

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**RADYOTERAPİ GÖRMÜŞ KEMİKLERDE DENTAL
İMLANTLARIN OSTEOİNTTEGRASYON BAŞARISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SUNAY ÇAVUŞ

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. KIVANÇ BEKTAŞ KAYHAN**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

DOKTORA TEZİ ONAYI

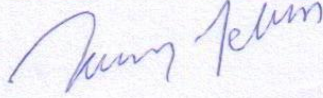
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız Diş ve Çene Hastalıkları Programında Doktora öğrencisi Sunay ÇAVUŞ tarafından Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN' ın danışmanlığında hazırlanan "Radyoterapi Görmüş Kemiklerde Dental İmplantların Osteointegrasyon Başarısının Değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 18/09/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

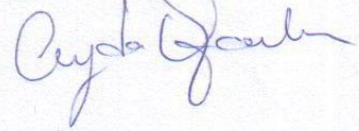
Prof. Dr. Meral ÜNÜR
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri-Danışman**

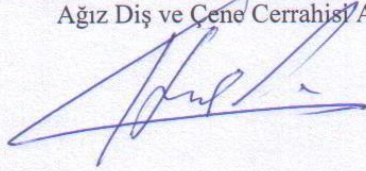
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri**

Prof. Dr. Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK
Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri**

Doç. Dr. Hasan GARİP
Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri**

Doç. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Klinik Onkoloji A.D.



BEYAN

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

Sunay ÇAVUŞ

İTHAF

Hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN' a,

Doktora eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Meral ÜNÜR' e,

Tezimin histopatolojik çalışmasında büyük emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN'e,

Çalışmamın radyoterapi planlaması ve uygulaması kısmında büyük emeği geçen Prof. Dr. Musa ALTUN' a,

Radyoterapi uygulamasının planlama ve uygulama aşamasında büyük emeği geçen Prof. Dr. Hatice BİLGE BECERİR' e,

Doktora eğitimimi sürdürdüğüm ve uzun yıllarımı geçirdiğim İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Ağız Diş Çene Hastalıkları Kliniği'nin değerli öğretim üyeleri, uzman ve asistan hekimleri ile tüm çalışanlarına,

Tez çalışmamda bana destek olan DTI İmplant Sistemleri Universe Medikal' e,

Tez yazım süreci boyunca yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen arkadaşım Dt. Müge ŞENER' e,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve özverisi bulunan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 27004

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR.....	Xİİ
ÖZET	xİİİ
ABSTRACT	xİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik.....	3
2.1.1. Kemiğin Yapısı.....	3
2.1.1.1. İnorganik Kısım.....	3
2.1.1.2. Organik Kısım.....	3
2.1.2. Kemikte Bulunan Hücreler.....	3
2.1.2.1. Osteoprogenitör Hücreler.....	4
2.1.2.2. Osteoblastlar.....	4
2.1.2.3. Osteositler.....	4
2.1.2.4. Osteoklastlar.....	4
2.1.3. Kemik Tipleri.....	5
2.1.3.1. Kompakt Kemik.....	5
2.1.3.2. Spongioz Kemik.....	5
2.1.4. Kemiğin Büyüme ve Gelişimi.....	5

2.1.4.1. Modelling.....	5
2.1.4.2. Remodelling.....	6
2.2. Dental İmplantlar.....	6
2.2.1. Dental İmplantların Tarihçesi.....	6
2.2.2. Osteointegrasyon.....	8
2.2.3. Primer Stabilite.....	8
2.2.4. Osteointegrasyonun Değerlendirilmesi.....	9
2.2.4.1. İnvaziv Olmayan Yöntemler.....	9
2.2.4.1.1. Perküsyon.....	9
2.2.4.1.2. Radyografi.....	10
2.2.4.1.3. Periotest.....	10
2.2.4.1.4. Dental Fine Tester.....	11
2.2.4.1.5. Rezonans Frekans Analizi.....	12
2.2.4.1.6. Yerleştirme Torku Ölçümü.....	14
2.2.4.2. İnvaziv Yöntemler.....	15
2.2.4.2.1. Çıkarma Torku Ölçümü.....	15
2.2.4.2.2. Histomorfometrik İnceleme.....	15
2.2.5. Dental İmplantolojide Başarı Kriterleri.....	16
2.3. Radyoterapi.....	16
2.3.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	16
2.3.2. Baş Boyun Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları.....	17
2.3.3.1. Cerrahi Tedavi.....	18
2.3.3.2. Kemoterapi.....	18
2.3.3.3. Radyoterapi.....	18
2.3.4. Baş Boyun Bölgesi Radyoterapinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları.....	20
2.3.5. Osteoradyonekroz.....	22

2.4. Pentoksifilin.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Radyoterapi Uygulaması.....	29
3.2. Cerrahi Uygulama.....	32
3.3. Pentoksifilin Uygulaması.....	36
3.4. Histomorfometrik İnceleme.....	36
3.5. Rezonans Frekans Analizi.....	36
3.6. Radyografik İnceleme.....	37
3.7. Çıkarma Torku.....	39
3.8. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Rezonans Frekans Analizi Bulgularının Değerlendirilmesi.....	43
4.2. Çıkarma Torku Bulgularının Değerlendirilmesi.....	47
4.3. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi.....	49
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR.....	73
ETİK KURUL KARARI.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	94

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Ölçülen değerlerin K ve R grupları arasında karşılaştırılması

Tablo 2: Ölçülen değerlerin K grubu ile PR grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 3: Ölçülen değerlerin R grubu ile PR grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 4: R grubu başarısız olan implantların değerleri

Tablo 5: PR grubu başarısız olan implant değerleri

Tablo 6: 1.RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin K ve R gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 7: 1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin K grubu ile PR gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 8: 1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin R grubu ile PR gruplarına göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1: Lineer hızlandırıcılı radyoterapi cihazı
- Şekil 2: Radyoterapi alanlarının belirlenmesi
- Şekil 3: Radyoterapi öncesi deney hayvanlarının dörtlü gruplar halinde sabitlenmesi
- Şekil 4: Radyoterapi sırasında 1 cm' lik bolüs aygıtı kullanıldı
- Şekil 5: İlgili bölgenin ameliyat öncesi tıraşlanması
- Şekil 6: İlgili bölgenin povidon iyodür ile dezenfeksiyonu
- Şekil 7: Operasyon bölgesinin steril örtü ile örtülmesi
- Şekil 8: Cilt, cilt altı ve periost kesisi sonrası tibianın açığa çıkarılması
- Şekil 9: Tibianın medial yüzeyinin implant yerleştirilmesi öncesi freze edilmesi
- Şekil 10: Çalışmamızda kullanılan 3,5 mm çap ve 8,5 mm boyunda SLAaktif yüzey DTI marka implant
- Şekil 11: Cilt altı dokuların rezorbe olabilen suture ile dikilmesi
- Şekil 12: PR grubu deney hayvanından alınan histolojik kesit
- Şekil 13: R grubu deney hayvanından alınan histolojik kesit
- Şekil 14: K grubu deney hayvanından alınan histolojik kesit
- Şekil 15: ISQ değerlerinin ölçümünde kullanılan OstellMentor adlı cihaz
- Şekil 16: ISQ değerlerinin ölçümü
- Şekil 17: K grubundan alınan radyografi örneği
- Şekil 18: PR grubundan alınan radyografi örneği
- Şekil 19: R grubundan alınan radyografi örneği
- Şekil 20: Tork ölçer
- Şekil 21: 1. RFA ve 2. RFA değerlerinin K ve R gruplarındaki değişim grafiği
- Şekil 22: 1. RFA ve 2. RFA değerlerinin K ile PR gruplarındaki değişim grafiği
- Şekil 23: 1. RFA ve 2. RFA değerlerinin R ile PR gruplarındaki değişim grafiği
- Şekil 24: K ve R gruplarının çıkarma torku değerleri

Şekil 25: Çıkarma torkunun K grubu ile PR grubundaki değerleri

Şekil 26: R grubu ile PR grubunda Kİ çıkarma torku değerleri

Şekil 27: K ve R gruplarının fibrozis/kemik yapımı oranları

Şekil 28: K ve R gruplarının fibrozis/total yüzey oranları

Şekil 29: K ve R gruplarının kemik yapımı/total yüzey oranları

Şekil 30: Fibrozis/kemik yapımı oranının K grubu ile PR grubundaki değerleri

Şekil 31: Fibrozis/total yüzey oranının K grubu ile PR grubundaki değerleri

Şekil 32: Kemik yapımı/total yüzey oranının K grubu ile PR grubundaki değerleri

Şekil 33: R grubu ile PR grubunda fibrozis/kemik yapımı oranları

Şekil 34: R grubu ile PR grubunda fibrozis/total yüzey oranları

Şekil 35: R grubu ile PR grubunda kemik yapımı/total yüzey oranları

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BED: Biyolojik efektif doz

cGy: Radyasyon dozu Gray' in yüzde biri

cm: santimetre

DFT: Dental Fine Tester

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

Gy: Radyasyon dozu Gray

YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

ISQ: İmplant stabilite katsayısı

IU: Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş ve etken madde miktarını tanımlamak için kullanılan ölçü birimi

K: Kontrol Grubu

kg: Kilogram

mg: Miligram

ml: Mililitre

MRONJ: İlaça bağlı gelişen osteonekroz

ORN: Osteoradyonekroz

PR: Pentoksifilin ve radyoterapi grubu

PRP: Plateletten zengin plazma

R: Radyoterapi grubu

RFA: Rezonans frekans analizi

RT: Radyoterapi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TNFalfa: Tümör nekrotizan faktör alfa

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Çavuş S. Radyoterapi Görmüş Kemiklerde Dental İmplantların Osteointegrasyon Başarısının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi AD, Doktora Tezi, İstanbul, 2019.

Radyoterapiye bağlı olarak implantların osteointegrasyonu olumsuz etkilenmekte ve implantlar kaybedilmektedir. Özellikle radyasyon dozu 50Gy'nin üzerinde olduğu vakalarda osteoradyonekroz riski daha fazladır. Çalışmamızda radyoterapi görmüş kemiklerde uygulanan implantların osteointegrasyon başarısının klinik ve histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmaktadır. Araştırmamızda 24 adet Yeni Zellanda türü tavşanın 3 grup halinde çalışılması planlanmaktadır. 1. Grup tamamen sağlıklı tavşanlardan oluşan kontrol grubudur. 2. grup radyoterapi görmüş olan tavşanlardan oluşmakta ve radyoterapinin osteointegrasyon başarısına olan etkisini incelemeyi amaçlamaktayız. 3. grupta ise radyoterapi sonrası damarlanmayı arttırmak amaçlı olarak pentoksifilin uygulanarak osteointegrasyon başarısının nasıl etkilendiğini tespit etmeyi amaçlamaktayız. Tavşanların her iki tibiasına da 2 adet 3,5 mm 8,5 mm boyunda (DTI®, İstanbul, Türkiye) implant yapılması planlanmaktadır. Deney grubundaki hayvanlara implant operasyonundan 6 hafta öncesinde tek seansta anestezi altında 7000Gy ekuvalan dozda radyoterapi verilecektir. 3.gruptaki tavşanlara ise radyoterapi uygulamasına tabiken proflaktik olarak pentoksifilin uygulanacaktır. Pentoksifilin, radyoterapi bölgesinde bozulan damarlanmayı arttırmak amaçlı kullanılmaktadır ve periferel damarlarda vazodilatasyon yapmaktadır. Pentoksifilin, radyoterapinin yan etkilerini minimuma indirmedeki etkisini araştırarak, çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi görmüş olan hastalarda, tedavi sonrası kaybolan fonksiyonların ve estetiğin rehabilitasyonu amacıyla uygulanan implantların başarısının ve pentoksifilin olumlu etkilerinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: implantoloji, osteointegrasyon, osteoradyonekroz, pentoksifilin, radyoterapi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 27004

ABSTRACT

Cavus S. Evaluation of the Osteointegration Success of Dental Implants in Irradiated Bones. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, PhD Thesis, İstanbul.2019.

The osteointegration of dental implants is adversely affected by radiotherapy and implants fail. Especially, in cases where radiation dose is above 50Gy, the risk of osteoradionecrosis is higher. In this study, we aimed to clinical and histopathological examination the osteointegration success of dental implants in irradiated bones. A total of 24 rabbits were divided into three groups of eight animals. Group 1 is a control group consisting of completely healthy rabbits. The second group consists of rabbits with radiotherapy and we aim to investigate the effect of radiotherapy on osteointegration success. In the third group, pentoxifylline was administered to increase vascularity after radiotherapy and we aimed to determine how the success of osteointegration is affected. Two titanium implants with a diameter of 3,5 mm by 8,5 mm of length (DTI[®], Istanbul, Turkey) were placed in the proximal epiphysis of both tibias, totalizing 96 implants. General anesthesia was used for both irradiation and implant procedures. Test group animals received a single dose, 6 weeks before implant installation. Pentoxifylline is used to increase the vascularity in the radiotherapy region and vasodilate the peripheral vessels. The aim of this study is to determine the effect of pentoxifylline on minimizing side effects of radiotherapy and success of dental implants used for rehabilitation of esthetics and functions after treatment.

Key Words: Implantology, Osteointegration, Osteoradionecrosis, Pentoxifylline Radiotherapy

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 27004

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diş eksikliği bireyin estetik görüntüsünü, çiğneme ve konuşma fonksiyonlarını etkileyen bir durumdur. Bu durumun tedavisi için günümüzde uygulanan en iyi tedavi yöntemi dental implant uygulamalarıdır.

Baş boyun kanseri sebebiyle operasyon geçirmiş ve radyoterapi görmüş hastalarda, tedavi sonrası kaybolan fonksiyonları geri kazandırmak ve hasta konforunu arttırmak amacıyla uygulanan protezlerde implant desteği önemli ölçüde fayda sağlamaktadır. Cerrahi operasyon sonrası oluşan defektler ve radyoterapiye bağlı olarak gelişen tükürük azlığı nedeniyle hastalar hareketli protez kullanmakta zorlanmakta hatta bazı durumlarda implant desteği olmadan protez kullanmaları mümkün olmamaktadır. Hareketli protezler ile çiğnemenin yeterli düzeyde sağlanamamasının yanında, oral mukozada görülen fiziksel hasar da sağlıklı bireylere oranla daha sık görülmektedir. İmplant uygulamaları ile hem hareketli protezlerin yumuşak doku desteğine olan ihtiyaç azalırken, hem de protez stabilitesi artmakta ve yumuşak doku travmaları engellenebilmektedir. Baş- boyun kanseri nedeniyle maksilla ve/veya mandibulanın bir kısmının rezeke edildiği olgularda, implant desteği olmadan protez kullanmakta belirgin bir şekilde zorlanılmakta veya kullanamamaktadırlar.

Radyoterapi bölgesine uygulanan implantlardaki başarısızlık oranı, radyoterapi görmemiş bireylere göre biraz daha fazladır. Radyoterapiye bağlı olarak vasküler hasar sonucu gelişen endarterit nedeniyle azalan mikrosirkülasyon sonucu implantların osteointegrasyonu olumsuz etkilenmekte ve implantlar kaybedilebilmektedir. Özellikle radyasyon dozu 50Gy'nin üzerinde olduğu olgularda osteoradyonekroz riski daha fazladır.

Çalışmamızda radyoterapi görmüş kemiklerde uygulanan implantların osteointegrasyon başarısının histolojik olarak incelenmesi amaçlanmaktadır. Pentoksifilin, radyoterapinin yan etkilerini minimuma indirmedeki etkisini araştırarak, radyoterapi görmüş bireylerdeki osteoradyonekroz riskini minimuma indirmek veya osteoradyonekrozun tedavisindeki etkisi tespit edilecektir.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi görmüş olan hastalarda, tedavi sonrası kaybolan fonksiyonların

ve estetiğın rehabilitasyonu amacıyla uygulanan implantların başarısının ve pentoksifilinin olumlu etkilerinin ortaya konması amaçlanmaktadır. Böylece tedavi sonrası hayat kalitesi düşmüş olan hastalarımızın protetik tedavilerine destek olarak kullanılan dental implantların başarı oranlarının arttırılması amaçlanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.KEMİK

2.1.1.Kemiğin Yapısı

Kemik; vücudun iskelet yapısını oluşturan, dokulara ve organlara destek olan, vücudun hareketliliğini sağlayan, kan yapımını sağlayan kemik iliğini barındıran ve kalsiyum, fosfor, sodyum, magnezyum gibi mineralleri depolayan sert dokudur (87).

Kemik organik kısım, inorganik kısım ve hücrelerden oluşmaktadır. Kemik yapısındaki bileşimlerin oranı yaşa, beslenme alışkanlıklarına ve bazı hastalıklara bağlı olarak değişebilmektedir. Genel olarak %67 inorganik yapı ve % 33 organik kısımdan oluşmaktadır (137, 142, 154, 177).

2.1.1.1.İnorganik Kısım

Kemiğin en önemli inorganik bileşeni hidroksiapatittir. Kemiğin inorganik kısmı, Kalsiyum, fosfat, sitrat, hidroksil, florür anyonları içerir. Yaşlanmayla birlikte kalsiyum ve karbonat oranı artar, fosfat ve magnezyum oranı ise azalır (168, 175).

2.1.1.2.Organik Kısım

Kemiğin organik matriksi, kollajen ve kollajen lifler arasında bulunan esas maddeden oluşur. Organik matriks, kemiğin biyokimyasal, yapısal ve mekanik özelliklerini belirler (62, 175). Kollajen, dokuların deformasyona uğramasını engelleyen, dokuya dayanıklılık kazandıran fibröz bir dokudur ve hücreler arası matriksin temel proteindir. Vücuttaki total proteinin %30'unu, vücut ağırlığının %6'sını kollajen yapı oluşturur. Kollajenler yer aldığı dokuya göre yapısal ve fonksiyonel olarak benzerlikler gösteren değişik tiplerde bulunurlar. Kemiğin yapısında tip 1 kollajen bulunur (89, 102).

2.1.2.Kemiklerde Bulunan Hücreler

Osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve bu hücrelerin öncü hücreleri kemiğin hücresel yapısını oluşturur.

2.1.2.1.Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler periosteum ve endosteumda bulunmaktadır. Bu hücreler gerektiğinde diğer tip kemik hücrelerine dönüşebilmektedirler (63, 112).

2.1.2.2.Osteoblastlar

Osteoblastlar, mezenkim dokusundan gelişirler. Kemik yapımında ve kalsifikasyonunda görev alan, kalsiyum ve fosfatın hücre içine ve dışına akışını düzenleyen kemik yapıcı hücrelerdir. Bölünme özellikleri yoktur, sadece kemik yapımında rol oynarlar. Kemik matriksinin oluşumuna katılan osteoblastlar 20-30 µm çapındadırlar. Osteoblastlar, büyük bir çekirdek, hücresel uzantılar, hücreler arası bağlantılar, sık endoplazmik retikulum, gelişmiş golgi apareyi ve içleri kollajenle dolu salgı kesecikleri içerirler. Osteoblastlar; osteokalsin, osteopontin, osteonektin, proteoglikanlar gibi yapısal proteinleri salgırlar. Aynı zamanda sitokinler, büyüme faktörleri, prostoglandinler ve alkali fosfataz gibi matriks elemanlarını da salgırlar (78, 175).

2.1.2.3.Osteositler

Sert matriks içinde kalan osteoblastlar osteosit adını alırlar. Osteositler, doku sıvıları ve matriks arasında madde alışverişi sağlar ve kemik matriksinin yapısal ve metabolik devamlılığını sağlarlar. Osteosit miktarındaki artış kemik oluşum hızıyla orantılıdır (9, 175, 177).

2.1.2.4.Osteoklastlar

Osteoklastlar çok çekirdekli hücrelerdir. Çapları 20-100 µm arasında değişir, kaynağını kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerinden alır ve kemik rezorpsiyonunda görev alırlar. Kemik rezorpsiyonu durumunda osteoklastlar artış gösterir (172, 177).

2.1.3.Kemik Tipleri

Kemik dokusunun makroskobik olarak kompakt ve spongioz olmak üzere 2 tipi bulunur.

2.1.3.1.Kompakt Kemik

Vücuttaki tüm kemik miktarının %85'ini oluşturur (7). Kompakt kemikte uzun eksene paralel seyreden Havers kanalları vardır. Bu kanallar Wolkman kanalları adı verilen yan kanallarla birbirine bağlanırlar ve kemik iliği ile periost arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Bu kanallara besleyici kanallar denir (177).

2.1.3.2.Spongioz Kemik

Spongioz kemik, kemik trabeküllerinin birbirleriyle anastomozlaşarak oluşturduğu süngerimsi bir yapıdır. Spongioz kemiğin trabekülleri arasında birbirleriyle bağlantılı içi kemik iliği ile dolu ufak boşluklar bulunur. Spongiöz kemik, kırılğan ve mekanik etkilere karşı dayanıksız bir kemiktir. Vücuttaki tüm kemik miktarının %15'ini oluşturur.

2.1.4.Kemiğin Büyüme ve Gelişimi

Kemiğin enine büyümesi, yüzeyinde bulunan periost tabakasındaki osteoblastlar sayesinde gerçekleşir. Kemiklerin boylarının uzaması ise kıkırdak dokunun yeni kemik dokusuyla yer değiştirdiği endokondral kemikleşme ile olur. Vücudun aktif olarak çalışan bölgelerinde osteoblastlar sürekli kemik yapımına katkıda bulunurken osteoklastlar da rezorpsiyona neden olurlar. Kemiğin büyüme ve gelişmesinde 2 farklı süreç vardır (61): Modelling (şekillendirme) ve remodelling (yeniden şekillendirme)

2.1.4.1.Modelling

Modelling, kemiklerin ve eklemlerin büyüklüğünü, şeklini, hacimini ve büyümesini kontrol eder. Modelling süreci, rezorpsiyon ve kemik yapımı mekanizmalarıyla kemik yüzeyine daha fazla kemik eklenmesi veya mevcut kemik

dokusunun azalması şeklinde tanımlanabilir. Kemiğin hem şekil hem de boyutunu değiştirebilir (78).

2.1.4.2.Remodelling

Ağsı kemiğin ya da yaşla kalitesi azalan kemiğin önce rezorbe olması, sonra ilgili bölgede lamellar yapıda yeni kemik oluşması remodelling olarak tanımlanır. Remodelling yaşam boyu devam eder. Remodelling, kemiğin yenilenmesini, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesini, kemikte meydana gelen zararların onarımını sağlar. Remodelling ile kemiğin boyutu ve şekli değişmez. Modellingin aksine remodelling işlemi hayat boyu devam eder (78).

2.2. DENTAL İMPLANTLAR

2.2.1. Dental İmplantların Tarihçesi

Dental implantların geçmişi, eksik dişlerin yerlerinin doldurulması için taşların ve deniz kabuklarının oyularak, çene kemiklerine yerleştirildiği Antik Mısır dönemine kadar dayanmaktadır. Diğer belgelendirilmiş eski implant örnekleri ise, soy metallerden elde edilmiş ve doğal diş kökü formundadırlar (101).

Dental implantların tarihi, ilk medeniyetlerle birlikte, Kuzey ve Güney Amerika, Orta Asya ve Ortadoğu bölgelerinde görülmektedir. Arkeolojik bulgular, eksik dişlerin yerine oyulmuş taş, deniz kabuğu, kemik ve altın kullanıldığını ortaya koymuştur (37, 38).

1930'lu yılların başında Honduras' ta yapılan arkeolojik kazılarda, Maya uygarlığına ait bilinen en eski implant örnekleri bulunmuştur. Milattan sonra 600 yılından bu yana, implant içeren mandibula fragmanı bulunmuştur. Bulunan numunenin alt 3 kesici dişi eksik ve deniz kabuğundan oyularak kök şekli verilmiş 3 adet implant uygulanmıştır. 2 implantın etrafında ise kompakt kemik oluşumu gözlenmiştir (36, 174).

Orta çağda dental implantasyonda allogreft ve ksenogreft uygulamaları da yapılmıştır fakat enfeksiyon hastalıklarına ve ölüme neden olabildiği için popülerlik kazanamamıştır (37, 174).

Norman Goldberg, 2. dünya savaşı sırasında orduda hizmet vermeye başladığı sırada, vücudun diğer bölgelerinde kullanılan metallerin dış eksikliğini gidermek için de kullanılabileceğini düşünmesi ile modern implantoloji tarihi başlamış oldu (72). Daha sonra 1948’de Dr. Aaron Gershkoff ile birlikte başarılı bir şekilde ilk subperiosteal implantı ürettiler (72). Bu başarı ile birlikte modern implantoloji tarihi başlamış oldu.

Dental implantolojideki en önemli gelişmelerden biri de, 1957 yılında Per-Ingvar Branemark isimli bir ortopedistin, kemiğin titanyum implantın etrafında oluşabileceğini ve kemiğin titanyumu reddetmeden ona yapışabileceğini ispatlamasıdır (54). Branemark bunu osteointegrasyon olarak tanımlamıştır. 1965’te, titanyum dental implant uygulamasını 34 yaşındaki kadın hastaya uygulamıştır. Branemark hastasının mandibulasına 4 adet implantı yerleştirmiş ve 4 ay sonrasında bu implantları protezlere dayanak olarak kullanmıştır (174). Uygulanan implantlar hastanın yaşamının sonuna kadar 40 yılı aşkın bir süre ağızda kalmıştır (36, 37, 38, 54, 161, 174). Branemark 1978 ile 1981 arasında titanyum dental implantlar ile ilgili birçok çalışma yapmıştır ve sonrasında dental implantların geliştirilmesi ve pazarlanması için bir şirket kurmuştur (36, 54).

1982 yılının mayıs ayında, 15 yıllık insan ve hayvan araştırmasının sonuçlarını Toronto Klinik Diş Hekimliği Konferansında sunmuş ve konferanstan kısa bir süre sonra, Birleşik Devletlerden gelen araştırmacılar, Branemark’ın İsveç’teki eğitimlerine katılmaya başlamıştır (95, 174).

1982’de ABD Gıda ve İlaç Kurumu, Titanyum Dental implantların kullanımını onaylamış ve 1983’te Dr. Matts Andersson, implant üstü kuron protezinin üretimi için daha yüksek hassasiyette olan bilgisayar destekli imalat yöntemini geliştirmiştir (128). Geçtiğimiz yüzyıldaki çalışmalar, kaliteyi ve başarıyı arttırmaya yönelik olmuştur. 1980’lerin ortalarından itibaren yapılan çalışmalar daha çok implant üstü protezlerin estetiği odaklı olmuştur (149, 174).

1992 yılında modern seramiklerin gelişimi başladı ve implant firmaları, osteointegrasyonu daha da arttırmak için implant yüzeylerine seramik ve seramik benzeri elementleri uygulamaya başlamışlardır (38, 128). Günümüzde, her yıl yaklaşık olarak 450000 adet dental implant yüzde 95 başarı oranı ile implante edilmektedir (174).

2.2.2. Osteointegrasyon

Osteointegrasyon başlangıçta canlı kemik ve implant yüzeyi arasında yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştı (19). Son olarak ise implant ve kemik yüzeyinin direkt temas halinde olması ve implantta hiç hareket olmaması osteointegre olarak kabul edilmektedir (18). Pratikte ise, cansız bileşenlerin güvenilir bir şekilde canlı bir kemikle birleştirilebildiği bir ankraj mekanizması olduğu ve bu ankrajın tüm normal yükleme koşullarında devam edebileceği anlamına gelir (195).

Osseointegrasyon, ilk olarak Branemark ve ark. tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Branemark ve ark.'nın yayınladıkları çalışmadan yaklaşık olarak 7 yıl sonra ortaya çıkan ilk histolojik bulgu, asitlenmemiş kemikteki implant ve kemik temasıdır. Bu bulgu kemik ile implantın birleşmesi anlamına gelen osteointegrasyon olarak tanımlanmış (3, 19). 1982 yılında düzenlenen Toronto Osseointegrasyon Konferansında, Albrektsson ve Zarb osseointegrasyonu; fonksiyon sırasında kemikte, implant materyalinin klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun elde edildiği ve sürdürüldüğü bir durum olarak bildirmişlerdir (198). 1986'da Amerikan Dental İmplantoloji Akademisi, osseointegrasyonu; implant ve kemik arasında sürekli bir kuvvet iletimi olacak şekilde, kemik ile implant arasında herhangi bir doku olmaksızın oluşturulan bağlantı olarak tanımlamıştır (5). Titanyumun hava ile temas etmesi sonucunda yüzeyinde oksit tabakası oluşmakta ve konak dokuya temas eden bu oksit tabakası biyolojik yanıtı oluşturmaktadır. 2000'li yıllara kadar osteointegrasyon, implant stabilitesinin sadece histolojik ve klinik özelliklerini ifade etmekteydi fakat Branemark ve ark. 2005 yılında osteointegrasyonu yeniden tanımlamışlardır. Fonksiyon sırasında, ağrıya neden olmayan, stabil, protetik restorasyona destek olan, hayat boyu enflamatuvar yanıtı neden olmayan veya gevşeme göstermeyen implantlar osteointegre olarak tanımlanmıştır. Histolojik olarak ise, mikroskopik incelemede kemik ve implant arasında bağ dokusu olmaması olarak tanımlanmıştır. Normal fizyolojik kuvvetler altında yapısal ve fonksiyonel bağlantıların deformasyon göstermediği, konakta enflamasyon ve ret mekanizmasına neden olmayan implantlar osseointegre olmuştur (8).

2.2.3. Primer Stabilité

İmplantın ilk yerleştirilmesi sırasında elde edilen direnç olarak adlandırılan primer stabilité, vakanın başarısı için önemli bir faktör olarak kabul edilir ve

osteointegrasyon için temel bir ön koşuldur. Yapılan çalışmalar kemik yoğunluğunun, uzunluğunun, genişliğinin, implant tipinin ve uygulanan cerrahi tekniğin primer stabiliteyi etkilediğini göstermiştir (162). Sekonder stabilite ise implantasyondan sonra implant gövdesi etrafındaki kemikleşmeye bağlıdır (114).

Primer stabilitenin klinik olarak ölçütü yerleştirme torkudur. Yüksek yerleştirme torku implantın iyi fikse olduğunu gösterir ve kemik içinde mekanik olarak stabildir (126). Primer stabilitenin değerlendirilmesinde yerleştirme torku dışında diğer bir yöntem de rezonans frekans analizi (RFA) stabilitenin ölçülmesidir. RFA ile implantın hem primer hem de sekonder stabilitesi ölçülmekte ve osteointegrasyonun herhangi bir aşamasında yükleme ve protetik rehabilitasyonun uygunluğunun değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (90). Primer stabilitenin değerlendirilmesinde perküsyon testinden de yararlanılmaktadır. İmplantın üzerine dikey yönde uygulanan perküsyon ile alınan ses de implantın stabilitesi ve osteointegrasyonu hakkında bilgi vermektedir (6). İmplantın stabilitesinin değerlendirilmesindeki diğer bir yöntem de çıkarma torkudur. Abutment bağlantısı sırasında uygulanan geri tork stabilite hakkında bilgi vermektedir. İmplantın tork uygulama sonrası dönmesi implantın osteointegre olmadığını göstermektedir (173).

2.2.4. Osteointegrasyonun Değerlendirilmesi

Osteointegrasyonun değerlendirilmesinde invazif ve invazif olmayan metodlar kullanılmaktadır. İnvazif olmayan metodlar: perküsyon testi, radyografi, periotest, dental fine tester, yerleştirme torku ölçümü ve rezonans frekans analizidir. İnvazif yöntemler ise; çıkarma torku ölçümü, histolojik incelemelerdir.

2.2.4.1. İnvazif olmayan yöntemler

2.2.4.1.1. Perküsyon

Osteointegrasyon ve implant stabilitesinin değerlendirilmesinde klinik olarak kullanılan basit bir yöntemdir. Metal bir alet ile implanta veya üzerindeki protetik restorasyona dikey yönde vurularak uygulanan bir yöntemdir. Osteointegrasyon başarılı ise perküsyon sonucunda daha metalik bir ses gelmekte, osteointegrasyon başarılı değil ise daha donuk bir ses gelmektedir. Temel mantığı implanttan gelen sese göre rezonansı

tahmin etmektir. İnsan kulağının, gelen sesin rezonansını ayırt etmede yeterli olmaması yöntemin dezavantajıdır ve bu nedenle elektronik bir cihaza ihtiyaç duyulmaktadır. Elde edilen sonuçlar görecelidir ve kesin bilgi vermemektedir (20).

2.2.4.1.2. Radyografi

Osteointegrasyonun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Sadece implant operasyonu öncesi tespit için değil, aynı zamanda hem osteointegrasyon tespiti hem de protetik restorasyonun durumunu kontrol etmek için de kullanılmaktadır. İmplant operasyonu öncesi değerlendirme ve planlama için sıklıkla panoramik röntgen ve bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. İmplant operasyonu sonrası uygulanacak genel radyografi protokolü; implant operasyonunu takiben implantın ve anatomik yapıların durumunu kontrol etmek için, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve sonrasında yıllık kontrol röntgenleri şeklinde yapılmaktadır. Alınan radyografilerin temel amacı, implant kemik ilişkisini görmek, marjinal kemik seviyesini takip etmek ve implant etrafında oluşabilecek patolojileri gözlemlemektir. Strid, operasyon sonrası iyileşme dönemi ve daha sonraki takip dönemlerinde marjinal kemikte kayıp olduğunu bildirmiştir. Sağlıklı kabul edilebilecek bir implantın etrafında oluşan bu marjinal kemik kaybı, fizyolojik remodeling ve implant aracılığıyla kemiğe iletilen kuvvetlerin kemikte neden olduğu cevap sonucu meydana gelebilmektedir. Branemark implant sisteminde, marjinal kemikteki kayıp miktarı operasyondan itibaren, yükleme dönemindeki 1 yıllık döneme kadar ortalama 1,2 mm'dir. İlk yıldan sonraki rutin takip döneminde de ortalama kemik kaybının yıllık 0,1 mm olduğunu bildirmişlerdir (170). Strid, implanta uygulanan düzensiz ve aşırı kuvvet nedeniyle yıllık 3 mm'ye kadar marjinal kemik kaybı rapor etmiştir (170). Bu nedenle erken dönemde yapılan radyografik kontroller implant prognozu açısından önem arz etmektedir. Kullanımının kolay ve tekrarlanabilir olması yöntemi avantajlı kılmaktadır. Stabilitenin değerlendirilmesinde standardizasyonun zor olması yöntemin dezavantajıdır (170).

2.2.4.1.3. Periotest

Periodontal ligamentin sönüm özelliğinin sayısal olarak belirlenmesi için geliştirilmiş bir cihazdır (Periotest, Siemens AG, Bensheim, Germany). Bu cihazda,

elektromagnet tarafından dişe doğru konumlandırılan metal bir uç kullanılmaktadır (158). Cihaz, diş mobilitesi sonucu oluşan temas zamanını tespit etmektedir.

Oka ve ark., tavsiyesine göre; ölçüm sırasında periotest metal ucu yatay yönde tutulmalı; metal ucun uyguladığı kuvvet patolojili bir diş için normalden yüksektir; ölçüm sırasında elde edilen değerler, periodontal ligamentin biomekanik belirteçlerindeki değişimle her zaman paralellik göstermeyebilir (131).

Sağlıklı bir implanttaki periotest değeri, periodontal ligament ile desteklenen bir dişe göre daha düşüktür (134). Tricio ve ark., 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada, 402 adet implant çalışmaya dahil etmişler ve alt çenede yaptıkları ölçümlerin %93'ünün 0'ın altında ve çoğunlukla -4 olduğunu bildirmişlerdir. Üst çenedeki ölçümlerin %70'inin 0'ın altında ve çoğunlukla -2 olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucunda cihazın yeterli hassasiyete sahip olmadığı görülmüştür (182).

Carr ve ark., periotest değerleri ve çıkarma torku değerleri arasındaki ilişkiyi yetişkin maymun deneyinde incelemişlerdir. Titanyum alaşım, saf titanyum ve hidroksiapatit (HA) yüzeyli implantların periotest değerleri karşılaştırıldığında aralarında bir fark bulunamamıştır. Kullanılan implant materyali ile çıkarma torku arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çalışmanın istatistiksel sonucunda, çıkarma ve periotest değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (23).

Morris ve ark., radyografiler ve periotest değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 94 implant kullanılarak yapılan çalışmada, Periotest değeri ve kemik seviyesi arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Yapılan çalışmada alt çenedeki implantların periotest değerleri üst çenedeki implantların değerlerinden daha düşük bulunmuştur (120).

Yapılan çalışmalar sonucunda periotest cihazının osteointegrasyonun ve stabilitenin değerlendirilmesinde yeterli güvenilirliğe sahip olmadığı görülmüştür.

2.2.4.1.4. Dental Fine Tester

Dental Fine Tester (Kyocera; Tokyo, Japonya), diş ve implant stabilitesini değerlendirilmek amacıyla kullanılmaktadır. Cihaz plastik uçlu bir çekiç ve açılı el aletinden oluşmaktadır. Küçük bir akselometre içermektedir ve çekiç dişe vurulduğunda temas akselerasyonunu ölçmektedir. El aleti, elektronik bir kontrol mekanizmasına

bağlanır. İmplant veya diş en fazla 10 kat temas ettirilir. Temas sonrası mobilité değeri ortalama olarak alınır. Elde edilen değér DFT (Dental Fine Tester) birimi olarak görünür. DFT birimi 0,0 ile 3,9 arasındadır. Dental Fine Tester invaziv olmayan bir yöntemdir. DFT ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır (83).

2.2.4.1.5. Rezonans Frekans Analizi

Bu yöntemde, transdüktöre bir uyarı gönderilir ve bu uyarıyla alınan cevabın frekansı ile implantın stabilitesi ölçülür. Transdüktör implant üzerine vidalanır ve RFA kullanılarak kontrol edilir (115). Transdüktör implant üzerine vida ile sabitlenen basit bir parça olarak tasarlanmıştır. Bu parça belirli frekanslar ile uyarılarak ilk eğilme (flexural) rezonansı ölçülür. Rezonans frekansı yapının stabilitesine bağlı olarak değişmektedir. Düşük frekans değeri, kötü stabiliteyi göstermektedir.

Uyarıcı sinyal frekansı 5-15 kHz arasında değişen ve en yüksek 1 volt değerinde olan bir sinus dalgasıdır. Rezonans frekans değeri Hertz cinsinden değerlendirilmektedir. İlk jenerasyon cihazın boyutlarının büyük olması kullanımını zorlaştırdığı için, araştırmacılar daha küçük ve kullanışlı bir cihaz arayışına girmiştir. Bunun sonucunda 2000 yılında OsstellTM (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) adlı cihaz üretilmiştir. OsstellTM kullanımı oldukça basit ve boyutları küçüktür. İlk jenerasyonda kullanılan cihaz rezonans frekans değerini Hertz cinsinden ölçmekte ve bu da istatistiksel verilerin hesaplanmasını zorlaştırmaktaydı. Bu yüzden son geliştirilen OsstellTM (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) cihazında, frekans değerleri İmplant Stabilite Katsayısı (Implant Stability Quatient=ISQ) adında bir skala ile ölçülmektedir. 0 ile 100 arasındaki değerler kullanımını kolaylaştırmıştır. Hertz cinsinden ölçülen bu değér, cihaz tarafından ISQ değerine çevrilerek ekranda görünmektedir. Daha sonra yeni versiyon olan kablosuz Mentorr modeli üretilmiştir. Bir önceki cihaz ile arasındaki fark, implant ve cihaz arasında kablo bağlantısı olmaması ve daha küçük boyutlarda olmasıdır. Böylece klinik kullanımı son derece kolaylaşmıştır. N. Meredith 1996 yılında bu konuyla ilgili birçok çalışma yapmıştır (116). Bu çalışmalar sonucunda RFA yönteminin stabilite ölçümünde son güvenilir değerler verdiğini göstermiştir. Bu çalışmaların birinde, alüminyum blok içerisine çeşitli yüksekliklerde yerleştirilen implantların ISQ değeri ölçülmüştür. Ölçülen frekans değeri ile yerleştirilen implantların açıkta kalan kısımlarının yüksekliği arasında güçlü

bir ilişki tespit edilmiştir. İn vivo çalışmalar da yapılmış ve in vitro çalışmalarla aralarında güçlü bir ilişki bulunmuştur. İn vitro çalışmalardan sonra hayvan deneylerine geçilmiş ve hayvan deneylerinde sıklıkla tavşanlar kullanılmıştır. Hayvan deneylerinde tavşanların tibia ve femur kemikleri kullanılmıştır. İmplantların yerleştirilme sırasında ve daha önceden planlanmış aralıklarla rezonans frekans analizi yapılmış ve histomorfometrik incelemeler ile de bu değerlerin sağlanması yapılmıştır. İmplant operasyonu sonrası ilerleyen dönemlerde rezonans frekans analizi değerlerinde artış gözlenmiştir ve histomorfometrik incelemelerde de kemik implant temas alanlarında artış tespit edilmiştir. Bunun sonucunda rezonans frekans analizi ölçümünün implantın yerleştirilmesi ve daha sonraki iyileşme döneminde de yapılabileceğini göstermiştir (114). Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada ise greftleme ile birlikte yapılan implant operasyonu sonrasında, greftlenmiş ve greftlenmemiş alandaki implantların rezonans frekans analizi değerleri karşılaştırılmıştır ve greftlenmiş bölge ile greftlenmemiş bölge arasındaki farkların tespiti yapılmıştır (147). Bütün bu çalışmaların sonucunda bu tekniğin implant stabilite ölçümlerinde güvenle kullanılabileceği kararına varılmıştır (146, 147).

Tavşanlarda greftleme yapılan çalışmada, bir gruba onley greft uygulamasını takiben implant yerleştirilmiş, diğer gruba ise greft uygulamasından yaklaşık 8 hafta sonra implantlar yerleştirilmiştir. İki grupta toplam implant ve kemik arası temas miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, greftlemeden 8 hafta sonra yapılan implantların kemik implant temas alanı miktarı daha fazla bulunmuştur. Rezonans frekans analizi kullanarak yapılan bu çalışmada, greftlemeyi takiben geç dönem implantasyonda stabilitenin ve osteointegrasyonun daha iyi olduğu bildirilmiştir (145). Bu hayvan çalışmaları da rezonans frekans analiz yönteminin, in vivo olarak güvenilir bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır.

İn vitro ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan sonra, insanlar üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda da RFA' nın güvenilir bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. İmplant destekli protez kullanan hastalarda marjinal kemik kaybının artmasıyla RFA değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu veriler RFA' nın implant stabilitesini değerlendirmede güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir (117).

RFA' nın diğer bir faydası ise, ISQ değeri düşük çıkan implantla ilgili önlemlerin daha erken aşamalarda alınmasını sağlamasıdır (59). Çalışmalardan elde

edilen sonuçlara göre, üst çenedeki implant uygulamalarında rezonans frekans değerlerinde zaman içerisinde artış olurken, alt çenedeki uygulamalarda önce bir miktar azaldığı ve bunu takiben değerin stabil kaldığı görülmüştür. Ayrıca zaman içerisinde alt çene ve üst çenedeki rezonans frekans değerlerinin birbirine yaklaştığı görülmüştür. Rezonans frekans değerleri ve kesme tork değerleri arasında da bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir (58).

Meredith ve Shafie (2007), OsstellMentor® cihazı ile Osstell® cihazını kıyaslamış ve farklı yönlerden ölçüm yapması ve sonuçta tek değer vermesi nedeniyle OsstellMentor®' ü daha avantajlı bulmuştur. Klinik olarak kullanımının kolay olması ve farklı yönlerden ölçüm yapması ve sonuçta tek değer vermesi nedeniyle çalışmamızda OsstellMentor® cihazını kullandık.

2.2.4.1.6. Yerleştirme Torku Ölçümü

Yerleştirme torku ölçümü, kemikte yuva açma işlemi sırasında yivlerin kemiği keserken uyguladığı torkun ölçümü esasına dayanmaktadır. İmplant yerleştirilmesi sırasında uygulanan bir yöntemdir ve geri dönüşümsüz değildir. Johansson ve Strid tarafından uygulanan bu yöntemde, yivin uyguladığı tork değerleri bir elektromotor ile anlık olarak çizilmiştir (84). Yerleştirme torku ve kemik yoğunluğunun radyografik ölçümleri arasında kolerasyon olduğu görülmüştür.

Friberg ve ark. kesme direnci değerlerinin, kesici dişler bölgesinde premolar bölgesine göre daha yüksek olduğunu ve alt çenedeki değerlerin üst çeneden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu tekniğin, yiv açma işlemi sırasında el aletine uygulanan basınç farklılıkları ve el aletinin oryantasyonundaki farklılıklara duyarlı olduğu düşünülmektedir (60).

İmplantı yerleştirmeden önce kemik kalitesini saptamak için kullanılamaması ve implantın açısını belirledikten sonra kontrol amaçlı ölçüm yapılamaması tekniğin dezavantajıdır. İmplant yerleşimi sırasında, implantın iyileşme periyodu ve yükleme protokolü ile ilgili fikir verebilmektedir. Bu teknikte elde edilen değerler, kullanılan frezin keskinliğine ve implantın makromorfolojik özelliklerine göre değişebilmektedir (60).

2.2.4.2. İnvaziv Yöntemler

2.2.4.2.1. Çıkarma Torku Ölçümü

İmplant ve doku arasındaki bağlantının kalitesini belirlemek için kullanılan, implantı kemikten ayırmak amacıyla uygulanan torsiyonel kuvvetin ölçülmesi esasına dayanan invaziv bir yöntemdir. İlk olarak 1991 yılında Johansson ve Albrektsson tarafından tanımlanmıştır. Bilgisayarlı bir tork sürücüsü ile implanta saatin ters yönünde döndürme kuvveti uygulanır ve implant dönmeye başlayıncaya kadar uygulanan kuvvet miktarı arttırılır. Johanson ve Albrektsson, çıkarma torkunu ölçmek amacıyla elle kullanılan (Tohnichi tork gauge) cihaz da kullanmışlardır (80).

Yapılan çalışmalarda çıkarma torku ve implant ile kemik arasındaki temas miktarı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (21, 81). Kemik implant arasındaki bağlantının sayısal ölçümü olarak değerlendirilmiştir. Torkun belirsiz olarak uygulaması, yüksek yükleme oranında neden olabileceği için başarısızlıkla sonuçlanabilir. Tork ölçümü sırasında kullanılan yöntem sonuçları etkileyebilir (80). Elle kullanılan tork aletinin dezavantajı, uygulama hızının ve elle kontrolün zor olmasıdır. Klinik olarak osteointegrasyonu ölçmek için kullanılmayıp, sadece araştırma amaçlı kullanılan bir yöntemdir.

2.2.4.2.2. Histomorfometrik inceleme

İmplant ve kemik arasındaki temas miktarını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. İmplant materyali ve kemiğin fiziksel özelliklerinin farklı olması nedeniyle uygulaması zor bir yöntemdir. Donath, Kirsh ve Osborn, kemik ile implant bağlantısını mikroskopik olarak inceleme amacıyla kemik dokusu kalınlığını 10µm'a kadar indirildiği bir yöntem tanımlamışlardır (40). Kemik ile implant arasındaki temas miktarının mikroskop altında ölçülmesi amacıyla kullanılan bir yöntemdir (82, 163). Donath, Kirsh ve Osborn, implant yerleşiminden 5 gün sonra, kemik ile implant arasında çok çekirdekli dev hücrelerin yerleştiğini gözlemlemişlerdir. Zamanla dev hücrelerin azaldığı ve kemik implant temas miktarının arttığı tespit edilmiştir. Histomorfometrik incelemede, implant ve kemik temas oranını ölçmek amacıyla implant ve kemikten kesit alınmaktadır. İncelenen parametreler; kemik implant temas alanları ve yivler arasında kalan kemik alanlarını içermektedir. Elektron mikroskobu ile

yapılan çalışmalarda, implant yüzeyine yakın bölgede kollajen yapının bulunduğu edilmiştir (43, 152).

2.2.5. Dental İmplantolojide Başarı Kriterleri

İmplantların uzun süre fonksiyon görebilmesi ve hasta beklentilerini karşılayabilmesi amacıyla, sürekli olarak yüzey özellikleri ve dizaynları geliştirilmektedir. Yapılan bu geliştirmelerdeki amaç, hem estetiği daha iyi duruma getirmek hem de marjinal kemik kaybını azaltmak ve osteointegrasyonu arttırmaktır. İmplantın başarılı olması demek sadece ağızda kalması değil, hem estetik hem de fonksiyon açısından hasta beklentilerini karşılamasıdır (4).

Albrektsson ve ark implantın başarılı sayılabilmesi için gerekli kriterleri belirtmiştir (4):

- İmplantta mobilite olmamalı
- İmplant yerleştirilmesinden sonra 1 yıl içindeki marjinal kemik kaybı 1 mm'den, sonraki yıllarda 0,2 mm'den az olması
- İmplant çevresi radyolusensi olmaması
- Ağrı, parestezi ve enfeksiyon olmaması

2.3. RADYOTERAPİ

2.3.1. Tanımı ve Tarihçesi

Radyoterapi; kanser tedavisinde x-ışınları, elektronlar ve gama ışınları gibi iyonizan radyasyonun kullanıldığı bir yöntemdir (96). Mevcut tümörün hacmi ve lokalizasyonu belirlenerek, tümör etrafındaki sağlam dokularda olabildiğince az hasar yaratarak, planlanan radyasyon dozu uygulanarak hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve sağ kalım süresinin uzatılması amaçlanmaktadır. Küratif RT uygulamalarında, tümörün tamamen ortadan kaldırılması amaçlanırken, palyatif RT uygulamalarında ise tümör hacminin azaltılması ve semptomların ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır.

19. Yüzyılın sonlarında Röntgen'in X-ışınlarını, Curie'nin radyumu, Becquerel'in radyoaktiviteyi keşfetmesiyle radyoterapinin temelleri atılmış oldu (64, 122).

1895 yılında Röntgen, düşük basınçlı ortamda gazların içinden geçen elektrik akımı ile ilgili çalışması sırasında; karanlık bir odada, ışıktan korunma amaçlı siyah bir kartonla kapatılmış ve içi boşaltılmış bir tüpün önüne karısı, elini bir süre hareketsiz tuttuğu zaman, elindeki kemiklerin ve parmağındaki yüzüğün gölgesinin palete düştüğünü fark etmesiyle X ışınlarını keşfetmiştir.

1896’ da Becquerel’in radyoaktiviteyi, 1898’ de de Curie’ nin radyumu bulması ile iyonize radyasyonun tıp branşında kullanılmı ile ilgili çalışmalar başlamıştır (42). Radyumun bulunmasından kısa bir süre sonra, radyoterapi kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yan etkilerinin çok olması nedeniyle 1920’li yıllara kadar pek kullanılamamıştır. Coutard ve Hautant 1922 yılında, ileri evre larenks kanseri olan vakada, ileri derecede komplikasyon olmadan radyoterapi ile tedavi etmeyi başarmışlardır. Coutard 1934 yılında, RT’nin temelini oluşturan doz-zaman ilişkisini ve uzun süreli fraksiyonel tedavi yöntemini geliştirmiştir (42, 122). 1943 yılında betatron, 1951 yılında kobalt-60 teleterapi ünitesi, 1952 yılında ise lineer hızlandırıcı gibi yüksek enerji üreten cihazların üretilmesiyle radyoterapideki gelişmeler devam etmiştir. Son olarak ise yoğunluk ayarlı ve multileaf kolimatörlü RT makinaları üretilmiştir ve günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (42).

2.3.2. Baş Boyun Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları

Kanser tedavisi medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve cerrahında aralarında bulunduğu, multidisipliner bir yaklaşımla uygulanmaktadır. Tanı ve evreleme sonrası, tümörün ve hastanın durumu değerlendirilerek uygulanacak tedavi yöntemi belirlenir. Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi duruma göre tek başlarına veya kombine olarak uygulanır. Tedavinin temel amacı tümörü yok etmek, hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve aynı bölgede yeni gelişecek olan kanserleri önlemektir (71). Baş boyun kanserlerinde, erken evrelerdeki vakalarda, tek başına cerrahi veya radyoterapi uygulanarak başarı elde edilmektedir. Fakat ilerleyen evrelerde tek başına cerrahi veya radyoterapi yeterli olmamaktadır ve kombine olarak kullanılmaktadır.

2.3.2.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavideki amaç, hastada minimum düzeyde fonksiyon ve estetik kaybı yaratacak şekilde tümör ve bölgedeki lenf bezlerinin çıkarılmasıdır. Baş boyun kanserlerinde, tümör geniş eksizyonla çıkarılır, bilateral boyun diseksiyonu ile lenf bezleri de çıkarılır ve kalan dokuların rekonstrüksiyonu yapılır. Erken dönem kanser hastalarında sadece cerrahi tedavi yeterli olabilirken, ileri evre kanser vakalarında ise sadece cerrahi tedavi yeterli olmayıp, ek olarak kemoterapi veya radyoterapi de eklenmektedir. Cerrahi tedavi sonucu eksizyonu yapılan alana ve büyüklüğüne bağlı olarak fonksiyon kaybı ve estetik sorunlar meydana gelebilmektedir (14, 26).

2.3.2.2. Kemoterapi

İleri evre kanser vakalarında cerrahiye veya radyoterapiye ek olarak kemoterapi de uygulanmaktadır. Sıklıkla kullanılan kemoterapötik ajanlar: sisplatin, fluorourasil, bleomisin, mitomisin, metotreksat ve hidroksiüredir (1).

2.3.2.3. Radyoterapi

Kanser tedavisinde radyoterapi ameliyat öncesi, ameliyat sonrası veya ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Erken evre kanserlerde radyoterapi tek başına cerrahi kadar başarılı sonuçlar vermekteyken, ileri evre kanserlerde ise cerrahiyle kombine olarak uygulanmaktadır. Operasyon öncesi radyoterapi uygulamasındaki amaç; tümörün tekrar etmesini önlemek, operasyon sırasında tümör hücrelerinin yayılımını engellemek, operasyonel açıdan rezeksiyon şansı olmayan veya sınırda olan durumlarda tümörün küçülmesini sağlayarak operasyona uygun hale gelmesini sağlamaktır (77, 96). Postoperatif radyoterapi uygulamalarındaki hedef ise tümörün tekrar etmesini engellemek, operasyon sonrası kalmış olan tümör hücrelerini yok etmek ve ilgili bölgedeki lenf nodlarına yayılmış olan tümör hücrelerini yok etmektir (138).

Radyoterapi uygulaması sonrası, hücre DNA' sı veya hücrenin diğer yapılarında hasar meydana gelir. Bu radyoterapinin direkt etkisidir. İndirekt etkide ise radyasyona bağlı olarak serbest oksijen radikalleri oluşur ve serbest oksijen radikalleri hücresel yapılara zarar verir ve hücre ölümü gerçekleşir (64). Radyoterapi uygulaması sonucu hücrelerde meydana gelen DNA hasarına bağlı olarak hücre bölünme mekanizması

bozulur. Mitoz bölünme aşamasındaki hücrelerde, ölüm hemen meydana gelir fakat diğer aşamalardaki hücrelerde ölüm birkaç mitoz bölünme sonrasında meydana gelir. Radyoterapi uygulaması sonrası radyasyona bağlı hasar sadece kanser hücrelerinde değil aynı zamanda sağlıklı hücrelerde de hasar meydana getirir. Sağlıklı hücrelerin kendini onarma ve rejenerasyon kapasitesi kanser hücrelerinden daha yüksek olması nedeniyle terapötik kazanç elde edilir (64, 122).

Tümörün yok edilmesi uygulanan ışın dozu ile ilişkilidir. Klinik uygulamada radyoterapi günlük dozlar şeklinde uygulanır. Günlük dozlara bölünerek uygulanmasındaki temel amaç; tümörü yok ederken çevredeki sağlıklı hücrelere en az zararı vermektir. Günlük dozlar arasında, sağlıklı dokuların rejenerasyon kapasitesi daha iyi olduğu için, uygulama periyotları arasında sağlıklı dokuların kendilerini onarma şansı olmaktadır (92, 140).

Radyoterapi iki şekilde uygulanmaktadır:

1. Dahili Radyoterapi (Brakiterapi)
2. Harici Radyoterapi (Teleterapi)

Harici radyoterapide, radyasyon kaynağı ile hasta arasında belirli bir mesafe (2-100 cm) bırakılmaktadır. Kullanılan cihaza ve uygulanan tekniğe göre bu mesafe değişmektedir (24). Günümüzde harici radyoterapi uygulamalarında Kobalt-60 cihazları ile üretilen gama ışınları ve lineer hızlandırıcılar ile üretilen X ışınları kullanılmaktadır (122).

Dahili radyoterapi ise, radyasyon kaynağı vücuda, tümöre, vücut boşluklarına temas edecek şekilde veya tümörün içine yerleştirilecek şekilde uygulanır (91). İnternal radyoterapide gama ışınları ve beta parçacıkları kullanılmaktadır. Uygulamanın temel amacı tümöre maksimum dozu verebilmektir (164). Bu sayede tümör maksimum dozu alırken sağlıklı dokular daha az radyasyondan etkilenmektedir. Dahili radyoterapi, harici radyoterapiye destek olarak da uygulanabilmektedir. Harici radyoterapiye göre daha az yan etkiye sahiptir (151). Sıklıkla prostat, meme, jinekolojik kanserlerde, dudak, cilt, ağız tabanı, dil, ekstremitelerde yerleşmiş yumuşak doku sarkomları, anal bölge kanserlerinde ve özefagus kanserlerinde uygulanmaktadır (196).

2.3.4. Baş Boyun Bölgesi Radyoterapinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Radyoterapi uygulamasında tümör etrafındaki sağlıklı dokular da radyasyondan olumsuz etkilenmektedir. Erken dönemde ve geç dönemde görülen birçok yan etkisi bulunmaktadır. Geç dönemde görülen yan etkiler, yavaş bölünen veya bölünemeyen kas, sinir ve kemik hücrelerinde görülür (17).

RT uygulaması sonrası radyasyondan etkilenen kemik dokusunda hücresel ve vasküler değişiklikler meydana gelir (70). Damar endotel hücreleri osteoprogenitör hücreler, osteositler ve osteoblastlar radyoterapi sonrası apoptozise uğrar. Bunun sonucunda kemiğin medüller bölgesinde fibrozis ve hyalinizasyon meydana gelir ve vaskülarizasyon azalır (16, 98).

Osteoblastlar osteoklastlara göre radyasyona daha duyarlıdır ve bunun sonucunda aralarındaki denge bozulmasıyla kemik yapım ve yıkım oranı değişir ve kemik yıkımı meydana gelir. Kemik matriksi yapımı ve mineralizasyonu azalır ve patolojik kırık oluşma riski meydana gelir (189).

Vasküler endotel hasarı sonucu doku perfüzyonu bozulmaktadır (136). Geç dönem etkilerin en önemli nedeni budur. Bu hasarlar vaskülogenez ve anjiyogenez ile onarılmaktadır fakat bu onarım mekanizması endotel hücrelerinin ve progenitör hücrelerin etkilenmesi ve apoptozisi sonucu bozulmaktadır (10). Hücre sayısında olan azalma nedeniyle, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) üretimi azalmaktadır (41). Bunun sonucu olarak vaskülaritede azalma, kanlanmada miktarında azalma ve dokuda atrofi meydana gelir (41, 181). Hücresel, vasküler ve metabolik değişiklikler sonucu kemik nekrozu gibi geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelir (79).

Tedavinin yan etkileri, hastanın yaşına ve genel durumuna, tümörün boyutuna ve lokalizasyonuna, uygulanan günlük ve toplam doz miktarına bağlıdır. Yan etkileri akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Kronik etkiler tedaviden uzun süre sonra ortaya çıkmaktadır ve geri dönüşümsüzdür. Akut etkiler ise tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır ve tedavi sonrası geri dönmektedir (123). Başlıca akut etkiler; mukozit, mukozal enfeksiyonlar, tat alma bozukluğu ve tükürük bezi enfeksiyonudur. Kronik etkiler kollojen sentezi ve fibroziste artış sonucu meydana gelir. Bu değişim sonucu dokuda damarlanmada, kanlanmada ve oksijenizasyonda azalma olur. Dokunun tamir ve yenilenme kapasitesi bozulur, enfeksiyon ve nekroz riski artar. Sıklıkla görülen kronik etkiler ise kserostomi, mukozal ve kütanöz fibrozis, tükürük miktarında azalma,

temporomandibüler eklem hastalıkları, diş çürükleri ve demineralizasyon, yutkunma güçlüğü ve osteoradyonekrozdur (119).

Oral mukozada ülserasyon ve enflamasyon ile karakterize, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen, ciddi enfeksiyonlara neden olabilen bir yanettir (65). Radyoterapi başlangıcından yaklaşık 2 hafta sonra eritem ve ödemle birlikte ilk belirtileri ortaya çıkar. Bu dönemde ağızda yanma ve sıcak ve baharatlı yiyeceklere karşı toleransta azalma meydana gelir. Radyasyon dozu arttıkça eritemli alanlarda ülserasyon meydana gelir. Ülsere alanlar nedeniyle yutma, konuşma, yeme bozukluğu ve enfeksiyon gelişimi riski artmaktadır. Radyoterapiden 2-3 hafta sonra bu lezyonlar iz bırakmadan iyileşir. Mukozitin şiddeti hastanın genel durumuna, radyasyon miktarına, hastanın yaşına, ağız kuruluşuna, beslenme durumuna, lokal iritanların varlığına ve enfeksiyon varlığına göre değişmektedir (44, 167).

Ağız kuruluşu, uyarılmamış tükürük salgısının 0.1 ml/dk'nın altına düşmesidir. Ağızdaki pH düşer, tükürük ve İmmünglobülin A miktarı azalır, tükürüğün tamponlama kapasitesi azalır, diş çürüklerinde artış meydana gelir. Ağızda yanma, kötü koku, disfaji, konuşma zorluğu ve tat almada bozukluk meydana gelir (67). Ağız kuruluşunun şiddeti, radyoterapinin süresine, dozuna ve lokalizasyonuna bağlıdır. 12 aydan sonra kendiliğinden düzelmez (67, 193).

Oral mukoza epitel, patojenlere karşı koruyucu bir bariyer görevi görmektedir. Epitelin zarar görmesiyle patojenlerin lokal ve sistemik enfeksiyon oluşturma olasılığı artmaktadır. En sık enfeksiyona neden olan fırsatçı patojen *Candida Albicans*' tır (179). Tükürük miktarında ve fagositik aktivitede azalma sonucu enfeksiyon oluşturmaları (144). Mukoza üzerinden kolayca sıyrılabilen beyaz plaklar şeklinde, atrofik veya eritematöz şekilde görülebilir.

Tedavisinde sıklıkla topikal uygulanan nistatin kullanılmaktadır. Klorheksidin kullanımı mantar enfeksiyonu gelişme riskini azaltmaktadır (48, 179). Topikal tedavinin yetersiz kalması durumunda sistemik tedaviye geçilir. Sistemik tedavide sıklıkla flukonazol ve itrakonazol kullanılmaktadır. Bu ilaçların profilaktik kullanımı da mantar enfeksiyonu gelişim riskini azalttığı rapor edilmiştir (46).

Radyoterapi sonucu meydana gelen fırsatçı enfeksiyonlardan biri de herpes simpleks virüs enfeksiyonudur. Tedavisinde asiklovir kullanılmaktadır (93).

Radyoterapi sonrası kuruluk ve oral hijyen eksikliği nedeniyle streptokokal enfeksiyon gelişimi olabilmektedir. Tedavide oral hijyen rehabilitasyonu ve antibiyotik kullanılmaktadır (197).

Radyoterapiden yaklaşık olarak 2-3 hafta sonra gelişmektedir. Tat tomurcuklarında meydana gelen hasar sonucu oluşmaktadır (127, 200).

Tat alma bozukluklarının düzeltilmesi amacıyla çinko sülfat kullanımı yarar sağlamaktadır. Tat alma bozukluğundaki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücrel düzende etkisinin olduğu düşünülmektedir (150).

Radyoterapi uygulamasında, çiğneme kasları ve temporomandibuler eklemin radyasyona alanına girmesiyle, yapısında fibrozis meydana gelir. Bunun sonucunda ağız açmada zorluk meydana gelir. Radyoterapi sonrası 3-6 ay arasında, gelişen trismusun şiddeti belirginleşir. Tedavisinde çeşitli egzersizler uygulanmaktadır (119).

Tükürük miktarında azalma ve tamponlama kapasitesinin bozulması sonucu diş çürüğü gelişim riski artmaktadır. Tükürükteki kalsiyum ve fosfatın azalması, pH değerinin artması sonucu dişlerde deminerilizasyon ve çürükler meydana gelmektedir. Çürük gelişimini engellemek için; oral hijyen optimum duruma getirilmeli, ağız kuruluğu azaltılmalı, topikal florid uygulaması yapılmalıdır. Şeker tüketimi azaltılmalı, çürük riskini arttıracak yiyeceklerin tüketiminden kaçınılmalı, alkol ve sigara tüketimi bırakılmalıdır (119).

2.3.5. Osteoradyonekroz

Osteoradyonekroz, radyoterapinin en zor ve geri dönüşümü olmayan komplikasyonudur. Osteoradyonekroz, radyasyon bölgesindeki kemiğin üzerindeki mukozanın açılarak altında kalan kemik dokunun açığa çıkması ve bu ekspozite kemiğin nekroz olmasıdır. ORN geri dönüşü olmayan ve RT'nin en zor baş edilen komplikasyonlarından biridir (66).

İlk defa 1922 yılında Regaud tarafından tanımlanmıştır (148). Günümüze kadar osteoradyonekrozu tanımlamak için birçok teori ortaya atılmıştır fakat günümüzde en kabul göreni hipovaskülerite, hiposelülerite ve hipoksi teorisi olmuştur (109, 118). Ewing, 1926 yılında radyasyon osteiti olarak tanımlamıştır ve patolojisini açıklamıştır (52). Meyer, osteoradyonekrozu osteomyelitin özel bir türü olarak açıklamıştır (118).

Titterington, radyasyon almış kemikte görülen osteomiyelit tanımlamasını yapmıştır (180). Marx, 6 aydan uzun sürede iyileşmeyen, radyasyon almış bölgede bulunan, 1cm' den büyük boyutlarda ekspoz kemik olarak tanımlamıştır (109). Günümüzdeki tanımı ise, tümör rekürrensi, metastaz ve primer tümör nekrozu olmadan ortaya çıkan, radyasyon bölgesinde bulunan, yumuşak doku nekrozuyla birlikte görülen iskemik kemik nekrozudur (194).

Bütün araştırmacılar tarafından kabul edilen osteoradyonekrozun ortak belirtileri;

- Işınlanmış bölge içerisinde bulunmalı
- İlgili bölgede tümör rekürrensi olmamalı
- Mukozal iyileşme meydana gelmeden kemik dokusu ekspoz olmalı
- Açıktaki kemik dokusu nekroz olmalı
- Fistül, selülit veya patolojik kırık olması şart değildir (194).

En sık mandibulada görülmektedir. Çünkü damarlanması daha azdır ve kemik yoğunluğu daha fazladır. Mandibula dışında maksilla, temporal kemik ve hyoid kemikte de görülmektedir (48). Mandibulada görülme olasılığı %2-15 arasında değişmektedir (97). Genellikle radyoterapi sonrası 4.ay ile 2.yıl arasında görülmektedir. Görülme riski bütün hayat boyu devam etmektedir (27). Mandibulada retromolar bölgeden premolar bölgeye kadar olan bukkal korteks, osteoradyonekroz görülme riskinin daha fazla olduğu bölgelerdir. Çünkü bu bölgedeki kemik daha yoğundur ve bu yüzden radyasyon emilimi bu bölgede daha fazladır (121).

Osteoradyonekroz erken dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Fakat bazı hastalarda şiddetli ağrı da görülebilmektedir. Diğer semptomları; his kaybı, ağız kokusu, kötü tahissetme, ekspoz kemik alanında besin gömülmesi, fistül oluşumu ve patolojik kırıklardır (13).

Dental sorunlar, diş çekimi, dentoalveoler cerrahi ve travma osteoradyonekroz için önemli bir risk faktörüdür. Dişleri mevcut olan hastalarda, osteoradyonekroz gelişme riski edante hastalara göre 3 kat daha fazladır. Çünkü diş çekimi ve periodontal hastalıklar osteoradyonekroz riskini arttırmaktadır. Diş çekiminden sonra osteoradyonekroz gelişme riski posterior bölgede daha fazladır (178). Bazı vakalarda kendiliğinden de gelişebilmektedir.

Araştırmacılar, hastaların düzenli kontrollerinin yapılarak, oral hijyenin sağlanarak ve gerekli önlemlerin alınarak yapılan tedaviler sonucunda osteroradyonekroz riskinin azaltılabileceğini bildirmişlerdir (31, 124). Osteoradyonekroz riskini azaltmak için, hastanın diş tedavileri radyoterapiye başlamadan önce bitirilmelidir (124). Radyoterapi önce dental tedaviler mümkün olduğunca konservatif şekilde yapılmalıdır (45, 47). Yapılan çalışmalarda, radyoterapiden hemen önce ve hemen sonra yapılan diş çekimlerinde osteoradyonekroz gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (29).

Radyoterapi öncesi diş çekim endikasyonları;

- Restore edilemeyen çürükler
- Akut veya kronik periapikal patolojiler
- İleri derece periodontal patolojiler
- Kısmen sürmüş veya gömük, enfeksiyona neden olabilecek dişler

Radyoterapi öncesi en az 2-3 hafta önce diş çekimleri tamamlanmalıdır (11, 105, 185). Yapılan çalışmalarda, diş çekiminden sonra epitelin iyileşmesi için ve çekim soketlerinde osteidlerin görülmesi için 3 haftalık bir süre gerektiği gösterilmiştir (49, 75, 111). Fakat birçok araştırmacı, radyoterapinin daha fazla geciktirilmemesi için, 2 haftalık bekleme süresinin yeterli olduğunu savunmaktadır (28, 76).

Osteoradyonekroz gelişmesine neden olan faktörlerden biri de; stabilitesi bozuk olan, mukozada ülserasyona neden olan protezlerdir. Osteoradyonekroz gelişimini önlemek için protezlerin stabilitesinin ve doğru oklüzyonun sağlanması gerekmektedir (135).

Radyoterapi sırasında hastalar haftalık kontrollere çağırılmalıdır. Tedavi sonrası ilk 6 ay, aylık olarak kontrollere gelmelidir. Oral hijyen rehabilitasyonu ve topikal flor uygulamaları yapılmalıdır (125).

Radyoterapi sonrası ilk 6 ay doku tamiri için önemli bir süredir ve bu sürede mümkün olduğunca diş çekimi yapılmamalıdır (109). Radyoterapi sonrası diş çekimlerinde atravmatik yakalşım tercih edilmelidir. Dokularda minimum travma yaratılmalıdır. Kemik çıkıntıları giderilmelidir ve çekim soketleri flep kaydırılarak gerilimsiz bir şekilde primer kapatılmalıdır (106, 130). Bazı araştırmacılar hiperbarik oksijen tedavisinin proflaktik kullanımını tavsiye etmektedir (49, 109).

Ağız kuruluşunun giderilmesi osteoradyonekrozun önlenmesinde önemli bir faktördür. Çünkü ağız kuruluşu sonucunda oluşan diş çürükleri, osteoradyonekroz için predispozan bir faktördür (85). Tükürük bezlerinde oluşan hasar, alınan radyasyon dozu ile ilişkilidir. Bu yüzden radyoterapi planlaması sırasında, majör tükürük bezlerinin enazından bir kısmı mümkün olduğunca radyasyon alanının dışında tutulmalıdır. Tükürük salgısını uyaran ilaçlar ve sakız çiğnenmesi de fayda sağlamaktadır. Pilokarpin (3X1 5mg) kullanımı da tükürük salgısını arttırmaktadır. Ayrıca hastalar mümkün olduğunca salgı miktarını azaltan ilaçlardan, alkol ve sigaradan uzak durmalıdır (160).

Osteoradyonekrozda ilk olarak konservatif tedavi tercih edilmelidir. Oral hijyen optimum duruma getirilmelidir. Lokal yara bakımı, sistemik ve topikal antibiyotik kullanımı tedavi önemli bir yere sahiptir. Antibiyotiklerden penisilin, tetrasiklin ve metronidazol tercih edilmelidir. Konservatif yaklaşım ile kemiğin nekroz kısmının kendiliğinden sınırlanması beklenmeli ve sökestrin kendiliğinden atılması sağlanmalıdır. Çünkü yapılan cerrahi müdahaleler nekroz kemiğin iyileşme süresini uzatmaktadır (159, 165). Erken dönemde müdahale edilen hastaların %60'ının konservatif yaklaşımla tedavi edilebildiği bildirilmiştir (49).

Ultrason tedavisi, rejenerasyon ve kan akımının artırılması amacıyla birçok alanda kullanılmaktadır (69, 73). İskemik dokularda, yeni damar ve hücrelerin oluşmasında aracılık etmektedir. Telfah, ultrason tedavisi alan hastaların deoksihemogloblin düzeylerinde belirgin bir artış olduğunu bildirmiştir (176).

Tedavide kullanılan konservatif yaklaşımların biri de hiperbarik oksijen tedavisidir. %100'lük oksijen 2-3 atmosfer basınç altında uygulanmaktadır. Yüksek konsantrasyondaki oksijen kısa süre içerisinde solunum ve dolaşım yolu ile bütün vücuda yayılmaktadır. 1973 yılından günümüze kadar tedavide kullanılmaktadır (57).

Hiperbarik oksijen tedavisi kısa dönemde antienflamatuar etki yaratmaktadır. Hedef dokuda vazokonstriksiyon yapar. Hedef dokuda oksijen miktarı artar, ödem azalır ve fagositik aktivitede artış meydana gelir. Uzun dönemde ise kollajen sentez üretimi uyarılarak osteogenezis ve neovaskularizasyon artar (12, 15). Kloströfobisi olanlarda, viral enfeksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonlarında ve yüksek ateş varlığında kontrendikedir (159, 165).

Tedavide kullanılan diğer bir yöntem ise metilksantin türevi antioksidan olan pentoksifilin kullanımıdır. Pentoksifilin, TNFalfa (anti tümör nekroz faktörü alfa) etkisi

oluşturur, antienflamatuar etki meydana getirir. Fibroblastların çoğalmasını ve ekstraselüler matriks oluşumunu inhibe eder (166). Radyoterapi sonucu meydana gelen yumuşak doku hasarlarının tedavisinde oldukça etkilidir. Osteoradyonekroz tedavisindeki kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Pentoksifilin ve tokoferol birlikte kullanımı sinerjistik etki meydana getirir.

Delenian ve arkadaşları, 54 hastadan oluşan çalışma gruplarında, osteoradyonekroz tedavisi amacıyla uzun dönem 800mg/gün pentoksifilin ve 1000IU/gün tokoferol kullanıdırılmıştır. 12 aylık tedavi süresi sonrası etkilenen kemik dokusunda %89 oranında azalma gözlemlenmiştir (32).

Orta ve ileri derecedeki vakalarda cerrahi tedavi sıklıkla tercih edilmektedir. Geniş intraoral lezyonlar ve fistül varlığı cerrahi müdahale ve rekonstrüksiyonu gerektirmektedir. Nekroz kemik çıkartılarak, sağlıklı kanayan kemik dokuya gelene kadar kemik kürete edilir (199).

2.4. PENTOKSİFİLİN

Multiple myeloma ve ilerlemiş evrelerdeki kemik metastazlarında, bisfosfonatlar, denosumab (monoklonal antibody), antianjiyojenik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ), metastatik hastalığı olan hastalarda, kemik kırılması, omurilik kompresyonu, radyoterapi ve cerrahi gibi iskeletle ilgili girişimlerin önlenmesinde kullanılan bu ajanların en sık görülen komplikasyonudur. Ayrıca osteoporozlu ve osteopenili hastalarda da kullanılabilir (51, 110, 113, 133, 191). Osteoporoz tedavisi gören hastalarda MRONJ gelişme riski, metastatik hastalıklar nedeniyle tedavi görenlere oranla daha düşüktür (39). Steroidler, sigara kullanımı, immünsüpresif tedaviler, diyabet varlığı da MRONJ gelişme riskini arttırmaktadır (99, 156, 190). Hastaların yaklaşık %60'ında diş çekimi, periodontal cerrahi, implant operasyonu gibi cerrahi işlemler MRONJ gelişimi için major etkenlerdir (53, 156, 184).

MRONJ tedavisinde, klorheksidin (%0,12 veya %2) irrigasyonu, antibiyotik tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, düşük doz lazer terapisi, cerrahi, PRP ve Pentoksifilin-tokoferol kullanımı gibi çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır (30, 50, 55, 56, 100, 104, 110, 132, 133, 139, 169, 186, 187, 190, 191). Osteoradyonekroz

tedavisinde, pentoksifilin ve tokoferol kullanımı sonucunda semptomlarda önemli derecede düzelme görülmüştür. Yapılan çalışmalarda radyasyona bağlı fibrozisin tedavisinde etkili bulunmuştur (32, 34).

Pentoksifilin ilk olarak, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından iskemik kalp hastalıkları gibi periferik arter hastalıklarının tedavisi için kullanımı onaylanmıştır. Bir metilksantin türevi (1-(5-oxohexyl)-3,7- dimethylxanthine) olan Pentoksifilin vazodilatasyonu artırarak, kanın viskozitesini azaltarak ve eritrosit esnekliğini artırarak periferik kan akımını iyileştirir (35). Aynı zamanda, anti-tümör nekrotizan faktör alfa (anti-TNF α) etkilerini indükler, böylece iltihabı inhibe eder ve fibrozu düşürür (33, 34). Tokoferol, oksidatif stres sırasında oluşan serbest radikal hasarını azaltan ve hücre zarlarını koruyan güçlü bir antioksidandır (103). Aynı zamanda iltihabı ve dokudaki fibrozisi azaltır. Fibroblast proliferasyonunu azaltır ve kollejenaz aktivitesini arttırmaktadır (33, 34). Pentoksifilin radyasyona bağlı doku hasarında, kemik devamlılığının sağlanmasında, yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırılmasında, yara bölgesinde dehisensin azaltılmasında kullanılmaktadır (12).

Doku oksijen seviyesi, periferik arter hastalıklarında terapötik dozlarda pentoksifilin kullanımı sonucu önemli derecede artmaktadır. Periferik damar hastalıklarında kullanılmasına rağmen, bypass operasyonlarının ve tıkalı damarları açma girişimlerinin yerine kullanılmamaktadır. Pediatrik hastalardaki güvenliği ve etkinliği henüz tam olarak saptanmamıştır. Antihipertansifler, beta blokerler, dijitaller, diüretikler ve antiaritmikler ile eş zamanlı olarak kullanılabilir. Tansiyonda hafif düzeyde düşüklüğe neden olabilmektedir. Bu nedenle antihipertansif tedavi gören hastaların takibi önerilmektedir. Teofilin içeren ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, bazı hastalarda teofilin plazma seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Teofilin ile birlikte kullanımında hastanın takibi önerilmektedir. Pentoksifilin kullanan hastalarda yan etki oranı %1' den az olduğu bildirilmiştir. Genellikle yan etkileri doza bağımlı olarak gelişmektedir. Sindirim sistemi ve merkezi sinir sisteminde görülen yan etkilerinin doz bağımlı olduğu ve yan etki gelişmesi durumunda dozun azaltılması gerektiği bildirilmiştir (74).

O. Breik ve ark 2019 yılında bildirdikleri vaka serisinde, tonsil ca nedeniyle kemoradyoterapi görmüş bir hastada gelişen osteoradyonekrozun tedavisinde pentoksifilin ve tokoferol kombinasyonunu kullanmışlardır. Hastaya tedavide 70 Gy

radıyoterapi, carboplatin, 5-flurourasil rejimi uygulanmıştır. Tedaviden yaklaşık 10 yıl sonra hastada osteoradyonekroz gelişmiştir. Hastada Notani sınıflamasına göre 3.sınıf osteoradyonekroz geliştiği tespit edilmiştir. Hastada patolojik kırık mevcuttur. Hasta cerrahi tedaviyi reddetmiştir ve konservatif tedavi uygulanmıştır. Tedavide klorheksidin, aralıklı antibiyotik kullanımı ve lokal irigasyon yapılmıştır. Yaklaşık 2 yıl sonunda hastada geçmeyen ağrı şikayeti oluşmuş ve orokütanöz fistül gelişmiştir. Muayenede kırık hattında fonksiyon sırasında krepitasyon tespit edilmiştir. Daha sonra hasta pentoksifilin 400 mg günde 2 defa ve tokoferol 500 IU kullandırılmıştır. 3 ay sonunda hastanın ağrı şikayetinde belirgin azalma olmuştur. Fonksiyon sırasında krepitasyon sesi azalmıştır fakat orokütanöz fistül kapanmamıştır. Bunun üzerine pentoksifilin kullanımına devam edilmiştir. Takip eden 3 ay sonunda ise hastada kırık hattındaki krepitasyon tamamen kaybolmuş, orokütanöz fistül tamamen iyileşmiş ve yapılan radyografik incelemede kırık hattında yeni kemik formasyonu izlenmiştir. 6 ay sonunda hastanın tercihi nedeniyle pentoksifilin tedavisi kesilmiştir. Tedavi bitiminden 12 ay sonra yapılan kontrolde yeni orokütanöz fistül gelişimi görülmemiş ve kırık hattında herhangi bir semptom görülmemiştir. İnceledikleri diğer vakada ise; hemiglosektomi operasyonunu takiben kemoradyoterapi gören hastada 11 yıl sonra (2014 yılında) gelişen osteoradyonekrozun tedavisi üzerine çalışmışlardır. Hastada orokütanöz fistül, ağrı ve parestezi şikayeti mevcuttur. Radyografik incelemede kırık tespit edilmemiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır fakat ağrı, enfeksiyon ve orokütanöz fistülde iyileşme meydana gelmemiştir. 2016 yılında, ilgili bölgeye debridman yapılmış, nekrotik kemik ve enfekte dişler bölgeden uzaklaştırılmıştır. 4 ay sonra hastada ağrı şikayeti ve orokütanöz fistülde alevlenme görülmüştür. Radyolojik incelemede patolojik fraktür geliştiği tespit edilmiştir. Hasta cerrahi tedaviyi kabul etmediği için pentoksifilin 400 mg günde 2 kez ve tokoferol 500 IU kullandırılmıştır. 10 ay sonraki muayenede orokütanöz fistülde gerileme görülmüş ve ağızda ekspoze kemik görülmemiştir. 16 ay sonra yapılan klinik ve radyografik incelemede ise orokütanöz fistülün iyileştiği ve kırık hattında kemik oluşumu tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, pentoksifilinin ileri düzey osteoradyonekroz tedavilerinde bile uzun dönem kullanımı sonucu belirgin derecede iyileşme görülmüştür. Uzun dönem kullanımı sonucu hastalar iyi tolere etmiş ve ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Araştırmacılar pentoksifilinin ileri düzeyde osteoradyonekroz vakalarında bile pentoksifilinin cerrahi tedaviye alternatif olabileceğini savunmuşlardır (129).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmamızda 24 adet 2,5- 3 kg ağırlığında kemik gelişimini tamamlamış 16-20 haftalık Yeni Zelanda türü tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar, operasyon öncesi ve sonrası 80x60x40 cm boyutlarındaki kafeslerde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde oda sıcaklığında (22 derece) bakılmıştır. Yem olarak standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu kullanılmıştır.

Çalışmamızda etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız 24 adet Yeni Zelanda türü tavşan her grupta 4 erkek 4 dişi tavşan olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol grubu (K) olarak belirlenmiştir ve tamamen sağlıklı tavşanlardan oluşmaktadır. Genel anestezi altında her iki bacakta tibia bölgesine 2'şer adet implant yapılmıştır ve operasyondan 6 hafta sonra sakrifiye edilmişlerdir. 2.gruptaki tavşanlar radyoterapi grubu (R) olarak belirlenmiştir ve tek seansta genel anestezi altında her iki bacak tibia bölgesine 1700 cG radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi uygulamasından 6 hafta sonra genel anestezi altında her iki bacakta tibia bölgesine 2'şer adet implant uygulanmıştır. İmplant operasyonu sonrası 6.haftada sakrifiye edilmişlerdir. 3.grup ise radyoterapi ve pentoksifilin uygulanan gruptur (PR). Tek seansta genel anestezi altında her iki bacak tibia bölgesine 1700 cG radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi uygulaması sonrası pentoksifilin başlanmıştır. Pentoksifilin 12 saatlik periyotlar şeklinde günde 2 defa gavaj yolu ile uygulanmıştır. Radyoterapi sonrası 6 hafta uygulanmıştır. 6.haftada implant operasyonu yapılmıştır. İmplant operasyonu sonrası 6 hafta daha pentoksifilin uygulanmıştır ve bu süre sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir.

3.1. Radyoterapi Uygulaması

Tavşanların kemik metabolizması, insanlarınkinden 3 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden radyoterapi sonrası insanlarda 140 günde görülen iyileşme süresi tavşanlarda 40 güne denk gelmektedir. 7000cGy (70Gy) radyasyon dozu insanlarda 35 fraksiyona bölünmektedir ve 7 haftalık bir periyotta 200 cGy (2Gy) lik dozlar şeklinde verilmektedir. Biyolojik efektif doz (BED) hesaplanırken, $BED = \text{fraksiyon sayısı} \times$

seans dozu $[1+d/(\alpha/\beta)]$ formülü kullanılmıştır. İnsan ve tavşan kemik metabolizma oranı (α/β) 3 olarak alınmıştır. Buradan yol çıkarak, insanda 7000cGy radyasyon dozunun tavşanlarda 1727 cGy dozuna denk geldiği tespit edilmiştir (143). Yapılan çalışmalarda radyoterapi uygulamasına bağlı olarak kayıp yaşanmamıştır. Lokal komplikasyon olarak radyasyon yanığı meydana gelmemiştir. Radyoterapi uygulamasına bağlı kayıp meydana gelmemiştir.

Radyoterapi uygulaması İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde uygulanmıştır. Deney hayvanlarına radyoterapi uygulaması sırasında, anestezi sağlamak için 35/50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 5/7 mg/kg ksilazin hidroklorürden oluşan karışım intramuskuler olarak enjekte edilmiştir. Radyoterapi uygulaması Lineer Hızlandırıcılı Radyoterapi cihazı ile yapılmıştır.



Şekil 1: Lineer hızlandırıcılı radyoterapi cihazı

Deney hayvanlarının genel anestezi altına alınmasından sonra radyoterapi alanları femurun distali ve tibianın tamamı olacak şekilde belirlenmiştir ve kalemle çizilerek flaster yardımıyla masaya sabitlenmiştir.



Şekil 2: Radyoterapi alanlarının belirlenmesi

Radyoterapi alanlarının belirlenmesinden sonra deney hayvanları dörtlü gruplar halinde masaya sabitlenip tek seansta 1700 cGy radyoterapi verilmiştir. Radyoterapi uygulama sırasında 1 cm'lik bol s aygıtı kullanılmıştır.



Şekil 3: Radyoterapi öncesinde deney hayvanlarının dörtlü gruplar halinde sabitlenmesi



Şekil 4: Radyoterapi sırasında 1 cm'lik bolüs aygıtı kullanıldı.

3.2. Cerrahi uygulama

Deney hayvanlarına genel anestezi sağlamak için 35/50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 7 mg/kg ksilazin hidroklorür intramuskuler olarak enjekte edilmiştir. Profilaksi amaçlı 30 mg/kg sefazolin sodyum intramuskuler olarak enjekte edilmiştir. Cerrahi işlemden önce %2'lik 1,8 ml ultracain lokal olarak her iki proksimal tibia bölgesine uygulanmıştır. Deney hayvanları standart pozisyona getirilerek sabitlenmiştir. Her iki bacakta tibiaların medial yüzeyleri tıraşlanarak serum fizyolojik ile yıkanmıştır ve povidon iodyur ile dezenfekte edilmiştir.



Şekil 5: İlgili bölgenin ameliyat öncesi tıraşlanması



Şekil 6: İlgili alanın povidon iyodür ile dezenfeksiyonu



Şekil 7: Operasyon bölgesinin steril örtü ile örtülmesi

Bacaklar uzatılarak tibiaların proksimal yüzeyine yaklaşık 2 cm uzunluğunda, uzun eksene paralel olacak şekilde cilt, cilt altı ve periost kesisi yapılmıştır. Künt diseksiyon ile tibiaların medial yüzeyi açığa çıkarılmıştır. Kemik yüzeyleri açığa çıkarıldıktan sonra implant yerleştirmek için frezleme aşamasına geçilmiştir. Frezleme aşaması firmanın önerdiği devir ve tork ile, serum fizyolojik irigasyonu altında yapılmıştır. Her bir deney hayvanının iki tibiasına da 2 adet DTI® (İstanbul, Türkiye) marka implant (SLAktif yüzey) 3,5 mm çapında 8,5 mm boyunda, 30 N/cm tork değerinde ve 800 rpm devirde serum fizyolojik irigasyonu ile yerleştirilmiştir. İmplant yerleştirilmesi sonrası her bir implanttan tekrarlayan ölçümlerde Ostell cihazı ile RFA değerleri ölçülmüştür. Tekrarlayan ölçümlerde en çok elde edilen değer kaydedilmiştir. İmplant yerleştirilmesi tamamlandıktan sonra, periost, cilt altı dokular ve cilt 3,0 poly

glicolide-co-lactide emilebilen dikiş (Pegelak PGLA) ile dikilerek primer olarak kapatılmıştır.



Şekil 8: Cilt, cilt altı ve periost kesisi sonrası tibianın açığa çıkarılması



Şekil 9: Tibianın medil yüzeyinin implant yerleştirilmesi öncesi freze edilmesi.



Şekil 10: Çalışmamızda kullanılan 3,5 mm çap 8,5 mm boyunda, SLAktif yüzey DTI marka implant



Şekil 11: Cilt altı dokuların rezorbe olabilen sütür ile dikilmesi

Ameliyat sonrası ilk 3 gün deney hayvanlarına 30 mg/kg/gün sefazolin verilmiştir. 1 hafta süreyle pansuman yapılmıştır. Bütün deney hayvanlarına aynı cerrahi prosedür uygulanmıştır. İmplant operasyonu sonrası 6. haftada bütün deney hayvanları sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sırasında RFA için tekrar ölçüm yapılmıştır ve değerler kaydedilmiştir. Sakrifikasyon için deney hayvanları ketamin ve ksilazin ile genel anestezi altına alınmıştır ve 120 mg/kg sodyum pentotal intravenöz olarak verilerek sakrifiye edilmişlerdir. RFA için Osstell cihazı kullanılmıştır.

3.3. Pentoksifilin uygulaması

PR grubundaki (Radyoterapi ve pentoksifilin grubu) deney hayvanlarına radyoterapi uygulaması sonrası pentoksifilin başlanmıştır. Pentoksifilin 12 saatlik periyotlar şeklinde günde 2 defa gavaj yolu ile uygulanmıştır. Ezilerek toz haline getirilen tabletler serum fizyolojikte çözülerek gavaj yolu ile deney hayvanlarına verilmiştir. Günlük toplam doz 100 mg/kg olacak şekilde uygulama yapılmıştır (108).

Radyoterapi sonrası 6 hafta pentoksifilin uygulanmıştır. 6.haftada implant operasyonu yapılmıştır. İmplant operasyonu sonrası 6 hafta daha pentoksifilin uygulanmıştır ve bu süre sonunda deney hayvanları sakrifiye edilmiştir.

3.4. Histomorfometrik inceleme

Tibia örnekleri, implantlar çıkartıldıktan sonra %10'luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süreyle fikse edilmiştir. Daha sonra %50 formik asit ve %20 sodyum sitrat çözeltilerinden 1'er ölçü alınarak hazırlanan çözeltide dekalsifiye edilmiştir. Sonra implant boşluklarından geçen makroskopik kesitler alınarak parçalar rutin doku takibinden geçirilmiştir, parafin bloklar hazırlanmıştır. Her parafin bloktan hematoksilen – eozin boyamalar için 3 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler ışık mikroskopunda (OLYMPUS BX60) incelenmiştir ve bilgisaraya bağlı bir kamera yardımı ile bütün implant yüzeylerine karşılık gelen alanlar birbirini takip eden 3 ya da 4 resim olacak şekilde x40 büyütmede çekilmiştir. Çekilen resimler bilgisaraya aktarılmıştır ve Image Analyses 5 programında çekilen büyütmeye göre kalibre edilip, kemik ve fibrozis yüzeyleri milimetrik olarak ölçülmüştür ve toplam yüzeye oranlanmıştır. Ayrıca nekroz ve iltihap bulguları da histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

3.5. Rezonans Frekans Analizi

Rezonans frekans analizi (RFA) değerlendirmesinde OsstellMentor® cihazı kullanılmıştır. İmplantın yerleştirilmesini takiben, ölçüm amacıyla implantın üzerine smart peg adı verilen ara parça yerleştirilmiştir. Ölçüm bütün implantlarda, firmanın önerisi dahilinde iki farklı yönden ve 3'er kez yapılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde en çok tekrar eden değerler kaydedilmiştir ve ortalamaları alınmıştır. Ölçümler

implantların yerleştirilme esnasında ve 6 hafta sonra deney hayvanlarının sakrifikasyonu sırasında yapılmıştır.



Şekil 15: ISQ değerlerinin ölçümünde kullanılan OstellMentor adlı cihaz

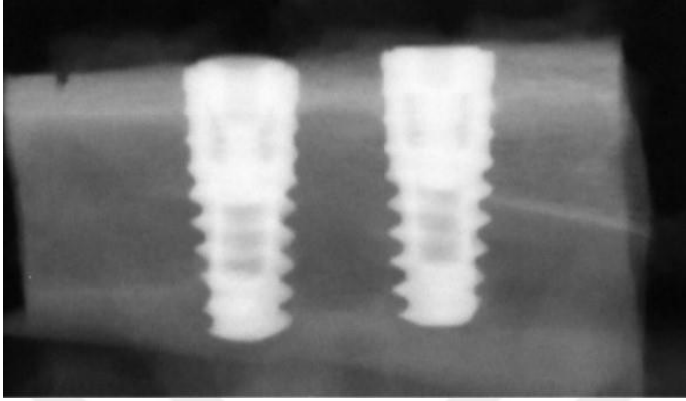


Şekil 16: ISQ değerlerinin ölçümü

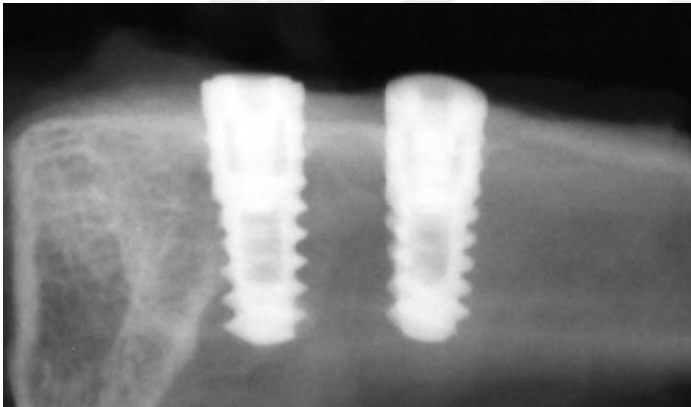
3.6. Radyografik inceleme

. İmplant kemik ilişkisini ve implant etrafında oluşabilecek patolojileri gözlemlemek amacıyla iyileşme süreci sonunda, deney hayvanlarının sakrifikasyonu sonrasında paralel teknik kullanarak, bütün implantlardan periapikal radyografi

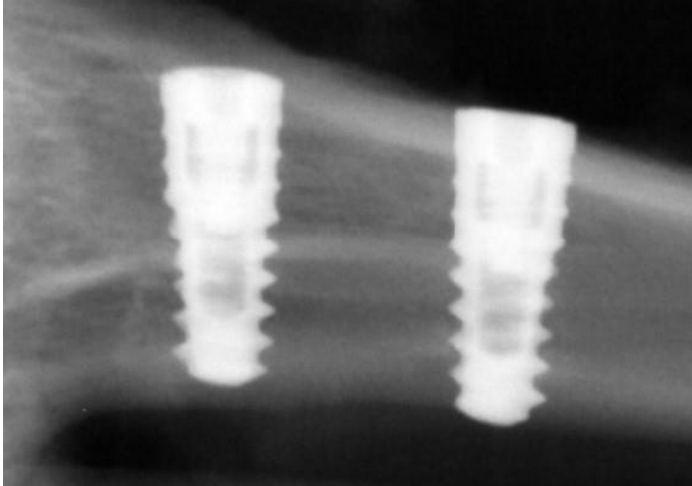
alınmıştır ve elektronik ortama kaydedilmiştir. Alınan radyografilerde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.



Şekil 17: K grubundan alınan radyografi örneği



Şekil 18: PR grubundan alınan radyografi örneği



Şekil 19: R grubundan alınan radyografi örneği

3.7. Çıkarma Torku ölçümü

Bütün deney hayvanları implant operasyonundan 6 hafta sonra saksifiye edilmiştir. Sakrifikasyon işlemi sonrası yerleştirilmiş olan implantların çıkarma torku değerleri ölçülmüştür. İmplantların üzerine taşıma parçaları yerleştirilmiştir ve dijital tork ölçer ile saat yönünün tersine, kontrollü bir şekilde ve yavaşça artan değerlerde kuvvet uygulanmıştır. İşlem implantın döndüğü anda durdurulmuştur ve ölçülen değer kaydedilmiştir.



Şekil 20: Tork ölçer

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Tekrar eden değişkenlerin gruplar arasındaki ilişki tekrarlayan ölçümler analizi ile araştırılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmamızda radyoterapinin dental implantların osteointegrasyonu üzerine olan olumsuz etkisini ve proflaktik olarak pentoksifilin kullanımı osteointegrasyona olan etkisini araştırmak amacıyla, 24 adet New Zeland türü tavşan üzerinde, her tavşanın sağ ve sol tibialarına iki adet 3,5 mm çapında 8,5 mm boyunda DTI® (İstanbul, Türkiye) marka SLAktif yüzey implant yerleştirilmiştir. Bu amaçla her grupta 8 adet deney hayvanı olacak şekilde; Kontrol grubu (K), Radyoterapi Grubu (R) ve Pentoksifilin Radyoterapi Grubu (PR) oluşturulmuştur. Üç grup arasında 1. Rezonans Frekans Analizi (RFA) değerleri, 2. Rezonans Frekans Analizi (RFA) değerleri, çıkarma torku değerleri, fibrozis/kemik yapımı oranı, fibrozis/total yüzey oranı ve kemik yapımı/total yüzey oranı değerleri kıyaslanmıştır.

Tablo 1: Ölçülen değerlerin K ve R grupları arasında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu			Radyoterapi Grubu			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
1.RFA	65,53	±5,67	67,75	65,02	±6,41	66,50	0,721
2.RFA	68,69	±5,04	70,00	71,37	±4,99	72,50	0,042
Çıkarma Torku	47,50	±7,52	50,00	30,62	±11,73	27,50	<0,001
Fibrozis / Kemik Yapımı Oranı (%)	0,65	±0,29	0,55	1,12	±0,63	1,11	0,007
Fibrozis / Total Yüzey Oranı (%)	37,82	±9,86	35,75	48,38	±16,92	52,39	0,007²
Kemik Yapımı / Total Yüzey Oranı (%)	62,18	±9,86	64,25	51,62	±16,93	47,61	0,007²

¹Mann Whitney U Testi

²Bağımsız T Testi

Tablo 2: Ölçülen değerlerin K grubu ile PR grubu arasında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu			Radyoterapi ve Pentoksifilin Grubu			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
1.RFA	65,53	±5,67	67,75	62,77	±9,57	66,00	0,198
2.RFA	68,69	±5,04	70,00	73,35	±3,49	73,25	<0,001
Çıkarma Torku	47,50	±7,52	50,00	35,34	±12,32	35,00	<0,001
Fibrozis / Kemik Yapımı Oranı (%)	0,65	±0,29	0,55	0,57	±0,43	0,42	0,105
Fibrozis / Total Yüzey Oranı (%)	37,82	±9,86	35,75	32,37	±15,27	29,73	0,115 ²
Kemik Yapımı / Total Yüzey Oranı (%)	62,18	±9,86	64,25	67,63	±15,27	70,27	0,115 ²

¹Mann Whitney U Testi²Bağımsız T Testi

Tablo 3: Ölçülen değerlerin R grubu ile PR grubu arasında karşılaştırılması

	Radyoterapi Grubu			Radyoterapi ve Pentoksifilin Grubu			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
1.RFA	65,02	±6,41	66,50	62,77	±9,57	66,00	0,397
2.RFA	71,37	±4,99	72,50	73,35	±3,49	73,25	0,187
Çıkarma Torku	30,62	±11,73	27,50	35,34	±12,32	35,00	0,175
Fibrozis / Kemik Yapımı Oranı (%)	1,12	±0,63	1,11	0,57	±0,43	0,42	0,001
Fibrozis / Total Yüzey Oranı (%)	48,38	±16,92	52,39	32,37	±15,27	29,73	<0,001²
Kemik Yapımı / Total Yüzey Oranı (%)	51,62	±16,93	47,61	67,63	±15,27	70,27	<0,001²

¹Mann Whitney U Testi²Bağımsız T Testi

Tablo 4: R grubu başarısız olan implantların değerleri

	1.RFA	2.RFA	Fibrozis/ Kemik Yapımı Oranı	Fibrozis /Total Yüzey Oranı (%)	Kemik Yapımı /Total Yüzey Oranı (%)
1	71	66,5	1,41	58,52	41,48
2	65,5	67,5	0,92	48,08	51,92
3	61,5	-	1,53	60,57	39,43
4	63	66,5	1,99	66,61	33,39

Tablo 5: PR grubu başarısız olan implant değerleri

	1.RFA	2.RFA	Fibrozis/ Kemik Yapımı Oranı	Fibrozis /Total Yüzey Oranı (%)	Kemik Yapımı /Total Yüzey Oranı (%)
1	60	-	-	-	-
2	65	70	1,09	52,26	47,74

1. Rezonans Frekans Analizi Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda deney hayvanlarının her iki tibiasına da 2' şer adet dental implant yerleştirildi. İmplantların yerleştirilme aşamasında 1. RFA değerleri ölçüldü. İmplant operasyonu sonrası tüm gruplarda 6 haftalık iyileşme periyodu beklendi ve deney hayvanları sakrifiye edildi. Sakrifikasyon aşamasında tüm implantların 2. RFA değerleri ölçüldü. Gruplar arasındaki değişim miktarı gruplar arasında karşılaştırıldı.

2. RFA değeri R grubunda ($71,37 \pm 4,99$) K grubuna göre ($68,69 \pm 5,04$) daha yüksektir.

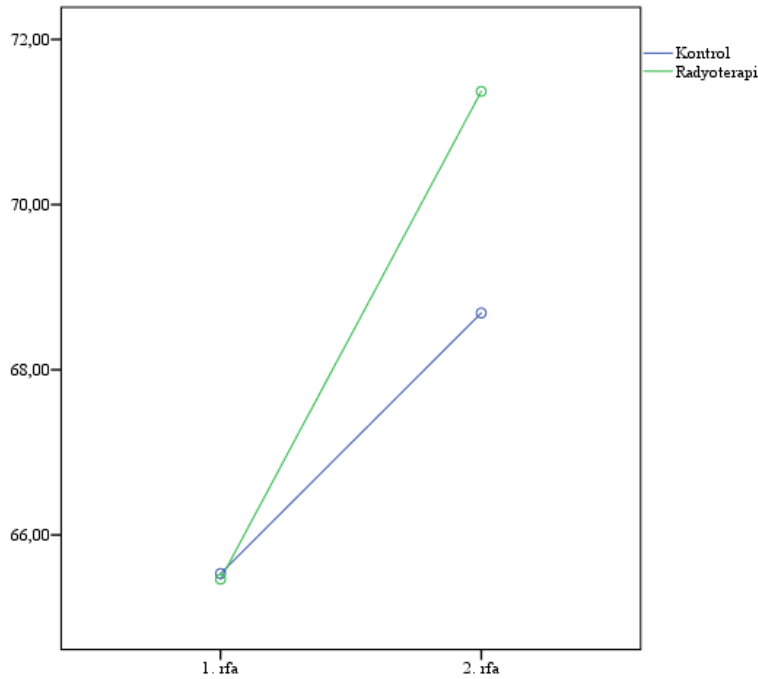
PR Grubunda 2. RFA değeri ($73,35 \pm 3,49$) K grubuna göre daha yüksektir ($p < 0,001$).

1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin K ve R gruplarına göre karşılaştırılması sonucu anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 6: 1.RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin K ve R gruplarına göre karşılaştırılması

	1.RFA			2.RFA			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Kontrol Grubu	65,53	$\pm 5,67$	67,75	68,69	$\pm 5,04$	70,00	0,161
Radyoterapi Grubu	65,02	$\pm 6,41$	66,50	71,37	$\pm 4,99$	72,50	

Tekrarlayan ölçümler analizi



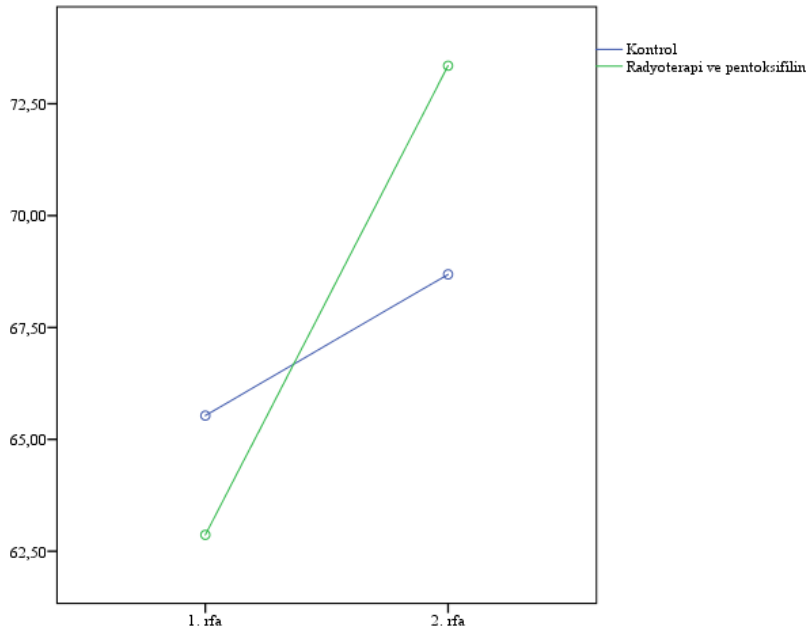
Şekil 21: 1. RFA ve 2. RFA değerlerinin K ve R gruplarındaki değişim grafiği

1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişim K grubu ile PR gruplarına göre karşılaştırılmıştır. PR grubundaki artış K grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur (p:0,002).

Tablo 7: 1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin K grubu ile PR gruplarına göre karşılaştırılması

	1.RFA			2.RFA			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Kontrol Grubu	65,53	±5,67	67,75	68,69	±5,04	70,00	0,002
Radyoterapi ve Pentoksifilin Grubu	62,77	±9,57	66,00	73,35	±3,49	73,25	

Tekrarlayan ölçümler analizi



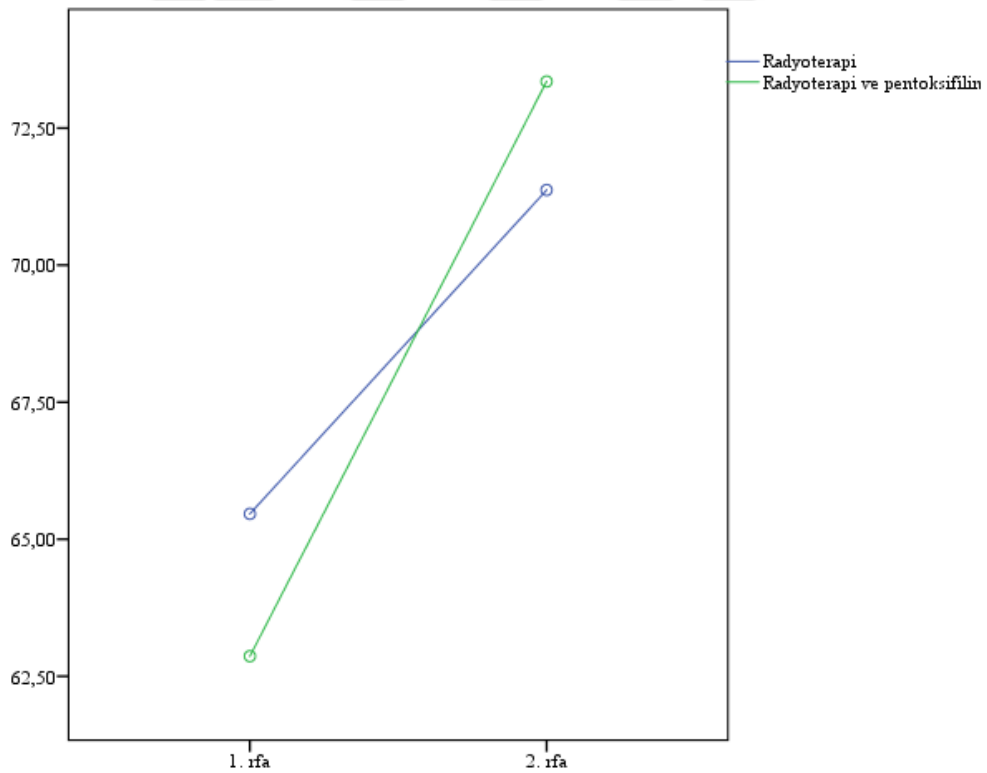
Şekil 22: 1. RFA ve 2. RFA değerlerinin K ile PR gruplarındaki değişim grafiği

1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin R grubu ile PR gruplarına göre karşılaştırılması sonucu anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Tablo 8: 1. RFA ve 2. RFA değerlerindeki değişimin R grubu ile PR gruplarına göre karşılaştırılması

	1.RFA			2.RFA			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Radyoterapi Grubu	65,02	±6,41	66,50	71,37	±4,99	72,50	0,072
Radyoterapi ve Pentoksifilin Grubu	62,77	±9,57	66,00	73,35	±3,49	73,25	

Tekrarlayan ölçümler analizi

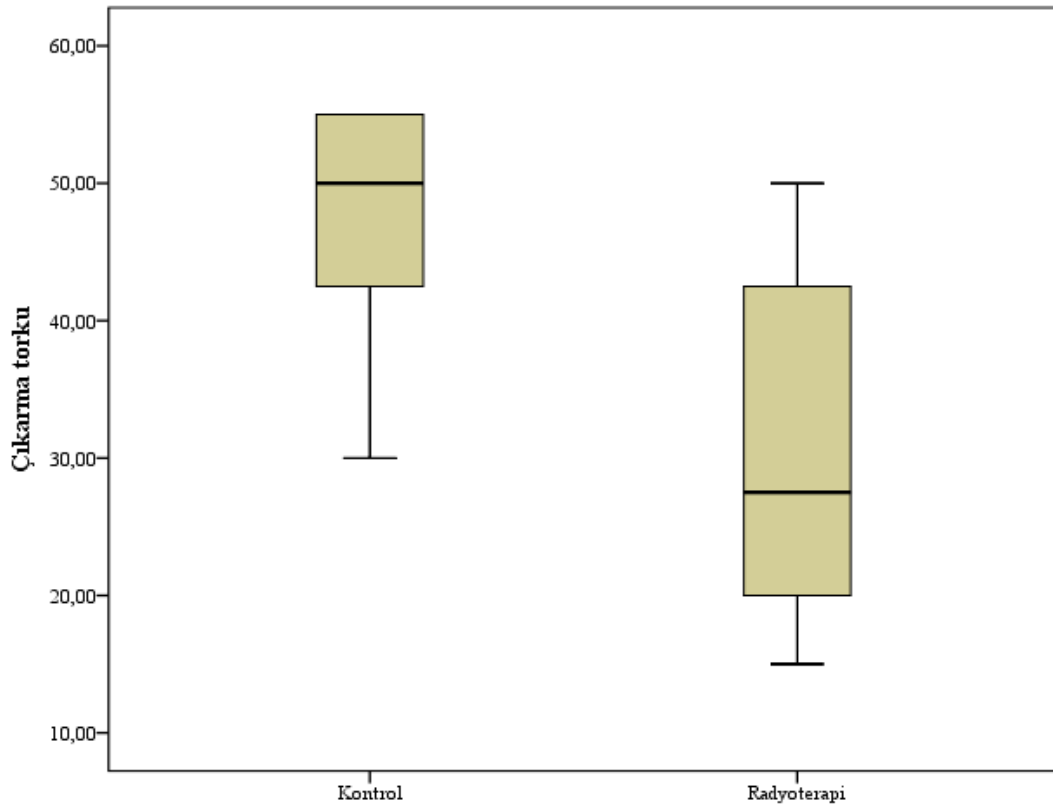


Şekil 23: 1. RFA ve 2. RFA değerlerinin R ile PR gruplarındaki değişim grafiği

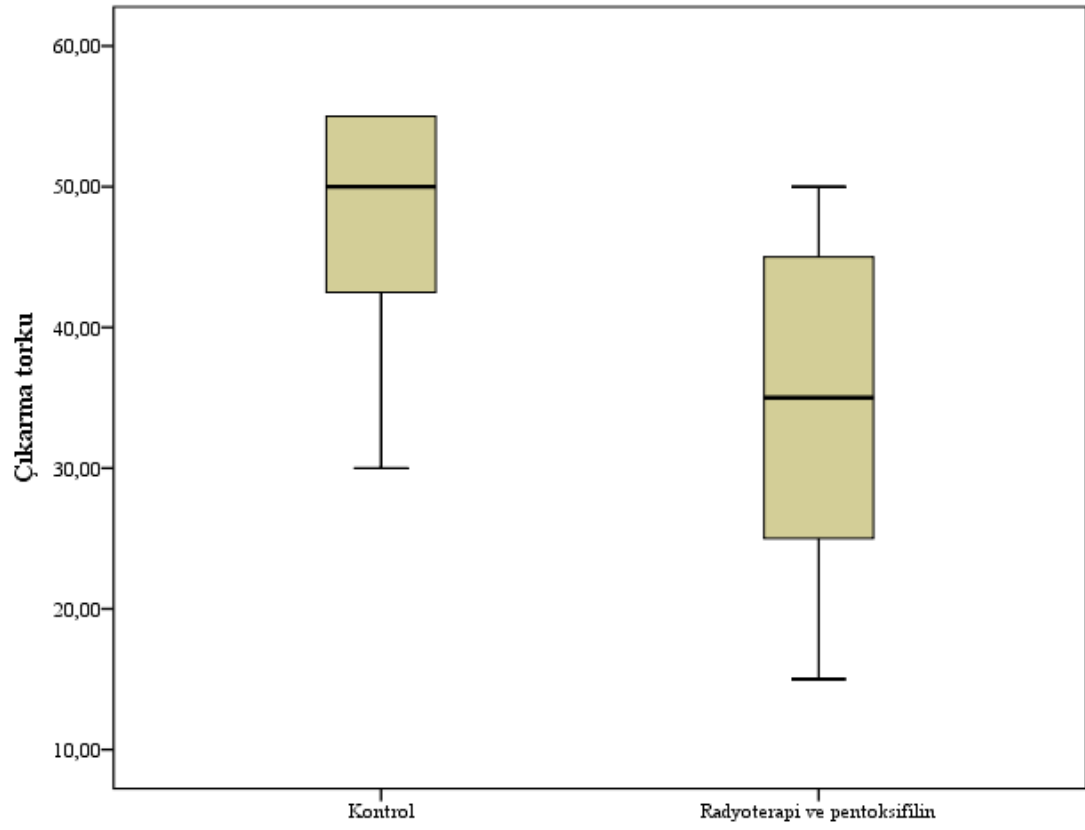
2. Çıkarma Torku Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çıkarma torku K grubunda ($47,50 \pm 7,52$) R grubuna göre ($30,62 \pm 11,73$) daha yüksektir ($p < 0,001$).

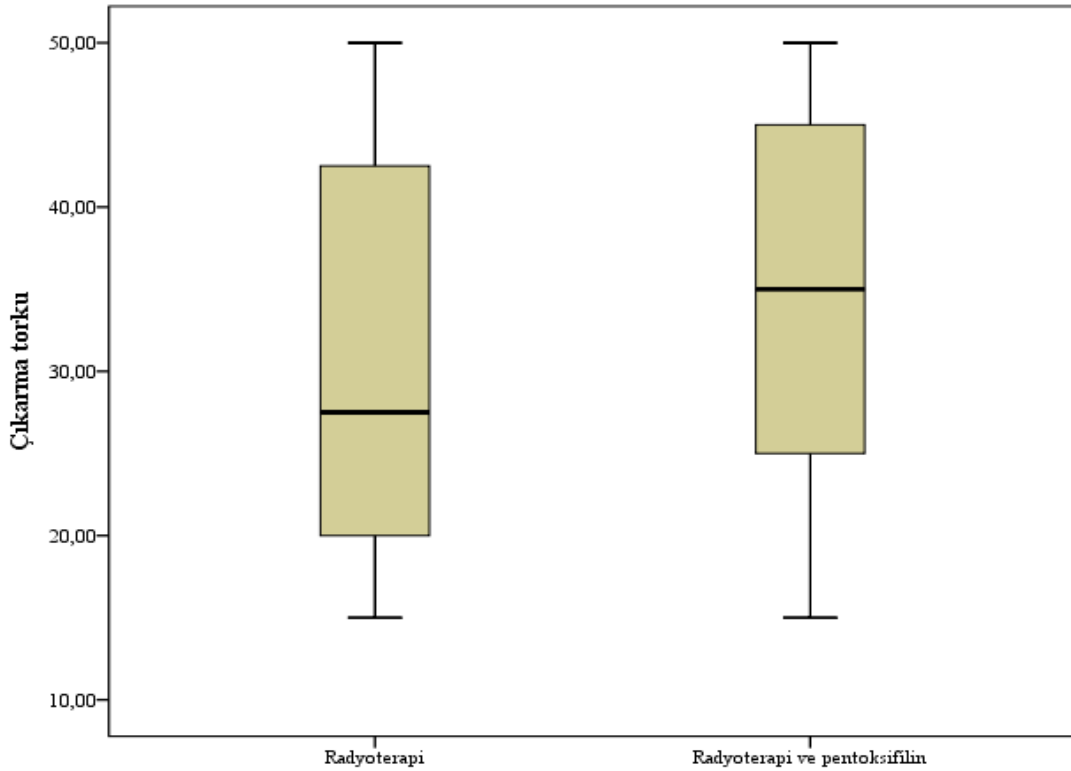
Çıkarma torku K grubunda ($47,50 \pm 7,52$) PR grubuna göre ($35,34 \pm 12,32$) daha yüksektir ($p < 0,001$).



Şekil 24: K ve R gruplarının çıkarma torku değerleri



Şekil 25: Çıkarma torkunun K grubu ile PR grubundaki değerleri

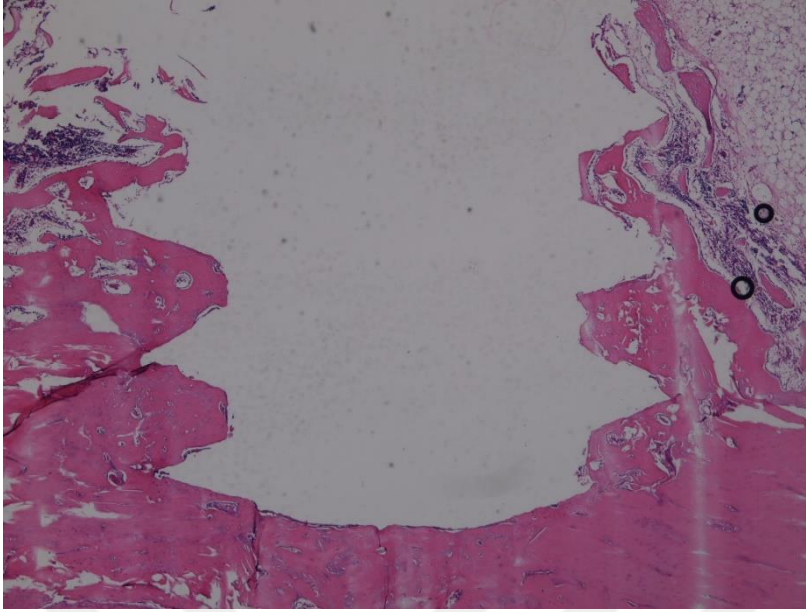


Şekil 26: R grubu ile PR grubundaki çıkarma torku değerleri

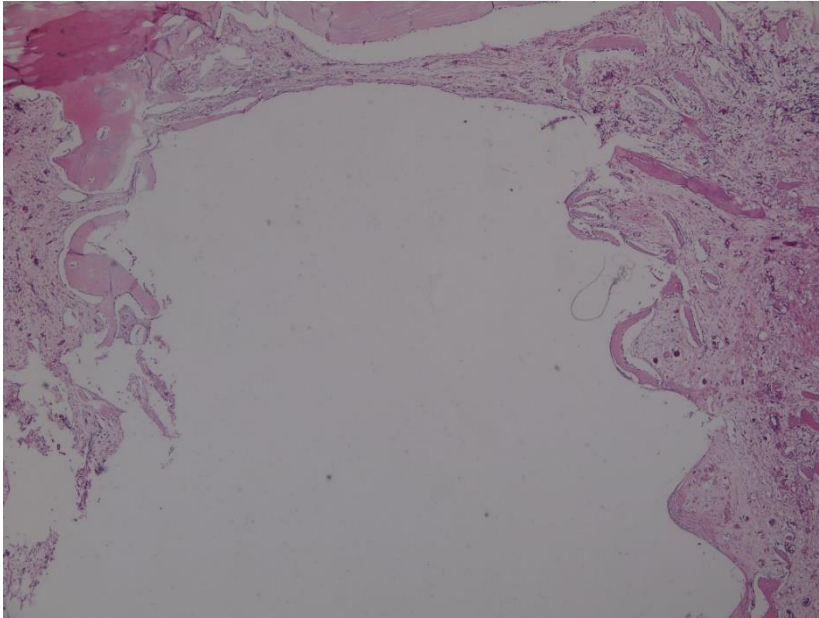
3. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızın histomorfometrik değerlendirmesinde, gruplar arasındaki kemik yapımı/ total kemik oranı, fibrozis/ total kemik oranı ve fibrozis/ kemik yapımı oranları yüzde cinsinden karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen deney hayvanlarında, enfeksiyon ve nekroz bulgusu gözlenmediği için, operasyon sonra implant yüzeyi ve kemik arasındaki iyileşme şekli ya fibrozis ya da yeni kemik yapımı şeklinde değerlendirilmiştir. Fibrozis ve yeni kemik yapım oranı toplamı, toplam yüzey alanına denk gelmektedir.

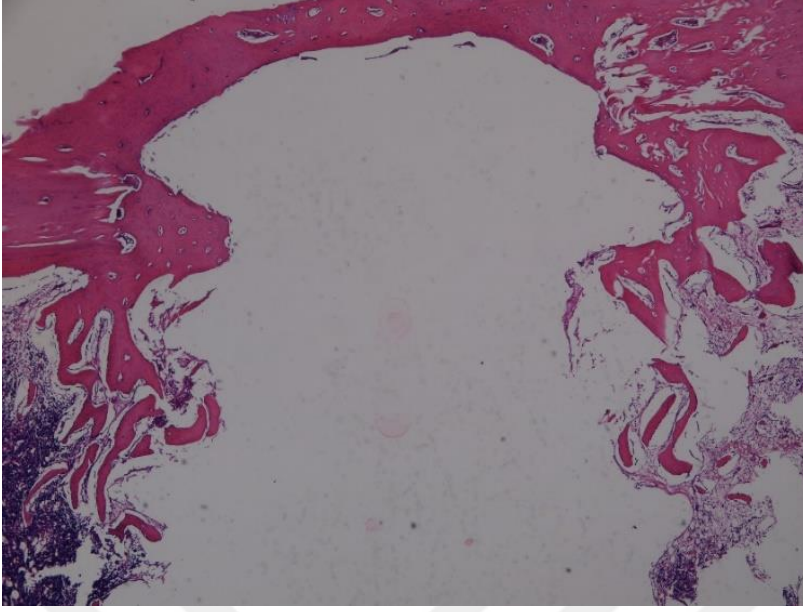
Fibrozis/kemik yapımı oranı R grubunda ($1,12 \pm 0,63$) K grubuna göre ($0,65 \pm 0,29$) daha yüksektir ($p:0,007$). Fibrozis/total yüzey oranı da R grubunda ($48,38 \pm 16,92$) K grubuna göre ($37,82 \pm 9,86$) daha yüksektir ($p:0,007$). Kemik yapımı/total yüzey oranı ise K grubunda ($62,18 \pm 9,86$) R grubuna göre ($51,62 \pm 16,93$) daha yüksektir ($p:0,007$).



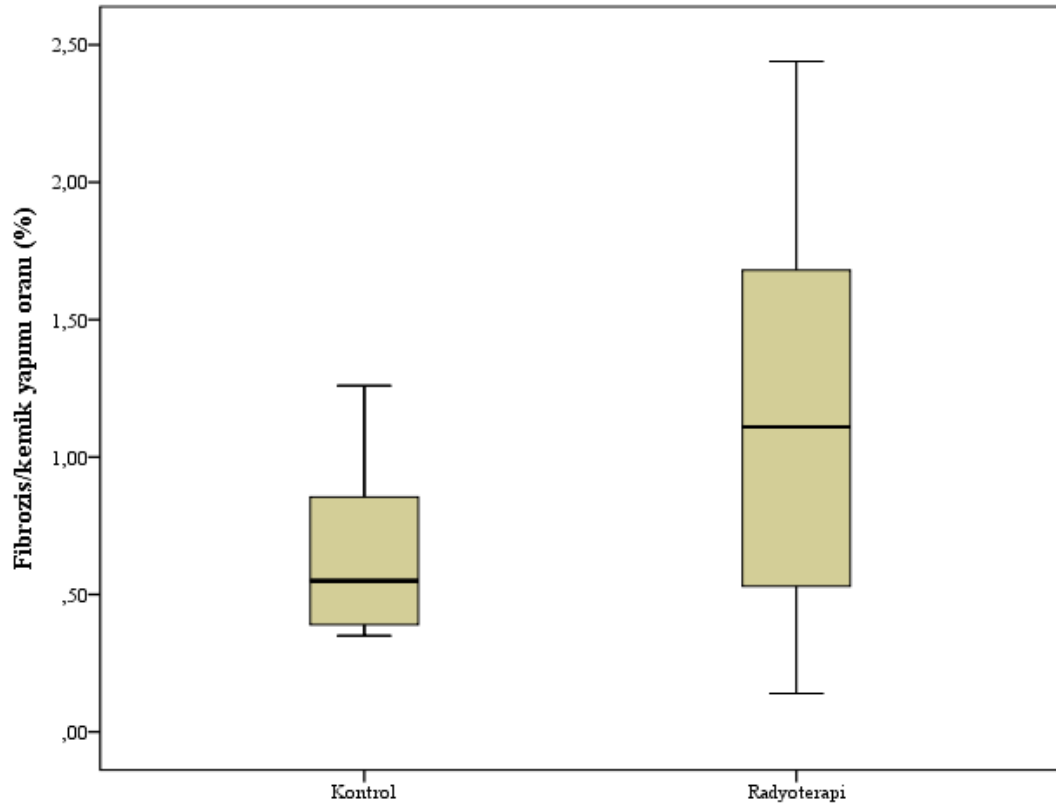
Şekil 12: PR Grubu deney hayvanından alınan histolojik kesit. İmplant yivlerinin kortekse yakın alanda kemik dokusu ile dolduğu, medüller alanda ise implant yüzeyi ile kontakt halinde olan bölgelerde kemik yapımının daha az ve erken evrede olduğu görülmektedir (H&E x40).



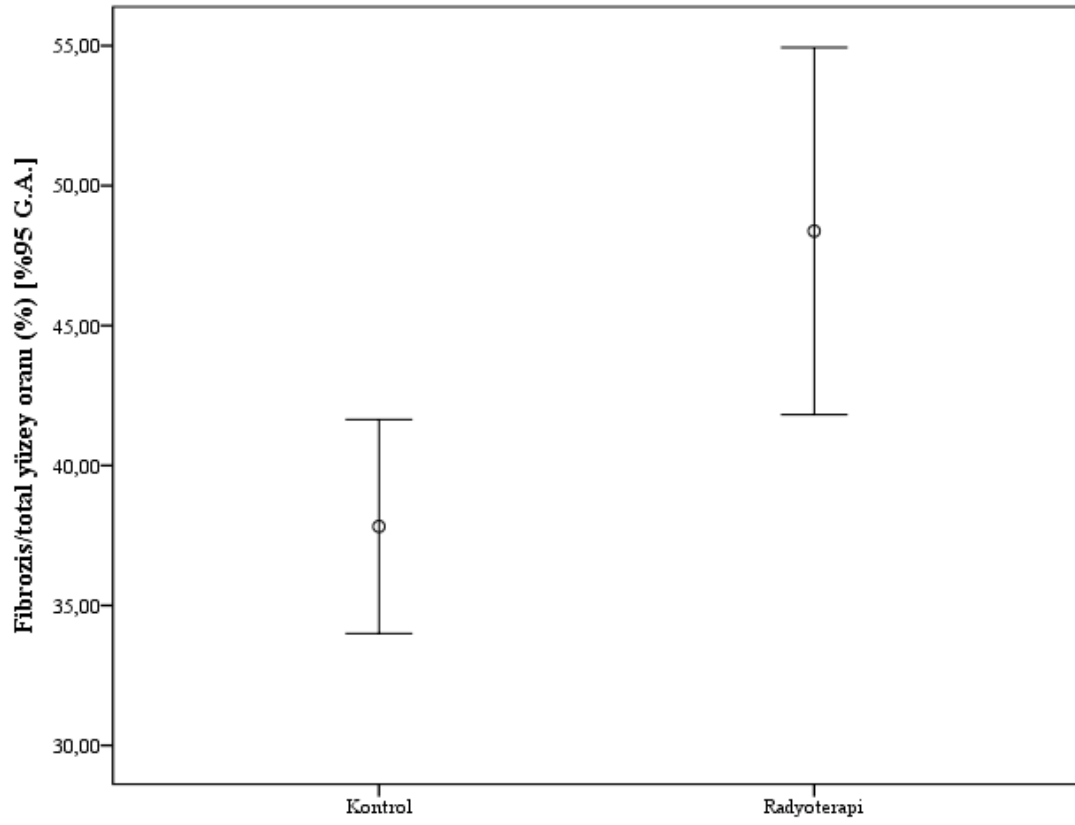
Şekil 13: R grubu deney hayvanından alınan histolojik kesit. Kemik korteksine yakın alanda, implant yivleri arasında, implant yüzeyi ile kontakt halinde yer yer kemik dokusu (H&E x40).



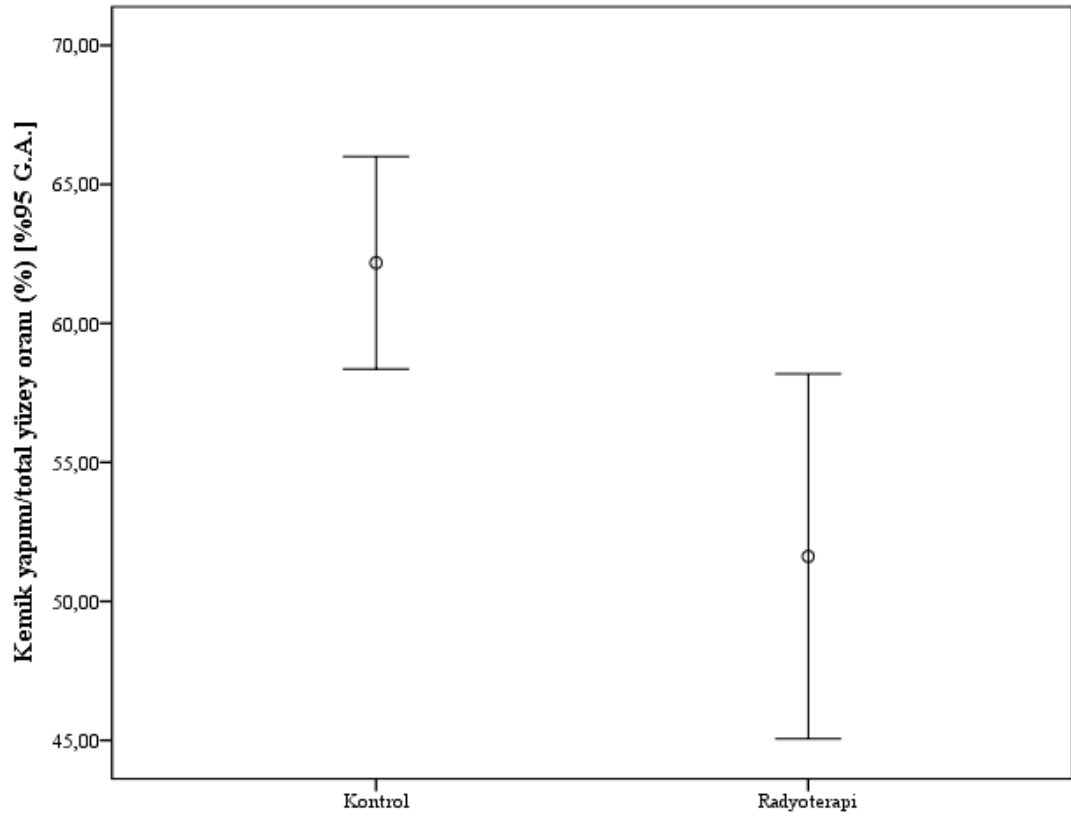
Şekil 14: K grubu deney hayvanından alınan histolojik kesit. Kemiğin kortikal yüzeyine yakın alanlarda, yivler arasında, yer yer lameller yapıda, yer yer de trabeküler yapıda kemik dokusu (H&E x40).



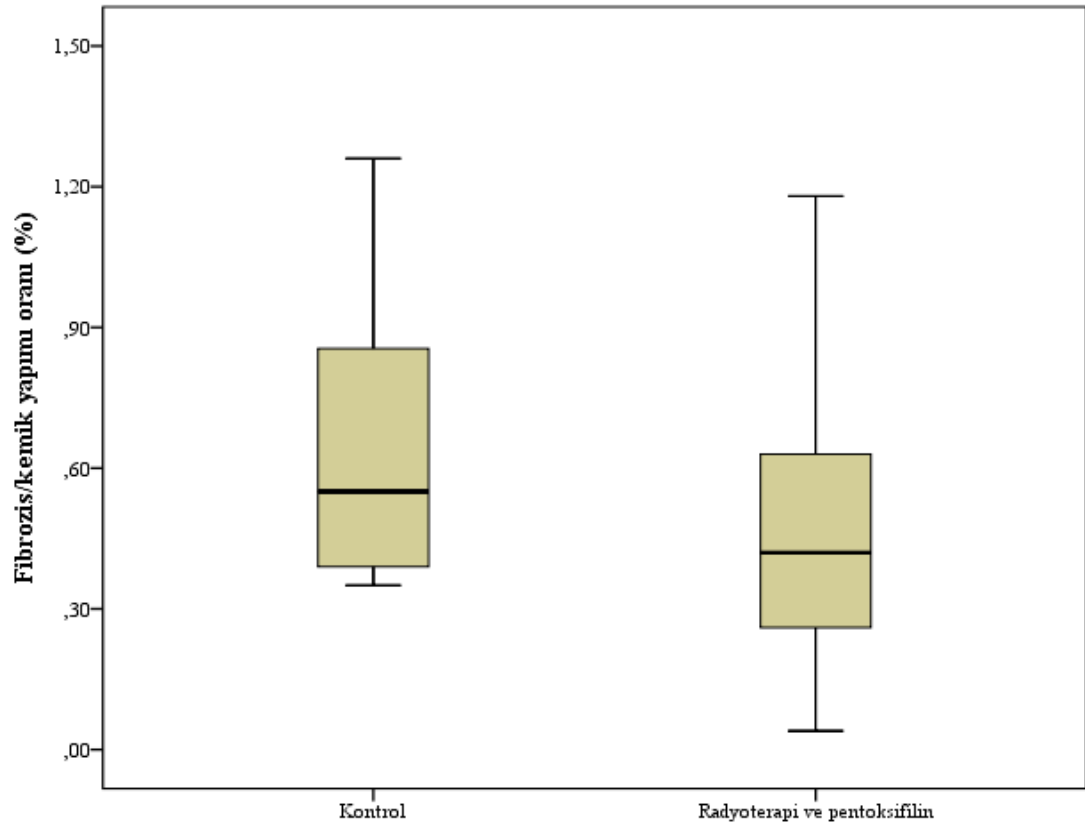
Şekil 27: K ve R gruplarının fibrozis/kemik yapımı oranları



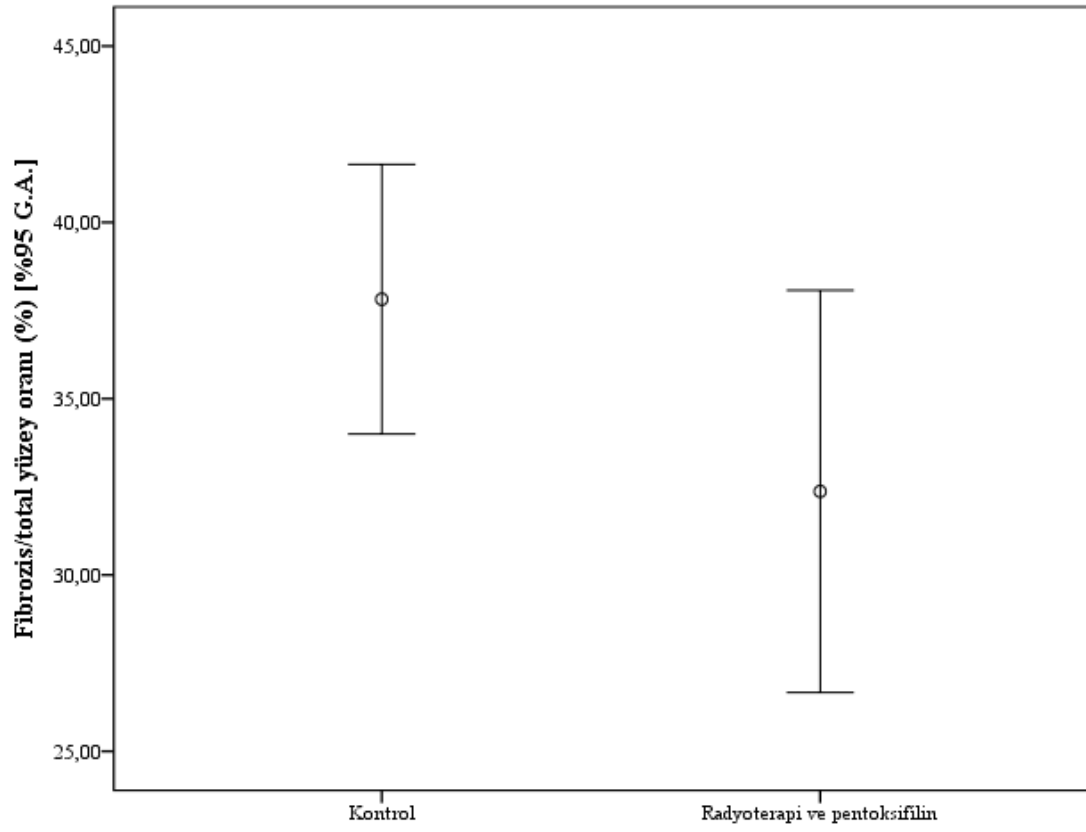
Şekil 28: K ve R gruplarının fibrozis/total yüzey oranları



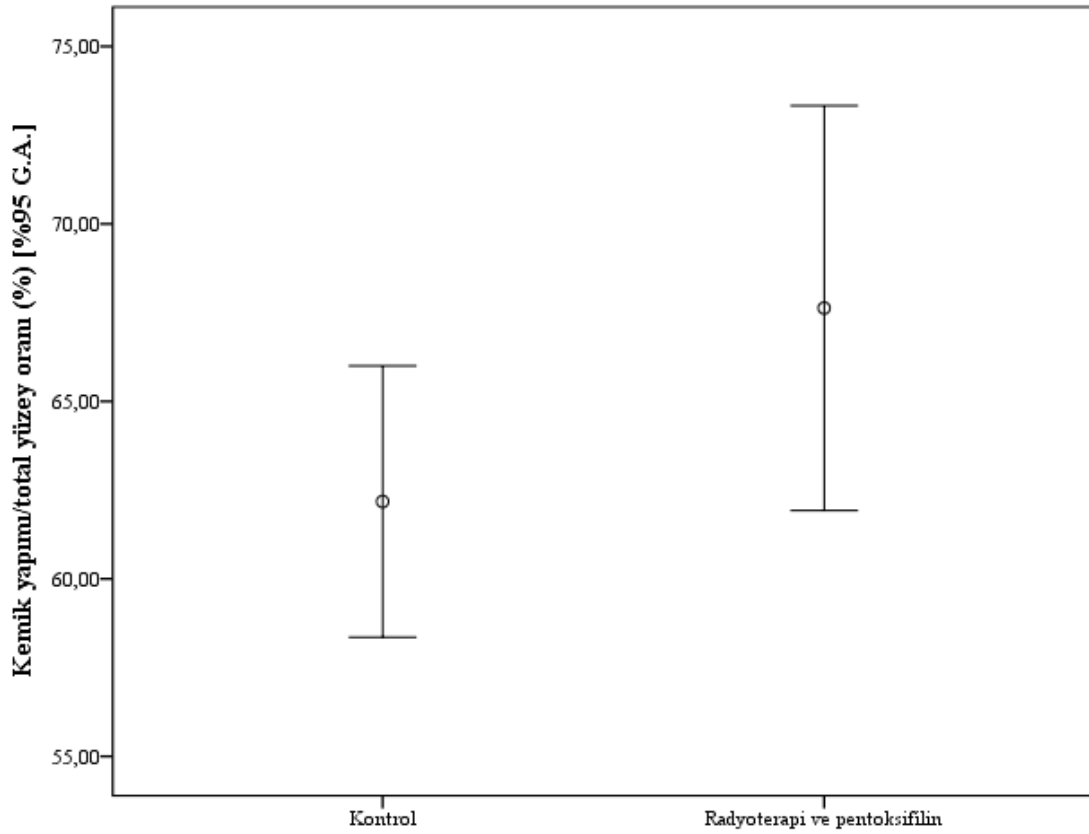
Şekil 29: K ve R gruplarının kemik yapımı/total yüzey oranları



Şekil 30: Fibrosis/kemik yapımı oranının K grubu ile PR grubundaki değerleri

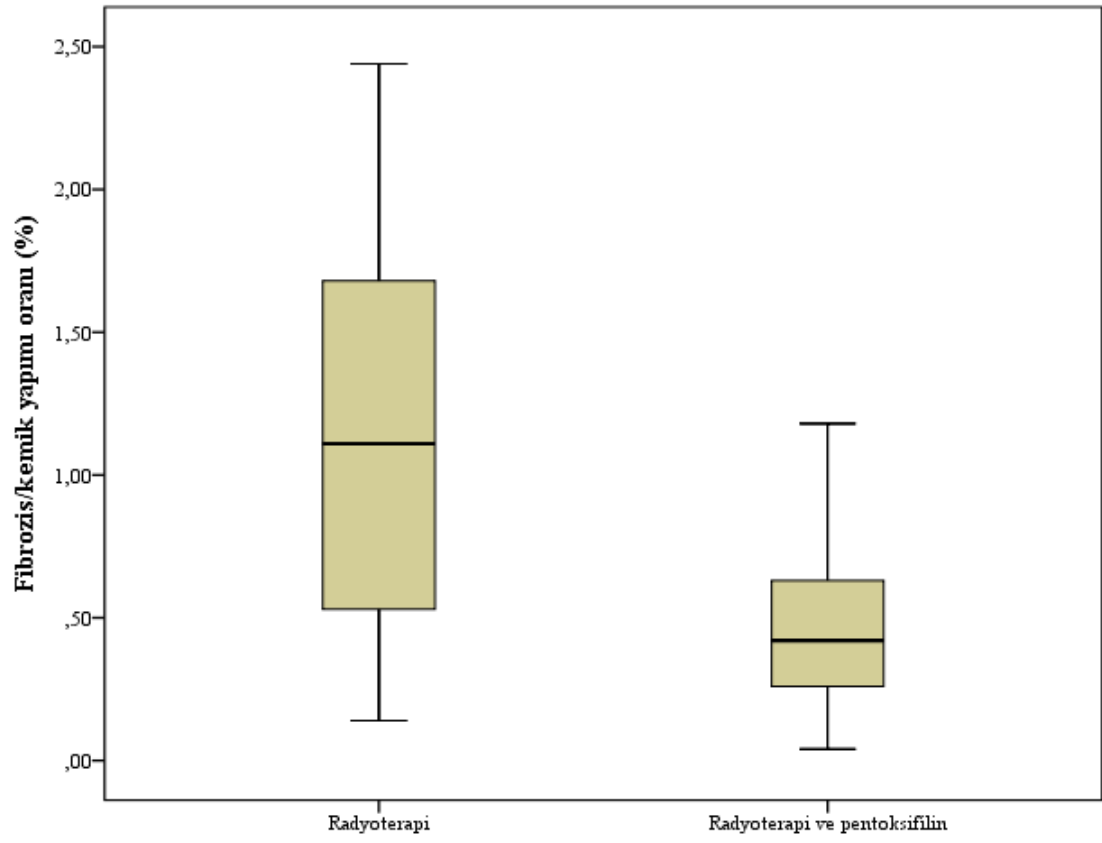


Şekil 31: Fibrosis/total yüzey oranının K grubu ile PR grubundaki değerleri

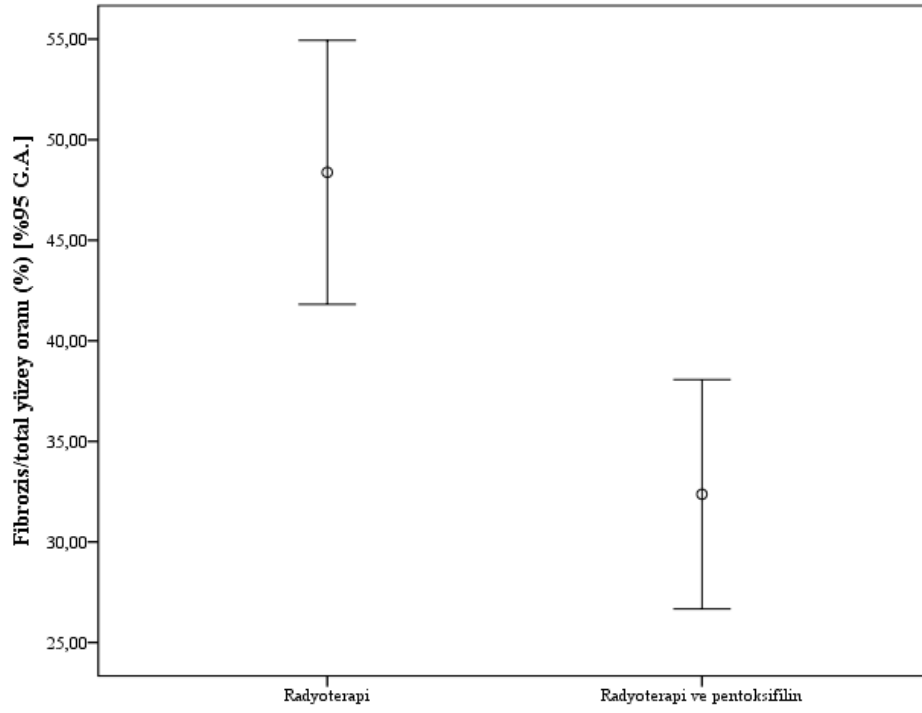


Şekil 32: Kemik yapımı/total yüzey oranının K grubu ile PR grubundaki değerleri

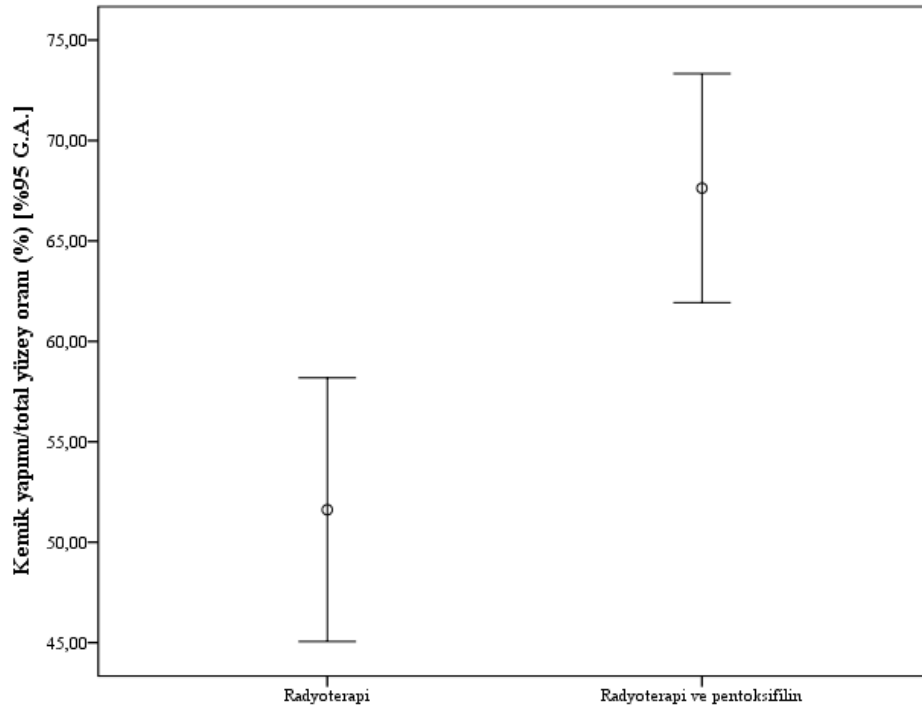
Fibrozis/kemik yapımı oranı R grubunda ($1,12 \pm 0,63$) PR grubuna göre ($0,57 \pm 0,43$) daha yüksektir ($p:0,001$). Fibrozis/total yüzey oranı da R grubunda ($48,38 \pm 16,92$) PR grubuna göre ($32,37 \pm 15,27$) daha yüksektir ($p<0,001$). Kemik yapımı/total yüzey oranı ise R grubunda ($51,62 \pm 16,93$) PR grubuna göre ($67,63 \pm 15,27$) daha düşüktür ($p<0,001$).



Şekil 33: R grubu ile PR grubunda fibrozis/kemik yapımı oranları



Şekil 34: R grubu ile PR grubunda fibrozis/total yüzey oranları



Şekil 35: R grubu ile PR grubunda kemik yapımı/total yüzey oranları

5.TARTIŞMA

Günümüzde implant uygulamaları, diş eksikliğinin tedavisinde kullanılan en ideal tedavi yöntemidir. Baş boyun kanserleri nedeniyle opere olan hastalarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Baş boyun kanseri nedeniyle opere olan hastalarda, oluşan defekt ve operasyon sonrası radyoterapiye bağlı olarak oluşan tükürük azlığı neticesinde, hastalar hareketli protez kullanmakta zorluklar yaşamakta, bazı durumlarda ise protez kullanmaları mümkün olmamaktadır. İmplant destekli protez uygulaması bu özel grup için kaçınılmaz olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, baş boyun radyoterapisinin dental implantların başarısı üzerine olan olumsuz etkisi ve bu etkiyi azaltmak amacıyla kullanılan pentoksifilinin etkinliğini histolojik ve klinik olarak araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmanın bulguları eşliğinde baş boyun bölgesi radyoterapisi sonrası hayat kalitesi düşmüş olan hastaların protetik tedavilerine destek olarak kullanılan dental implantların başarı oranlarının artırılması amaçlanmaktadır.

İnsanlarla yapılan çalışmalarda hastaların çalışma programına uyumunu sağlayabilmek oldukça zordur. Bunun yanısıra insan çalışmaları sıklıkla histolojik incelemeler gibi invaziv işlemler için uygun olmamaktadır. Bu çalışmada kemik içine yerleştirilecek implantların osteointegrasyonunu incelemek için çıkarma torku ölçümü gibi invaziv yöntemler kullanılması planlanmıştır (80). Bunlara ek olarak, deneyin sonunda kemikten alınacak örneklem üzerinde histolojik inceleme yapılması planlanmıştır. Tüm bu nedenler insan çalışmasını mümkün kılmamaktadır.

Çalışmada hayvan modeli seçiminde kemik yapıları belirleyici olmuştur. Sıçan modellerinde dental implantların yerleştirilmesine uygun kemik yapılar bulunmayışı nedeniyle tavşan modeli seçilmiştir. Tavşan modelinde yapılan çalışmalarda, insanlarla yapılan çalışmalara oranla daha kısa sürede sonuç alınabilmesi ve insanlarda kullanılan dental implantların tavşanların tibialarına uygulanmasının kolay olması tavşan modelinin avantajlarıdır (171). Bu sayılan nedenlerle çalışma, New Zeland türü tavşanlar üzerinde planlanmıştır. Tavşanların kemik metabolizması, insanlarınkinden 3-4 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (143). Bu yüzden radyoterapi sonrası insanlarda 140 günde görülen iyileşme süresi tavşanlarda 40 güne denk gelmektedir. İnsanda uygulanabilecek maksimum terapötik doz olan 7000cGy radyasyon dozunun tavşanlarda 1727 cGy dozuna denk geldiği tespit edilmiştir (143). Bu nedenle insanlarda uygulanabilecek maksimum dozun implantların osteointegrasyonu üzerine olan olumsuz

etkisini ve pentoksifilin profilaktik kullanımının etkisini gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Radyoterapi görmüş kemiklerde uygulanan implantların osteointegrasyon başarısının, radyoterapi görmemiş kemiklerdeki uygulamalara oranla daha başarısız olduğu bilinmektedir. Özellikle de 50 Gy' nin üzerindeki radyoterapi uygulamalarında başarısızlık oranı ve osteoradyonekroz riski oldukça artmaktadır (68). Radyoterapi uygulaması sonrasında osteoblastik ve osteoklastik aktivite azalmaktadır. Doku, artan kollajen miktarı ve bozulan perfüzyonu sonucu hiposellüler ve hipovasküler hale gelmektedir. Tüm bu etkiler sonucunda kemiğin iyileşmesi için gerekli olan remodeling süreci bozulmaktadır (109, 118). Radyoterapi görmüş olan kemiklerde implant başarısını değerlendiren bir derlemede %60' a varan başarısızlık oranlarından bahsedilmiştir. Çalışmacılar bu başarısızlık nedenini radyoterapiye, prematür kontaktlara, kısa implant kullanımına ve profilaktik olarak HBO tedavisi uygulanmamasına bağlamışlardır. İmplant operasyonu öncesinde HBO' nun profilaktik olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (68).

Çalışmada, dokudaki oksijenizasyonu arttırmak ve buna bağlı olarak iyileşme kapasitesini arttırmak amacıyla operasyon öncesi profilaktik olarak ve operasyon sonrası iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla deney hayvanlarına pentoksifilin uygulaması yapılmıştır. R grubundaki deney hayvanlarının 3 tanesinde iyileşme döneminde operasyon bölgesinde dehisens gelişirken, PR grubu deney hayvanlarının sadece 1 tanesinde operasyon bölgesinde dehisens gelişmiştir. R grubunda deney hayvanlarının 1 tanesinde ayak bölgesinde spontan olarak osteoradyonekroz gelişmiştir. R grubundaki deney hayvanlarının 1 tanesinde operasyon bölgesinden başlayarak bütün bacağı yayılan enfeksiyon gelişmiştir. R grubunda 1 deney hayvanında operasyon sonrası tibia da kırık meydana gelmiştir. PR grubunda ise 1 deney hayvanında meydana gelen dehisens dışında bir komplikasyon meydana gelmemiştir. R grubunda 4, PR grubunda ise iyileşme süreci sonunda 2 implantta mobilite tespit edilmiştir. Elde edilen istatistiksel ve klinik incelemeler neticesinde, pentoksifilin kullanan gruptaki deney hayvanlarında hem komplikasyon oranı daha az, hem de operasyon sonrası iyileşme süreci daha sorunsuz olmuştur. Çalışmamız dental implant başarısını arttırmak için radyoterapi görmüş deney hayvanlarında pentoksifilin uygulanan ilk çalışma olma özelliğindedir. Pentoksifilin'i daha önce baş boyun radyoterapisi görmüş hastalarda

profilaktik olarak uygulamasını değerlendiren iki retrospektif çalışma sonucunda da osteoradyonekroz riski %1,2 (188) ve %1,8 (2) olarak bildirilmiştir. Çalışmaların kendi kontrol grupları olmamasına rağmen, daha önce bildirilen sistematik derleme sonuçlarında diş çekimi sonrası gelişen osteoradyonekroz oranı %7 ve Tayvan'da yapılan 2000-2013 yılları arası baş boyun radyoterapisi görmüş bireylerin diş çekimi ardından gelişen osteoradyonekrozlarının değerlendirildiği ülke bazında yapılan retrospektif çalışmada ise %5,17 oranları saptanmıştır (155, 183). Bu klinik veriler ışığında pentoksifilin profilaktik kullanımının diş çekiminden kaynaklanan osteoradyonekrozu anlamlı derecede azalttığı sonucuna varılabilir. Çalışmamızın klinik sonuçlarında da PR grubunda daha az komplikasyon görülmesi bu sonuçları destekler niteliktedir.

Dental implantların ilk üretildiği günden bu yana birçok farklı yüzey özelliğine sahip implant üretilmiştir. En son olarak SLAaktif yüzey özelliğine sahip implantlar geliştirilmiştir. Yapılan sistematik derlemede, moleküler düzeydeki incelemelerde, implant yüzeyinin kimyasal yapısı ve topografisi kemiğin implanta olan cevabında ve buna bağlı olarak osteointegrasyonda kilit rol oynadığı bildirilmiştir (25). SLA ve SLAaktif implant yüzeyleri, kumlama ve asitleme gibi benzer yapım aşamalarından geçmektedir. Farklı olarak SLActive implantların yüzeyinde hava ile temasın önlenmesi amacıyla nitrojen ile durulanır ve daha sonra kuru bir şekilde depolamanın aksine izotonik NaCl çözeltisi içeren kapalı cam tüp içerisinde saklanır. Hava ile kontaminasyonun azaltılması ile daha hidrofilik ve yüksek yüzey enerjisine sahip implant yüzeyi elde edilmektedir. Elde edilen hidrofilik ve yüksek enerjili yüzey, daha güçlü hücresel yanıt ve kemik iyileşme süresini kısaltmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle, SLAaktif yüzey implantlarda iyileşmenin ve osteointegrasyonun daha erken dönem olduğu ve erken yükleme protokollerinin uygulanmasına olanak sağladığı savunulmuştur (25). Yapılan sistematik derlemede, 12 gözlemsel çalışmada 1394 SLA ve 145 SLAaktif implant çalışmaya dahil edilmiş ve yapılan takiplerde SLA implantlarda başarı oranı %95, SLAaktif implantlarda %97 başarı oranı rapor edilmiştir (25).

2011 yılında diabetik domuzlar üzerinde yapılan bir histolojik incelemede, kemik implant kontakt oranının, SLA yüzeylerin kontakt oranına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada 11 adet diabetik ve 4 adet sağlıklı domuz kullanılmıştır. Herbir deney hayvanlarına 3 adet SLA ve 3 adet SLAaktif implant

uygulanmıştır. Operasyondan 30 gün sonra sakrifiye edilen gruptaki sağlıklı deney hayvanlarında, SLA yüzey implantların kemik implant kontakt oranı %86,50 olduğu bulunmuştur. SLAktif implantlarda ise bu değer % 84,29 olarak bulunmuştur. Diabetik deney hayvanlarında ise SLA yüzey implantların kemik implant kontakt oranı %67,12, SLAktif implantların ise %75,15 olduğu tespit edilmiştir. Operasyondan 90 gün sonra sakrifiye edilen gruptaki sağlıklı deney hayvanlarında, SLA yüzey implantlardaki kemik implant kontakt oranının %84,20 olduğu, SLAktif yüzey implantlarda ise %89,58 olduğu tespit edilmiştir. Diabetik deney hayvanlarında ise SLA yüzey %62,20, SLAktif yüzey implant ise %81,47 olarak bulunmuştur. Çalışmada elde edilen veriler göz önüne alındığında, sağlıklı gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı ancak iyileşme mekanizmasını etkileyen sistemik bir hastalığın olması halinde SLAktif yüzey implantların daha yüksek oranda osteointegrasyon başarısına sahip olduğu görülmüştür (88). SLAktif implantların son dönemde başarısı klinik çalışmalarla gösterilmiş görece yeni bir teknoloji olması ve iyileşme sürecini hızlandırma ve iyileşme kapasitesini destekleyici özellikleri nedeniyle, deney hayvanlarının radyoterapiye bağlı olarak bozulan iyileşme mekanizmasını da göz önünde bulundurarak, çalışmada SLAktif yüzey özelliğine sahip DTI Active® (İstanbul, Türkiye) marka dental implant kullanılmıştır.

Pentoksifilin ilk olarak osteoradyonekroz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Osteoradyonekroz üzerine etkinliği 2019 yapılan bir yayında, iki osteoradyonekroz olgusu ile sunulmuştur. İlk olguda radyoterapi sonrası 10. yılda gelişen osteoradyonekroz tedavisinde pentoksifilin ve tokoferol kombinasyonu kullanılmıştır. Hastada patolojik kırık ve orokütanöz fistül formasyonu meydana gelmiştir. Tedavi bitiminde 12 ay sonra yapılan kontrollerde orokütanöz fistül gelişimi görülmemiş ve kırık hattındaki krepitasyon bulgusu kaybolmuştur. Sunulan ikinci olguda ise, radyoterapiden 11 yıl sonra gelişen osteoradyonekroz olgusu incelenmiş ve başlangıç bulgularında kırık tespit edilmemiş fakat orokütanöz fistül, ağrı ve parestezi şikayetleri tespit edilmiş. Hiperbarik oksijen tedavisi ve debridmandan sonra semptomlar tekrar etmiştir. Hastaya pentoksifilin 400 mg günde 2 kez ve tokoferol 500 IU kullanılmıştır. 10 ay sonra orokütanöz fistülde gerileme görülmüş ve ağızda ekspozе kemik görülmemiştir. 16 ay sonraki klinik ve radyografik muayenede ise orokütanöz fistülün iyileştiği ve kırık hattında yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir. Elde edilen klinik ve radyografik bulgulara göre, pentoksifilinin ileri düzey osteoradyonekroz

tedavilerinde bile uzun dönem kullanımı sonucu belirgin derecede iyileşme görülmüştür. Uzun dönem kullanımı sonucu hastalar iyi tolere etmiş ve ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Araştırmacılar pentoksifilin ileri düzeyde osteoradyonekroz olgularında bile cerrahi tedaviye alternatif olabileceğini savunmuşlardır (129). Çalışmamızda, pentoksifilin uzun dönem güvenle kullanılabilmesi ve yan etkilerinin minimal düzeyde görülmesi nedeniyle radyoterapiden implant uygulamasına kadar olan süreçte profilaktik olarak ve operasyon sonrası radyoterapiye bağlı komplikasyon görülmemesi amacıyla uzun dönem deney hayvanlarına pentoksifilin kullanılmıştır.

2016 yılında radyoterapi görmüş bireylerde, diş çekimi öncesi pentoksifilin ve tokoferolün profilaktik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmada, radyoterapi görmüş 82 hastada 390 adet diş çekimi yapılmıştır. Hastalar diş çekiminden 1 ay önce günde 2 defa 400 mg pentoksifilin ve tokoferol 1000 IU kullanmaya başlamıştır ve çekim soketi iyileşinceye kullanıma devam edilmiştir. 16 hastada mukoperiosteal flep açılarak diş çekimi yapılmıştır. 55 hastada çekim soketleri primer kapatılmıştır. Hastalara antibiyotik ve klorheksidin reçete edilmiştir. 6 hasta pentoksifilin ve tokoferol kombinasyonunu tolere edememiştir. Bu hastalardan 2 tanesine sadece pentoksifilin, 4 tanesine ise sadece tokoferol kullanılmıştır. 76 hastaya ise standart rejimde pentoksifilin ve tokoferol kombinasyonu uygulanmıştır. Diş çekimi yapılan bölgenin radyasyon sahasına uzaklığına göre yüksek, orta ve düşük riski gruplarını tanımlamışlardır. Diş çekimi sonrası osteoradyonekroz sadece yüksek risk grubundaki hastaların %3,3'ünde gelişmiştir. Araştırmacılar, profilaktik kullanımın kesin olarak osteoradyonekroz gelişimini engellemediğini, fakat deneysel olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (188). Bizim çalışmamızda, pentoksifilin kullandığımız grupta yapılan klinik değerlendirmede, komplikasyon oranı daha az olmuştur. Yapılan subjektif değerlendirmede sadece radyoterapi gören deney hayvanlarına göre yumuşak doku iyileşmesi ve operasyon sırasındaki insizyon hattındaki ve kemik içinden gelen kanama oranı daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. R grubundaki deney hayvanlarının 3 tanesinde iyileşme döneminde operasyon belgesinde dehisens gelişirken, PR grubu deney hayvanlarının sadece 1 tanesinde operasyon bölgesinde dehisens gelişmiştir. K grubunda ise operasyon bölgesinde dehisens meydana gelmemiştir. R grubunda deney hayvanlarının 1 tanesinde ayak bölgesinde spontan olarak osteoradyonekroz gelişmiştir. R grubundaki deney hayvanlarının 1 tanesinde operasyon bölgesinden başlayarak bütün bacağı yayılan enfeksiyon gelişmiştir. R grubunda 1 deney hayvanında operasyon

sonrası tibia da kırık meydana gelmiştir. PR grubunda ise 1 deney hayvanında meydana gelen dehisens dışında bir komplikasyon meydana gelmemiştir. K grubunda dehisens, enfeksiyon ve kırık meydana gelmemiştir. R grubunda 4, PR grubunda ise iyileşme süreci sonunda 2 implantta mobilite tespit edilmiştir. Histomorfometrik analizde de, pentoksifilin verilen deney hayvanlarında (0,42) fibrozis ve yeni kemik oranı, sadece radyoterapi gören deney hayvanlarına (1,11) oranla, daha az olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel incelemede p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak K Grubu (0,55) ile PR Grubu (0,42) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,105$). Çıkarma torku değerleri karşılaştırıldığında, K Grubunda (50 Ncm) elde edilen değerlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). PR Grubu (35 Ncm) ile R Grubu (27,50 Ncm) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonucun olmadığı ($p=0,175$) fakat PR Grubu değerlerinin R Grubuna oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Osteoradyonekrozun konservatif tedavisinde veya cerrahi tedaviye destek amaçlı olarak pentoksifilin kullanılmaktadır. Radyasyona bağlı fibrozisin tedavisinde de etkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada HBO tedavisinin etkisiz kaldığı 54 mandibular osteoradyonekroz vakasında PENTOCLO protokolü uygulanmıştır. Hastalara günlük 800 mg pentoksifilin, 1000 IU tokoferol ve 1600 mg clodronat reçete edilmiştir. 6 ile 36 ay arasında değişen sürelerde uygulanan tedavi sonucunda, semptomlarda ve ekspozite kemik boyutunda azalma tespit edilmiştir. 36 hastada spontan sekestrasyon meydana gelmiştir. Tüm hastalarda ikinci 9 ayda iyileşme sağlanmıştır (32).

2016 yılında yapılan bir çalışmada, radyoterapinin osteointegrasyon üzere olan olumsuz etkisini ve osteointegrasyon üzerine PRP (plateletten zengin plazma) uygulamasının etkisini araştırmak amaçlı çalışma yayınlamışlardır. Yapılan çalışmada 18 adet Yeni Zelanda türü tavşan kullanılmıştır. Deney hayvanları, her grupta 6 adet olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol grubudur ve tamamen sağlıklı deney hayvanlarından oluşturulmuştur. 2.gruptaki deney hayvanlarına ise 1727 cGy radyoterapi uygulanmıştır. 3.gruptaki deney hayvanlarına ise yine 1727 cGy radyoterapi uygulanmış ve implantların yerleştirilmesi sırasında PRP uygulaması yapılmıştır. Bütün gruplardaki deney hayvanlarının her iki tibiasına da 2'şer adet dental implant

yerleştirilmiştir. İmplant yerleştirilmesi takiben 6 hafta sonrasında deney hayvanları sakrifiye edilmiştir. Kontrol grubu deney hayvanlarında, operasyonu sonrası iyileşme döneminde herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Sadece radyoterapi görmüş gruptaki deney hayvanlarının tamamında iyileşme döneminde yara bölgesinde dehisens görülmüştür. Radyoterapi ve PRP uygulaması yapılan grupta ise, sadece 4 deney hayvanının yara bölgesinde dehisens görülmüştür. Radyoterapi gören bütün deney hayvanlarında, ilgili bölgede alopesi görülmüştür. Klinik incelemede, kontrol grubundaki implantlarda iyileşme süreci sonunda mobilite tespit edilmemiştir. Sadece radyoterapi uygulanan grupta 3 adet, radyoterapi ve PRP uygulanan grupta ise 1 adet implantta mobilite tespit edilmiştir. Histomorfometrik analizde ise kontrol grubunda, implant etrafındaki yeni kemik formasyonu diğer iki grubu göre belirgin miktarda fazla görülmüştür. PRP uygulaması yapılan grupta ise yeni kemik formasyonu sadece radyoterapi uygulanan gruba oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Kemik ve implant kontağının incelemesinde ise, kontrol grubunda (%41,3) en fazla implant ve olgun kemik temas oranı izlenmiştir. PRP uygulanan grupta bu oran %33,4 , sadece radyoterapi uygulanan grupta ise %25,1 olarak bulunmuştur. İmplant etrafında oluşan yeni kemik hacmi kontrol grubunda %41,3 , radyoterapi grubunda %25,1 , radyoterapi ve PRP grubunda ise %33,4 olarak bulunmuştur (143). Yaptığımız çalışmada ise benzer şekilde, PRP yerine periferik damarlarda vazodilatasyon yaparak kanlanmayı arttıran Pentoksifilin kullanılmıştır. Çalışmada yaptığımız klinik gözlemlerde K grubundaki deney hayvanlarında, operasyonu takiben 6 haftalık iyileşme döneminde herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Operasyon sonrası, ilgili bölgede dehisens ve enfeksiyon gelişmemiştir. Radyoterapi görmüş deney hayvanlarının tamamında, radyasyon alan bölgede alopesi görülmüştür. Radyoterapi sonrası, implant operasyonuna kadar geçen 6 haftalık periyotta, deney hayvanlarında alopesi dışında bir yan etki ve komplikasyon görülmemiştir. İmplant operasyonu sırasında yaptığımız klinik gözlemde, radyoterapi görmüş deney hayvanlarında, flebin açılması ve kemiğe implant yuvasının açılması sırasında, hem yumuşak doku hem de kemik içinden gelen kanama, K grubuna göre belirgin düzeyde az olduğu tespit edilmiştir. PR grubu deney hayvanlarında ise, sadece radyoterapi gören deney hayvanlarına göre, hem yumuşak dokuda hem de kemik içi kanama miktarı daha fazla izlenmiştir. R grubundaki deney hayvanlarının 3 tanesinde operasyon sonrası dehisens gelişirken, PR grubu deney hayvanlarının ise sadece 1 tanesinde operasyon sonrası dehisens gelişmiştir. R grubunda deney hayvanlarının 1

tanesinde, ayak bölgesinde spontan olarak osteoradyonekroz gelişmiştir. 1 tane deney hayvanında ise operasyon bölgesinden başlayarak bütün bacağa yayılan enfeksiyon gelişmiştir. 1 deney hayvanında ise, operasyon sonrası bacakta kırık meydana gelmiştir. PR grubunda 1 deney hayvanında meydana gelen dehisens dışında bir komplikasyon meydana gelmemiştir. R grubunda 4, PR grubunda ise iyileşme süreci sonunda 2 implantta mobilite tespit edildi. PR grubundaki (%70,27) deney hayvanlarındaki yeni kemik oluşum oranı, R grubundaki (%47,61) deney hayvanlarındaki orandan daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel incelemede p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak K Grubu (%64,25) ile PR Grubu (%70,27) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,115$). Bu sonuçlardan yola çıkarak pentoksifilin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Çalışmada yaptığımız histomorfometrik incelemede Fibrozis/Total Yüzey Oranı, PR grubunda (%29,73), R grubuna (%52,39) göre daha düşük oranda olduğu tespit edilmiştir. Osteointegrasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için istenilen bulgu, implant yüzeyi ve kemik arasında osteoid veya fibrotik iyileşme değil, yeni olgun kemik yapımı ile iyileşme olmasıdır (143). PR grubunda (%70,27) yeni kemik oluşum oranının K grubundan (%64,25) ve R grubundan (%47,61) fazla olduğu görülmüştür. İstatistiksel incelemede p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak K grubu ile PR grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,115$). PR grubunda fibrozis oranının, R grubuna oranla daha düşük olması pentoksifilin olumlu etkisini göstermektedir. Pentoksifilin intravenöz yoldan ve tokoferol ile kombine kullanımının fibrozis oranını daha da düşüreceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda osteointegrasyonu değerlendirmek amacıyla rezonans frekans analizi kullanılmıştır. RFA tekrarlanabilir konservatif bir yöntem olması ve stabilite ile ilgili güvenilirliği yüksek bir yöntem olması nedeniyle deneylerimizde kullanılmıştır. Sennerby ve Meredith yaptıkları çalışmalarda RFA'nın stabiliteyi ölçmede yüksek derecede efektif olduğunu bildirmişlerdir (162). Bu nedenle implantların yerleştirilmesi sırasında ilk ölçüm ve iyileşme periyodu sonunda ikinci ölçümün yapılarak başlangıç ve sonuç değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sennerby ve Meredith sundukları yayında, implantın primer stabilitesinin yoğun kemiklerde daha yüksek, yumuşak

kemiklerde ise primer stabilitenin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, implant yerleşimi sırasında yaptığımız 1. RFA ölçümünde yerleştirdiğimiz implantların primer stabiliteleri ölçülmüştür. Operasyondan sonra 6 haftalık iyileşme süreci sonunda çıkarma torklarının ölçümünden hemen önce 2. RFA değerleri ölçülmüştür. Böylece implantların yerleşiminden iyileşme sürecinin sonuna kadar geçen zaman aralığında, implantların stabilitelerindeki değerlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Radyoterapinin osteointegrasyon başarısını azalttığı yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (94). Buradan yola çıkarak implantların ilk ve 2. RFA değerleri arasındaki farkın K grubunda (1.RFA=67,75 , 2.RFA=70), PR grubuna (1.RFA=66 , 2.RFA=73,25) ve R grubuna (1.RFA=66,50 , 2.RFA=72,50) oranla değişimin daha fazla olduğunu beklenmekteydi ancak istatistik sonucunda elde edilen verilere göre, radyoterapi uygulanan deney hayvanlarındaki değişim oranı K grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Radyoterapi görmüş kemiklere yerleştirilmiş implantların RFA değerlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, 1 yıllık takip sonucunda hem kontrol grubunda hem radyoterapi gruplarının RFA değerlerinde artış görülmüştür (94). Fakat kontrol grubunda mandibulaya (7,3) ve maksillaya (12,15) yerleştirilmiş olan implantların 1 yıl sonundaki RFA değerlerindeki değişim, radyoterapi görmüş olan mandibula (4,9) ve maksillaya (4,9) yerleştirilen implantlarda ölçülen değerlerdeki değişimden daha fazla olduğu ve son ölçümlerde elde edilen değerler kontrol grubunda (mandibulada 75,75 , maksillada 72,5), radyoterapi görmüş gruplara (mandibulada 72,5 , maksillada 67,3) oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Radyoterapi sonrası azalmış olan osteointegrasyona bağlı olarak stabilite değerlerinin düşmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlarda, iyileşme dönemi sonunda ölçülen RFA değerleri R grubu deney hayvanlarında (72,50) ve PR grubu deney hayvanlarında (73,25), K grubu (70,00) deney hayvanlarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Radyoterapi sonucunda kemikte skleroz meydana gelmektedir ve kemiğin biyomekanik özellikleri buna bağlı olarak değişmektedir. Kemikteki katılık radyoterapi sonrası artmaktadır (141) ve PR grubu ile R grubu deney hayvanlarında başarısız olan ve klinik olarak mobilite tespit edilen implantlarda RFA ölçümü ile elde edilen değerlerin düşük olması beklenirken yüksek bulunmuştur (Tablo 4, Tablo 5). Bu değişimin radyoterapi sonrası kemikte meydana gelen değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada SLA, SLAktif ve ContacTi yüzey özelliğine sahip implantların osteointegrasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan

çalışmada, implantların yerleştirilmesi sırasında, 2.haftada, 4.haftada ve 8.haftadaki RFA değerleri (ISQ) ölçülmüş ve sakrifikasyon sonrası histomorfometrik incelemeleri yapılarak kemik implant temas alanları hesaplanmıştır. 1.grup 2.haftada, 2.grup 4.haftada ve 3.grup 8.haftada sakrifiye edilmiştir. 1.grupta elde edilen değerlerde SLA yüzey özelliğine sahip implantların ISQ değerleri (81,67), SLAktif (77,25) ve ContacTi' nin (77,00) ISQ değerlerinden yüksek bulunmuştur. 2.grupta yapılan ölçümlerde SLA yüzey özelliğine sahip implantların ISQ değerleri (81,00), SLAktif (78,67) ve ContacTi' nin (72,50) ISQ değerlerinden yüksek bulunmuştur. 3.grupta yapılan ölçümlerde yine SLA yüzey özelliğine sahip implantların ISQ değerleri (81,67), SLAktif (80,50) ve ContacTi' nin (73,50) ISQ değerlerinden yüksek bulunmuştur. Osteointegrasyonun belirlenmesinde en güvenilir yöntem olan histomorfometrik inceleme ile kemik implant temas alanlarının hesaplanması sonucunda edilen verilerde ise; 1.grupta SLA yüzey özelliğine sahip implantlarda %53,56 , SLAktif implantlarda %61,56 , ContacTi yüzey implantlarda ise %62,35 olduğu belirtilmiştir. 2.grupta yapılan incelemede, SLA yüzey özelliğine sahip implantlarda %81,60 , SLAktif implantlarda %85,36 , ContacTi yüzey implantlarda ise %88,25 olduğu belirtilmiştir. 3.grupta yapılan incelemelerde ise SLA yüzey özelliğine sahip implantlarda %77,99 , SLAktif implantlarda %87,18 , ContacTi yüzey implantlarda ise %90,02 olduğu belirtilmiştir (153). Tüm gruplarda yapılan RFA sonucu elde edilen ISQ değerlerinde, en yüksek ISQ değeri SLA yüzey özelliğine sahip implantlarda elde edilirken, histomorfometrik incelemede elde edilen kemik implant temas alanı oranlarında ise, ISQ değerlerinin aksine en düşük oran SLA yüzey özelliğine sahip implantlarda elde edilmiştir. Tüm gruplarda en düşük ISQ değerine sahip implantlar ContacTi yüzey implantlar olduğu tespit edilmiştir. Histomorfometrik incelemede ise tüm gruplarda en yüksek kemik implant temas alanı ContacTi yüzey implantlar olmuştur. Araştırmacılar RFA ile histomorfometrik inceleme arasında korelasyon kurulamadığını bildirmişlerdir. ISQ değerleri ile kemik implant temas alanı arasındaki uyumsuzluğunun nedenini ise RFA ile elde edilen değerlerin uygulanan cerrahi teknik, ölçümde kullanılan cihaz, implant çevresindeki kemiğin kalınlığı ve yoğunluğu, implantın makroskopik dizaynı, implant etrafındaki oluşan kemik miktarı gibi birçok değişkenden etkilenmesine bağlamışlardır (153).

2013 yılında Beagle türü köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, 36 adet implant uygulanmış ve implantların yerleştirilme aşamasında, 1. haftada, 2.haftada, 4.haftada, 6.haftada ve son olarak da 8.haftada ISQ değerleri ölçülmüştür. İmplantların

yerleştirilme aşamasında ölçülen ISQ değerleri ortalaması 80,91 iken, 1.haftada 79,75 , 2.haftada 81,17 , 4.haftada 81,58 , 6.haftada 83,75 ve son olarak 8.haftada 81,08 olarak ölçülmüştür. Histomorfometrik inceleme sonucunda ise, kemik implant temas alanı implantın yerleştirilme aşamasında %24,70, 1.haftada %23,70, 2.haftada %22,90 , 4.haftada %33 , 6.haftada %36,20 ve 8 haftada %45,50 olarak bulunmuştur. Histomorfometrik inceleme ile ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Araştırmacılar histomorfometrik inceleme ile kemik implant temas alanının implant osteointegrasyonunu değerlendirmek için daha kesin ve güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. RFA' nın, sadece kemik ile implant arasındaki sıkılık hakkında bilgi verdiğini ve implant etrafındaki kemik kalınlığından ve yoğunluğundan etkilenebileceğini bildirmişlerdir (22).

RFA ile elde edilen değerlerin, uygulanan cerrahi teknik, ölçümde kullanılan cihaz, implant çevresindeki kemiğin kalınlığı ve yoğunluğu, implantın makroskopik dizaynı, implant etrafındaki oluşan kemik miktarı gibi birçok değişkenden etkilenmesi nedeniyle, her zaman osteointegrasyon ile ilgili doğru bilgi vermemektedir (22, 153). Osteointegrasyonu belirlemedeki en güvenilir yöntem histomorfometrik analizdir (22). İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle klinik kullanımı her zaman mümkün olmamaktadır. Güvenilirliği histomorfometrik incelemeler kadar olmasa, konservatif ve tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle klinik olarak sıklıkla kullanılmaktadır (22).

Osteointegrasyonun belirlenmesinde altın standart histomorfometrik analiz olarak kabul edilmektedir. İnvaziv ve geri dönüşümsüz bir yöntem olan çıkarma torku ölçümü de, direkt olarak implant ve kemik teması hakkında bilgi vermektedir. Kemik ile implant arasındaki temas miktarının sayısal ölçümü olarak değerlendirilmiştir. İnvaziv ve geri dönüşümsüz bir işlem olması nedeniyle klinik olarak osteointegrasyonu ölçmek için kullanılmamaktadır (86). Yapılan bir çalışmada, 13 adet New Zeland türü tavşan üzerinde, düşük doz lazer terapisinin osteointegrasyona olan etkisinin araştırılması amacıyla çıkarma torku ve histomorfometrik analiz yöntemleri kullanılmıştır. Histomorfometrik analizde; 6.haftada kontrol grubunda kemik implant temas oranı %52,1 iken lazer uygulanan grupta %55,4 olarak bulunmuştur. 12 haftada yapılan incelemede ise kontrol grubunda kemik implant temas oranı %50,4 iken lazer uygulanan grupta %62,2 olarak bulunmuştur. Yapılan çıkarma torku analizinde; 6 haftada kontrol grubunda çıkarma torku değeri 60,0 Ncm iken lazer grubunda 54,1 Ncm

olarak bulunmuştur. 12.haftada yapılan ölçümlerde ise, çıkarma torku kontrol grubunda 37,4 , lazer grubunda 90,0Ncm olarak bulunmuştur. İyileşme dönemi sonunda histomorfometrik inceleme ve çıkarma torku değerlerinin karşılaştırılması sonucunda pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (86).

Çıkarma torku değerlerinin incelemesinde klinik bulguları destekler şekilde, PR grubunda (35,00 Ncm), K grubundan (50,00 Ncm) az, R grubundan (27,50 Ncm) fazla olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel incelemede p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çıkarma Torku değerlerinde, R grubu ile PR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamış olsa da ($p=0,175$), R grubunda elde edilen değerler daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda, PR grubundaki deney hayvanlarına, radyoterapi sonrası oral yoldan gavaj ile sadece pentoksilin kullanılmıştır. Çalışmamızda intravenöz pentoksifilin temin edilemediği için deney hayvanlarına oral yoldan pentoksifilin kullanılmıştır. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, oral yoldan pentoksifilin kullanımında biyoyararlanımın %15-32 arasında değişebildiği bildirilmiştir (107). İntravenöz yoldan pentoksifilin uygulaması ile daha yüksek oranda biyoyararlanım elde edilebilir. Pentoksifilin ve tokoferolün kombine kullanımı ile sinerjistik etki elde edilmektedir ve kombine kullanımından sadece pentoksifilin kullanımına oranla daha fazla yarar sağlanabilir (129). Bu da osteointegrasyonun artmasına katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

- Pentoksifilin kullandırılan deney hayvanları, sadece radyoterapi görmüş olan deney hayvanları ile kıyaslandığında çıkarma torku değerleri, RFA değerleri, yeni kemik yapımı oranları açısından daha yüksek değerler elde edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz klinik gözlem, histomorfometrik inceleme ve istatistiksel verilerden yola çıkarak, pentoksifilin kullandırılan deney hayvanları, radyoterapi gören deney hayvanlarına göre iyileşme ve osteointegrasyon düzeyinin daha olumlu olduğu bulunmuştur. Bu bulgular pentoksifilin profilaktik kullanımının yarar sağlayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle doğruluğunu desteklemek amacıyla daha yüksek sayıda hasta grupları üzerinde çalışma yapılması gerekmektedir.
- PR grubu ile R grubu deney hayvanlarına uygulanan implantların çıkarma torku değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, R grubu çıkarma torku değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu artan değerler pentoksifilin kullanımının profilaktik etkisine bağlı bulunmuştur.
- K grubu deney hayvanlarına uygulanan implantların çıkarma torku değerleri, radyoterapi görmüş deney hayvanlarına uygulanan implantların çıkarma torku değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular radyoterapinin kemik iyileşmesi üzerine negatif etkisini göstermektedir.
- Yapılan RFA ölçümlerinde, radyoterapi görmüş deney hayvanlarında yapılan ölçümlerde elde edilen değerler K grubunda elde edilen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- Histomorfometrik analizde elde edilen verilerde, yeni kemik yapım oranı Pentoksifilin kullandırılan radyoterapili deney hayvanlarında, pentoksifilin kullandırılmayan radyoterapili deney hayvanlarına göre daha yüksek bulunmuştur.
- Histomorfometrik analizinde, K grubu ile PR grubu deney hayvanları arasındaki yeni kemik yapım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standart radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:92–8.
2. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S, et al. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Niger J Surg* 2017;23:130-3.
3. Aguilar-Salvatierra, A., Calvo Guirado, JL., Gomez-Moreno, G., Guardia, J., Delgado-Ruiz, R.A., Romanos, G.E. Marginal bone loss evaluation around immediate non-occlusal microthreaded implants placed in fresh extraction sockets in the maxilla: A 3 years study. *Clinical Oral İmplants Resarch* 2014; 1-7.
4. Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., Eriksson, AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1986;1(1): 11-25.
5. Anitua, EA. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol* 2006;32: 72-76.
6. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:2-7.
7. Astrand P, Engquist B, Dahlgren S, Kertsin E, Feldmann H. Astra Tech and Branemark system implants: a 5 –year prospective study of marginal bone reactions. *Clin Oral Impl .Res* 15, 2004;413-420.
8. Bahat, O. Branemark system implants in the posterior maxilla: clinical study of 660 implants followed for 5 to 12 years. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2000;15: 646.

9. Baron R, Favus MJ, editor. Anatomy and ultrastructure of bone, in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. 4th ed, Lippincott/Williams & Wilkins; 1989, chap 1.
10. Bastianutto C, Mian A, Symes J, et al. Local radiotherapy induces homing of hematopoietic stem cells to the irradiated bone marrow. *Cancer Res* 2007;67:10112-6.
11. Bedwinek JM, Shukowsky LJ, Fletcher GH, Daley TE Osteoradionecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 1976;119:665-667.
12. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. May;16(5), 2012.
13. Beumer JIII, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 1. *Head Neck Surg* 1979; 1:301–12.
14. Beyzadeoğlu M., Özyiğit G., Ebruli C. (2010). Basic Radiation Oncology. *S*;30,148,155-169,209-222.
15. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg*. 2012; May;45(2):316-24.
16. Blanco AI, Chao C: Management of radiation-induced head and neck injury. *Cancer Treat Res* 2006; 128:23.
17. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med* 1975; 293(2):80-3.
18. Brånemark P-I. Osseointegration and its experimental studies. *J Prosthetic Dentistry* 1983;50:399-410.
19. Brånemark, PI., Hansson, B.O., Adell, R., Breine, U., Lindström, J., Hallen, O., Ohman, A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery. Supplementum* 1977;16: 1-132.
20. Brunski, J.B. Avoid pitfalls of overloading and micromotion of intraosseous implants, *Dent Implantol Update*, 1993;4, 77-81.

21. Carlsson, L., Röstlund, T., Albrektsson B., Albrektsson T. Removal torques for polished and rough titanium implant. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1998; 3,2124.
22. Carolina Manresa, Manel Bosch, Jose' J. Echeverr. The comparison between implant stability quotient and bone-implant contact revisited: an experiment in Beagle dog. *Clin. Oral Impl. Res.* 25, 2014, 1213–1221.
23. Carr, A. B., Papazoglou, E., Larsen, P. E. The relationship of Periotest values, biomaterial and torque to failure in adult baboons. *Int. J. Prosthodont.* 1995; 8, 1520.
24. Çetingöz Rıza, Temel ve Klinik Radyoterapi, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (TROD), 2012. Yayın no:1.
25. Chambrone L, Shibli JA, Mercúrio CE, Cardoso B, Preshaw PM. Review found little difference between sandblasted and acid-etched (SLA) dental implants and modified surface (SLActive) implants. *Clin Oral Implants Res* 2014.
26. Chiang T.C., Culbert H., Wyman B., Cohen L., Ovadia J. (1979). The The half field technique of radiation therapy for the cancers of head and neck. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 5: 1899-1901.
27. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:275–81.
28. Coffin F. The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol* 1983;56:851-857.
29. Coutard H. Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsilar region, hypopharynx & larynx from 1920 to 1926. *Am J Roentgen* 1932;28,313-331.
30. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jawsdan initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous plateletrich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:2465-2472.

31. Curi MM, Dib LL (1997) Osteoradiationecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55:540-544.
32. Delanian S(b), Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:832–839.
33. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:99-107.
34. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004;73:119-131.
35. Delanian S, Porcher R, Rudant J, Lefaix JL. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:8570-8579.
36. Dental implant history [Internet]. Albufeira: Cris Piessens Clinic [cited 2014 Apr 22]. Available from: http://www.crispiessensclinic.com/implant_history.html.
37. Dental implants: histroy of dental implants [Internet]. [place unknown]: Manoimplantai [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.manoimplantai.lt/dantu-implantai/dantu-implantu-istorija/?lang=en>.
38. DiGiallorenzo D. History of dental implants [Internet]. Collegeville (PA): Lanap & Implant Center of Pennsylvania [cited 2014 Apr 21]. Available from: <http://www.perioimplants.us/history-of-dental-implants.html>.
39. Dodson TB. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27:509-516.
40. Donath, K., Kirsh, A., Osborn J.F. Zellulare Dynamik um enossale Titanimplantate. *Forthschr Zarnarztl Implantol I*, 1984; 55-58.
41. Dudziak ME, Saadeh PB, Mehrara BJ, Steinbrech DS, Greenwald JA, Gittes GK, et al. The effects of ionizing radiation on osteoblast-like cells in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106:1049-61.

42. Edward C.H., Carlos A.P., Luther W.B. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition. 2008; 151,152.
43. Ellingsen Je. Pre-treatment of Titanium Implants with Fluoride Improves Their Retention in Bone. J Mat Science Mat Medicine 1995;6:749-53.
44. Engelmeier RL and King GE. Complications of head and neck radiation therapy and their management. J Prosthet Dent 1983; 49: 514-522.
45. Epstein JB, Emerton S, Lunn R, Le N, Wong FL. Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol 1999; 35:33-39.
46. Epstein JB, Ransier A, Lunn R, Chin E, Jacobson JJ, Le N ve ark. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 291-6.
47. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. Oral Oncol 2001;37:613-619.
48. Epstein JB, Wong FL, Dickens A. Bone and gallium scans in post radiation osteoradionecrosis of the jaws. Head Neck 1992;14:288-92.
49. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. J Oral Maxillofac Surg 1987;45:104-110.
50. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;110:593-596.
51. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. Oncologist. 2008;13:911-920.
52. Ewing J. Radiation osteitis. Acta Radiol 1926; 6:399-412.
53. Fehm T, Beck V, Banys M, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. Gynecol Oncol. 2009;112:605-609.

54. Find out who was responsible for starting dental implant history [Internet]. [place unknown]: Dental-Health-Advice [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.dental-health-advice.com/dental-implant-history.html>.
55. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1321-1327.
56. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:1573-1583.
57. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5):96-106.
58. Friberg, B., Sennerby, L., Linden, B., Grondahl, K., Lekholm, U. Stability measurements of one-stage Branemark implants during healing in mandibles. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999; 28: 266-272.
59. Friberg, B., Sennerby, L., Meredith, N., Lekholm, U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int. J. Oral Maxillofac.Implants*, 1999;28:297–303.
60. Friberg, B., Sennerby, L., Roos, J., Lekholm, U. Identification of bone quality in conjunction with insertion of titanium implants, *Clin Oral Implants Res*, 1995;6, 213-219.
61. Garg A.K. Bone physiology for dental implantology in: *Bone Biology, Bone Harvesting, Grafting For Dental Implants, Quintessence Publishing Co, Inc;* 2004, 3-20.
62. Gehron-Robey, P, Boskey, A. L. The biochemistry of bone in Osteoporosis, Marcus E, Feldman D, Kelsey J., Eds., *Academic Press*, San Diego, 1986, chap. 4.
63. Gürsoy N. *Ortodontinin biyolojik temelleri*: Kafa, yüz, çene büyüme ve gelişimi. Doyuran Matbaası, İstanbul,1978.
64. Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott, 2000.

65. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 585-590.
66. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30:313–8.
67. Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Redding SW. Oral complications in radiation therapy. *Gen Dent*. 2003; 51: 552-560.
68. Harrison JS, Stratemann S, Redding SW. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist* 2003;23:223–229.
69. Heckman JD, Ryaby JP., McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg* 1994;76,26-34.
70. Hendry JH, Jeremic B, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev Panam Solud Publica* 2006; 20(2-3):151-60.
71. Hermans R. Posttreatment imaging of head and neck cancer. *Eur J Radiol* 2008; 66:501–11.
72. History [Internet]. Chicago (IL): American Academy of Implant Dentistry [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.aaaid.com/about/History.html>.
73. Hogan RDB, Burke KM, Franklin TD. The effect of ultrasound on the microvascular hemo dynamics in skeletal muscle: effects during ischaemia. *Microvasc Res* 1982; 23:370-379.
74. Huan Fan, Soung Min Kim, Yun Ju Cho, Mi Young Eo, Suk Keun Lee, Kyung Mi Woo. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research* 2014, 18:13.
75. Hupp JR. Wound repair. In: Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucjer MR (Eds) *Contemporary Oral & Maxillofacial Surgery*, 2nd ed. Mosby, 1993 London, pp 60-70.
76. Hutchinson IL. Complications of radiotherapy in the head and neck: an orofacial surgeon's view. In: Tobias JS, Thomas PRM (eds) *Current radiation oncology*. Arnold, London, pp 1996; 144-177.

77. Jatin P.S. American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology, Cancer of the Head and Neck. (2001). S; 401,433.
78. Jee WSS. Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. In: Cowin SC(ed). *Bone Mechanics Handbook*. 2. ed. CRC Press, Florida, 1991; 1-68.
79. Jegoux F, Malard O, Goyenvallée E, Aguado E, Daculsi G. Radiation effects on bone healing and reconstruction : interpretation of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Feb;109(2):173-84.
80. Johansson, C.B, Albrektsson, T. A removal torque and histomorphometric study of commercial pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin. Oral Impl. Res*. 1991; 2, 24-29.
81. Johansson, C.B., Sennerby, L., Albrektsson, T. A removal torque and histomorphometric study of bone tissue reactions to commercially pure titanium and Vitallium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1991; 6, 437- 441.
82. Johansson, C.B., Sul. Y.T., Albrektsson, T. Oxidized Titanium screws coated with calcium ions and their performance in rabbit bone. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2002; (5):625-34.
83. Johansson, P., Jimbo, R., Kjellin, P., Currie, F., Chrcanovic, B.R., Wennerberg, A. Biomechanical evaluation and surface characterization of a nano-modified surface on PEEK implants: a study in the rabbit tibia. *Int J Nanomedicine*. 2014 Aug 14;9:3903-11. doi: 10.2147/IJN.S60387. eCollection 2014.
84. Johansson, P., Strid, K.G., Assessment of bone quality from cutting resistance during implant surgery, *Int J Oral Maxillofac. Implants*, 1994;9, 279-288.
85. Jolly DE. Osteoradionecrosis, oral health and dental treatment. *Dent Assist* 2004.73:4-7 quiz 8-9.
86. Jong-Ryoul Kim, Sung-Hee Kim, In-Ryoung Kim, Bong-Soo Park, Yong-Deok Kim. Low-level laser therapy affects osseointegration in titanium implants: resonance frequency, removal torque, and histomorphometric analysis in rabbits. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;42:2-8.
87. Junguera L.C, Carneiro J, Kelly R.O. *Temel Histoloji* 8. Baskı İstanbul: Barış Kitabevi Ltd. Şti. 1988; 132- 151.

88. K.A. Schegel, C. Prechtel, T. Möst, C. Seidl, R. Lutz, C. von Wilmowsky. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs. *Clinical Oral Implant Research* 2013;24:128-134.
89. Kadler K.E, Holmes D.F, Trotter J.A, Chapman J.A. Collagen fibril formation. *Biochem J.* 1986;316: 1- 11.
90. Kahraman S, Bal BT, Asar NV, Turkyılmaz I, Tözüm TF. Clinical study on the insertion torque and wireless resonance frequency analysis in the assessment of torque capacity and stability of self-tapping dental implants. *J Oral Rehabil.* 2009;36:755-761.
91. Kalp İ. Brakiterapi tedavisinde kullanılan düşük enerjili gama ışınları için heterojen ortamlardaki radyasyon doz dağılımlarının mikro ölçekli fantomlar üzerinde monte carlo yöntemiyle incelenmesi. Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Manisa 2016.
92. Karadeniz AN. Radyoterapinin Temel İlkeleri. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN (ed). *Klinik Onkoloji*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, Tunç Matbaası, 2000; 16-33.
93. Karagöz G. Baş boyun kanseri tedavisi gören hastalarda oral mukozitlerin, enflamasyon modülatörü olan kemokinlerin kan seviyeleri ile ilişkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2015.
94. Karayazgan-Saracoglu B, Atay A, Zulfikar H, Erpardo Y. Assessment of implant stability of patients with and without radiotherapy using resonance frequency analysis. *J Oral Implantol.* 2015 Feb;41(1):30-5.
95. Kawahara H, Kawahara D. The history and concept of implant [Internet]. Tokyo: AQB Implant System [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.aqb.jp/english/file/TheBasicsPart1.pdf>.
96. Khan F.M. (2010). *Treatment Planning in Radiation Oncology*. 4th Edition.
97. Kluth E, Jain PR, Stuchell RN, et al. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* 1988;59(2): 194–201.
98. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA: Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: Review of the literature. *Oral Dis* 2008;14:40.

99. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2008;26: 4634-4638.
100. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:850-855.
101. Lee JH, Frias V, Lee KW, Wright RF. Effect of implant size and shape on implant success rates: a literature review. *J Prosthet Dent* 2005;94:377-81.
102. Lien YH, Tseng MM, Stern R. Glucose and glucose analogs modulate collagen metabolism. *Exp Mol Pathol*. 1982 Dec; 57(3):215- 21.
103. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:653-660.
104. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:334-337.
105. Mainous EG, Hart GB Osteonecrosis of the mandible: treatment with hyperbaric oxygen. *Arch Otolaryngol* 1975;101,173-177.
106. Makkonen TA, Kiminki A, Makkonen TK, Nordman E. Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16:56-64.
107. Marsella R, Nicklin CF, Munson JW, Roberts SM. Pharmacokinetics of pentoxifylline in dogs after oral and intravenous administration. *Am J Vet Res*. 2000 Jun;61(6):631-7.
108. Martin Busk, Henrik Mertz, Geert T. Espersen, Klaus Rasmussen, Michael Maeng. Effects of pentoxifylline on the vascular response to injury after angioplasty in rabbit iliac arteries. *Basic Res Cardiol* 103:257-264(2008) DOI 10.1007/s00395-007-0694-8.
109. Marx R. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283–8.
110. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1567-1575.

111. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1987;64:379-390.
112. McLean F, Urist MR. Bone. Fundamentals of the physiology of skeletal tissue, 3rd ed.
113. Mercer E, Norton T, Woo S, Treister N, Dodson TB, Solomon DH. Ninety-one osteoporosis patients affected with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case series. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:241-248.
114. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*. 1998;11:491-501.
115. Meredith, N., Book, K., Friberg, B., Jemt, T., Sennerby, L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin. Oral Implants Res*. 1997;8: 226-233.
116. Meredith, N., Book, K., Friberg, B., Jemt, T., Sennerby, L. Resonance frequency measurements of implant stability. *Clin. Oral Imp. Res.* , 1997a;8: 226-233.
117. Meredith, N., Shagaldi, F., Alleyne, D., Sennerby, L., Cawley P. The application of resonance frequency measurements to study the stability of titanium implants during healing in the rabbit tibia. *Clin. Oral Implants Res*. 1997;8: 234-243.
118. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970;28:17–26.
119. Mod D, Mod H, Jha A. Oral and Dental Complications of Head and Neck Radiotherapy and their Management. *J Nepal Health Res Counc* 2013 Sep;11(25):300-4.
120. Morris, H.F., Winkler, S., Ochi, S. The ankylos endosseous dental implant: assessment of stability up to 18 months with the periotest. *J. Oral Implantol*. 2000;26: 291-299.
121. Morrish RB, Chan E, Silverman S, et al. Osteoradionecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981;47:1980–3.

122. Mundt AJ, Roeske JC, Weichselbaum RR. Physical and biologic basis of radiation oncology. In: Banst RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland CF, Frei E, editors. Cancer medicine. Hamilton: Decker, 2000; 465-78.
123. Murad AM, Katz A. Oncologia: bases clínicas do tratamento. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
124. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:543-548.
125. Nadella KR, Kodali MR, Guttikonda LK, Jonnalagadda A. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinico-Therapeutic management: A literature review and update. *J. Maxillofac. Oral Surg.* (Oct-Dec 2015) 14(4):891-901.
126. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability: a resonance-frequency analysis study with delayed and immediately loaded ITI SLA implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:520-528.
127. Nelson GM. Biology of taste buds and the clinical problem of taste loss. *Anat.* 1998;253:70-8.
128. Nobel Biocare has a 40-year heritage of scientific research and innovation [Internet]. Zürich-Flughafen: Nobel Biocare [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://corporate.nobelbiocare.com/en/our-company/history-and-innovations/>.
129. O. Breik, S. Tocaciu, K. Briggs, S. Tasfia Saief, S. Richardson: Is there a role for pentoxifylline tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports review of the literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019.
130. Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:139-144.

131. Oka, H., Yamamoto, T., Saratani, K., Kawazoe, T. Automatic diagnosis system of tooth mobility for clinical use. *Medical Progress through Technology* 1990; 16, 117-124.
132. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41:694-698.
133. Owosho AA, Blanchard A, Levi L, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: a series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44:265-270.
134. Palmer, R.M., Smith, B.J., Palmer, P.J., Floyd, P.D. A prospective study of Astra single tooth implants. *Clinical oral implants research* 1997;8(3): 173-179.
135. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol* 2004; 72:1–13.
136. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis. *Cancer Treat Res* 2004;117:3-32.
137. Paul F. Calcium metabolism of bone. 2nd ed. Blackwell Scientific, Oxford, Edinburg, 1958.
138. Paul Q. M., Peter H.R.E., Patrick J.G. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology. 2nd Edition. (2009). S; 70,72,73,75.
139. Pautke C, Bauer F, Otto S, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:84-91.
140. Perez CA, Brady LW, Roti Roti JL. Overview. Perez CA, Brady LW Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Lippincott-Raven, 1998; 1-78.
141. Peter A. Felice, Salman Ahsan, Joseph E. Perosky, Sagar S. Deshpande, Noah S. Nelson, Alexis Donneys, Kenneth M. Kozloff, Steven R. Buchman. Prophylactic Amifostine Preserves the Biomechanical Properties of Irradiated Bone in the Murine Mandible. *Plast Reconstr Surg.* 2014 March ; 133(3): 314e–321e.
142. Peterson CR. Metabolic disorders of bone. Blackwell Scientific Publication, 1964.

143. R.P. Ocana, G.D. Rabelo, L.M. Sassi, V.P. Rodrigues, F.A. Alves. Implant Osseointegration in Irradiated Bone: an Experimental Study. *Journal of Periodontal Research* 2016; doi:10.1111/jre.12416.
144. Ramirez-Amador V, Silverman S Jr., Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997;84:149-53.
145. Rasmusson, L., Meredith, N., Kahnberg, K-E., Sennerby, L. Effects of barrier membranes on bone resorption and implant stability in onlay bone grafts. An experimental study. *Clin. Oral Impla*1999; 10: 267-277.
146. Rasmusson, L., Meredith, N., Kahnberg, K-E., Sennerby, L. Stability assessments and histology of titanium implants placed simultaneously with autogenous onlay bone in the rabbit tibia. *J. Oral Implant Surg.* 1998;27: 229-235.
147. Rasmusson, L., Meredith, N., Sennerby, L. Measurements of stability changes of titanium implants with exposed threads subjected to barrier membrane induced bone augmentation. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin. Oral Implants Res.* 1997;8:316-322.
148. Regaud C. Sur la necrose des os attent^e par un processus cancreux et traites par les radiaions. *Compt Rend Soc Biol* 1922;87:629. Quoted in *Oral Surg* 1951; 4:8.
149. Rethman MP. Introduction & historical perspectives on dental implants. Chicago: Hu-Friedy; 2010:1-4.
150. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfarò F, Villa S, Balzarini A. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer.* 1998;82:1938-45.
151. Rivard, M. J., Venselaar, J. L. M., Beaulieu, L., The Evolution of Brachytherapy Treatment Planning, *Med. Phys.*, 36 (6), June 2009.

152. Rocci, A., Martignoni, M., Gottlow, J., Immediate loading of Branemark System TiUnite and Machined surface implants in the posterior mandible: a randomized open-ended clinical trial, *Clin Implant Dent Relat Res*, 2003;5, S1, 57-63.
153. Romero-Ruiz MM, Gil-Mur FJ, Ríos-Santos JV, Lázaro-Calvo P, Ríos-Carrasco B, Herrero-Climent M. Influence of a Novel Surface of Bioactive Implants on Osseointegration: A Comparative and Histomorfometric Correlation and Implant Stability Study in Minipigs. *Int J Mol Sci*. 2019 May 9;20(9).
154. Roskams AJI, Connor JR. Iron, transferrin and ferritin in the rat brain during development and aging. *J Neurochem* 1994; 63: 2.
155. S. Nabil, N. Samman: Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2011; 40: 229–243.
156. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23:1341-1347.
157. Schon R, Ohno K, Kudo M, Michi K. Peri-implant tissue reaction in bone irradiated the fifth day after implantation in rabbits: histologic and histomorphometric measurements. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:228–238.
158. Schulte, W., Lucas, D., Muhlbradt, L., Scholz, F., Bretsch, J., Frei, D., Gudat, H., Knig, M., Markl, M., Quant, F., Schief, F., Topkaya, A. Periotest-ein neues Verfahren un Derat zur Messung der Function des Pardontiums. *Zahnartzl Mitt* 1983; 73-1229.
159. Scully C, Epstein J.B. Oral Health Care for the Cancer Patient: Reviews. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32B: 281 – 92.
160. Scully C, Porter S. Oral cancer. *West J Med* 2001;174:348-351.
161. Searson LJ. History and development of dental implants. In: Narim L, Wilson HF, eds. *Implantology in general dental practice*. London, Chicago: Quintessence Publishing Co; 2005:19-41.

162. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000*. 2008;47:51-66.
163. Sennerby L., Meredith N. Resonance frequency analysis: measuring implant stability and osseointegration. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* , 1998;19: 493–8.
164. Seyrek E. Radyoizotopların üretimi ve radyoterapide kullanılması. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi. Bitirme Tezi, Ankara 2007.
165. Shaw M.J, Kumar N.D.K, Duggal M, Fiske J, Lewis D.A, Kinsella T, Nisbet T. Oral management of patients following oncology treatment: literaturereview. *British Journal Of Oral&Maxillofacial Surgery* 2000; 38: 519 – 524.
166. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:900–04.
167. Sonis S and Costa J. Cancer Medicine. Oral Complications. Eds: Holland FE, London J, Decker BC. 2003; 2: 2589.
168. Soydan N. Genel Histoloji. İstanbul, İ.Ü. Basimevi ve Film Merkezi, 1982.
169. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer*. 2010;18:449-460.
170. Strid, K.G., Branemark, P.I., Zarb, G., Albrektsson, T. Radiographic results. In *Osseointegration in clinical dentistry* (eds) Quintessence Publishers, Chicago 1985;187-197.
171. Stubinger S, Dard M .The Rabbit as Experimental Model for Research in Implant Dentistry and Related Tissue Regeneration. *Journal of Investigative Surgery*, 26, 266–282, 2013.
172. Suda T, Takahashi N, Martin T J. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocrinol Rev* 1982; 13: 66.
173. Sullivan DY, Sherwood RL, Collins TA, Krogh PH. The Reverse-torque test: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:179-185.

174. Sullivan RM. Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. *J Calif Dent Assoc* 2001;29:737-45.
175. Telci A. Bağ Dokusu. Biyokimya. Editörler Gürdal F, Ademoglu E. 1996.
176. Telfah H. Changes in blood flow, tissue metabolism and fat content in the irradiated mandible detected by means of near infrared spectroscopy (NIRS) MSc Dissertation, University of London 1995.
177. Ten Cate A.R. Oral Histology Development, Structure and Function. Fourth Edition. Mosby 1984.
178. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:217–21.
179. Terezhalmay GT, Whitmyer CC, Markman M. Cancer chemotherapeutic agents. *Dent Clin North Am* 1996; 40: 709-26.
180. Titterington WP. Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. *J Oral Med* 1971; 26:7–16.
181. Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Harada A, Matsushima-Nishiwaki R, Kato H, et al. Potentiation by platelet-derived growth factor-BB of FGF-2-stimulated VEGF release in osteoblasts. *J Bone Miner Metab* 2008;26(4):335-41.
182. Tricio, J., Laohapand, P., van Steenberghe, D., Quirynen, M., Naert, I. Mechanical state assesment of the implant-bone continuum a better understanding of the periotest method, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1995;10, 43-49.
183. Tsu-Jen Kuo, Chung-Man Leung, Hao-Sheng Chang, Chao-Nan Wu, Wei-Li Chen, Guang-Jhong Chen, Yu-Cheng Lai, Wei-Chun Huang. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncology* 56 (2016) 71–77.
184. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27:5356-5362.

185. Van Merkesteyn JPR, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AMMJ. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible: experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80:12-16.
186. Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, et al. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg*. 2015;26:696-699.
187. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:e680-685.
188. Vinod Patel, Yusuf Gadiwalla, Isabel Sassoon, Chris Sproat, Jerry Kwok, Mark McGurk. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extraction after radiotherapy for cancer of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 54(2016) 547-550.
189. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:199– 212.
190. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Muller A, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40:719-725.
191. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115:192-200.
192. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:625-631.
193. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002 ; 24: 737-747.
194. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:16-21.

195. Worthington P. History, development, and current status of osseointegration as revealed by experience in craniomaxillofacial surgery. In: Brånemark P-I, Rydevik BL, Skalak R, editors. Osseointegration in skeletal reconstruction and joint replacement. Carol Stream, IL: Quintessence Publishing Co; 1997. p. 25-44.
196. Yavas G, Yavaş Ç. Jinekolojik tümörlerde brakiterapideki güncel gelişmeler. Genel Tıp Dergisi 2014; 24:118-129.
197. Yavaş Ö, Hakkı S. Onkoloji hastalarında oral komplikasyon ve dental yaklaşım. Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2005;Cilt:29, Sayı:4:58-67.
198. Zarb, G.A. Proceedings of the Toronto conference on osseointegration in clinical dentistry. St Louis, MO: Mosby. Journal of Prosthetic Dentistry 1983;49-50.
199. Zarem HA, Carr R. Salvage of the exposed irradiated mandible. Plast Reconstr Surg 1983; 72:648-655.
200. Zheng WK, Inokuchi A, Yamamoto T, Komiyama S. Taste dysfunction in irradiated patients with head and neck cancer. Fukuoka Igaku Zasshi. 2002;93:64-76.



HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Doç. Dr. Kıvanç Bektaş KAYHAN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Başvuru : 20.01.2017

Toplantı Tarihi : 07.03.2017

Sorumluluğunu üstlendiğiniz aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Doktora Öğrencisi Sunay ÇAVUŞ**'a ait "Radyoterapi Görmüş Kemiklerde Dental İmplantların Osteointegrasyon Başarısının Değerlendirilmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Tavşan
	Cinsiyeti	Dişi
	Sayısı	24
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	01.03.2017/01.03.2018	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak. Yük. Müh
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 nolu
Oda Avcılar - İSTANBUL TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail: hadyek@istanbul.edu.tr

RADYOTERAPİ GÖRMÜŞ KEMİKLERDE DENTAL İMLANTLARIN OSTEOİNTEGRASYON BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ



ORIJINALLIK RAPORU

% 14	% 12	% 8	% 10
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	drerdemkaya.com	% 1
	İnternet Kaynağı	
2	<u>Submitted to Istanbul University</u>	% 1
	Öğrenci Ödevi	
3	synapse.koreamed.org	% 1
	İnternet Kaynağı	
4	edoc.ub.uni-muenchen.de	<% 1
	İnternet Kaynağı	
5	www.ordinemedicipa.it	<% 1
	İnternet Kaynağı	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sunay	Soyadı	Çavuş
Doğ.Yeri	Şumnu	Doğ.Tar.	13.09.1987
Email	sunaycav@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi AD	
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	Cağaloğlu Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	orta	orta	orta		(YÖKDİL) 78,75
Almanca	orta	orta	orta		(Zentrale Deutschprüfung) B1

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

