

Diabetes Mellitus, Osteoporozis ve Radyoterapinin Osseointegrasyon Aşamaları Üzerindeki Etkileri

Effects of Diabetes Mellitus, Osteoporosis and Radiotherapy to Osseointegration Stages: Review

Gökçe MERAL,^a
Bahadır KAN^a

^aAğız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,
Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.10.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bahadır KAN
Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
bahadirk@hacettepe.edu.tr

ÖZET Dental implant uygulamaları, günümüz diş hekimliğinde parsiyel veya total dişsiz hastaların rehabilitasyonlarında öncelikli tedavi seçeneği olmuştur. İmplant tedavisi, uzun dönem başarı oranının %90-95 olması nedeniyle, sistemik ve/veya lokal kontrendikasyonları bulunmayan bütün hastalarda uygulanabilmektedir. Ancak bazı sistemik hastalıkların osseointegrasyon üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda osseointegrasyon üzerindeki etkileri nedeni ile klinik uygulamada dikkate alınması gereken en önemli sistemik hastalıkların ve durumların, osteoporozis, Diabetes mellitus ve radyoterapi tedavisi olduğu belirtilmektedir. Osteoporozis, yaşlı popülasyonun yaklaşık %70'ini etkiler. Kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. Kemiklerin yapım ve yıkım dengesi, kişinin osteoblastik aktivitesindeki belirgin azalma nedeniyle bozulur. Sonuç olarak kemik daha kırılabilir hale gelir. Osteoporozisli kemiklerde iyileşmenin ve kemik miktarının azalması nedeniyle, osteoporozisin osseointegrasyonu etkileyeceği düşünülmüştür. Diabetes mellitus, toplumda yüksek görülme oranıyla, implant tedavisinin başarısı üzerinde etkisi tartışılmalı olan bir hastalıktır. Diyabet, vaskülarizasyonun bozulması, kollajen üretiminin azalması, immün cevabın azalması ve artmış kollajenaz etkisi ile yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. İnflamatuvar etkilerinden dolayı rezorpsiyon sürecini artırır. Sonuç olarak günümüzde diyabetin osseointegrasyon üzerine etkileri ve implant başarısındaki etkileri tartışmalıdır. Radyoterapi, iyonize radyasyonun, cerrahi ile birlikte, cerrahinin uygulanmadığı olgularda tek başına ve/veya kemoterapi ile kombine kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Kanser hastalarının yaklaşık %40'ında uygulanmaktadır. Radyoterapi, diğer vücut hücrelerinde olduğu gibi kemik hücrelerinde de, özellikle osteoprogenitör hücrelerde yıkıcı etkiye sahiptir. Literatürde radyoterapi ile etkilenmiş kemiklerdeki implantların başarı oranı, çeşitli faktörlere bağlı olarak, farklı rapor edilmiş ve kesin sonuçlara varılamamıştır. Bu makalede, osseointegrasyon üzerinde olumsuz etkileri tartışılmalı olan bu sistemik hastalıklar ve duruma sahip bireylerde uygulanan implant tedavilerinin başarı oranları ve tedavi metodlarındaki değişiklikler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Osseointegrasyon; dental implantlar; diabetes mellitus; osteoporozis; radyoterapi

ABSTRACT Dental implant applications are prior treatment choice in rehabilitations of patients who have partial or total edentulousness. Implant treatment can be applied to all patients who do not have any local or systemic contraindication due to long term follow up success rate of implant therapy is 90-95%. However, some systemic diseases affect osseointegration. In researches happened in recent year, it has been remarked that, because of effects on osseointegration, the most important systemic diseases and situation in clinic applications are osteoporosis, diabetes mellitus and radiotherapy. Osteoporosis, affects 70% of the elder population. It is characteristic of bone resorption. Balance between bone resorption and bone formation has been disturbed by significant reduction of osteoblastic activation. Consequently, bone becomes more fragile. It has been suggested that osteoporosis affect osseointegration because of diminishing of the bone volume and the bone healing. Diabetes Mellitus, with high percentage in population, is a disease with controversial above affecting osseointegration. Diabetes negatively affects the healing with diminishing vascularization, reduction of collagen formation, decreasing immune response and increasing collagenase activation. It increases the resorption process because of the inflammation effect. Finally, at the present time, effects of diabetes on osseointegration and implant success are controversial. Radiotherapy is a treatment method, which ionized radiation is used in surgical cases, single or combined with chemotherapy in non-surgical cases. It is nearly applied on 40% of the cancer patients. Radiotherapy has destructive effects on the bone cells, especially osteoprogenitor cells, like on the other body cells. Implant success on the bone effected by radiation, is significantly lower than rate of implant success on the healthy bone. In this article, we have discussed about these systemic diseases which have proved negative effects on osseointegration, success rates of dental implants, which inserted the patient who have these systemic diseases, and treatment modifications.

Key Words: Osseointegration; dental implants; diabetes mellitus; osteoporosis; radiotherapy

Sistemik ve/veya lokal kontrendikasyonu bulunmayan bütün hastaların protetik rehabilitasyonlarında dental implantların kullanımı, uzun dönem yüksek başarı oranları nedeniyle öncelikli seçenek haline gelmiştir. İmplant tedavileri total veya parsiyel dişsizliklerde başarıyla uygulanmaktadır.¹⁻⁴

Dental implantların başarısında en önemli unsur olan osseointegrasyon, Brenemark tarafından 1965-1977 tarihleri arasında yapılan çalışmalar⁵⁻¹² sonucu tanımlanmış ve günümüz diş hekimliğinde sıklıkla tercih edilen implant tedavisinin temeli atılmıştır.¹³ Osseointegrasyon; canlı kemik ile tityum yüzeyi arasındaki yapısal ve fonksiyonel birleşmedir. Histolojik olarak; örgü kemik oluşumu (0-6 hafta), lamellar kompaktın oluşumu (6-18 hafta), ara yüzey remodelasyonu (6-18 hafta), matürasyonu (18-54 hafta) aşamalarını içeren karmaşık bir süreçtir.¹⁴

Kemik, sistemik ve lokal etkenlerle şekillenen dinamik bir yapıdır.¹⁵ Sağlıklı kemik yapısı implant başarısı için çok önemlidir. Kemik fizyolojisini olumsuz yönde etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar osseointegrasyon oranını düşürür, bunun sonucunda da implant başarısı azalır. Bu nedenle; implant uygulamasından önce hastalardan detaylı bir medikal ve dental hikâyenin alınması, tedavi başarı oranını etkileyen sistemik rahatsızlıkların teşhisinde ve tedavi planında gerekli modifikasyonların yapılmasında çok önemlidir.

Dental implantların klinik uygulamalarının başlamasından bu yana kontrendikasyon oluşturduğu düşünülen sistemik hastalıkların sayısı günümüzde oldukça azalmıştır. Gelişen implant yüzeyleri ve teknolojileri ile kontrol altına alınmamış birçok sistemik hastalığın varlığında bile implantlar başarı ile uygulanmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar incelendiğinde, osseointegrasyon üzerindeki etkileri tartışmalı olan sistemik hastalıkların ve durumların; osteoporozis, Diabetes mellitus ve radyoterapi olduğu görülmüştür.

Bu makalede, National Library Of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) ve The Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.org/library>) veritabanı kullanılmıştır. Osseointegrasyon

üzerinde olumsuz etkileri tartışmalı olan sistemik hastalıklarla ilgili 2008 yılına kadar yayınlanmış, günümüzde kullanılan implant sistemleri ve yüzeylerini içeren deneysel çalışmalar, klinik uygulamalar, derlemeler ve konu ile ilgili basılı kitaplar ışığında, bu hastalıkların implant başarı oranı üzerindeki etkileri ve tedavi protokolünde oluşturulan modifikasyonlar derlenmiştir.

OSTEOPOROZİS VE OSSEOİNTEGRASYON

Osteoporozis ileri yaşlarda yüksek oranda görülür. Altmış yaş üzeri kadınların yaklaşık 2/3'ü osteoporozise sahiptir.¹⁶ Yaşlı bireylerin potansiyel implant tedavisi adayı olduğu düşünüldüğünde osteoporozisin implant tedavisindeki önemi artmaktadır.

Osteoporozis, kemik formasyonu ve rezorpsiyonu arasındaki osteoklastik aktivitenin normal kaldığı fakat osteoblastik aktivitenin azalması sonucu oluşan dengesizlikle karakterizedir. Osteoporozis kemiğin trabeküler ve kortikal kemik alanlarını azaltarak daha kırılabilir hale getirir. Bu zayıflamış kemik dokusu kuvvetlere daha dayanıksızdır ve kırıklara yatkındır.

Osteoporozis *primer* ve *sekonder* olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer osteoporozis en sık görülen türdür ve *post-menopozal (Tip 1)*, *yaşa bağlı (Tip 2)* ve *idiopatik (Tip 3)* olarak üç gruptur. Sekonder osteoporozis geçirilmiş hastalıklar ve medikasyon sonucu oluşur.^{17,18} Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında osteoporozisin teşhisi için standart kriterler getirmiştir. Bu kriterlere göre, Dual Enerji X-Ray Absorptiometre (DEXA) kullanılarak kemik mineral densitesi (KMD) ölçümü yapılır. KMD > -1 ise normal, KMD -2.5 ile -1 arasında ise osteopenik, KMD < -2.5 ise osteoporotik olarak değerlendirilir.¹⁹ Tedavide *bifosfonatlar* (risedronat, alendronat, etidronat), *hormon replasman tedavisi* (HRT) ve *kalsitonin* kullanılır.²⁰

Osteoporozisin çene kemikleri üzerine etkisi hala tartışılmaktadır. Mori ve ark.²¹ diğer kemiklerle aynı oranda etkilediğini rapor ederken, Krolner ve Nielson,²² Kribbs ve ark.,^{23,24} ve Payne ve ark.²⁵ ise osteoporozisin maksilla ve mandibula üzerine etkisinin tartışmalı olduğunu; Von Wowern ile Kollerup ark.²⁶ çene kemikleri ile ön kol ve lum-

bar spin KMD'si arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını rapor etmişlerdir. Kemiğin rezorpsiyonu trabeküler segmentte kortikal segmente oranla daha hızlıdır. Yıllık trabeküler kemik rezorpsiyonu erkeklerde %0.7 iken pre-menopozal kadınlarda bu oran %1.2'dir.²⁷ Post-menopozal dönemde, kortikal ve trabeküler kemiklerdeki yıllık rezorpsiyon miktarı sırasıyla %1 ve %6'dır.¹⁸ Maksillada mandibuladan daha fazla trabeküler kemik bulunması nedeniyle rezorpsiyon oranı daha yüksektir.²⁸

Osteoporozisin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, dental implantların osteointegrasyonunu da etkileyeceği düşünülmektedir. Bu konuda yayımlanan pek çok hayvan çalışması ve klinik uygulama mevcuttur. Giro ve ark.^{29,30} dişi sıçanlar üzerinde yaptıkları deneylerde osteoporozisin implantların etrafındaki kemik dancitesini azalttığını ancak tedavi için uygulanan östrojen ve alendronatın osteointegrasyon miktarını arttırdığını rapor etmişlerdir. Duerte ve ark.,³¹ Lugero ve ark.,³² Yamazaki ve ark.³³ yapmış oldukları hayvan çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuşlardır. Qi ve ark.³⁴ ve Narai ile Nagahata³⁵ östrojen ve alendronat tedavisinin dental implantların osteointegrasyonunu olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Keller ve ark.³⁶ osteoporozisin osteointegrasyonu etkilediğini vurgulamıştır. Bu sonuçlara ters düşecek şekilde, Cho ve ark.³⁷ hayvan deneylerinde osteoporozis varlığında yerleştirilen implantların kemik ile temasının, osteoporozisten önce yerleştirilen implantlara göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuç, osteoporozisten sonra osteointegrasyon için yeterli kemik oluşumuna izin verecek fizyolojik hemostaz meydana gelmesi ve kemiğin östrojen yetersizliğine fizyolojik adaptasyon kazanmasının, osteoporotik kemiklerde osteointegrasyon kapasitesini artırması ile açıklanmıştır. Nasu ve ark.³⁸ ve Mori ve ark.²¹ ise diyetle yetersiz Ca alımının osteointegrasyonu olumsuz yönde etkilediğini belirtmiş; implant etrafındaki kemiğin iyileşme periyodunun uzadığını bildirmişlerdir.

Klinik uygulama sonuçlarına bakıldığında, Fujimoto ve ark.³⁹ osteoporozisli bir hastaya uyguladıkları dental implantların başarılı olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer olarak Steiner ve Ramp,⁴⁰ Fri-

berg⁴¹ ve Eder ve Watzek'in⁴² ciddi osteoporozis ve poliartrit şikayeti bulunan hastalara uyguladıkları implantların başarılı olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, maksiller sinüs augmentasyonu uygulamalarından sonra yerleştirilen dental implantların başarı oranları, aynı yaş ve cinsiyet özellikleri bulunan kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında belirgin oranda düşüş göstermiştir.⁴³ August ve ark.⁴⁴ post-menopozal dönemde östrojen takviyesi almayan kadın hastalarda, maksillaya uygulanan implantların başarı oranında azalma rapor etmişlerdir. Minsk ve Polson⁴⁵ ise hormon replasman tedavisi alanlarda uygulanan dental implantlar ile sağlıklı bireylere uygulanan dental implantların başarı oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişler ve bu bulgulara göre hastalar gerekli hormon replasman tedavisini aldığı anda osteoporozisin implant uygulaması için kontrendikasyon oluşturmadığı sonucuna varmışlardır.

Hayvan deneyleri ve vaka raporlarında osteoporozlu bireylerde implantların başarılı olduğu bildirilse de; başarı oranı hala kesin değildir.

Osteoporozlu hastalarda implant tedavisi öncesinde çok iyi bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde hastanın ilaç tedavisi alıp almadığı araştırılmalıdır. Klinik muayenede ilgili bölgede kemik ögumentasyonunun gerekliliğine karar verilmeli ve gerekli ise işlem implant uygulanmasından önce yapılmalıdır. Post-operatif dönemde ise; diyetle yeterli miktarda Ca ve D vitamini alınmasına, iyileşme döneminin sağlıklı bireylerinkinden iki ay daha uzun olmasına ve hastanın yakın takibe alınmasına önem verilmelidir.²⁸

■ DİABETUS MELLİTUS VE OSSEOİTEGRASYON

Diabetes mellitus (DM); insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya etkisizliği nedeniyle, hiperglisemi ile birlikte özel komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. 30-68 yaş arası bireylerde görülme sıklığı %7.6'dır ve prevalansında cinsiyet ayrımı yoktur.⁴⁶ Eğer etyolojisi belli değilse *Primer Diyabet*, belli ise *Sekonder Diyabet* şeklinde adlandırılır. İnsülin yetersizliğine bağlı *Tip 1*, insülin yetersizliğine bağlı olmayan *Tip 2* olarak ikiye ayrılır. Normalde kan şekeri değeri %80-120 mg'dır. Açlık

halinde normal kan şekeri değeri %70-110 mg'dır. Diyabet teşhisi için açlık kan şekerinin %140 mg, iki saatlik tokluk kan şekerinin %200 mg'ı geçmesi gerekir.

Diyabetli hastalarda; vasküler beslenmenin mikroanjiopatiler yoluyla bozulması, konak savunmasının azalması (polimorfonükleik lökositlerin azalmış kemotaksis, fagositoz ve bakteri öldürme yeteneği sonucu), gelişmiş glikolizasyon son ürünlerinin (AGE's-Advanced Glycation Endproducts) formasyonu, kollajen üretimi azalması, artmış kollajenaz aktivitesi vb. sonucunda yumuşak doku ve kemik iyileşmesi gecikir. Kronik hiperglisemi inflamatuvar etki oluşturarak kemik rezorpsiyonu oluşumunu indükler. Kemik yıkımı artan osteoklastogenezisten değil, hipergliseminin etkisi ile azalan osteoblastik aktivite ve kalsiyum-fosfat metabolizmasını düzenleyen paratiroid hormonunun cevabının değişmesinden kaynaklanmaktadır. Ek olarak hiperglisemi kemik matrisi üzerinde zararlı etkiler oluşturur ve ürünleri ekstra-selüler matrisin büyümesini, adherensini ve birikmesini engeller. Mineral hemostazis, osteoid üretimi ve kemik formasyonu azalır ve negatif yönde etkilendiğinden kemik iyileşmesi ve üretimi olumsuz yönde seyreder. Osseointegrasyon için kemik iyileşmesi gerektiğinden, diyabetin implant tedavisinin başarı oranını etkilediği düşünülmüş ve çeşitli hayvan deneyleri ile vaka raporları literatürde geniş yer almıştır.⁴⁷⁻⁵⁰

Giglio ve ark.⁴⁷ fare tibialarına yerleştirilen implantlarda iyileşme sürecini histolojik olarak inceledikleri çalışmalarında implant yerleştirilmesinden 14 gün sonra, diyabetik grupta implantlar etrafında organize olmamış örgü kemik mevcutken, kontrol grubunda daha fazla miktarda kompakt lamellar kemik görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırmada 30. günde de kontrol grubunda daha fazla miktarda lamellar kemik bulunması, diyabetin implantlar etrafındaki kemik iyileşmesini geciktirdiğini göstermiştir. Siqueira ve ark.,⁴⁸ Ottoni ve Chopard⁴⁹ ve Nevins ve ark.⁵⁰ çalışmalarda benzer sonuçlar rapor etmişlerdir. Yapılan histomorfometrik araştırmalarda da toplam (kortikal ve trabeküler) kemik-implant temas yüzeylerinin, kemik dansitesinin, kemik uzunluğu, kalınlığı ve

miktarının diyabetli hayvanlarda daha az olduğu gösterilmiştir.⁴⁸⁻⁵⁴ Diyabetli gruplardaki biyomekanik stabiliteye bakıldığında, implantların tork güçlerine dayanıklılığı kontrol grubundakilere oranla daha düşük olarak bildirilmiştir.⁴⁶ İnsülin kullanımının yani diyabetin kontrol altına alınmasının, osseointegrasyonu olumlu etkilediği, kemik dansitesi ve kemik-implant temas yüzeylerinin kontrol gruplarından düşük olsa da, kontrol altında olmayan diyabetik gruplardan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.^{46,48,53}

Çeşitli retrospektif klinik çalışmalarda diyabetli hastalarda implant başarı oranı %85-%94.3 arasında değişen rakamlarla belirtilmiştir.^{55,56} Sherrnoff ve ark.⁵⁷ yapmış oldukları prospektif çalışmada kontrol altında tip 2 diyabeti bulunan 89 hastanın mandibularlarına 78 adet implant yerleştirmişlerdir. Sonuç olarak, iyileşme başlıkları yerleştirilmeden erken dönem başarısızlık oranı %2.2 iken, bir yıl sonraki başarısızlık oranı %7.3 olarak rapor edilmiştir. Olson ve ark.⁵⁸ beş yıllık başarı oranlarını %90 olarak bildirmişlerdir. Bazı klinik uygulama raporlarında; 2 aşamalı implant cerrahisinin ve erken dönemde implantların yüklenmesinin, kontrol altındaki diyabet hastalarında başarısızlık oranını arttırdığı belirtilmiştir.^{55,57,59}

İmplant tedavisi diyabet hastalarında kontrendike değildir. Fakat başarısız sonuçlar alınmaması için bazı hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Öncelikle hastaların kan glikoz düzeyleri, cerrahi işlem öncesi ve sonrasında kontrol altında tutulmalı, eğer hiperglisemik bir durum söz konusu ise mutlaka hasta ilgili doktoruna konsülte edilerek kan glikoz düzeyi normal değerlere düşürülmelidir. İmplant tedavisinde sağlıklı hastalarda preoperatif ve/veya postoperatif antibiyotik kullanımı tartışmalıdır; fakat diyabet hastalarında antibiyotik kullanımı önerilmektedir.^{56,59} İmplant cerrahisinde postoperatif enfeksiyona ve yara iyileşmesinin gecikmesine anaerob gram pozitif koklar ve anaerob gram negatif çomaklar neden olduğu için penisilin grubu antibiyotikler tercih edilmelidir. Eğer penisilin allerjisi mevcutsa klindamisin veya metranidazol kullanılabilir. Antibiyotik uygulamasının yanında preoperatif ve postoperatif dönemde klorheksidin glukonat ile ağız bakımı önerilmektedir. Klorhek-

sidin uygulamasının diyabetli hastalarda postoperatif başarısızlık oranını %4.4 ile %13.5 oranında azalttığı rapor edilmiştir.⁵⁹

RADYOTERAPİ VE OSSEOİNTEGRASYON

Radyoterapi iyonize radyasyonun tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Avrupa Birliği'nde her yıl 1.2 milyon yeni kanser tanısı konulmaktadır. Her 100 hastadan 22'si cerrahiyle, 18'i radyoterapiyle, 5'i kemoterapiyle tedavi edilmektedir. Kanser hastalarının %60'ı tedavilerinin bir bölümünde radyoterapi almaktadırlar.

Radyasyonun kemik hücreleri üzerindeki etkilerine bakıldığında; osteoblastlar üzerine etkisi hala tartışma konusudur. Pek çok araştırmacı osteoblastların radyasyon sonucu oluşan travma ile direkt öldüğünü savunmaktadır.⁶⁰ Amsel ve Dell⁶¹ ise osteoprojenitör hücrelerin hasarı sonucunda kemik iyileşmesinde gecikme görülebileceğini bildirmişlerdir. Osteoblastlar direkt olarak ölebilirler veya endosteal/periosteal dokular sağlam kalabilir ve genellikle defektif olan kemik üretebilirler. Bu reaktif kemik formasyonu radyoterapinin yarattığı travma sonucu oluşur. Bond ve ark.⁶² radyoterapi sonrası yapılan diş çekiminde kemik formasyonunun 4 hafta sonra başladığını göstermiştir. Osteositler de radyasyonun etkisi ile direkt ölebilirler veya post-mitotik olarak sabit hücre oldukları için etkilenmeden kalabilirler. Bazı otörler, osteositlerin ilerleyen zamanlarda oluşan hipovaskularite sonucunda etkileneneğine inanmaktadır; ancak pek çok araştırmacı osteositik ölümün radyasyon sonucu primer etki olarak görüldüğünü kabul etmektedir.⁶⁰ Histolojik çalışmalarda radyasyon dozajının artmasıyla ölen osteositlerin sayısının ve hayalet boşluğunun arttığı görülmüştür.⁶³ *Hayalet boşluk*; osteoradyonekrotik mandibular kemikte histopatolojik olarak görülen boş osteosit lakününü tanımlar. Osteoklastlar ise mitotik aşamaları bulunmadığı için, osteolitik aktiviteye ışınlamadan sonra da devam etmektedir.⁶⁰

Radyoterapi sonrası kemik iyileşmesi incelendiğinde; radyasyona maruz kalmış bölgelerdeki kemik formasyonunun azaldığı ve kallusun lamellar kemik haline dönmesinin normal kemiğe göre çok daha yavaş olduğu anlaşılmaktadır. Kallusun remodelasyonunun devam ettiği maksimum doz 14

Gy'dir. Osteoprojenitör hücrelerin hasar görmesi ve alkalın fosfat aktivitesinin azalması kemik iyileşmesinde gecikmenin sebebi olarak gösterilmektedir. Jacobsson ve ark.⁶⁴ vital kemik bölgesinde arttırılan radyasyon miktarına göre ölçümler yapmış ve kemik iyileşmesi ile radyasyon oranı arasındaki ilişkiyi gözlemlemiştir. Buna göre:

1. Kemik iyileşmesi 15 Gy doz radyasyonda ciddi olarak etkilenmektedir; fakat radyasyondan 1 yıl sonra iyileşme hızı artar,

2. Matur kemiğin vaskülarizasyonu, kemik iyileşmesinin ciddi olarak bozulduğu 40 Gy doz radyasyona dirençlidir,

3. Kemik dokusunda geçici olarak iyileşmede gecikmeye yol açacak doz 0.5 Gy'dir.

Hiposelülite, hipoksi ve hipovaskularite etkisi ile kemikler, yumuşak dokular, tükürük bezleri ve oral mukoza üzerinde olumsuz etkileri bulunan radyoterapinin implantlar üzerinde de olumsuz etkilerinin olabileceği düşünülmüş ve bu yönde pek çok klinik ve hayvan çalışmaları yapılmıştır.⁶⁵⁻⁶⁹ Genel düşünce radyoterapinin osseointegrasyonu olumsuz yönde etkilediğidir. Yapılan çalışmalarda radyoterapi sonrasında kemikte remodelasyon devam etmektedir; fakat remodelasyon sürecinde rezorpsiyonda artış, apozisyonda azalma izlenmiştir.⁷⁰ Bunun sonucunda osseointegrasyon daha az olmaktadır. Schweiger,⁶⁹ implantasyon öncesi radyoterapi alan köpeklerde kemik-implant osseointegrasyonunun normal köpeklere oranla daha az olduğunu rapor etmiştir. Asikainen ve ark.⁶⁵ köpek mandibulasında artan radyasyon dozunun osseointegrasyonunda yüklem sonrasındaki başarısızlık oranını arttırdığını göstermişlerdir. Brasseur ve ark.⁶⁶ radyoterapi almış kemiklerde, radyoterapi-den 6 ay sonra yeterli osseointegrasyon olduğunu; implantasyon sonrası radyoterapinin implantın başarı oranını, implantasyon öncesi radyoterapiden çok daha az etkilediğini bildirmişlerdir. Literatürdeki laboratuvar çalışmalarında, osseointegrasyonun radyoterapi alan kemiklerde de gerçekleştiği ancak kemiğin remodelasyon kapasitesinin düzelmesi için en az 6 ay geçmesi gerektiği ve radyasyon dozunun bu sürecin belirlenmesinde önemli olduğu belirtilmiştir.⁶⁷

Klinik çalışmalarda implant başarısı %62.5-%95 olarak bildirilmiştir.⁶⁷ Çenelerdeki tümörün cinsi, TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) sınıfı, lokalizasyonu, uygulanan radyasyon miktarı ve uygulanma şekli, implant sistemlerindeki yapısal farklılıklar ve takip süreleri bu hastalardaki implant başarısını direkt etkileyen faktörlerdir. Mandibulaya yerleştirilen implantların başarı oranlarına bakıldığında, Schliephake ve ark.⁷¹ radyasyon uygulanan çenelerde implant başarı oranının, radyasyon almamış çenelere uygulanan implantlardan farklı olmadığını; Watzinger ve ark.⁷² 3 yıllık takiplerinde başarı oranının %58.3-87.8 olduğunu rapor etmişlerdir. Werkmeister ve ark.⁷³ 3 yıllık takip süresinde sağlıklı bireylerde implant başarı oranı %85 iken radyoterapili hastalarda bu oranın %73 olduğunu; Granström⁶⁷ ise bu başarı oranının %67 olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde radyasyon tedavisi gören hastalarda greftleme ve implantın birlikte uygulandığı olgularda, implant başarı oranının, uzun dönemde sağlıklı hastalara oranla belirgin fark göstermediğini bildiren çalışmaların yanında, bu hastalarda başarı oranını %58.3 olarak tanımlamış araştırmalar da mevcuttur.⁶⁷ Roumanas ve ark.⁷⁴ maksillektomi yapılmış hastalarda implant başarısını radyoterapi alanlarda %69, radyoterapi almayanlarda ise %83 olarak bildirmişlerdir.

Radyoterapi alan hastalarda, Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO) alımının osseointegrasyon üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Granström ve ark.⁶⁸ yaptıkları klinik çalışmada radyoterapi almış fakat HBO uygulanmamış hastalarda implant başarı oranını %53.7; radyoterapi ve HBO uygulanmış hastalarda %13.5, kontrol grubunda ise %8.1 olarak rapor ederek, HBO tedavisinin osseointegrasyon üzerinde olumlu etkisini göstermişlerdir. Ueda ve ark.,⁷⁵ Arcuri ve ark.,⁷⁶ ve Larsen ve ark.⁷⁷ benzer oranlar rapor ederken; Keller ve ark.⁷⁸ ve Eckert ve ark.⁷⁹ yapmış oldukları klinik incelemelerde HBO uygulanmayan implant hastalarında yüksek oranda başarı elde ederek HBO'nun gerekliliğini tartışmalı bulmuşlardır. Literatürdeki genel düşüncenin HBO'nun osseointegrasyonu olumlu etkilediği⁶⁷ yönünde olmasına rağmen Esposito ve ark.⁸⁰ HBO tedavisinin implant başarısını artırıcı

ve/veya başarısızlığını önleyici etkisi olmadığını rapor etmişlerdir.

Osseointegrasyondan sonra uygulanan radyoterapide implantların başarı oranı ve uygulanması gereken standart prosedür tartışmalıdır. Bazı in vitro çalışmalarda implantların scattered radyasyon kaynağı olduğu bildirilmiş; bu nedenle işlem öncesi kemikten çıkarılması önerilmiştir. Klinik uygulamalarda ise Granström⁶⁷ radyoterapi öncesi implantların üst yapılarının çıkartılıp kemik içi parçalarının mukoza ile kapatması sonucunda %87.5 başarı oranı rapor etmiştir ve implantların çıkartılmasının osteoradyonekrozis riskini arttırdığını vurgulamıştır. Bu başarı oranı radyoterapiyi implant cerrahisinden önce alan hastalardan daha yüksektir.

Radyoterapi uygulanmış çenelere implant yerleştirilmeden önce implantların osseointegre olabileme ihtimali ve implant cerrahisi nedeniyle ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlar göz önünde bulundurulması gereken majör konulardır. Radyasyon dozu ve kaynağı, tümör rekürrens riski, implantların yerleştirileceği anatomik bölgeler, radyoterapiden implant cerrahisine kadar geçen süre, preoperatif planlama, uygulanan retansiyon sistemleri, yükleme faktörleri ve osteoradyonekrozis riski radyoterapi uygulanmış çenelerde implant tedavisinin klinik başarısının temelini oluşturduğu unutulmamalıdır. Hasta seçimine çok dikkat edilmelidir. Hastalar tedavinin avantaj, dezavantaj, osteoradyonekrozis ve diğer operasyon riskleri ve alternatif tedaviler hakkında çok iyi bilgilendirilmelidir. Hastalara, implant uygulamasının öncesinde ve sonrasında ilaçla tedavi yapılmalı ve klorheksidin içeren gargaralar ile etkin ağız hijyeni sağlanmalıdır. Hastalar onkoloji doktorlarına mutlaka konsulte edilmelidir. Radyoterapili hastalara implant uygularken; 1. ve 2. aşama cerrahi işlemleri arasında en az 4-8 ay beklenmesinin uygun olduğu bildirilmiştir.⁸¹ Kısa implantların başarı oranı düşük olduğundan uzun implantların tercih edilmesi literatürde bildirilmiştir.^{81,82}

SONUÇ

İmplant tedavisi, diş hekimliğinde son yılların en önemli ve etkin tedavisi olmuştur. Osseointegras-

yon oranı implant başarısının en önemli kriteri olarak kabul edilmektedir. Başarılı osseointegrasyon için; materyalin biyolojik uyumluluğu, optimum mikro ve makro yapı, uygulayıcının cerrahi tecrübesi, yeterli kemik kalitesi ve uygun yüklenme şartlarının bulunması gerekmektedir. İmplant tedavisinin başarı oranının azalmaması için hastaların sistemik durumları çok iyi değerlendirilmeli ve gerekli ise tedavide modifikasyonlar yapılmalıdır.

Bu literatür derlemesinde implant başarısı üzerinde etkili olduğu kabul edilen osteoporozis, diyet ve radyoterapi ile ilgili yayınlanmış klinik uygulamaları ve deney çalışmalarını içeren makaleler incelenmiştir.

Sonuç olarak; gözden geçirilen sistemik hastalıkların osseointegrasyon için kesin veya göreceli olarak kontrendike olduğunu gösteren çalışmalar, farklı sonuçlar vermektedir. İmplant uygulaması için kesin bir kontrendikasyon oluşturmayan ancak popülasyonda sıklıkla rastlanan bu hastalıkların

ların direkt kemik yapısı üzerinde etkili oldukları bilinmesine rağmen, implant başarısındaki etkilerinde standart bir oran tespit edilmemiştir. Bu nedenle tedavi yönteminde uyulması gereken prosedürler günümüzde tartışmalıdır. Çünkü implant tedavisi çok dinamik bir yapıya sahiptir. Uygulanan materyaller, yüzey özellikleri, mikro ve makro yapıları, protetik sistemler ve uygulanan medikal tedaviler de sürekli güncellenmektedir. Bu yüzden günümüzde kullanılan sistemlerin sistemik hastalıklardan ne kadar etkilendiği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Klasik bilgiler dâhilinde kontrol altına alınmış tüm sistemik hastalıklarda implant uygulanabilmektedir. Ancak hastalığın derecesi, uygulanan tedavi, hastanın tedaviye gösterdiği uyum gibi etkenlerin osseointegrasyonu az ya da çok etkilediği literatürde genel olarak kabul edilmiştir. Tüm sistemik hastalıklar açısından kesin implant protokollerinin oluşturulabilmesi için daha ileri klinik, deneysel çalışmalara ve meta analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çekiç İ, Ergün G, Yılmaz D. [Rehabilitation of extremely resorbed completely edentulous mandibular and maxillary arch with implant supported prosthesis]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2007;13(2):71-7.
2. Aykent F, İnan Ö, Mutlu N. [The use of splint implants in the prosthodontic treatment of partially and completely edentulous patients (four case reports)]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 1998;4(3):163-8.
3. Ünsal MK, Parlar A. [Surgical and prosthetic considerations of edentulous patients planned to be treated with fixed prosthesis on osseointegrated implants based on a specific case]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2004;10(3):94-106.
4. Ergün G, Erhan F, Bozkaya S. Application of fixed implant-supported prosthesis in a partially edentulous patient: case report]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2008;14(1):18-26.
5. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977;16(Suppl):1-132.
6. Adell R, Hansson BO, Brånemark PI, Breine U. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. II. Review of clinical approaches. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1970;4(1):19-34.
7. Brånemark PI. [Jaw reconstruction and intra-osseous anchorage of dental prosthesis]. *Lakartidningen* 1971;68(27):3105-16.
8. Brånemark PI. [Rehabilitation with intra-osseous anchorage of dental prosthesis]. *Tandlakartidningen* 1972;844(20):662-3.
9. Brånemark PI. [Rehabilitation with a denture anchored to the jawbone]. *Lakartidningen* 1972;69(42):4813-4.
10. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969;3(2):81-100.
11. Brånemark PI, Adell R, Hansson BO. [Reconstruction of jaws and intraosseous anchorage of dental prosthesis]. *Tandlakartidningen* 1971;63(13):486-97.
12. Brånemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. [Experimental studies on intra-osseous anchorage of dental prosthesis]. *Arsh Goteb Tandlak Sallsk* 1970:9-25.
13. Gündüz Güzel K, Meşe A, Dündar B. [The history of dental implantology]. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics-Law-Hist* 2006;14(1):41-6.
14. Gruber R. Mechanisms of bone development, remodeling, and loss. In: Watzeg G, ed. *Implants in Qualitatively Compromised Bone*. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2004. p.9-28.
15. Baxter JC. Osteoporosis: oral manifestations of a systemic disease. *Quintessence Int* 1987;18(6):427-9.
16. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314(26):1676-86.
17. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine* 1997;22(24 Suppl):12S-16S.
18. Wakley GK, Baylink DJ. Implants: Systemic influences. *CDA J* 1987;15(10):76-85.
19. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
20. Baxter JC, Fattore L. Osteoporosis and osseointegration of implants. *J Prosthodont* 1993;2(2):120-5.

21. Mori H, Manabe M, Kurachi Y, Nagumo M. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(4):351-61.
22. Krolner B. Clinical application of dual photon absorptiometry of the lumbar vertebrae. In: Dequeker JV, Johnston CC, eds. *Non-Invasive Bone Measurements: Methodological Problems*. 1st ed. Oxford: IRL Press; 1982. p.201-5.
23. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990;63(2):218-22.
24. Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 1989;62(6):703-7.
25. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999;10(1):34-40.
26. von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994;65(12):1134-8.
27. Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 1985;6(1):1-7.
28. Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):305-16.
29. Giro G, Gonçalves D, Sakakura CE, Pereira RM, Marcantonio Júnior E, Orrico SR. Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(2):162-7.
30. Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio E Jr, Orrico SR. Effect of 17beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol* 2007;78(7):1316-21.
31. Duarte PM, Cesar Neto JB, Goncalves PF, Sallum EA, Nociti FH. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dent* 2003;12(4):340-6.
32. Luger GG, de Falco Caparbo V, Guzzo ML, König B Jr, Jorgetti V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent* 2000;9(4):303-9.
33. Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K, et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(4):411-8.
34. Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Du ZJ, Yang JH, Liu M, et al. Estrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(3):279-85.
35. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(2): 218-23.
36. Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schneider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19(5):687-94.
37. Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 2004;13(1):79-87.
38. Nasu M, Amano Y, Kurita A, Yosue T. Osseointegration in implant-embedded mandible in rats fed calcium-deficient diet: a radiological study. *Oral Dis* 1998;4(2):84-9.
39. Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M. Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11(4):539-42.
40. Steiner M, Ramp WK. Endosseous dental implants and the glucocorticoid-dependent patient. *J Oral Implantol* 1990;16(3):211-7.
41. Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14(4):348-53.
42. Eder A, Watzek G. Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):587-90.
43. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S, Linde A, Hansson BG. Factors in implant integration failure after bone grafting: an osteometric and endocrinologic matched analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25(1):63-8.
44. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(11):1285-9.
45. Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent* 1998;19(9):859-62.
46. Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba RC, Marcantonio E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant Dent* 2003;12(4):333-9.
47. Giglio MJ, Giannunzio G, Olmedo D, Guglielmo MB. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent* 2000;9(2):143-9.
48. Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P. Bone formation around titanium implants in the rat tibia: role of insulin. *Implant Dent* 2003;12(3):242-51.
49. Ottoni CE, Chopard RP. Histomorphometric evaluation of new bone formation in diabetic rats submitted to insertion of temporary implants. *Braz Dent J* 2004;15(2):87-92.
50. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Gianobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(5):620-9.
51. Takeshita F, Murai K, Iyama S, Ayukawa Y, Suetsugu T. Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae. A light and fluorescence microscopy, and image processing study. *J Periodontol* 1998;69(3):314-20.
52. Gerritsen M, Lutterman JA, Jansen JA. Wound healing around bone-anchored percutaneous devices in experimental diabetes mellitus. *J Biomed Mater Res* 2000;53(6):702-9.
53. Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Implants Res* 1999;10(5):362-8.
54. McCracken M, Lemons JE, Rahemtulla F, Prince CW, Feldman D. Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15(3):345-54.
55. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20(4):366-73.
56. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent* 1999;8(4):355-9.
57. Shernoff AF, Colwell JA, Bingham SF. Implants for type II diabetic patients: interim report. *VA Implants in Diabetes Study Group. Implant Dent* 1994;3(3):183-5.
58. Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15(6):811-8.
59. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 2000;5(1):157-65.
60. Weinlander M, Beumer J 3rd. Implants in irradiated bone. In: Watzek G, ed. *Implants in Qualitatively Compromised Bone*. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2004. p.145-63.
61. Amsel S, Dell ES. Bone formation by hemopoietic tissue: separation of preosteoblast from hemopoietic stem cell function in the rat. *Blood* 1972;39(2):267-73.

62. Bond WR Jr, Matthews JL, Finney JW. The influence of regional oxygenation on osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967;23(1):99-113.
63. Wuehrmann AH, Greer DF, Fleming RD, Jarrah H. Specific area osseous effects of x radiation. *J Dent Res* 1968;47(6):1094-103.
64. Jacobsson M, Albrektsson T, Turesson I. Dynamics of irradiation injury to bone tissue. A vital microscopic investigation. *Acta Radiol Oncol* 1985;24(4):343-50.
65. Asikainen P, Klemetti E, Kotilainen R, Vuillemin T, Sutter F, Voipio HM, et al. Osseointegration of dental implants in bone irradiated with 40, 50 or 60 Gy doses. An experimental study with beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1998;9(1):20-5.
66. Bresseur M, Brogniez V, Grégoire V, Reyckler H, Lengelé B, D'Hoore W, et al. Effects of irradiation on bone remodelling around mandibular implants: an experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(9):850-5.
67. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2000 2003;33:145-62.
68. Granstrom G, Tjellstrom A, Branemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(5):493-9.
69. Schweiger JW. Titanium implants in irradiated dog mandibles. *J Prosthet Dent* 1989;62(2):201-5.
70. Brogniez V, Nyssen-Behets C, Gregoire V, Reyckler H, Lengele B. Implant osseointegration in the irradiated mandible. A comparative study in dogs with a microradiographic and histologic assessment. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(3):234-42.
71. Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Wichmann M. Long-term results of endosteal implants used for restoration of oral function after oncologic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28(4):260-5.
72. Watzinger F, Ewers R, Henninger A, Sudasch G, Babka A, Woelfl G. Endosteal implants in the irradiated lower jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 1996;24(4):237-44.
73. Werkmeister R, Szulcowski D, Walteros-Benz P, Joos U. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1999;27(1):38-41.
74. Roumanas ED, Nishimura RD, Davis BK, Bemer J 3rd. Clinical evaluation of implants retaining edentulous maxillary obturator prostheses. *J Prosthet Dent* 1997;77(2):184-90.
75. Ueda M, Kaneda T, Takahashi H. Effect of hyperbaric oxygen therapy on osseointegration of titanium implants in irradiated bone: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8(1):41-4.
76. Arcuri MR, Fridrich KL, Funk GF, Tabor MW, LaVelle WE. Titanium osseointegrated implants combined with hyperbaric oxygen therapy in previously irradiated mandibles. *J Prosthet Dent* 1997;77(2):177-83.
77. Larsen PE, Stronczek MJ, Beck FM, Rohrer M. Osteointegration of implants in radiated bone with and without adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51(3):280-7.
78. Keller EE, Tolman DE, Zuck SL, Eckert SE. Mandibular endosseous implants and autogenous bone grafting in irradiated tissue: a 10-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12(6):800-13.
79. Eckert SE, Desjardins RP, Keller EE, Tolman DE. Endosseous implants in an irradiated tissue bed. *J Prosthet Dent* 1996;76(1):45-9.
80. Esposito M, Grusovin MG, Patel S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD003603.
81. Granstrom G, Bergström K, Tjellstrom A, Branemark PI. A detailed analysis of titanium implants lost in irradiated tissues. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9(6):653-62.
82. Ali A, Patton DW, el-Sharkawi AM, Davies J. Implant rehabilitation of irradiated jaws: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12(4):523-6.