10: Çalışmada kullanılan rezin simanlar (A; G-Cem LinkForce/ B; G-CEM LinkAce/ C; BisCem/ D; RelyX U200)

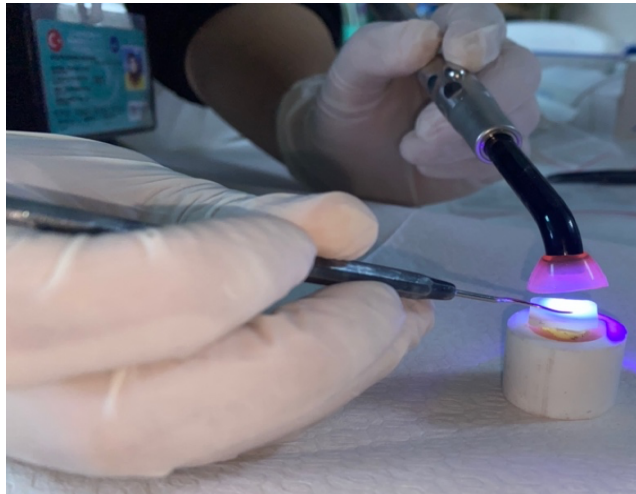
Simantasyon işlemi üretici firmaların önerileri doğrultusunda yapıldı. G-CEM LinkAce için diş yüzeyi hava su spreyi ile 60 saniye boyunca yıkanıp kurutuldu. Resin siman uygulandıktan sonra seramik örnekler diş yüzeyine orta derecede parmak basıncı ile

yerleştirildi. Örneklerin her yüzeyine 1 saniye ışık uygulandıktan sonra siman artıkları temizlendi ve son polimerizasyon için her yüzeye 20 saniye süre ile ışık uygulandı.

G-CEM LinkForce için seramik yüzeyine hidroflorik asit uygulandı. Ardından seramik yüzey yıkama ve kurutma işlemine tabi tutuldu. G-Multi Primer uygulandı ve hava ile kurutuldu. Diş yüzeyi ise temizlendikten sonra asitleme işlemine maruz bırakıldı ve yıkanıp kurutuldu. Diş yüzeyine G-Premio Bond uygulandı ve 10 saniye bekletildi. Maksimum hava basıncı ile 5 saniye kurutma yapıldıktan sonra da 10 saniye ışıkla polimerizasyon sağlandı. Seramik yüzeyin içine ve diş yüzeyine siman enjekte edildi ve restorasyon diş yüzeyine orta derece basınç ile yerleştirildi. Fazla siman artıkları temizlendi ve her yüzeyden 20 saniye süreyle ışık uygulandı.

3M ESPE RelyX U200 için diş yüzeyi yıkanıp kurutuldu. Diş yüzeyine ve seramik yüzeye siman enjekte edildi. 2 saniye ışıkla polimerizasyon sağlandıktan sonra siman artıkları temizlendi ve tüm yüzeylerden 20 saniye ışık uygulanarak polimerizasyon işlemi tamamlandı.

BISCO BisCem için diş yüzeyi yıkanıp kurutuldu. Diş yüzeyine ve seramik yüzeye siman enjekte edildi. Restorasyon orta derecede parmak basıncı ile yerleştirildi ve 3-5 saniye ışıkla polimerizasyon sağlandı. Taşan siman artıkları temizlendi ve son polimerizasyon için her yüzeyden 20-30 saniye ışık uygulandı.



Şekil 11: Simantasyon işlemi



Şekil 12: LED ışık cihazı

3.6. UV Yaşlandırma Uygulama

Simantasyon işlemleri yapıldıktan sonra, numuneler rastgele olacak şekilde ikiye ayrıldı ve bir grup bir yaşlandırma cihazında (UV yaşlandırma cihazı, Prowhite, Turkey) yapay olarak yaşlandırıldı. Kontrol grubu ise bu süre boyunca distile suda saklandı ve günlük olarak değiştirildi.

UV yaşlandırma için özel tutucu parçalar üretildi ve örnekler cihaza yerleştirildi. Örnekler, 340 nm'de ölçülen 0,55 W/m²/nm'lik borat borosilikat camdan filtrelenen kontrollü bir ışımaya ile ksenon arkına maruz bırakıldı. Yaşlandırma koşulları:

Kuru termometre sıcaklığı; 47 °C (açık) ve 38 °C (karanlık),

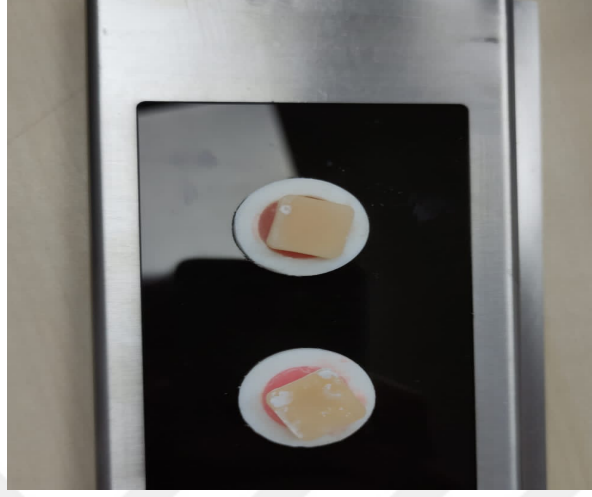
Nem; %50 (açık) ve %95 (karanlık),

Siyah panel sıcaklığı; 70 °C (açık) ve 38 °C (karanlık),

Su sıcaklığı; 50 °C olarak ayarlanmıştır.

Test döngüsü 40 dakika sadece ışık, 20 dakika ışık artı ön su spreyi, 60 dakika sadece ışık, 60 dakika karanlık artı arka su spreyinden oluşuyordu. Toplam maruz kalma

enerjisi 150 kJ/m^2 ve toplam maruz kalma süresi 300 saat olmuştur. Bu koşullar 1 yıllık klinik hizmete denk gelmektedir.



Şekil 13: Örneklerin tutucu parçalara yerleştirilmesi



Şekil 14: Örneklerin cihaza sabitlenmesi

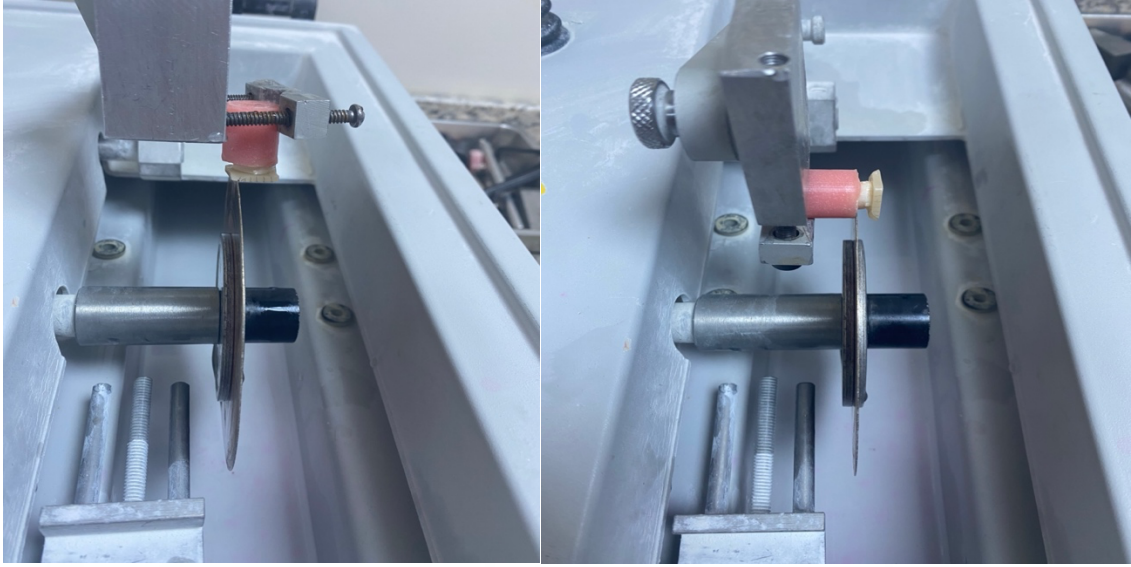


Şekil 15: Kullanılan UV Yaşlandırma cihazı

3.7. Mikrotensile Bağlanma Dayanımı Testi

Mikrotensile Bağlanma Dayanımı Testi İçin Dişlerin Hazırlanması

Dişler Isomet 1000 hassas kesim cihazına (Buehler, USA) dişin uzun aksına paralel olacak şekilde yerleştirildi. Daha sonra dişlerden kesim cihazına takılan elmas disk (Buehler, USA) yardımıyla, dişin uzun aksına paralel olacak şekilde, yaklaşık 1.5 mm genişlikte, bukkal yüzden başlayarak seri kesitler alındı. Kesitlerin derinliği kron-kök birleşimine kadar uzatıldı. Takiben, aynı diş 90° çevrilerek bu sefer mezial yüzden başlanarak 1.5 mm genişlikte seri kesitler alındı. Dişler servikal çizgi boyunca dişin uzun aksına dik olacak şekilde kesilerek 1.5 mm²' lik mikro çubuklar elde edildi. Her dişin sadece merkez bölgelerinden alınan örnekler kullanıldı. Her grup için toplamda 12 örnek elde edildi (n=12).



Şekil 16: Örneklerden kesit elde edilmesi

Mikrotensile Bağlanma Dayanımı Testinin Uygulanması

Elde edilen örnekler bağlanma dayanımlarını ölçmek üzere mikrotensile test cihazına (Mikrotensile Bisco, İngiltere), (Compact Gauge 200N, Mecmesin Ltd., Birleşik Krallık) siyonoakrilat adeziv (Pattex, Henkel, Düsseldorf, Almanya) ile iki ucundan sabitlendi. Test cihazının yükleme hızı 1 mm/dk olarak belirlendi ve kopma olana kadar test uygulandı. Örneklerin kopması için gerekli kuvvet Newton (N) cinsinden kaydedildi ve Megapaskal (Mpa)’a çevrildi. $MPa = N \text{ (Newton)} / \text{Alan (mm}^2\text{)}$.



Şekil 17: Mikrotensile test cihazı



Şekil 18: Mikrotensile bağlanma dayanımı uygulanan örnek

3.8. Kopma Yüzeylerinde Meydana Gelen Başarısızlık Tiplerinin Değerlendirilmesi

Mikrotensile bağlanma dayanımı testinden sonra kopma yüzeyleri stereomikroskopta incelendi ve fotoğrafları çekildi. Başarısızlık tipleri adeziv kopma (kopma adeziv ara yüzeyde olmuşsa), koheziv kopma (kopma dış dokusunun veya restorasyonun içinde olmuşsa) ve karışık (mix) kopma (hem adeziv hem de koheziv kopma birlikte ise) olarak belirlendi ve % olarak sınıflandırıldı.

3.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-Scanning Electron Microscope) Analizi

SEM analizi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Her grupta örneklerden rastgele biri seçilerek toplam 24 örnek incelendi. Örneklerin kopma yüzeyleri basınçlı hava ile temizlendi, altın kaplama cihazında (Quorum SC7620 Sputter Coater, Quorum Technologies Ltd., East Sussex, UK) 5 nm kalınlığında altın ile kaplandı ve SEM (Sigma 300 Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskop

(FESEM), ZEISS Germany, Oberkochen)’e yerleştirilerek mikroskopik olarak x2500 ve x5000’lik büyütmelerde incelendi, fotoğrafları çekildi.



Şekil 19: Örneklerin yüzeyine altın kaplama işlemi



Şekil 20: Mikroskopun tablasına sabitlenmiş örnekler



Şekil 21: SEM Cihazı

4. BULGULAR

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Testleri ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t Testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı. Radyoterapi dozu ve simana göre mikrotensile bağlantı dayanımının karşılaştırılmasında İki Yönlü Varyans Analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Tukey HSD Testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde kategorik verilerde frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

Radyoterapi uygulanan örneklerde mikrosertlik verileri daha düşük değerlerde gözlemlenmiştir. Ayrıca radyoterapi dozunun da mikrosertlik verileri üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Radyoterapi 70 Gy uygulandığında en düşük mikrosertlik değerleri gözlemlenirken; en yüksek mikrosertlik değerleri ise radyasyon uygulanmayan örneklerden elde edilmiştir.

Mann Whitney U testi verilerine göre UV yaşlandırmaya maruz bırakılan örneklerin mikrotensile bağlantı dayanımı, yaşlandırma yapılmayan örneklerle göre daha düşük bulunmuştur.

Radyoterapi ve siman etkileşiminin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde etkisi olduğu gözlemlenmiştir. En yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı radyoterapi almayan ve G-CEM LinkForce rezin simanından elde edilirken; en düşük mikrotensile bağlantı dayanımı radyoterapi dozu 70 Gy olan ve 3M ESPE RelyX U200 rezin simanından elde edilmiştir.

4.1. Mikrosertlik testi bulguları

Çekilmiş 3.azı insan dişlerinden oluşan örneklerin, radyoterapi uygulanmadan ve iki farklı radyasyon dozu (40 Gy, 70 Gy) uygulama sonrası Vickers sertlik (VHN) değerleri (Tablo 5) ölçülmüş ve elde edilen görüntüler Şekil 22’de gösterilmiştir.

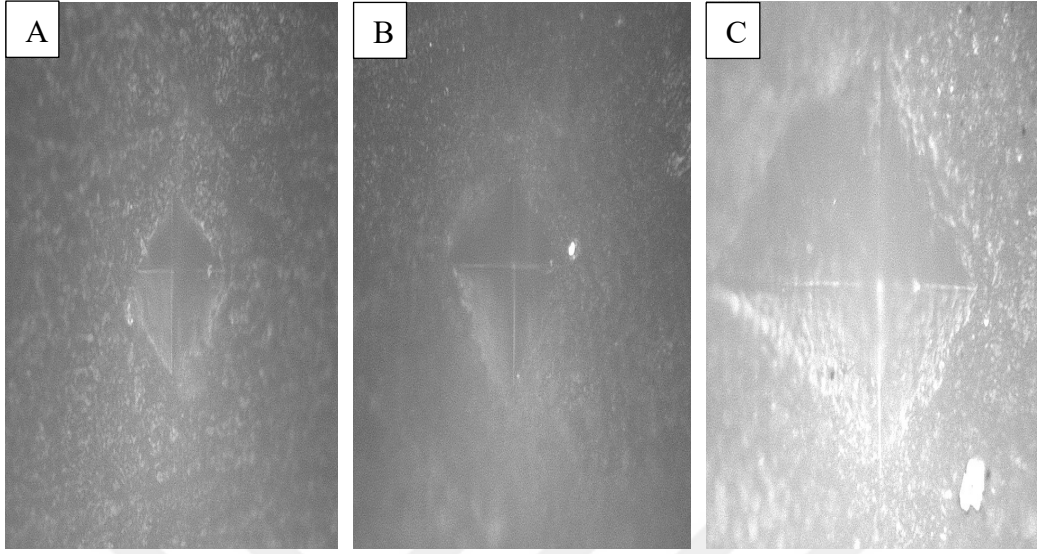
Tablo 5: Gruplara göre mikrosertlik karşılaştırması

	Mikrosertlik		Test istatistiği	p
	Ort ± s. sapma	Ort. (min -mak)		
Radyoterapi Uygulama				
Evet	64,41±8,51	62,4 (49,7- 87,2)	U=0,000	<0,001
Hayır	215,85±32,01	207,9 (129,7-292,2)		
Radyoterapi Dozu				
40 Gy	70,4 ± 7,63	70,7 (52,2- 87,2)	t=13,716	<0,001
70 Gy	58,42 ± 3,87	58,6 (49,7- 69,2)		

U: Mann Whitney U test istatistiği; t: Bağımsız Örnekler t test istatistiği

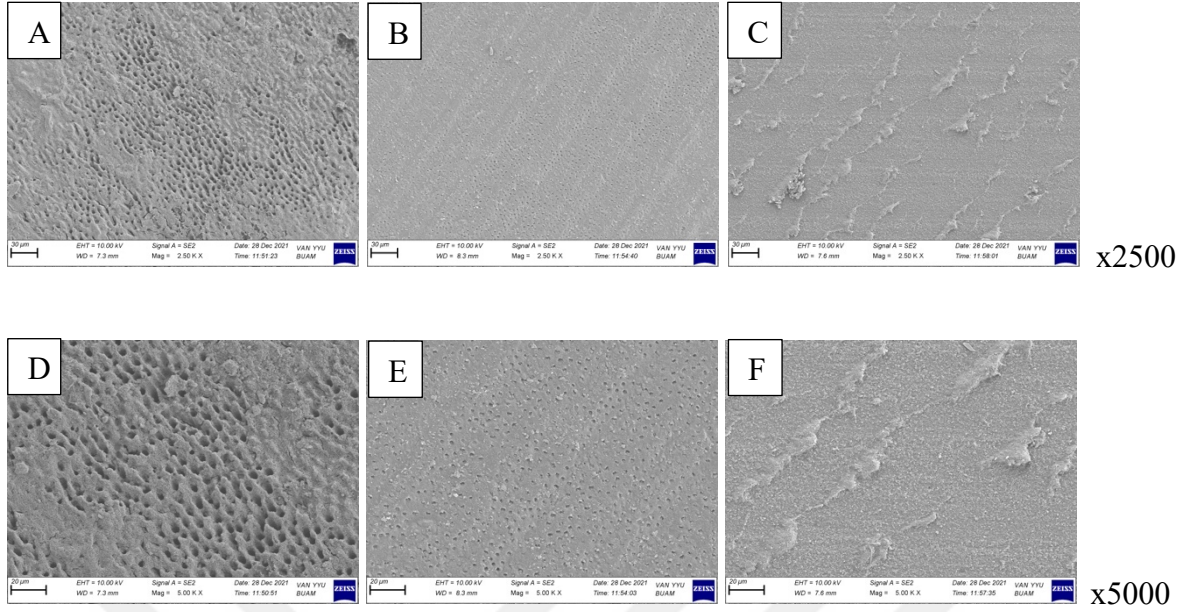
Radyoterapi uygulamaya göre mikrosertlik ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Radyoterapi uygulanan örneklerde mikrosertlik ortanca değeri 62,4 iken; radyoterapi uygulanmayan örneklerde ise mikrosertlik ortanca değeri 207,9 olarak elde edilmiştir.

Radyoterapi dozuna göre mikrosertlik ortalama değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Radyoterapi dozu 40 Gy olanlarda mikrosertlik ortalama değeri 70,4 iken radyoterapi dozu 70 Gy olanlarda mikrosertlik ortalama değeri 58,42 olarak elde edilmiştir.



Şekil 22: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan dentin yüzeylerine ait mikrosertlik görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy)

Materyalin yüzey topografisini incelemek ve dentin kanallarının radyoterapiden etkilenip etkilenmediğini görmek için örnekler SEM'e yerleştirildi, x2500 ve x5000'lik büyütmelemlerde incelendi (Şekil 23). Radyoterapi uygulanmayan dentin yüzeyi incelendiğinde dentin kanalları açık ve geniş bir şekilde izlenirken; 40 Gy radyasyon uygulandığında daha dar dentin kanalları izlenmiştir. Radyasyon dozu 70 Gy olduğunda ise dentin kanalları silik bir hâl almıştır ve çoğu izlenmemektedir.



Şekil 23: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan dentin yüzeylerinin x2500 ve x5000’lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy)

4.2. Mikrotensile bağlantı dayanımı testi bulguları

Tablo 6: Yaşlandırma yapılmasına göre bağlantı dayanımlarının karşılaştırılması

	Mikrotensal Bağlantı Dayanımı		Test istatistiği	p
	Ort ± s. sapma	Ort. (min -mak)		
Yaşlandırma yapıldı mı?				
Evet	33,75 ± 10,22	32,8 (10,2- 58,8)	U=5914,00	<0,001
Hayır	42,63 ± 11,19	43 (20,3- 70)		

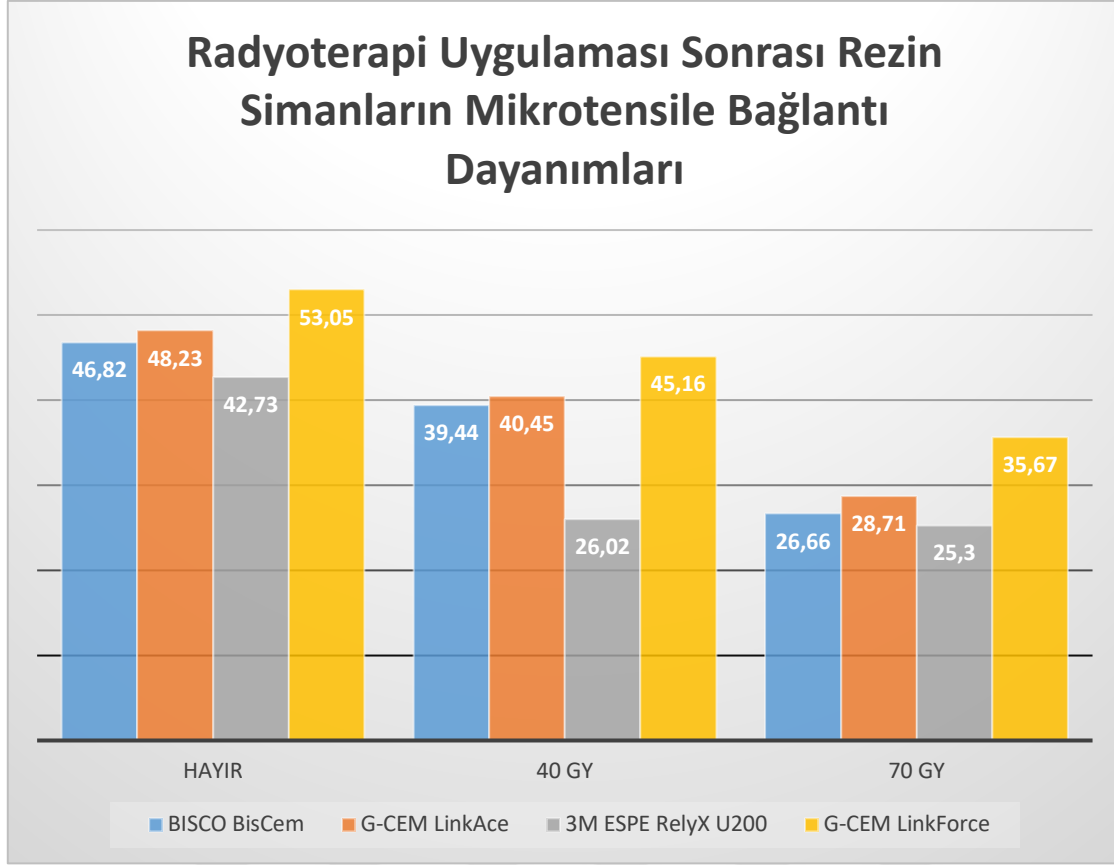
U: Mann Whitney U test istatistiği

Yaşlandırma yapılmasına göre mikrotensile bağlantı dayanımı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Yaşlandırma yapılanlar örneklerde mikrotensile bağlantı dayanımı ortanca değeri 32,8 iken yaşlandırma yapılmayanlar örneklerde mikrotensile bağlantı dayanımı ortanca değeri 43 olarak elde edilmiştir. UV yaşlandırma mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde negatif yönde etkili olmuştur.

Tablo 7: Radyoterapi ve simana göre mikrotensile bağlantı dayanımı tanımlayıcı istatistikleri

	Radyoterapi dozu			Toplam
	Hayır	40 Gy	70 Gy	
BISCO BisCem	46,82±7,92ABC	39,44 ± 6,22DE	26,66 ± 6,55F	37,64 ± 10,82c
G-CEM LinkAce	48,23± 8,38AB	40,45 ± 8,28CDE	28,71 ± 5,54F	39,13 ± 10,96c
3M ESPE RelyX U200	42,73±6,16BCD	26,02 ± 3,73F	25,3 ± 7,64F	31,35 ± 10,07b
G-CEM LinkForce	53,05 ± 8,32A	45,16 ± 7,24BCD	35,67 ± 8,25E	44,63 ± 10,61a
Toplam	47,71 ± 8,48c	37,77 ± 9,66b	29,08 ± 8,03a	38,19 ± 11,58

ortalama ± standart sapma; a-c: Aynı harfe sahip ana etkiler arasında fark yoktur. A-F: Aynı harfe sahip etkileşimler arasında fark yoktur.



Şekil 24: Radyoterapi uygulama sonrası rezin simanların mikrotensile bağlantı dayanımları grafiği

Radyoterapi dozu ana etkisi mikrotensile bağlantı dayanımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Burada radyoterapi dozlarının hepsi birbiriyle farklılık göstermektedir. En yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı radyasyon almayan örneklerde gözlenirken; en düşük mikrotensile bağlantı dayanımı ise radyasyon dozu 70 Gy olan örneklerden elde edilmiştir. Radyoterapi dozu almayanlarda mikrotensile bağlantı dayanımı ortalaması 47,71; radyoterapi dozu 40 Gy olanlarda bağlantı dayanımı ortalaması 37,77 ve radyoterapi dozu 70 Gy olanlarda bağlantı dayanımı ortalaması 29,08 olarak elde edilmiştir.

Siman ana etkisi mikrotensile bağlantı dayanımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Burada farklılık G-CEM LinkForce, 3M ESPE RelyX U200 ile BISCO BisCem ve G-CEM LinkAce arasında görülmüştür. Simanlar kendi aralarında kıyaslandığında en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı G-CEM LinkForce grubunda

gözlenirken, en düşük bağlantı dayanımı ise 3M ESPE RelyX U200 grubundan elde edilmiştir. BISCO BisCem olanlarda mikrotensile bağlantı dayanımı ortalama değeri 37,64; G-CEM LinkAce olanlarda bağlantı dayanımı ortalaması 39,13; 3M ESPE RelyX U200 olanlarda bağlantı dayanımı ortalaması 31,35 ve G-CEM LinkForce olanlarda bağlantı dayanımı ortalama değeri 44,63 olarak elde edilmiştir.

Tablo 8: Radyoterapi dozu ve simana göre mikrotensile bağlantı dayanımının karşılaştırması

	Test istatistiği	p*	Kısmi Eta Kare
Radyoterapi dozu	162,919	<0,001	0,541
Siman	41,934	<0,001	0,313
Radyoterapi dozu*Siman	4,108	0,001	0,082

*İki Yönlü Varyans Analizi

Radyoterapi dozu ve siman etkileşiminin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmuştur ($p=0,001$). En yüksek bağlanma dayanımı ortalaması 53,05 ile radyoterapi dozu almayan ve G-CEM LinkForce rezin simanından elde edilmişken en düşük bağlantı dayanımı ortalaması 25,3 ile radyoterapi dozu 70 Gy olan ve 3M ESPE RelyX U200 rezin simanından elde edilmiştir.

Tablo 9: Gruplara göre başarısızlık tiplerinin dağılımının karşılaştırılması

	Başarısızlık Tipi			Test istatistiği	p*
	Adeziv	Mix	Koheziv		
Radyoterapi Uygulama					
Evet	91 (47,4)	52 (27,1)	49 (25,5)	$\chi^2=1,832$	0,400
Hayır	50 (52,1)	19 (19,8)	27 (28,1)		
Radyoterapi Dozu					
40 Gy	50 (52,1)	28 (29,2)	18 (18,8)	$\chi^2= 4,647$	0,098
70 Gy	41 (42,7)	24 (25)	31 (32,3)		
Yaşlandırma yapıldı mı?					
Evet	57(39,6)a	32 (22,2)a	55 (38,2)a	$\chi^2=21,071$	<0,001
Hayır	84 (58,3)b	39 (27,1)a	21 (14,6)b		
Siman					
BISCO BisCem	38 (52,8)	21 (29,2)	13 (18,1)	$\chi^2=9,48$	0,148
G-CEM LinkAce	40 (55,6)	12 (16,7)	20 (27,8)		
3M ESPE RelyX U200	33 (45,8)	15 (20,8)	24 (33,3)		
G-CEM LinkForce	30 (41,7)	23 (31,9)	19 (26,4)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, a-b: Her bir sütun içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Yaşlandırma yapılma durumuna göre başarısızlık tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Bu farklılık başarısızlık tiplerinin tamamının oranlarının yaşlandırma yapılma durumuna göre fark göstermesinden kaynaklanmaktadır. Yaşlandırma yapılanların %39,6'sı, yaşlandırma yapılmayanların %58,3'ü adeziv başarısızlık tipinde elde edilmiştir. Yaşlandırma yapılanların %22,2'si, yaşlandırma yapılmayanların %27,1'i mix başarısızlık tipinde tespit edilmiştir. Yaşlandırma yapılanların %38,2'si, yaşlandırma yapılmayanların %14,6'sı koheziv başarısızlık tipinde elde edilmiştir. Radyoterapi, radyoterapi dozu ve simanlara göre ise başarısızlık tipleri farklılık göstermemektedir ($p>0,050$) (Tablo: 9).

4.3. Mikrosertlik ve mikrotensile bağlantı dayanımı arasındaki ilişki

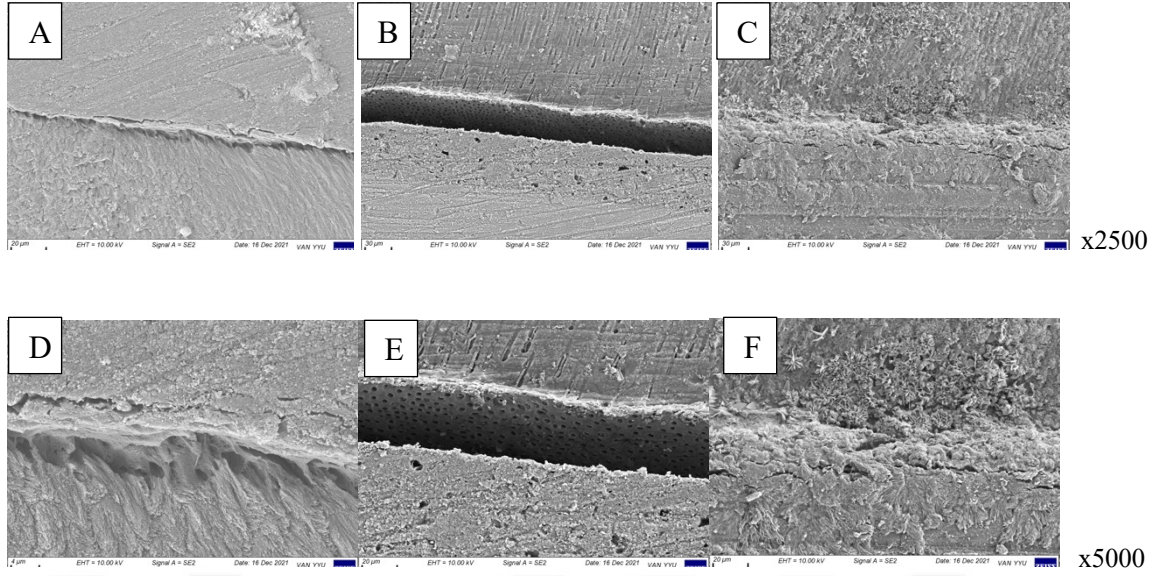
Tablo 10: Bağlantı dayanımı ile mikrosertlik arasındaki ilişkinin güncellenmesi

Mikrosertlik		
	r	P
Mikrotensile Bağlantı Dayanımı	0,58	<0,001

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

Mikrotensile bağlantı dayanımı ile mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur ($r=0,58$; $p<0,001$).

Tüm simanlar içerisinde en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı değerleri G-CEM LinkForce rezin simanında gözlemlenmiştir. Bu simanın başarısızlık tiplerine dağılımı incelendiğinde; %41,7 oranıyla en fazla adeziv tipi başarısızlık görülürken, %31,9’unda mix ve %26,4’ünde ise koheziv başarısızlık meydana gelmiştir (Tablo 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Radyoterapi dozu ile siman etkileşimin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde etkileri incelendiğinde; G-CEM LinkForce rezin simanın en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı ortalaması 53,05 ile radyasyon almayan gruptan elde edilmiştir. Radyasyon dozu 40 Gy olduğunda bu değer 45,16 elde edilirken; radyasyon dozu 70 Gy olduğunda ise bu değer 35,67 olarak elde edilmiştir (Tablo 7). Radyasyon bu rezin siman grubu için mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde negatif yönde etkili olmuştur. Materyalin bağlantı yüzeyindeki etkilerini incelemek için SEM görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 25). Hem x2500 hem de x5000 magnifikasyondaki SEM görüntüleri incelendiğinde radyoterapi uygulanmayan numunelere kıyasla, 40 ve 70 Gy radyoterapi uygulanmış numunelerin mikro-fotoğraflarında; bağlantı arayüzünde hibrit tabakada bozulma, hibrit tabakanın net izlenememesi ve siman-dentin arayüzeyinde aralanma görmek mümkündür.



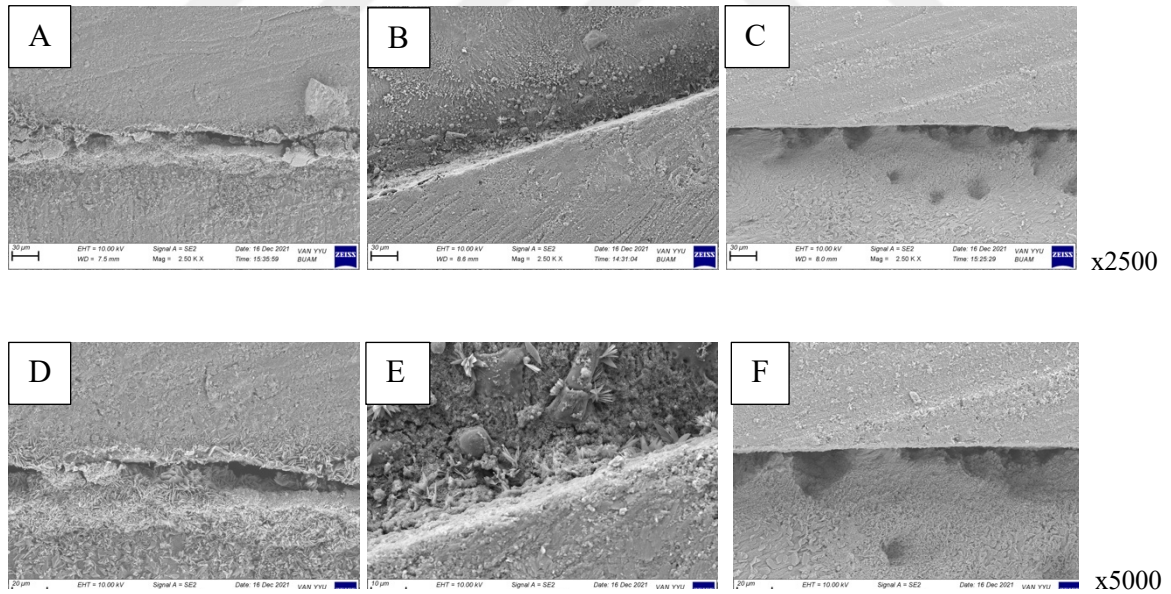
Şekil 25: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkForce rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000’lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy)



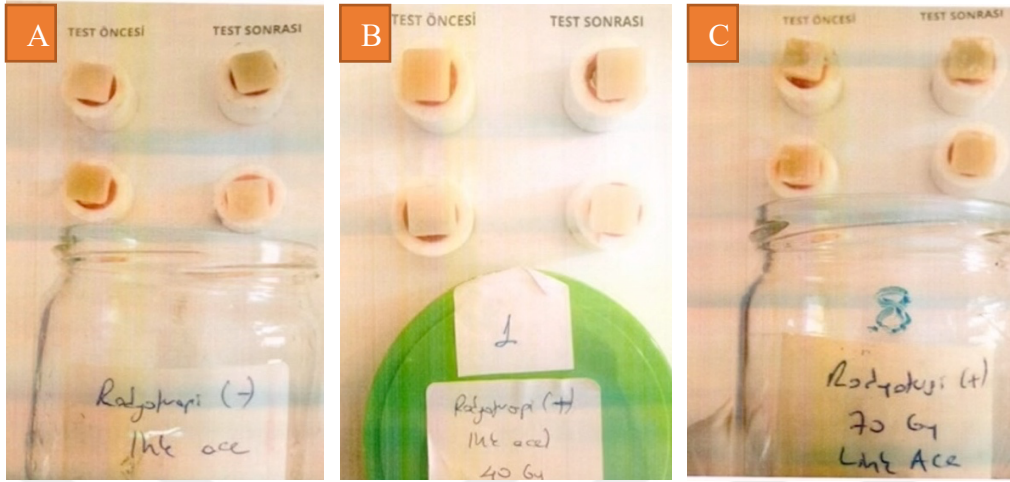
Şekil 26: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkForce rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy)

Tüm adeziv simanlar incelendiğinde; G-CEM LinkForce simanından sonra en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı değerleri gösteren rezin siman G-CEM LinkAce olarak bulunmuştur. Aynı zamanda self adeziv rezin simanlar kendi içerisinde kıyaslandığında en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı gösteren adeziv siman G-CEM

LinkAce olarak belirlenmiştir. Bu simanın başarısızlık tiplerine dağılımı incelendiğinde; %55,6 oranıyla en fazla adeziv tipi başarısızlık gözlenirken, %16,7'sinde mix ve %27,8'inde koheziv tip başarısızlık gözlemlenmiştir (Tablo 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Radyoterapi dozu ile siman etkileşimin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde etkileri incelendiğinde; G-CEM LinkAce resin simanın en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı ortalaması 48,23 ile radyasyon almayan gruptan elde edilmiştir. Radyasyon dozu 40 Gy olduğunda bu değer 40,45 elde edilirken, radyasyon dozu 70 Gy olduğunda bu değer 28,71 olarak elde edilmiştir (Tablo 7). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve radyasyon bu resin siman grubu için mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde negatif yönde etkili olmuştur. G-CEM LinkAce simanının bağlantı yüzeyindeki etkilerini incelemek için SEM görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 27). 70 Gy radyoterapi uygulaması yapılan G-CEM LinkAce örneklerinde bağlantı arayüzeyleri adeviz başarısızlık sergilemezken, hibrit tabakanın kalın bir şekilde oluşmadığı ve radyoterapi fraksiyon dozunun artışı ile hibrit tabakanın kalınlığında azalma olduğunu gözlemlmek mümkündür.

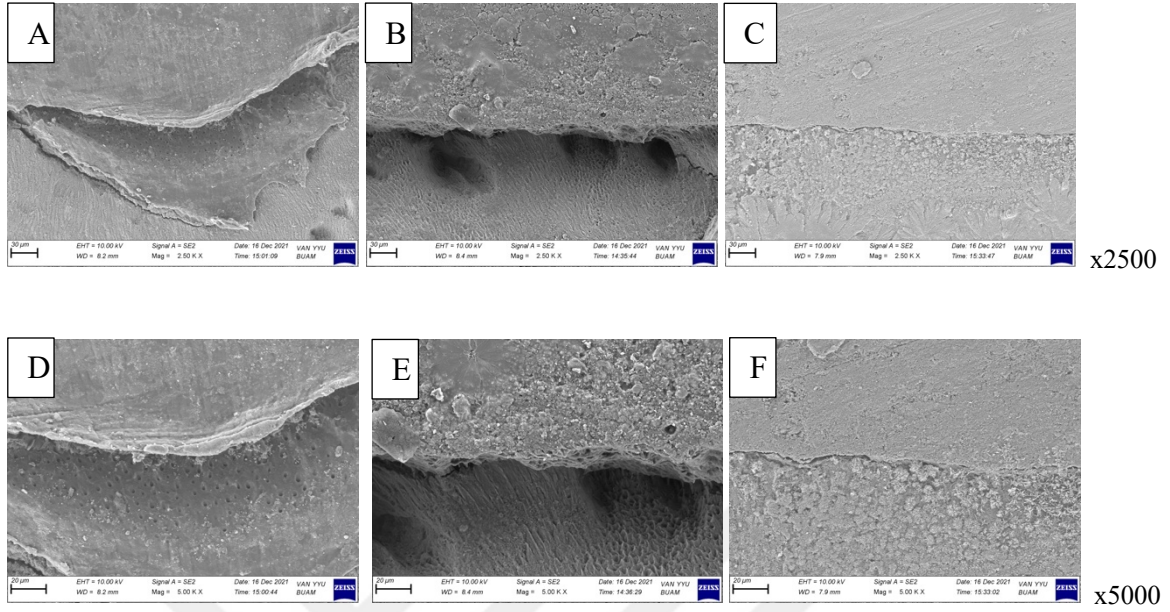


Şekil 27: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkAce resin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000'lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy)

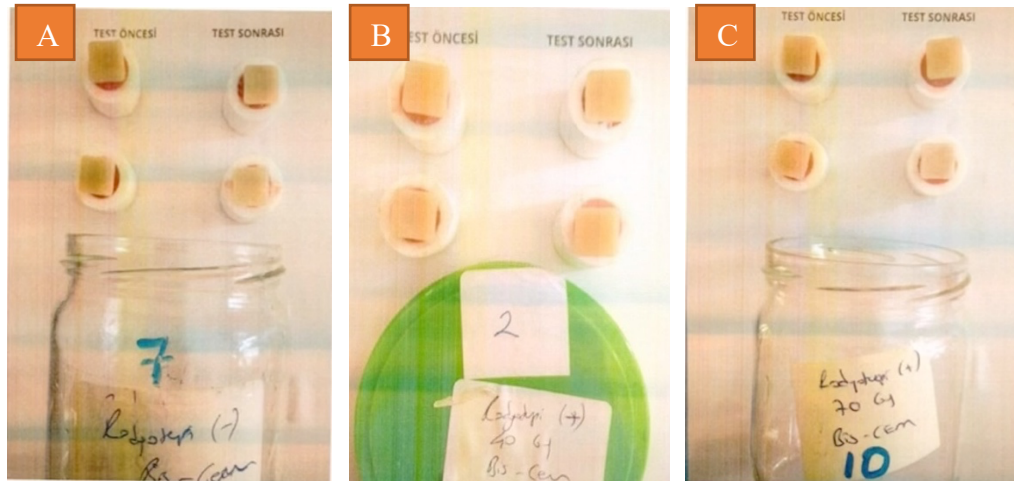


Şekil 28: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan G-CEM LinkAce resin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy)

Self adeziv resin simanlar kendi içerisinde kıyaslandığında G-CEM LinkAce resin simanından sonra en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı değerleri gösteren resin siman BisCem olarak bulunmuştur. Bu simanın başarısızlık tiplerine dağılımı incelendiğinde; %52,8 oranıyla en fazla adeziv tipi başarısızlık gözlenirken, %29,2'sinde mix ve %18,1'inde koheziv tip başarısızlık gözlemlenmiştir (Tablo 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Radyoterapi dozu ile siman etkileşimin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde etkileri incelendiğinde; BISCO BisCem resin simanın en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı ortalaması 46,82 ile radyasyon almayan gruptan elde edilmiştir. Radyasyon dozu 40 Gy olduğunda bu değer 39,44 elde edilirken; radyasyon dozu 70 Gy olduğunda ise bu değer 26,66 olarak elde edilmiştir (Tablo 7). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve radyasyon bu resin siman grubu için mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde negatif yönde etkili olmuştur. Materyalin bağlantı yüzeyindeki etkilerini incelemek için SEM görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 29). BISCO BisCem resin simana ait mikro-fotoğraflarda gerek radyoterapi uygulanmamış kontrol gruplarında gerekse 70 Gy fraksiyon uygulanmış örneklerde homojen bir hibrit tabaka izlenememekte ve bağlantı arayüzünde bozulmalar gözlenmektedir.

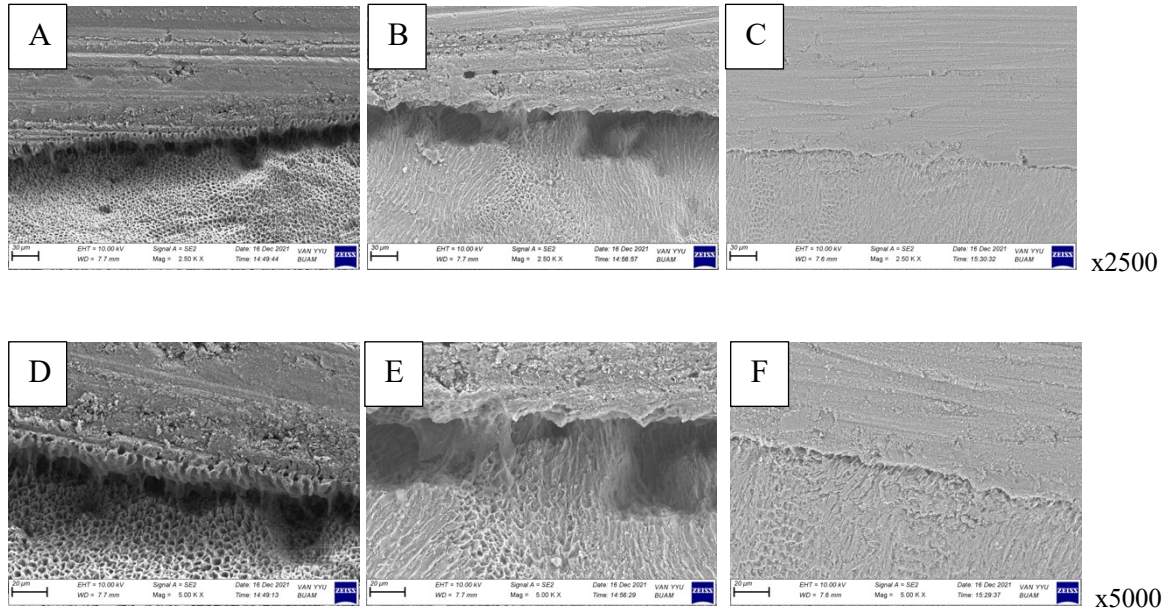


Şekil 29: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan BISCO BisCem rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000’lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy)

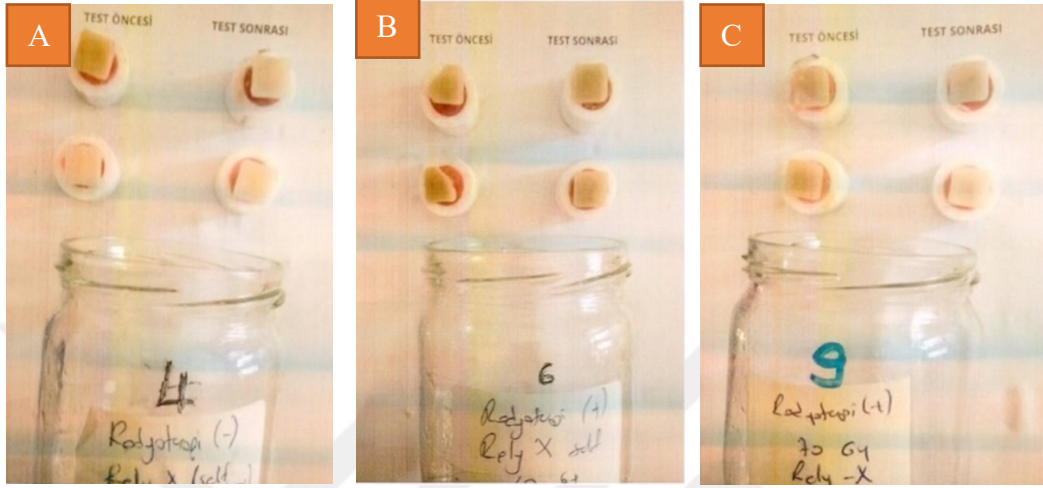


Şekil 30: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan BISCO BisCem rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy)

Tüm simanlar içerisinde en düşük mikrotensile bağlantı dayanımı değerleri 3M ESPE RelyX U200 rezin simanında gözlemlenmiştir. Bu simanın başarısızlık tiplerine dağılımı incelendiğinde; %45,8 oranıyla en fazla adeziv tipi başarısızlık görülürken, %20,8'inde mix ve %33,3'ünde ise koheziv başarısızlık meydana gelmiştir (Tablo 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Radyoterapi dozu ile siman etkileşimin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde etkileri incelendiğinde; 3M ESPE RelyX U200 rezin simanın en yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı ortalaması 42,73 ile radyasyon almayan gruptan elde edilmiştir. Radyasyon dozu 40 Gy olduğunda bu değer 26,02 elde edilirken; radyasyon dozu 70 Gy olduğunda ise bu değer 25,3 olarak elde edilmiştir (Tablo 7). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve radyasyon bu rezin siman grubu için mikrotensile bağlantı dayanımı üzerinde negatif yönde etkili olmuştur. Materyalin bağlantı yüzeyindeki etkilerini incelemek için SEM görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 31). RelyX U200 rezin simanın mikro-fotoğraflarında; BISCO BisCem rezin simanlarında da görüldüğü gibi düzgün bir hibrit tabaka tespit edilememiş, bağlantı arayüzeyinde bozulmalar ve geçiş problemleri saptanmıştır. Tüm bu bulgular ilgili simana ait mikrotensile bağlantı dayanım değerlerini destekler niteliktedir.



Şekil 31: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan 3M ESPE RelyX U200 rezin simanın bağlantı yüzeyinin x2500 ve x5000’lik büyüme oranında SEM ile görüntülenmesi (A, D; Radyoterapi uygulama yok/ B, E; Radyoterapi 40 Gy/ C, F; Radyoterapi 70 Gy)



Şekil 32: Radyoterapi uygulanan (40 Gy ve 70 Gy) ve uygulanmayan 3M ESPE RelyX U200 rezin simanın UV yaşlandırma öncesi ve sonrası görüntüleri (A; Radyoterapi uygulama yok/ B; Radyoterapi 40 Gy/ C; Radyoterapi 70 Gy)

5. TARTIŞMA

Baş boyun kanserleri dünya çapında insidans açısından altıncı sıradaki kanserleri temsil eder ve oral kavite, orofarenks, hipofarenks, nazofarenks, gırtlak, nazal fossa, paranasal sinüsler, tiroid, vermillion yüzeyler, tükürük bezlerini içeren heterojen bir malign tümör çeşidi olarak tanımlanır (Guidi vd., 2018). Dünyada her yıl yaklaşık 550.000-650.000 yeni baş ve boyun kanseri vakası ortaya çıkmaktadır. Tedavi protokolleri genellikle cerrahi, kemoterapi ve baş ve boyun radyoterapisinin kombinasyonunu içerir.

Bu çalışmada üç farklı radyoterapi dozu uygulanmış dentin yüzeyindeki farklı rezin simanlar ile simantasyonu sonucu mikrotensile bağlantı dayanımı değerlendirilmiştir. Örneklerin yarısına yaşlandırma yapılmış diğer yarısına ise 24 saat bekletme sonrasında kısa vadeli bağlantı dayanımı değerlendirilmiştir. Ayrıca simantasyon öncesi radyoterapi uygulanan dentin yüzeylerinin her diştten 3 farklı noktadan olacak şekilde mikrosertliği ölçülmüş ve bunların ortalaması alınarak ilgili dişin mikrosertlik değeri elde edilmiştir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada 3 sıfır hipotez kurulmuştur. Çalışmanın birinci sıfır hipotezi; radyoterapi uygulamasının ve uygulanan dozun mikrosertlik değerleri üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. İkinci sıfır hipotezi; farklı dozlarda radyasyon gören ve farklı rezin simanlar ile simante edilen CAD/CAM seramiklerin mikrotensile bağlantı dayanımında anlamlı bir fark meydana gelmeyecektir. Üçüncü sıfır hipotez; UV yaşlandırma yapılan gruplar ile yaşlandırmaya tabi tutulmayan gruplar arasında mikrotensile bağlantı dayanımı bakımından anlamlı bir fark oluşmayacaktır. Çalışmanın sonucundan elde edilen verilere göre radyoterapi uygulama ve radyoterapi dozu mikrosertlik değerlerini değiştirmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sebeple birinci sıfır hipotez reddedilmiştir. Farklı dozlarda radyasyon ve farklı rezin simanlar ile simante edilen CAD/CAM seramiklerin bağlantı dayanımında değişimler gözlemlenmiştir. En yüksek bağlanma dayanımı radyoterapi dozu almayan ve G-CEM LinkForce rezin simanından elde edilmişken; en düşük bağlantı dayanımı radyoterapi dozu 70 Gy olan ve 3M ESPE RelyX U200 rezin simanından elde edilmiştir. Bu sebeple ikinci sıfır hipotez de reddedilmiştir. UV yaşlandırma yapılmasına göre mikrotensile bağlantı dayanımı kıyaslandığında, UV uygulama mikrotensile bağlantı dayanımını düşürmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle üçüncü sıfır hipotez de reddedilmiştir.

Radyasyonun dentinin organik ve inorganik kısmındaki değişiklikler, adeziv prosedürlerin bağlanma kuvvetine müdahale edebilmektedir (Arid vd., 2020; Biscaro vd., 2009; Bulucu vd., 2006; Freitas Soares vd., 2016; Naves vd., 2012; R. B. Rodrigues vd., 2018; Yadav & Yadav, 2013). Bununla birlikte diş ile restorasyon arasında oluşan adeziv arayüz, zamanla bağlanma başarısızlıkları gösterir (Bedran-Russo vd., 2017; Breschi vd., 2008). Bu başarısızlıkların ortaya çıkması, oral biyofilm birikimi, enfeksiyonlar ve diş kaybı olasılığını arttırarak, osteoradyonekrozdan muzdarip olanlar gibi ışınlanmış hastalar için şiddetli komplikasyonlarına yol açabilir (Niewald vd., 2014). Bu hastalar genellikle radyoterapi sonrası restoratif tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Radyasyon tedavisi görmüş olan hastalar için bir protokol bulunmamaktadır.

Günümüz protetik diş hekimliğinde CAD/CAM seramik bloklar dişlerin restorasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte CAD/CAM sistemleri yüksek estetik ve fonksiyonel beklentilerin karşılanması için ideal bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemler ile hem estetik hem de fiziksel dayanımı yüksek materyaller üretilebilmektedir. Bunun yanı sıra geleneksel seramik üretim yöntemlerinin zaman alıcı, tekniğe duyarlı ve birçok değişken nedeniyle öngörülemez olduğu açıklanmıştır. CAD/CAM sistemleri hem diş hekimleri hem de laboratuvarlar için iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir (Li vd., 2014). Feldspatik seramiklerin estetik özelliklerinin çok iyi olduğu bilinmektedir (Giordano, 2006). CAD/CAM teknolojisi ile kullanılan Cerec bloklar feldspatik seramikler olarak bilinmektedirler. Bu blokların mine dokusuyla neredeyse aynı aşınma değerleri gösterdiği ve mineye yakın optik özellikler gösterdiği savunulmaktadır. Bu sebeple özellikle estetik beklentisi olan hastalarda kullanımları mevcuttur (Sannino vd., 2014). 2015 yılında yapılan bir çalışmaya göre aynı rezin siman ile simantasyonu yapılan feldspatik seramiklerin lösit ile güçlendirilmiş olan seramiklere göre daha yüksek bağlanma gösterdiği bildirilmiştir (Jetli vd., 2015). Ayrıca bu seramikler mekanik olarak cilalanabilmektedirler (Raphy, 2013). Feldspatik seramiklerin bu avantajlarından dolayı mevcut çalışmada güncel bir materyal olan Cerec bloklar tercih edilmiştir.

Tam seramik restorasyonların simantasyonu için rezin simanlar tercih edilmektedir. Rezin simanların baskı kuvvetlerine karşı olan dayanıklılığı, restorasyonun retansiyonunu arttırması, farklı renk seçeneklerine sahip olması ve ağız ortamında düşük çözünürlük

göstermesi gibi avantajları vardır (F. T. Burke, 2005; McComb, 1996). Kırılgan olan feldspatik seramiklerin simantasyonu için rezin simanlar kullanıldığında; bu simanlar feldspatik seramiklerinin çatlak büyümesini azaltarak seramiklerin mekanik dayanıklılığını arttırır. Böylece feldspatik seramiklerin güçlenmesi desteklenmiş olur (Fleming vd., 2006; Spazzin vd., 2016). Ayrıca bu simanlar hem diş yapısına hem de restorasyona bağlanabilmektedirler. Bu çalışmada feldspatik seramiklerin simantasyonu için 4 farklı güncel rezin siman (G-CEM LinkForce, G-CEM LinkAce, 3M ESPE RelyX U200 ve BISCO BisCem) kullanılmıştır.

Kaybolan diş sert dokularının yerine konması için kullanılan CAD/CAM seramik restorasyonların etkinliklerini incelerken kullanılabilecek en uygun yöntem şüphesiz in vivo deneylerdir. Ancak araştırmaya katılacak olan hasta sayısının fazla olması, çalışmanın uzun sürmesi, araştırmaya katılan hastaların devam etmemesi ve kontrol randevularına gelmemeleri, etik nedenler gibi sebepler in vivo çalışmaların başlıca zorluklarından sayılmaktadır. İn vitro çalışmalar ise in vivo çalışmalara kıyasla daha kontrollüdür, varyasyonlar daha minimal bir biçimde görülebilmektedir ve örnekler daha küçük seçilebilmektedir. Bu özellikler in vitro çalışmalar için avantaj sayılmaktadır. Yapılan in vitro deneyler klinik başarının göstergelerine ulaşabilmektedir ancak klinik olarak istenilen sonuçlar her zaman tahmin edilemeyebilir (Powers, 2012). Ağız içi şartları mümkün olabilecek maksimum seviyede taklit edilebilmek ve sonuçları etkileyebilecek olan değişkenlerin mümkün olduğunca minimum seviyeye indirmek in vitro çalışmaların hedeflerindendir. İn vivo çalışmalarda karşılaşılabilecek olan problemler önlenmeye çalışılmaktadır. Bu araştırmada birden fazla parametreye bakılacak olması, standardizasyonu sağlamanın daha basit olması ve diğer avantajlarından dolayı in vitro çalışma tercih edilmiştir.

Diş dokusuna olan adezyonu değerlendirmek için yapılan in vitro araştırmalarda insan dişi veya insan biyolojisine yakın farklı canlıların dişleri kullanılabilmektedir. ISO standartları gereği diş dokusundaki adeziv bağlantıyı değerlendirmek için önerilenler; insan daimi premolar/molar dişleri veya 5 yaşından küçük olmak şartıyla sığır alt kesici dişleridir (ISO, 2003). İnsan dişlerinin dentin dokusunda sığır dentinine göre daha çok sayıda ve daha dar çaplı dentin tübüllerinin varlığından bahsedilmektedir (Lopes vd., 2009). İnsan ve sığır dişleri arasındaki bu yapısal farklılıklar araştırmalarda insan dişlerinin

daha çok tercih edilmesine sebep olmaktadır (Nakabayashi, 1998). Ağız içi doku şartlarına daha yakın koşullar elde etmek ve yapısal farklılıkları elimine etmek için mevcut çalışmada insan dişleri kullanılmıştır.

Hem morfolojik hem de bağlanma dayanımı çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, substratın özellikleri adeziv/dentin arayüzünde oluşan bağ doğrudan etkilemektedir (Haj-Ali vd., 2006; Harnirattisai vd., 1992; Nakajima vd., 1995). Aynı materyalleri hem sağlıklı hem de etkilenmiş (çürükten etkilenmiş veya sklerotik) dentin üzerinde kullanmanın sonucunda, etkilenmiş dentin yüzeylerinde bağ kuvveti yaklaşık %30-40'lık bir düşüş göstermiştir (Yoshiyama vd., 1996, 2000). Bu faktörleri ortadan kaldırmak ve standardizasyonu sağlamak için çalışmalar çürüksüz ve restorasyon bulundurmeyen dişleri önermektedir (Retief, 1991). Fakat tüm bunlara rağmen çalışmalarda kullanılacak olan dişlerin sahiplerinin yaşları, kültürleri, diyet alışkanlıkları ve sağlık durumları farklı olacağından dolayı tam bir standardizasyon mümkün olmamaktadır (ISO, 2003). Bu sebeplerden dolayı koşulları en standart hale getirmek için çalışmada çürük ve restorasyon içermeyen ve yeteri sayıda örnek elde etmek için uygun olan insan 3. molar dişleri kullanılmıştır.

Dentine olan bağlantı dayanımının incelendiği çalışmalarda standart bir smear tabakası oluşturmak için dentin yüzeyleri 60 saniye boyunca olacak şekilde 600 gritli silikon karbür kağıt ile parlatılmıştır (R. B. Rodrigues vd., 2018; Ugurlu, 2020). Aynı zamanda mikrosertlik ölçümünün de sadece pürüzsüz mine ve dentin yüzeylerde mümkün olduğu düşünülmektedir çünkü çentikler cilasız yüzeylerde görülmez (Gonçalves vd., 2014). Bu çalışmada bunlar göz önünde bulundurularak dentin yüzeyini daha homojen hale getirmek ve Vickers Sertlik ölçümü için düzgün bir yüzey sağlamak amacıyla, dentin yüzeyi tek bir operatör tarafından, sırayla olacak şekilde 60 saniye boyunca 600, 800, 1200 gridlik silikon karbür kağıtlarla zımparalanmıştır.

Dişler çekildikten sonra dehidrate olmasını önlemek amacıyla bazı solüsyonlar içerisinde saklanması önerilmektedir. Dişler bu solüsyonlar içerisinde çalışmalarda kullanılacakları zamana kadar tutulmaktadırlar (DeWald, 1997; Ziskind vd., 2003). Bu amaçla en sık kullanılan iki solüsyon distile su ve salin olarak bilinmektedir (Brännström vd., 1992; Raadal, 1978). Bununla birlikte bazı antimikrobiyal kimyasal maddeler de

mikroorganizmaların üremesini engellemek için solüsyonların içerisine ilave edilebilmektedirler. Bu kimyasallara etanol, formol, timol, sodyum hipoklorit, glutaraldehit gibi maddeler örnek verilebilir (Aquilino vd., 1987; Boyde, 1976; Causton & Johnson, 1979; Retief vd., 1989). Ayrıca in vitro yapılan çalışmalarda insan tükürüğü de kullanılabilir. Ancak tükürüğün kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmesi standardizasyon için ideal olmayabilir. Bunun haricinde yapılacak olan çalışmalar için fazla miktarda tükürüğe ihtiyaç bulunmaktadır. Bu ihtiyaçtan dolayı yeterli miktarda tükürük elde edilinceye kadar geçen zaman dilimi içerisinde, bekletilen insan tükürüğünün özellikleri değişebilmektedir (Kaidonis vd., 1998; Wiegand & Attin, 2011). 2005 yılında bağlantı dayanımı ve in vitro saklama koşulları üzerine yapılan bir çalışmaya göre distile su en uygun saklama alanı olarak belirlenmiştir. Ancak distile suyun antimikrobiyal özelliğe sahip olmadığı da bilinmektedir. Öte yandan solüsyonlara ilave edilen kimyasalların dışı organik ve inorganik yapısını, ayrıca uygulanacak restoratif materyalin kimyasal ve fiziksel özelliklerini değiştirebileceği göz ardı edilmemelidir (Tosun vd., t.y.). Saklama alanlarının avantaj ve dezavantajları göz önüne alınarak mevcut çalışmada distile su kullanımı tercih edilmiştir.

Dişlerde bağlantı dayanımının incelendiği çalışmalarda, dişlerin çekiminden sonraki en kısa zaman dilimi içerisinde deneyin yapılması gerekmektedir. ISO 6 aydan daha fazla bekletilen dişlerin dentin proteinlerinde dejeneratif değişiklikler meydana geldiğini bildirmiştir. Bu sebeple bağlantı dayanımının incelendiği çalışmalarda 6 aydan daha çok bekletilen dişlerin kullanılmaması gerektiği tavsiye edilmektedir (Blixt vd., 2000). Bu çalışmada literatürdeki şartlara uyarak çekimler yapıldıktan sonraki ilk 6 ay içerisinde kullanımları sağlanmıştır.

Uygun adeziv bağlantının sağlanabilmesi dentinin özelliklerini bilmek önemlidir. Adezyon için kullanılacak olan dentin bölgesi ve dentin derinliğinin bağlantı dayanıklılığında oldukça önemli bir yeri vardır (Yeşilyurt & Bulucu, 2006). Yapılan çalışmalar derin dentinde bulunan tübül sayısının ve bunların genişliklerinin yüzeyel dentinden daha fazla olduğu bildirmişlerdir (Prati vd., 1991). Bu sebeple yüzeyel dentinde bağlanma dayanımı değerlerinin derin dentinden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Pegado vd., 2010; Yoshikawa vd., 1999). Dentindeki bu yapısal farklılıklardan dolayı klinikteki kesim derinlikleri de göz önünde bulundurularak, bu çalışmada oklüzal

seviyeden itibaren yaklaşık 2 mm kalınlığında bir kesim yapıldı. Böylece bağlantı yüzeylerinin tüm dişlerde yüzeyel dentinde olması için uygun kesim derinliği elde edilmiştir.

Dentin yüzeyinin simantasyon öncesi hazır hâle getirilmesi için elmas frezler kullanılmaktadır. Bu elmas frezlerin dakikada yaptığı devir sayısı (hız) mine üzerinde kullanılan simanların bağlanma dayanımını etkilerken, dentin üzerinde kullanılan simanların bağlanım dayanımını etkilememektedir (Sadek, Cury, vd., 2005). Mevcut çalışmada simantasyon ve radyasyon öncesi dentin yüzeylerinin hazırlanması elmas bir bıçak (Buehler, USA) ve 300 devir/dakika ile hassas bir kesim cihazında (ISOMET 1000, precision saw, Buehler, ABD) su soğutması altında gerçekleştirilmiştir.

Kanserli hastaların tedavisinde kullanılan baş ve boyun radyoterapisi, genel sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olabilen çok sayıda erken ve geç oral yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerin önlenmesi veya azaltılması, özellikle yaşlı ve dişli baş boyun kanserli hastaların artması nedeniyle önemi giderek artan bir konudur. Onkolojik tedaviyi takiben hastanın yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaya yardımcı olmak için bazı baş ve boyun kanseri hastalarının radyoterapi öncesi diş değerlendirmesi yaptırmaları zorunludur (Jawad vd., 2015). Zamanın izin verdiği durumlarda, dişleri kalıcı bir restoratif materyal ile restore etmek tercih edilir. Bu çalışmada radyoterapi öncesi mine ve dentin dokusunda herhangi bir hasar olmadığı varsayılarak sağlam dentin yüzeyinde ışınlama prosedürü uygulanmış. Bununla birlikte radyasyon sonrası da dişlerde herhangi bir hasar oluşmadığı varsayılarak yine sağlam dentin yüzeyinde restoratif tedaviler uygulanarak bağlantı dayanımı değerlendirilmiştir.

Radyoterapiden kaynaklanan iyonlaştırıcı radyasyonla etkileşime girdiğinde önemli yan etkiler gösteren başlıca oral çevre dokular tükürük bezleridir. Bu dokular genellikle baş ve boyun tümörlerine iletilen radyasyon dozlarından ikincil dozlar alır. Tükürük bezleri düşük mitotik hıza sahip olmalarına rağmen aşırı derecede radyosensitif olarak kabul edilir (Garg & Malo, 1997). Radyoterapi sonunda tükürük akışı %95'e varan oranda azalır (G. P. Aguiar vd., 2009; Andrews & Griffiths, 2001; Bonan vd., 2003; Lieshout & Bots, 2014; Möller vd., 2004; Vissink vd., 1988). Abdalla ve ark. yaptıkları bir çalışmada radyasyonun tükürük bezlerine olan etkilerini göz önünde bulundurarak ıslak

koşullar altında dişlerin ışınlanması, radyasyonun diş yapısı üzerindeki etkisini araştırmak için ideal bir koşulu temsil etmediğini savunmuşlardır. Vakum altında ışınlamanın daha ideal olduğu bildirilmiştir (Abdalla vd., 2017). Bu sebeplerden dolayı çalışmada vakum altında ışınlama tercih edilmiştir.

Radyoterapi, kümülatif tümör hücre biyolojisinin, mikroçevresinin ve kaynaklandığı organizmanın etkilerine göre verilen kümülatif fraksiyonel dozlarından (seans başına 1.8 veya 2 Gy) oluşan etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir (Moding vd., 2013). Baş ve boyun radyoterapisi, hastalara hafta sonları aralarla günlük seanslarda verilmektedir. Kanser hastalarına uygulanan tedavi genellikle 7 hafta sürer ve toplam dozları 40 ila 70 Gy arasında değişir (Jham & da Silva Freire, 2006; Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Lieshout & Bots, 2014; Nutting vd., 2011; Seikaly vd., 2004). Radyasyonun dentin dokusu üzerine olan etkileri ve dentine bağlantı dayanımının bakıldığı in vitro çalışmalarda radyasyon dozu günlük 1.8 Gy olacak şekilde toplam 72 Gy doz verilmiştir (R. B. Rodrigues vd., 2018; Ugurlu, 2020). Bununla birlikte toplam doz 60 Gy olacak şekilde günlük 2 Gy doz veren çalışmalar da mevcuttur (Gernhardt vd., 2001; Gonçalves vd., 2014). Çekimli dişlerin in vitro radyasyon çalışmalarında hücresel ve biyolojik faktörlerin mevcut olmadığı göz önünde bulundurularak dozların günlük olarak bölünmesinin gerekli olmadığını savunan Muñoz ve ark. toplam dozu tek seansta uygulamışlardır (M. A. Muñoz vd., 2020). Bu çalışmada çekilmiş 3. molar dişler klinik pratiğine uygun olacak şekilde haftada 5 gün, günlük 2 Gy fraksiyona maruz bırakılarak toplam doz 40 Gy ve 70 Gy olarak iki farklı radyasyon dozu kullanılmıştır.

Herhangi bir maddenin sürekli bir kuvvete karşı direnç gösterebilme kabiliyetine sertlik denilmektedir (Campodonico vd., 2011). Mikrosertlik ve nanosertlik sertlik ölçmede en sık kullanılan iki yöntem olarak bilinmektedir (Gutiérrez-Salazar & Reyes-Gasga, 2003; Kinney vd., 1996; Koulourides, 1983). Mikrosertlik için kullanılan metodlar; Knoop, Vickers, Barcon ve Brinell mikrosertlik testleridir (Poskus vd., 2004). Tüm testlerde prosedür genellikle aynıdır. Penetre edilen noktadaki uca standart bir kuvvet uygulanmasıyla numunenin üzerinde oluşan derinlik ve genişlik mikroskop altında incelenir. Maddenin üzerinde oluşan girintinin ölçümü ile sertlik değeri elde edilmiş olur. Materyalin penetrasyon direnci ile maddenin üzerinde oluşan girintinin boyutları ters orantılıdır (O'Brien, 2002; Roberson vd., 2006). Çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan

iki mikrosertlik test yöntemi vardır. Bunlar Vickers sertlik testi ve Knoop sertlik testleri olarak bilinmektedir. Poskus ve ark. yaptığı bir çalışmada Knoop ve Vickers testlerini kıyaslamışlardır. Bu çalışmaya göre her iki test ile ölçülen sertlik değerleri pozitif korelasyon göstermiştir. Ancak Vickers testi kırılğan yapıdaki maddeler için daha ideal bir seçenek olarak sunulmuştur (Poskus vd., 2004). Vickers sertlik cihazında diğer test cihazlarından farklı olarak iki farklı köşegen şeklinde elmas uç bulunmaktadır. Bu uçların diğer cihazlara kıyasla 1/3 oranında daha kısa olması ölçüm sırasında numunenin yüzey özelliklerinden daha az etkilenmesine neden olur. Böylece bu test yöntemi ile daha hassas ölçüm yapılabilirdiği savunulmaktadır (Fuentes vd., 2003). Bu sebeplerden dolayı mevcut çalışmada Vickers sertlik cihazı kullanılmıştır.

Işınlanmış dokularda Vickers test cihazı ile dentinde mikrosertlik değerlendiren bir çalışma 30 sn boyunca 50 kgf yük uygulamıştır (M. A. Muñoz vd., 2020). Başka bir çalışma_Knoop testini kullanmış ve dentinde 15 saniye boyunca 10 gf yük uygulamıştır (Gonçalves vd., 2014). Yakın zamanda yapılan bir çalışma ise Vickers test cihazını kullanarak dentin yüzeyine 10 saniye boyunca 100 gf yük uygulamıştır (Klarić Sever vd., 2021). Mevcut çalışmada literatürdeki diğer çalışmalara paralel olacak şekilde Vickers test cihazı ile dentin yüzeyine 10 saniye boyunca 100 gf yük uygulanmıştır. Hem Vickers tekniğinin hassas olması hem de numunelerde standardizasyon sağlamak amacıyla her örnekten üç ölçüm yapılmış ve ölçümlerin ortalaması ilgili örneğin mikrosertlik değeri olarak kaydedilmiştir. Yine aynı sebeplerden dolayı deney tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde rezin simanların polimerizasyonları için farklı ışık kaynakları kullanılabilir. En sık kullanılan ışık kaynakları LED, kuartz tungsten halojen (QTH) ve plazma ark (PAC) olarak bilinmektedir (Price vd., 2010). LED ışık cihazları 400-500 nm dalga boyu aralığında ışık üretmektedirler (Mills vd., 2002). Bu ışık cihazlarında soğutucu fan ihtiyacı yoktur ve şarj edilebilen bataryalar ile güç sağlanmaktadır. QTH ışık cihazı ile kıyaslandığında daha hafif olması ve taşınabilir olması LED ışık cihazını daha üstün kılmaktadır (De Munck, Vargas, vd., 2005). Farklı ışık kaynakları polimerizasyonu etkileyebileceği ve bağlantı dayanım değerlerini değiştirebileceği için bu çalışmada tüm örneklerin polimerizasyonu için tek bir ışık cihazı kullanımına dikkat edilmiş olup,

simantasyon işleminde LED (D-Light Pro, GC Corporation, Leuven, Belçika) ışık cihazı kullanılmıştır.

Yaşlandırma testleri, dental materyallerin ağız içerisinde uzun süreli kullanımları sonucu oluşacağı fiziksel etkileri çok daha kısa bir zaman dilimi içerisinde ve kontrol edilebilir şartlar altında in vitro olarak gerçekleştiren uygulamalardır (Longman & Pearson, 1987). Distile suda bekletme, termal döngü ve ultraviyole (UV) yaşlanma sistemi en sık kullanılan testlerdir (Powers vd., 1980; Roselino vd., 2013; Tuncdemir & Aykent, 2012). Metalik olmayan malzemelerin davranışlarının analizi için; görünür ışık, UV radyasyonu, ıslak ve kuru koşulların kullanımı ve ısıtma döngülerini içeren hızlandırılmış yaşlandırma (UV yaşlandırma) sistemi uygulanmaktadır (de Moraes vd., 2008; Hampe vd., 2018; Pala vd., 2017; Tang vd., 2015). Yaşlandırma koşulları; kuru termometre sıcaklığı: 47 °C (açık) ve 38 °C (karanlık), nem: %50 (açık) ve %95 (karanlık), siyah panel sıcaklığı: 70 °C (açık) ve 38 °C (karanlık) ve su sıcaklığı: 50 °C'dir. Test döngüsü 40 dakika sadece ışık, 20 dakika ışık artı ön su spreyi, 60 dakika sadece ışık, 60 dakika karanlık artı arka su spreyinden oluşuyordu. Toplam maruz kalma enerjisi 150 kJ/m² ve toplam maruz kalma süresi 300 saat olmuştur. Bu koşullar 1 yıllık klinik hizmete denk gelmektedir (Taşın vd., 2020). Mevcut çalışmada UV yaşlandırma testi yapılmış olup koşullar literatürde önerildiği gibi uygulanmıştır.

Dental materyaller ağız içerisinde belirli kuvvetlere maruz kalabilmektedir. Bağlanma dayanım testleri restorasyonların bu kuvvetler karşısındaki direncini ölçmek için in vitro şartlar altında uygulanan testlerdir (Tamura vd., 2011). Bu deneyler için en sık kullanılan testler tensile (gerilim), mikrotensile (mikro gerilim) ve makaslama/kesme (shear) testleri olarak bilinmektedir. Makro testler daha çok büyük kütleli ve dental restorasyon boyutlarına yakın numunelere uygulanırken mikro testler daha küçük numunelerde uygulanmaktadırlar (De Munck, Van Landuyt, vd., 2005; Nalcaci vd., 2005; Piwowarczyk vd., 2004). Yapılan bir çalışma adezivlerin bağlanma performanslarını değerlendirmede mikrotensile bağlantı testinin, geleneksel makaslama bağlantı testlerinden daha ideal sonuçlar gösterdiğini ve bu yüzden de yapılan deneylerin neredeyse %60'ında mikrotensile bağlantı testinin kullanıldığını savunmuştur (Van Meerbeek vd., 2010). Mikrotensile bağlantı testinin; bir diştten çok sayıda numune elde edilebilmesi, kopma şeklinin SEM ile görülebilmesi ve güvenilir bir test olması gibi avantajları

bulunmaktadır (Armstrong vd., 2010; Ceballos vd., 2003; Sadek, Goracci, vd., 2005; Stamatacos-Mercer & Hottel, 2005). Bu çalışmada literatürdeki bu bilgiler göz önünde bulundurularak mikrotensile bağlantı testi kullanılmıştır. Ölçümler hassas olduğundan dolayı deney tek bir operatör tarafından uygulanmıştır.

Görüntü oluşturmak ve görüntü üzerinde daha detaylı inceleme yapabilmek için elektronların kullanıldığı mikroskop türü SEM (Taramalı elektron mikroskobu) olarak bilinmektedir (KAPAKİN, 2006). SEM ile görüntü elde edilebilmesi için numunelere elektron yansıtıcı bir materyal olan altın-paladium ile kaplama önerilmektedir. Işık mikroskobu (IM) ve SEM kıyaslandığında ışık mikroskobunun ayırma gücünün daha yetersiz olduğu ve büyütme gücünün de buna bağlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda ışık mikroskobunda alan derinliğinin düşük olması nedeniyle, pürüzlü yüzeye sahip örneklerin yüksek büyütmelerdeki incelemeleri yetersizdir (Akçayöz vd., t.y.). Bu çalışmada rezin siman ile dentin arasında oluşan değişiklikleri incelemek için SEM ile görüntü alma tercih edilmiştir.

Radyoterapi, tümör kontrolünde oldukça etkili ve minimal invaziv bir tedavi olarak uygulansa da oral dokular üzerinde birçok yan etkiye sebep olmaktadır (Barrett vd., 2009; Buglione vd., 2016; Deng vd., 2015; Kielbassa, Hinkelbein, vd., 2006; Ray-Chaudhuri vd., 2013). İyonize radyasyonun dental sert dokular üzerine de etki ettiği savunan çalışmalar mevcuttur (Naves vd., 2012). Mevcut çalışmada elde edilen sonuçlara göre; radyasyon dentin yüzeyindeki mikrosertlik değerlerini kontrol grubuna göre önemli derecede azaltmıştır. Aynı zamanda farklı radyasyon dozları (40 Gy ve 70 Gy) arasında da anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Radyasyon dozu 70 Gy olan grupta dentin mikrosertlik değerleri radyasyon dozu 40 Gy olan gruptan daha düşük bulunmuştur. Bu azalmanın nedeni, vaskülarizasyonun azalması, ışınlanmış odontoblast hücre metabolizmasının yavaşlama süreci nedeniyle dentin tübüllerinin obliterasyonu, ışınlamadan sonra açığa çıkan serbest radikallerin etkisi nedeniyle kollajen liflerinin dejenerasyonu ve dentinin yüksek su içeriği (%10) olabileceği açıklanmıştır (Campi vd., 2019).

Sever ve ark. 20 adet çekilmiş insan dişi kullanarak radyasyonun dentin üzerindeki mikrosertlik etkisini incelemiştir. Bir gruba 70 Gy doz günlük 2 Gy fraksiyon olacak

şekilde haftanın 5 günü 7 hafta boyunca uygulanırken diğer gruba 70 Gy doz tek bir fraksiyon halinde uygulanarak dentindeki mikrosertlik verileri radyasyon uygulanmayan örnekler ile kıyaslanmıştır. Radyasyon sonrası her iki grupta da dentinin mikrosertlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma görülmüştür (Klarić Sever vd., 2021). Gonçaves ve ark. ise 20 adet çekilmiş diş üzerinde çalışmış ve dişlerin radyasyon öncesi ve sonrası mikrosertlik değerlerini incelemişlerdir. Bu deney için radyasyon dozu istenilen kümülatif doz elde edilene kadar 2 Gy/fraksiyon (günde 1 fraksiyon, haftada 5 kez) şeklinde uygulanmıştır. Işınlama sonrası dentin mikrosertliği ölçümleri, 60 Gy kümülatif doza eşdeğer olan 30 ışınlama döngüsü (30 gün) tamamlanana kadar her 10 Gy radyasyondan sonra yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre dentindeki mikrosertlik değerleri, ışınlanmamış dentine (kontrol) kıyasla 10, 20, 30, 50 ve 60 Gy kümülatif radyasyon dozlarından sonra ($p < 0.05$) azalmıştır (Gonçaves vd., 2014). Bu iki çalışma da mevcut çalışmaya benzer sonuçlar göstermektedir.

Muñoz ve ark. yaptıkları bir çalışmada 52 adet çekilmiş insan dişlerini 3 gruba ayırarak farklı radyasyon dozlarının (20, 40, 70 Gy) dentin yüzeyindeki mikrosertlik değerlerini, radyasyon almadan önceki mikrosertlik değerleri ile kıyaslamışlardır. Bu deneyin sonuçlarından elde edilen verilere göre, ilgili dentin kontrollerine göre tüm radyasyon dozları için mikrosertlikte önemli bir düşüş göstermiştir ($p < 0.05$). Her grup kendi içerisinde kontrol grubuna göre bir düşüş gösterse de dozlar kendi aralarında kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (M. A. Muñoz vd., 2020). Buna benzer başka bir çalışmada Lima ve ark. 20 adet insan dişini 3 gruba ayırmış (10 Gy, 30 Gy, 60 Gy) ve radyasyonun dentin üzerindeki mikrosertlik değerleri incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre her üç grup da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında radyasyon dozların dentin mikrosertliği üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür (E Lima vd., 2019). İncelenen her iki çalışmada da ışınlamanın fraksiyonel değil tek doz olarak yapıldığı vurgulanmalıdır. Ancak bu çalışmada yapıldığı gibi genellikle çoklu dozların verildiği klinik duruma uygun değildir. Radyasyonun dentin mikrosertliği üzerinde bir değişiklik yapmaması ve radyasyon dozları arasında anlamlı bir fark olmaması, radyasyonun tek bir fraksiyon şeklinde verilmesiyle açıklanabilmektedir.

Rodrigues ve ark. 43 tane çürüksüz insan dişine günlük 1.8 Gy fraksiyon olacak şekilde toplam doz 72 Gy olana kadar (haftanın 5 günü 8 hafta boyunca) radyasyon

uygulamışlardır. Radyasyon alan dişlerde dentin mikrosertliği ölçülmüş ve ilgili dişlerin radyasyon almadan önce ölçülen mikrosertlik değerleri ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ışınlanmış grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek mikrosertlik değerleri görülmüştür (R. B. Rodrigues vd., 2018). Bu çalışma mevcut çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar ile zıt yönde sonuçlar göstermiştir. Rodrigues ve ark. yaptıkları çalışmada radyoterapi sırasında numuneleri distile suya daldırmışlardır. Mevcut çalışmada ise radyoterapi sırasında oluşabilecek kserostomi taklit edilerek radyoterapi vakum altında uygulanmıştır. İki çalışma arasındaki farkın bu ortam koşullarından olabileceği düşünülmektedir. Işınlanmış dentinin mikrosertlik özelliği ile ilgili literatürde birçok tartışmanın olduğu bilinmektedir; ancak, çeşitli faktörler bu değerlendirmeyi etkileyebilir. Kullanılan metodolojiler, ışınlama türü ve saklama ortamı, farklı sonuçlara katkıda bulunabilecek in vitro çalışmaların değişkenleri olarak sayılabilir.

Radyasyondan bağımsız olarak yapılan bir çalışmada Kim ve ark. çeşitli self adeziv rezin simanların farklı aktivasyon yöntemleri (sertleşme reaksiyonun ışık ile aktive edildiği veya sertleşmenin kendi kendine başlatıldığı) ile polimerizasyonu sonucu bu rezin simanların bağlantı dayanımlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre Rely X U200 rezin simanının bağlantı dayanımı G-CEM LinkAce rezin simanından daha düşük bulunmuştur. Kim ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre Rely X U200 rezin simanının, dolgu içeriğinin yüksek viskozitesi nedeniyle aktivasyon reaksiyonunun gecikmiş olabileceğini ve bu sebeple de daha düşük bir bağlanım değerleri gösterdiğini açıklamışlardır (A.-R. Kim vd., 2016).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada Linkevicius ve ark. farklı adezivlerin bağlantı dayanımlarını incelemişlerdir. Çalışmanın sonucundan elde edilen verilere göre G-CEM LinkAce rezin simanının bağlantı dayanımının RelyX U200 rezin simanından daha yüksek olduğu görülmüştür. G-CEM LinkAce rezin simanın içerisinde özel ester fosfat monomerleri bulundurduğu, RelyX U200 rezin simanın ise içerisinde fosforik asit gruplarını kapsayan metakrilat monomerleri bulundurduğu bildirilmiştir. Bu çalışma iki rezin simanın bağlantı dayanımları arasındaki farkın içeriğinden kaynaklanabileceği savunmuştur (Linkevicius vd., 2019).

Başka bir çalışma da Lee ve ark. farklı rezin simanların makaslama bağlantı dayanımını incelemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre G-CEM LinkAce, RelyX U200 rezin simanından daha yüksek bağlantı dayanımı göstermiştir (S.-E. Lee vd., 2015).

2019'da yayınlanan farklı bir çalışmada ise Kim ve ark. iki adet self adeziv (G-CEM LinkAce ve RelyX U200) rezin simanın makaslama bağlantı dayanımlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre bağlantı dayanımları arasında anlamlı bir fark bulunmuş ve RelyX U200 rezin simanının bağlantı dayanımı daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın iki rezin simanı arasındaki içerik farklılığından dolayı çıkabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu farkın anlamlı çıkmasının G-CEM LinkAce simanının, RelyX U200'den daha az doldurucu partikül içermesi ve daha düşük viskoziteye sahip olmasından kaynaklanabileceği de bildirilmiştir (D.-S. Kim vd., 2019).

2021 yılında Demirci ve ark. farklı self adeziv rezin simanlar ile CAD/CAM bloklar arasındaki mikrotensile bağ dayanıklılığını incelemiştir. Çalışmanın sonucunda G-CEM LinkAce rezin simanı ile RelyX U200 rezin simanı arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. G-CEM LinkAce CAD/CAM seramik bloklara daha güçlü bir şekilde bağlanmıştır. RelyX U200 simanının, CAD/CAM malzemelerinin seramik veya diğer inorganik dolgu maddelerinde hidroksil gruplarıyla asit-baz reaksiyonları oluşturan fosforik asit gruplarına sahip olduğu bildirilmiş ve iki rezin siman arasındaki fark, bu simanların içerikleri ile ilişkilendirilmiştir (Demirci vd., 2021). Mevcut çalışmada da yapılan çalışmaların sonuçları ile paralel değerler elde edilmiş ve RelyX U200 simanının bağlantı değerleri kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm radyasyon dozlarında G-CEM LinkAce rezin simanından daha düşük bulunmuştur. RelyX U200 rezin simanı ve G-CEM LinkAce rezin simanının içeriğinde farklı monomerler bulundurması ve RelyX U200 simanının daha çok doldurucu içermesinden dolayı daha yüksek viskoziteye sahip olması mevcut çalışmadaki sonuçları açıklar niteliktedir.

2015 yılında yapılan bir çalışmada radyasyondan bağımsız olarak 32 adet çürüksüz 3.molar diş kullanılarak farklı adeziv rezinlerin dentine olan mikrotensile bağlantı dayanımları incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre G-CEM LinkAce ve BisCem self adeziv rezin simanlar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. BisCem rezin simanının dentine olan bağlantı dayanımı G-CEM LinkAce rezin simanından daha düşük

bulunmuştur. Bu farklılığın iki rezin siman arasındaki içerik farklılığından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Xuan & Wang, 2015).

Benzer bir çalışma Aguiar ve ark. tarafından yapılmış ve farklı rezin simanların dentine bağlanma gücü araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda BisCem rezin simanının dentine olan mikrotensile bağlantı dayanımı G-CEM LinkAce rezin simanından daha düşük bulunmuştur. G-CEM LinkAce simanının başlangıçta hidrofilik olduğu, materyalin hidrofilik özelliğinden dolayı nemli olan dentin tübüllerine nüfuz etmesinin daha kolay olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmada iki rezin simanı arasındaki farkın G-CEM LinkAce rezin simanının hidrofilik özelliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (T. R. Aguiar vd., 2010).

Başka bir çalışmada Blatz ve ark. farklı self adeziv rezin simanların zirkonyum oksit seramiğe bağlantı dayanımını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre G-CEM LinkAce ideal bir bağlanım göstermiştir ancak BisCem rezin simanı daha düşük bir bağlantı dayanımı göstermiştir. Bu çalışmada 4-META (4-metakriloksietil trimellitat anhidrit) ürünlerinin diş ve metal oksit tabakaları ile kimyasal reaktivite gösterdiği ve rezin yapıştırma ajanlarına dahil edilmesi ile metal adeziv bağları kolaylaştırdığı bildirilmiştir. G-CEM LinkAce simanının, BisGMA'ya kıyasla düşük moleküler ağırlığa ve daha az viskoziteye sahip bir UDMA metakrilat yapısının yanı sıra 4-META içerdiği açıklanmıştır. Bu çalışmada içeriğindeki kimyasal maddelerden dolayı G-CEM LinkAce simanının daha iyi bir bağlanma gösterdiği öne sürülmüştür (Blatz vd., 2010). Mevcut çalışma literatürdeki diğer çalışmalar ile paralel sonuçlar elde etmiş ve G-CEM LinkAce rezin simanının bağlantı değerleri kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm gruplarda BisCem rezin simanından daha yüksek bulunmuştur. Bu farkın literatürdeki diğer çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda her iki simanın içerik farklılığından kaynaklanabileceği; G-CEM LinkAce rezin simanın hidrofilik olması ve bu yüzden de nemli olan dentin tübüllerine nüfuz etmesinin daha kolay olmasından dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Yapılan mevcut çalışmada radyasyon sonrası her 4 rezin simanın da (G-CEM LinkForce, G-CEM LinkAce, 3M ESPE RelyX U200 ve BISCO BisCem) dentine olan bağlantı dayanımı anlamlı derecede düşmüştür. Aynı zamanda rezin simanların bağlantı

dayanımı radyasyon dozu arttıkça düşmüştür. Literatürde radyasyona maruz kalan dişlerde rezin simanların bağlanma dayanımı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Dentin ve adeziv rezin arasındaki adezyon mekanizmasında hibrit tabakanın önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (Hashimoto vd., 2000; Nakabayashi vd., 1982; Van Meerbeek vd., 2011; Yamazaki vd., 2008). Radyoterapinin bağlanma gücü üzerindeki olumsuz etkilerinin, dentin yapılarının organik bileşenlerinin denatürasyonu ve hibrit tabaka oluşumunun bozulmasından kaynaklandığı varsayılmaktadır (Arid vd., 2020; Naves vd., 2012; R. B. Rodrigues vd., 2018; Soares vd., 2010, 2011). Bunların haricinde diş dokularındaki morfolojik değişiklikler ve radyoterapi sonrası mikrosertliğin azalması ile birlikte bağlanma gücünün de etkilenebileceği ileri sürülmüştür (Arid vd., 2020). Mevcut çalışmada mikrotensile bağlantı dayanımı ile mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur. Radyasyon sonrası rezin simanların dentine olan mikrotensile bağlantı dayanımlarının azalması; dentindeki hibrit tabaka oluşumunun bozulması ve mikrosertlik değerlerinin düşmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2021 yılında yapılan bir çalışmada farklı siman sistemleri ve yaşlanmanın CAD/CAM seramiklerin bağlantı dayanımı üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucundan elde edilen verilere göre tüm siman gruplarında yaşlandırma sonrası bağ dayanımının önemli derecede azaldığı görülmüştür (Ustun & Ayaz, 2021). Başka bir çalışmada ise Bottino ve ark. farklı rezin simanlar ve yaşlandırmanın, zirkonyanın dentine olan bağ gücünü etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. Çalışmada kullanılan rezine bakılmaksızın yaşlandırmanın bağ gücünü önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Bottino vd., 2014). Buna benzer bir çalışmada Perdigão ve ark. yapay yaşlandırmanın zirkonyanın bağlanma dayanımı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre zirkonyanın bağ dayanımı yaşlandırma sonrası önemli ölçüde düşmüştür (Perdigão vd., 2013). Literatürde UV yaşlandırmanın CAD/CAM feldspatik seramiklerin dentine olan bağlantı dayanımına etkisi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubu da dahil olmak üzere uygulanan tüm radyasyon dozlarında ve kullanılan rezin siman gruplarında, UV yaşlandırma seramiklerin mikrotensile bağlantı dayanımını önemli ölçüde azaltmıştır.

Radyasyon uygulanmış dentin yüzeyine simante CAD/CAM seramik blokların bağlantı dayanımını inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan mevcut çalışmadan elde edilen verilere göre; en yüksek bağlanma dayanımı ortalaması radyoterapi dozu almayan G-CEM LinkForce simanında görülürken, en düşük bağlantı dayanımı ortalaması ise radyoterapi dozu 70 Gy olan ve 3M ESPE RelyX U200 simanında görüldü.

Her in vitro çalışmada olduğu gibi mevcut çalışmada da belirli limitasyonlar bulunmaktadır.

1. Bu çalışmada farklı rezin simanlar için yalnızca tek çeşit seramik kullanılmıştır. Radyasyonun farklı seramik materyaller üzerinde bağlantı dayanımını araştırılmamıştır.

2. Numuneler anatomik yapıda restorasyonlar olarak değil düz yüzeyli olarak üretilmiştir.

3. Örnekler hassas kesim cihazı (ISOMET 1000, precision saw, Buehler, ABD) kullanılarak üretilmiştir. Örneklerin CAD/CAM cihazı ile üretilmemesi sonuçlar üzerinde değişikliğe neden olabilir.

4. Uygulanan yaşlandırma sürecine karşılık gelen klinik dönem 1 seneye denk gelmektedir. Daha uzun dönem etkiler için yaşlandırma süreci uzatılmalıdır.

5. Radyasyon tedavisi bireylerde farklı etkilere sebep olabilmektedir. Ancak mevcut çalışmada kişisel farklılıklar göz ardı edilmiştir. Radyasyonun farklı bireylerde oluşturacağı etkiler ve bu etkilerin radyasyona bağlı hasarlar ile etkileşiminin incelemesi için in-vivo çalışmalar yapılmalıdır.

Mevcut çalışmanın yapıldığı limitasyonlar dahilinde elde edilen sonuçlar;

1. Farklı dozlarda radyasyon uygulamasından sonra tüm örneklerde mikrosertlik değerleri azalmış ve radyasyon dozları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

2. Tüm rezin simanlar kendi içerisinde kıyaslandıklarında, radyasyon uygulanmamış ve 40 Gy ile 70 Gy radyasyon uygulanmış gruplarda G-CEM LinkForce siman; G-CEM LinkAce, BisCem, RelyX U200 simanlarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek mikrotensile bağlanma değeri göstermiştir ($p<0,001$).
3. Self adeziv rezin simanlar kendi içerisinde kıyaslandıklarında, radyasyon uygulanmamış ve 40 Gy ile 70 Gy radyasyon uygulanmış gruplarda G-CEM LinkAce rezin siman; BisCem, RelyX U200 simanlarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek mikrotensile bağlanma değeri göstermiştir ($p<0,001$).
4. Radyoterapi uygulama ve uygulanan doz mikrotensile bağlantı dayanımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). En yüksek mikrotensile bağlantı dayanımı radyasyon almayan örneklerde gözlenirken; en düşük mikrotensile bağlantı dayanımı ise radyasyon dozu 70 Gy olan örneklerden elde edilmiştir.
5. Radyoterapi dozu ve siman etkileşiminin mikrotensile bağlantı dayanımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmuştur ($p=0,001$). En yüksek bağlanma dayanımı ortalaması 53,05 ile radyoterapi dozu almayan ve G-CEM LinkForce rezin simanından elde edilmişken en düşük bağlantı dayanımı ortalaması 25,3 ile radyoterapi dozu 70 Gy olan ve 3M ESPE RelyX U200 rezin simanından elde edilmiştir.
6. Yaşlandırma yapılmasına göre mikrotensile bağlantı dayanımı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Yaşlandırma yapılan örneklerde mikrotensile bağlantı dayanımı ortanca değeri 32,8 iken yaşlandırma yapılmayan örneklerde mikrotensile bağlantı dayanımı ortanca değeri 43 olarak elde edilmiştir.
7. Mikrotensile bağlantı dayanımı ile mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur ($r=0,58$; $p<0,001$).

KAYNAKLAR

A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia. (t.y.). Geliş tarihi 16 Ağustos 2021, gönderen <https://screening.iarc.fr/atlasoral.php?lang=1>

Abdalla, R., Niazy, M. A., Jamil, W. E., Hazzaa, H. A., & Elbatouti, A. A. (2017). The role of fluoride and chlorhexidine in preserving hardness and mineralization of enamel and cementum after gamma irradiation. *Radiation and Environmental Biophysics*, 56(2), 187-192. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0690-9>

Abidullah, M., Kiran, G., Gaddikeri, K., Raghoji, S., & Ravishankar T, S. (2014). Leuloplakia—Review of a potentially malignant disorder. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 8(8), ZE01-04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10214.4677>

Adams, L. G. (1998). Malignant tumors of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngology head and neck surgery*, 2130-2136.

Aguiar, G. P., Jham, B. C., Magalhães, C. S., Sensi, L. G., & Freire, A. R. (2009). A review of the biological and clinical aspects of radiation caries. *J Contemp Dent Pract*, 10(4), 83-89.

Aguiar, T. R., Di Francescantonio, M., Ambrosano, G. M. B., & Giannini, M. (2010). Effect of curing mode on bond strength of self-adhesive resin luting cements to dentin. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 93(1), 122-127. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31566>

Ağız Kanserini Anlamak – Ağız Kanseri Vakfı. (t.y.). Geliş tarihi 07 Ağustos 2021, gönderen <https://oralcancerfoundation.org/understanding/>

Ahlers, M. O., Mörig, G., Blunck, U., Hajtó, J., Pröbster, L., & Frankenberger, R. (2009). Guidelines for the preparation of CAD/CAM ceramic inlays and partial crowns.

International Journal of Computerized Dentistry, 12(4), 309-325.

Akçayöz, D., Köken, K., Kunt, G., Müldür, İ. B., & Saykal, S. G. (t.y.). *ELEKTRON MİKROSKOBUN TIPTA KULLANIM ALANLARI*.

Akın, E. (1999). Diş hekimliğinde porselen. *Ü. Dişhekimliği Fakültesi Yayın lan*, 43(2).

AKIN, E. (1983). Diş Hekimliğinde Porselen, 2. Baskı, *İÜ Diş Hek. Fak. Yayınları*, *istanbul*.

AKMANSOY, B. P., ŞAKIR, M. D., & ALATLI, C. (2018). Oral Skuamöz Hücreli Karsinom: 3 Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28(2), 239-244.

Albakry, M., Guazzato, M., & Swain, M. V. (2003). Biaxial flexural strength, elastic moduli, and x-ray diffraction characterization of three pressable all-ceramic materials. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 89(4), 374-380. <https://doi.org/10.1067/mpr.2003.42>

Alkumru, H., Hullah, W. R., Marquis, P. M., & Wilson, H. J. (1988). Factors affecting the fit of porcelain jacket crowns. *British dental journal*, 164(2), 39-43.

Altun, M., Fandi, A., Dupuis, O., Cvitkovic, E., Krajina, Z., & Eschwege, F. (1995). Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 32(3), 859-877.

Alvi, A. (1996). Cancer of the oral cavity. *Cancer of the head and neck*, 321-360.

Anaya-Saavedra, G., Ramírez-Amador, V., Irigoyen-Camacho, M. E., García-Cuellar, C. M., Guido-Jiménez, M., Méndez-Martínez, R., & García-Carrancá, A. (2008). High association of human papillomavirus infection with oral cancer: A case-control study. *Archives of Medical Research*, 39(2), 189-197.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.08.003>

Andrews, N., & Griffiths, C. (2001). Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Australian dental journal*, 46(2), 88-94.

Anneroth, G., Holm, L. E., & Karlsson, G. (1985). The effect of radiation on teeth. A clinical, histologic and microradiographic study. *International Journal of Oral Surgery*, 14(3), 269-274. [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(85\)80038-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(85)80038-7)

Anusavice, K. J., Jadaan, O. M., & Esquivel-Upshaw, J. F. (2013). Time-dependent fracture probability of bilayer, lithium-disilicate-based, glass-ceramic, molar crowns as a function of core/veneer thickness ratio and load orientation. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 29(11), 1132-1138. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.08.206>

Anusavice, K. J., Shen, C., & Rawls, H. R. (2003). Phillips' science of dental materials. St. Louis. *Missouri Saunders*.

Aquilino, S. A., Williams, V. D., & Svare, C. W. (1987). The effect of storage solutions and mounting media on the bond strengths of a dentinal adhesive to dentin. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 3(3), 131-135. [https://doi.org/10.1016/s0109-5641\(87\)80045-3](https://doi.org/10.1016/s0109-5641(87)80045-3)

Arid, J., Palma-Dibb, R. G., de Oliveira, H. F., Nelson-Filho, P., de Carvalho, F. K., da Silva, L. A. B., de Siqueira Mellara, T., da Silva, R. A. B., Faraoni, J. J., & de Queiroz, A. M. (2020). Radiotherapy impairs adhesive bonding in permanent teeth. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(1), 239-247. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04782-5>

Armstrong, S., Geraldeli, S., Maia, R., Raposo, L. H. A., Soares, C. J., & Yamagawa, J. (2010). Adhesion to tooth structure: A critical review of “micro” bond strength test methods. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 26(2), e50-62. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.11.155>

Atici, E. (t.y.). *Tıp tarihinde kanser ve lösemi*. 8.

Auluck, A., Hislop, G., Bajdik, C., Poh, C., Zhang, L., & Rosin, M. (2010). Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: The British Columbia experience. *Cancer*, 116(11), 2635-2644. <https://doi.org/10.1002/cncr.25087>

Axell, T., Holmstrup, P., Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J., & Shear, M. (1984). International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community dentistry and oral epidemiology*, 12(3), 145-154.

Ayala, Z. M., Martínez, R., Mendieta, S., Benadón, E., Faugier, E., & del Rocío Maldonado-Velázquez, M. (2009). Acute myocardial infarction in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Archives of Rheumatology*, 24(3), 156-158.

Aydın, Y., Paltura, C., Tetik, F., Kımıloğlu, E., & Külekçi, M. (2018). Larenks Kanserinin Lokal Özellikleri ile Boyun Metastazlarının İlişkisi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 8(3).

Balaram, P., Sridhar, H., Rajkumar, T., Vaccarella, S., Herrero, R., Nandakumar, A., Ravichandran, K., Ramdas, K., Sankaranarayanan, R., Gajalakshmi, V., Muñoz, N., & Franceschi, S. (2002). Oral cancer in southern India: The influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *International Journal of Cancer*, 98(3), 440-445. <https://doi.org/10.1002/ijc.10200>

Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., & Sidransky, D. (2005). World Health Organization classifications tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. *Lyon: IARC*.

Barrett, A., Morris, S., Dobbs, J., & Roques, T. (2009). *Practical radiotherapy planning*. CRC Press.

Bayir, O., & Dogan, E. (2020). *Orofarenks Tümörlerine Transoral Yaklaşım Transoral Approach to Oropharynx Tumors* (ss. 24-33).

Benner, S. E., Winn, R. J., Lippman, S. M., Poland, J., Hansen, K. S., Luna, M. A., & Hong, W. K. (1993). Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: A community clinical oncology program chemoprevention study. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(1), 44-47. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.1.44>

Berthiller, J., Straif, K., Agudo, A., Ahrens, W., Bezerra Dos Santos, A., Boccia, S., Cadoni, G., Canova, C., Castellsague, X., Chen, C., Conway, D., Curado, M. P., Dal Maso, L., Daudt, A. W., Fabianova, E., Fernandez, L., Franceschi, S., Fukuyama, E. E., Hayes, R. B., ... Lee, Y.-C. A. (2016). Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *International Journal of Epidemiology*, 45(3), 835-845. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv146>

Beumer, J., Harrison, R., Sanders, B., & Kurrasch, M. (1984). Osteoradionecrosis: Predisposing factors and outcomes of therapy. *Head & Neck Surgery*, 6(4), 819-827. <https://doi.org/10.1002/hed.2890060404>

Bhide, S. A., Kazi, R., Newbold, K., Harrington, K. J., & Nutting, C. M. (2010). The role of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Indian journal of cancer*, 47(3), 267.

Biscaro, S. L., Moraes, R. R., Correr, A. B., Almeida, S. M., Bóscolo, F. N., Soares, C. J., & Correr-Sobrinho, L. (2009). Effect of X-ray radiation dose on the bond strength of different adhesive systems to dentin. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 11(5), 355-360.

Blatz, M. B., Phark, J.-H., Ozer, F., Mante, F. K., Saleh, N., Bergler, M., & Sadan, A. (2010). In vitro comparative bond strength of contemporary self-adhesive resin cements to zirconium oxide ceramic with and without air-particle abrasion. *Clinical Oral Investigations*, 14(2), 187-192. <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0278-0>

Blatz, M. B., Sadan, A., & Kern, M. (2003). Resin-ceramic bonding: A review of

the literature. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 89(3), 268-274.
<https://doi.org/10.1067/mpr.2003.50>

Blixt, M., Adamczak, E., Lindén, L. A., Odén, A., & Arvidson, K. (2000). Bonding to densely sintered alumina surfaces: Effect of sandblasting and silica coating on shear bond strength of luting cements. *The International Journal of Prosthodontics*, 13(3), 221-226.

Bonan, P. R. F., Pires, F. R., Lopes, M. A., & Di Hipólito Jr, O. (2003). Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 17, 156-160.

Borsetto, D., Fussey, J., Fabris, L., Bandolin, L., Gaudioso, P., Phillips, V., Polesel, J., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). HCV infection and the risk of head and neck cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*, 109, 104869.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104869>

Bossola, M. (2015). Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: A narrative review. *Nutrients*, 7(1), 265-276.

Bottino, M. A., Bergoli, C., Lima, E. G., Marocho, S. M. S., Souza, R. O., & Valandro, L. F. (2014). Bonding of Y-TZP to dentin: Effects of Y-TZP surface conditioning, resin cement type, and aging. *Operative Dentistry*, 39(3), 291-300.
<https://doi.org/10.2341/12-235-L>

Boyde, A. (1976). Enamel structure and cavity margins. *Operative Dentistry*, 1(1), 13-28.

Brännström, M., Coli, P., & Blixt, M. (1992). Effect of tooth storage and cavity cleansing on cervical gap formation in Class II glass-ionomer/composite restorations. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 8(5), 327-331.
[https://doi.org/10.1016/0109-5641\(92\)90109-p](https://doi.org/10.1016/0109-5641(92)90109-p)

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Breeding, L. C., Dixon, D. L., & Caughman, W. F. (1991). The curing potential of light-activated composite resin luting agents. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 65(4), 512-518. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(91\)90291-4](https://doi.org/10.1016/0022-3913(91)90291-4)

Breschi, L., Mazzoni, A., Ruggeri, A., Cadenaro, M., Di Lenarda, R., & De Stefano Dorigo, E. (2008). Dental adhesion review: Aging and stability of the bonded interface. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 24(1), 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.02.009>

Buell, P. (1973). Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: A study based on California death certificates. *International Journal of Cancer*, 11(2), 268-272. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910110204>

Buglione, M., Cavagnini, R., Di Rosario, F., Sottocornola, L., Maddalo, M., Vassalli, L., Grisanti, S., Salgarello, S., Orlandi, E., & Paganelli, C. (2016). Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Critical reviews in oncology/hematology*, 97, 131-142.

Bulucu, B., Yesilyurt, C., Cakir, S., & Meydan, A. D. (2006). Influence of radiation on bond strength. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 8(4), 217-221.

Burke, F. J. T., Crisp, R. J., & Richter, B. (2006). A practice-based evaluation of the handling of a new self-adhesive universal resin luting material. *International Dental Journal*, 56(3), 142-146. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2006.tb00086.x>

Burke, F. T. (2005). Trends in indirect dentistry: 3. Luting materials. *Dental update*, 32(5), 251-260.

Campi, L. B., Lopes, F. C., Soares, L. E. S., de Queiroz, A. M., de Oliveira, H. F., Saquy, P. C., & de Sousa-Neto, M. D. (2019). Effect of radiotherapy on the chemical composition of root dentin. *Head & Neck*, 41(1), 162-169. <https://doi.org/10.1002/hed.25493>

Campodonico, C. E., Tantbirojn, D., Olin, P. S., & Versluis, A. (2011). Cuspal deflection and depth of cure in resin-based composite restorations filled by using bulk, incremental and transtooth-illumination techniques. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 142(10), 1176-1182. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0087>

CANBAY, E. İ., ÇELİK, K., KUNT, T., ERTEMUR, M., & CANBAY, E. (2002). Larinks kanserli hastalarda glutatyon peroksidaz aktivitesi ve lipit peroksidasyon düzeylerindeki değişiklikler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*, 24, 175-178.

Carl Allen & Angela C. Chi Brad W. Neville, D. D. D. (2015). *Oral and Maxillofacial Pathology, 4th Edition*.

Castellsagué, X., Quintana, M. J., Martínez, M. C., Nieto, A., Sánchez, M. J., Juan, A., Monner, A., Carrera, M., Agudo, A., Quer, M., Muñoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., & Bosch, F. X. (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 108(5), 741-749. <https://doi.org/10.1002/ijc.11627>

Caughman, W. F., Chan, D. C., & Rueggeberg, F. A. (2001). Curing potential of dual-polymerizable resin cements in simulated clinical situations. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(5), 479-484. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.114842>

Causton, B. E., & Johnson, N. W. (1979). Changes in the dentine of human teeth following extraction and their implication for in-vitro studies of adhesion to tooth substance. *Archives of Oral Biology*, 24(3), 229-232. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(79\)90145-6](https://doi.org/10.1016/0003-9969(79)90145-6)

Cawson, R. A., & Odell, E. W. (1998). *Essentials of oral pathology and oral*

medicine.

Ceballos, L., Camejo, D. G., Fuentes, M. V., Osorio, R., Toledano, M., Carvalho, R. M., & Pashley, D. H. (2003). Microtensile bond strength of total-etch and self-etching adhesives to caries-affected dentine. *Journal of Dentistry*, 31(7), 469-477.

Chaiyabutr, Y., Kois, J. C., Lebeau, D., & Nunokawa, G. (2011). Effect of abutment tooth color, cement color, and ceramic thickness on the resulting optical color of a CAD/CAM glass-ceramic lithium disilicate-reinforced crown. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 105(2), 83-90. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(11\)60004-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(11)60004-8)

Chan, A. T. C., Teo, P. M. L., & Johnson, P. J. (2002). Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 13(7), 1007-1015. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf179>

Chang, C., Liu, T., Chang, Y., & Cao, S. (1980). Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Radiologica: Oncology*, 19(6), 433-438.

Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Anderson, W. F., & Gillison, M. L. (2008). Incidence trends for human papillomavirus-related and-unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of clinical oncology*, 26(4), 612-619.

Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(5), 401-421. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>

Chisholm, M. (1974). The association between webs, iron and post-cricoid carcinoma. *Postgraduate Medical Journal*, 50(582), 215-219. <https://doi.org/10.1136/pgmj.50.582.215>

Chitguppi, C., & Brar, T. (2017). Paediatric oral submucous fibrosis—The neglected pre-malignancy of childhood. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 97, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.03.029>

Choi, J. D., & Lee, J.-S. (2013). Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics & Informatics*, 11(4), 164-173. <https://doi.org/10.5808/GI.2013.11.4.164>

Chow, C. W., Tabrizi, S. N., Tiedemann, K., & Waters, K. D. (2007). Squamous cell carcinomas in children and young adults: A new wave of a very rare tumor? *Journal of Pediatric Surgery*, 42(12), 2035-2039. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.08.025>

Christensen, G. J. (2001). Computerized restorative dentistry. State of the art. *Journal of the American Dental Association* (1939), 132(9), 1301-1303. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2001.0377>

Chua, M. L. K., Wee, J. T. S., Hui, E. P., & Chan, A. T. C. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet (London, England)*, 387(10022), 1012-1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00055-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00055-0)

Clayman, L. G. (1996). Cancer of the hypopharynx and cervical esophagus. *Cancer of the Head and Neck*, 423-438.

Cleaver, J. E. (1972). Xeroderma pigmentosum: Variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light. *The Journal of Investigative Dermatology*, 58(3), 124-128. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12538913>

Cohen, J. I. (2000). Epstein-Barr virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 343(7), 481-492. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>

Conger, A. D. (1973). Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity. *Radiation Research*, 53(2), 338-347.

Conrad, H. J., Seong, W.-J., & Pesun, I. J. (2007a). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: A systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 98(5), 389-404.

Conrad, H. J., Seong, W.-J., & Pesun, I. J. (2007b). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 98(5), 389-404. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(07\)60124-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(07)60124-3)

Conrad, H. J., Seong, W.-J., & Pesun, I. J. (2007c). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 98(5), 389-404. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(07\)60124-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(07)60124-3)

Conway, D. I., Petticrew, M., Marlborough, H., Berthiller, J., Hashibe, M., & Macpherson, L. M. D. (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International Journal of Cancer*, 122(12), 2811-2819. <https://doi.org/10.1002/ijc.23430>

Cook, T. J. (1952). Late radiation necrosis of the jaw bones. *Journal of Oral Surgery*, 10(2), 118-137.

Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., Hoffman, H. T., Weber, R. S., Ang, K. K., Gay, E. G., & Langer, C. J. (2009). National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head & Neck*, 31(6), 748-758. <https://doi.org/10.1002/hed.21022>

Craig, R. G. (1993). *Restorative dental materials 9 Ed.*

Crawford, D. H., Rickinson, A., & Johannessen, I. (2014). *Cancer virus: The story of Epstein-Barr virus*. Oxford University Press.

Cruz, I., Van Den Brule, A. J., Brink, A. A., Snijders, P. J., Walboomers, J. M., Van Der Waal, I., & Meijer, C. J. (2000). No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: A study at the DNA, RNA and protein levels. *International Journal of Cancer*, 86(3), 356-361. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000501\)86:3<356::aid-ijc9>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000501)86:3<356::aid-ijc9>3.0.co;2-w)

Cummings, C. W., Flint, P. W., & Harker, L. A. (2005). *Otolaryngologyhead &*

neck surgery (print/digital). Philadelphia: Elsevier Mosby, Philadelphia.

Cury, A. H., Goracci, C., de Lima Navarro, M. F., Carvalho, R. M., Sadek, F. T., Tay, F. R., & Ferrari, M. (2006). Effect of hygroscopic expansion on the push-out resistance of glass ionomer-based cements used for the luting of glass fiber posts. *Journal of Endodontics*, 32(6), 537-540. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.10.060>

Çankaya, H., Kırış, M., Kutluhan, A., Karaayvaz, M., Egeli, E., İçli, M., & Kiroğlu, F. (2002). İleri Evre Hipofarenks Kanseri: Vakalarımız ve Sonuçları. *Van Tıp Dergisi*, 9(1), 28-33.

Çivi, G. (2019). *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine Başvuran Hastaların Ağız Kanseri ile İlgili Farkındalığı ve Bilgisi*.

çivi,gizem. (t.y.). *HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİNE BAŞVURAN HASTALARIN AĞIZ KANSERİ İLE İLGİLİ FARKINDALIĞI VE BİLGİSİ*.

da Cunha, S. R. de B., Fonseca, F. P., Ramos, P. A. M. M., Haddad, C. M. K., Fregnani, E. R., & Aranha, A. C. C. (2017). Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. *Archives of oral biology*, 80, 130-135.

De Moor, R. J., Stassen, I. G., van't Veldt, Y., Torbeyns, D., & Hommez, G. M. (2011). Two-year clinical performance of glass ionomer and resin composite restorations in xerostomic head-and neck-irradiated cancer patients. *Clinical oral investigations*, 15(1), 31-38.

de Moraes, R. R., Marimon, J. L. M., Schneider, L. F., Sinhoreti, M. A. C., Correr-Sobrinho, L., & Bueno, M. (2008). Effects of 6 months of aging in water on hardness and surface roughness of two microhybrid dental composites. *Journal of Prosthodontics: Official Journal of the American College of Prosthodontists*, 17(4), 323-326. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2007.00295.x>

De Munck, J., Van Landuyt, K., Peumans, M., Poitevin, A., Lambrechts, P., Braem, M., & Van Meerbeek, B. (2005). A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: Methods and results. *Journal of Dental Research*, 84(2), 118-132. <https://doi.org/10.1177/154405910508400204>

De Munck, J., Vargas, M., Iracki, J., Van Landuyt, K., Poitevin, A., Lambrechts, P., & Van Meerbeek, B. (2005). One-day bonding effectiveness of new self-etch adhesives to bur-cut enamel and dentin. *Operative Dentistry*, 30(1), 39-49.

de Siqueira Mellara, T., Palma-Dibb, R. G., de Oliveira, H. F., Paula-Silva, F. W. G., Nelson-Filho, P., da Silva, R. A. B., da Silva, L. A. B., & de Queiroz, A. M. (2014). The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth—An in vitro study. *Radiation Oncology*, 9(1), 1-7.

De Stefani, E., Correa, P., Oreggia, F., Leiva, J., Rivero, S., Fernandez, G., Deneo-Pellegrini, H., Zavala, D., & Fonham, E. (1987). Risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*, 60(12), 3087-3091.

Decker, D. A., Drelichman, A., Al-Sarraf, M., Crissman, J., & Reed, M. L. (1983). Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. A ten-year experience. *Cancer*, 52(4), 602-605. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830815\)52:4<602::aid-cnrcr2820520404>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830815)52:4<602::aid-cnrcr2820520404>3.0.co;2-6)

Demirci, M., Karabay, F., Tekçe, N., Tuncer, S., & Berkman, M. (2021). Microtensile Bond Strength Between Self-Adhesive Resin Cements and Resin Based Ceramic CAD/CAM Block. *Odovtos-International Journal of Dental Sciences*, 23(1), 116-125.

Deng, J., Jackson, L., Epstein, J. B., Migliorati, C. A., & Murphy, B. A. (2015). Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral oncology*, 51(9), 824-831.

DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2016). *Cancer of the Breast:*

From Cancer: Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins.

DeWald, J. P. (1997). The use of extracted teeth for in vitro bonding studies: A review of infection control considerations. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 13(2), 74-81. [https://doi.org/10.1016/s0109-5641\(97\)80015-2](https://doi.org/10.1016/s0109-5641(97)80015-2)

Donald, P. J. (1986). Marijuana smoking—Possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 94(4), 517-521. <https://doi.org/10.1177/019459988609400420>

Dreizen, S., Brown, L. R., Daly, T. E., & Drane, J. B. (1977). Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *Journal of Dental Research*, 56(2), 99-104. <https://doi.org/10.1177/00220345770560022101>

Duke, E. S. (2003). New technology directions in resin cements. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 24(8), 606-608, 610.

DURSUN, E., KORKMAZ, H., BAYIZ, Ü., SAMİM, E., & ÖZERİ, C. (2002). Baş ve boyun bölgesinin melanoma dışı cilt kanserleri. *KBB ve BBC Dergisi*, 10(3), 156-163.

E Lima, R. B. W., De Vasconcelos, L. C., Pontual, M. L., Meireles, S. S., Maciel Andrade, A. K., & Duarte, R. M. (2019). Effect of ionizing radiation on the properties of restorative materials. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 30(3), 408-413. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_72_17

Eckel, H. E., Staar, S., Volling, P., Sittel, C., Damm, M., & Jungehuelsing, M. (2001). Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: Feasibility, mortality, and results. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 124(5), 561-569. <https://doi.org/10.1067/mhn.2001.115060>

Efeoğlu, A. (1992). *Diş Hekimliği Tarihi. İstanbul: Alemdar Ofset Yayınları.*

Effiom, O. A., Adeyemo, W. L., Omitola, O. G., Ajayi, O. F., Emmanuel, M. M., & Gbotolorun, O. M. (2008). Oral squamous cell carcinoma: A clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8), 1595-1599.

El-Faramawy, N., Ameen, R., El-Haddad, K., & El-Zainy, M. (2013). Effects of gamma radiation on hard dental tissues of albino rats: Investigation by light microscopy. *Radiation and environmental biophysics*, 52(3), 375-387.

Eliasson, L., Carlén, A., Almståhl, A., Wikström, M., & Lingström, P. (2006). Dental plaque pH and micro-organisms during hyposalivation. *Journal of Dental Research*, 85(4), 334-338. <https://doi.org/10.1177/154405910608500410>

El-Serag, H. B., Hepworth, E. J., Lee, P., & Sonnenberg, A. (2001). Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(7), 2013-2018. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03934.x>

Engin, K., & Erişen, L. (2003). *Baş-Boyun Kanserleri I. Baskı Nobel Matbaacılık. İstanbul.*

Epstein, J. B., Freilich, M. M., & Le, N. D. (1993). Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 76(2), 169-174. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90199-e](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90199-e)

Epstein, J. B., Rea, G., Wong, F. L., Spinelli, J., & Stevenson-Moore, P. (1987). Osteonecrosis: Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head & Neck Surgery*, 10(1), 48-54. <https://doi.org/10.1002/hed.2890100108>

Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., Popplewell, L., & Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(6), 400-422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>

Epstein, J. B., van der Meij, E. H., Emerton, S. M., Le, N. D., & Stevenson-Moore, P. (1995). Compliance with fluoride gel use in irradiated patients. *Special Care in Dentistry*, 15(6), 218-222.

Erdoğan İnal, D., Kemaloğlu, Y., Bayramoğlu, İ., & Yeğin, H. (t.y.). *Larenks Kanseri Olgularımızın Retrospektif Analizi*.

Eversole, L. R. (2000). Papillary lesions of the oral cavity: Relationship to human papillomaviruses. *Journal of the California Dental Association*, 28(12), 922-927.

Faria, K. M., Brandão, T. B., Ribeiro, A. C. P., Vasconcellos, A. F. G., de Carvalho, I. T., de Arruda, F. F., Junior, G. C., Gross, V. C., Almeida, O. P., & Lopes, M. A. (2014). Micromorphology of the dental pulp is highly preserved in cancer patients who underwent head and neck radiotherapy. *Journal of endodontics*, 40(10), 1553-1559.

Farrag, T. Y., Lin, F. R., Cummings, C. W., Sciubba, J. J., Koch, W. M., Flint, P. W., & Tufano, R. P. (2006). Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 132(10), 1047-1051.

Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

Fettig, A., Pogrel, M. A., Silverman, S., Bramanti, T. E., Da Costa, M., & Regezi, J. A. (2000). Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 90(6), 723-730. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.108950>

Fleming, G. J. P., Maguire, F. R., Bhamra, G., Burke, F. M., & Marquis, P. M. (2006). The strengthening mechanism of resin cements on porcelain surfaces. *Journal of dental research*, 85(3), 272-276.

Fradeani, M., & Redemagni, M. (2002). An 11-year clinical evaluation of leucite-reinforced glass-ceramic crowns: A retrospective study. *QUINTESSENCE INTERNATIONAL-ENGLISH EDITION-*, 33(7), 503-510.

Franceschi, S., Favero, A., Conti, E., Talamini, R., Volpe, R., Negri, E., Barzan, L., & La Vecchia, C. (1999). Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *British Journal of Cancer*, 80(3-4), 614-620. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690400>

Frank, R. M., Herdly, J., & Philippe, E. (1965). Acquired Dental Defects and Salivary Gland Lesions After Irradiation for Carcinoma. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 70, 868-883. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1965.0220>

Fränzel, W., & Gerlach, R. (2009). The irradiation action on human dental tissue by X-rays and electrons—a nanoindenter study. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 19(1), 5-10.

Fränzel, W., Gerlach, R., Hein, H.-J., & Schaller, H.-G. (2006). Effect of tumor therapeutic irradiation on the mechanical properties of teeth tissue. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 16(2), 148-154. <https://doi.org/10.1078/0939-3889-00307>

Freedman, N. D., Park, Y., Subar, A. F., Hollenbeck, A. R., Leitzmann, M. F., Schatzkin, A., & Abnet, C. C. (2008). Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *International Journal of Cancer*,

122(10), 2330-2336. <https://doi.org/10.1002/ijc.23319>

Freitas Soares, E., Zago Naves, L., Bertolazzo Correr, A., Costa, A. R., Consani, S., Soares, C. J., Garcia-Godoy, F., & Correr-Sobrinho, L. (2016). Effect of radiotherapy, adhesive systems and doxycycline on the bond strength of the dentin-composite interface. *American Journal of Dentistry*, 29(6), 352-356.

Fuentes, V., Toledano, M., Osorio, R., & Carvalho, R. M. (2003). Microhardness of superficial and deep sound human dentin. *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*, 66(4), 850-853.

Galli, J., Cammarota, G., Calò, L., Agostino, S., D'Ugo, D., Cianci, R., & Almadori, G. (2002). The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope*, 112(10), 1861-1865. <https://doi.org/10.1097/00005537-200210000-00030>

Garg, A. K., & Malo, M. (1997). Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 128(8), 1128-1133.

Garrote, L. F., Herrero, R., Reyes, R. M., Vaccarella, S., Anta, J. L., Ferbeye, L., Muñoz, N., & Franceschi, S. (2001). Risk factors for cancer of the oral cavity and oropharynx in Cuba. *British Journal of Cancer*, 85(1), 46-54. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1825>

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1545-1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

Gendelman, H., Actis, A. B., & Ouri, H. O. (1993). Neodymium-YAG and CO2 lasers in treatment of pre-cancerous lesions of the oral cavity. *Acta Stomatologica Belgica*, 90(2), 95-101.

Gernhardt, C. R., Kielbassa, A. M., Hahn, P., & Schaller, H. G. (2001). Tensile bond strengths of four different dentin adhesives on irradiated and non-irradiated human dentin in vitro. *Journal of Oral Rehabilitation*, 28(9), 814-820. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2001.00758.x>

Gillison, M. L. (2004). Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Seminars in Oncology*, 31(6), 744-754. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.09.011>

Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(6), 407-420. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn025>

Giordano, R. (2006). Materials for chairside CAD/CAM-produced restorations. *The Journal of the American Dental Association*, 137, 14S-21S.

Goldstein, M., Maxymiw, W. G., Cummings, B. J., & Wood, R. E. (1999). The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: A prospective study of 58 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 88(3), 365-373. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70044-2](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70044-2)

Gomes-Silva, W., Ribeiro, A. C. P., de Castro Junior, G., Salvajoli, J. V., Palmier, N. R., Lopes, M. A., Rocha, M. M., de Goes, M. F., Brandão, T. B., & Santos-Silva, A. R. (2017). Head and neck radiotherapy does not increase gelatinase (metalloproteinase-2 and-9) expression or activity in teeth irradiated in vivo. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 124(2), 175-182.

Gonçalves, L. M. N., Palma-Dibb, R. G., Paula-Silva, F. W. G., Oliveira, H. F. de,

Nelson-Filho, P., Silva, L. A. B. da, & Queiroz, A. M. de. (2014). Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *Journal of Dentistry*, 42(8), 986-992. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.05.011>

González-Arriagada, W. A., Santos-Silva, A. R., Carvalho de Andrade, M. A., Elias, R. de A., & Lopes, M. A. (2010). Criterios de Evaluación Odontológica Pre-Radioterapia y Necesidad de Tratamiento de las Enfermedades Orales Post-Radioterapia en Cabeza y Cuello. *International journal of odontostomatology*, 4(3), 255-266. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2010000300008>

Gopalakrishnan, R., Weghorst, C. M., Lehman, T. A., Calvert, R. J., Bijur, G., Sabourin, C. L., Mallery, S. R., Schuller, D. E., & Stoner, G. D. (1997). Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 83(4), 471-477. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90148-7](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90148-7)

Goracci, C., Fabianelli, A., Sadek, F. T., Papacchini, F., Tay, F. R., & Ferrari, M. (2005). The contribution of friction to the dislocation resistance of bonded fiber posts. *Journal of Endodontics*, 31(8), 608-612. <https://doi.org/10.1097/01.don.0000153841.23594.91>

Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 61(1 Suppl), S45-57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>

Gracis, S., Thompson, V. P., Ferencz, J. L., Silva, N. R. F. A., & Bonfante, E. A. (2015). A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *The International Journal of Prosthodontics*, 28(3), 227-235. <https://doi.org/10.11607/ijp.4244>

Grégoire, V., De Neve, W., Eisbruch, A., Lee, N., Van den Weyngaert, D., & Van Gestel, D. (2007). Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *The Oncologist*, 12(5), 555-564. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-555>

Grötz, K. A., Duschner, H., Kutzner, J., Thelen, M., & Wagner, W. (1997). [New evidence for the etiology of so-called radiation caries. Proof for directed radiogenic damage of the enamel-dentin junction]. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al]*, 173(12), 668-676. <https://doi.org/10.1007/BF03038449>

Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., & Vajdic, C. M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 370(9581), 59-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)

Guidi, A., Codecà, C., & Ferrari, D. (2018). Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: A systematic review. *Medical Oncology*, 35(3), 37. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1096-5>

Guo, X., Johnson, R. C., Deng, H., Liao, J., Guan, L., Nelson, G. W., Tang, M., Zheng, Y., de The, G., O'Brien, S. J., Winkler, C. A., & Zeng, Y. (2009). Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *International Journal of Cancer*, 124(12), 2942-2947. <https://doi.org/10.1002/ijc.24293>

Gutiérrez-Salazar, M. del P., & Reyes-Gasga, J. (2003). Microhardness and chemical composition of human tooth. *Materials Research*, 6, 367-373.

Güneri, P., Cankaya, H., Yavuzer, A., Güneri, E. A., Erişen, L., Ozkul, D., El, S. N., Karakaya, S., Arican, A., & Boyacioğlu, H. (2005). Primary oral cancer in a Turkish population sample: Association with sociodemographic features, smoking, alcohol, diet and dentition. *Oral Oncology*, 41(10), 1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.06.002>

Günhan, Ö. (2015). *Oral ve Maksillofasiyal Patoloji*. Quintessence Publishing.

Güven, O. (1995). Ağız Hastalıkları ve çene cerrahisinde immünoloji. *İkinci baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara*.

Haj-Ali, R., Walker, M., Williams, K., Wang, Y., & Spencer, P. (2006). Histomorphologic characterization of noncarious and caries-affected dentin/adhesive interfaces. *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry*, 15(2), 82-88.

Hampe, R., Lümke, N., Sener, B., & Stawarczyk, B. (2018). The effect of artificial aging on Martens hardness and indentation modulus of different dental CAD/CAM restorative materials. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 86, 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.06.028>

Handley, T. P. B., McCaul, J. A., & Ogden, G. R. (2006). Dyskeratosis congenita. *Oral oncology*, 42(4), 331-336.

Hansen, H. J., Maritim, B., Bohle, G. C., Lee, N. Y., Huryn, J. M., & Estilo, C. L. (2012). Dosimetric distribution to the tooth-bearing regions of the mandible following intensity-modulated radiation therapy for base of tongue cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(2), e50-54. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.024>

Hansen, L. S., Olson, J. A., & Silverman, S. (1985). Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 60(3), 285-298. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90313-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90313-5)

Harnirattisai, C., Inokoshi, S., Shimada, Y., & Hosoda, H. (1992). Interfacial morphology of an adhesive composite resin and etched caries-affected dentin. *Operative Dentistry*, 17(6), 222-228.

Harris, M. (1992). The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 30(5), 313-318. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(92\)90181-h](https://doi.org/10.1016/0266-4356(92)90181-h)

Harrison, J. S., Dale, R. A., Haveman, C. W., & Redding, S. W. (2003). Oral complications in radiation therapy. *General Dentistry*, 51(6), 552-560; quiz 561.

Has, C., & Fischer, J. (2019). Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Experimental Dermatology*, 28(10), 1146-1152. <https://doi.org/10.1111/exd.13668>

Hashimoto, M., Ohno, H., Endo, K., Kaga, M., Sano, H., & Oguchi, H. (2000). The effect of hybrid layer thickness on bond strength: Demineralized dentin zone of the hybrid layer. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 16(6), 406-411. [https://doi.org/10.1016/s0109-5641\(00\)00035-x](https://doi.org/10.1016/s0109-5641(00)00035-x)

Heffernan, M. J., Aquilino, S. A., Diaz-Arnold, A. M., Haselton, D. R., Stanford, C. M., & Vargas, M. A. (2002). Relative translucency of six all-ceramic systems. Part II: Core and veneer materials. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 88(1), 10-15.

Helvey, G. A. (2014). Classifying dental ceramics: Numerous materials and formulations available for indirect restorations. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 35(1), 38-43.

Herrero, R., Castellsagué, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., Rajkumar, T., Sridhar, H., Rose, B., Pintos, J., Fernández, L., Idris, A., Sánchez, M. J., Nieto, A., Talamini, R., Tavani, A., Bosch, F. X., Reidel, U., Snijders, P. J. F., ... IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. (2003). Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(23), 1772-1783. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg107>

Hickel, R., Dasch, W., Mehl, A., & Kremers, L. (1997). CAD/CAM--fillings of the future? *International Dental Journal*, 47(5), 247-258. <https://doi.org/10.1002/j.1875-595x.1997.tb00785.x>

Hikita, K., Van Meerbeek, B., De Munck, J., Ikeda, T., Van Landuyt, K., Maida, T., Lambrechts, P., & Peumans, M. (2007). Bonding effectiveness of adhesive luting agents to enamel and dentin. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 23(1), 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.12.002>

Hirota, S. K., Braga, F. P. F., Penha, S. S., Sugaya, N. N., & Migliari, D. A. (2008). Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: A comparative analysis. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 13(4), E227-231.

Ho, Y. H., Chan, M., Tsao, S. Y., & Li, A. K. (1988). Treatment of residual and recurrent cervical metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 17(1), 22-24.

Hochman, M., & Lang, P. (1999). Skin cancer of the head and neck. *Medical Clinics of North America*, 83(1), 261-282.

Hoffman, D. A., McConahey, W. M., Fraumeni, J. F., & Kurland, L. T. (1982). Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. *International Journal of Epidemiology*, 11(3), 218-224. <https://doi.org/10.1093/ije/11.3.218>

Hoffman, H. T., Porter, K., Karnell, L. H., Cooper, J. S., Weber, R. S., Langer, C. J., Ang, K.-K., Gay, G., Stewart, A., & Robinson, R. A. (2006). Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *The Laryngoscope*, 116(S111), 1-13.

Hoffmann, D., Hecht, S. S., Ornaf, R. M., Wynder, E. L., & Tso, T. C. (1976). Chemical studies on tobacco smoke. XLII. Nitrosonornicotine: Presence in tobacco, formation and carcinogenicity. *IARC scientific publications*, 14, 307-320.

Holmstrup, P., Thorn, J. J., Rindum, J., & Pindborg, J. J. (1988). Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *Journal of Oral Pathology*, 17(5), 219-225. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1988.tb01528.x>

Hong, C. H., Napeñas, J. J., Hodgson, B. D., Stokman, M. A., Mathers-Stauffer, V., Elting, L. S., Spijkervet, F. K., & Brennan, M. T. (2010). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1007-1021.

Hook, E. W., & Marra, C. M. (1992). Acquired syphilis in adults. *The New England Journal of Medicine*, 326(16), 1060-1069. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204163261606>

Ichimura, K., & Tanaka, T. (1993). Trismus in patients with malignant tumours in the head and neck. *The Journal of Laryngology and Otology*, 107(11), 1017-1020. <https://doi.org/10.1017/s0022215100125149>

Islami, F., Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Jenab, M., Scotti, L., Rota, M., Corrao, G., Garavello, W., Schüz, J., Straif, K., Negri, E., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2011). Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 129(10), 2473-2484. <https://doi.org/10.1002/ijc.25885>

ISO, I. (2003). TS 11405: Dental materials—testing of adhesion to tooth structure. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization ISO Central Secretariat.

Jansma, J., Vissink, A., Jongebloed, W. L., Retief, D. H., & Johannes 's-Gravenmade, E. (1993). Natural and induced radiation caries: A SEM study. *American Journal of Dentistry*, 6(3), 130-136.

Jansma, J., Vissink, A., Jongebloed, W. L., & s-Gravenmade, E. J. (1992). [Xerostomia-related dental caries]. *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde*, 99(6), 225-232.

Jansma, J., Vissink, A., Visch, L. L., Fidler, V., & Retief, D. H. (1989). In vivo study on the prevention of postradiation caries. *Caries research*, 23(3), 172-178.

Jawad, H., Hodson, N. A., & Nixon, P. J. (2015). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 1. *British Dental Journal*, 218(2), 65-68. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.28>

Jedynakiewicz, N. M., & Martin, N. (2001). CEREC: Science, research, and clinical application. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 22(6 Suppl), 7-13.

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M. J. (2009). Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*, 59(4).

Jeng, J. H., Chang, M. C., & Hahn, L. J. (2001). Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: Current awareness and future perspectives. *Oral Oncology*, 37(6), 477-492. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(01\)00003-3](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(01)00003-3)

Jerezek-Fossa, B. A., & Orecchia, R. (2002). Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treatment Reviews*, 28(1), 65-74. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2002.0254>

Jetti, R. R., Balasubramaniam, M., Chidambaranathan, A. S., & Srinivasan, S. (2015). Evaluation of shear bond strength of feldspathic CAD/CAM ceramic with dentin using 2 bonding agents and 2 surface treatments-An invitro study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(11), ZC36.

Jham, B. C., & da Silva Freire, A. R. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 72(5), 704-708.

Johnson, N. W., Gupta, B., Ariyawardana, A., & Amarasinghe, H. (2017). Epidemiology and site-specific risk factors for oral cancer. İn *Contemporary Oral Oncology* (ss. 103-153). Springer.

Jovanovic, A., Schulten, E. A., Kostense, P. J., Snow, G. B., & van der Waal, I. (1993). Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 22(10), 459-462. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1993.tb00125.x>

Kahn, H. A. (1966). The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: Report on eight and one-half years of observation. *National Cancer Institute Monograph*, 19, 1-125.

Kaidonis, J. A., Richards, L. C., Townsend, G. C., & Tansley, G. D. (1998). Wear of human enamel: A quantitative in vitro assessment. *Journal of Dental Research*, 77(12), 1983-1990. <https://doi.org/10.1177/00220345980770120601>

Kapakin, K. A. T. (2006). Scanning-Elektron Mikroskobu. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(1), 55-58.

Kaptan, A., & Tekin, E. (2019). Oral Mucosal White Lesions. *Ankara Medical Journal*. <https://doi.org/10.17098/amj.624695>

Karaca, İ. R., & Yazar, H. (2018). Common premalignant lesions of the oral mucosa. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 10(2), 190-200. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.340599>

Karadeniz, A. N. (2000). Bas-boyun ve Tiroit Kanserleri. İçinde *Klinik Onkoloji* (ss. 161-200). Tunç Matbaası.

Karakök, M., Aydın, A., Erkıılıç, S., & Kuyucu, N. (2001). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, Gaziantep Devlet ve SSK Hastaneleri laboratuvarlarında tanı konulan kanserlerin epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Patoloji Bülteni*, 18, 10-15.

Karmiol, M., & Walsh, R. F. (1975). Dental caries after radiotherapy of the oral regions. *Journal of the American Dental Association* (1939), 91(4), 838-845. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1975.0493>

Kasapcopur, O., & Arisoy, N. (2011). Connective tissue diseases in adolescence/Ergenlik cagında bag dokusu hastaliklari. *Turkish Pediatrics Archive*, S118-S118.

Katz, R. W., Brahim, J. S., & Travis, W. D. (1990). Oral squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing lichen planus. A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 70(3), 282-285. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(90\)90141-e](https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90141-e)

KAYHAN, K. B., & Meral, Ü. (2011). AĞIZ BOŞLUĞUNDA GÖRÜLEN KANSERLER VE SINIFLANDIRILMASI. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 45(1), 55-63.

Ke, L. D., Adler-Storthz, K., Mitchell, M. F., Clayman, G. L., & Chen, Z. (1999). Expression of human papillomavirus E7 mRNA in human oral and cervical neoplasia and cell lines. *Oral Oncology*, 35(4), 415-420. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00015-9](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00015-9)

Kelly, A. B. (1919). Spasm at the Entrance to the ØEsophagus1. *The Journal of Laryngology & Otology*, 34(8), 285-289.

Kelly, J. R. (2004). Dental ceramics: Current thinking and trends. *Dental Clinics of North America*, 48(2), viii, 513-530. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.01.003>

Kelly, J. R., & Benetti, P. (2011). Ceramic materials in dentistry: Historical evolution and current practice. *Australian Dental Journal*, 56 Suppl 1, 84-96. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01299.x>

Kelly, J. R., Nishimura, I., & Campbell, S. D. (1996). Ceramics in dentistry: Historical roots and current perspectives. *The Journal of prosthetic dentistry*, 75(1), 18-32.

Kielbassa, A. M. (2000). In situ induced demineralization in irradiated and non-irradiated human dentin. *European Journal of Oral Sciences*, 108(3), 214-221. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2000.108003214.x>

Kielbassa, A. M., Beetz, I., Schendera, A., & Hellwig, E. (1997). Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. *European Journal of*

Oral Sciences, 105(5 Pt 1), 444-447. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1997.tb02142.x>

Kielbassa, A. M., Hellwig, E., & Meyer-Lueckel, H. (2006). Effects of irradiation on in situ remineralization of human and bovine enamel demineralized in vitro. *Caries research*, 40(2), 130-135.

Kielbassa, A. M., Hinkelbein, W., Hellwig, E., & Meyer-Lückel, H. (2006). Radiation-related damage to dentition. *The lancet oncology*, 7(4), 326-335.

Kielbassa, A. M., Munz, I., Bruggmoser, G., & Schulte-Mönting, J. (2002). Effect of demineralization and remineralization on microhardness of irradiated dentin. *The Journal of Clinical Dentistry*, 13(3), 104-110.

Kielbassa, A. M., Schendera, A., & Schulte-Mönting, J. (2000). Microradiographic and microscopic studies on in situ induced initial caries in irradiated and nonirradiated dental enamel. *Caries Research*, 34(1), 41-47. <https://doi.org/10.1159/000016568>

Kim, A.-R., Jeon, Y.-C., Jeong, C.-M., Yun, M.-J., Choi, J. W., Kwon, Y. H., & Huh, J.-B. (2016). Effect of activation modes on the compressive strength, diametral tensile strength and microhardness of dual-cured self-adhesive resin cements. *Dental Materials Journal*, 35(2), 298-308. <https://doi.org/10.4012/dmj.2015-056>

Kim, D.-S., Ahn, J.-J., Bae, E.-B., Kim, G.-C., Jeong, C.-M., Huh, J.-B., & Lee, S.-H. (2019). Influence of Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma Treatment on Shear Bond Strength between Y-TZP and Self-Adhesive Resin Cement. *Materials (Basel, Switzerland)*, 12(20), E3321. <https://doi.org/10.3390/ma12203321>

King, N. M., Tay, F. R., Pashley, D. H., Hashimoto, M., Ito, S., Brackett, W. W., García-Godoy, F., & Sunico, M. (2005). Conversion of one-step to two-step self-etch adhesives for improved efficacy and extended application. *American Journal of Dentistry*, 18(2), 126-134.

Kinney, J. H., Balooch, M., Marshall, S. J., Marshall Jr, G. W., & Weihs, T. P.

(1996). Hardness and Young's modulus of human peritubular and intertubular dentine. *Archives of Oral Biology*, 41(1), 9-13.

Klarić Sever, E., Tarle, A., Vukelja, J., Soče, M., & Grego, T. (2021). Direct Induced Effects of Standard and Modified Radiotherapy Protocol on Surface Structure of Hard Dental Tissue. *Acta Stomatologica Croatica*, 55(4), 334-345. <https://doi.org/10.15644/asc55/4/1>

Ko, Y. C., Huang, Y. L., Lee, C. H., Chen, M. J., Lin, L. M., & Tsai, C. C. (1995). Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 24(10), 450-453. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1995.tb01132.x>

Koulourides, T. (1983). Hardness testing and microradiography of enamel in relation to intraoral de-and remineralisation. *Demineralisation and Remineralisation of the Teeth*, 255-272.

Kraemer, K. H., Lee, M. M., & Scotto, J. (1987). Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Archives of Dermatology*, 123(2), 241-250. <https://doi.org/10.1001/archderm.123.2.241>

Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(2), 467-475. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>

Kumar, A., Bagewadi, A., Keluskar, V., & Singh, M. (2007). Efficacy of lycopene in the management of oral submucous fibrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 103(2), 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.07.011>

Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T. G., & Dobariya, C. (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 458-463. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>

Kutluay, A. H. (t.y.). *Oral Mukozanın Premalign Beyaz Lezyonları*. 12.

KÜLAHLI, G., ERDOĞMUŞ, S., SAĞLAM, Z. A., & ERGÜVEN, M. (2016). Adölesan Dönemde Tanı Alan Bir Sistemik Lupus Eritematozus Olgusu. *Journal of Kartal Training & Research Hospital/Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 27(1).

Lacy, M. F., Reade, P. C., & Hay, K. D. (1983). Lichen planus: A theory of pathogenesis. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 56(5), 521-526. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90100-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90100-7)

Lad, P. P., Kamath, M., Tarale, K., & Kusugal, P. B. (2014). Practical clinical considerations of luting cements: A review. *Journal of International Oral Health: JIOH*, 6(1), 116-120.

Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., McGuire, D. B., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D. E., Raber-Durlacher, J. E., Sonis, S. T., Elad, S., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453-1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>

Latino-Martel, P., Druesne-Pecollo, N., & Dumond, A. (2011). Facteurs nutritionnels et risque de cancer de la cavité buccale. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 112(3), 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2011.04.002>

Lavelle, C. L., & Proctor, D. B. (1978). *Clinical pathology of the oral mucosa*. HarperCollins Publishers.

Lavertu, P., Adelstein, D. J., Saxton, J. P., Secic, M., Eliachar, I., Strome, M., Larto, M. A., & Wood, B. G. (1999). Aggressive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer: An 8-year single-institution experience. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 125(2), 142-148. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.2.142>

Lee, A. W., Poon, Y. F., Foo, W., Law, S. C., Cheung, F. K., Chan, D. K., Tung, S. Y., Thaw, M., & Ho, J. H. (1992). Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: Overall survival and patterns of failure. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 23(2), 261-270.

Lee, S.-E., Bae, J.-H., Choi, J.-W., Jeon, Y.-C., Jeong, C.-M., Yoon, M.-J., & Huh, J.-B. (2015). Comparative shear-bond strength of six dental self-adhesive resin cements to zirconia. *Materials*, 8(6), 3306-3315.

Leffell, D. J. (2000). The scientific basis of skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42(1 Pt 2), 18-22. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.103340>

Li, R. W. K., Chow, T. W., & Matinlinna, J. P. (2014). Ceramic dental biomaterials and CAD/CAM technology: State of the art. *Journal of Prosthetic Research*, 58(4), 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2014.07.003>

Lieshout, H. F. J., & Bots, C. P. (2014). The effect of radiotherapy on dental hard tissue—A systematic review. *Clinical oral investigations*, 18(1), 17-24.

Lim, Y. C., Lee, J. S., & Choi, E. C. (2006). Perifacial lymph node metastasis in the submandibular triangle of patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma with clinically node-positive neck. *The Laryngoscope*, 116(12), 2187-2190.

Limesand, K. H., Said, S., & Anderson, S. M. (2009). Suppression of radiation-induced salivary gland dysfunction by IGF-1. *PloS One*, 4(3), e4663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004663>

Lin, W.-J., Jiang, R.-S., Wu, S.-H., Chen, F.-J., & Liu, S.-A. (2011). Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: A prospective cohort study. *Journal of Oncology*, 2011, 525976. <https://doi.org/10.1155/2011/525976>

Linkevicius, T., Caplikas, A., Dumbryte, I., Linkeviciene, L., & Svediene, O. (2019). Retention of zirconia copings over smooth and airborne-particle-abraded titanium bases with different resin cements. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 121(6), 949-954. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.08.012>

Llena-Puy, C. (2006). The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 11(5), E449-455.

Llewellyn, C. D., Johnson, N. W., & Warnakulasuriya, K. (2001). Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—A comprehensive literature review. *Oral oncology*, 37(5), 401-418.

Longman, C. M., & Pearson, G. J. (1987). Variations in tooth surface temperature in the oral cavity during fluid intake. *Biomaterials*, 8(5), 411-414. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(87\)90016-0](https://doi.org/10.1016/0142-9612(87)90016-0)

Lopes, M. B., Sinhoreti, M. A., Gonini Júnior, A., Consani, S., & McCabe, J. F. (2009). Comparative study of tubular diameter and quantity for human and bovine dentin at different depths. *Brazilian dental journal*, 20, 279-283.

Lu, J. J., & Brady, L. W. (2011). *Decision Making in Radiation Oncology: Volume 2*. Springer Science & Business Media.

Lubin, J. H., Gaudet, M. M., Olshan, A. F., Kelsey, K., Boffetta, P., Brennan, P., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., Dal Maso, L., Daudt, A. W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wünsch-Filho, V., Franceschi, S., Herrero, R., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., ... Hayes, R. B. (2010). Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: Modeling odds ratios in pooled case-control data. *American Journal of Epidemiology*, 171(12), 1250-1261.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwq088>

Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., Loomis, A. M., & Shah, J. P. (2017). Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 122-137. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>

Maloney, W. J., & Maloney, M. P. (2009). Pierre Fauchard: The father of modern dentistry. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 58(2), 28-29.

Manso, A. P., Silva, N. R. F. A., Bonfante, E. A., Pegoraro, T. A., Dias, R. A., & Carvalho, R. M. (2011). Cements and adhesives for all-ceramic restorations. *Dental Clinics of North America*, 55(2), 311-332, ix. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.01.011>

Marta, G. N., Silva, V., de Andrade Carvalho, H., de Arruda, F. F., Hanna, S. A., Gadia, R., da Silva, J. L. F., Correa, S. F. M., Abreu, C. E. C. V., & Riera, R. (2014). Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and oncology*, 110(1), 9-15.

Marunick, M. T., Seyedsadr, M., Ahmad, K., & Klein, B. (1991). The effect of head and neck cancer treatment on whole salivary flow. *Journal of Surgical Oncology*, 48(2), 81-86. <https://doi.org/10.1002/jso.2930480203>

Marx, R. E. (1983). Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 41(5), 283-288. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(83\)90294-x](https://doi.org/10.1016/0278-2391(83)90294-x)

Marx, R. E., & Johnson, R. P. (1987). Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 64(4), 379-390. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90136-8](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90136-8)

McComb, D. (1996). Adhesive luting cements—classes, criteria, and usage.

Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 17(8), 759-762.

McGuire, J. D., Walker, M. P., Dusevich, V., Wang, Y., & Gorski, J. P. (2014). Enamel organic matrix: Potential structural role in enamel and relationship to residual basement membrane constituents at the dentin enamel junction. *Connective tissue research, 55*(sup1), 33-37.

McLean, J. W. (1991). The science and art of dental ceramics. *Operative Dentistry, 16*(4), 149-156.

Mealey, B. L., Semba, S. E., & Hallmon, W. W. (1994). The head and neck radiotherapy patient: Part 2--Management of oral complications. *Compendium (Newtown, Pa.), 15*(4), 442, 444, 446-452 passim; quiz 458.

Mehl, A., & Hickel, R. (1999). Current state of development and perspectives of machine-based production methods for dental restorations. *International Journal of Computerized Dentistry, 2*(1), 9-35.

Mehulić, M., Mehulić, K., Kos, P., Komar, D., & Katunarić, M. (2005). Expression of contact allergy in undergoing prosthodontic therapy patients with oral diseases. *Minerva Stomatologica, 54*(5), 303-309.

Messmann, H. (2001). Squamous cell cancer of the oesophagus. *Best practice & research Clinical gastroenterology, 15*(2), 249-265.

Meurman, J. H., & Grönroos, L. (2010). Oral and dental health care of oral cancer patients: Hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncology, 46*(6), 464-467. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.025>

Meyer, J. M., Cattani-Lorente, M. A., & Dupuis, V. (1998). Compomers: Between glass-ionomer cements and composites. *Biomaterials, 19*(6), 529-539. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(97\)00133-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(97)00133-6)

Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., Stein, K. D., Alteri, R., & Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(4), 271-289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>

Mills, R. W., Uhl, A., Blackwell, G. B., & Jandt, K. D. (2002). High power light emitting diode (LED) arrays versus halogen light polymerization of oral biomaterials: Barcol hardness, compressive strength and radiometric properties. *Biomaterials*, 23(14), 2955-2963. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00024-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00024-8)

Moding, E. J., Kastan, M. B., & Kirsch, D. G. (2013). Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 12(7), 526-542. <https://doi.org/10.1038/nrd4003>

Moore, S. R., Johnson, N. W., Pierce, A. M., & Wilson, D. F. (2000). The epidemiology of mouth cancer: A review of global incidence. *Oral Diseases*, 6(2), 65-74. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2000.tb00104.x>

More, C., Peter, R., Shilu, K., & More, S. (2016). *Oral leukoplakia: An overview with evidence based management*.

Morse, D. E., Psoter, W. J., Cleveland, D., Cohen, D., Mohit-Tabatabai, M., Kosis, D. L., & Eisenberg, E. (2007). Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes & Control: CCC*, 18(9), 919-929. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9026-4>

Moscovich, H., Creugers, N. H., Jansen, J. A., & Wolke, J. G. (1999). In vitro dentine hardness following gamma-irradiation and freezing. *Journal of Dentistry*, 27(7), 503-507. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(99\)00005-6](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(99)00005-6)

Möller, P., Perrier, M., Ozsahin, M., & Monnier, P. (2004). A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and*

Endodontology, 97(2), 173-189.

Muhandiramge, J., Orchard, S., Haydon, A., & Zalcberg, J. (2021). The acceleration of ageing in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 12(3), 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.010>

Muñoz, M. A., Garín-Correa, C., González-Arriagada, W., Quintela Davila, X., Häberle, P., Bedran-Russo, A., & Luque-Martínez, I. (2020). The adverse effects of radiotherapy on the structure of dental hard tissues and longevity of dental restoration. *International Journal of Radiation Biology*, 96(7), 910-918. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1741718>

Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., & International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 518-527. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>

Murti, P. R., Daftary, D. K., Bhonsle, R. B., Gupta, P. C., Mehta, F. S., & Pindborg, J. J. (1986). Malignant potential of oral lichen planus: Observations in 722 patients from India. *Journal of Oral Pathology*, 15(2), 71-77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1986.tb00580.x>

Mutlu, C., Ünal, A., Altuntaş, A., Aslan, A., & Nalça, Y. (t.y.). Total Larenjektomili Olgularımızın Retrospektif Analizi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2).

Muwonge, R., Ramadas, K., Sankila, R., Thara, S., Thomas, G., Vinoda, J., & Sankaranarayanan, R. (2008). Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: A nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncology*, 44(5), 446-454. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.06.002>

Myers, M. L., Caughman, W. F., & Rueggeberg, F. A. (1994). Effect of restoration

composition, shade, and thickness on the cure of a photoactivated resin cement. *Journal of Prosthodontics: Official Journal of the American College of Prosthodontists*, 3(3), 149-157. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849x.1994.tb00146.x>

Nakabayashi, N. (1998). Hybridization of dental hard tissues. *The quality of hybridized dentin*.

Nakabayashi, N., Kojima, K., & Masuhara, E. (1982). The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *Journal of Biomedical Materials Research*, 16(3), 265-273. <https://doi.org/10.1002/jbm.820160307>

Nakajima, M., Sano, H., Burrow, M. F., Tagami, J., Yoshiyama, M., Ebisu, S., Ciucchi, B., Russell, C. M., & Pashley, D. H. (1995). Tensile bond strength and SEM evaluation of caries-affected dentin using dentin adhesives. *Journal of dental research*, 74(10), 1679-1688.

Nalcaci, A., Kucukesmen, C., & Uludag, B. (2005). Effect of high-powered LED polymerization on the shear bond strength of a light-polymerized resin luting agent to ceramic and dentin. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 94(2), 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2005.05.001>

Naves, L. Z., Novais, V. R., Armstrong, S. R., Correr-Sobrinho, L., & Soares, C. J. (2012). Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20(11), 2873-2878. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1414-y>

Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C., & Chi, A. C. (2015). *Oral and maxillofacial pathology*. Elsevier Health Sciences.

Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 52(4), 195-215. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.4.195>

Niewald, M., Mang, K., Barbie, O., Fleckenstein, J., Holtmann, H., Spitzer, W. J.,

& R be, C. (2014). Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer—A comparison of two 10 years’ observation periods. *SpringerPlus*, 3, 263. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-263>

Nowalk, A., & Green, M. (2016). Epstein-barr virus. *Microbiology spectrum*, 4(3), 4-3.

Nutting, C. M., Morden, J. P., Harrington, K. J., Urbano, T. G., Bhide, S. A., Clark, C., Miles, E. A., Miah, A. B., Newbold, K., & Tanay, M. (2011). Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 12(2), 127-136.

O’Brien, W. J. (2002). *Dental materials and their selection*.

ONUR,  ., & ÖZCAN,  . (t.y.). -) *Sistemik Yaklaşımlarla Oral Diagnoz*.

Ord, R. A., & Blanchaert Jr, R. H. (2000). *Oral cancer: The dentist’s role in diagnosis, management, rehabilitation, and prevention*. Chicago.

Oreggia, F., de Stefani, E., Correa, P., & Fierro, L. (1991). Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer*, 67(1), 180-183.

 hman, J., Rexius, H., Mj rnstedt, L., Gonzalez, H., Holmberg, E., Dellgren, G., & Hass us, B. (2015). Oral and lip cancer in solid organ transplant patients—A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncology*, 51(2), 146-150. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.007>

Öktem, F., Korkut, N., Toprak, M., Ada, M.,  z elik, F., Güçlü, E., & Yener, M. (2000). Faringolaringo zefajektomi uygulanan olgularda rekonstrüksiyon yöntemi olarak gastrik pull-up’ın yeri. *Türk ORL Arşivi*, 38(1), 38-44.

 zbayrak, S. (2010). *Ağız hastalıkları atlası: Tanı kriterleri, ayırıcı tanı ve tedavi*

yaklaşımları. Quintessence Yayıncılık.

Özbayrak, S., & Pekiner, F. N. (2016). Ağız Kanserleri: Erken Tanı Bakımından Dişhekimliği. *İstanbul: Quintessence*, 37-55.

Öztaş, D. D. (1990). Porselen Jaket Kron Yapımında Uygu İlan Çeşitli Kor Materyallerinin Mekanik Özelliklerinin Araştırılması. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Doktora Tezi*.

Öztürk, B., Coşkun, U., Yaman, E., Kaya, A. O., Yıldız, R., Benekli, M., & Büyükberber, S. (2009). *Oral Kavite Kanserlerinde Risk Faktörleri, Premalign Lezyonlar ve Kemoprevensiyon*. 19(2), 10.

Padgett, J. K., & Hendrix, J. D. (2001). Cutaneous malignancies and their management. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 34(3), 523-553.

Pala, K., Tekçe, N., Tuncer, S., Demirci, M., Öznurhan, F., & Serim, M. (2017). Flexural strength and microhardness of anterior composites after accelerated aging. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(3), e424-e430. <https://doi.org/10.4317/jced.53463>

Palefsky, J. M., Silverman, S., Abdel-Salaam, M., Daniels, T. E., & Greenspan, J. S. (1995). Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 24(5), 193-197. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1995.tb01165.x>

Palmier, N. R., Ribeiro, A. C. P., Fonsêca, J. M., Salvajoli, J. V., Vargas, P. A., Lopes, M. A., Brandão, T. B., & Santos-Silva, A. R. (2017). Radiation-related caries assessment through the international caries detection and assessment system and the post-radiation dental index. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 124(6), 542-547.

Papadopoulos, O., Konofaos, P., Chrisostomidis, C., Champsas, G., Frangoulis, M., Karakitsos, P., Stratigos, A., Gogas, H., Katsambas, A., & Kostakis, A. (2007). Nonmelanoma skin tumors involving the craniofacial region: Our 22 years of experience. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 18(5), 1021-1033. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3180f6112f>

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2), 74-108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>

Parkin, D. M., Läärä, E., & Muir, C. S. (1988). Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *International journal of cancer*, 41(2), 184-197.

Pashley, D. H., Tay, F. R., Breschi, L., Tjäderhane, L., Carvalho, R. M., Carrilho, M., & Tezvergil-Mutluay, A. (2011). State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 27(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.10.016>

Paterson, D. R. (1919). A Clinical Type of Dysphagia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 12(Laryngol_Sect), 235-239. <https://doi.org/10.1177/0035915719012006110>

Patton, L. L., & Valdez, I. H. (1991). Xeroderma pigmentosum: Review and report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 71(3), 297-300. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90303-t](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90303-t)

Pegado, R. E. F., do Amaral, F. L. B., Flório, F. M., & Basting, R. T. (2010). Effect of different bonding strategies on adhesion to deep and superficial permanent dentin. *European Journal of Dentistry*, 4(2), 110-117.

Pegoraro, T. A., da Silva, N. R. F. A., & Carvalho, R. M. (2007). Cements for Use in Esthetic Dentistry. *Dental Clinics of North America*, 51(2), 453-471.

<https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.02.003>

Perdigão, J., Fernandes, S. D., Pinto, A. M., & Oliveira, F. A. (2013). Effect of artificial aging and surface treatment on bond strengths to dental zirconia. *Operative Dentistry*, 38(2), 168-176. <https://doi.org/10.2341/11-489-L>

Peumans, M., Van Meerbeek, B., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (2000). Porcelain veneers: A review of the literature. *Journal of Dentistry*, 28(3), 163-177. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(99\)00066-4](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(99)00066-4)

Pindborg, J. J., Reichart, P. A., Smith, C. J., & Van der Waal, I. (2012). *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa: In Collaboration with LH Sobin and Pathologists in 9 Countries*. Springer Science & Business Media.

Pintos, J., Black, M. J., Sadeghi, N., Ghadirian, P., Zeitouni, A. G., Viscidi, R. P., Herrero, R., Coutlée, F., & Franco, E. L. (2008). Human papillomavirus infection and oral cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Oral oncology*, 44(3), 242-250.

Pioch, T., Golfels, D., & Staehle, H. J. (1992). An experimental study of the stability of irradiated teeth in the region of the dentinoenamel junction. *Endodontics & Dental Traumatology*, 8(6), 241-244. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1992.tb00251.x>

Piwowarczyk, A., Lauer, H.-C., & Sorensen, J. A. (2004). In vitro shear bond strength of cementing agents to fixed prosthodontic restorative materials. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 92(3), 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2004.06.027>

Plemons, J. M., Gonzales, T. S., & Burkhart, N. W. (1999). Vesiculobullous diseases of the oral cavity. *Periodontology 2000*, 21(1), 158-175.

Poskus, L. T., Placido, E., & Cardoso, P. E. C. (2004). Influence of placement techniques on Vickers and Knoop hardness of class II composite resin restorations. *Dental Materials*, 20(8), 726-732.

Powers, J. M. (2012). In Vitro Testing of Restorative Materials—What's the Value? *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 6(24), 363-364.

Powers, J. M., Fan, P. L., & Raptis, C. N. (1980). Color stability of new composite restorative materials under accelerated aging. *Journal of Dental Research*, 59(12), 2071-2074. <https://doi.org/10.1177/00220345800590120801>

Prati, C., Pashley, D. H., & Montanari, G. (1991). Hydrostatic intrapulpal pressure and bond strength of bonding systems. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 7(1), 54-58. [https://doi.org/10.1016/0109-5641\(91\)90028-w](https://doi.org/10.1016/0109-5641(91)90028-w)

Price, R. B. T., Fahey, J., & Felix, C. M. (2010). Knoop microhardness mapping used to compare the efficacy of LED, QTH and PAC curing lights. *Operative Dentistry*, 35(1), 58-68. <https://doi.org/10.2341/09-055-L>

Ra, C., Ew, O., & Of, P. S. C. E. (2002). Oral Pathology and Oral Medici-Ne. 7. *Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh*, 230-254.

Raadal, M. (1978). Bond strength of composites applied to acid-etched enamel. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 86(3), 157-162. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1978.tb01926.x>

Radoï, L., & Luce, D. (2013). A review of risk factors for oral cavity cancer: The importance of a standardized case definition. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 41(2), 97-109, e78-91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2012.00710.x>

Radovic, I., Monticelli, F., Goracci, C., Vulicevic, Z. R., & Ferrari, M. (2008). Self-adhesive resin cements: A literature review. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 10(4), 251-258.

Ramirez-Amador, V., Silverman, S., Mayer, P., Tyler, M., & Quivey, J. (1997). Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal

radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 84(2), 149-153. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90061-5](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90061-5)

Raphy, P. (2013). Non-metallic biomaterials for tooth repair and replacement. *British Dental Journal*, 214(8), 425-426.

Ray-Chaudhuri, A., Shah, K., & Porter, R. J. (2013). The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *British dental journal*, 214(8), 387-393.

Reed, R., Xu, C., Liu, Y., Gorski, J. P., Wang, Y., & Walker, M. P. (2015). Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine. *Archives of Oral Biology*, 60(5), 690-697. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.020>

Regezi, J. A. (2008). *Scinbbaj. J, Jordan RC Oral Pathology*. Philadelphia: Saunders.

Reimer, A., Bruckner-Tuderman, L., & Ott, H. (2018). Mapping health care of rare diseases: The example of epidermolysis bullosa in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0944-x>

Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 569-578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)

Retief, D. H. (1991). Standardizing laboratory adhesion tests. *American journal of dentistry*, 4(5), 231-236.

Retief, D. H., Wendt, S. L., Bradley, E. L., & Denys, F. R. (1989). The effect of storage media and duration of storage of extracted teeth on the shear bond strength of Scotchbond 2/Silux to dentin. *American Journal of Dentistry*, 2(5), 269-273.

Roberson, T., Heymann, H. O., & Swift Jr, E. J. (2006). *Sturdevant's art and science of operative dentistry*. Elsevier Health Sciences.

Rodrigues, P. C., Miguel, M. C. C., Bagordakis, E., Fonseca, F. P., de Aquino, S. N., Santos-Silva, A. R., Lopes, M. A., Graner, E., Salo, T., Kowalski, L. P., & Coletta, R. D. (2014). Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: A retrospective study of 202 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(7), 795-801. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.01.014>

Rodrigues, R. B., Soares, C. J., Junior, P. C. S., Lara, V. C., Arana-Chavez, V. E., & Novais, V. R. (2018). Influence of radiotherapy on the dentin properties and bond strength. *Clinical Oral Investigations*, 22(2), 875-883. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2165-4>

Rodu, B., & Jansson, C. (2004). Smokeless tobacco and oral cancer: A review of the risks and determinants. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*, 15(5), 252-263. <https://doi.org/10.1177/154411130401500502>

Roselino, L. de M. R., Cruvinel, D. R., Chinelatti, M. A., & Pires-de-Souza, F. de C. P. (2013). Effect of brushing and accelerated ageing on color stability and surface roughness of composites. *Journal of Dentistry*, 41 Suppl 5, e54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.07.005>

Rosenblum, M. A., & Schulman, A. (1997). A review of all-ceramic restorations. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 128(3), 297-307. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1997.0193>

Rosenstiel, S. F., Land, M. F., & Crispin, B. J. (1998). Dental luting agents: A review of the current literature. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 80(3), 280-301. [https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(98\)70128-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(98)70128-3)

Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein,

J., Elting, L. S., Fox, P. C., Cooksley, C., Sonis, S. T., Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer, & International Society for Oral Oncology. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 100(9 Suppl), 2026-2046. <https://doi.org/10.1002/cncr.20163>

Ruder, A. M., Ward, E. M., & Brown, D. P. (2001). Mortality in dry-cleaning workers: An update. *American Journal of Industrial Medicine*, 39(2), 121-132. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200102\)39:2<121::aid-ajim1000>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200102)39:2<121::aid-ajim1000>3.0.co;2-h)

Sadek, F. T., Cury, Á. H., Monticelli, F., Ferrari, M., & Cardoso, P. E. C. (2005). The influence of the cutting speed on bond strength and integrity of microtensile specimens. *Dental Materials*, 21(12), 1144-1149.

Sadek, F. T., Goracci, C., Cardoso, P. E. C., Tay, F. R., & Ferrari, M. (2005). Microtensile bond strength of current dentin adhesives measured immediately and 24 hours after application. *Journal of Adhesive Dentistry*, 7(4).

Sadri, M., McMahon, J., & Parker, A. (2006). Laryngeal dysplasia: Aetiology and molecular biology. *The Journal of Laryngology & Otology*, 120(3), 170-177.

Salvatore Benito, A., Valero Zanuy, M. Á., Alarza Cano, M., Ruiz Alonso, A., Alda Bravo, I., Rogero Blanco, E., Maíz Jiménez, M., & León Sanz, M. (2019). Adherence to Mediterranean diet: A comparison of patients with head and neck cancer and healthy population. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, 66(7), 417-424. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.12.002>

Sankaranarayanan, R., Duffy, S. W., Padmakumary, G., Day, N. E., & Krishan Nair, M. (1990). Risk factors for cancer of the buccal and labial mucosa in Kerala, southern India. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 44(4), 286-292.

Sannino, G., Germano, F., Arcuri, L., Bigelli, E., Arcuri, C., & Barlattani, A. (2014). Cerec CAD/CAM chairside system. *Oral & Implantology*, 7(3), 57.

Saunders, D. P., Epstein, J. B., Elad, S., Allemanno, J., Bossi, P., van de Wetering, M. D., Rao, N. G., Potting, C., Cheng, K. K., Freidank, A., Brennan, M. T., Bowen, J., Dennis, K., Lalla, R. V., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3191-3207. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1871-y>

Savage, S. A., & Alter, B. P. (2008). The role of telomere biology in bone marrow failure and other disorders. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(1-2), 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.11.002>

Schildt, E. B., Eriksson, M., Hardell, L., & Magnuson, A. (1998). Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *International Journal of Cancer*, 77(3), 341-346. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980729\)77:3<341::aid-ijc6>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980729)77:3<341::aid-ijc6>3.0.co;2-o)

Schweyen, R., Hey, J., Fränzel, W., Vordermark, D., Hildebrandt, G., & Kuhnt, T. (2012). [Radiation-related caries: Etiology and possible preventive strategies. What should the radiotherapist know?]. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al]*, 188(1), 21-28. <https://doi.org/10.1007/s00066-011-0011-1>

Schwickerath, H. (1988). Ceramic-metal crowns. *Die Quintessenz der Zahntechnik*, 14(10), 1147-1151.

Sciubba, J. J. (2001). Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(4), 239-251. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102040-00005>

Scully, C., & Carrozzo, M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 46(1), 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.07.199>

Seghi, R. R., Denry, I. L., & Rosenstiel, S. F. (1995). Relative fracture toughness and hardness of new dental ceramics. *The Journal of prosthetic dentistry*, 74(2), 145-150.

Seikaly, H., Jha, N., Harris, J. R., Barnaby, P., Liu, R., Williams, D., McGaw, T., Rieger, J., Wolfaardt, J., & Hanson, J. (2004). Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 130(8), 956-961.

Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>

Shafer, W. G. (1983). A text book of oral pathology. *Cherubism*, 699-702.

Shafer, W. G., & Waldron, C. A. (1975). Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*, 36(3), 1021-1028. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<1021::aid-cnrcr2820360327>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<1021::aid-cnrcr2820360327>3.0.co;2-w)

Shannon, I. L., Trodahl, J. N., & Starcke, E. N. (1978). Remineralization of enamel by a saliva substitute designed for use by irradiated patients. *Cancer*, 41(5), 1746-1750.

Shillingburg, H. T., Hobo, S., Whitsett, L. D., Jacobi, R., & Brackett, S. E. (1997). *Fundamentals of fixed prosthodontics* (C. 194). Quintessence Publishing Company Chicago, IL.

Shingaki, S., Takada, M., Sasai, K., Bibi, R., Kobayashi, T., Nomura, T., & Saito, C. (2003). Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *The American journal of surgery*, 185(3), 278-284.

Shore-Freedman, E., Abrahams, C., Recant, W., & Schneider, A. B. (1983). Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer*, 51(12), 2159-2163. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830615\)51:12<2159::aid-cnrcr2820511202>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830615)51:12<2159::aid-cnrcr2820511202>3.0.co;2-l)

Shrestha, M., Boaz, K., Srikant, N., & Shakya, A. (2014). An assessment of candidal colonization and species differentiation in head and neck cancer patients receiving radiation. *Journal of Nepal Health Research Council*, 12(28), 156-161.

Siañez-González, C., Pezoa-Jares, R., & Salas-Alanis, J. C. (2009). [Congenital epidermolysis bullosa: A review]. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 100(10), 842-856.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>

Sigerist, H. E. (1932). The Historical Development of the Pathology and Therapy of Cancer. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 8(11), 642-653.

Silva, A. R. S., Alves, F. A., Antunes, A., Goes, M. F., & Lopes, M. A. (2009). Patterns of demineralization and dentin reactions in radiation-related caries. *Caries research*, 43(1), 43-49.

Silverman, S., Gorsky, M., & Lozada-Nur, F. (1985). A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission, and malignant association. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 60(1), 30-34. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90210-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90210-5)

Sinha, S., & Gajra, A. (2021). Nasopharyngeal Cancer. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459256/>

Soares, C. J., Castro, C. G., Neiva, N. A., Soares, P. V., Santos-Filho, P. C. F., Naves, L. Z., & Pereira, P. N. R. (2010). Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *Journal of Dental Research*, 89(2), 159-164. <https://doi.org/10.1177/0022034509351251>

Soares, C. J., Neiva, N. A., Soares, P. B. F., Dechichi, P., Novais, V. R., Naves, L. Z., & Marques, M. R. (2011). Effects of chlorhexidine and fluoride on irradiated enamel and dentin. *Journal of Dental Research*, 90(5), 659-664.

<https://doi.org/10.1177/0022034511398272>

Sobin, L. H., & Wittekind, C. (t.y.). *TNM classification of malignant tumors 5th ed.*(1997). Wiley-Liss, New York.

Spak, C. J., Johnson, G., & Ekstrand, J. (1994). Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. *Caries Research*, 28(5), 388-393. <https://doi.org/10.1159/000262007>

Spazzin, A. O., Guarda, G. B., Oliveira-Ogliari, A., Leal, F. B., Correr-Sobrinho, L., & Moraes, R. de. (2016). Strengthening of porcelain provided by resin cements and flowable composites. *Operative Dentistry*, 41(2), 179-188.

Stamatacos, C., & Simon, J. F. (2013). Cementation of indirect restorations: An overview of resin cements. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 34(1), 42-44, 46.

Stamatacos-Mercer, C., & Hottel, T. L. (2005). The validity of reported tensile bond strength utilizing non-standardized specimen surface areas. An analysis of in vitro studies. *Am J Dent*, 18(2), 105-108.

Stephens, L. C., Schultheiss, T. E., Price, R. E., Ang, K. K., & Peters, L. J. (1991). Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer*, 67(6), 1539-1543.

Støre, G., & Boysen, M. (2000). Mandibular osteoradionecrosis: Clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 25(5), 378-384. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2000.00367.x>

Stryker, W. S., Kaplan, L. A., Stein, E. A., Stampfer, M. J., Sober, A., & Willett, W. C. (1988). The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *American Journal of Epidemiology*, 127(2), 283-296. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114804>

Sultan, A., Hanna, G. J., Margalit, D. N., Chau, N., Goguen, L. A., Marty, F. M., Rabinowits, G., Schoenfeld, J. D., Sonis, S. T., Thomas, T., Tishler, R. B., Treister, N. S., Villa, A., Woo, S.-B., Haddad, R., & Mawardi, H. (2017). The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *The Oncologist*, 22(11), 1413. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0298erratum>

Sundh, A., & Sjögren, G. (2004). A comparison of fracture strength of yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia ceramic crowns with varying core thickness, shapes and veneer ceramics. *Journal of oral rehabilitation*, 31(7), 682-688.

Suzuki, K., & Yamashita, S. (2012). Low-dose Radiation Exposure and Carcinogenesis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 42(7), 563-568. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys078>

Swanson, G. M., & Belle, S. H. (1982). Cancer morbidity among woodworkers in the U.S. automotive industry. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 24(4), 315-319.

Şahin, H. H. K., Aslan, O., & Şahin, M. (2020). Evaluation of cancer-related deaths in Turkey between 2009-2018: An epidemiological study. *Journal of Surgery and Medicine*, 4(8), 674-677. <https://doi.org/10.28982/josam.779292>

ŞENER, İ. D., & TÜRKER, Ş. B. (2009). KİMYASAL YAPILARINA GÖRE TAM SERAMİK RESTORASYONLAR. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2009(1), 61-67.

Tamura, Y., Tsubota, K., Otsuka, E., Endo, H., Takubo, C., Miyazaki, M., & Latta, M. A. (2011). Dentin bonding: Influence of bonded surface area and crosshead speed on bond strength. *Dental Materials Journal*, 30(2), 206-211. <https://doi.org/10.4012/dmj.2010-157>

Tang, X., Luo, H., Bai, Y., Tang, H., Nakamura, T., & Yatani, H. (2015). Influences

of multiple firings and aging on surface roughness, strength and hardness of veneering ceramics for zirconia frameworks. *Journal of Dentistry*, 43(9), 1148-1153. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.06.006>

Taşın, S., Celik, G., İsmatullaev, A., & Usumez, A. (2020). The effect of artificial accelerated aging on the color stability, microhardness, and surface roughness of different dental laminate veneer materials. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*.

Tauhata, L., Salati, P. A., Di Prinzio, R., & Di Prinzio, A. R. (2003). *Radioproteção e dosimetria: Fundamentos*. CBPF.

Tay, F. R., Pashley, D. H., & Peters, M. C. (2003). Adhesive permeability affects composite coupling to dentin treated with a self-etch adhesive. *Operative Dentistry*, 28(5), 610-621.

Teo, P. M., Kwan, W. H., Lee, W. Y., Leung, S. F., & Johnson, P. J. (1996). Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 77(12), 2423-2431. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960615\)77:12<2423::AID-CNCR2>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2423::AID-CNCR2>3.0.CO;2-N)

Termine, N., Panzarella, V., Falaschini, S., Russo, A., Matranga, D., Lo Muzio, L., & Campisi, G. (2008). HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: A meta-analysis (1988-2007). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 19(10), 1681-1690. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn372>

Thawley, S. E. (1999). *Comprehensive management of head and neck tumors* (C. 1). WB Saunders Company.

The glossary of prosthodontic terms. (2005). *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 94(1), 10-92. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2005.03.013>

Tinschert, J., Natt, G., Hassenpflug, S., & Spiekermann, H. (2004). Status of current

CAD/CAM technology in dental medicine. *International Journal of Computerized Dentistry*, 7(1), 25-45.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>

Tosun, G., Şener, Y., & Şengün, A. (t.y.). *ARAŞTIRMA*.

Tsilou, E. T., Giri, N., Weinstein, S., Mueller, C., Savage, S. A., & Alter, B. P. (2010). Ocular and orbital manifestations of the inherited bone marrow failure syndromes: Fanconi anemia and dyskeratosis congenita. *Ophthalmology*, 117(3), 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2009.08.023>

Tuncdemir, A. R., & Aykent, F. (2012). Effects of fibers on the color change and stability of resin composites after accelerated aging. *Dental Materials Journal*, 31(5), 872-878. <https://doi.org/10.4012/dmj.2012-059>

Ugurlu, M. (2020). Effect of the double application of universal adhesives on the dentine bond strength after radiotherapy. *Australian Dental Journal*, 65(3), 181-188. <https://doi.org/10.1111/adj.12744>

Ung, A., Chen, C. J., Levine, P. H., Cheng, Y. J., Brinton, L. A., Chen, I. H., Goldstein, A. M., Hsu, M. M., Chhabra, S. K., Chen, J. Y., Apple, R. J., Yang, C. S., & Hildesheim, A. (1999). Familial and sporadic cases of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Anticancer Research*, 19(1B), 661-665.

Urba, S. G., Wolf, G. T., Bradford, C. R., Thornton, A. F., Eisbruch, A., Terrell, J. E., Carpenter, V., Miller, T., Tang, G., & Strawderman, M. (2000). Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 110(12), 2074-2080. <https://doi.org/10.1097/00005537-200012000-00019>

Ustun, S., & Ayaz, E. A. (2021). Effect of different cement systems and aging on

the bond strength of chairside CAD-CAM ceramics. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 125(2), 334-339. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.11.025>

Ücebakan, N. N., & AliM, N. E. (t.y.). *Baş ve Boyun Kanserlerinde Risk Faktörleri ve Beslenme*. 13.

Van Meerbeek, B., Peumans, M., Poitevin, A., Mine, A., Van Ende, A., Neves, A., & De Munck, J. (2010). Relationship between bond-strength tests and clinical outcomes. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 26(2), e100-121. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.11.148>

Van Meerbeek, B., Yoshihara, K., Yoshida, Y., Mine, A., De Munck, J., & Van Landuyt, K. L. (2011). State of the art of self-etch adhesives. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 27(1), 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.10.023>

Vaughan, T. L., Stewart, P. A., Davis, S., & Thomas, D. B. (1997). Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occupational and Environmental Medicine*, 54(9), 692-695. <https://doi.org/10.1136/oem.54.9.692>

Vedtofte, P., Holmstrup, P., Hjørtting-Hansen, E., & Pindborg, J. J. (1987). Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 16(6), 656-664. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(87\)80049-8](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(87)80049-8)

Vidal, L., & Gillison, M. L. (2008). Human papillomavirus in HNSCC: Recognition of a distinct disease type. *Hematology/oncology clinics of North America*, 22(6), 1125-1142.

Viet, C. T., Corby, P. M., Akinwande, A., & Schmidt, B. L. (2014). Review of preclinical studies on treatment of mucositis and associated pain. *Journal of dental research*, 93(9), 868-875.

Vigneswaran, N., & El-Naggar, A. K. (2016). Early detection and diagnosis of oral premalignant squamous mucosal lesions. *İçinde Biomedical Optics in Otorhinolaryngology* (ss. 601-617). Springer.

Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K. L., Burlage, F. R., & Coppes, R. P. (2003). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(3), 199-212.

Vissink, A., Panders, A. K., Gravenmade, E. J., & Vermey, A. (1988). The causes and consequences of hyposalivation. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 67(3), 166-168, 173-176.

Vulliamy, T. J., & Dokal, I. (2008). Dyskeratosis congenita: The diverse clinical presentation of mutations in the telomerase complex. *Biochimie*, 90(1), 122-130. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.07.017>

Vulliamy, T. J., Knight, S. W., Mason, P. J., & Dokal, I. (2001). Very short telomeres in the peripheral blood of patients with X-linked and autosomal dyskeratosis congenita. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 27(2), 353-357. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2001.0389>

Wang, C.-J., Huang, E.-Y., Hsu, H.-C., Chen, H.-C., Fang, F.-M., & Hsiung, C.-Y. (2005). The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *The Laryngoscope*, 115(8), 1458-1460. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000171019.80351.46>

Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Chen, A. Z., Coates, M. M., Coggeshall, M., Dandona, L., Dicker, D. J., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fraser, M. S., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)

Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5), 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>

Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 36(10), 575-580. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>

Wei, W. I., Ho, C. M., Wong, M. P., Ng, W. F., Lau, S. K., & Lam, K. H. (1992). Pathological basis of surgery in the management of postradiotherapy cervical metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 118(9), 923-929; discussion 930. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880090039012>

Weidner, N., Cote, R. J., Suster, S., & Weiss, L. M. (2009). *Modern Surgical Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Wickham, R. S., Rehwaldt, M., Kefer, C., Shott, S., Abbas, K., Glynn-Tucker, E., Potter, C., & Blendowski, C. (1999). Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 26(4), 697-706.

Wiegand, A., & Attin, T. (2011). Design of erosion/abrasion studies—Insights and rational concepts. *Caries Research*, 45 Suppl 1, 53-59. <https://doi.org/10.1159/000325946>

Williams, J. L. (1990). Oral cancer and precancer: Clinical features. *British dental journal*, 168(1), 13-17.

Wingo, P. A., Bolden, S., Tong, T., Parker, S. L., Martin, L. M., & Heath Jr, C. W. (1996). Cancer statistics for African Americans, 1996. *CA: a cancer journal for clinicians*, 46(2), 113-125.

Wood, N. K., & Goaz, P. W. (1980). *Differential diagnosis of oral lesion*. Mosby

Co., St Louis.

Wycliffe, N. D., Grover, R. S., Kim, P. D., & Simental, A. (2007). Hypopharyngeal cancer. *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI*, 18(4), 243-258. <https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e3181570c3f>

Xuan, G., & Wang, H. (2015). [The effect of acid etching on bond strength of different self-adhesive resin cements to dentin]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue = Shanghai Journal of Stomatology*, 24(3), 302-306.

Yadav, S., & Yadav, H. (2013). Ionizing irradiation affects the microtensile resin dentin bond strength under simulated clinical conditions. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 16(2), 148-151. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.108198>

Yamazaki, P. C. V., Bedran-Russo, A. K. B., & Pereira, P. N. R. (2008). Importance of the hybrid layer on the bond strength of restorations subjected to cyclic loading. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 84(1), 291-297. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30837>

Yavuzylmaz, H. (1996). Metal destekli estetik (veneer-kaplama) kronlar. *Gazi Üniversitesi, Ankara*.

YAVUZYILMAZ, H., Turhan, B., Bavbek, B., & Kurt, E. (2005a). Tam porselen sistemleri I. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(1), 41-48.

YAVUZYILMAZ, H., Turhan, B., Bavbek, B., & Kurt, E. (2005b). Tam porselen sistemleri II. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(1), 49-60.

Yazıcıoğlu, E., & Aslan, İ. (2002). Larenksin malign neoplazmları. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayınları*, 659-666.

Yeşilyurt, C., & Bulucu, B. (2006). Bond strength of total-etch and self-etch dentin adhesive systems on peripheral and central dentinal tissue: A microtensile bond strength

test. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 7(2), 26-36.

Yeyin, N. (2015). Radyasyonun Biyolojik Etkileri. *Nucl Med Semin*, 1(3), 139-143.

Yoshikawa, T., Sano, H., Burrow, M. F., Tagami, J., & Pashley, D. H. (1999). Effects of dentin depth and cavity configuration on bond strength. *Journal of Dental Research*, 78(4), 898-905. <https://doi.org/10.1177/00220345990780041001>

Yoshiyama, M., Carvalho, R. M., Sano, H., Horner, J. A., Brewer, P. D., & Pashley, D. H. (1996). Regional bond strengths of resins to human root dentine. *Journal of Dentistry*, 24(6), 435-442. [https://doi.org/10.1016/0300-5712\(95\)00102-6](https://doi.org/10.1016/0300-5712(95)00102-6)

Yoshiyama, M., Urayama, A., Kimochi, T., Matsuo, T., & Pashley, D. H. (2000). Comparison of conventional vs self-etching adhesive bonds to caries-affected dentin. *Operative dentistry*, 25(3), 163-169.

Yuan, J. M., Wang, X. L., Xiang, Y. B., Gao, Y. T., Ross, R. K., & Yu, M. C. (2000). Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *International Journal of Cancer*, 85(3), 358-363. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000201\)85:3<358::aid-ijc11>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000201)85:3<358::aid-ijc11>3.0.co;2-e)

Yüçetaş, Ş. (2005). *Ağız ve çevre hastalıkları*. Atlas Kitapçılık.

Zaimoğlu, A., Can, G., Ersoy, E., & Aksu, L. (1993). Diş hekimliğinde maddeler bilgisi. *AÜ Basımevi, Ankara*, 515.

Zehr, L. J., & Cooper, J. S. (2021). Mandible Osteoradionecrosis. İçinde *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430917/>

Zheng, T., Boyle, P., Willett, W. C., Hu, H., Dan, J., Evstifeeva, T. V., Niu, S., & MacMahon, B. (1993). A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods and food groups. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*, 29B(1), 45-55. <https://doi.org/10.1016/0964->

Zheng, T. Z., Boyle, P., Hu, H. F., Duan, J., Jiang, P. J., Ma, D. Q., Shui, L. P., Niu, S. R., & MacMahon, B. (1990). Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: A case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes & Control: CCC*, 1(2), 173-179. <https://doi.org/10.1007/BF00053170>

Ziskind, D., Gleitman, J., Rotstein, I., & Friedman, M. (2003). Evaluation of cetylpyridinium chloride for infection control in storage solution. *Journal of Oral Rehabilitation*, 30(5), 477-481. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2003.01091.x>

Znaor, A., Brennan, P., Gajalakshmi, V., Mathew, A., Shanta, V., Varghese, C., & Boffetta, P. (2003). Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *International Journal of Cancer*, 105(5), 681-686. <https://doi.org/10.1002/ijc.11114>