



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DİŞ ÇEKİMİ İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN OSTEORADYONEKROZ
MODELİNDE MELATONİN VE ASKORBİK ASİTİN
RADYOPROTEKTİF ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Göksal KELDAL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sefa ÇOLAK

TOKAT – 2025



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DİŞ ÇEKİMİ İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN OSTEORADYONEKROZ
MODELİNDE MELATONİN VE ASKORBİK ASİTİN
RADYOPROTEKTİF ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Göksal KELDAL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sefa ÇOLAK

TOKAT – 2025

ETİK SÖZLEŞME

T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI 'NA**

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(30/04/2025)

Göksal KELDAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimim boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım, klinik çalışmalara teşvik eden, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve tezimin her aşamasında yol gösterici olan çok kıymetli hocam ve tez danışmanım *Doç. Dr. Sefa Çolak' a*,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım, *Dr. Öğr. Üyesi Esengül ŞEN, Dr. Öğr. Üyesi Tolgahan KARA'ya*,

Çalışmamın histolojik analiz kısmında değerli bilgi ve desteğiyle katkı sağlayan *Sayın Prof. Dr. Fikret Gevrek'e* ve radyoterapi uygulamalarında katkı veren *Sayın Doç. Dr. Gülhan Güler Avcı'ya*

Çalışmamın deney aşaması dâhil olmak üzere eğitim sürecim boyunca yol arkadaşılığını, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili *Dt. Bilal BAHAR'a*

Zorlu zamanlarda daima yanımda olup bana inanan, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen hayat arkadaşım, canım eşim *Merve KUNDUZ KELDAL'a*

Hayatımın tüm iniş çıkışlarında maddi manevi hiçbir desteği bende esirgemeyen; sevgilerini her zaman en derinden hissettiğim, benimle birlikte sevinip, benimle üzülen; sadece mesleğimi değil, beni ben yapan tüm değerli kazandıran; arkama döndüğümde her zaman orada olduklarını bilmenin güveniyle sağlam adımlar atmamı sağlayan ve varlıklarıyla hayatımı anlamlı kılan en büyük şansım, sevgili *AİLEME*,

En içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

Göksal KELDAL

ÍTHAF



Aileme.....

**DİŞ ÇEKİMİ İLE İNDÜKLENMİŞ SIÇAN OSTEORADYONEKROZ
MODELİNDE MELATONİN VE ASKORBİK ASİTİN RADYOPROTEKTİF
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Göksal KELDAL

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sefa ÇOLAK

Nisan-2025

ÖZET

Bu çalışmanın amacı radyoterapi ve diş çekimi ile indüklenmiş sıçan mandibular osteoradyonekroz modelinde melatoninin ve askorbik asitin radyoprotektif etkilerinin değerlendirilmesi ve osteoradyonekroz (ORN)'un önlenmesi ve semptomatik tedavisindeki potansiyel etkilerinin belirlenmesidir.

Bu çalışmada 300-400 gram arasında olan 41 adet genç- erişkin erkek Wistar-Albino Rat deney hayvanı kullanılmıştır. Ratların 5 tanesi kontrol grubu, 36 tanesi de deney grubu olarak ayrılmıştır. Deney grupları 9'ar ratdan oluşturulmuştur. G1 grubuna radyoterapi uygulaması ve herhangi bir enjeksiyon yapılmamıştır. G2 grubuna sadece radyoterapi verilmiş ve diş çekimi yapılmış, G3 grubuna radyoterapi uygulandıktan sonra diş çekimi yapılmış ve melatonin enjekte edilmiştir. G4 grubuna radyoterapi

uygulandıktan sonra diş çekimi yapılmış ve askorbik asit enjekte edilmiştir. G5 grubuna radyoterapi uygulandıktan sonra diş çekimi yapılmış, melatonin ve askorbik asit kombinasyonu enjekte edilmiştir. Tüm gruplardaki ratlar 28. günde kurban edilmiştir ve sol mandibulaları çıkarılmıştır. Her gruptan elde edilen değerlerin grup ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırılıp anlamlılık düzeylerine bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel veriler üzerinden yorumlar yapılarak çalışma sonuçlandırılmıştır.

Elde edilen bulgular, alkalen fosfataz (ALP) ekspresyonunun G2 grubunda hem G1 hem de G5 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak, G3 ve G4 gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. BMP-2 ekspresyonu, G2 grubunda G1 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Buna karşın, G3, G4 ve G5 gruplarına kıyasla BMP-2 ekspresyonu düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Osteonektin (ONC) ekspresyonu, G2 grubunda G1 ve G5 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. Ancak, G3 ve G4 gruplarına kıyasla düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Tartara dirençli asit fosfataz (TRAP) ekspresyonu, G2 grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır. Bu bulgular, G2 grubunun osteoblastik aktiviteyi destekleyen ALP, BMP-2 ve ONC ekspresyonlarında belirgin bir düşüş gösterirken, kemik rezorpsiyonu ile ilişkili TRAP ekspresyonunun diğer gruplara kıyasla artış gösterdiğini ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak; elde edilen histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular değerlendirildiğinde, tüm gruplarda melatonin ve askorbik asit uygulamalarının kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin özellikle anti-inflamatuar özellikleri ve yeni kemik oluşumunu artırıcı etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Özellikle, bu bileşiklerin inflamasyonu baskılaması, osteoblast aktivitesini desteklemesi, yeni kemik oluşumunu artırması, kemik kaybını azaltması gibi etkileri, osteoradyonekroz gelişimi üzerinde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Askorbik Asit, Melatonin, Osteoradyonekroz, Rat

**EVALUATION OF THE RADIOPROTECTIVE EFFECT OF MELATONIN
AND ASCORBIC ACID IN TOOTH EXTRACTION-INDUCED RAT
OSTEORADIONECROSIS MODEL**

Göksal KELDAL

Tokat Gaziosmanpasa University

**Faculty of Dentistry
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Specialization Thesis in Dentistry**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Sefa Çolak

April -2025

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the radioprotective effects of melatonin and ascorbic acid in a rat mandibular osteoradionecrosis model induced by radiotherapy and tooth extraction and to determine their potential effects in the prevention and symptomatic treatment of osteoradionecrosis (ORN).

In this study, 41 young-adult male Wistar-Albino rats weighing between 300-400 grams were used. Five rats were divided into control group and 36 rats were divided into experimental group. Experimental groups were composed of 9 rats each. The G1 group did not receive radiotherapy or any injection. G2 group received only radiotherapy and tooth extraction, G3 group received tooth extraction after radiotherapy and melatonin was injected. G4 group underwent tooth extraction after radiotherapy and was injected with ascorbic acid. The G5 group underwent tooth extraction after radiotherapy and was

injected with a combination of melatonin and ascorbic acid. The rats in all groups were sacrificed on day 28 and the left mandible was removed. Group averages of the values obtained from each group were statistically compared and significance levels were examined. The results obtained were evaluated statistically. The study was finalized by making comments on the statistical data.

Alkaline phosphatase (ALP) expression was found to be statistically significantly lower in the G2 group compared to both G1 and G5 groups. However, no statistically significant difference was detected when compared to G3 and G4 groups. BMP-2 expression was found to be statistically significantly lower in the G2 group compared to the G1 group. However, although BMP-2 expression was lower in the G3, G4 and G5 groups, this difference was not statistically significant. Osteonectin (ONC) expression was significantly lower in the G2 group compared to the G1 and G5 groups. However, although it was lower compared to G3 and G4 groups, this difference did not reach statistically significant level. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) expression was higher in the G2 group compared to the other groups, but this difference did not reach a statistically significant level. These findings indicate that the G2 group showed a significant decrease in ALP, BMP-2 and ONC expressions supporting osteoblastic activity, while TRAP expression associated with bone resorption increased compared to the other groups, but no statistically significant difference was observed.

In conclusion, when the histopathologic and immunohistochemical findings were evaluated, it was concluded that the positive effects of melatonin and ascorbic acid on bone healing in all groups were related to their anti-inflammatory properties and their effects on increasing new bone formation. In particular, the effects of these compounds such as suppressing inflammation, supporting osteoblast activity, increasing new bone formation and decreasing bone loss suggest that they may play a protective role on the development of osteoradionecrosis.

Keywords: Ascorbic Acid, Melatonin, Osteoradionecrosis, Rat

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME	i
TEŞEKKÜR	ii
İTHAF.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. KEMİK DOKUSU	3
2.1.1. Kemiğin Gelişimi	3
2.1.2. Kemiğin Yapısı	5
2.1.3. Kemik Tipleri	5
2.1.3.1. Primer (Woven) Kemik	5
2.1.3.2. Sekonder (Lamellar) Kemik	6
2.1.4. Periosteum ve Endosteum	7
2.1.5. Kemik Hücreleri	8
2.1.5.1. Osteoprogenitör Hücreler	8
2.1.5.2. Osteoblastlar	8
2.1.5.3. Osteositler	9
2.1.5.4. Osteoklastlar	9
2.1.6. Kemik Büyümesi ve Yeniden Şekillenme (Remodelling)	10
2.1.6.1. Şekillenme (Modelling).....	10

2.1.6.2. Yeniden Şekillenme (Remodeling)	11
2.1.7. Kemik İyileşmesi	11
2.1.7.1. Primer (Direk) Kemik İyileşmesi	12
2.1.7.2. Sekonder (İndirekt) Kemik İyileşmesi	12
2.1.8. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	14
2.1.8.1. Genel Faktörler	14
2.1.8.2. Yerel Faktörler	16
2.2. RADYOTERAPİ	16
2.2.1. Baş-Boyun Bölgesinde Radyoterapi Uygulama Yöntemleri.....	18
2.2.1.1. Preoperatif Radyoterapi	19
2.2.1.2. İntraoperatif Radyoterapi.....	19
2.2.1.3. Definitip Radyoterapi	19
2.2.1.4. Postoperatif Radyoterapi	19
2.2.1.5. Dış Işın Radyoterapisi (EBRT)	20
2.2.1.6. İnternal Radyoterapi (Brakiterapi)	23
2.2.1.7. Stereotaktik Radyocerrahi	23
2.2.2. Baş-Boyun Radyoterapisinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları.....	23
2.2.2.1. Oral Mukozit	24
2.2.2.2. Tükürük Bezi Disfonksiyonu	25
2.2.2.3. Ağız Kuruluğu (Kserostomi)	25
2.2.2.4. Trismus	26
2.2.2.5. Tat Alma Bozuklukları	26
2.2.2.6. Diş Çürükleri.....	26
2.2.2.7. Mukozal Ağrı.....	27
2.2.2.8. Osteoradyonekroz	27
2.3. OSTEORADYONEKROZ	27
2.3.1. Tanımı	27
2.3.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	29
2.3.3. Sınıflandırması.....	29
2.3.4. Patolojyoloji.....	30
2.3.5. Predispozan ve Risk Faktörleri	32
2.3.5.1. Radyasyon Dozu	32

2.3.5.2. Travma.....	33
2.3.5.3. Tümör boyutu ve konumu	34
2.3.5.4. Osteoradyonekrozun Gelişme Zamanı	35
2.3.5.5. Alkol ve Tütün Kullanımı.....	35
2.3.6. Osteoradyonekroz Teşhisi	35
2.3.7. Osteoradyonekroz Tedavisi	36
2.3.7.1. Konservatif Tedavi.....	36
2.3.7.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)	37
2.3.7.3. Ultrason Tedavisi	37
2.3.7.4. Pentoksifilin-Tokoferol-Klodronat Kombinasyonu	38
2.3.7.5. Cerrahi Tedavi	38
2.3.7.6. Diğer Tedavi Yöntemleri	39
2.3.8. Önleyici Tedaviler	39
2.4. SERBEST RADİKALLER.....	40
2.4.1. Serbest Radikaller ve Yara İyileşmesindeki Rollerini	41
2.4.2. Antioksidanların Yara İyileşmesindeki Rollerini	42
2.4.3. Melatonin.....	42
2.4.3.1. Pineal Bez	43
2.4.3.2. Melatonin Sentezi ve Metabolizması	44
2.4.3.3. Melatonin Etki Mekanizması	47
2.4.3.4. Melatonin Biyolojik Etkileri	48
2.4.3.5. Melatonin Antioksidan Etkisi	50
2.4.3.5.1. Direkt Antioksidan Etki.....	51
2.4.3.5.2. İndirekt Antioksidan Etki	51
2.4.3.5.3. Prooksidan Enzim Aracılı Etki	51
2.4.4. Askorbik Asit (C Vitamini)	52
2.4.4.1. C Vitamini Metabolizması.....	53
2.4.4.2. C Vitamini Fonksiyonları	54
2.4.4.3. C Vitaminin Kemik ve Kıkırdak Doku Üzerine Etkisi	55
3. ÇALIŞMA VE YÖNTEM	56
3.1. Etik Kurul Onayı.....	56

3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	56
3.3. Deney Prosedürü ve Hazırlık	56
3.4. Radyoterapi Prosedürleri	60
3.5. Mikro besin Antioksidanların Hazırlanması ve Uygulanması	61
3.5.1. Melatonin Hazırlanması ve Uygulanması	61
3.5.2. Askorbik Asitin Hazırlanması ve Uygulanması	62
3.6. Sakrifikasyon	62
3.7. Histolojik İşlemler	62
3.7.1. Doku Numunesi Alımı ve Takibi.....	62
3.7.2. Hematoksilen-Eozin Boyama	63
3.7.3. Histopatolojik Analiz	63
3.7.4. İmmünohistokimyasal Boyama	63
3.7.5. İmmünohistokimyasal analiz	64
3.8. İstatistiksel Analiz.....	64
4. BULGULAR.....	66
4.1. Histopatolojik Analiz Sonuçları	66
4.2. İmmunohistokimya Analiz Sonuçları	71
5.TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
7. KAYNAKÇA	98
8. EKLER	135
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	135
9. ÖZGEÇMİŞ.....	136

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3. 1: İmmün Boyanma Şiddeti Derecelendirme Kriterleri.....	64
Tablo 4. 1: ALP, BMP-2, ONC ve TRAP Moleküllerin İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddetleri H-Skoru Değerlerin Grup Ortalama Değerlerinin Tek Bir Tabloda Gösterim.	71



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Endokondral Kemikleşme	4
Şekil 2.2: İntramembranöz Kemikleşme	4
Şekil 2.3: Kemik Yapısı	7
Şekil 2.4: Pineal Bezin Aydınlık-Karanlık Döngüsüne Göre Salgı Mekanizması	44
Şekil 2.5: Seratoninden Melatonin Sentezi	45
Şekil 2.6: Melatonin Serum Seviyesinin Gün İçerisindeki Değişimi	47
Şekil 2.7: Askorbik Asit	53
Şekil 3.1: Diş Çekimi Öncesi Rat Ağız İçi Görüntüsü	58
Şekil 3.2: Diş Çekimi Sonrası Rat Ağız İçi Soket Görüntüsü.....	58
Şekil 3.3: Ekstraksiyonu Yapılan Dişlerin Görüntüsü	59
Şekil 3.4: Çalışma Prosedürü	59
Şekil 3.5: Varian Clinac DHX 5776 Lineer Hızlandırıcı (LINAC).....	60
Şekil 3.6: Ratların RT Uygulaması Esnasındaki Konumlandırılması	61
Şekil 3.7: Melatonin.....	61
Şekil 3.8: Askorbik Asit.....	62
Şekil 4.1: G1 Grubundan Dişle Birlikte Normal Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Çene Kemiği Ve Dişe Ait Yapıların Normal Histolojik Yapısında Olduğu Görülmektedir (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).	66
Şekil 4.2: G2 Grubundan Diş Çekimi Yapılan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda Daha Yoğun Olmak Üzere İnflamatuar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon İle Kemik Madde Kaybı Olduğu Görülmektedir (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).....	67
Şekil 4.3: G3 Grubundan Diş Çekilmiş Olan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda İnflamatuar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon İle Kemik Ara Madde Kaybı Görülmektedir. Ancak Hasar Alanı Yüzeyinde Bütünlük Az Da Olsa Sağlanmaya Başlamış Olduğu Görülmektedir (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).	68
Şekil 4.4: G4 Grubundan Diş Çekilmiş Olan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda İnflamatuar İnfiltrasyon, Doku	

Erozyonu, Ülserasyon İle Kemik Ara Madde Kaybının Azalmış Olduğu Görülmektedir. (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).	69
Şekil 4.5: G5 Grubundan Diş Çekilmiş Olan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Mikroskopik Bir Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda İnflamatuvar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon İle Kemik Ara Madde Kaybı Gibi Doku Hasarlarının Belirgin Olarak Azalmış Olduğu Ve Doku Yüzeyinde Koruyucu Rejeneratif Epiteloid Doku Örtüsü Belirgin Olarak Görülmektedir (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).	70
Şekil 4.6: ALP Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafikselsel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Farklılık ve Benzerlikleri Gösterir. *: p <0.05 (G2 İstatistiksel Olarak G1 Ve G5 Ten Farklı).....	72
Şekil 4.7: Çalışma Gruplarından ALP Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm).....	72
Şekil 4.8: BMP-2 Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafikselsel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Farklılık ve Benzerlikleri Gösterir. *: p <0.05 (G2 İstatistiksel Olarak G1 Den Farklı)	73
Şekil 4.9: Çalışma Gruplarından BMP-2 Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm).....	73
Şekil 4.10: ONC Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafikselsel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Farklılık ve Benzerlikleri Gösterir. *: p <0.05 (G2 İstatistiksel Olarak G1 Ve G5 Den Farklı)	74
Şekil 4.11: Çalışma Gruplarından ONC Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm).....	74
Şekil 4.12: TRAP Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafikselsel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Benzerlikleri Gösterir.	75
Şekil 4.13: Çalışma Gruplarından TRAP Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm).....	75

KISALTMALAR VE SİMGELER

ALP:	Alkalen Fosfataz
ART:	Adaptif Radyoterapi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BMP:	Kemik Morfogenetik Protein
cAMP:	Siklik Adenomonofosfat
cGy:	Centigray
cm:	Santimetre
COX1:	Siklooksijenaz 1
COX2:	Siklooksijenaz 2
dl:	Desilitre
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
EBRT:	Dış Işın Radyoterapisi
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
gr:	Gram
Gy:	Gray
HA:	Hidroksiapatit
HBOT:	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
IGRT:	Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi
IL:	İnterlökin
IU:	Ünite
kg:	Kilogram
mg:	Miligram
mm:	Milimetre
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAT:	Serotonin-N-Asetil Transferaz
NOS:	Nitrik Oksit Sentetaz
NSAİ:	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar
OCN:	Osteokalsin
ONC:	Osteonektin

OPN:	Osteopontin
OPT:	Ortopantomogram
ORN:	Osteoradyonekroz
Pentoclo:	Pentoksifilin-Tokoferol-Klodronat Kombinasyonu
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
RANKL:	Nükleer Faktör Kappa B Ligandının Reseptör Aktivatörü
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
RT:	Radyoterapi
RUNX-2:	Runt ile İlişkili Transkripsiyon Faktörü 2
TGF-β1:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü B1
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TRAP:	Tartara Dirençli Asit Fosfataz
VMAT:	Hacim Ayarlı Ark Terapi
YART:	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
2D:	İki Boyut
3BKRT:	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
5-HTP:	5-Hidroksitriptofan
^{99m}Tc-MDP:	^{99m} Tc İşaretili Difosfonat
μM:	Nanomikron
α:	Alfa
β:	Beta

1.GİRİŞ

Baş-boyun kanserleri dünyada yaygın görülmekte olan ve yıllık tahmini 500.000 yeni vaka görülen kanser türüdür (Pompa vd., 2015). Radyoterapi (RT), genellikle kemoterapi ve cerrahi ile birlikte baş ve boyun malignitelerinin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. RT baş ve boyun malignitelerinin etkin bir şekilde yönetilmesini sağlasa da; kserostomi, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, alopesi, mukozit, radyasyon kaynaklı çürükler ile mandibula veya maksillada gelişebilen osteoradyonekroz (ORN) gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir (Jin vd., 2015). ORN, RT tedavisi uygulanmış bir bölgede, primer tümör veya metastaz bulunmaksızın en az üç ay boyunca iyileşmeyen açık kemik lezyonu olarak tanımlanmaktadır (Nabil & Samman, 2011). Marx radyoterapi sonrası erken evrede kemik dokusunun hipovaskülerite, hiposelülerite ve hipoksisi sonucu ORN oluştuğunu bildirmiştir (Marx, 1983). Günümüzde, ORN gelişiminde RT'ye bağlı bir fibroatrofik sürecin rol oynadığı kabul edilmektedir. Sürecin ilk evresinde, RT nedeniyle endotel hücrelerinde ödem oluşur; bu durum, nekroza, lokal mikrovasküler iskemilere, endotel hücrelerinin hasarına ve vasküler trombozla karakterize artmış damar geçirgenliğiyle birlikte kronik, spesifik olmayan inflamasyona yol açar. Sürecin ilerleyen aşamalarında, anormal fibroblast aktivitesi ve hücre dışı matriks düzensizlikleri ön plana çıkar. Son evre olan fibroatrofik fazda ise, miyofibroblastlar apoptoza uğrar; bunun sonucunda az sayıda hücre içeren, yoğun hücre dışı matriks birikimiyle karakterize fibroatrofik bir doku gelişir. Bu fibroatrofik sürecin RT'ye maruz kalan kemik dokusu üzerindeki etkileri uzun süredir gözlemlenmekte olup, genellikle geri dönüşümsüzdür (Donaubauer vd., 2020).

Melatonin RT ve kemoterapi gibi kanser karşıtı modalitelerin zararlı etkilerini önlemeye çalışan insan vücudunda doğal olarak üretilen bir üründür (Farhood vd., 2019). Melatonin çoğunlukla epifizden salgılanır (Dündar vd., 2023). Bununla birlikte, melatonin sentezi sadece pineal bezle sınırlı değildir; retina, dalak, lenfositler, overler, gastrointestinal sistem hücreleri, lens, plateletler ve birçok farklı yapıda da üretildiği gözlemlenmiştir (Cutando vd., 2007). Melatoninin vücuttaki esas etkisi sirkadyen ritmi düzenlemek olsa da anti-oksidan ve anti-enflamatuar özelliklerinin de olduğu görülmüştür (VOLT vd., 2016; G.-M. Yu vd., 2017). Melatonin farklı hücre türlerine nüfuz edebilme özelliği sayesinde çeşitli organları radyasyonun zararlı etkilerinden

koruyabilmektedir (H. Yu vd., 2016). Ayrıca, bazı tümörler ve benzeri yapılar üzerinde melatoninin radyasyona duyarlılığı artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (Farhood vd., 2019). Melatoninin radyosensitif ve radyoprotektif özelliklerinden dolayı RT'ye ek olarak kullanım için adaydır (Farhood vd., 2019). Bunların yanı sıra vücutta oluşturduğu toksik etki diğer kimyasallara göre daha düşüktür (Vasin & Ushakov, 2015).

Askorbik asit (C vitamini) insan vücudunda önemli rolü olan, suda çözünen temel bir vitamindir (Böttger vd., 2021). İnsan vücudunun fizyolojik sürecinde birçok görevi olan C vitamini vücutta gerçekleşen birçok enzimatik reaksiyonun içerisinde yardımcı olarak görev alır (van Gorkom vd., 2019). Ayrıca askorbik asit hidrojen peroksit oluşumunu sağlayarak pro-oksidan olarak işlev görür. Bu işlevi kanser hücreleri için sitotoksik etkiye sahiptir (Chen vd., 2008).

Melatonin ve Askorbik asit onkostatik etkileri gösterilen, düşük toksik etkili, antioksidan ve anti-inflamatuar ajanlardır. Melatoninin bu özelliklerin yanı sıra radyosensitif ve radyoprotektif özellikleri de vardır (Farhood vd., 2019). Tüm bu pozitif etkiler dikkate alındığında gerçekleştirilmesi planlanan bu çalışmanın amacı RT ve dış çekimi ile indüklenmiş sıçan mandibular ORN modelinde melatoninin ve askorbik asitin radyoprotektif ve anti-inflamatuar etkilerinin değerlendirilmesi ve ORN'nin önlenmesi ve semptomatik tedavisindeki potansiyel etkilerinin belirlenmesidir. Bu bağlamda çalışmanın hipotezi melatonin ve askorbik asitin ORN oluşumunu önlediği ve kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu yönündedir.

Sonuç olarak; elde edilen histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular değerlendirildiğinde, tüm gruplarda melatonin ve askorbik asit uygulamalarının kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin özellikle anti-inflamatuar özellikleri ve yeni kemik oluşumunu artırıcı etkileri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Özellikle, bu bileşiklerin inflamasyonu baskılaması, osteoblast aktivitesini desteklemesi, yeni kemik oluşumunu artırması, kemik kaybını azaltması gibi etkileri, ORN gelişimi üzerinde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

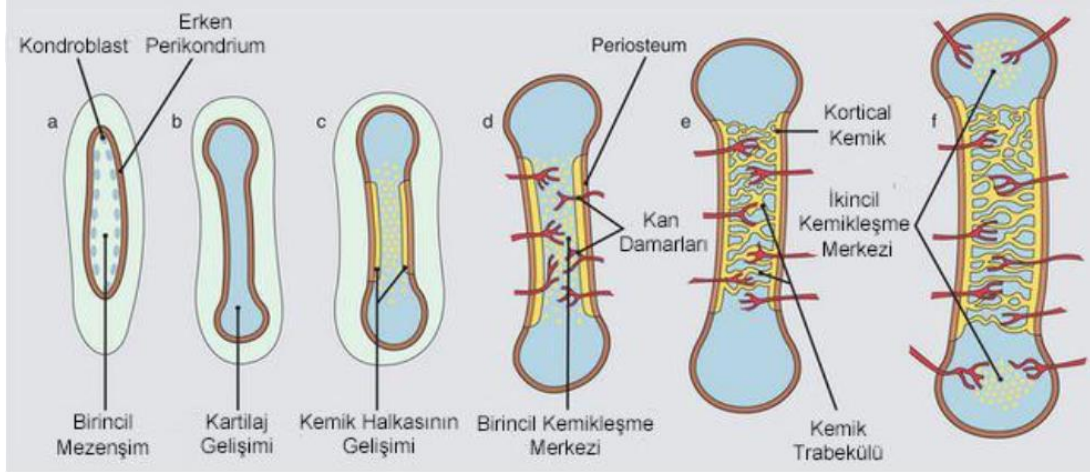
2.1. KEMİK DOKUSU

2.1.1. Kemiğin Gelişimi

Kemik dokusu, diğer dokular gibi hücreler ve hücreler arası maddeden oluşmasına rağmen, yüksek oranda mineralize olması nedeniyle son derece sert bir bağ dokusudur. İskeletin mekanik ve metabolik destek sağlama görevini üstlenen bu doku, aynı zamanda hayati organların korunmasında önemli bir rol oynar. Kemik dokusu, kalsiyum ve fosfat gibi iyonları depolayarak ve gerektiğinde salgılayarak organizmanın iyon dengesinin korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca, içerdği kemik iliği sayesinde kan hücrelerinin üretimini destekleyen özel bir bağ dokusu olarak da işlev görmektedir (Eşrefoğlu, 2009). Kemik, mekanik strese yanıt verme ve organ/doku koruma gibi temel işlevleri yerine getiren yapısal bir vücut bileşeni olarak da önemli bir dokudur. Bununla birlikte, yalnızca kemik metabolizmasını ve hematopoietik nişi düzenlemekle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda kemik metabolizmasından bağımsız bazı metabolik süreçleri kontrol eden endokrin bir organ olarak da işlev görmektedir (Yudoh vd., 2023).

Embriyonik gelişim şekillerine göre kemikleşme iki şekilde gerçekleşir:

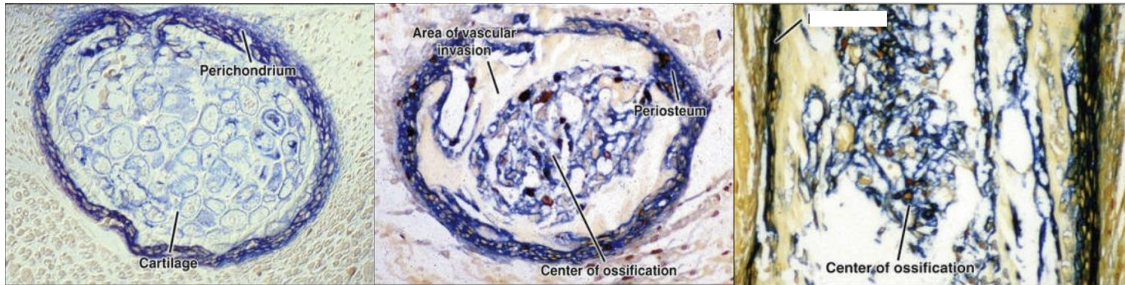
Endokondral Kemikleşme: Esas olarak hiyalin kıkırdak modelinden gelişen bir süreçtir. Bu süreç, öncelikle mezenkimal hücrelerin proliferasyonu ile başlar (Nakashima & de Crombrughe, 2003). Mezenkimal hücreler, ilerleyen aşamalarda kondrositlere farklılaşarak kıkırdak dokusunun temelini oluşturur (Berendsen & Olsen, 2015). Mezenkimal hücre kitlesinin periferindeki hücreler, zamanla perikondrium adı verilen bağ dokusuna dönüşür (Nakashima & de Crombrughe, 2003). Daha sonra, perikondriumdan gelen vasküler yapılar, osteoblast progenitörleri ve osteoklastlar kıkırdak dokuya invaze olur. Osteoklastlar, kondrositlerin oluşturduğu kıkırdak matrisi rezorbe ederken, osteoprogenitör hücreler ise osteoblastlara farklılaşarak birincil ossifikasyon merkezi olan kemik iliğinin gelişimini sağlar (Maes vd., 2010). Kondrositler, hipertrofiye uğramadan önce belirli bir düzen içinde farklılaşarak epifiz plaklarını oluşturur (Nakashima & de Crombrughe, 2003). Bu epifiz plakları, gelişimin ilerleyen aşamalarında sekonder ossifikasyon merkezlerine dönüşerek kemik büyümesini yönlendiren temel yapı haline gelir (Maes vd., 2010).



Şekil 2.1: Endokondral Kemikleşme

(Nanci, 2017)

İntramembranöz Kemikleşme: İntramembranöz kemikleşmede kemik oluşumu endokondral kemikleşmeden farklı olarak hiyalin bir kıkırdak oluşmadan doğrudan bağ dokusunun mezenkiminden oluşur. Bu mezenkim hücrelerinin bazıları osteoblastları oluşturur ve bu osteoblastlar kalsifiye olan osteoid matriksi oluşturur. Böylece ossifikasyon merkezlerinin oluşumu sağlanır. Ossifikasyon merkezleri daha sonra trabekül adı verilen çubuk benzeri yapılarından süngerimsi bir kemik yapı oluşturur. Oluşan kemik yapı osteoblastları çevreler ve osteositler meydana gelir. Bu osteositler lakünelara girer ve kanaliküler yardımıyla hücreler arası kompleks bir iletişim oluşturur. Baş ve yüz bölgesindeki kemiklerin büyük bir çoğunluğu intramembranöz kemikleşir. Maksilla, mandibula ve kafatasının yassı kemiklerinin gelişimi intramembranöz gelişmeye örnektir (Eroschenko, 2007)



Şekil 2.2: İntramembranöz Kemikleşme

(Nanci, 2017)

2.1.2. Kemiğin Yapısı

Kemik Matrisi: Kemik, %65-70 oranında inorganik ve %30-35 oranında organik matriksten oluşan iki ana bileşene sahiptir. Hidroksiapatit (HA) kristalleri inorganik yapının en önemli yapıtaşlarıdır. HA'ler kemiğin sertlik ve dayanıklılığını oluşturur (Hall, 2016). Kemik organik matriksinin büyük bir kısmı, %90 ila %96 arasında kollajenden oluşurken, geri kalan %4 ila %10'u kollajen olmayan protein yapılarından oluşur. Kollajen, bağ dokusunun temel bileşeni olup, farklı dokular arasında yapısal çeşitlilik gösterir. Organik kemik matriksinin ana bileşeni tip I kollajendir; bunun yanı sıra az miktarda tip III, V, XI ve XIII kollajenler de bulunmaktadır. Ayrıca, matriks çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar; osteokalsin(OCN), OPN, osteonektin (ONC) gibi glikoproteinleri ve sialoproteinleri içerir. OPN, hücreleri matrikse bağlarken ONC, kollajen ve HA kristallerini bir araya getirir. OCN ise dolaşım sistemi yoluyla gelen kalsiyumu tutar ve osteoklastları uyarır. Kemik kollajeni, yoğun, az çözünür ve mekanik olarak daha dayanıklı bir yapıya sahiptir. Bu dayanıklı ve lifli yapı, inorganik matriksin oluşması için gerekli çerçeveyi sağlar (Parfitt vd., 1983).

2.1.3. Kemik Tipleri

Kemik dokusu organizasyonuna ve içerisindeki lif dağılımına göre primer (woven) kemik ve sekonder kemik (lamellar) olarak ayrılır.

2.1.3.1. Primer (Woven) Kemik

Primer kemik, lameller içermez ve tip I kollajen liflerinin rastgele dağılımıyla karakterizedir. Embriyonik gelişimde ve kemik onarımında ilk ortaya çıkan kemik dokusudur. Genellikle geçici olan primer kemik, yetişkinlerde sadece birkaç yerde, örneğin kalvaria sütürleri ve bazı tendonların insersiyon bölgeleri gibi alanlarda bulunur ve genellikle lamellar kemik ile yer değiştirir. Düzensiz, iç içe geçmiş kollajen liflerine ek olarak, bu kemik tipi daha düşük mineral içeriğine sahiptir ve genellikle olgun lamellar kemikten daha fazla osteosit içerir. Bu özellikler, primer kemiğin daha hızlı oluştuğunu ancak lameller kemiğe göre daha az dayanıklı olduğunu gösterir (Mescher, 2013).

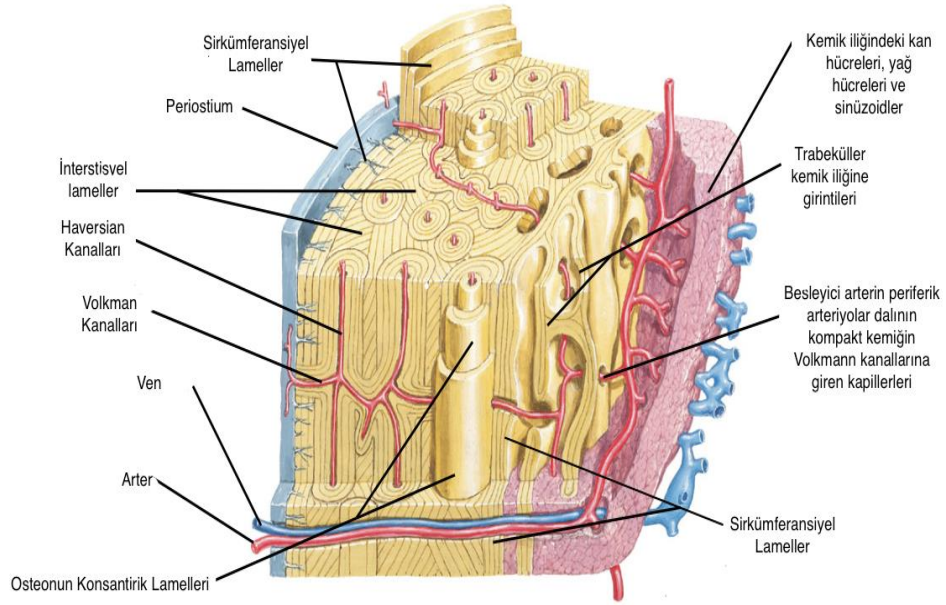
2.1.3.2. Sekonder (Lamellar) Kemik

Lamellar kemik, doğumdan hemen sonra gelişmeye başlar ve 4 yaşına kadar aktif olarak primer kemiğin yerini alır. Bu kemikte, kollajen lifler paralel katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup, polarizasyon mikroskobu altında net bir şekilde görülebilir (Ovalle & Nahirney, 2008). Her bir lamelde, tip I kollajen lifleri paralel olarak hizalanır ve bu liflerin yönelimi, ardışık lamellerde yaklaşık 90 derece kayarak ortogonal hale gelir. Lamellerdeki kollajen liflerinin son derece düzenli organizasyonu, lamelli kemiğin dayanıklılığına büyük ölçüde katkıda bulunur (Mescher, 2013).

Sekonder kemik dokusu kortikal kemik ve kansellöz kemik dokusu olarak iki farklı şekilde oluşmuştur.

Kortikal Kemik: Kompakt kemik, kemiğin dış kabuğu veya korteksi ile sınırlıdır. Enine kesitte yuvarlak ila oval şeklinde görünen ve genellikle kemiğin uzun eksenine paralel olarak yönlendirilmiş birçok bitişik Haversian sistemi veya osteon içerir. Her bir osteon, küçük kan damarları ve sinirler içeren, lamel ile çevrili merkezi bir Haversian kanalından oluşan silindirik bir birimdir. Lakünalar, lamellere paralel olarak hizalanır ve ince kanaliküllerle birbirine bağlanır. Haversian kanalları, diğer kanallar ve medüller boşluğu ile bağlantı kurar. Transvers Volkmann kanalları, komşu Haversian kanallarını birbirine bağlayarak periosteal yüzeyden içeri girer ve kan damarlarını bir osteondan diğerine taşır.

Süngerimsi Kemik: Kemiğin iç bölgelerinde bulunan süngerimsi kemik, stres alanları boyunca hizalanmış üç boyutlu bir ağ oluşturan, lamelli kemikten meydana gelen ve birbiriyle bağlantılı trabeküllerden oluşan nispeten basit bir yapıya sahiptir. Metabolik faaliyetler için geniş bir yüzey alanı sağlarlar ve aşırı ağırlık olmaksızın mekanik dayanıklılık sağlarlar. Düzleşmiş hücrelerden oluşan ince bir tabaka olan endosteum, trabekül yüzeylerini kaplar (Ovalle & Nahirney, 2008).



Şekil 2.3: Kemik Yapısı

(Ovalle & Nahirney, 2008)

2.1.4. Periosteum ve Endosteum

Periosteum ve endosteum kemiklerin gelişimi, oluşan kemik defektlerinin onarımı, kemik remodellingi ve kemik beslenmesi için önemlidir. Periosteum ve endosteum kemik remodellingi ve gelişim için olması gereken hücreleri içerir. Dış kısımda bulunan periosteum iki kısımdan meydana gelmektedir. Birinci kısım az sayıda hücre var olan daha çok kollajen içeren visköz bir bağ dokusu olan dış lifli tabakadır. Bu tabakanın yüzeyel kısmı daha çok damar içerirken daha derin kısımlarda fibro-elastik bir tabakadır. İkinci kısım ise iç lifli tabaka olarak adlandırılan hücre yoğunluğunun fazla olduğu tabakadır. Osteoblast ve osteoprogenitör hücreleri içerir. Periosteum da periosteum kemiğe bağlayan Sharpey lifleri bulunur. Endosteum periosteumdan daha az gelişmiş ve

daha ince olan kemiğin iç kısmını döşeyen membrandır. Endosteum osteojenik hücrelerden ve retiküler liflerden meydana gelir (Nahian & Chauhan, 2024).

2.1.5. Kemik Hücreleri

Kemik dokusunun temel olarak yapımında ve yıkımında görevli olan iki tip hücresi vardır. Yapım olaylarında görev alan ve kemik yapının korunmasını sağlayan hücreler osteoblastlar, yıkım olayında görev alan hücreler ise osteoklastlardır. Bu osteojenik hücreler olgunlaşma sırasında farklı morfolojiye sahip olabilirler (Nanci, 2017). Osteoblastlar mezenşimal kökenliken, osteoklastlar monosit orijinlidir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

2.1.5.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilen, farklılaşma yetenekleri olan hücrelerdir. Kemik iliğinde bulunan mezenkimal hücrelerden orijin alırlar. Bu hücreler bulundukları yerlere göre adlandırılırlar. Periostumun içerisinde bulunan osteoprogenitör hücrelere periosteal hücreler, kemik iliği, Havers ve Volkman kanallarında yer alan osteoprogenitör hücrelere endosteal hücre adı verilir. Sitoplazmaları organellerden zengin olan, çekirdekleri bulunan hücrelerdir. Kemik gelişimi ve onarımı esnasında mezenkimal hücrelerden orijin alan osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşarak kemik matriksini salgırlar (Eşrefoğlu, 2009).

2.1.5.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, temel olarak tip I kollajen ile OCN ve OPN gibi kollajen dışı glikoproteinlerden oluşan kalsifiye olmamış osteoid üreten ve salgılayan polarizasyon gösteren hücrelerdir (Ovalle & Nahirney, 2008). Aksiyal ve apendiküler iskelette mezenkimal kökenli ve kafada ektomezenkimal kökenli olan osteoblastlar pluripotent kök hücrelerden türetilir. Osteoblastlar farklılaşmış hücreler olsalar da hem preosteoblastlar hem de osteoblastlar prenatal gelişim sırasında ve bazen de postnatal büyüme döneminde mitoz geçirebilir (Nanci, 2017). Ayrıca bu hücreler mineralizasyonu destekleyen ve bir hücre yüzey proteini olan alkalen fosfatazın (ALP) üretimini sağlar. ALP osteoblast hücrelerini matriks sentezi için hazır olduğunu gösterir (Eşrefoğlu, 2009). Matür osteoblastlar, genellikle basit bir epitele benzeyen bir tabaka halinde, yalnızca

kemik matriksinin yüzeylerinde yan yana bulunurlar. Aktif olarak matriks sentezlediklerinde, osteoblastlar küboidal ila kolumnar bir şekle ve bazofilik sitoplazmaya sahip olurlar. Osteoblast hücrelerinin yassılaşması ve bazofilik özelliklerinin azalması sentezleme faaliyetleri azaldığını gösterir. Osteoblastların asıl görevi, matriks bileşenleriyle mevcut kemik yüzeyi arasında temas halindeyken üretilerek osteoid adı verilen kalsifiye olmamış bir materyal sentezlemek, büyüme faktörü ve matriks üretimi için protein üretmektir. Daha sonra osteoidlerin kalsifiye olmasını sağlayarak kemik maturasyonu tamamlamaktır. Yeni kemik oluşumunu tamamlandığında osteoblastları bir kısmı kalsifiye kemik matriksine gömülür ve osteositlere farklılaşır (Mescher, 2013).

2.1.5.3. Osteositler

Osteositler kemik dokusunun en fazla bulunan hücreleridir ve kemik yapısının oluşumunda önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir (Klein-Nulend vd., 2003). Osteositler osteoblastların kemik matriksine gömülüp burada farklılaşmasıyla oluşan ve kemik içerisinde yerleşim gösteren kemik hücreleridir (Parfitt, 2002). Osteositler yalnızca burada gömülü kalmazlar. Kemik matriksinde bulunan lamellar içerisindeki kanalliküler sayesinde birbirleriyle ve kemik yüzeyindeki hücrelerle iletişim halindedirler. Böylece hücreler arası iletişime olanak sağlarlar. Bu iletişimi sağlayan mekanosensöryal osteositlerin kemik yapım-yıkımını ve remodellingi kontrol eden bir yapıya sahip olduğunu açıklamaktadır (Klein-Nulend vd., 2003).

2.1.5.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar oldukça büyük, hareketli ve çok çekirdekli olup kemiğin remodellingi esnasında kemik matriksinin rezorpsiyonunda görev alan kemik iliğinden köken alan monositlerden üretilen hücrelerdir. Dolaşım yoluyla kemiğe gelen monositlerin kemik dokusunda osteoblastların etkisiyle farklılaşmasıyla oluşurlar. Osteoblastlar bu farklılaşmayı makrofaj-koloni uyarıcı faktör ve nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) polipeptitlerini üreterek düzenlerler. Osteoklastlar kemik dokusunda oluşuktan sonra rezorpsiyona başlar ve rezorpsiyon sonucu oluşan boşluklara yerleşirler. Bu boşluklara Howship lakünası adı verilir. Howship lakünaları düzenli olmayan bir yapıya sahiptir ve bu da osteoklastların aktif rezorpsiyon yaptığını gösterir

(Mescher, 2013). Osteoklastlar üç bölge içerir. Bunlardan birincisi kemikle doğrudan temasta olan, bol miktarda mitokondri ve lizozom içeren kırışık kenar (ruffled border) adlandırılan alandır. Kırışık kenar ortama hidrolitik enzim salgılayarak kemik rezorpsiyonundan ve artıkların uzaklaştırılmasından sorumludur. Kırışık kenar, rezorpsiyon boşluğunda pH'ı düşük tutan bir proton pompası içerir. Hidrojen iyonlarının hücre dışı boşluğa salgılanması, matriksteki inorganik minerallerin çözülmesini sağlar. İkincisi kırışık kenarın altında bulunan, bol miktarda aktin içeren ve kemik yıkımına ortam sağlayan şeffaf zon bölgesidir. Üçüncü bölge ise yıkılmış ürünlerin atıldığı bazolateral yüzlerdir. Kırışık kenarda bulunan katepsin ve matriks metalloproteinazlar kemik dokusunda organik yapıların yıkımını sağlarlar (Eşrefoğlu, 2009).

2.1.6. Kemik Büyümesi ve Yeniden Şekillenme (Remodelling)

Kemik büyümesinde iki ana mekanizma vardır. Bunlardan birincisi uzun kemiklerin epifiz kısımlarında kondrositlerin yeni kıkırdak doku oluşturduktan sonra ölmesiyle oluşan boşluklara osteoblastların yerleşip kıkırdak dokuyu kalsifiye ederek kemik dokuya dönüştürmesidir. Uzun kemiklerin uç kısımlarının bu şekilde birbirinden uzaklaşmasıyla kemikte büyüme meydana gelir. Bu büyüme yetişkinlik öncesi döneme kadar devam eder ve yetişkinlik döneminde artık epifiz kıkırdakları kalsifiye oldukları için kemiklerin boylarında uzama meydana gelmez. İkincisi ise osteoblastların eskiden var olan kemik yüzeylerine kemik eklemesiyle yeni kemik oluşturmalarıdır. Eğer osteoklastik aktivite osteoblastik aktiviteden daha az ise kemiklerde kalınlaşma meydana gelir. Yaşam boyunca ikinci kemik büyüme mekanizması izlenebilir (Katsimbri, 2017).

2.1.6.1. Şekillenme (Modelling)

Kemik, büyümek veya şekil değiştirmek amacıyla modelleme ve yeniden modelleme süreçlerinden geçer. Kemik modellemesi, iskeletin fizyolojik etkiler veya mekanik kuvvetlere tepki olarak şekil veya boyut değiştirmesi sürecidir. Kemik yeniden şekillenmesi, kemiğin gücünü ve mineral dengesini korumak için gerçekleşir. Erken çocuklukta her iki süreç de aktiftir, çocuklukta modelleme baskınken yetişkinlikte yeniden şekillenme öne çıkar (Katsimbri, 2017).

2.1.6.2. Yeniden Şekillenme (Remodeling)

Yetişkinliğe erişildiğinde kemik döngüsü yavaşlar fakat döngü devam eder. Osteoblast ve osteoklast hücreleri arasındaki ilişki uyum içerisindedir. Bu uyum sayesinde yapım ve yıkım olayları denge halindedir. Kemik yeniden şekillenmesi farklı hücre topluluklarının yer aldığı ayrı, odaklanmış alanlarda gerçekleşir. Bu remodeling süreci beş aşamada gerçekleşir (Nanci, 2017).

Aktivasyon fazı remodelingin başlangıç aşamasıdır. Bu aşamada yeniden şekillenme, kemiğin mekanik zorlanma veya hormon etkisi gibi sinyalleri algılamasıyla başlar ve bu sinyaller, yapısal hasar veya homeostaz değişikliklerine yanıt olarak tetiklenir.

İkinci aşama rezorpsiyon fazıdır. Bu faz aktivasyon sinyallerine veya mekanik sinyallere yanıt olarak osteoblastların osteoklast dönüşümünü uyardığı aşamadır. Oluşan osteoklastlar kemik yüzeyine tutunurlar ve rezorpsiyonu başlatırlar.

Üçüncü faz geri dönüşüm fazıdır. Reversal aşamasında, reversal hücreler Howship'in rezorpsiyon lakunalarındaki demineralize kolajeni temizler ve kemik yüzeyini yeni oluşum için hazırlar.

Dördüncü faz formasyon fazıdır. Bu faz osteoblastların kemik oluşumunu başlattığı fazdır. Osteoklastların Howship lakünalarındaki kalıntılarının preosteoblastlardan osteoblast oluşumunu indüklediği düşünülmektedir.

Son faz sonlandırma fazıdır. Yeterli miktarda kemik oluştuğunda remodeling bu fazda sonlanır. Kemik matrisi mineralize edildikten sonra olgun osteoblastlar apoptoz geçirir ve sonraki remodelinge kadar dinlenme durumunda kalır (Kahla & Barkaoui, 2021).

2.1.7. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi, yaralanmaya yanıt olarak başlatılan ve sonunda fonksiyonun tamiri ile restorasyonunu sağlayan, iyi organize edilmiş çok aşamalı bir onarım sürecidir. Bu süreç, embriyonik gelişim sırasında gözlenen ontolojik olayları yansıtır ve bu olayların özetlenmesi, kemik iyileşmesinin doğum sonrası dönemde gerçekten rejeneratif bir süreç olduğunu, hasarlı kemiği hücresel bileşim, yapı ve biyomekanik işlev açısından eski haline döndürebildiğini ortaya koyar. Kemiğin onarımı, matriks, korteks, periosteum gibi yapılarda meydana gelen bozulmaların periosteum, yumuşak doku ve kemik iliği

boşluğundan gelen hücrelerin uyumlu katılımıyla onarımını yansıtır (Einhorn & Gerstenfeld, 2015).

Kemik iyileşmesi primer ve sekonder olarak iki farklı şekilde iyileşirler;

2.1.7.1. Primer (Direk) Kemik İyileşmesi

Primer iyileşme, kemikte meydana gelen bozulmaların doğal iyileşme sürecinde genellikle görülmez. Bu durum, hasarlı bölgenin boşluk oluşturmada doğru anatomik yerleşimini ve stabil fiksasyonu gerektirmesi nedeniyle. Ancak, bu tür iyileşme, açık redüksiyon ve iç fiksasyon cerrahisi sonrasında elde edilmesi gereken ana hedeftir. Bu koşullar sağlandığında, doğrudan kemik iyileşmesi lameller kemik, Haversian kanallar ve kan damarlarının doğrudan yeniden şekillenmesi ile sağlanabilir. Türüne göre değişmekle birlikte, tam iyileşme genellikle birkaç aydan birkaç yıla kadar sürer. Primer iyileşme kontakt iyileşme ve aralıklı iyileşme olarak ikiye ayrılır (Marsell & Einhorn, 2011).

Kontakt (Temas) İyileşme: Hasarlı bölgenin primer iyileşmesi temas iyileşmesi veya boşluk iyileşmesi yoluyla gerçekleşir. Her iki süreç de lameller kemiği anatomik ve biyomekanik olarak doğru bir şekilde yeniden kurmayı hedefler. Bu, hasarlı bölgenin doğru yerleşimi ve sıkı fiksasyon ile mümkündür. Kemik uçları arasında 0,01 mm'den küçük boşluk ve %2'den az gerilim varsa, temas iyileşmesi adı verilen süreçte kemik iyileşmesi gerçekleşir. Hasarlı bölgede ki aşarak boşluklar osteoblastlar tarafından kemikle doldurur, bu da doğrudan lameller kemiğe dönüşür (Marsell & Einhorn, 2011).

Aralıklı İyileşme (Gap): Aralıklı iyileşmede, hasarlı bölgede ki kemik boşlukları başlangıçta woven kemikle doldurulur. Osteoklastlar, daha sonra bu bölgeyi tünel benzeri yapılar ile yeniden şekillendirir. Osteoblastlar bu bölgede, yeni lameller kemik oluşturarak Haversian kanallarını ve osteonları yeniden inşa eder (Cottrell vd., 2016).

2.1.7.2. Sekonder (İndirekt) Kemik İyileşmesi

İndirekt kemik iyileşmesi, genellikle hem endokondral hem de intramembranöz kemik oluşum süreçlerini içerir ve anatomik redüksiyon gerektirmez. Bu süreç, mikro hareket ve yük taşıma ile artarken, aşırı hareket ve yüklenme durumunda iyileşme gecikebilir veya kaynamama ile sonuçlanabilir. Bu tip iyileşme, ameliyatsız tedavi veya

bazı cerrahi yöntemler sırasında hasarlı kemik bölgesinde bir miktar hareketin olduğu durumlarda meydana gelir. Sekonder kemik iyileşmesi üç aşamada meydana gelir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

2.1.7.2.1. Enflamasyon Fazı

Hasarlı kemik bölgesinde kan damarlarının bozulması, kanamanın ve hematoma oluşumunun ana nedenidir. Bu durum, hasarın hemen ardından gelişir ve ardından hızlı bir şekilde şişme, ağrı ve inflamasyon başlar. Makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler ile fibroblastlar hızla kırık bölgesine çekilir. Bu hücreler, hasarlı kemiğin kenarlarında şişen ve parçaları birbirine bağlayan granülasyon dokusu oluşturur. Bu geçici granülom, hasarın ardından ilk hafta boyunca gelişir. Enflamatuar hücreler ve trombositler tarafından salınan sitokinler, periost ve endosteumdan osteoprogenitör hücreleri granüloma çeker ve bu hücrelerin uygun şekilde organize olup stabil kalabilmesi için hasarlı bölgenin immobilize edilmesi gereklidir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

2.1.7.2.2. Reperatif (Onarım) Fazı

Onarıcı faz kırıkta yumuşak kallus oluşumuyla başlar. Bu evrede fagositik hücreler, ölü hücreleri ve hasarlı kemik dokusunu ortadan kaldırırken, kılcal damarlar granülasyon dokusuna girer ve osteoprogenitör hücreler periosteal ve endosteal bölgelerde fibroblastlarla birlikte iyileşme sürecini başlatan osteoblastlara dönüşür. Hasarlı bölgedeki uçları birbirine bağlayan bu yumuşak kallus, kalsifiye olmamış kırıkdaktan oluşur. Yaklaşık 3 ila 4 hafta sonra, periosteal ve endosteal kaynaklı osteoblastlar, yumuşak kallusu woven kemikle değiştirir. Bu süreç, hasarlı uçların etrafında süngerimsi kemiğe özgü bir yaka oluşturarak başlar ve osteoblastlar her iki uçtan woven kemiği depolarlar. Onarıcı fazın sonraki kısmı sert kemik kallus fazıdır. Bu aşamada, osteoblastlar kalsifiye olan osteoid biriktirir, bu da woven kemik oluşumuna ve hasarlı uçların birleşmesiyle birlikte sert bir kemik kallusunun gelişmesine yol açar (Kierszenbaum & Tres, 2016).

2.1.7.2.3. Remodelasyon (Yeniden Şekillenme) Fazı

Bu onarım süreci, yaralanmadan 2 ila 3 ay sonra devam eder. Osteoklastlar fazla kemik kallusunu uzaklaştırır ve woven kemik, kırık parçaları arasında ve çevresinde lameller kompakt kemik ile değiştirilir. Primer kemik dokusu, kemikte meydana gelen mineralizasyon sürecinin ilerlemesiyle zamanla sekonder kemik dokusuna dönüşür (Kierszenbaum & Tres, 2016).

2.1.8. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.1.8.1. Genel Faktörler

Sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar kemik iyileşmesini etkileyen faktörlerin başında gelir. Diyabet, osteoblastların oluşumunu ve fonksiyonunu azaltarak kemik iyileşmesini olumsuz etkiler. Tip 2 diyabetik hastalarda OCN seviyeleri düşüktür, bu da azalmış kemik oluşumunu yansıtır (Sarkar & Choudhury, 2013). Diyabet, osteoblast farklılaşmasını azaltabilir, osteoklast aktivitesini artırabilir ve kondrositler ile osteoblastların apoptozunu etkileyebilir, bu da kırık iyileşmesini engeller (Botushanov & Orbetzova, 2009; Kayal vd., 2010; Sheweita & Khoshhal, 2007). Sistemik kortikosteroidler, güçlü anti-inflamatuar, immünmodülatör ve antineoplastik özelliklere sahiptir. Bu ilaçlar, otoimmün hastalıklar, alerjik reaksiyonlar, astım alevlenmeleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve belirli maligniteler gibi çeşitli klinik durumlarda kullanılırlar (Wan vd., 2012). Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, kemik iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Bu etki, kırıkdağın kemiğe dönüşüm sürecinde bozulmalara, yeni oluşan kemiğin kalitesi ve yapısında azalmaya ve kırık kallusunun biyomekanik özelliklerinde zayıflamalara neden olabilir (S. Lee vd., 2022). İskelet sistemini etkileyen çeşitli metabolik ve kalıtsal bozukluklar (raşitizm, osteomalazi, osteopetrozis, osteogenezis imperfekta, paget ve fibröz displazi) bu süreci bozarak kemik matriksinin bozulmasına neden olarak kemik iyileşmesini ve yapısını bozabilir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

Kemik iyileşmesini negatif yönde etkileyen çeşitli çevresel faktörler vardır. Bunlardan nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar ağrı ve inflamasyonu azaltmada etkili olmalarına rağmen, kemik iyileşmesini olumsuz etkileyebilirler. NSAİ'ler, osteogenezi inhibe ederek kemik iyileşme sürecini yavaşlatabilir ve gecikmiş birleşme

veya kaynamama gibi sorunlara yol açabilir (Wheatley vd., 2019). Nikotin, kemik iyileşmesi için gerekli olan osteoblastlar ve diğer hücrelerin çoğalmasını doğrudan engelleyebilir. Güçlü bir vazokonstriktör olarak nikotin, yaralı dokulara kan akışını azaltır, bu da iyileşme için gerekli besin ve oksijenin azalmasına yol açar (Abate vd., 2013). Alkol, kemik iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Doza bağlı olarak osteoblast aktivitesini azaltır, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve kemik matrisi sentezini baskılar. Bu mekanizmalar, kemik onarımı ve yenilenmesini geciktirir (Chakkalakal, 2005).

Seks steroidleri, kemik döngüsünü düzenleyen kritik hormonlardır. Östrojen ve androjenler, kemik yıkımını engelleyip kemik yapımını teşvik ederler, ancak östrojenin kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede daha etkili olduğu gözlemlenmektedir. Bu özellikler, kemik sağlığının korunması ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının önlenmesi açısından büyük önem taşır (Syed & Khosla, 2005).

D vitamini, kemik mineralizasyonunu ve kalsiyum-fosfat homeostazını düzenleyerek kemik sağlığının korunmasında kritik bir role sahiptir. Kemik iyileşmesinde, D vitamini enflamatuvar yanıtı destekler, kallus oluşumunu hızlandırır ve kemik mineralizasyonunu teşvik eder. Bu nedenle, yeterli D vitamini seviyeleri, hem kemik bütünlüğünün korunması hem de kemiklerin hızlı ve sağlıklı bir şekilde iyileşmesi için gereklidir (Haussler vd., 2013). Retinoik asit, kemik hücreleri üzerinde çift yönlü etkiler gösterir: osteoblastların aktivitesini baskılayarak kemik oluşumunu azaltırken, osteoklastların oluşumunu uyarak kemik rezorpsiyonunu artırır (Barker & Blumsohn, 2003). C vitamini, kemik sağlığında önemli bir rol oynar, özellikle kemik kollajeninin sentezi ve stabilizasyonu için gereklidir. Kemik kollajeni, kemik yapısının organik kısmını oluşturan ana proteindir ve kemik mineralizasyonu için bir iskelet sağlar (D. J. Morton vd., 2001).

Paratiroid hormonu, kemik metabolizmasında hem yapıcı hem de yıkıcı etkiler gösterebilir. Fizyolojik düzeylerde paratiroid hormon, osteoblast aktivitesini ve kemik oluşumunu artırarak net kemik yapımını desteklerken (Frolik vd., 2003), yüksek düzeylerde paratiroid hormon osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonuna ve dolayısıyla kemik kaybına yol açar (Jacome-Galarza vd., 2011).

2.1.8.2. Yerel Faktörler

Aşırı akut inflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon, cerrahi müdahale, mekanik, kimyasal, termal veya elektriksel travma gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak gelişir ve yoğun bir pro-inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu süreç, pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile karakterize edilir ve kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerden biri de TNF- α olarak öne çıkar (Valparaiso vd., 2015). TNF- α , osteoklastogenezi uyarırken osteoblast fonksiyonunu inhibe eder, bu da kemik rezorpsiyonunda artışa ve kemik yapımında azalmaya yol açar (Osta vd., 2014).

Yaşlanmaya bağlı olarak kemik iyileşmesindeki bozulmalar, makrofajlar, osteositler ve kondrositlerde yaşlanma belirteçlerinin ifadesiyle, bu hücrelerin yenilenme ve çoğalma kapasitelerinin azalmasından kaynaklanır. Bu durum, uzun süren bir enfeksiyon ve kötüleşen iyileşme kapasitesi ile karakterizedir (Saul & Khosla, 2022). Kemik fragmanların iyileşip dış yüklere dayanacak kadar güçlenene kadar düzgün bir şekilde sabitlenmeli ve desteklenmelidir. Sabitlenmediği süreçte iyileşme olumsuz etkilenir (Zhang vd., 2012). Çok parçalı ve yer değiştirmiş kırıklar, genellikle ciddi doku kaybına, yumuşak dokularda ve damar sisteminde hasara neden olur. Bu durum, kırık bölgesine kan akışını ve endosteal akışın fizyolojik yönünü azaltarak iyileşme gecikmesine sebep olabilir (Calori vd., 2007). Yumuşak dokulardaki büyük lezyonlar ve geniş hematomlar, kemik vaskülarizasyonunu olumsuz etkiler ve kortikal akışta azalmaya neden olarak kemik iyileşmesini geciktirebilir (Triffitt & Gregg, 1994).

2.2. RADYOTERAPİ

İyonize radyasyonun kanser tedavisinde kullanımı 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. Radyoloji ve radyasyon onkolojisi, 30 Kasım 1895'te X-ışınlarını keşfeden Roentgen ile başlamış olup, ardından 1896'da Grubbe, terapötik amaçlarla X-ışınlarını uygulayan, X-ışını dermatiti yaşayan, koruyucu malzeme olarak bir tabaka kullanan ve radyasyonun kanser tedavisinde etkili olduğunu öne süren ilk kişi olmuştur. Aynı dönemde, Marie ve Pierre Curie de 1898 yılında radyumu keşfetmişlerdir (Connell & Hellman, 2009).

1906'da Bergoinie ve Tribondeau, daha yüksek mitotik aktiviteye ve daha düşük farklılaşma seviyesine sahip hücrelerin yüksek radyoduyarlılığa sahip olduğunu belirten yasalarında aynı kavramı biraz farklı bir şekilde ifade ettiler (Bergonié & Tribondeau, 2003). 1919'da Coutard, tedavi edilemeyen baş ve boyun tümörlerini fraksiyonel düşük dozlu röntgen ışınları ile tedavi etti. Radyoterapinin fraksiyonlandırılmasından sonraki gelişmeler, Coutard'ın birçok açıdan öncü olduğunu ortaya koymuştur (Thames, 1988). Klinik RT'nin 1922 yılında başladığı kabul edilir. Claude Regaud'un klasik deney serisinde, spermatogonların ve koç testisinin günlük ardışık fraksiyonlu RT dozlarıyla kalıcı olarak yok edilebileceğini, tek bir büyük dozun ise aynı biyolojik etkiyi sağlamada başarısız olduğunu ve genellikle skrotal deride ciddi hasara yol açtığını göstermiştir (Regaud, 1977).

1940'ta Donald Kerst tarafından tasarlanan elektron hızlandırıcı (betatron), elektronları hızlandırarak RT'de daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilmesine olanak tanıdı (Kerst, 1946). McMillan tarafından geliştirilen senkrotronun keşfi bunu takip etti (Connell & Hellman, 2009). Henry Kaplan, 1956'dan itibaren hastaları tedavi etmek için X-ışını kullanan ilk kişiler arasındaydı (Kaplan, 1979). 1960'ların başında, hastaların etrafında 360 derece dönebilen portallere kompakt doğrusal hızlandırıcılar yerleştiriliyordu. Bu dönemde bir diğer önemli gelişme, düşük doz aralığında radyasyon üreten γ kaynağı olarak kobalt-60 kullanan teleterapi ünitelerinin üretimidir. Bu ünitelerin nispeten düşük maliyeti ve erişilebilirliği, onları tercih edilen süper voltaj ışın kaynakları haline getirdi ve bu popülerlik, alanın sonraki büyümesi için büyük bir teşvik sağladı (Connell & Hellman, 2009).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)'nin temel kavramı 1978 gibi erken bir tarihte tanımlanmış olmasına rağmen, bu tedavi yöntemini uygulamak için gereken donanım ve yazılım 1990'ların sonlarına kadar yaygın olarak mevcut değildi. 2000'li yılların başlarında geliştirilerek kanser tedavisi için kullanılmaya başlandı (Levene vd., 1978). RT veya radyasyon terapisi, kanser hücrelerini öldürmek için kullanılan fiziksel bir yöntemdir ve iyonlaştırıcı radyasyon olarak adlandırılır. Bu tür radyasyon, iyonlar üreterek dokularda enerji depolar. Depolanan enerji, kanser hücrelerini öldürebilir veya hücre ölümüne neden olan genetik değişiklikler oluşturabilir (Baskar vd., 2012).

Radyasyon, normal ve kanserli hücrelere zarar verse de RT'nin amacı, kanser hücrelerine daha fazla radyasyon verip, normal hücrelerin maruz kalmasını azaltmaktır. Normal hücreler, genellikle kanser hücrelerine göre hasarı daha hızlı onarır ve fonksiyonlarını daha iyi sürdürürler. Kanser hücreleri ise radyasyonun neden olduğu hasarı tamir etmekte daha az etkilidirler, bu da tedavi sırasında kanser hücrelerinin daha fazla etkilenmesini sağlar (Begg vd., 2011). RT'de fraksiyonlama, belirli bir süre boyunca uygulanan radyasyon dozunu ifade eder ve tedavi sonuçlarını belirleyen ana faktörlerden biri olarak kabul edilir (Fu vd., 2000). Rutin RT uygulamalarında, hastalara haftada 5 gün, günde 2 Gray (Gy) fraksiyon dozunda, toplamda 60 ila 70 Gy radyasyon verilir (Pignon vd., 2000). Radyasyonun biyolojik etkinliği, hedef alınan hücrelerin veya dokuların doğrusal enerji transferine, uygulanan toplam doza, fraksiyonlama hızına ve radyosensitivitesine bağlıdır (Baskar, 2010).

2.2.1. Baş-Boyun Bölgesinde Radyoterapi Uygulama Yöntemleri

Radyasyon, kanserin neden olduğu semptomları hafifletmek için palyatif tedavi olarak oldukça etkili bir yöntem olmasının yanı sıra, doğrudan tedavi amaçlı da kullanılabilir. Radyasyon tedavisi, cerrahi, kemoterapi veya immünoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kombinasyon stratejilerinde de yer alabilir. Neoadjuvan tedavi olarak, yani ameliyattan önce uygulandığında, tümörü küçültmek için kullanılırken, adjuvan tedavi olarak, yani ameliyat sonrası kullanıldığında, geride kalmış olabilecek mikroskobik tümör hücrelerini yok etmeyi amaçlar. Tümörlerin radyasyona karşı duyarlılıklarının farklılık gösterdiği yaygın bir şekilde bilinmektedir.

Radyasyonu kanserli bölgeye ulaştırmanın iki ana yöntemi vardır. Dış ışın radyasyonu, yüksek enerjili ışınları (fotonlar, protonlar veya diğer parçacık radyasyonu) tümörün bulunduğu alana odaklayarak vücudun dışından uygulanır ve bu, klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan yöntemdir. İç radyasyon tedavisi veya brakiterapi ise radyoaktif maddelerin vücudun içine, doğrudan tümör bölgesine yerleştirilmiş kateterler aracılığıyla verilmesi yoluyla gerçekleştirilir (Baskar vd., 2012).

2.2.1.1. Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif radyoterapi, cerrahi uygulamalar öncesinde uygulanan RT yöntemidir. Preoperatif radyasyon tedavisinin avantajları, normal dokuya daha az zarar vererek daha düşük bir toplam doz uygulanmasını ve daha küçük bir normal doku hacminin kapsanmasını içerir. Bu, teorik olarak uzuv işlevinde iyileşme sağlar. Bu yöntem ayrıca, cerrahi sırasında mikroskopik hücrelerin yayılmasını azaltarak cerrahın negatif marjinlerle operasyon yapma olasılığını artırır. Preoperatif radyasyonun temel dezavantajı, cerrahi sonrası yara iyileşmesinde artan risk olarak öne çıkar (Wolfson, 2005).

2.2.1.2. İntraoperatif Radyoterapi

İntraoperatif radyasyon tedavisi, operasyon esnasında radyasyonun doğrudan uygulanmasını içeren bir tedavi yöntemidir. Bu teknik, cerrahi süreç sırasında çevredeki dokuların yer değiştirilmesi ve korunmasıyla birlikte, hedef bölgeye yüksek radyasyon dozlarının hassas bir şekilde verilmesine olanak tanır, çevre dokuları ise minimum düzeyde etkiler (Calvo vd., 2006).

2.2.1.3. Definitif Radyoterapi

Definitif radyoterapi, genellikle cerrahi müdahale yapılamayan (inoperabl), belirgin kalan tümör dokusu (gros rezidüel hastalık) veya tekrarlayan (rekürren) hastalığın tedavisinde tercih edilir (Özyar, 2004).

2.2.1.4. Postoperatif Radyoterapi

Postoperatif radyoterapi, cerrahiye takiben adjuvan tedavi olarak uygulanır. RT yöntemleri arasında en sık tercih edilen ve en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Postoperatif radyoterapi, yüksek gradeli tümörlerde, cerrahi sınırın yakın veya mikroskopik olarak pozitif olduğu durumlarda, rekürren hastalık için cerrahi uygulandığında, tümörün çevre yapıları invaze ettiği, gros rezidüel hastalık veya inoperabl tümörlerde ve bölgesel lenf nodlarının pozitif olduğu durumlarda tercih edilir. Tedavi genellikle konvansiyonel fraksiyon şemaları kullanılarak gerçekleştirilir. Bu

şemalarda, radyasyon günlük olarak 180-200 cGy (centiGray) dozunda, haftada 5 gün, 5-6 hafta boyunca uygulanarak toplamda 55-65 Gy (Gray) dozuna ulaşılır (Özyar, 2004).

2.2.1.5. Dış Işın Radyoterapisi (EBRT)

Dış ışın radyoterapisi (EBRT), hem tek başına hem de cerrahi veya kemoterapi ile kombine edilerek kanser tedavisinde ana yöntemlerden biri olarak kullanılır. EBRT, özellikle kanser kök hücrelerinin inaktivasyonu yoluyla, ileri lokal evrelerde bile katı tümörleri kalıcı olarak tedavi edebilme potansiyeline sahiptir (Baumann vd., 2008) EBRT, doğrusal hızlandırıcılardan elde edilen parçacık veya foton radyasyonu kullanılır (Skowronek, 2015).

Dış ışın RT'si, iki farklı şekilde planlanabilir: iki boyutlu konvansiyonel olarak ve üç boyutlu konformal olarak.

2.2.1.5.1. İki Boyutlu Konvansiyonel Radyoterapi

İki boyutlu (2D) radyoterapi, genellikle bir ila dört yönden tek bir ışın kullanılarak yapılan bir tedavi şeklidir. Işın kurulumları genellikle oldukça basittir; planlar genellikle karşıt yanal alanlardan veya dört alanlı "kutulardan" oluşur (Bucci vd., 2005). 2D radyasyon tedavisinde, tedavi alanları genellikle bir doktor tarafından belirlenir ve daha sonra radyasyon doz dağılımlarını oluşturmak için ileri planlama kullanılır. Bu tedavi planı, tümöre ve normal dokulara verilen radyasyon dozlarını gösterir (N. Y. Lee & Terezakis, 2008).

2.2.1.5.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Radyoterapi tedavisinin planlanmasında ilk adım, hedef hacmin doğru tanımlanmasıdır. İdeal bir RT tedavisi, tümöre yüksek dozda radyasyon verirken çevredeki normal dokulara minimum dozda maruz bırakmayı amaçlar. Birçok tümörde, uygulanan radyasyon dozu ile tümör kontrol olasılığı arasında net bir ilişki vardır. Ancak tümöre uygulanacak doz, genellikle çevredeki yapıların radyasyon toleransı ile sınırlıdır. BT taramalarının tanıtılması hem tümörün hem de risk altındaki organların tanımlanmasındaki doğruluğu önemli ölçüde artırmıştır. Tümör tanımlandıktan sonra, kesitsel görüntülere çizilerek üç boyutlu bir hedef hacim oluşturulur. Radyasyon ışınları,

bu hacme uyacak ve normal dokulara koruma sağlayacak şekilde şekillendirilir. Bu teknik, dozun daha iyi bir uzaysal dağılımına izin verir. Konformal RT, günümüzde baş ve boyun, beyin, akciğer, prostat ve mesane kanseri gibi birçok tümör bölgesinin tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. İyileştirilmiş uyumluluk sayesinde toksisite seviyesinde öngörülen azalma, klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (Taylor & Powell, 2004).

3BKRT; Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART), Volümetrik Modülasyonlu Ark Terapisi (VMAT), Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT) ve Adaptif Radyoterapi (ART) yöntemleriyle uygulanabilir.

2.2.1.5.2.1. Volümetrik Modülasyonlu Ark Terapisi (VMAT)

Volümetrik Modülasyonlu Ark Terapisi (VMAT), hastanın tedavisi sırasında sürekli değişen ışın açıklığı, gantri hızı ve doz hızı ile bir veya daha fazla gantri arkı kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yaklaşım, hastayı kısa sürede geniş bir ışın yönelimi yelpazesıyla tedavi ederken YART faydalarını en üst düzeye çıkarmayı amaçlar (Bedford & Warrington, 2009).

2.2.1.5.2.2. Adaptif Radyoterapi (ART)

Adaptif Radyasyon Tedavisi (ART), RT planının kapalı döngü bir süreçle iyileştirilmesine odaklanır. Bu süreçte, tedavi süresince meydana gelen değişiklikler sistematik olarak izlenir ve tedavi planı, bu varyasyonları içerecek şekilde yeniden optimize edilir. Bu yöntem, sistematik ölçüm geri bildirimi kullanılarak RT'nin etkinliğini artırmayı hedefler (Yan vd., 1997).

ART, tedavi sırasında hastaya özgü değişiklikleri ele almak için geliştirilmiş ileri bir tekniktir. ART, ağırlık değişiklikleri, tümör ve organ geometrik ve biyolojik yanıtları, organ deformasyonu, dolgu değişiklikleri ve solunum ile peristaltik hareket gibi stokastik varyasyonları dikkate alarak tedavi planlarını yeniden optimize eder (Glide-Hurst vd., 2021).

2.2.1.5.2.3. Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT)

Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT), tedavi sırasında hastanın anatomisindeki değişiklikleri dikkate alarak ışınların doğru bir şekilde hedeflenmesini sağlar. IGRT'nin amacı, ışınlama fraksiyonları arasında veya sırasında meydana gelen hedef hacim varyasyonlarını düzelterek verilen dozun planlanan doza karşılık gelmesini sağlamaktır (de Crevoisier vd., 2022).

2.2.1.5.2.4. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (YART), hastalıklı bölgeyi çevreleyen yüksek doz hacmini şekillendirirken, her ışın boyunca radyasyonun yoğunluğunu karmaşık şekillerde değiştiren gelişmiş bir üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) türüdür. Bu yaklaşım, bitişik organları koruyarak, üstün doz uygunluğuna ulaşılmasını sağlar. YART, daha önce radikal dozlar için çok büyük kabul edilen RT hacimlerinin tedavi edilmesine ve tümöre daha güvenli doz artışı yapılmasına olanak tanır, bu da potansiyel olarak lokal kontrolü iyileştirebilir. YART karmaşık doz dağılımlarını sağlamak için bilgisayarlı ters planlama kullanır. Bu yöntemde, istenen doz dağılımı bir bilgisayar sistemine talimatlarla tanımlanır. Sistem, bu talimatları kullanarak giriş şekillerini, ışın akıcılarını ve ışın ağırlıklarını optimize etmek için bir maliyet işlevi uygular ve bu sayede istenen sonuç elde edilir (Chan vd., 2014).

Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (YART), özellikle içbükey hedef hacimler için geliştirilmiş hedef uygunluğu sağlayarak ve kasıtlı doz homojenliği üreterek önemli avantajlar sunar. Bu yöntem, normal dokuların korunmasını artırırken belirli bölgelere daha yüksek doz uygulayarak potansiyel olarak tedavi etkinliğini artırabilir. Ayrıca, eksik dokuyu telafi edebilme özelliği sayesinde daha kapsamlı bir tedavi sağlayabilir. Ancak, YART'ın uygulanması daha fazla klinisyen zamanı, kapsamlı bir kalite güvence programı, artan makine tedavi süresi ve başlangıçta artan planlama süresi gerektirebilir. Ayrıca, genellikle daha yüksek bir toplam vücut ışınlama dozuna yol açabilir. Bu nedenle, YART'nin kullanımı dikkatlice planlanmalı ve belirli klinik senaryolar için uygunluğu değerlendirilmelidir (Taylor & Powell, 2004).

2.2.1.6. *İnternal Radyoterapi (Brakiterapi)*

Brakiterapi, radyoaktif kaynakların doğrudan tümör veya yakınına yerleştirilerek tedavi sağlayan bir yöntemdir. Modern brakiterapide, radyoaktif kaynaklar doku içine (interstisyel brakiterapi), doku yüzeyine (yüzey-kalıp tekniği), veya vücut boşluklarına (transluminal brakiterapi) yerleştirilir. Yüzey-kalıp tekniğinde, tümör yüzeyine özel kalıplar uygulanır ve bu kalıplar radyoaktif izotoplarla donatılarak tümöre yerleştirilir. Bu yöntem, tümör üzerinde yüksek dozda radyasyon sağlarken çevre dokuları korumayı amaçlar (M. Alam vd., 2011).

2.2.1.7. *Stereotaktik Radyocerrahi*

Stereotaktik vücut RT'si, vücudun herhangi bir yerindeki küçük, iyi tanımlanmış primer ve oligometastatik tümörleri tedavi etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, genellikle sadece birkaç tedavi fraksiyonu üzerinden çok yüksek bireysel radyasyon dozları sağlar. Bu sayede tümör üzerinde etkili bir tedavi sağlanırken çevre dokulara minimal zarar verilmesi hedeflenir (Baskar vd., 2012).

2.2.2. *Baş-Boyun Radyoterapisinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları*

Radyoterapi, radyasyon verilen alan dışında bulunan normal dokularda da hasara yol açabilir. Bu yan etkiler, özellikle baş ve boyun bölgesi gibi karmaşık yapılar içeren alanlarda belirgindir. Bu bölgede mukoza, deri, subkutanöz bağ dokusu, tükürük bezleri, dişler ve kemik/kıkırdak gibi çeşitli dokular bulunur ve her biri radyasyona farklı tepki verir. RTi sonucu, oral mukozada eritem, psödomembran kaplı ülserasyon gibi akut değişiklikler ortaya çıkabilir. Tükürük bezlerinde hiposalivasyon ve tükürük bileşiminde değişiklikler görülebilir, tat tomurcuklarında keskinlik kaybı yaşanabilir, ciltte ise eritem ve deskuamasyon gibi etkiler gözlemlenebilir. Radyasyonun sebep olduğu geç dönem değişiklikler ise bu dokuların tamamında görülebilir ve bu değişiklikler kalıcı olabilir, böylece işlevsel bozukluklara veya dokusal hasara neden olabilir. Bu nedenle, RT planlaması ve uygulanması sırasında bu potansiyel yan etkilerin dikkatle yönetilmesi gerekir (Cooper vd., 1995).

Radyasyon dozlarının neden olduğu komplikasyonlar, akut ve kronik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Akut etkiler, RT'nin erken evrelerinde ve tedavi süresince gelişir ve tedavi sonrası birkaç hafta sürebilir. Kronik veya geç etkiler ise, RT tamamlandıktan haftalar, aylar veya hatta yıllar sonra ortaya çıkar ve genellikle radyasyonun uzun vadeli dokusal hasarlarıyla ilişkilidir (Cox vd., 1995).

Ağız boşluğu ve orofarinks radyasyon tedavisi sırasında olumsuz etkilere en sık maruz kalan alanlardır. Bu bölgelerdeki dokular, çeşitli faktörler nedeniyle radyasyonun neden olduğu hasara karşı özellikle hassastır. Oral mukozanın yüksek hücresel devir oranları, dokunun hızla yenilenmesi sırasında radyasyon hasarına daha duyarlı hale getirir. Ağız boşluğundaki çeşitli ve karmaşık mikroflora, enfeksiyon riskini artırarak radyasyonun neden olduğu hasarı şiddetlendirebilir. Ayrıca, normal oral fonksiyon sırasında dokulara uygulanan mekanik travma, iyileşmeyi zorlaştırabilir ve komplikasyonları artırabilir. Bu faktörler, ağız boşluğu ve orofarinks tedavi alanları içerdiğinde, neredeyse tüm hastalarda bir dereceye kadar oral komplikasyonlara neden olur (Herrstedt, 2000).

Baş ve boyun bölgesindeki RT, sadece oral mukozayı değil, aynı zamanda bitişik tükürük bezlerini, kemiği, dişleri ve çiğneme kaslarını da etkileyen zararlı komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar arasında oral mukozit, tükürük fonksiyonunun azalması, bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar, diş çürüğü ve tat kaybı ve çene ORN'si yer alır(Alfouzan, 2021).

2.2.2.1. Oral Mukozit

Mukozit, oral ve orofaringeal mukozanın iltihabı olarak tanımlanır ve baş-boyun RT'si sırasında hastayı etkileyen ilk akut toksisitelerden biridir. RT'nin başlangıcını izleyen ilk 2-3 haftada ortaya çıkar ve eritem olarak başlar, ardından ülserasyon ve psödomembran oluşumuna ilerler. Mukozit, çoğunlukla keratinize olmayan oral mukozayı keratinize dokulardan daha fazla etkiler (Alfouzan, 2021). Oral mukozit, başta eritem ve ülseratif lezyonlarla ilişkili olan ağrı nedeniyle, hastalar için ciddi bir morbidite kaynağıdır. Bu ağrı, özellikle beslenme gibi temel oral fonksiyonları etkileyerek, hastada önemli bir fonksiyonel bozulmaya yol açabilir. Ağrının yol açtığı bu fonksiyonel zorluklar, hastalarda kilo kaybına neden

olabilir ve bazı durumlarda beslenme için gastrostomi tüpü kullanımını gerektirebilir. Oral mukozit, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini de önemli ölçüde düşürür. Şiddetli oral mukozit vakaları, hastaların acil servise başvurmasına, hastaneye yatışına, hatta planlı radyoterapi seanslarının veya kemoterapi tedavilerinin istenmeyen kesintilere uğramasına yol açabilir. Bu tür kesintiler, kanser tedavisinin etkinliğini tehlikeye atabilir ve aynı zamanda tedavi maliyetlerini de artırabilir (Sroussi vd., 2017).

2.2.2.2. Tükürük Bezi Disfonksiyonu

Baş ve boyun kanserlerinin RT'si sırasında, genellikle tedavi hedef hacmine dahil edilen veya bu hacme yakın olan majör tükürük bezleri radyasyondan etkilenebilir. Yüksek radyasyon dozları, tükürük bezlerine zarar vererek kserostomiye neden olabilir. (Cheng vd., 2011) Radyoterapi sırasında 60 Gy'nin üzerinde dozlara maruz kalan majör tükürük bezleri, genellikle kalıcı hasar görür ve bu hasar tükürük hipofonksiyonunun zamanla iyileşmesini engeller. RT uygulaması sonrası, azalan tükürük akış hızına rağmen, birkaç ay sonra kserostomik semptomlarda öznel olarak mütevazı bir iyileşme gözlemlenebilir. Bu durum, hastaların bir miktar adaptasyon gösterebildiğine işaret eder. Bununla birlikte, kserostomi hayat boyu devam ederek hastaların yaşam kalitesi üzerinde kalıcı ve ciddi etkilere sahip olabilir (Shiboski vd., 2007).

2.2.2.3. Ağız Kuruluğu (Kserostomi)

Kserostomi, baş ve boyun kanseri tedavisinde RT uygulanan hastalarda en yaygın görülen kalıcı oral komplikasyonlardan biridir (Cooper vd., 1995). Radyasyona bağlı kserostomi, tedavi sırasında erken evrelerde başlar ve hızlı bir şekilde ilerler. RT'nin ilk haftasında, tükürük akışında %50 ila %60 oranında belirgin bir azalma görülür. Bu durum, tedavi ilerledikçe daha da kötüleşir; 7 haftalık geleneksel RT sürecinin sonunda, tükürük akışı başlangıçtaki seviyesinin yaklaşık %20'sine kadar düşer (Franzén vd., 1992).

Radyoterapi sırasında tükürük salgısının bileşiminde meydana gelen değişiklikler, tükürüğün yetersiz, yapışkan ve viskoz hale gelmesine neden olarak bu bozukluğu belirginleştirir. Bu durum oral rahatsızlık ve ağrıya yol açar ve diş çürüğü riskini artırır.

Ayrıca, kserostomi hastalarda ağız enfeksiyonu, konuşma güçlüğü ve disfaji gibi sorunlara neden olarak yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu semptomlar hastaların beslenme ve sosyal etkileşimlerini de etkileyebilir, günlük yaşamda zorluklara yol açabilir (Cooper vd., 1995).

2.2.2.4. Trismus

Trismus, baş ve boyun kanserlerinden tedavi edilen hastaları etkileyen RT sonrası bir komplikasyondur (Ezzat vd., 2020). Trismus, iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu mandibular elevatör kaslarının enflamasyonu sonucunda ağız açıklığında 35 mm'den az bir açılma olarak tanımlanır (Dijkstra vd., 2006). Bir sistematik derleme, trismus prevalansının başlangıçta %17, RT'den 6 ay sonra %44, RT'den 12 ay sonra %32 ve RT'den 3-10 yıl sonra %32 olduğunu göstermiştir. Trismus yaygındır ve RT sonrasında birçok baş ve boyun kanseri hastasını etkileyebilir (Watters vd., 2019). Bu durum, hastaların beslenmesini, çiğneme, öğütme yeteneğini, ağız hijyeni uygulamalarını, diş randevularına gitmeyi ve konuşmayı olumsuz yönde etkileyebilir (Kamstra vd., 2017).

2.2.2.5. Tat Alma Bozuklukları

Tat alma duyusundaki değişiklikler, baş ve boyun RT'sinin erken yanıtlarından biridir ve genellikle mukozitten önce başlar. RT, tat eşiklerini yükselterek gıda alımını, çiğneme yeteneğini ve tat alma duyusunun hedonik (haz veren) yönlerini olumsuz etkiler (Vissink vd., 2003). RT sırasında alıcı tat kaybı veya tat değişiklikleri, tat reseptörlerinin hasar görmesinden ve/veya hiposalivasyondan kaynaklanabilir. Tat duyusu tedavi sonrası bazı hastalarda 2-6 ay içinde düzelebilirken, diğerlerinde kalıcı olabilir (J. B. Epstein vd., 2016).

2.2.2.6. Diş Çürükleri

Radyasyon çürüğü, baş ve boyun kanseri tedavisinin yaygın bir komplikasyonudur. Hızlı başlangıcıyla bilinen bu durum, dişlerin hızla tahrip olmasıyla karakterizedir. Eğer teşhis ve tedavi edilmezse, radyasyon çürükleri ağrıya, enfeksiyona ve diş fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (González-Arriagada vd., 2023).

2.2.2.7. Mukozal Ağrı

Mukozal ağrı, aktif kanser tedavisi sırasında ortaya çıkan ve hayatta kalanlarda yaygın bir kronik şikayettir. Bu durum, diyet ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir (Ganzer vd., 2015). Radyasyonun neden olduğu nöropati, nörotoksisite, iskemi, oksidatif stres ve inflamasyon gibi faktörlerden kaynaklanabilir (Dropcho, 2010). Kanser tedavisine bağlı olarak nöropatik semptomların başlama zamanı değişken olabilir ve bazen başlangıçta gecikebilir. Mukozal duyarlılık ise klinik mukozit düzeldikten sonra uzun süre devam edebilir ve bir yıllık takipte yaygın olarak görülebilir (J. B. Epstein vd., 1999).

2.2.2.8. Osteoradyonekroz

Osteoradyonekroz, baş ve boyun bölgesinde radyasyon tedavisini takip eden ciddi bir zayıflatıcı komplikasyondur. ORN, tekrarlayan veya metastatik hastalık olmayan kanserler için uygulanan RT'yle ilişkili olarak kemik nekrozu olarak tanımlanır. ORN'nin teşhisi genellikle 3 aydan uzun süren nekrotik kemik maruziyeti sonucunda mukoza zarında ülserasyon veya nekrozun klinik belirtileri ve semptomlarına dayanır. Bildirilen insidans %2,6 ila %22 arasında değişmektedir, ancak son raporlarda bu aralık genellikle %5 ila %15 olarak belirtilmektedir (J. Epstein vd., 1997). Patogenez mekanizması hala araştırılmakta olan ORN'de en sık bildirilen neden radyasyon arteritidir. Radyasyon arteriti, hiposelüler, hipovasküler ve hipoksik bir ortamın gelişmesine yol açar ve bu durum patolojik sonuçlara neden olabilir (Lyons & Ghazali, 2008). ORN'nin gelişimini etkileyen faktörler arasında; tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu, uygulanan radyasyon dozu, mandibular rezeksiyon türü, yaralanma veya diş çekimleri gibi ağız içi travmalar, enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi zayıflığı ve yetersiz beslenme gibi durumlar bulunur. Oral kanseri olan birçok hastada başka ciddi sağlık sorunları bulunabilir ve genellikle uzun süreli alkol ve tütün kötüye kullanımı öyküsü vardır (Kluth vd., 1988).

2.3. OSTEORADYONEKROZ

2.3.1. Tanımı

Radyoterapiye bağlı ORN hakkında ilk kanıt 1922 yılında Regaud tarafından bildirilmiştir (Chronopoulos vd., 2020). ORN patolojisi, 1926 yılında Eiving tarafından

"radyasyon osteiti" olarak tanımlanmıştır (Eiving, 1926). Meyer, "ORN'yi" osteomyelitin özel bir türü olarak sınıflandırmıştır (Meyer, 1970). Titterington de ORN'yi osteomyelit ile ilişkilendirerek "ışınlanmış kemiğin osteomyeliti" terimini kullanarak tanımlamıştır (Titterington, 1971). Beumer ve arkadaşları, "osteonekroz" ya da iyonize radyasyondan kaynaklanan kemik nekrozu terimlerini kullanarak ORN'nin, tedavi sonrası radyasyon alanında denudasyona uğramış daha önce etkilenmemiş kemik olarak tanımlamışlardır (Beumer vd., 1972). Aynı yazarlar 1979'da "mandibular ORN" terimini, "radyasyon alanındaki kemiğin en az 2 ay boyunca lokal neoplastik hastalık yokluğunda açıkta olması" olarak yeniden tanımlamışlardır (Beumer vd., 1979). Yine aynı yazarlar, "mandibular ORN" tanımını, "radyasyon alanındaki dişlerin çekilmesinin ardından çekim bölgesinde en az 3 ay süreyle kemiğin açıkta olması" olarak değiştirmişlerdir (Beumer vd., 1983). Marx'ın çalışması ORN'nin patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Marx, bu durumu "en az 6 ay boyunca herhangi bir iyileşme kanıtı gösteremeyen bir ışınlama alanında 1 cm'den daha büyük bir açık kemik alanı" olarak tanımlamıştır. Ayrıca, ORN'de interstisyel enfeksiyon olmadığını, sadece yüzeysel kontaminasyonun etkili olduğunu vurgulamıştır (Marx, 1983). Marx ve Johnson'a göre, ORN, canlı olmayan ışınlanmış kemiğin açığa çıkmasıyla karakterize edilen ve genellikle açık yumuşak doku radyonekrozuyla birlikte görülen bir durumdur (Marx & Johnson, 1987). Hutchinson ve arkadaşları, ORN'nin tanımını "tekrarlayan tümör yokluğunda, daha önce ışınlanmış bir alanda en az 2 ay süreyle açık kalan kemik alanı" olarak yapmışlardır (Hutchison vd., 1990). Epstein ve arkadaşları, "postradyoterapi osteonekrozu" terimini kullanarak, ORN'nin tanımını "nekrotik kemiğin açığa çıktığı ve mukozal zarın ülserasyon gösterdiği" şeklinde daha basit bir şekilde ifade etmişlerdir (J. B. Epstein vd., 1992).

ORN konusunda farklı tanımlamalar vardır, ancak literatürde genel olarak kabul edilen bazı önemli noktalar bulunmaktadır. İlk olarak, etkilenen bölgenin daha önce ışınlanmış olması gerekmektedir. İkinci olarak, ORN vakalarında etkilenen bölgede tekrarlayan tümör bulunmamalıdır. Üçüncü olarak, mukozal bozulma veya iyileşme başarısızlığı meydana gelmeli ve bu durum genellikle kemiğin açıkta olması ile ilişkilidir. Dördüncü olarak, ORN'de üstteki kemik genellikle hipoksik nekroz nedeniyle ölü olmalıdır. Son olarak, kemik içinde enfeksiyon bulguları olmamalıdır. Bu kriterler,

ORN'nin tanımlanması ve teşhis edilmesinde literatürde genel olarak kabul edilen temel özellikleri oluşturur (Peter Reher, 2016).

2.3.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Mandibula ORN'den maksilla ve diğer baş-boyun kemiklerine göre daha fazla etkilenir (Schwartz & Kagan, 2002). Mandibulada görülen insidans vakaları genellikle %2 ila %22 arasında değişir ve ORN'nin vücudun diğer bölgelerine kıyasla daha sık olarak etkilendiği bilinmektedir (Støre & Boysen, 2000). 60 Gy'den az radyasyondan sonra ORN, nadir görülen bir komplikasyondur, ancak brakiterapi gibi yoğun RT teknikleri kullanıldığında bu risk artabilir (Schwartz & Kagan, 2002). Hehr ve arkadaşları RT sırasında kemoterapi kullanımının ORN insidansını artırabileceğini öne sürmüştür (Hehr vd., 2006).

Osteoradyonekrozun gelişimini etkileyen faktörler arasında şunlar bulunmaktadır: tümörün büyüklüğü ve bölgesi, verilen radyasyon dozu, mandibular rezeksiyon tipi, yaralanma veya diş çekimleri gibi lokal travmalar, enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi yetersizlikleri ve yetersiz beslenme durumları yer almaktadır. Oral kanseri gibi hastalıklar genellikle uzun süreli alkol ve tütün kötüye kullanımı ile ilişkilidir ve bu da ORN riskini artırabilir (Kluth vd., 1988). ORN, muhtemelen protezler tarafından indüklenen travmalar veya ameliyatlardan sonra, diş çekimleri gibi invaziv dental prosedürlerden sonra veya periodontal hastalıklar, apikal hastalıklardan sonra veya kendiliğinden ortaya çıkabilir (Nabil & Samman, 2011). RT öncesi veya sonrası diş çekimi, radyasyon alan çenelerde ORN gelişiminde en yaygın başlangıç faktörü olduğu söylenir (Thorn vd., 2000).

2.3.3. Sınıflandırması

Hastalığın klinik seyrine ve tedaviye yanıtına göre ORN, birkaç şekilde sınıflandırılabilir.

Marx, ORN tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) ve cerrahiyi içeren yenilikçi bir yöntem geliştirmiştir. Bu tedavi protokolünde, hastaların HBOT verdikleri yanıtı göre evrelere ayrılmış bir sınıflandırma sistemi kullanmıştır.(Marx, 1983)

Morton, ORN'nin klinik seyrine dayanarak hastalığı minör, orta ve majör olmak üzere üç gruba ayırmıştır. Minör ORN'nin, kemiğin açığa çıktığı ülserasyonlar ve birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşen kemik spikülleri ile karakterizedir. Orta dereceli ORN ise açıkta

kalan kemik ve küçük sekestrlarla tanımlanır, bu vakalar genellikle 6 ila 12 ay içinde konservatif tedavi ile kendiliğinden iyileşir. Majör ORN grubunda ise geniş sekestrlar, olası kırıklar ve sinüs oluşumu ile birlikte geniş açık kemik alanları bulunur. Bu tür vakalar genellikle hızlı bir şekilde ilerler, bir yıldan fazla sürer ve genellikle radikal tedavi gerektirir (M. E. Morton & Simpson, 1986).

Kagan ve Schwartz, ORN'yi klinik değerlendirme ve fizik muayene temel alınarak üç aşamalı bir sınıflandırma sistemi tanımlamışlardır. İlk aşama, yalnızca kortikal kemiğin nekrotik olduğu ve yumuşak doku ülserasyonlarının minimal olduğu yüzeysel etkilenen kemiği ifade eder. Bu aşamanın tedavisi çoğunlukla konservatiftir. İkinci aşama, medüller kemiğin daha küçük kısımlarının yanı sıra açıkta kalan kortikal kemiği de içerir. Bu aşama iki alt gruba ayrılmıştır: "a" grubu, minimal yumuşak doku ülserasyonu ile tanımlanırken, "b" grubu yumuşak doku nekrozu ve orokutan fistülü içerir. Bu aşamada tedavi genellikle konservatif yöntemler veya minör cerrahi müdahaleler içerir. Üçüncü aşama, kemiğin tüm kalınlığını etkileyen ve çevredeki deride patolojik kırıklar, fistüller veya nekrozun da görülebildiği durumlardır. Bu aşama da ikinci aşamadaki gibi iki gruba ayrılır: "a" grubu, minimal yumuşak doku nekrozu ile tanımlanırken, "b" grubu ciddi yumuşak doku nekrozu ve fistülleri kapsar. Üçüncü aşama, genellikle cerrahi müdahale gerektirir (Schwartz & Kagan, 2002).

Notani ve arkadaşları, ORN lezyonlarının kapsamına göre vakaları üç dereceye ayırmışlardır. Derece I, sadece alveolar kemikle sınırlı ORN'dir, yani lezyon diş eti sınırındaki kemik bölgesinde yer alır. Derece II, lezyonların alveolar kemiği ve/veya mandibular alveolar kanal seviyesinin üzerindeki mandibulayı etkilediği durumlardır. Derece III ORN, mandibular alveolar kanal seviyesinin altındaki mandibulaya kadar uzanır ve genellikle deri fistülü veya patolojik kırık gibi komplikasyonlarla birlikte görülür (Notani vd., 2003).

2.3.4. Patolofizyoloji

Meyer'in ORN'nin klasik üçlüsünü 'radyasyon, travma ve enfeksiyon' olarak tanımlaması, bu hastalığın patogenezi anlamamızda önemli bir adım olmuştur. Meyer, travmanın rolünü özellikle oral bakteriyel floranın altta yatan kemik dokusuna giriş kapısı olarak tanımlamıştır. Bu teori, uzun bir süre boyunca ORN gelişimindeki mekanizmaları

açıklamada temel bir kavram olmuş ve tıbbi ve cerrahi tedavilerin temelini oluşturmuştur (Meyer, 1970).

Osteoradyonekroz, ışınlanmış kemiğin birincil bir enfeksiyonu değildir. Bunun yerine, radyasyona bağlı hücresel hasarın karmaşık bir metabolik ve doku homeostaz eksikliği sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Mikroorganizmalar ORN’de sadece kontaminasyon rol oynarlar; yani enfeksiyonun başlıca nedeni değildir. Travma, hastalığın başlangıcında bir tetikleyici faktör olabilir veya olmayabilir; ancak doku yıkımı sürecinin yalnızca bir mekanizmasıdır (Marx, 1983).

Radyasyon fibrozu, RT’den sonra kemik dahil olmak üzere normal dokularda meydana gelen hasarı açıklayan yeni bir teoridir (Delanian & Lefaix, 2004). ORN gelişiminde, travmatik yaraların kronik iyileşme süreçlerine benzer histopatolojik fazlar gözlemlenmektedir (Vozenin-Brotons vd., 2003). İlk olarak, prefibrotik fazda, radyasyonun neden olduğu akut enflamatuar yanıt ve endotel hücrelerindeki değişiklikler baskındır. Bu fazda, endotel hücrelerine verilen doğrudan zarar, bölgedeki damar yapısını bozarak inflamasyon başlatır. Ardından gelen yapısal organize fazda, anormal fibroblastik aktivite ve hücre dışı matristeki düzensizlikler öne çıkar; bu, dokunun yapısal organizasyonunu bozar ve fibrozis ile sonuçlanır. Geç fibroatrofik fazda ise, doku yeniden modellemeye çalışırken, kırılğan ve iyileşmeyen dokular oluşur, bu da doku tekrar yaralandığında geç reaktif inflamasyon riskini artırır (Dambrain, 1993).

Radyasyona bağlı fibroz teorisi, ORN’nin ilerlemesinde kilit faktörün fibroblastik aktivitenin aktivasyonu ve düzensizliği olduğunu öne sürer. Radyoterapi sonrasında endotel hücreleri hem doğrudan hasara uğrar hem de radyasyonun ürettiği serbest radikallerin dolaylı zararına maruz kalır, bu da akut enflamatuar yanıtı ve doku hasarını artıran bir geri besleme döngüsünü tetikler. Endotelyal hücrelerin yıkımı ve vasküler trombozun birleşimi mikrodamar nekrozuna, lokal iskemiye ve nihayetinde doku kaybına neden olur. Radyasyon, doğal endotel hücre bariyerini bozarak çeşitli sitokinlerin sızmasına yol açar. Bu durum, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesine neden olur ve bu hücreler, alışılmadık derecede yüksek proliferasyon oranları ile karakterizedir. TNF- α , trombosit türevi büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü β , interlökinler 1, 4 ve 6, dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) ve bağ dokusu büyüme faktörü gibi sitokinlerin reaktif oksijen türleri aracılığıyla salınımı, fibroblastik aktivasyonun düzensizliğine yol açar ve miyofibroblast fenotipinin devam etmesine neden olur

(Dambrain, 1993). Bu miyofibroblastlar, hücre dışı matrisin anormal bileşenlerini salgımlarken, bu bileşenleri bozma yetenekleri azalmıştır. Bu deregölasyon, akciğer fibrozisi ve karaciğer sirozunda görölen fibroblast ve metabolizma çoğalmasının patolojik süreçlerine benzer (Riley, 1994). Günümüzde, ORN gelişiminde RT'ye bağılı bir fibroatrofik sürecin rol oynadığı kabul edilmektedir. Sürecin ilk evresinde, RT nedeniyle endotel hücrelerinde ödem oluşur; bu durum, nekroza, lokal mikrovasküler iskemilere, endotel hücrelerinin hasarına ve vasküler trombozla karakterize artmış damar geçirgenliğiyle birlikte kronik, spesifik olmayan inflamasyona yol açar. Sürecin ilerleyen aşamalarında, anormal fibroblast aktivitesi ve hücre dışı matriks düzensizlikleri ön plana çıkar. Son evre olan fibroatrofik fazda ise, miyofibroblastlar apoptoza uğrar; bunun sonucunda az sayıda hücre içeren, yoğun hücre dışı matriks birikimiyle karakterize fibroatrofik bir doku gelişir. Bu fibroatrofik sürecin RT'ye maruz kalan kemik dokusu üzerindeki etkileri uzun süredir gözlemlenmekte olup, genellikle geri dönüşümsüzdür (Donaubauer vd., 2020).

2.3.5. Predispozan ve Risk Faktörleri

2.3.5.1. Radyasyon Dozu

Osteoradyonekroz riskinin, yüksek radyasyon dozları, fraksiyon başına yüksek dozlar içeren kısa tedavi rejimleri, büyük radyasyon alan boyutları ve radyoterapinin aynı alandan verilmesiyle arttığı konusunda evrensel bir fikir birliği bulunmaktadır (Chrcanovic vd., 2010a). Meyer, ortovoltaj ile tedavi edilen hastaların %5'inde ORN geliştiğini bildirmiştir. Buna karşın, yüksek voltaj kullanıldığında ORN oranının %1 ila %1,5 arasında olduğunu kaydetmiştir (Meyer, 1970). 70 Gy'ye kadar radyasyon alan hastalarda %1,8 ve 70 Gy'den fazla radyasyon alan hastalarda yaklaşık %9 oranında ORN insidansı bildirilmiştir (Bedwinek vd., 1976). Kluth ve arkadaşları, radyasyon dozu ile ORN insidansı arasında bir bağlantı bulamamışlardır. Kontrol grubu ile ORN grubunu karşılaştırdıklarında, kontrol grubunda daha yüksek toplam dozların bulunduğunu gözlemlemişlerdir. İlginç bir şekilde, ORN hastalarının %50'si 60 Gy veya daha az toplam doz almıştır (Kluth vd., 1988). Sürekli hiperfraksiyonlu hızlandırılmış RT'nin kullanımı, 1990'dan beri çok merkezli bir prospektif randomize çalışma olarak uygulanan RT alanında nispeten yeni bir yaklaşımdır. Bu rejimde, her fraksiyonda daha düşük dozlar

kullanılarak uygulanan radyoterapi, normal dokularda radyasyon sonrası değişim insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (Pigott vd., 1993).

Osteoradyonekroz riskini en aza indirmek için RT uygulamaları sırasında birden fazla önlem alınabilir. Bunlar arasında, birden fazla alanın tedavi edilmesi, toplam radyasyon dozunun azaltılması, daha küçük fraksiyon boyutlarının kullanılması, mandibula veya maksillayı radyasyon alanından çıkarmak için özel cihazların kullanılması ve radyasyon kalkanlarının uygulanması yer almaktadır. Bu önlemler, RT'nin yan etkilerini azaltarak, ORN gibi komplikasyonların gelişme riskini düşürmeyi amaçlar (J. B. Epstein, Rea, vd., 1987).

2.3.5.2. Travma

Travma, uzun yıllardır ORN için predispozan bir faktör olarak kabul görmüştür. Hatta, ORN'nin patofizyolojisinin bir parçası olarak kabul edilen radyasyon, travma ve enfeksiyon teorisinde de bu durum vurgulanmıştır (Chrcanovic vd., 2010a; Meyer, 1970). Ancak, ORN kendiliğinden gelişebildiği için travmanın bu hastalığın patofizyolojisinde çok önemli bir rolü olduğu düşünülmemektedir (Marx, 1983).

2.3.5.2.1. Diş Çekimi

Çürük, periodontal hastalık veya kök lezyonlarına bağlı olarak onarılamayan dişler, düşük vasküler açıklık ve RT alan dokularda onarım mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle kemiğin enfeksiyonuna ve ORN'a ilerleyebilir (Oh vd., 2004). RT alan hastaların, tükürük bezlerinde ve diş yapıları değişiklikler göstererek, ilerleyici periodontal atışman kaybına, yaygın çürüklere ve mantar ile bakteriyel enfeksiyonlara yatkın hale gelirler. Bu hastalar ayrıca trismus ve dolayısıyla yeterli ağız bakımında zorluklara yol açan fibrozis de gösterebilirler (Chavez & Adkinson, 2001). Özellikle RT sonrası dönemde diş çekimlerinin ORN gelişiminde ana risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Thorn vd., 2000).

2.3.5.2.2. Rezeksiyon Cerrahisi

Özellikle radyasyon alanında yapılan cerrahi müdahaleler, ORN riskini artırabilir. Bu tür ameliyatlar sırasında karşılaşılan bazı predispozan faktörler vardır. Örneğin, marjinal bir rezeksiyon sonrasında periosteal kan kaynağının kaybı, doku iyileşmesini ve

yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, primer veya tekrarlayan bir lezyonun çıkarılması sonucu oluşan defektin yetersiz dokusu, ORN riskini artırabilir. Yanlış fiksasyon veya yetersiz kaynama da bu durumu tetikleyebilir (Chrcanovic vd., 2010a).

2.3.5.2.3. Lokal Travma

Protezler, özellikle radyasyona maruz kalmış hastalarda mukozal tahrişe ve ORN gelişimine katkıda bulunabilir (Daly vd., 1972).

2.3.5.2.4. Çürük ve Periodontal Hasarlı Dişler

RT, dişlerin, diş etlerinin, periodontal ligamentlerin ve kemiklerin destek yapılarına zarar verir (Silverman & Chierici, 1965). Periodontal bağ lifleri düzensizleşir, osteoblastlar ve sementoblastlar azalır, kan damarları daralır ve sayıları azalır (Rohrer vd., 1979). Bu durum, plak ve toksinlerin artmasına ve kronik periodontal hastalığın gelişmesine yol açar (Galler vd., 1992).

2.3.5.2.5. Spontan Osteoradyonekroz

Osteoradyonekroz geleneksel olarak travma ile ilişkili olsa da, kendiliğinden meydana geldiği de gözlemlenmiştir (Chrcanovic vd., 2010a).

2.3.5.3. Tümör boyutu ve konumu

Mandibula ve maksilla arasındaki kan kaynağı ve anatomik yapıdaki farklılıklar, mandibulanın ORN'ye daha yatkın olmasını açıklayabilir (Beumer vd., 1984). Üst çenede ORN daha nadir gelişir (Eggert vd., 1985). Mandibulada, premolar, molar ve retromolar bölgelerdeki bukkal korteks, kompakt ve yoğun yapısı nedeniyle radyasyona bağlı vasküler hastalıklara (Bras vd., 1990) karşı en savunmasız bölge olarak tanımlanmıştır (Buchbinder & St Hilaire, 2006). Bu, azalmış vaskülerite ve kemiğin daha yüksek mineral içeriği nedeniyle daha yüksek bir emilen radyasyon dozuyla ilişkilendirilebilir (Buchbinder & St Hilaire, 2006).

2.3.5.4. Osteoradyonekrozun Gelişme Zamanı

Diş çekimi veya cerrahi travma ile ilişkili vakalarda ORN'nin gelişim süresi ortalama 4,5 ay olarak belirlenmiştir. Spontan gelişim vakalarının %50'si ise 6 ayda ortaya çıkmakta, ancak bazı durumlarda bu süre 13 yıla kadar uzayabilmektedir (J. B. Epstein, Rea, vd., 1987).

2.3.5.5. Alkol ve Tütün Kullanımı

Alkol ve tütün kötüye kullanımı, ORN için risk faktörleri olarak açıkça tanımlanmıştır. Bu maddelerin ORN'ye nasıl yol açtığı tam olarak açıklanamamıştır, ancak muhtemelen kötü ağız hijyenine katkıda bulunarak diğer olumsuz faktörlerin birleşik etkilerini güçlendirmektedirler (Kluth vd., 1988).

2.3.6. Osteoradyonekroz Teşhisi

Osteoradyonekrozun klinik belirtileri ve semptomları, 3 aydan daha uzun süre nekrotik kemiğin açıkta olması ile mukozanın ülserasyonu veya nekrozunu, ağrı, trismus ve bölgede süpürasyonu içerir. Ağrı, disestezi veya anestezi gibi nörolojik semptomların yanı sıra fetor oris, disgezi ve bölgede gıda impaksiyonu da genellikle mevcuttur. Kaba ve düzensiz kemiğin açığa çıkması, bitişik dokuların fiziksel tahrişine neden olabilir. ORN'nin ilerlemesi patolojik kırıklara, intraoral veya ekstraoral fistüllere ve lokal veya sistemik enfeksiyona yol açabilir (J. B. Epstein, Wong, vd., 1987).

Radyografiler, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Doppler ultrason, nükleer tıp ve yakın kızılötesi spektroskopi genellikle ORN'yi tespit etmek için kullanılır (Chrcanovic vd., 2010a). ORN'nin erken evrelerinde radyografik olarak tespit edilmesi genellikle mümkün değildir (Miles, 1992). Tanımlanan radyografik özellikler, normal görünümünden lokalize osteolitik alanlara, geniş osteolitik alanlara, sekestrlara ve kırıklara kadar değişebilir. Diş çekimi sonrası boşluklarda görülen radyolüsent alanlar genellikle 12 aydan daha uzun süre görünür kalır. Hastalığın erken evrelerinde en belirgin radyografik değişiklikler, artan radyodensitenin yanı sıra, radyolüsent alanların kemik yıkımını gösterdiği karışık radyopak/radyolüsent lezyonlardır (Guttenberg, 1974).

Osteoradyonekroz tanısı için en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ortopantomogram (OPT) olup, genellikle diğer oral dışı veya ağız içi radyografilerle desteklenir. Nekrotik bölgeyi çevreleyen sklerotik sınırlama olmadan tanımsız bir radyolüsensi olarak görülen ORN, kemik sekestr oluştuğunda radyopak alanlar olarak tanımlanabilir. ORN'nin sonraki aşamalarında mineral içeriğinde önemli bir değişiklik ve kemiğin kapsamlı katılımı olduğunda, bu değişiklikler bir OPT'de belirgin hale gelir (J. B. Epstein, Rea, vd., 1987). Radyografik değişikliklerin görülebilmesi için kemik mineral içeriğinin %30 oranında kaybedilmesi gerektiği belirtilmiştir (Ardran, 1951). BT, genellikle yumuşak doku kalınlaşması, fokal litik alanlar, kortikal kesintiler ve semptomatik tarafta spongiyöz trabekülasyon kaybı gibi kemik anormalliklerini gösterir. Bu tür bir tablo, ORN ile tekrarlayan tümör arasındaki ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir (Chrzanovic vd., 2010b). Pozitron emisyon tomografisinin (PET) ORN ve tekrarlayan tümör arasında ayırım yapmada kullanılabileceği öne sürülmektedir (Minn vd., 1993). MRG ORN teşhisi için kullanılmış ve kemik iliği fibrozunu göstermiştir (Fujita vd., 1991). MRG, olağanüstü doku kontrastı sağlama ve yüksek uzamsal çözünürlük sunma avantajına sahiptir (Bachmann vd., 1996).

Kemik sintigrafisi, lezyonun büyüklüğünü ve yerini belirlemede yardımcı olabilir. ORN tanısında yüksek hassasiyet sağlayabilir, ancak özgüllüğü düşük olabilir (Bachmann vd., 1996). ^{99m}Tc işaretli difosfonatlar (^{99m}Tc-MDP) kullanılan sintigrafi, mandibular lezyonların hassas bir şekilde görüntülenmesine olanak tanır. Bu tarama yöntemi, değişen fosfat metabolizmalarının bir sonucu olarak kemikteki patofizyolojik değişiklikleri erken tanımlayabilir. Özellikle osteoblastik aktiviteyi ve iyi kan akışını yansıtan değişiklikler, geleneksel radyografiden daha hassas bir değerlendirme sağlayabilir (Alexander, 1976).

2.3.7. Osteoradyonekroz Tedavisi

2.3.7.1. Konservatif Tedavi

Konservatif tedavi, gelişmiş ağız hijyeni önlemleri, antibiyotik ve analjezik kullanımı ile birlikte ultrason, HBOT gibi diğer yöntemlerle kombinasyon halinde uygulanabilir. Ayrıca, anti-radyasyon fibroz ilaçları da tedavi seçenekleri arasında yer alabilir (Rice vd., 2015). Tütün ve alkol gibi iritanlardan kaçınmanın yanı sıra, klorheksidin, sodyum iyodür ve peroksit gibi antiseptik solüsyonlarla lokal debridman

içeren haftalık doktor ziyaretleri konservatif tedavinin bir parçasıdır. Sistemik antibiyotikler, akut enfeksiyon durumunda verilir. Gerekğinde analjezikler ve anti-enflamatuar ilaçlar reçete edilir (Curi & Dib, 1997). Sekestrların çıkarılmasıyla da hastaların %75'inde mukozanın tamamen kapanması sağlamış ve lezyonlar stabil hale gelmiştir (Wong vd., 1997). Yapılan başka bir çalışmada da, askorbik asidin osteopontin (OPN), osteonektin (ONC) ve RUNX2 ekspresyonunu hem pozitif kontrol grubunda hem de 30 µg/mL ve 90 µg/mL dozlarında askorbik asit ile uyarılmış mononükleer hücrelerde artırabildiği gösterilmiştir (Hadzir vd., 2014).

2.3.7.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT), ilk kez 1975 yılında Hart ve Mainous tarafından ORN tedavisinde tanıtıldığından beri giderek daha popüler bir tedavi haline gelmiştir (Hart & Mainous, 1976). HBOT sırasında hastalara yüksek basınçlarda (2-3 atmosfer) %100 oksijen verilir. Bu işlem, doku oksijen basıncının artmasına ve bu sayede endotelial hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonunun artmasına neden olur (Tompach vd., 1997). HBOT, uzun vadede kolajen sentezini, matris birikimini, yeni damar oluşumu, ve cilt yenilenmesi uyatarak yara iyileşmesini yardımcı olur (Marx vd., 1990). HBOT, ORN tedavisinde çeşitli klinik durumlarda kullanılır. Konservatif tedaviye ek olarak veya cerrahi müdahalelerle birlikte kullanılabilir. Ayrıca, diş çekimi gibi prosedürler öncesinde profilaktik olarak da uygulanabilir (O'Dell & Sinha, 2011).

2.3.7.3. Ultrason Terapisi

Ultrason kullanımı, ORN tedavisinde konservatif bir seçenek olarak önerilmiştir ve HBOT alternatif olarak görülmektedir (Reher, 1997). Ultrasonun terapinin terapötik yönden birçok değeri olduğu ispatlanmıştır. Bunlar arasında doku yenilenmesini uyarması (Paul vd., 1960); kronik iskemik kaslarda kan volümünün desteklenmesi (Hogan vd., 1982); fibroblastlarda protein üretimi (Harvey vd., 1975); kanlanması bozulan varis ülserlerinin iyileşmesi (Dyson vd., 1976); tendon onarımı (Enwemeka vd., 1990) ve erişkin ratların derisinde tam kalınlık fleplerde anjiyogenez (Young & Dyson, 1990) gibi durumlar vardır. Önerilen tedavi süresi 40 ila 50 dakikadır. Ayrıca, ultrason radyasyon sonrası diş çekimlerinden önce profilaktik olarak uygulanabilir (Delanian & Lefaix, 2004).

2.3.7.4. Pentoksifilin-Tokoferol-Klodronat Kombinasyonu

Pentoksifilin-Tokoferol-Klodronat kombinasyonu (Pentoclo), ORN tedavisinde umut vadeden yeni bir yardımcı tedavi yöntemidir (Delanian vd., 2011). ORN'nin patogenezi radyasyona bağlı fibroz teorisiyle açıklayan bu kombinasyon, kemik fibrozunu hedef alarak antioksidan mekanizmalarla osteogenezi teşvik eder. Pentoksifilin, anti-TNF- α etkisi olan, vazodilatasyon sağlayan ve enflamatuvar reaksiyonları engelleyen bir metilksantin türevidir. E vitamini ise oksidatif stres sırasında oluşan reaktif oksijen türlerini (ROS) yok eder. Bu iki ilaç birlikte güçlü antifibrotik ajanlar olarak etki gösterir. Klodronat, osteoklastik kemik yıkımını ve osteolizi inhibe eden bir bifosfonattır (Delanian vd., 2005). Yakın zamanda yapılan bir faz-2 klinik çalışmada, refrakter ORN'li 54 hastaya Pentoclo tedavisi uygulanmıştır. Hastalar, pazartesten cumaya kadar günlük 800 mg pentoksifilin, 1000 IU E vitamini ve 1600 mg klodronat almıştır. Tüm hastalar medyan 9 ay içinde tamamen iyileşmiştir. Bu bulguların randomize bir çalışma ile doğrulanması gerekmekle birlikte, bu kombinasyon ORN'nin medikal tedavisinde yeni bir alternatif olarak dikkat çekmektedir (Delanian vd., 2011).

2.3.7.5. Cerrahi Tedavi

ORN tedavisinde cerrahi müdahale gerektiren durumlar arasında Evre III hastalık, mandibulanın alt sınırlarının tutulumu, patolojik kırıklar ve başarısız konservatif tedaviyi içerir (D. S. Alam vd., 2009). Cerrahi tedavi, etkilenen tüm nekrotik kemik ve yumuşak dokunun çıkarılmasını ve primer rekonstrüksiyonu kapsar. Bu cerrahi prosedürler, çene kemiği ile ilgili çeşitli komplikasyonları tedavi etmek için farklı teknikleri içerir. Teknik, sekestrların çıkarılmasıyla başlar ve duruma göre gelişebilir. Daha fazla sekestrektomi, primer kapatma ile alveolektomi, orokutanöz fistüllerin kapatılması ve doku kaybını kapatmak için lokal veya serbest vaskülarize fleplerin kullanılması gibi adımlar izlenebilir. İleri vakalarda, büyük rezeksiyonlar veya hemimandibülektomiler gerçekleştirilir. Yeniden yapılandırma genellikle, kendi kan kaynağına sahip kemik kaynaklarından, özellikle de fibula veya iliak krestten alınan vaskülarize flepler kullanılarak yapılır. Bu, hem estetik hem de fonksiyonel açıdan çenenin bütünlüğünü geri kazandırmayı amaçlar (M. E. Morton & Simpson, 1986). Segmental mandibula defektlerinin tedavisi için kullanılabilen fibula osteokutanöz serbest flep, ORN'de mandibula rekonstrüksiyonunda en yaygın serbest flep olarak öne çıkmaktadır (Hidalgo,

1989). Kemik rezeksiyonunun başlangıçtaki kapsamı preoperatif görüntüleme çalışmaları temelinde belirlenir, ancak son karar intraoperatif bulgulara dayanarak verilir. Sağlıklı ve kanayan kemik sınırlarına ulaşılan kadar rezeksiyon sürdürülür (Curi vd., 2007).

2.3.7.6. Diğer Tedavi Yöntemleri

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) kullanımının kemik grefti öncesinde ne kadar önemli olabileceğini vurgulanmaktadır. Işınlanmış yumuşak dokularda FGF uygulamasının damarlanmayı artırdığı ve tavşan modellerinde kemik grefti başarısızlığı riskini azalttığı gösterilmiştir (Eppley vd., 1991). Kemik dokusunun yıkımını azaltan ve kemik metabolizmasını düzenleyici bir hormon olan kalsitonin de ORN tedavisinde kullanılmıştır (Dambraun, 1993).

2.3.8. Önleyici Tedaviler

ORN'nin önlenmesi için uygulanan ilk adımlar, hastanın radyasyona başlamadan önce kapsamlı bir klinik muayene ile başlar. Radyoterapi öncesinde yapılan ayrıntılı diş ve çene değerlendirmesi, potansiyel problemleri önceden tespit etmeye ve müdahale etmeye olanak tanır. Hastalar, RT sırasında ve sonrasında ağız ve diş sağlığını koruma konusunda bilinçlendirilir, bu da enfeksiyon riskini azaltır ve daha sağlıklı bir iyileşme süreci sağlar. Düzenli diş hekimi ziyaretleri ve uygun ağız bakımı rutinleri, ORN riskini minimize etmek için kritik öneme sahiptir (Cherix vd., 2013). RT öncesinde diş ekstraksiyonu, tedavi sürecinde ve sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonları minimize etmek için önemlidir. Baş ve boyun kanseri tedavisi gören hastalarda, RT nedeniyle diş ve çevresel dokularda oluşabilecek zararları önlemek amacıyla, kötü durumdaki veya şüpheli prognoza sahip dişlerin çıkarılması tavsiye edilir. Bu yaklaşım, enfeksiyon riskini azaltır ve ORN gelişme riskini düşürür, böylece radyasyon sonrası iyileşme sürecini kolaylaştırır (Dumoulin vd., 2021). Ekstraksiyon işlemleri esnasında primer yara kapanmasını sağlamak ve travmayı en aza indirmek önemlidir. Mümkün olan en az travmayla yapılan ekstraksiyonlar, iyileşme sürecini hızlandırır ve komplikasyon riskini azaltır. Eğer enfeksiyon belirtileri ortaya çıkarsa, antibiyotik tedavisi uygulanır. Radyasyona başlamadan en az 14 gün önce yapılan ekstraksiyonlar, doku iyileşmesi için yeterli zamanın sağlanmasına olanak tanır, böylece RT'nin potansiyel olumsuz etkilerine karşı daha iyi bir koruma sağlanmış olur (Tong vd., 1999). Önleme stratejisinin temel

amacı, diş çürüklerini azaltarak ekstraksiyon ihtiyacını minimize etmektir. Bu amaçla, hastalara yoğun topikal florlama uygulanır. Hastaların düzenli olarak, en az üç ayda bir, diş hekimi tarafından izlenmesi gerekmektedir. Bu ziyaretlerde hem supragingival hem de subgingival birikintilerin temizliği yapılır. Ayrıca, iyi ağız hijyeninin korunması için gerekli yönlendirmeler yapılır (Dumoulin vd., 2021).

2.4. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, bir ya da birden fazla eşleşmemiş elektrona sahip moleküller veya moleküler bileşenler olarak ifade edilebilir. Eşleşmemiş elektronlar nedeniyle yüksek reaktiviteye sahip olan serbest radikaller, diğer moleküllerle kolayca tepkimeye girerek zincirleme reaksiyonları tetikleyebilirler. Özellikle oksijenden türetilen serbest radikaller, biyolojik süreçlerde önemli etkilere sahip olabilirler (Valko vd., 2006). Çeşitli çevresel ve kimyasal faktörler (travma, enfeksiyon, ısı, radyasyon, oksijen fazlalığı, toksinler ve yoğun egzersiz gibi), dokuların kısa süreli oksidatif stres yaşamasına neden olur. Bu durum, radikal üreten enzimlerin artması, fagositlerin aktive olması, serbest demir ve bakır iyonlarının salınımı ve elektron taşıma zincirlerinin bozulmasından kaynaklanır. Bu mekanizmalar, doku hasarı ile sonuçlanır ve çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır (Rock vd., 1996).

Hücre içinde serbest radikal üretimine katkıda bulunan çeşitli kaynaklar vardır. Bunlar arasında mitokondriyal elektron taşıma sistemi tepkimeleri öne çıkar; bu tepkimeler hücrenin enerji santralleri olan mitokondrilerde meydana gelir. Ayrıca, peroksizomlar ve mikro fonksiyonlu oksidazlar gibi organeller de radikallerin oluşumunda rol oynar. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran sistemleri ile plazma membranları da benzer şekilde elektron taşıma ve çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar aracılığıyla serbest radikaller üretir. Oksidasyon tepkimeleri, antimikrobiyal aktivite sırasında oluşan solunum patlaması ve mikrozomal elektron taşıma zinciri de önemli içsel kaynaklardır. Dışsal faktörler olarak ise, radyasyon, alışkanlık yapan maddeler, çevresel etkenler ve stres gibi unsurlar, hücrelerde serbest radikal oluşumunu tetikleyebilir (Kehrer, 1993).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, oksijeni metabolize edebilen hücrelerde normal bir süreçtir. Bu hücrelerde, antioksidan koruma ve ROS üretimi

arasında hassas bir denge bulunur. Bu denge sağlandığı sürece mikroorganizma zarar görmez. Ancak, bu denge ROS üretiminin lehine bozulduğunda, ROT konsantrasyonundaki artış hücre yapılarına zarar verebilir. Bu durum, ‘oksidatif stres’ olarak adlandırılır ve hücre sağlığı için ciddi sorunlara yol açabilir (Valko vd., 2006).

Serbest radikaller, DNA üzerinde ciddi etkilere sahip olabilirler; bu etkiler arasında mutasyonlar ve hücre ölümü bulunur (Rock vd., 1996). Özellikle hidroksil radikali, DNA’nın bazıları ile kolayca reaksiyona girerek genetik malzemede hasar oluşturabilir. Hidrojen peroksit ise hücre zarlarından geçme yeteneğine sahip olduğundan, DNA’ya ulaşabilir ve burada zarar verebilir. Bu tür hasarlar, hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açabilir. Bu süreçler, çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (Gutteridge, 1995).

2.4.1. Serbest Radikaller ve Yara İyileşmesindeki Roller

Yara iyileşme sürecinde oksijenin önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Oksijen, yara iyileşmesinin başlamasını teşvik eder, iyileşme aşamalarının sürekliliğini sağlar ve yaranın enfeksiyondan korunmasına yardımcı olur. Ancak, oksijenin metabolizması sırasında oluşan oksijen metabolitleri, yani ROS, zararlı etkilere sahip olabilir. Bu metabolitler, yara bölgesindeki hücrelere ve dokulara zarar verebilir, bu da iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir (LaVan & Hunt, 1990). ROS, yara iyileşmesinin her aşamasında etkin bir rol oynar. Bu aşamalar; hücrelerin göç etmesi, adezyon (yapışma), proliferasyon (çoğalma), neovaskülarizasyon (yeni damar oluşumu), remodelasyon (doku yeniden yapılanması) ve apoptozis (programlanmış hücre ölümü) süreçlerini içerir. İnflamatuar hücreler, özellikle nötrofiller ve makrofajlar, ROS üretiminde başlıca kaynaklardır. Ancak, ROS üretiminin artması, yara iyileşmesi süreçlerini olumsuz yönde etkileyebilir. Fazla ROT üretimi, hücrelere zarar vererek yara iyileşmesini yavaşlatabilir ve iyileşme sürecinde çeşitli problemlere yol açabilir (Wlaschek & Scharffetter-Kochanek, 2005). Vasküler bozulma, enflamatuar yanıt ve anjiogenez gibi reperfüzyon süreçlerinin oluşumu, ROS konsantrasyonundaki artışa bağlıdır (Chapple, 1997).

2.4.2. Antioksidanların Yara İyileşmesindeki Roller

Antioksidanlar, hücreleri koruma mekanizmalarında kritik bir role sahiptir; onlar, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve ROS'u nötralize ederek peroksidasyon zincir reaksiyonunu engellerler. Bu moleküller, endojen ve eksojen olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Endojen antioksidanlar, vücudun kendi ürettiği ve hücre savunma sisteminin bir parçası olan moleküllerdir; örnekler arasında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz bulunur. Eksojen antioksidanlar ise dışarıdan, özellikle besinler aracılığıyla alınan vitamin C, vitamin E, beta-karoten gibi maddelerdir (Rock vd., 1996).

Antioksidanlar, oksidatif zararı önleyerek veya sınırlayarak hücre ve dokuların korunmasına yardımcı olur. Bu süreç, yaralı dokulardaki hasarın azaltılması ve iyileşme sürecinin hızlandırılması ile sonuçlanır (Soneja vd., 2005). Belirli bir antioksidanın terapötik potansiyelini değerlendirmek için dikkate alınması gereken çeşitli özellikler bulunmaktadır. İlk olarak, antioksidanın absorpsiyonu ve biyoyararlanımı, vücutta ne kadar etkin bir şekilde emildiği ve kullanıldığına dair bilgi sağlar. İkincisi, etkili dozajın belirlenmesi, güvenlik profili ve olası toksisite seviyeleri önem taşır. Üçüncü olarak, antioksidanın hücreler, dokular ve hücre dışı sıvılarda nasıl dağıldığı incelenir. Dördüncüsü, serbest radikal süpürme kapasitesi, antioksidanın reaktif molekülleri ne kadar etkili nötralize ettiğini gösterir. Beşinci olarak, metal şelatlama aktivitesi, antioksidanın zararlı metal iyonlarını nasıl inaktive ettiğini belirler. Altıncısı, gen ekspresyonu üzerindeki etkileri, antioksidanın hücresel işlevler üzerinde nasıl düzenleyici bir rol oynadığını ortaya koyar. Yedinci olarak, mevcut hücresel antioksidanlar veya antioksidan enzimler ile olan etkileşimleri, antioksidanın vücuttaki doğal savunma mekanizmaları ile nasıl bütünleştiğini gösterir. Son olarak, kanserojen metabolitlerin detoksifikasyonu, antioksidanın potansiyel olarak zararlı bileşikler nasıl temizlediğini açıklar (Bagchi vd., 2000).

2.4.3. Melatonin

Pineal bez, eski zamanlardan beri bilinen bir yapıdır, ancak önemli bilimsel gelişmeler zamanla gerçekleşmiştir. Bu gelişmelerden en dikkat çeken, Lerner ve arkadaşlarının pineal bez ekstrelerinden izole ettikleri bir hormon olmuştur. Bu hormon, amfibiyenler üzerinde denendiğinde, cilt renginin açılmasına neden olmuştur, bu da hormonun biyolojik etkisini göstermektedir. Lerner, bu maddeye, Yunanca'da "siyah"

anlamına gelen “melas” ve “iş” anlamına gelen “tosos” kelimelerini birleştirerek “melatonin” adını vermiştir (Çam A., Erdoğan M.F, 2003).

2.4.3.1. Pineal Bez

Epifiz bezi ya da diğer adıyla pineal bez, adını çam kozalağına benzer şeklinden alır ve küçük, kırmızımsı-kahverengi bir yapıdır. Anatomik olarak, beyin orta hattında yer alır; tentoryum cerebelli ve superior kollikulusların üzerinde, korpus kallozumun splenium bölgesi ile Galen veninin hemen altında konumlanmıştır. Ayrıca, üçüncü ventrikülün arka sınırının üst tarafına bağlıdır (Smith vd., 2010). Pineal bez, genellikle 6-10 mm uzunluğunda, 5-6 mm genişliğinde ve 1,5-4 mm kalınlığında olan küçük bir organdır. Bu küçük yapı, yaklaşık olarak 0.25 gram ağırlığındadır (Simon vd., 2015).

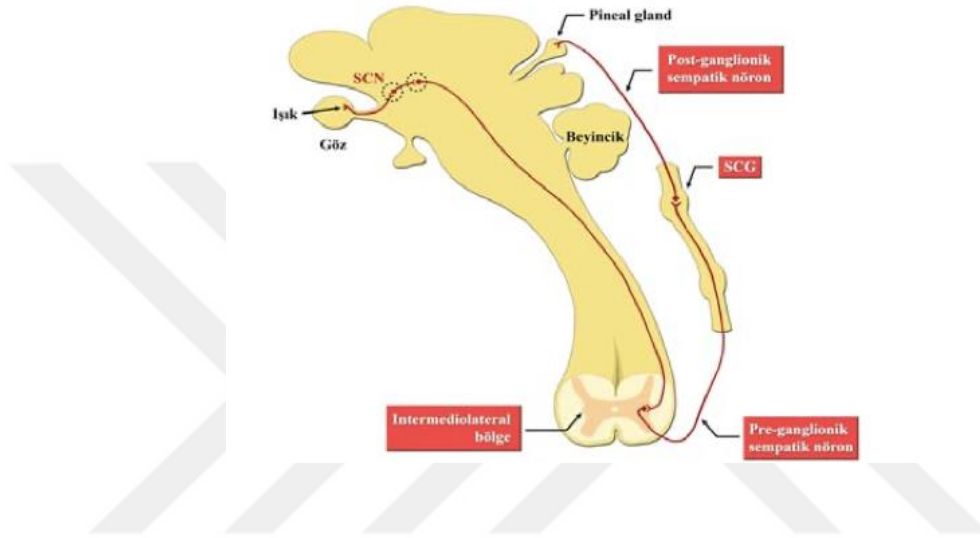
Epifiz bezi, genellikle doğum sonrası yaşamın 5. veya 7. yılları arasında maksimum boyutuna ulaşır. Bu dönemden sonra, bezin boyutu genellikle değişmez, ancak yaşla birlikte içeriği değişebilir. Yaklaşık 20 yaşından sonra, pineal bezde kalsiyum ve magnezyum birikimi gözlemlenebilir (Simon vd., 2015).

Pineal bezin kan akımı, oldukça spesifik bir şekilde sağlanır. Ana kan akımı, mezensefalonun dorsolateral yönü boyunca ilerler ve bu, posterior serebral arterlerden türeyen posterior koroidal arterlerin dalları tarafından desteklenir. Epifiz bezinin venöz drenajı ise, lateral epifiz venleri olarak bilinen ve ayrıca “epitalamik venler” olarak da adlandırılan damarlar yoluyla gerçekleştirilir (Simon vd., 2015).

Epifiz bezini inerve eden sinir lifleri hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemlerinden türetilmiştir. Sempatik sinir lifleri, boyun bölgesinde bulunan superior servikal gangliyondan kaynaklanır. Parasempatik sinir lifleri ise, sfenopalatin ve otik ganglionlarda bulunan perikaryonlardan kaynaklanır (Møller & Baeres, 2002).

Pineal bez, endokrin bir organ olarak çeşitli amin ve peptit yapıda hormonlar üretir. Aminler arasında norepinefrin, histamin, serotonin, melatonin, dopamin ve oktopamin bulunur; bu moleküller uyku düzenlemesi, duygudurum ve motor kontrol gibi işlevlere etki eder. Peptit yapıli hormonlar ise Lüteinleştirici Hormon Salgılatan Hormon , Tiroid Salgılatan Hormon, somatostatin, oksitosin analogu vazotosin ve arjinin içerir; bunlar üreme, büyüme kontrolü ve metabolik işlevlerde rol alır (Brzezinski, 1997).

Pineal bez, sinirsel uyarılarla endokrin fonksiyonları birleştiren bir yapı olduğundan nöroendokrin bir bez olarak kabul edilir. Bu bez, hipotalamus içinde bulunan suprakiazmatik çekirdek ile birlikte vücudun biyolojik saatini düzenler. Melatonin hormonu, göze gelen ışık şiddetine bağlı olarak salgılanır; aydınlıkta azalırken, karanlıkta artış gösterir. Bu nedenle melatonin, sıklıkla “karanlık hormonu” olarak adlandırılır (Claustrat vd., 2005).



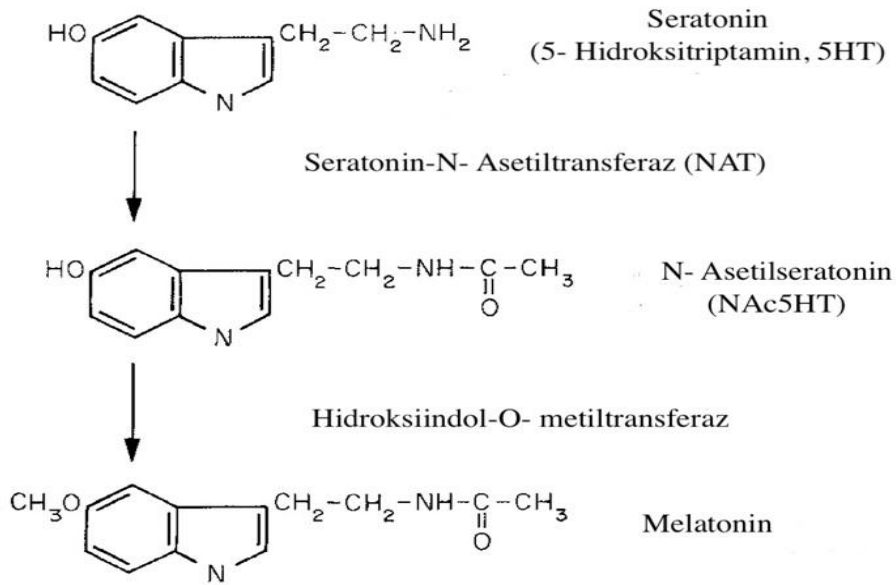
Şekil 2.4: Pineal Bezin Aydınlık-Karanlık Döngüsüne Göre Salgı Mekanizması
(Topal, 2009)

2.4.3.2. Melatonin Sentezi ve Metabolizması

Melatonin, normal koşullar altında, gece saatlerinde pineal bez tarafından başlıca üretilip salınan bir metoksiindol molekülüdür. Bu endojen salgı ritmi, beyindeki suprakiazmatik çekirdekler tarafından kontrol edilir ve günün aydınlık-karanlık döngüsüne bağlı olarak değişir. Işık, melatonin üretimini etkileyebilir; gün ışığına maruz kalmak melatonin üretimini baskılayabilirken, karanlık çevre koşulları ise bu hormonun üretimini tetikleyebilir ve böylece melatonin salgısı günün ışık koşullarına göre senkronize olur. Bu hormon, uyku düzenlemesi, bağışıklık sistemi, üreme, kardiyovasküler düzenlemeler ve vücut sıcaklığı gibi bir dizi işlevde, aynı zamanda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemli roller üstlenir (Claustrat vd., 2005).

Melatonin, molekül ağırlığı 232 olan ve N-asetil 5-metoksitriptamin olarak bilinen bir bileşiktir. Melatonin sentezi, dört ardışık enzimatik tepkimeyle gerçekleşir ve

bu süreç, triptofanın pinealosit hücrelerine alınmasıyla başlar. İlk olarak, triptofan 5 hidroksilaz enzimi tarafından triptofan, 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştürülür. Bu ara metabolit, melatonin ve serotonin sentezinde kritik bir rol oynar ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilir. 5-HTP daha sonra, 5 hidroksi triptofan dekarboksilaz enzimi tarafından işlenir ve karboksil grubunu kaybederek 5-hidroksitriptamin (serotonin)'e dönüşür. Serotonin, N-asetil transferaz enzimi ile asetillenerek N-asetil serotonin haline gelir. Son adımda, N-asetil serotonin, hidroksiindol-O-metil transferaz enzimi tarafından işlenerek melatonin (N-asetil 5-metoksitriptamin)'e dönüşür (Permuy vd., 2017).



Şekil 2.5: Seratoninden Melatonin Sentezi

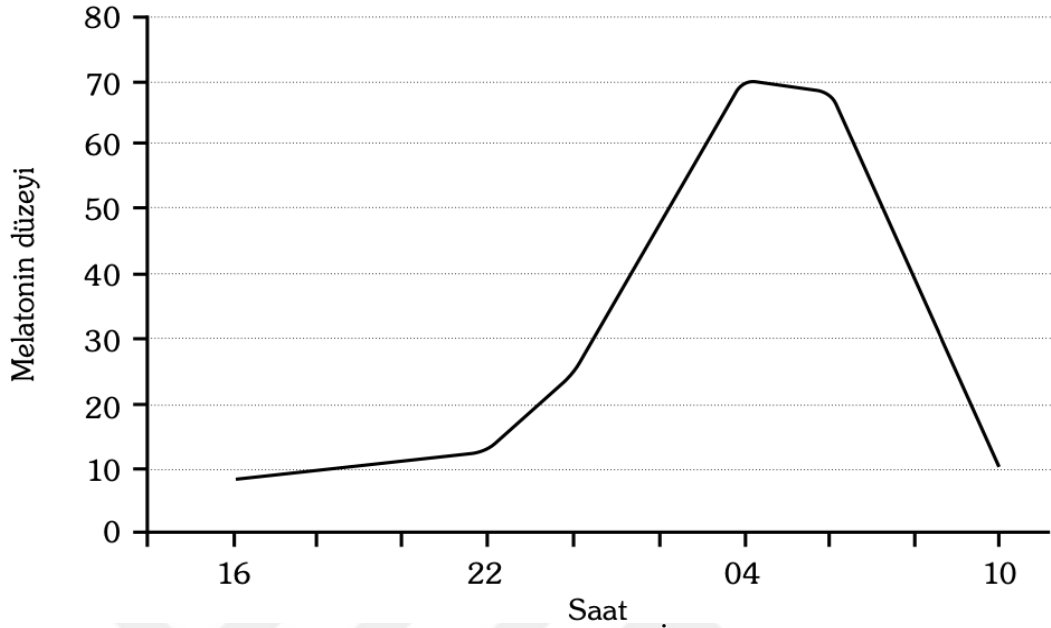
(Arendt, 1988)

Sağlıklı bireylerde, melatonin salgısı genellikle gece yarısı ile sabah 2.00 arasında zirveye ulaşır. Bu, vücudun doğal sirkadiyen ritminin bir parçası olarak kabul edilir. Gün boyunca ise melatonin üretimi minimum seviyededir (Simonneaux & Ribelayga, 2003). Melatonin sentezi, gözden gelen nöral uyarılar aracılığıyla kontrol edilen bir noradrenerjik mekanizma tarafından düzenlenir. Bu süreç, gözdeki ışık yoğunluğuna duyarlı hücrelerden alınan bilgilerin, retinohipotalamik yol aracılığıyla beyindeki suprakiazmatik çekirdeklere taşınmasıyla başlar. Bu bilgiler daha sonra üst servikal korda ve üst servikal gangliyonik iletilir. Burada, postgangliyonik sempatik lifler aracılığıyla

pineal beze ulaşır ve burada melatonin üretimi üzerinde düzenleyici bir etki yaratır (Moore, 1996). Melatonin sentezi, norepinefrinin adrenerjik $\beta 1$ reseptörlerine bağlanması ile tetiklenir. Bu bağlanma sonrasında pineal bezde adenilat siklaz enzimi aktive olur, bu da siklik AMP (cAMP) seviyelerinde bir artışa yol açar. Bu artış, serotonin-N-asetil transferaz (NAT) veya onun aktivatörünün de novo sentezi ile melatonin üretim sürecini başlatır. Ayrıca, cAMP duyarlı eleman modülatörünün bir izoformu olan cAMP kaynaklı gen transkripsiyon baskılayıcı, NAT aktivitesi ile birlikte hareket ederek melatonin üretiminin gece boyunca sınırlı kalmasını sağlayan bir mekanizmayı temsil eder (Stehle vd., 1993).

Pineal bez, vücuttaki melatonin üretiminin büyük bir kısmını gerçekleştirir. Bununla birlikte, melatonin sentezi sadece pineal bezle sınırlı değildir; retina, dalak, lenfositler, overler, gastrointestinal sistem hücreleri, lens, plateletler ve birçok farklı yapıda da üretildiği gözlemlenmiştir. Ancak, bu yapılar tarafından yapılan melatonin sentezi, genel plazma melatonin düzeylerine göre oldukça düşük bir etki gösterir (Cutando vd., 2007). Epifiz bezi, ürettiği melatoninini depolamaz; bunun yerine, melatonin üretildiği anda doğrudan salınır. Melatonin'in yüksek lipofilik yapısı, onun kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçmesine ve hücre membranlarına hızla difüze olmasına olanak tanır. Pineal bezin zengin kan dolaşımı, melatoninin pasif difüzyon yoluyla hızlı bir şekilde vücut sıvılarına dağılmasını sağlar (Cagnacci, 1996).

İnsanlarda, melatoninin serum konsantrasyonları gün içinde genellikle düşük seviyelerde seyrederken, gece saatlerinde önemli ölçüde artış gösterir. Bu yükselme, özellikle 02.00 ile 04.00 saatleri arasında zirveye ulaşır, bu saatler melatonin salgısının en yüksek olduğu dönemdir. Ilıman iklim bölgelerinde yaşayan yetişkinlerde melatonin salgılanması genellikle akşam 21.00 ile 02.00 saatleri arasında başlar ve sabah 07.00 ile 09.00 saatleri arasında normale döner (Watson R.R, 2012).



Şekil 2.6: Melatonin Serum Seviyesinin Gün İçerisindeki Değişimi
(Atasoy, 2017)

İnsanlarda günde yaklaşık 30 mikrogram melatonin sentezlenir ve bu miktarın %80'i gece saatlerinde üretilir. Melatonin üretimi, gün ışığının yanı sıra belirli frekansta yapay ışık tarafından da baskılanabilir (Arendt, 2000). Melatonin, sentezlendikten sonra büyük oranda (%50-70) kanda, albümin ve glikoproteinlere bağlanmış halde dolaşır. Bu hormonun %90'dan fazlası karaciğerde metabolize edilirken, kalan kısmı böbreklerde işlenir. Karaciğerde melatonin, 6-hidroksimelatonin şekline dönüştürülür ve bu metabolit daha sonra sülfat ile birleşerek 6-sulfatoksimeletonini oluşturur. Bu bileşik, melatoninin idrardaki ana metaboliti olarak bilinir ve melatoninin vücuttan atılmasının bir yolu olarak işlev görür. Dışkıda melatonin metabolitlerinin yaklaşık %20'si bulunurken, idrarda bu oran %70'e kadar çıkar. Gece saatlerinde, bu metabolitlerin idrarda bulunan miktarı artış gösterir, bu da melatonin üretiminin ve metabolizmasının günün karanlık saatlerinde yoğunlaştığını yansıtır (Watson R.R, 2012).

2.4.3.3. Melatonin Etki Mekanizması

Melatonin, vücutta çeşitli hayati işlevleri yerine getirir ve bu işlevler arasında en bilineni sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesidir. Melatonin, vücudun iç saatini ayarlayarak

uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eder. Ayrıca, vücut ısısının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar, böylece vücut sıcaklığını günün farklı zamanlarına uygun şekilde ayarlamaya yardımcı olur. Özellikle mevsimsel hayvanlarda, melatonin cinsel gelişimi ve üreme döngülerini düzenler. Bunun yanı sıra, melatonin bağışıklık sistemini de etkiler. Ayrıca, kemik sağlığı üzerinde de etkili bir rol oynar; kemik oluşumunu teşvik ederken, kemik rezorpsiyonunu azaltır (Permuy vd., 2017).

Melatonin reseptörlerinin memelilerdeki iki ana alt tipi, MT1 ve MT2 olarak tanımlanmıştır. MT1 reseptörü, çeşitli G-proteinlerine bağlanarak adenil siklazın inhibisyonu ve fosfolipaz C β 'nin aktivasyonuna aracılık eder. Bu, melatonin sinyalleşmesinin hücre içi etkilerinin bir kısmını oluşturur. Diğer yandan, MT2 reseptörü de adenil siklazı inhibe eder ve bu reseptör aynı zamanda çözünür guanil siklaz yolunu da inhibe ederek melatonin ile ilgili sinyal yollarını çeşitlendirir. Bu özellikler, melatonin reseptörlerinin çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynamasını sağlar (Claustrat vd., 2005). MT1 ve/veya MT2 melatonin reseptörleri, bir dizi dokuda tam olarak karakterize edilmiş ve bu reseptörlerin varlığı, melatoninin vücuttaki çok yönlü etkilerini açıklamaktadır. Bu reseptörlerin bulunduğu dokular arasında retina, suprakiazmatik çekirdek, pars tuberalis, serebral ve periferik arterler, böbrek, pankreas, adrenal korteks, testisler ve bağışıklık hücreleri yer alır (Dubocovich & Markowska, 2005). MT1 ve MT2 melatonin reseptörlerinin farklı dokularda çeşitli fonksiyonları modüle etme biçimleri oldukça çeşitlidir. MT1 melatonin reseptörleri, nöronal ateşlemeyi düzenler, arteriyel vazokonstriksiyona katkıda bulunur, kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu azaltır ve üreme ile metabolik fonksiyonları modüle eder. Öte yandan, MT2 melatonin reseptörlerinin aktivasyonu, suprakiazmatik çekirdekte nöronal ateşlemeyi etkileyerek sirkadiyen ritimlerde faz kaymasına neden olur. Ayrıca, retinada dopamin salınımını inhibe eder, arteriyel yataklarda vazodilatasyonu teşvik eder ve lökosit yuvarlanmasını inhibe ederek inflamatuvar tepkileri azaltır. Bunun yanı sıra, bağışıklık tepkilerini artırarak vücudun savunma mekanizmasını güçlendirir (Dubocovich & Markowska, 2005).

2.4.3.4. Melatonin Biyolojik Etkileri

Melatonin, çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli roller üstlenir; bu roller arasında DNA'nın kimyasal karsinojenlere karşı korunması, endokrin ritmin düzenlenmesi, sinir sistemi üzerinde koruyucu etkilerin sağlanması, immün sistemin aktivasyonu ve serbest

radikallerin temizlenmesi bulunur. Bu hormon, vücudun farklı organ ve dokularında hem doğrudan serbest radikal süpürücü olarak hem de dolaylı olarak antioksidan etkiler sergileyerek bu süreçlere katkıda bulunur(Aydoğdu vd., 2007; Yildirim vd., 2006).

Melatonin, sirkadiyen ritim ve uyku düzenlemesi başta olmak üzere, bağışıklık sistemini güçlendirme, yaşlanma süreçlerini yavaşlatma, cinsel olgunlaşma ve üreme gibi bir dizi önemli fizyolojik işlevde rol oynar. Araştırmalar, melatoninin güçlü antiproliferatif ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellikler, melatoninin anti-neoplastik ve yaşlanma karşıtı etkilere sahip bir bileşik olarak ön plana çıkarır (Brzezinski, 1997; Reiter vd., 2005).

Melatonin hem yağda hem de suda çözünabilir özelliği sayesinde, biyolojik sistemlerde olağanüstü bir esneklik kazanır. Bu çift çözünürlük kapasitesi, melatoninin kan-beyin bariyerini ve plasentayı kolaylıkla geçmesine olanak tanır, böylece hücreler ve dokular arası geniş bir alanda serbest radikallere karşı antioksidan etki gösterebilir. Bilinen herhangi bir morfofizyolojik bariyerin olmaması, melatoninin hücrelerin içinde, organeller dahil olmak üzere her bölümüne kolayca ulaşabilmesini sağlar. Bu geniş erişilebilirlik, melatoninin hücre zarlarını, organelleri ve çekirdeği etkili bir şekilde serbest radikal hasarından korumasına imkan verir, böylece hücrelerin sağlıklı işlevini destekler ve çeşitli hastalıkların önlenmesine yardımcı olur (Arendt, 1998; Cagnacci, 1996).

Melatonin, immün sistemi üzerinde hem direkt hem de dolaylı yollarla etkili olabilir. Direkt etkileri, özellikle melatonin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptör aracılı etkilerin büyük ölçüde MT2 reseptörü yoluyla olduğunu göstermiştir. Örneğin, insan T lenfositlerinde melatonin varlığı tespit edilmiş, bu da melatonin reseptörlerinin bu hücrelerde aktif olduğunu ve melatonin sinyallerinin bağışıklık yanıtını düzenleyebileceğini göstermektedir (Hotchkiss & Nelson, 2002).

Melatonin, kemik sağlığı üzerinde çok yönlü etkilere sahiptir ve hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerindeki etkileriyle kemik kaybını önlemeye ve mevcut durumları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Özellikle, melatonin osteoklastlardaki oksidatif stresi azaltarak, bu hücrelerin zarar görmesini ve aşırı aktivasyonunu önler. Bu, oksidatif stresin osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini teşvik edici etkisini azaltır, böylece kemik yıkımı azalır. Melatonin aynı zamanda osteoblastlar tarafından osteoprotegerin adlı proteinin ekspresyonunu artırarak çalışır. Osteoprotegerin, osteoklast öncüllerinin olgun

osteoklastlara dönüşümünü inhibe eden bir sinyal molekülüdür, bu da kemik rezorpsiyonunun azalmasına neden olur. Bu mekanizma, osteoklast aktivitesini doğrudan sınırlayarak kemik kaybını azaltır ve kemik yoğunluğunu artırır (Maria vd., 2018).

Melatonin, onkostatik bir ajan olarak kullanıldığında etkili bir şekilde antitümör özellikler sergiler. Bu etkiler, antiproliferatif aktiviteler, immün sistem üzerindeki uyarıcı etkiler ve antioksidan aktiviteler olarak tanımlanmıştır. Antiproliferatif etkileri, kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederken, immüностimülatör etkileri, konakçının antikanser savunmasını güçlendirerek vücudun kanser hücrelerine karşı daha etkili mücadele etmesine yardımcı olur. Ayrıca, antioksidan aktivitesi, kanserle ilişkili oksidatif stresi azaltarak hücre hasarını ve mutasyon potansiyelini minimize eder (Claustrat vd., 2005).

Melatonin, antioksidan özellikleri sayesinde inflamasyon sürecinin başlamasını ve sürdürülmesini engelleyerek önemli antienflamatuar etkiler sergiler. Bu etkiler, inflamasyonun hücresel ve moleküler mekanizmalarını modüle ederek gözlenir (Mauriz vd., 2013). Özellikle, melatonin siklooksijenaz 1 ve 2 (COX1, COX2) enzimlerinin aktif bölgelerine bağlanarak, özellikle COX2 enzimini inhibe eder. COX2 inhibisyonu, inflammatuar süreçlerin ve ilişkili ağrının azaltılmasına yardımcı olur (Tomás-Zapico & Coto-Montes, 2005). Ek olarak, melatonin, fibromiyalji ve migren gibi kronik ağrıya sebep olan birçok hastalıkta ağrıyı azaltma konusunda etkin olduğu bildirilmiştir (Mease, 2005).

Melatonin, IL-1, TNF- α gibi proinflammatuar sitokinlerin ve TGF gibi önemli hücresel büyüme ve onarım faktörlerinin üretimini teşvik edebilir. Bu etkileri, melatoninin inflammatuar yanıtları modüle edebilme ve hücresel iyileşme süreçlerini destekleme kapasitesini gösterir. Aynı zamanda, melatonin güçlü bir immünomodülatör ve nöroendokrin hormondur. İmmün sistem üzerinde düzenleyici bir etki gösterirken, aynı zamanda monositlerin ve fibroblastların sitokin üretimini ve proliferasyonunu uyararak anjiyogenezi etkileyebilir (Soybir vd., 2003).

2.4.3.5. Melatonin Antioksidan Etkisi

Epifiz bezinde üretilen melatonin, üretim sonrası vasküler sisteme hızlı bir şekilde salınır ve bu hızlı salınım, melatoninin yüksek lipofilik özellikleri ile ilişkilidir. Pinealositlerin hücre zarlarından ve kılcıl damarları kaplayan endotelial hücrelerden

kolayca geçmesini sağlayan bu özellik, melatoninin gece boyunca kan seviyelerinin yükselmesine neden olur. Yüksek lipofilik doğası sayesinde, kan dolaşımına girdikten sonra melatonin, diğer vücut sıvılarına ve vücudun hemen hemen tüm hücrelerine kolayca yayılabilir. Bu özellik, melatoninin vücut içinde geniş bir etki alanına sahip olmasını sağlar ve çeşitli fizyolojik süreçler üzerinde etkili bir biçimde çalışmasına olanak tanır (Reiter, 1993).

Melatonin, vücuttaki antioksidan etkisini üç temel mekanizma ile gösterir:

2.4.3.5.1. Direkt Antioksidan Etki

Melatonin molekülünün antioksidan etkisi, özellikle yapısındaki pirol halkasından kaynaklanır. Bu halka, melatoninin, serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri gibi oksidan maddelerle etkili bir şekilde reaksiyona girmesi için uygun hale getirir. Melatonin, reseptörlerden bağımsız olarak, bu zararlı maddelere elektron sağlayarak onları nötralize eder ve böylece oksidatif zararı azaltır. Melatonin, süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve peroksinitritler gibi çeşitli zararlı molekülleri etkili bir şekilde detoksifiye edebilir (Arendt, 1998; Reiter vd., 2000).

2.4.3.5.2. İndirekt Antioksidan Etki

Reseptör bağımlı mekanizmalarda, melatonin özellikle çeşitli antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını artırarak etki gösterir. Bu enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve g-glutamilsistein sentetaz bulunur. Melatonin, bu enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırarak, hücrelerin oksidatif stresle daha etkin mücadele etmesini sağlar. Ayrıca, melatonin peroksinitritlerin artışını teşvik ederek, bu güçlü oksidanları nötralize eden enzim sistemlerini aktive eder (Arendt, 1988; Reiter vd., 2000).

2.4.3.5.3. Prooksidan Enzim Aracılı Etki

Melatonin, güçlü bir antioksidan etki göstermekle kalmayıp, aynı zamanda prooksidan enzimlerin inhibisyonu yoluyla da oksidatif stresi azaltmada önemli bir rol oynar. Özellikle, nitrik oksit sentetaz (NOS) gibi pro-oksidatif enzimlerin inhibisyonu, melatoninin oksidatif stresle mücadeledeki etkilerini daha da artırır. NOS, nitrik oksit ve sonradan oluşabilecek peroksinitrit gibi reaktif oksijen türlerinin üretiminde kilit bir role

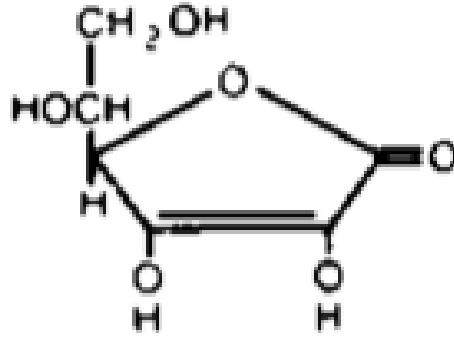
sahiptir. Laboratuvar koşulları ve canlı organizma üzerinde yapılan çalışmalarda, melatoninin fizyolojik konsantrasyonlarda bile NOS aktivitesini başarılı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Bettahi vd., 1998).

2.4.4. Askorbik Asit (C Vitamini)

C vitamini (askorbik asit; $C_6H_8O_6$), altı karbonlu bir lakton yapısına sahiptir ve insanlar dışındaki birçok memeli tarafından karaciğerde, kuşlar ve sürüngenlerde ise böbreklerde glukozdan sentezlenebilir. C vitamini, güçlü bir elektron donörü olarak işlev görür ve serbest askorbat radikalini oluşturarak antioksidan veya indirgeyici ajan olarak hareket eder. Bu radikal kararlı olmayıp, diğer bileşiklerle reaksiyona girmez, bu da C vitaminini ideal bir elektron donörü yapar. Askorbik asit ayrıca, memeli canlılarda ve mayalarda birçok enzimde kofaktör olarak önemli görevler üstlenir. Bu enzimlerin işlevlerini destekleyerek, hücre içi gen ekspresyonunu düzenler ve intraselüler proteinleri oksidatif hasarlardan korur. Ayrıca, *in vitro* koşullarda düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonunu önler ve lipid peroksidasyon ürünlerinin uzaklaştırılmasına yardımcı olur (Padayatty SJ vd., 2001).

Meyve ve sebzeler genel olarak C vitamini için mükemmel kaynaklardır, ancak içerdikleri C vitamini miktarı büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Özellikle narenciye, kivi, mango gibi meyveler ile biber ve brokoli gibi sebzeler C vitamini açısından zengindir. Buna karşın, elma ve muz gibi bazı temel gıdalar daha düşük C vitamini içeriğine sahiptir. C vitamini, ısıtma ve uzun süreli depolama gibi işlemler sırasında ciddi şekilde azalabilir. Günlük olarak tüketilen beş ila dokuz porsiyon taze, dondurulmuş veya az işlem görmüş meyve ve sebze, yaklaşık olarak 200 mg C vitamini sağlamakta olup, bu miktar yeterli günlük alım için önemli bir katkı sağlar (Lykkesfeldt & Carr, 2023).

C vitamini için biyokimyasal isimlendirmeler arasında Askorbik asit (L-askorbik asit), L-treoheks-2-enoik asit- γ -lakton ve L-ksilo askorbik asit bulunur. L-askorbik asit, özellikle oksijen ve ısıya maruz kaldığında stabilitesini kaybedebilir ve dehidro-L-askorbik asite oksitlenir. Dehidro-L-askorbik asit daha da ileri bir hidroliz reaksiyonuna uğrayarak, 2,3-diokso-L-gulonik asite dönüşür. Bu ara ürün daha sonra L-treonik asit ve oksalik asite dönüşür (Levine, 1986).



Şekil 2.7: Askorbik Asit

2.4.4.1. C Vitamini Metabolizması

C vitamini, bazı hayvanlarda karbonhidratlar gibi monosakkaritlerle benzer mekanizmalar kullanarak emilir. C vitamini sentezleyemeyen türlerde, yani C vitamini alımına diyetle bağımlı olan türlerde (örneğin insanlar), C vitamini emilimi, genellikle sodyum bağımlı aktif bir taşıma sistemi aracılığıyla gerçekleşir (Spencer vd., 1963).

Diyetten alınan C vitamininin biyoyararlanımı genellikle yüksek olup, emilim oranı yaklaşık %80 ile %90 arasında değişebilir (Kallner vd., 1977). C vitamini metabolizması ve emilimi, alış şekli, alınan doz ve beslenme gibi faktörlerle yakından ilişkilidir. İnsanlarda ve bazı hayvan türlerinde, örneğin kobaylarda, C vitamini absorpsiyonu sodyuma bağımlı aktif transport mekanizması aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreç, enerji kullanarak, sodyum iyonları ile birlikte C vitamini moleküllerinin bağırsak hücrelerinden kan dolaşımına taşınmasını sağlar. İnsanlarda bu aktif taşıma sistemi özellikle jejunumda yoğunlaşmıştır, burası ince bağırsağın orta kısmıdır. Kobaylarda ise bu sistem, ince bağırsağın daha alt kısmı olan ileumda daha aktiftir. Bu farklılık, her iki türde de C vitamini taşınmasında benzer mekanizmaların kullanıldığını, ancak farklı bağırsak bölgelerinin bu süreçte öne çıktığını gösterir. Ayrıca, kobaylarda duodenal ve proksimal jejunum bölgeleri de C vitamini emilimi için önemli yerlerdir (McDowell L. R., 2000).

Askorbat iyonu, küçük boyutu nedeniyle böbreklerdeki renal glomerular filtrelerden kolayca geçebilir. İnsan vücudunda serumdaki C vitamini konsantrasyonu arttığında, bu vitaminin böbreklerdeki tubuler hücreler tarafından geri emilimi de artar. Ancak, bu geri emilim mekanizması belirli bir noktaya kadar etkilidir. Serum askorbat

konsantrasyonu yaklaşık 1.6 mg/dL seviyesine ulaştığında, tubuler geri emilim kapasitesi doymuş olur. Bu durumda, ek askorbat iyonları geri emilemez ve idrarla atılır. Eğer serum konsantrasyonu daha da artarak yaklaşık 2.5 mg/dL seviyesine ulaşırsa, askorbat asidin idrarla atılması daha belirgin hale gelir (Horio vd., 1986).

C vitamini, vücudun bazı dokularında oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur; özellikle adrenal bezler, hipofiz, timus, korpus luteum ve retina gibi bölgelerde plazma konsantrasyonundan yaklaşık 100 kat fazla, beyin, testis, tiroid, ince bağırsak mukozası, lenf bezleri, akciğer, karaciğer, dalak, akyuvarlar, pankreas ve tükürük bezleri gibi dokularda ise 10 ile 100 kat arasında bir konsantrasyon artışı gösterir (Gupta vd., 2002).

2.4.4.2. C Vitamini Fonksiyonları

C vitamini, biyolojik işlevleri bakımından oldukça çeşitlidir ve bu işlevler, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar şeklinde ikiye ayrılır. Enzimatik olmayan reaksiyonları, özellikle C vitamini için önemlidir çünkü bu reaksiyonlar onun güçlü bir antioksidan olarak ün kazanmasını sağlar. Askorbat, patofizyolojik olarak önemli serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini etkin bir şekilde azaltabilir. Ayrıca, C vitamini lipitte çözünen E vitamininin oksitlenmiş formunu yenileyebilir, bu da onun antioksidan kapasitesini daha da artırır. Bu özellikler sayesinde, C vitamini DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel makromoleküllerin oksidatif hasardan korunmasında kritik bir rol oynar. Ancak, bu genel antioksidan aktivitenin klinik önemi, özellikle in vivo koşullarda değerlendirmesi zor olabilir. Yine de, oksidatif hasarın, kardiyovasküler hastalık, kanser gibi çeşitli kronik hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesi ile nedensel olarak bağlantılı olduğuna dair geniş bir bilimsel konsensüs bulunmaktadır (Lykkesfeldt & Carr, 2023).

C vitamini en belirgin ve iyi anlaşılan rolü kolajen biyosentezinde yer almasıdır. Kolajen, deri, bağ dokusu, kemik ve dişlerin organik materyali gibi birçok yapıda bulunan sert, lifli ve hücreler arası bir proteindir. C vitamini, özellikle lizin ve prolin amino asitlerinin hidrosilasyonunu katalizleyen önemli bir kofaktördür; bu reaksiyonlar, kolajen moleküllerinin stabil bir şekilde katlanmasına ve sonrasında güçlü lifler oluşturacak şekilde çapraz bağlarla birleşmesine olanak tanır (Barnes & Kodicek, 1972).

Askorbat, vücuttaki çeşitli biyokimyasal süreçlerde önemli bir kofaktördür. Norepinefrin ve karnitin biyosentezlerinde, peptid hormonlarının amidasyonunda, tirozin metabolizmasında, tetrahidrobiyopterin indirgenmesinde ve endotelial nitrik oksit sentazın denitrosilasyonu ve fosforilasyonu gibi süreçlerde yer alır. Bu süreçler, C

vitamininin nörotransmitter sentezi, enerji üretimi ve vazorelaksasyon gibi hayati fonksiyonları desteklemesini sağlar (Lykkesfeldt & Carr, 2023).

C vitamini, serbest radikallerle mücadelede önemli bir rol oynar. Hidroksil radikali, singlet oksijen ve süperoksit gibi serbest radikallerin yıkıcı etkilerini nötralize ederek, hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasına yardımcı olur. Bu özelliği, C vitaminini antioksidan savunma sisteminde kritik bir bileşen yapar. Ayrıca, C vitamini fizyolojik stres yanıtlarında da etkilidir (Pugliese, 1998). Travma ve cerrahi müdahaleler gibi stresli durumlarda, plazma askorbik asit seviyelerinin düşmesi yaygın bir durumdur. Bu düşüş, vücudun artan metabolik talepleri ve oksidatif stresle başa çıkma ihtiyacıyla ilişkilendirilir. C vitamini, bu tür durumlarda önemli bir fizyolojik anti-stresör olarak işlev görür (MacKay & Miller, 2003).

2.4.4.3. C Vitaminin Kemik ve Kıkırdak Doku Üzerine Etkisi

Askorbik asit, kemik sağlığı ve gelişimi üzerinde etkili bir role sahiptir. Hem in vitro hem de in vivo yapılan çalışmalar, C vitamininin kemik hücresi türleri üzerinde çeşitli etkileri olduğunu göstermiştir. Özellikle, kondrositler üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, C vitamininin bu hücrelerin farklılaşmasında kritik roller oynadığını ortaya koymuştur (Daniel vd., 1984; Leboy vd., 1989).

Çeşitli in vitro çalışmalar, kültürlenmiş osteoblast benzeri hücrelere C vitamini ilavesinin, hücre dışı matrisin kollajen ile zenginleşmesini ve ilk birikimini teşvik ettiğini göstermiştir. C vitamini osteoblast fenotipi ile ilişkili spesifik genlerin ifadesini uyarır. Bu genler arasında ALP, OCN, OPN, ONC ve Runx2 (runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2) bulunur. Askorbik asit osteoklastlar üzerinde de önemli etkilere sahiptir. İn vitro çalışmalar, askorbik asitin osteoklast aktivitesi üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur (Lykkesfeldt & Carr, 2023).

3. ÇALIŞMA VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 07.03.2024 tarih ve 51879863-16 sıra numarası ile onay alındı. Çalışmamızın deney aşamaları Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Çalışmamızda ağırlıkları 300-400 gr arasında olan 41 adet genç-erişkin erkek Wistar-Albino Rat deney hayvanı kullanılmıştır. Ratlar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırmaları Birimi'nde üretilmiş olup deney boyunca (hayvanın yaşadığı dönemdeki deney aşaması) sabit 20-22 °C sıcaklıkta ve %40-60 nemli ortamda tutulmuştur. Yapay gün/gece ortamı 12 saatlik devreler halinde aydınlatmayla sağlanmıştır. Hayvanların beslenmesi, yemler hazır peletler şeklinde günlük 20 gr olacak şekilde su ise 40 ml olacak şekilde sağlanmıştır. Çalışma kapsamındaki bütün uygulamalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun izni ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırmaları Birimi Yönergesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kuruluş ve İşleyiş Yönergesi ve Helsinki Deklarasyonu Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik Yasaları'na uygun olarak yapılmıştır.

3.3. Deney Prosedürü ve Hazırlık

Anestezi öncesi uygun doz ayarlaması için bütün ratlar tek tek elektronik tartı ile tartılarak ağırlıkları belirlenmiştir. Anestezik ilaç olarak %10'luk Ketamin HCl (10mg/kg) (Ketalar®, Pfizer, New York, ABD) ve %2'lik Ksilazin (10 mg/kg) (Xylazinbio, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) kombine edilerek kullanıldı. Anestezik, sol kasık bölgesine intraperitoneal teknikle uygulandı.

Ratların 5 tanesi kontrol grubu, 36 tanesi de deney grubu olarak ayrılmıştır. Deney grupları kendi içinde 9'ar ratdan oluşacak şekilde dört gruba ayrılmıştır.

1. grup (G1) olan kontrol grubunda bulunan ratlara diş çekimi, RT, melatonin veya askorbik asit enjeksiyonu yapılmadı.

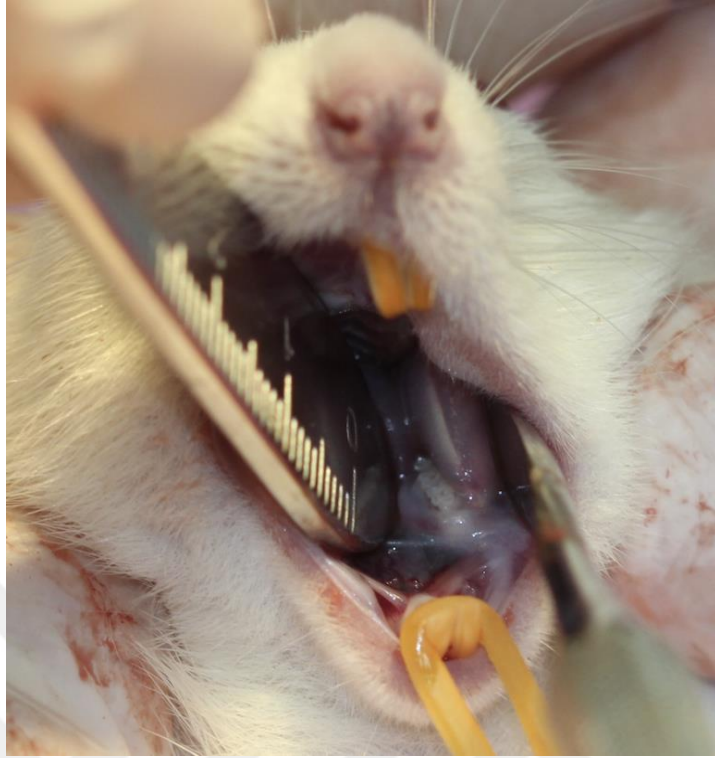
2. gruptaki (G2) ratların sol mandibulasına tek doz 20 gy RT uygulandı. 1 hafta

sonra ratlara anestezi sağlamak için 5-8+75-90 mg/kg olacak şekilde ksilazin+ ketamin uygulandı. Daha sonra ratların hemostat yardımıyla sol mandibuladaki 3 adet molar dişinin çekimi gerçekleştirildi.

3. gruptaki (G3) ratların sol mandibulasına tek doz 20 gy RT uygulandı. 1 hafta sonra ratlara anestezi sağlamak için 5-8+75-90 mg/kg olacak şekilde ksilazin+ ketamin uygulandı. Daha sonra ratların hemostat yardımıyla sol mandibuladaki 3 adet molar dişinin çekimi gerçekleştirildi ve aynı günde başlanan ve 21 gün devam eden günlük 20 mg/kg intraperitoneal melatonin enjeksiyonu uygulandı.

4. gruptaki (G4) ratların sol mandibulasına tek doz 20 gy RT uygulandı. 1 hafta sonra ratlara anestezi sağlamak için 5-8+75-90 mg/kg olacak şekilde ksilazin+ ketamin uygulandı. Daha sonra ratların hemostat yardımıyla sol mandibuladaki 3 adet molar dişinin çekimi gerçekleştirildi ve aynı günde başlanan ve 21 gün devam eden günlük 100 mg/kg intraperitoneal askorbik asit enjeksiyonu uygulandı.

5. gruptaki (G5) ratların sol mandibulasına tek doz 20 gy RT uygulandı. 1 hafta sonra ratlara anestezi sağlamak için 5-8+75-90 mg/kg olacak şekilde ksilazin+ ketamin uygulandı. Daha sonra ratların hemostat yardımıyla sol mandibuladaki 3 adet molar dişinin çekimi gerçekleştirildi ve aynı günde başlanan ve 21 gün devam eden günlük 20 mg/kg melatonin ve 100 mg/kg askorbik asit intraperitoneal enjeksiyonu uygulandı.



Şekil 3.1: Diş Çekimi Öncesi Rat Ağız İçi Görüntüsü

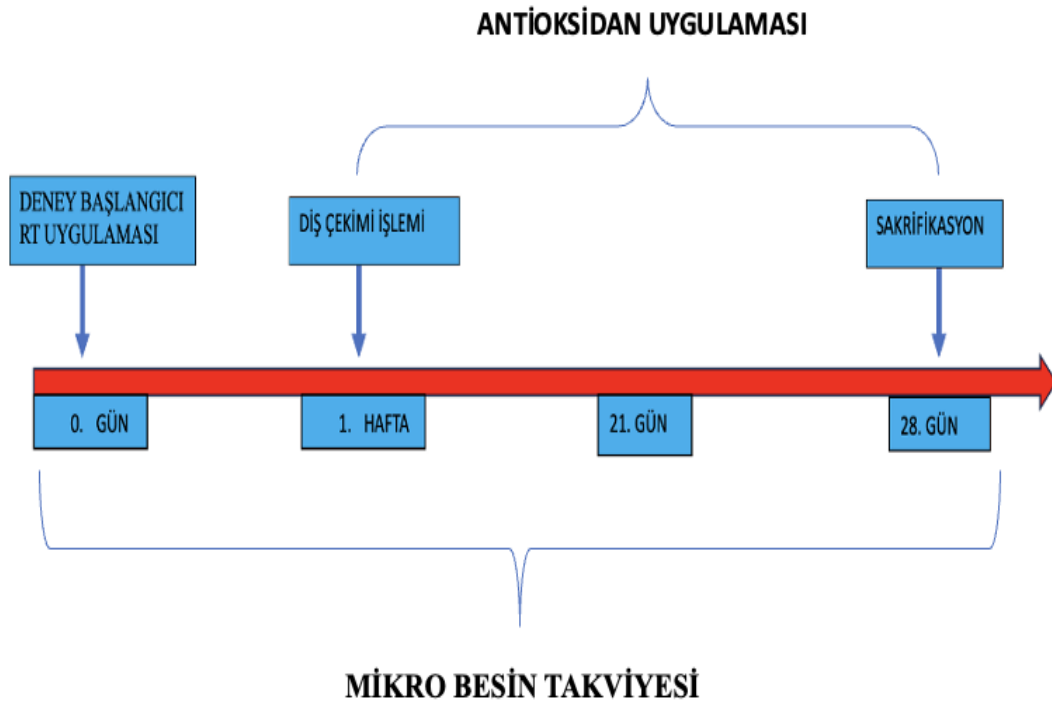


Şekil 3.2: Diş Çekimi Sonrası Rat Ağız İçi Soket Görüntüsü



Şekil 3.3: Ekstraksiyonu Yapılan Dişlerin Görüntüsü

Deney sürecinin akış şeması Şekil 3.4' te verilmiştir.



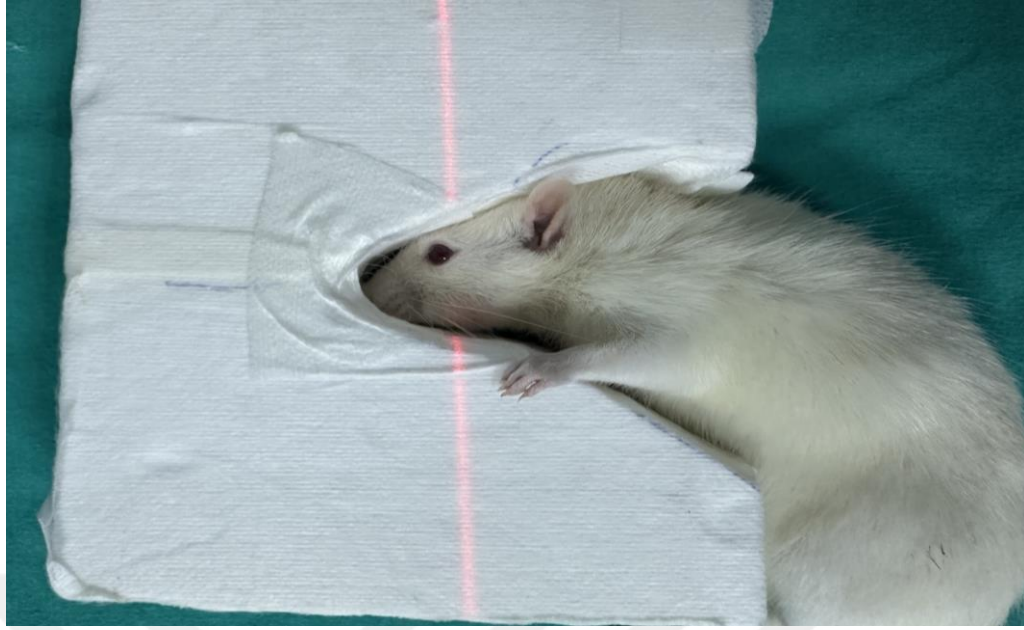
Şekil 3.4: Çalışma Prosedürü

3.4. Radyoterapi Prosedürleri

Radyoterapi, Tokat Gaziosmapaşa Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde bir radyasyon onkolog gözetiminde, bir Varian Clinac DHX 5776 Lineer Hızlandırıcı (LINAC) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, ABD) ile uygulandı (Şekil 3.5). Işınlama, intraperitoneal (i.p.) ketamin (75 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) enjeksiyonları ile genel anestezi altında yapıldı. Ratlar sol taraflarına yerleştirildi ve sabitlendi. Toplamda, deney gruplarındaki 36 rat aynı şekilde konumlandırıldı ve dış ışın radyasyonu yöntemi kullanılarak 2,5 Gy/dk hızında 20 Gy'lik tek bir radyasyon dozuna sahip preoperatif RT uygulandı (Yamasaki vd., 2020).



Şekil 3.5: Varian Clinac DHX 5776 Lineer Hızlandırıcı (LINAC)

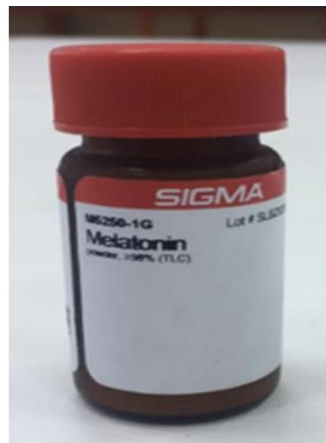


Şekil 3.6: Ratların RT Uygulaması Esnasındaki Konumlandırılması

3.5. Mikro besin Antioksidanların Hazırlanması ve Uygulanması

3.5.1. Melatonin Hazırlanması ve Uygulanması

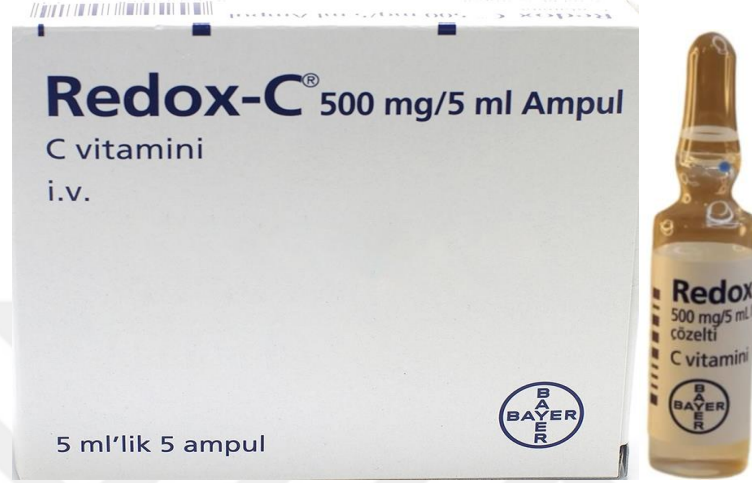
Çalışmada kullanılan melatonin Sigma Aldrich (St. Louis, Missouri, ABD) ‘den temin edildi ve kullanıldı. Toz halde olan 2 gr melatonin 1.5 ml saf alkol ve 90 ml serum fizyolojikle sulandırılarak %98,3’lük bir karışım elde edildi. 3. ve 5. gruptaki ratlara günlük 20 mg/kg olacak şekilde her sabah aynı saatte intraperitoneal melatonin enjeksiyonu uygulandı.



Şekil 3.7: Melatonin

3.5.2. Askorbik Asitin Hazırlanması ve Uygulanması

Çalışmada kullanılan Askorbik asit (Redox-c 500mg/5 ml) (Mefar İlaç San. A.Ş., İstanbul, Türkiye) 4. ve 5. gruptaki ratlara 21 gün devam eden günlük 100 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı.



Şekil 3.8: Askorbik Asit

3.6. Sakrifikasyon

Tüm gruplar RT uygulamasından 28 gün sonra ketamin ve ksilazin karışımı yüksek doz enjekte edilip uyutuldu. Dekapitasyon (baş kesme) yapıldı ve tüm gruplardaki ratların sol mandibulaları bir piezzo cihazı yardımıyla çıkarıldı. Mandibula üzerindeki tüm yumuşak dokular temizlendi. Histolojik olarak değerlendirilecek alan izole edildi.

3.7. Histolojik İşlemler

3.7.1. Doku Numunesi Alımı ve Takibi

Deney sonunda ratların radyasyon uygulanan ve dış çekimi yapılan sol mandibulaları çıkarılıp ve %4'lük tamponlu nötral formalin solüsyonunda iki gün fikse edildikten sonra EDTA'lı yavaş dekalsifikasyon solüsyonunda 1 ay süre ile dekalsifiye edildi. Rutin histolojik doku takibi işlemleri sonrasında her gruptaki tüm ratların çene kemikleri dikey olarak hepsi aynı yönelimde olacak şekilde parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki çene kemiklerinden rotary mikrotom (Leica RM2135, Germany) ile 4 µm kalınlıkta ardışık seri kesitler alınıp lamlara yerleştirildi. Hematoksilen eosin ve immünohistokimyasal olarak boyanacak preparatlar haline getirildi.

3.7.2. Hematoksilen-Eozin Boyama

Formalinle fikse edilip parafin bloklara gömülen çene kemiği dokusu kesitlerinin hematoksilen eozin boyaması özetle şu şekilde yapıldı: Deparafinizasyon, rehidratasyon, hematoksilen solüsyonunda bekletme, akarsuda yıkama, asit alkole daldırma, distile su, eosin boya solüsyonunda bekletme, distile suda yıkama, alkol serilerinden (%80, 90, 96, 99) ve ksilenlerden geçirildikten sonra lamel ile kapatma işlemleri gerçekleştirildi.

3.7.3. Histopatolojik Analiz

Hematoksilen eozin boyalı çene kemik doku kesiti preparatları araştırma ışık mikroskobu (Nikon Eclipse 200; Japonya) ile değerlendirildi. Her bir grupta çene kemiği dış çekimi ve radyasyon uygulama alanı ve yakın komşuluğu civarındaki dokunun histolojik yapısal durumu kalitatif olarak tüm gruplarda gözlemlendi.

3.7.4. İmmünohistokimyasal Boyama

Formalinle fikse edilip parafin bloklara gömülen mandibula kemik dokularından alınan 4 µm kalınlıktaki ince doku kesitleri ALP, BMP, ONC ve TRAP moleküllerin immün ekspresyonlarını tespit etmek amacıyla indirekt immünohistokimyasal boyama protokolüne göre boyandı. İmmünohistokimyasal boyama prosedürü özetle şu şekilde uygulandı. Polilizinli lamlara alınmış olan 4 µm kalınlıktaki ince doku kesitleri 60°C etüvde parafini eritilip ksilenlerde deparafinize edildikten sonra gittikçe seyren alkol serilerinden (%100,90,80,70) geçirilerek distile suda rehidrate edildi. 10 mM sitrikasit içerisinde mikrodalga ile antijen retrieval işlemi sonrasında %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) solüsyonunda (10 dk) endojen peroksidaz blokajı yapıldı. Fosfat buffer solüsyonunda (PBS) yıkanıp (3x5 dk) çevresi hidrofobik (pappen) kalem ile sınırlandıktan sonra non-immün bloklama serumu damlatılarak nemli karanlık ortamda 15 dk bekletildi. Doku kesitler üzerine ALP (1/100, Biorbyt, USA), BMP (1/200, Elabscience Biotechnology, USA), ONC (Elabscience Biotechnology; 1/50, USA) ve TRAP (Biorbyt; 1/100, USA) primer antikorlar eklenip kapalı nemli bir ortamda ±4°C de gece boyu inkübe edildi. PBS ile yıkama işlemi (3x5 dk) sonrası biyotinli sekonder antikor ile kapalı nemli karanlık ortamda 45 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS ile yıkama (3x5 dk) sonrasında ikinci bir sekonder antikor streptavidin-horseradish

peroxidase conjugated reagent (HRP) damlatılıp kapalı nemli bir ortamda inkübe (30 dk) edildiler. PBS yıkama işlemi (3x5 dk) sonrası amino etil karbozol (AEC) kromojen solüsyonu ile renklendirildi. Hematoksilen ile zıt boyama yapıp distile sudan geçirildikten sonra su bazlı (aqueose mount reagen) kapama solüsyonu aracılığı ile lamelle kapatıldı. Negatif kontrol kesiti için birkaç kesite primer antikor yerine PBS damlatıldı bu kesitlerde immün boyanma gözlemlenmedi.

3.7.5. İmmünohistokimyasal analiz

Radyasyon uygulanıp dış çekimi yapılan bölge civarı kemik dokuda ALP, BMP, ONC ve TRAP moleküllerin immün boyanma şiddetlerinin tespiti araştırma ışık mikroskobu (Nikon Eclipse 200; Nikon) ile 40X büyütmede NIS-Element programında (Hasp ID:6648AA61; Nikon, Japonya) tablo 3.1'deki immün boyanma şiddeti skorlaması kriterleri temel alınarak gerçekleştirildi. Bu amaçla ALP, BMP, ONC ve TRAP moleküller için immunohistokimyasal olarak boyanmış doku kesitlerinde boyanmamış ve boyanmış hücreler / alanlar Tablo 4.1' deki boyanma reaksiyonu şiddetlerine göre kategorik olarak sayıldı. Elde edilen grup ortalama sonuçları $[\sum P_i(i+1)]$ formülü ile immünohistokimya H-skor değerlerine dönüştürüldü. Formülde; i: boyanma yoğunluğu skorunu, P_i : boyanan hücrelerin yüzdesini göstermektedir.

Tablo 3. 1: İmmün Boyanma Şiddeti Derecelendirme Kriterleri.

Skor	İmmün reaktivite
0+	Boyanma yok
1+	Zayıf şiddette boyanma
2+	Orta şiddette boyanma
3+	Şiddetli boyanma

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM, USA) ile yapılmıştır. Varyansların homojenitesi Levene istatistik testiyle incelenmiştir. Sonrasında, ALP, BMP, ONC ve TRAP moleküllerin immunohistokimyasal boyanma H-skor değerlerinin karşılaştırılması One-Way ANOVA Post Hoc çoklu testlerden Tukey HSD testi ile yapıldı. Grup ortalama

değerleri $\pm$ ortalama standart hata (SEM) şeklinde ifade edildi. $P < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

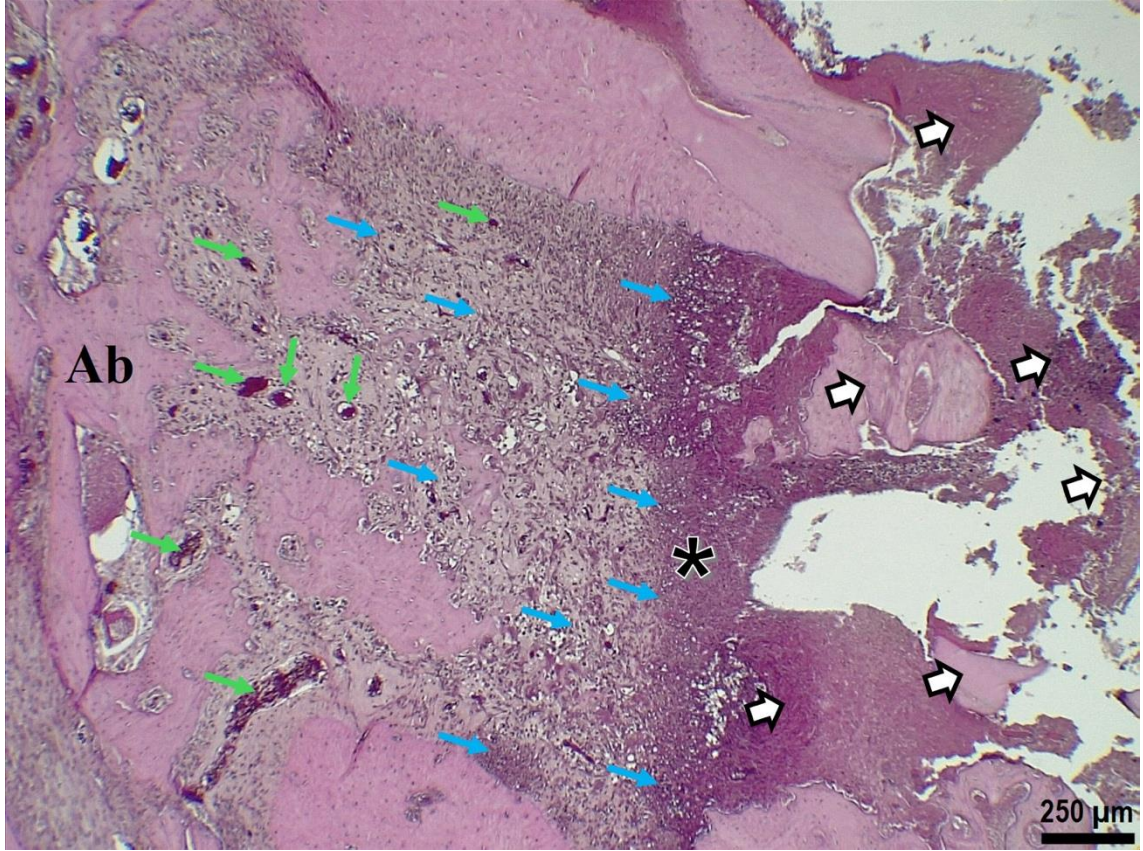
4.1. Histopatolojik Analiz Sonuçları

Hematoksilen-eozin boyanan kesitlerde kontrol grubunun (G1 grubunun) mikroskopik görüntülerinde çene kemiğinde dişler ve dişleri çene kemiğine tutunduran periodontal ligament ve çevresinde normal histolojik yapıda alveolar kemik doku görünümünde normal histolojik yapıda sağlıklı çene kemiği gözlemlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: G1 Grubundan Dişle Birlikte Normal Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Çene Kemiği Ve Dişe Ait Yapıların Normal Histolojik Yapısında Olduğu Görülmektedir. Dt:Diş, Pl:Periodontal Ligament, Ab:Alveolar Kemik (Hematoksilen eozin, Scale bar: 250 µm).

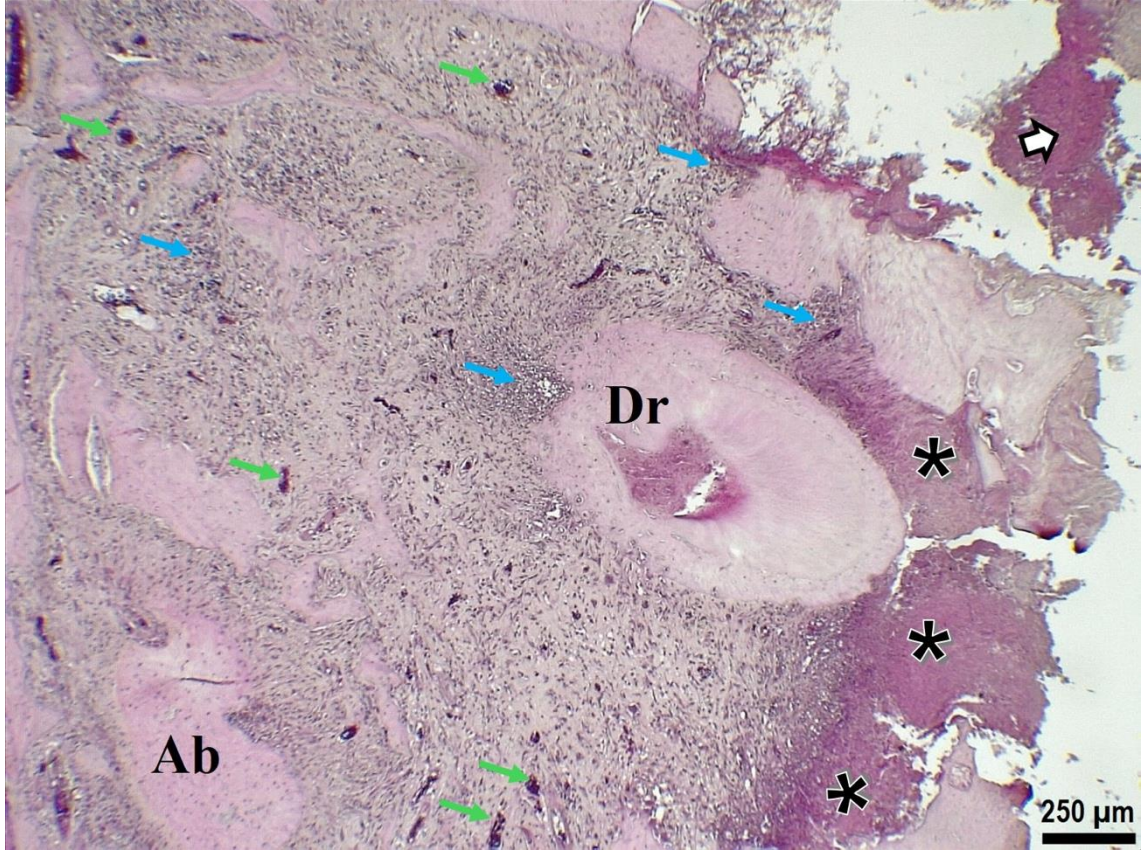
Hematoksilen-eozin boyanan kesitlerde radyasyon uygulanıp diş çekimi yapılan grubun (G2 grubu) mikroskopik görüntülerinde çene kemiğinde çekilmiş diş soket alanı ve çevre dokuda yoğun inflamasyon, doku erozyonu, ülserasyon ve normal doku yapısının bozulmuş olması gibi doku hasarları belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: G2 Grubundan Diş Çekimi Yapılan Çene Kemiğinden Temsili Örnek

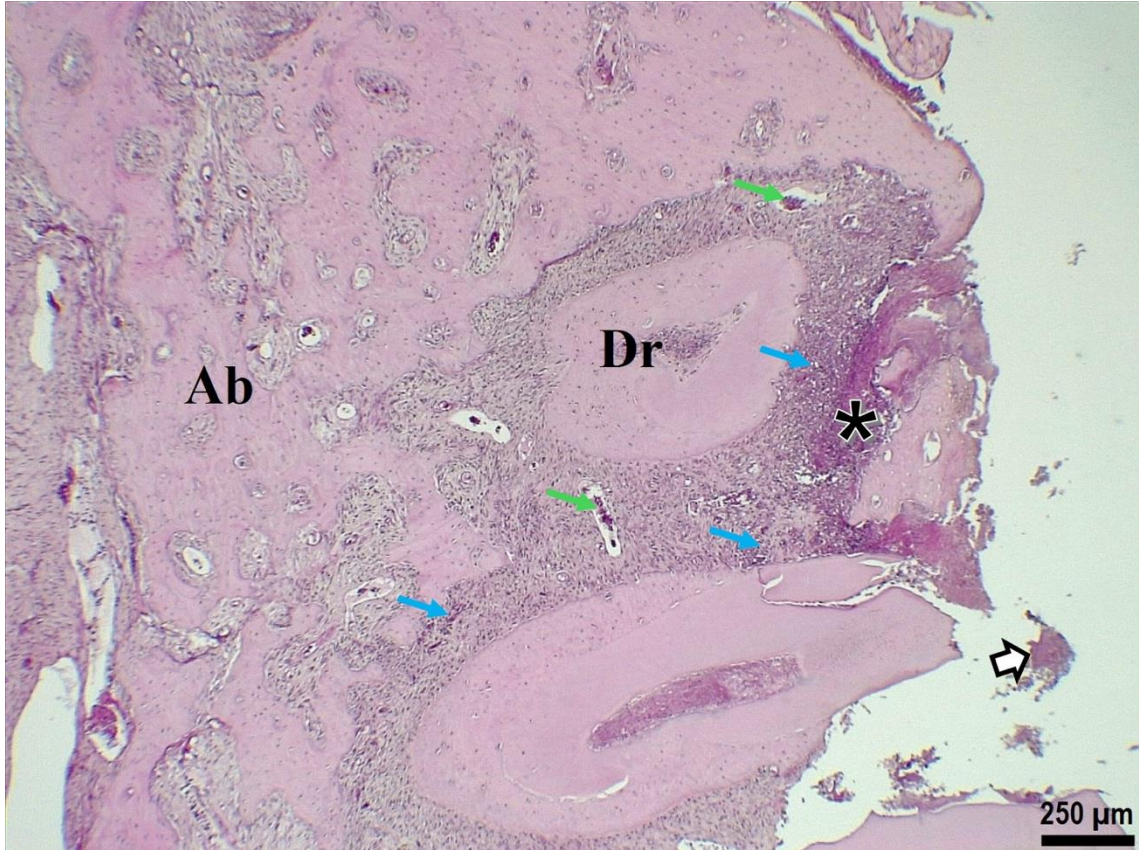
Bir Mikroskopik Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda Daha Yoğun Olmak Üzere İnflamatuvar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon ile Kemik Madde Kaybı Olduğu Görülmektedir. Ab: Alveolar bone, Kalın Ok: Doku Erozyonu, Mavi Ok: İnflamasyon, Yeşil Ok: Konjesyon (Hematoksilen eozin, Scale bar: 250 µm).

Hematoksilen-eozin boyanan kesitlerde melatonin grubunda (G3 grubu) mikroskopik görüntülerde çekilmiş diş soketi alanında ve çevre dokuda enflamasyon, doku erozyonu ve doku hasarının hafif bir şekilde azalmış olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3).



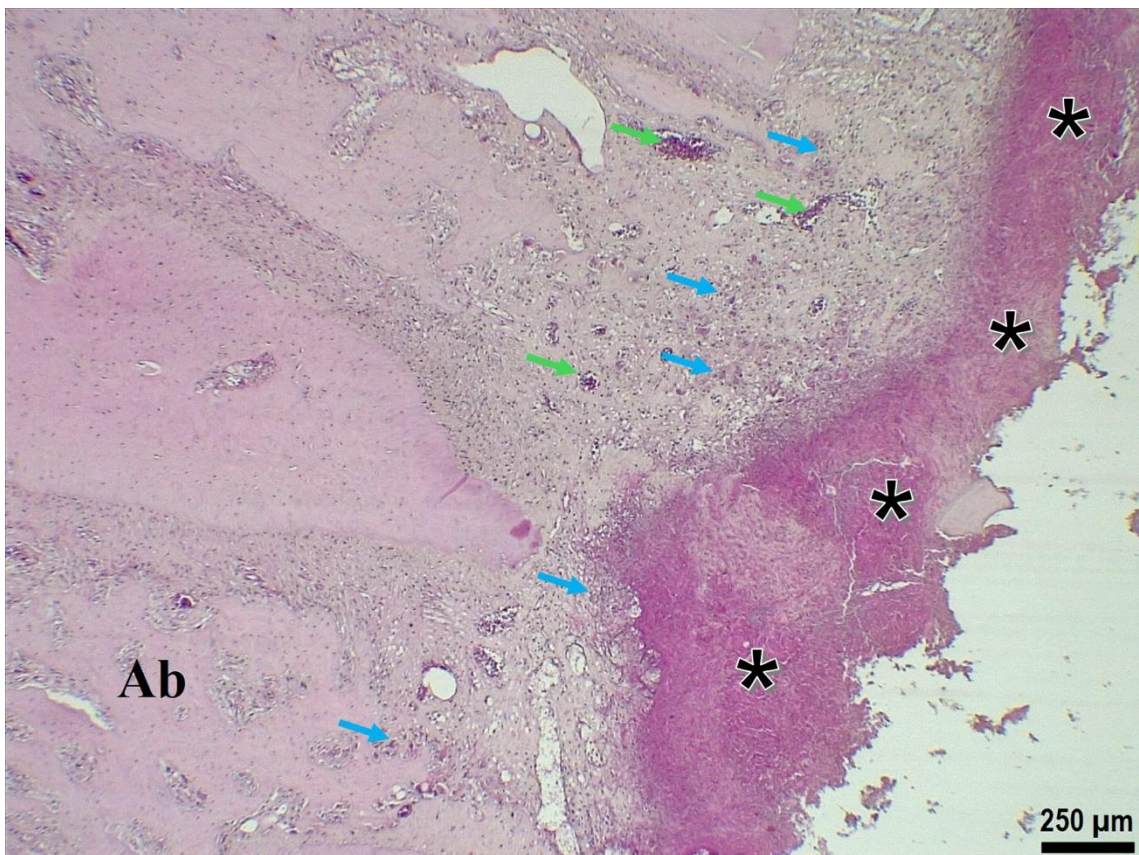
Şekil 4.3: G3 Grubundan Diş Çekilmiş Olan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda İnflamatuar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon İle Kemik Ara Madde Kaybı Görülmektedir. Ancak Hasar Alanı Yüzeyinde Bütünlük Az Da Olsa Sağlanmaya Başlamış Olduğu Görülmektedir. Ab: Alveolar Kemik, Dr: Diş Kökü, Kalın Ok: Doku Erozyonu, Mavi Ok: İnflamasyon, Yeşil Ok: Konjesyon, Yıldız: Reperatif Doku (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).

Hematoksilen-eozin boyanan kesitlerde askorbik asit grubunun (G4 grubu) mikroskopik görüntülerinde çekilmiş diş soketi alanı ve yakın çevre dokuda doku hasarlarının G3 grubu ile az çok benzer histolojik yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: G4 Grubundan Diş Çekilmiş Olan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Bir Mikroskopik Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda İnflamatuvar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon ile Kemik Ara Madde Kaybının Azalmış Olduğu Görülmektedir. Ab: Alveolar Kemik, Dr: Diş Kökü, Kalın Ok: Doku Erozyonu, Mavi Ok: İnflamasyon, Yeşil Ok: Konjesyon, Yıldız: Reperatif Doku (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 μm).

Hematoksilen-eozin boyanan kesitlerde melatonin ve askorbik asitin kombine uygulandığı grubunun (G5 grubu) mikroskopik görüntülerinde ise çekilmiş diş soketi alanı ve çevresinde doku hasarlarının belirgin olarak hafiflemiş olduğu hasar alanı yüzeyinin reperatif doku oluşumu ile epitel vari bir şekilde kapandığı gözlemlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: G5 Grubundan Diş Çekilmiş Olan Çene Kemiğinden Temsili Örnek Mikroskopik Bir Resim. Dişin Çekilmiş Olduğu Alanda İnflamatuar İnfiltrasyon, Doku Erozyonu, Ülserasyon ile Kemik Ara Madde Kaybı Gibi Doku Hasarlarının Belirgin Olarak Azalmış Olduğu ve Doku Yüzeyinde Korumucu Rejeneratif Epiteloid Doku Örtüsü Belirgin Olarak Görülmektedir. Ab: Alveolar Bone, Dr: Diş Kökü, Kalın Ok: Doku Erozyonu, Mavi Ok: İnflamasyon, Yeşil Ok: Konjesyon, Yıldız: Reperatif Doku (Hematoksilen Eozin, Scale Bar: 250 µm).

4.2. İmmunohistokimya Analiz Sonuçları

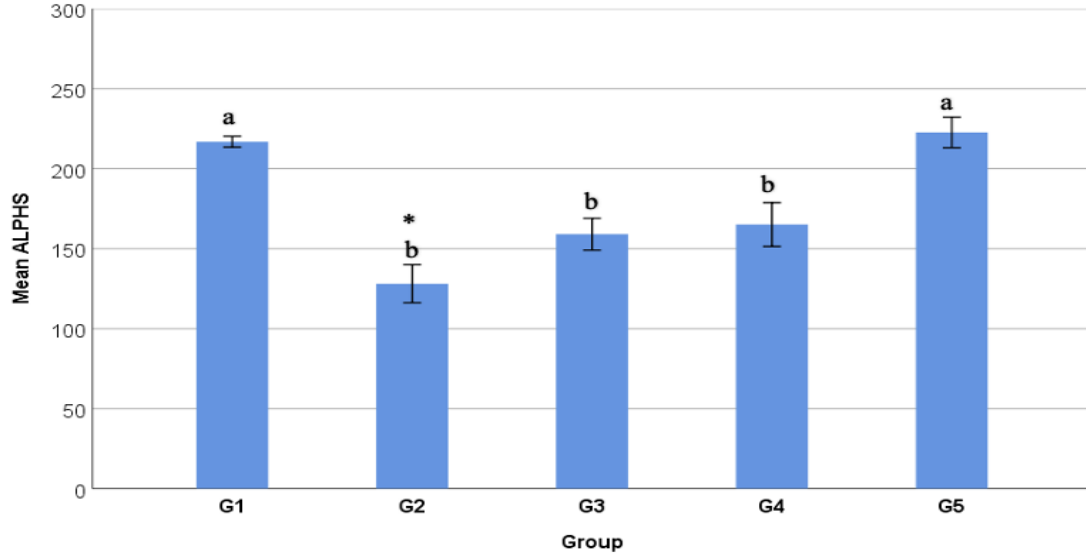
ALP, BMP, ONC ve TRAP moleküllerin immün ekspresyonlarının immünohistokimyasal boyanma şiddetleri H-skor değerleri Tablo 4.1’ de toplu olarak, grafiksel figürlerde ayrı ayrı karşılaştırmalı şekilde verilmiş ve ayrıca immünohistokimyasal boyalı her gruptan temsili birer mikroskopik resimleri gösterilmiştir.

Tablo 4. 1: ALP, BMP-2, ONC ve TRAP Moleküllerin İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddetleri H-Skoru Değerlerin Grup Ortalama Değerlerinin Tek Bir Tabloda Gösterim.

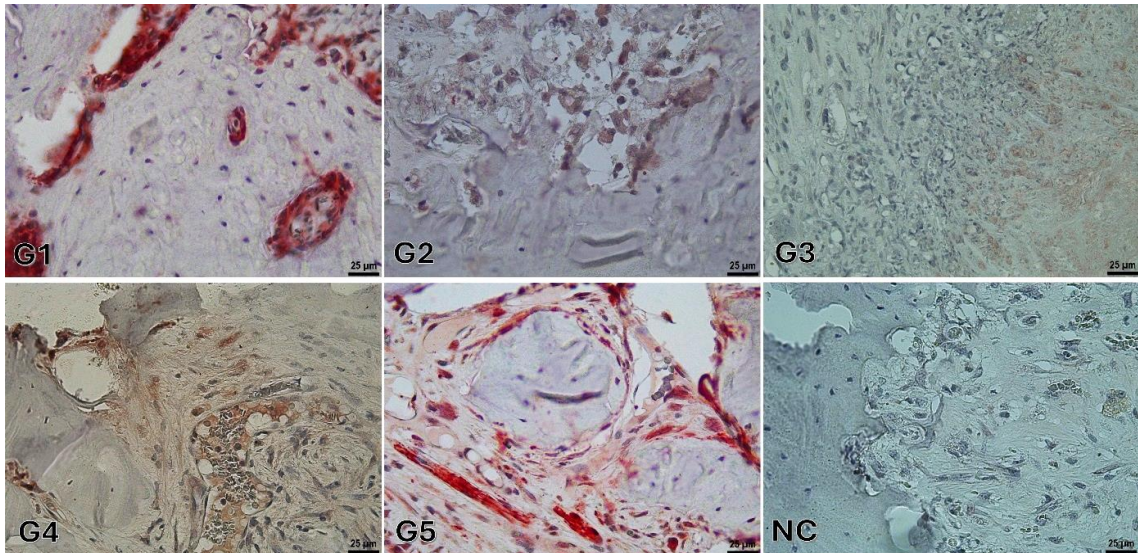
	G1		G2		G3		G4		G5	
	<u>Ort</u>	±SEM		±SEM	<u>Ort</u>	±SEM	<u>Ort</u>	±SEM	<u>Ort</u>	±SEM
ALP	216.85	3.39	128.09	11.90	159.02	9.98	165.07	13.73	222.67	9.57
BMP-2	243.62	3.99	180.07	13.57	198.74	11.71	182.66	11.01	224.19	17.76
ONC	173.05	9.21	93.78	3.19	102.98	7.49	99.25	2.54	154.93	10.8
TRAP	96.02	4.04	147.74	17.82	130.39	4.88	105.69	11.8	137.02	17.43

Ort: Ortalama, SEM: Ortalama Standart Hata

ALP molekülün immünohistokimyasal boyanma şiddeti yoğunluğu H-skor değeri en fazla G5 grubunda gözlemlendi, sırasıyla G1, G4, G3 ve G2 gruplarında tespit edildi (Şekil 4.6).

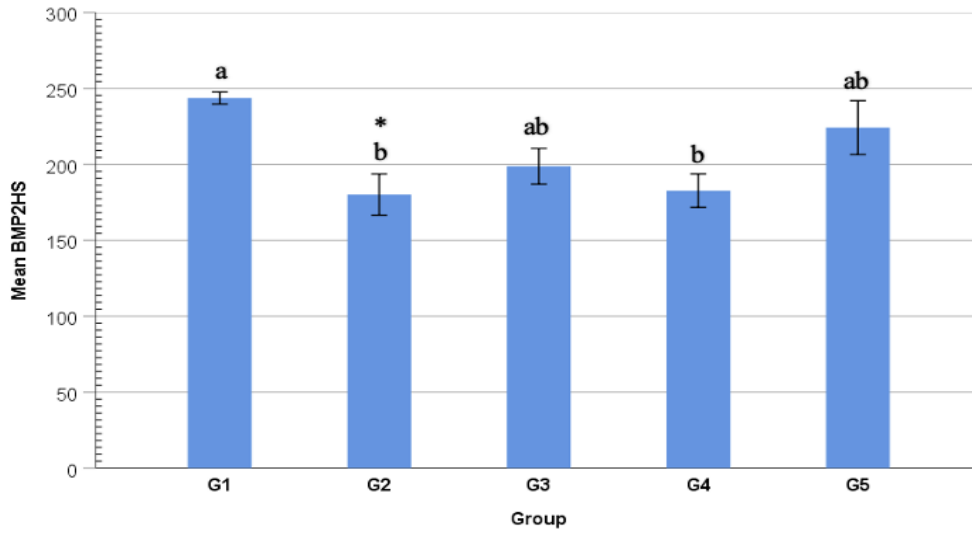


Şekil 4.6: ALP Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafiksel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Farklılık ve Benzerlikleri Gösterir. *: G2 istatistiksel olarak G1 (p:0,002) ve G5 (0.001) ten farklı.

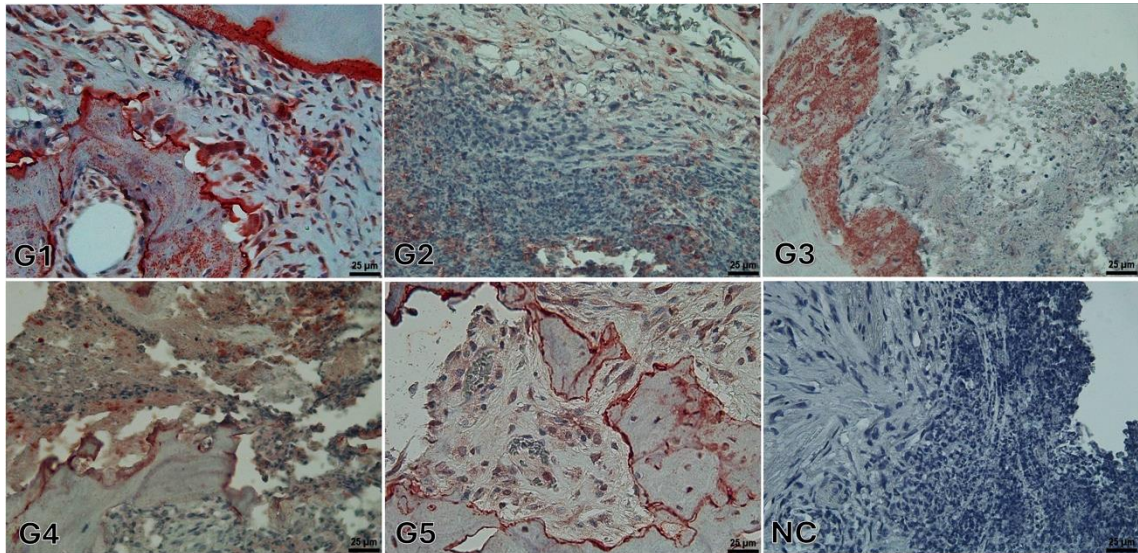


Şekil 4.7: Çalışma Gruplarından ALP Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm)

BMP molekülünün immünohistokimyasal boyanma şiddeti yoğunluğu H-skor değeri en fazla G1, sonra sırası ile G5, G3, G4 ve G2 grubunda tespit edildi (Şekil 4.8).

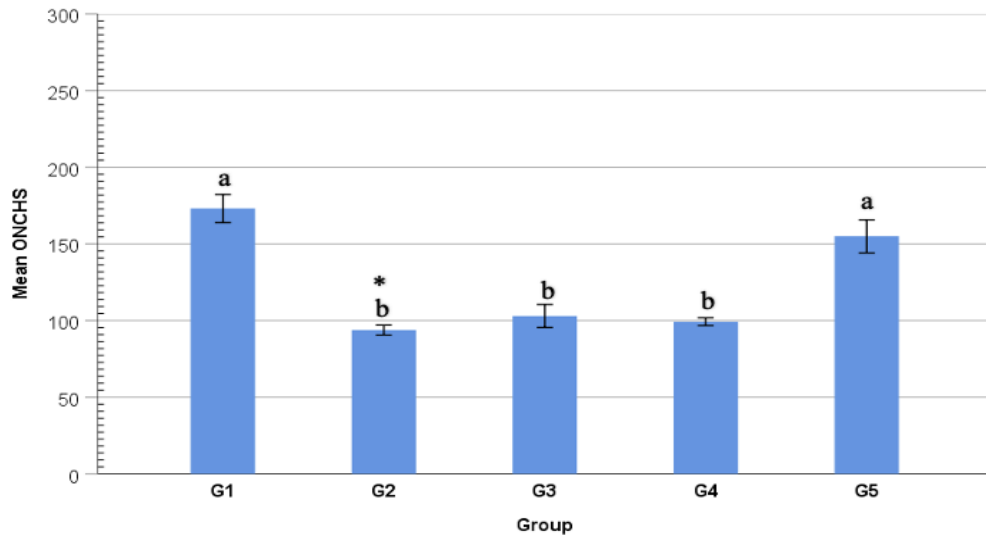


Şekil 4.8: BMP-2 Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafıksel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Farklılık ve Benzerlikleri Gösterir. *: G2 istatistiksel olarak G1 (p:0.013) den farklı.

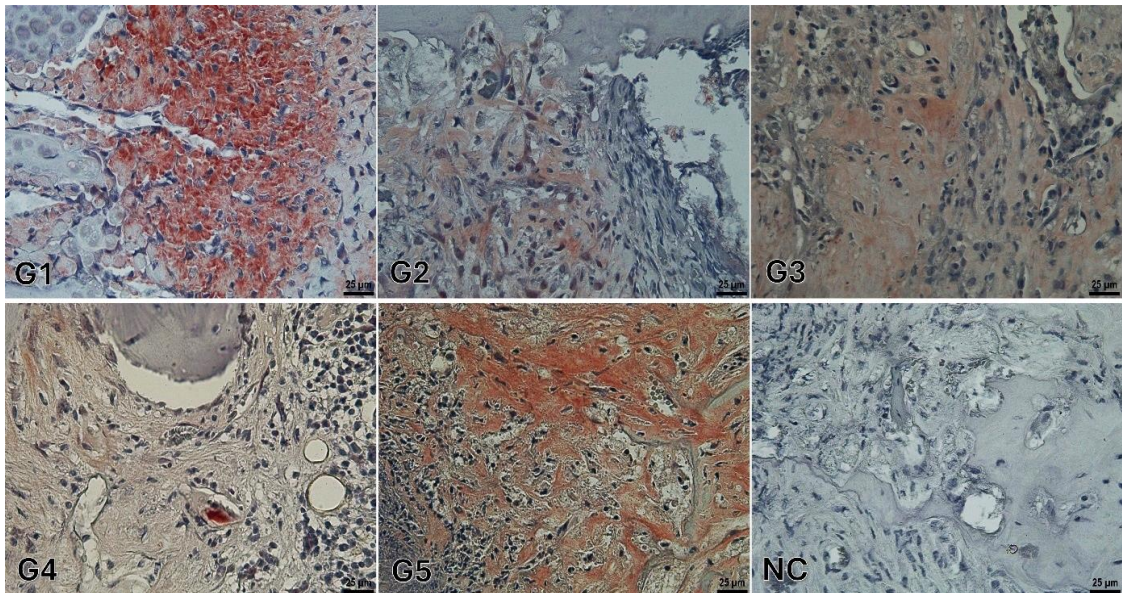


Şekil 4.9: Çalışma Gruplarından BMP-2 Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm).

ONC molekülün immünohistokimyasal boyanma şiddeti yoğunluğu en yüksek G1, sonra sırası ile G5, G3, G4 ve G2 grubunda bulundu (Şekil 4.10).

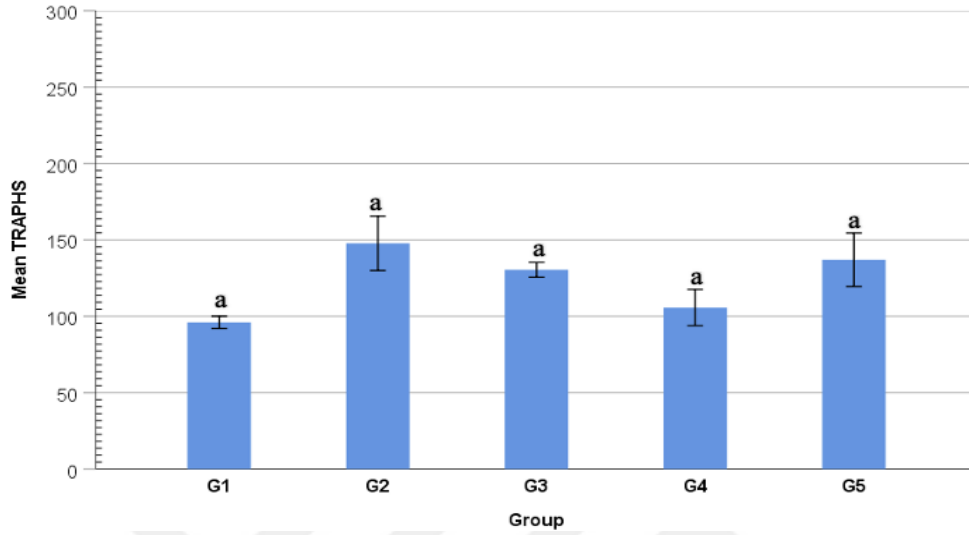


Şekil 4.10: ONC Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafiksel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Farklılık ve Benzerlikleri Gösterir. *: G2 istatistiksel olarak G1 (p:0.001) ve G5 (p:0.001) den farklı)

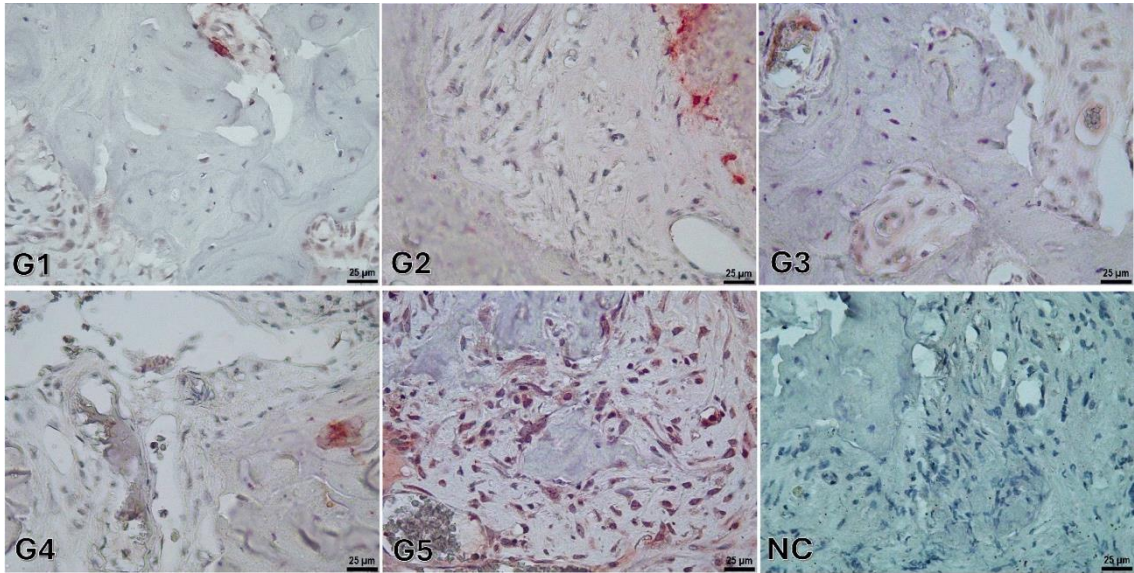


Şekil 4.11: Çalışma Gruplarından ONC Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm)

TRAP molekülünün immünohistokimyasal boyanma şiddeti yoğunluğu en yüksek G2, sonra sırası ile G5, G3, G4 ve G1 grubunda tespit edildi ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: TRAP Molekülü İmmünohistokimyasal Boyanma Şiddeti H-Skoru Grup Ortalama Değerlerinin Karşılaştırmalı Grafikselsel Görünümü. Barlar Üzerindeki Harfler İstatistiksel Olarak Benzerlikleri Gösterir.



Şekil 4.13: Çalışma Gruplarından TRAP Molekül İçin İmmünohistokimyasal Boyalı Temsili Mikroskopik Resimler (IHC- AEC, Scale Bars: 25 µm).

5.TARTIŞMA

Baş-boyun bölgesi kanserlerinin tedavisinde cerrahi ile kombine edilen RT, etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Ancak, çene bölgesine uygulanan RT sonrasında ışınlanan alanlarda oluşan hipovaskülarizasyon ve yetersiz kollajen üretimi, yara iyileşmesinde gecikmelere neden olur ve çeşitli komplikasyon risklerini artırır. Bu durum, RT sonrası dönemde kemik dokusunun fonksiyonlarının ve tamir mekanizmasının bozulmasıyla birleştiğinde, bu bölgeye uygulanacak herhangi bir cerrahi müdahalenin başarısızlıkla sonuçlanmasına ve mevcut durumun kötüleşmesine yol açabilir (Sathasivam vd., 2018).

Osteoradyonekroz (ORN), radyasyon tedavisinin geç dönem etkilerinden biridir. Önceden ışınlanmış baş ve boyun bölgelerinde dokularda hipovaskülerite ve hipoksi meydana gelir. Radyasyon uygulanmış alanlarda mandibulada enfeksiyon, diş kaybı ve hatta çenenin patolojik kırılmasına neden olabilecek aseptik, avasküler nekroz gelişebilir (Davis vd., 2025). ORN'nin temel tedavi yaklaşımları arasında, nekrotik dokuyu uzaklaştırarak onarımı destekleyen cerrahi debridman; anti TNF- α etkisiyle vazodilatasyonu artıran, eritrosit esnekliğini destekleyen ve enflamasyonu inhibe eden pentoksifillin kullanımı; hücre zarlarını koruyan antioksidan özelliklere sahip tokoferol ve K vitamininin antagonistik etkileri; ayrıca dokularda oksijen seviyelerini artırarak anjiyogenezi, kollajen sentezini ve kemik metabolizmasını destekleyen HBOT yer alır. Ek olarak, tedaviye kontaminasyonu azaltmak ve enflamatuvar süreci modüle etmek amacıyla antibiyotikler, antiseptikler, antienflamatuvarlar, antimikrobiyal fotodinamik tedavi ile ilişkili fotobiyomodülasyon ve ozon tedavisi de dahil edilebilir (Bennett vd., 2016; Camolesi vd., 2021; Koga vd., 2008; Kolokythas vd., 2019; Martos-Fernández vd., 2018; C. Wang vd., 2003).

Antioksidanlar, diğer moleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen biyolojik veya kimyasal bileşiklerdir ve oksidatif zararı önleyerek veya sınırlayarak hücre ve dokuların korunmasına yardımcı olur. Bu süreç, dokulardaki hasarın azaltılması ve iyileşme sürecinin hızlandırılması ile sonuçlanır (Soneja vd., 2005). Antioksidanlar, ROS'u temizleyerek osteoblastlar ve osteositler gibi kemik hücrelerini oksidatif stresin zararlı etkilerinden korurlar. Araştırmalar, antioksidan takviyelerinin ONC ve ALP gibi

kemik iyileşme belirteçlerinin seviyelerini artırabildiğini ve bu artışın gelişmiş kemik onarım süreçlerini yansıttığını göstermiştir. Ayrıca, antioksidanlar osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltabilir (Davan vd., 2023; Domazetovic vd., 2017; Sandukji vd., 2011; Sheweita & Khoshhal, 2007; J. Wang vd., 2024).

Melatonin, vücutta pineal bez tarafından üretilen endojen bir hormondur. Yapılan birçok çalışma, melatoninin kemik oluşumu ve anjiyogenezis üzerindeki olumlu etkilerini, hücreler üzerindeki sitoprotektif özelliklerini ve antienflamatuar etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı melatonin, kemik iyileşmesi ve doku onarımı gibi süreçlerde destekleyici ajan olarak görev almaktadır (Acikan vd., 2018; Esposito vd., 2010; Reiter, 1993).

Askorbik asit, vücudun çeşitli işlevleri için gerekli olan, suda çözünebilen bir vitamindir. Güçlü bir antioksidan olan askorbik asit, serbest radikalleri nötralize ederek hücreleri oksidatif strese korur. Ayrıca, kolajen sentezi gibi metabolik süreçlerde hayati bir rol oynar ve cilt, kan damarları, kemikler ile kıkırdakların yapısının korunmasında kritik öneme sahiptir. Bu özellikleriyle askorbik asit, doku onarımı, bağışıklık sistemi işlevleri ve genel sağlık için temel bir bileşendir (Gęgotek & Skrzydlewska, 2022; Njus vd., 2020; Smirnoff, 2000).

Tüm bu veriler ışığında, mevcut çalışmada RT'nin kemik doku üzerindeki olumsuz etkilerine karşı antioksidanların potansiyel koruyucu etkilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli histolojik ve immünohistokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda, histolojik olarak ORN'nin derecesi ve inflamasyon seviyeleri değerlendirilmiş, immünohistokimyasal incelemeler kapsamında ise ONC, TRAP, ALP ve BMP-2 ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Yapılan analizler, antioksidan özellikleriyle bilinen melatonin ve askorbik asit uygulamalarının; radyasyon kaynaklı doku hasarı, kemik kaybı, inflamasyon seviyesi ve osteojenik aktivite üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır. Bu kapsamda elde edilen veriler, ORN'nin önlenmesi ve tedavisinde antioksidan bazlı yaklaşımların potansiyel faydalarını değerlendirmek açısından önem taşımaktadır.

Diş çekimi sonrası iyileşme süreci, birçok araştırmada farklı laboratuvar hayvanlarından, insan biyopsilerinden ve otopsi materyallerinden elde edilen dokular

kullanılarak histolojik ve radyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Bu çalışmalar, onarım sürecinin temel histolojik mekanizmalarını ortaya koymuş ve hayvanın yaşı, cinsiyeti, türü ve beslenme şekli gibi faktörlerin yeni kemik oluşum sürecinin hızını etkileyebileceğini göstermiştir (Huebsch vd., 1952). Hayvanlardaki diş çekim alanının histolojik iyileşme mekanizmasının insanlardaki sürece benzerlik gösterdiği, ancak daha hızlı gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu durum, insanlarda iyileşme sürecini etkileyen birçok faktörün hayvan modelleri kullanılarak incelenbilmesine olanak sağlamıştır (Bodner vd., 1993).

Diş çekimi sonrası iyileşmeyi inceleyen çalışmalardan birinde, Huebsch ve arkadaşları 33 sağlıklı erkek rat üzerinde birinci molar dişlerini çekerek çekim socketinin histolojik iyileşmesini değerlendirmiştir. Çalışma, ratlardaki iyileşme sürecinin insanlarda ve diğer hayvan türlerinde yapılan gözlemlerle uyumlu olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmada, ilk kemik oluşumunun 5. günde socket tabanında başladığı, 25. günde ise socketin tamamen kemik ile dolduğu ve epitelin olgun skuamöz keratinize bir yapıya dönüştüğü rapor edilmiştir (Huebsch vd., 1952). Benzer şekilde, başka bir çalışmada ratlardaki kemik formasyonu yaklaşık sekiz hafta boyunca takip edilmiş ve bu sürenin sonunda çekim socketinin tamamen yeni oluşan kemik ile dolduğu gözlemlenmiştir (Guglielmotti & Cabrini, 1985).

Araujo ve arkadaşları, çalışmalarında 12 köpeğin premolar dişlerine hemiseksiyon uygulayarak distal köklerini çıkarmış ve diş çekimi sonrası iyileşme sürecini 8 hafta boyunca takip etmişlerdir. Çalışmanın bulgularına göre, birinci haftada çekim socketi az miktarda yeni oluşan kemik ile dolmaya başlamış, ikinci haftada ise apikal ve lateral bölgelerde büyük oranda yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Dördüncü haftada krest bölgesindeki demet kemiğinin tamamen kaybolduğu ve yerini lameller kemiğin aldığı rapor edilmiştir. Sekizinci hafta itibarıyla lingual ve bukkal duvarlar arasında socketin mineralize doku ile tamamen dolduğu saptanmıştır (Araújo & Lindhe, 2005). 2003 yılında Cardaropoli ve arkadaşları tarafından köpekler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, diş çekim socketlerinin iyileşme süreci yaklaşık 6 ay boyunca değerlendirilmiştir. Çalışmada, 14. günde çekim socketinin tamamında yeni kemik oluşumunun başladığı gözlemlenmiştir. Birinci ayda yeni oluşan kemik neredeyse tüm socketi doldurmuş,

üçüncü ayda ise birçok bölgede örgü kemiğin yerini lameller kemiğin aldığı tespit edilmiştir(Cardaropoli vd., 2003).

Tüm bu çalışmalar, diş çekimi sonrasında sokette gerçekleşen iyileşme sürecinin hayvan modelleri üzerinde kapsamlı bir şekilde incelendiğini ve bu süreçteki temel mekanizmaların büyük ölçüde anlaşıldığını göstermektedir.

Amler ve arkadaşları, 1960 yılında insanlar üzerinde gerçekleştirdiği klinik çalışmada, toplam 75 çekim soketinin iyileşme sürecini 50 gün boyunca 2-3 günlük aralıklarla alınan biyopsilerle histolojik olarak incelemiştir. Çalışma sonucunda, ilk 24 saatte soketin pıhtı ile dolduğu, yedinci günde pıhtının tamamen granülasyon dokusuna dönüştüğü ve soket tabanında yeni oluşan osteoid dokunun görüldüğü tespit edilmiştir. Granülasyon dokusu 20. günde bağ dokusuna dönüşmüş ve bu aşamada ilk mineralizasyon izlenmiştir. Beşinci hafta civarında (38. gün), soketin büyük bir kısmının (%66) yeni kemik trabekülü ile dolduğu gözlemlenmiştir. Epitelizasyonun 4. günde başladığı ve 24. günde tamamlandığı kaydedilmiştir. Ayrıca, kemik rejenerasyonunun soket tabanı ve periferinden merkeze ve soketin tepesine doğru ilerlediği belirtilmiştir(Amler vd., 1960).

Belirgin etik kısıtlamalar nedeniyle, hastalıkların etki mekanizmalarının, iyileşme periyotlarının, çeşitli ilaç etkileşimlerinin ve bu etkileşimlerin farklı dokular üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gibi durumlar için genellikle deney hayvanları model olarak kullanılmaktadır. In vivo hayvan modellerinde, yumuşak ve sert doku iyileşme mekanizmalarının daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi amacıyla genellikle küçük hayvanların kullanılması önerilmektedir(Auer vd., 2007).

Ratlar, tıp alanındaki birçok araştırmada en sık tercih edilen hayvan modellerinden biridir(Pearce vd., 2007). Kolay temin edilebilmeleri, üretimlerinin ve barındırılmalarının ekonomik olması, gelişim süreçlerinin hızlı ilerlemesi, büyük hayvanlara kıyasla daha kolay müdahale edilebilmesi, fizyolojileri hakkında geniş bilgi birikiminin bulunması ve enfeksiyona karşı dirençli olmaları gibi birçok avantaja sahiptir. Bu özellikleri, ratları hayatı tehdit eden insan hastalıklarının etiyolojisi, risk faktörleri, önleme stratejileri ve tedavi yöntemlerini değerlendiren çalışmalar için ideal bir model haline getirmiştir(Egermann vd., 2005). Mevcut çalışmada, yukarıda belirtilen birçok

avantaj göz önünde bulundurularak ve insan üzerinde gerçekleştirilecek deneysel çalışmaların etik kısıtlamalar nedeniyle sınırlı olması sebebiyle, rat modeli tercih edilmiştir. Ratlar, kemik fizyolojisi ve rejenerasyonu açısından insanlarla benzer biyolojik özelliklere sahip olmaları, deneysel müdahalelerin kontrollü bir şekilde uygulanabilmesi ve ORN gibi kompleks patolojik süreçlerin laboratuvar ortamında güvenilir bir şekilde modellenebilmesi açısından uygun bir hayvan modeli olarak değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda, mevcut çalışmada kullanılan rat modeli, ORN'nin patofizyolojisini anlamak ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem sunmaktadır.

Fenner ve arkadaşları, ORN'ye atfedilen histolojik değişikliklerin rat mandibular kemiğinde toplam 60 Gy dozu kullanılarak stereotaktik ışınlama ile tekrarlanabilir bir şekilde elde edilebileceğini göstermişlerdir(Fenner vd., 2010). Yapılan diğer çalışmalarda ışınlamanın mandibular kemik üzerindeki etkisinin genel olarak zaman ve doz bağımlılığı, rat modellerinde yapılan farklı protokollerle incelenmiş ve toplamda 35 Gy'ye kadar ulaşan referans dozlarıyla karakterize edilmiştir(Aitasalo, 1986; Kalz vd., 1988). Niehoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, rat mandibulasının sağ yarısına plastik bir tüp implante edilerek yüksek doz oranında tek bir 20 Gy ışınlama uygulanmıştır. Tüm ışınlanmış ratlarda, RT sonrası ilk iki hafta içinde lokalize alopesi gözlenmiştir. Işınlanan grupta, ipsilateral kesici dişin büyümesinde belirgin bir azalma tespit edilmiş, ayrıca histolojik incelemelerde kemik yapısında minimal hasar ile hafif artan rejenerasyon belirtileri görülmüştür. Sağ tarafta kemik yapım oranı, sol tarafa kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş ve ışınlanmış mandibular kondillerin ortalama çapının kontrol tarafına göre önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir(Niehoff vd., 2008).

Cohen ve arkadaşları, rat mandibularlarına brakiterapi kateteri aracılığıyla tek doz 30 Gy ışınlama uygulamışlardır. Çalışmada, ışınlanmış ratların ekstraksiyon yuvalarında açıkta kalan kemik alanları gözlenirken, kontrol grubundaki hayvanlarda tam mukozalizasyon sağlandığı belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, ışınlanan grupta yaygın alopesi görüldüğü rapor edilmiştir. Mandibula örneklerinin histolojik ve radyolojik analizleri, ışınlanmış mandibulalarda kemik oluşumunun kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde azaldığını ortaya koymuştur(Cohen vd., 2011). Würzler ve arkadaşları, 12 Gy tek doz ışınlama sonrasında kemik defetlerinin iyileşmesinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir(Würzler vd., 1998). Benzer şekilde, Khouri ve arkadaşları da 15 Gy tek doz

ışınlama uygulamasıyla benzer sonuçlar elde etmiş, iyileşme süreçlerinde belirgin bir yavaşlama rapor etmişlerdir(Khouri vd., 1996). Horn ve arkadaşları, maksiller molar diş çekimi ve tüm kafa bölgesine uygulanan röntgen radyasyonu sonrasında rat diş çekim soketlerinde gecikmiş yara iyileşmesini histolojik olarak incelemiştir. Çalışmada, ratlara diş çekiminden hemen önce veya çekimden 2 hafta önce 15 Gy radyasyon uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, 2 hafta önce radyasyon alan grubun, diş çekiminden hemen önce ışınlanan gruba kıyasla yara iyileşmesinde daha belirgin bir gecikme gösterdiğini ortaya koymuştur(Horn vd., 1979).

Guglielmotti ve arkadaşları, mandibular üç azı dişi çekilen ve ardından tam kafa ışınlaması uygulanan ratlar üzerinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada, ışınlama işlemi ekstraksiyondan hemen sonra, 3 gün veya 7 gün sonra uygulanmıştır. Ratlar ayrıca 15 Gy, 20 Gy ve 30 Gy dozlarında ışınlama almak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın ana bulgusu, diş çekimi sırasında uygulanan radyasyonun, ekstraksiyondan 7 gün sonra uygulanan radyasyona kıyasla yara iyileşmesini daha fazla geciktirdiğiydi (Guglielmotti vd., 1986).

Kurihashi ve arkadaşları, ORN'yi incelemek için yeni bir hayvan modeli geliştirmiştir. Çalışmada, toplam 18 erkek rat iki gruba ayrılmıştır: bir grup 10 Gy röntgen dozu alırken, diğer grup kontrol olarak bırakılmıştır. Tüm hayvanlardan sol birinci maksiller azı dişleri çıkarılmış ve diş çekiminden 3, 7 ve 14 gün sonra hayvanlar ötenazi edilerek incelenmiştir(Kurihashi vd., 2002). Literatürdeki mevcut bilgiler doğrultusunda, bu çalışmada ratlarda ORN modelini oluşturmak amacıyla sol mandibulaya tek doz 20 Gy RT uygulanmıştır. RT uygulamasından 1 hafta sonra, sol mandibulada ORN sürecini başlatmak amacıyla hemostat kullanılarak üç adet molar dişin çekimi gerçekleştirilmiştir. Bu prosedür, literatürde kullanılan ORN modellerine benzer şekilde tasarlanmış olup, radyasyonun kemik doku üzerindeki olumsuz etkilerini takiben cerrahi bir travmanın nasıl bir iyileşme yanıtı oluşturduğunu değerlendirmeye yönelik olarak uygulanmıştır. Bu model, ORN'nin histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularını analiz etmek, radyasyon kaynaklı kemik kaybını incelemek ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek açısından avantaj sunmaktadır.

Diş çekimi, ORN gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Reuther vd., 2003). Araştırmalar, diş çekimi sonrası ORN insidansının %0 ile %7 arasında değiştiğini göstermektedir (Al-Bazie vd., 2016; Kuo vd., 2016; Nabil &

Samman, 2011; Patel vd., 2016). Khoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RT sonrası diş çekimi yapılan toplam 73 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan 16'sında diş çekimini takiben ORN gelişmiştir. Çalışmada, toplamda çekilen 389 dişin 32'sinde ORN gözlenmiş ve ORN prevalansı %21,9 olarak rapor edilmiştir (Khoo vd., 2021). Yapılan başka bir çalışmada Kuo ve arkadaşları, RT sonrası diş çekimi yapılan 522 hasta ile diş çekimi yapılmayan 1237 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmada, RT sonrası genel orta ila şiddetli ORN insidansı %2,22 olarak rapor edilmiş ve ortalama 3,02 yıl boyunca toplam 39 ORN vakası kaydedilmiştir. RT sonrası diş çekimi yapılan hastalarda ORN prevalansı %5,17 olarak belirlenirken, diş çekimi yapılmayan kohortta bu oran %0,97 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, RT sonrası diş çekiminin ORN gelişme riskini anlamlı ölçüde artırdığını göstermekteydi (Kuo vd., 2016). Yapılan diğer çalışmalarda da dentoalveolar cerrahi, özellikle RT sonrası gerçekleştirilen diş çekimleri, ORN için önemli predispozan faktörler arasında yer aldığı gösterilmiş olup diş çekimlerinden sonra belgelenen ORN insidansı yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir. ORN insidansı, dişsiz hastalara kıyasla diş çekimlerinden kaynaklanan yaralanma ve periodontal hastalık nedeniyle ortaya çıkan enfeksiyonlar sonucunda yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Beumer III vd., 1983; Murray, Daly, vd., 1980; Murray, Herson, vd., 1980a, 1980b).

Bléry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplam on rat kullanılmış ve bu ratlara tek bir 35 veya 50 Gy radyasyon dozu uygulanmıştır. Üç hafta sonra, her gruptaki üç ratta ikinci sol mandibular azı dişi çekilmiştir. Çalışma, ORN gelişimi için molar ekstraksiyon ile ilişkili tek bir 50 Gy radyasyon dozunun yeterli olduğunu göstermiştir. Bu dozda, mukoza ve kemiğin iyileşmediği, diş etkilerinin ortaya çıktığı, fibroz, osteoklast aktivitesinde artış ve vaskülarizasyonda belirgin azalma gözlenmiştir. Ayrıca, molar ekstraksiyonun, radyasyonun hücrel etkilerini artırarak ORN gelişimini daha da hızlandırdığı belirlenmiştir (Bléry vd., 2015). Diş çekimi sonrasında oluşan çekim boşluklarının, normal koşullarda herhangi bir geciktirici hastalık, ilaç kullanımı veya enfeksiyon olmaksızın 1-2 ay içinde yeni kemik ile dolarak iyileştiği bilinmektedir (Pearce vd., 2007). Ratlarda ise bu iyileşme mekanizması daha hızlı ilerlemektedir. Devlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ratlarda diş çekimi sonrası çekim soketlerindeki kemik iyileşmesi incelenmiş ve çekim boşluğunun en geç iki hafta içerisinde tamamen kemik ile dolduğu rapor edilmiştir (Devlin & Sloan, 2002). Bu veriler ışığında, mevcut çalışmada diş çekimi sonrası ORN gelişimini ve iyileşme sürecini

değerlendirmek amacıyla diş çekimi modeli tercih edilmiştir. Bu model, RT sonrası kemik dokusunun nasıl etkilendiğini, diş çekimi gibi invaziv girişimlerin ORN gelişiminde nasıl bir rol oynadığını ve iyileşme sürecine hangi faktörlerin katkıda bulunduğunu anlamak açısından önemli bir araştırma yöntemi sunmaktadır. Diş çekimi modeli, ORN'nin patofizyolojisini detaylı bir şekilde incelemek, hastalığın ilerleyişini değerlendirmek ve farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliğini test etmek için deneysel yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşımın, ORN'nin gelişim sürecinde etkili olan risk faktörlerini belirlemek ve potansiyel koruyucu ya da terapötik ajanların kemik iyileşmesi üzerindeki rolünü değerlendirmek açısından önemli bir temel sağladığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar, diş çekimi sonrası ORN insidansının mandibulada %3, maksillada ise %1 olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, literatürdeki birçok çalışmanın, mandibulanın maksillaya kıyasla ORN geliştirme riskinin daha yüksek olduğu yönündeki sonuçlarını desteklemektedir. Mandibulanın ORN geliştirme riskinin maksillaya göre daha yüksek olmasının birincil nedeni olarak mandibulanın kan besleme modeli öne sürülmüştür (Hoffmeister vd., 1969; Thorn vd., 2000). Bunun yanı sıra, daha basit bir açıklama olarak, mandibulanın radyasyon alanına maksillaya kıyasla daha sık dahil edilmesi de bu duruma katkıda bulunan bir faktör olarak belirtilmiştir (J. B. Epstein, Wong, vd., 1987; Thorn vd., 2000; Topazian, 1959). Al-Bazie ve arkadaşlarının bir çalışmasında, bildirilen tüm gecikmiş iyileşme vakalarının mandibular ekstraksiyon bölgelerinde gerçekleştiği belirtilmiştir. Bu durum, mandibular bölgedeki kan kaynağı paterninin sınırlı olması, radyasyona daha fazla maruz kalma ve boyun diseksiyonu sırasında dış maksiller arterin transeksiyonunun neden olduğu kan dolaşımındaki bozulmalara bağlanmıştır (Al-Bazie vd., 2016). Bu verilere dayanarak, mevcut çalışmada ORN gelişimini ve iyileşme süreçlerini incelemek amacıyla mandibular bölge tercih edilmiştir. Mandibulanın yüksek riskli anatomik yapısı, sınırlı kan beslenmesi ve radyasyona daha fazla maruz kalma olasılığı, bu bölgede ORN gelişimini kolaylaştıran temel faktörler arasında yer almaktadır. Özellikle, mandibulada gerçekleştirilen bir veya daha fazla diş çekiminin, ekstraksiyon sonrası ORN gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir. Bu bölgedeki sınırlı vaskülarite, kemik iyileşmesini geciktiren ve doku nekrozunu artıran en önemli faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. RT sonrası kemik dokusunda görülen hipovaskülarite,

inflamasyon artışı ve hücresel rejenerasyonun azalması, mandibulanın ORN gelişimi açısından daha hassas hale gelmesine neden olmaktadır. Ayrıca, ORN'nin mandibular bölgede daha kolay tetiklenebileceği varsayımı, çalışmada mandibulanın tercih edilmesinde etkili olmuştur.

Kemik morfojenetik proteinler (BMP), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesine ait büyüme ve farklılaşma faktörleri olup, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, adezyonu ve motilitesini düzenleyen çeşitli proteinler arasında yer almaktadır (Rothhammer vd., 2008). Amino asit dizilimlerine göre farklı alt gruplara ayrılan bu proteinlerden günümüze kadar 15 farklı BMP tanımlanmıştır. Bu proteinler arasında osteojenik indüksiyon açısından en etkili olanın BMP-2 olduğu belirtilmiştir (Groeneveld & Burger, 2000; Wozney, 2002). Yapılan bir çalışmada, BMP-2, BMP-6, BMP-7 ve BMP-9'un osteogenezde en etkili faktörler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, BMP'lerin kemik formasyonunu endokondral ossifikasyon yoluyla başlattığı öne sürülmüştür (Keating & McQueen, 2001).

BMP'lerin osteoblast farklılaşmasını desteklediği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Özellikle kemik iyileşmesi sırasında pluripotent kök hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü sağladığı ve bu dönüşümü hızlandırarak kemik rejenerasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Song vd., 2011; Sun vd., 2011). Ayrıca, BMP'lerin olgun osteoblastlar ve kemik iliği osteoprogenitör hücreleri üzerinde kemotaktik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. BMP'lerin, kemik yaralanmalarında mezenkimal hücrelerin hasar bölgesine göç etmesini sağlayan bir mekanizmayı tetiklediği düşünülmektedir (Yang & Jin, 1990).

Kemik gelişimi ile ilişkili olan BMP-2, osteoblast farklılaşması, kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesi süreçlerinde önemli bir osteojenik indüksiyon genidir (Shi vd., 2024). Rasubala ve arkadaşları, BMP-2'nin kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla 30 rat üzerinde bir deney gerçekleştirmiştir. Çalışmada, rat mandibulasında tek taraflı kırık oluşturulmuş ve deney hayvanları 3, 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edilerek BMP-2'nin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak analiz edilmiştir. BMP-2'nin iyileşmenin tüm aşamalarında aktif olarak salgılandığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, BMP-2'nin mezenkimal hücrelerin osteoblast ve kondroblastlara

farklılaşmasıyla doğrudan ilişkili olduğu ve kırık iyileşmesi sürecinde belirgin düzenleyici etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Rasubala vd., 2003). Çeşitli çalışmalarda, membranöz kemik iyileşmesi sürecinde ilk iki hafta boyunca BMP-2'nin en yoğun gözlenen BMP türevlerinden biri olduğu bildirilmiştir. Özellikle osteotomi hattına yakın periosteal hücrelerde ve oluşan defekt alanındaki mezenkimal hücrelerde BMP-2 ekspresyonu tespit edilmiştir. Zamanla, defektin kapanma aşamasında aktif osteoblastlarda BMP-2 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Song vd., 2011; Sun vd., 2011). Sonuç olarak, çeşitli çalışmalarda BMP-2'nin kırık iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunu güçlü bir şekilde uyardığını göstermektedir (Betz, 2002; Reddi, 1992). Yapılan literatür taramaları doğrultusunda, kemik iyileşme süreçlerinde önemli bir osteojenik belirteç olarak BMP-2'nin öne çıktığı ve kemik doku mühendisliği alanında kritik bir rol oynadığı ortaya konmuştur. BMP-2'nin, osteoblast farklılaşmasını teşvik ederek yeni kemik oluşumunu hızlandığı ve bu nedenle kemik rejenerasyonu araştırmalarında yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Mevcut çalışmada kemik iyileşme sürecini değerlendirmek amacıyla osteojenik belirteç olarak BMP-2 tercih edilmiştir. BMP-2'nin ekspresyon düzeyinin belirlenmesi, RT sonrası gelişen kemik kaybının derecesini anlamak, melatonin ve askorbik asit gibi ajanların osteoblastik aktiviteyi nasıl etkilediğini analiz etmek ve kemik rejenerasyonu üzerindeki potansiyel tedavi edici etkilerini değerlendirmek açısından önemli bir kriter sunmaktadır. Mevcut çalışmada, BMP-2 ekspresyonunun G1 grubunda, G2 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. G3 ve G5 gruplarında da BMP-2 ekspresyon düzeylerinde artış gözlemlenmiş olup, bu artışlar benzer seviyelerde gerçekleşmiş ve G2 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. G4 grubunda ise BMP-2 ekspresyonu G2 grubuna kıyasla artış göstermiş; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu artışların, melatonin ve askorbik asit gibi antioksidanların osteoblast farklılaşmasını destekleyici etkileriyle ilişkili olduğu; ayrıca bu ajanların, kemik doku gelişimini düzenleyen BMP-2 gibi osteojenik faktörlerin ekspresyonunu artırarak kemik mineralizasyonunu teşvik ettiği düşünülmektedir.

Mor asit fosfataz, uteroferin veya tip 5 asit fosfataz olarak da adlandırılan tartara dirençli asit fosfataz (TRAP), osteoklast aktivitesinin ve kemik rezorpsiyonunun önemli bir biyobelirteci olarak 50 yıldan fazla süredir bilinmektedir (Ek-Rylander vd., 1997). TRAP, başlangıçta nispeten inaktif bir proenzim olarak sentezlenir ve monomerik TRAP,

loop-TRAP veya serum TRAP 5a olarak adlandırılır. Bu inaktif form, katepsin ailesi veya diğer proteinazlar tarafından proteolitik olarak bölündüğünde, katalitik aktivitesi en az on kat artar (Fagerlund vd., 2006; Ljusberg vd., 2005). TRAP, osteoklastların spesifik bir biyokimyasal belirteci olarak kabul edilir ve yapılan çalışmalar, TRAP'ın immünohistokimyasal analizinin osteoklastlar için oldukça spesifik olduğunu göstermiştir (Gomes-Filho vd., 2015; Minkin, 1982). Halleen ve arkadaşları, TRAP'ın serum aktivitesinin osteoporozlu hastalarda önemli ölçüde arttığını ve kemik mineral yoğunluğu ile negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (Halleen vd., 2002). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da TRAP'ın genel olarak elimine edilmesi, bozulmuş endokondral ossifikasyona ve hafif bir osteoporotik fenotipe yol açarken, TRAP'ın aşırı ekspresyonu ise artmış kemik döngüsü ve hafif bir osteoporotik fenotip ile sonuçlanmaktadır (Angel vd., 2000; Hayman vd., 1996; Suter vd., 2001). Sarıtekin ve arkadaşları, rat modelinde deneysel olarak indüklenen periapikal lezyonlarda melatoninin sistemik uygulanmasının enflamatuvar süreci baskıladığını ve kemik yıkımını azalttığını göstermiştir. Ayrıca, melatonin grubunda TRAP pozitif hücre sayısının belirgin şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir (Sarıtekin vd., 2019). Yapılan literatür taramaları doğrultusunda, kemik yıkımını değerlendirmek amacıyla TRAP'ın tercih edildiği belirlenmiştir. TRAP, osteoklast aktivitesi ile doğrudan ilişkili spesifik bir biyobelirteç olup, kemik rezorpsiyon sürecinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut çalışmada da osteoklastik aktivitenin derecesini incelemek amacıyla TRAP ekspresyonu değerlendirilmiştir. TRAP seviyelerinin incelenmesi, kemik yıkımının hangi gruplarda daha fazla olduğu, melatonin ve askorbik asit gibi ajanların osteoklastik aktivite üzerindeki etkileri ve kemik rejenerasyon sürecine nasıl katkı sağladıkları konusunda önemli veriler sunmaktadır. Mevcut çalışmada, TRAP ekspresyonunun G2 grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. G2 grubundaki TRAP ekspresyonundaki artışın, kemikteki osteoklastik aktivitenin daha yoğun olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşılık, G3, G4 ve G5 gruplarında TRAP ekspresyon düzeylerinin daha düşük olması, uygulanan antioksidan tedavilerin rezorptif aktiviteyi baskılaması ve buna bağlı olarak osteojenik aktivitenin artmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Osteonektin (ONC), kemik mineralizasyonu, hücre-matris etkileşimleri ve kolajen bağlanması gibi süreçlerde kritik bir rol oynayan asidik bir ekstraselüler matris glikoproteinidir (Guweidhi vd., 2005). ONC'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada Laçın ve arkadaşları, ratlar üzerinde oluşturulan defekt bölgelerindeki kemik iyileşmesini histolojik ve immünohistokimyasal analizlerle değerlendirmiş ve yeni oluşan kemik trabeküllerinde ONC'nin varlığını tespit etmiştir (Laçın vd., 2019). Başka bir çalışma da Touri ve ekibi, ek oksijen desteğinin kemik iyileşmesine etkisini inceledikleri çalışmalarında, immünofloresan boyama yöntemi ile ONC ve OCN ekspresyonuna dayanarak kemik kalsifikasyonunu değerlendirmiştir (Touri vd., 2020). Ayrıca, Durmuş ve Güneş'in ratlar üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak ozon ve propolis uygulamalarının ONC aracılığıyla kemik oluşumuna olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (Durmuş & Gunes, 2024). Benzer şekilde, Tanık ve çalışma arkadaşları ratlarda oluşturdukları kemik defektlerinde farklı materyallerin iyileşmeye etkisini değerlendirmiş ve ONC ile OPN ekspresyonlarını temel alarak sonuçlarını yorumlamıştır (Tanık vd., 2018). Yapılan literatür taramalarına dayanarak, mevcut çalışmada osteoblast aktivitesini ve kemik iyileşme sürecini değerlendirmek amacıyla immünohistokimyasal boyamada ONC belirteci kullanılmıştır. ONC, osteoblastların farklılaşması ve matür kemik dokusunun oluşum sürecinde önemli bir rol oynayan spesifik bir osteojenik biyobelirteç olarak bilinmektedir. Mevcut çalışmada ONC belirteci kullanılarak, osteoblast aktivitesinin düzeyi, kemik mineralizasyon sürecine katkısı ve melatonin ile askorbik asit gibi ajanların kemik doku rejenerasyonu üzerindeki potansiyel etkileri analiz edilmiştir. ONC ekspresyonunun incelenmesi kemik yapımının hangi gruplarda daha fazla aktive edildiğinin belirlenmesi açısından önemli bir kriter sunduğunu düşünmekteyiz. Mevcut çalışmada, ONC ekspresyon düzeyinin G1 ve G5 gruplarında, G2 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. G3 ve G4 gruplarında da G2 grubuna göre ONC ekspresyonunda artış gözlemlenmiş olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. G2 grubuna kıyasla diğer gruplarda gözlemlenen ONC ekspresyon düzeyindeki artışın, melatonin ve askorbik asit gibi antioksidanların özellikle osteoblast farklılaşmasını teşvik etmesi ve osteogenez sürecini desteklemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bulgu,

melatonin ve askorbik asidin kemik doku gelişimi üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan önceki çalışmalarla da uyumludur.

Alkalen fosfataz (ALP), hücre zarında bulunan ve fosfat esterlerini hidrojen iyonlarının yardımıyla parçalayarak fosfat gruplarını serbest hale getiren bir enzimdir. Hücre zarına bağlı olması nedeniyle membran bağlı enzimler sınıfına dahil olan ALP, kemik, karaciğer, böbrek ve bağırsak gibi dokularda yüksek ekspresyon gösterir. (McComb vd., 1979). Özellikle kemik iyileşme sürecinde önemli bir rol oynayan ve osteoblastlar tarafından üretilen ALP kemik mineralizasyonu için gereklidir. ALP kemik iyileşmesi, kırık onarımı, kemik yenilenmesi ve osteoporoz gibi süreçlerle doğrudan ilişkili olup, kemik yapısının güçlendirilmesi ve onarımında kritik bir faktördür. Osteoblastlar kemik dokusunun temel yapı taşlarını üretirken, ALP fosfatları serbest bırakarak kalsiyum ile birleşmelerine olanak tanır ve böylece kemik mineralizasyon sürecini başlatır (Orimo, 2010). ALP'nin yüksek ekspresyonu, osteoblastların olgunlaşmasını ve mineralize olmuş kemik dokusu üretme kapasitesini artırır. Aynı zamanda, ALP seviyesinin artışı osteoblast farklılaşmasının bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu bağlamda, Wojdasiewicz ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, bitkisel bir bileşik olan salidroside'nin kemik iyileşmesine etkisi araştırılmış ve kemik örneklerinde ALP ekspresyonu değerlendirilmiştir (Wojdasiewicz vd., 2024). Stucki ve arkadaşları, araştırmalarında ALP aktivitesinin osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumunun erken bir belirteci olarak kılavuzlu kemik rejenerasyonu tekniklerinde büyük bir öneme sahip olduğunu belirtmiştir (Stucki vd., 2001). Mevcut literatür incelendiğinde, ALP kemik iyileşme sürecinde temel bir rol oynadığı, özellikle osteoblast aktivitesini artırarak kemik mineralizasyonuna katkı sağladığı ortaya konmuştur. ALP, kemik dokusunun yeniden yapılanması sırasında osteoblastlar tarafından salgılanan ve kemik matrisinin sertleşmesini destekleyen önemli enzimlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada kemik iyileşme sürecini değerlendirmek amacıyla ALP ekspresyonu analiz edilmiştir. ALP seviyelerinin belirlenmesi, osteoblastik aktivitenin hangi deney gruplarında daha fazla uyarıldığını ve melatonin ile askorbik asit gibi ajanların bu süreç üzerindeki etkilerini anlamak açısından önemli bir biyobelirteç görevi üstlenmektedir. Mevcut çalışmada ALP ekspresyon düzeyi G5 grubunda, G1 grubuna göre artış göstermesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın, G5 grubundaki ALP ekspresyonu G2 grubuna

kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir. G3 ve G4 grupları benzer ekspresyon seviyelerine sahipken, her iki grupta da G2 grubuna göre daha yüksek ALP ekspresyonu tespit edilmiştir; ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular, melatonin ve askorbik asitin sinerjik bir etki oluşturarak kemik rejenerasyon sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Özellikle, bu kombinasyonun osteoblastik aktiviteyi artırarak yeni kemik oluşumunu desteklediği, kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve inflamasyonu baskıladığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, melatonin ve askorbik asit kombinasyonunun ORN tedavisinde potansiyel bir alternatif olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu etkinin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi için ileri deneysel ve klinik araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Melatonin, literatürde genellikle güvenli bir madde olarak değerlendirilmektedir. Diğer antioksidanlardan farklı olarak, çok yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda bile toksik bir etki göstermediği belirtilmiştir. Ancak, hafif yan etkiler arasında baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve uyku hali gibi durumlar sayılmış ve bu etkilerin plasebo tedavisiyle benzer seviyelerde olduğu ifade edilmiştir (Hansen vd., 2014). Araştırmalar, melatoninin yüksek farmakolojik dozlarda lüteinleştirici hormon seviyesini artırabileceğini ve prolaktin seviyesini düşürebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, yüksek doz melatonin kullanımının prooksidan davranış sergilediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Vijayalaxmi vd., 2002). Bu durum, yüksek doz kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Reiter vd., 1997).

Birçok çalışmada farklı hayvan modellerinde melatoninin çeşitli sistemik dozları incelenmiştir. Koyama ve arkadaşları, farelere dört hafta boyunca her gün 1, 5 ve 50 mg/kg melatonin uygulayarak melatoninin kemik kütlelerine olan etkisini incelemişlerdir. Çalışmada, günlük 5 ve 50 mg/kg melatonin verilen gruplarda, kemik mineral yoğunluğunun, kemik kütlelerinin ve trabeküler kalınlığının anlamlı bir şekilde arttığı rapor edilmiştir (Koyama vd., 2002). Halıcı ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, 80 adet erkek Sprague-Dawley rat iki gruba ayrılarak, melatoninin kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki deneklere günlük 30 mg/kg melatonin intraperitoneal yolla uygulanmış ve farklı zamanlarda kurban edilmiştir. Bu çalışmada, melatonin uygulamasının serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini

baskıladığı, antioksidan enzim aktivitelerini düzenlediği ve bu mekanizmalar aracılığıyla kırık iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği rapor edilmiştir (Halicı vd., 2010). Acikan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği diğer bir çalışmada, mandibular distraksiyon osteogenezisi sırasında ratlara intraperitoneal yolla 25 mg/kg ve 50 mg/kg melatonin iki farklı dozda uygulanmıştır. Uygulama, beş hafta boyunca haftada bir kez gerçekleştirilmiş ve melatoninin yeni kemik oluşumu üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Acikan vd., 2018). Özler ve arkadaşları, 5 mg/kg melatoninini topikal ve intraperitoneal olarak uygulamışlardır. Çalışmada, melatoninin hem topikal hem de sistemik olarak uygulandığında yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Ozler vd., 2010). Başaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ratların kalvaryasında defekt oluşturulmuş ve bu ratlara 12 hafta boyunca günlük 20 mg/kg melatonin uygulanmıştır. Araştırma sonucunda, melatonin kullanımının kalvaryal kusurlarda kemik onarımını anlamlı derecede iyileştirebileceği tespit edilmiştir (Basaloglu vd., 2022). Ratlar üzerinde gerçekleştirilen birçok deneysel çalışmada, melatoninin farklı dozlarının kullanıldığı ve bu dozlara bağlı olarak biyolojik etkilerinin değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Mevcut çalışmada ise, melatoninin kemik doku üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla literatürdeki veriler dikkate alınarak 20 mg/kg dozunda melatonin uygulanmıştır. Bu dozun tercih edilmesinin temel nedenleri arasında, melatoninin antioksidan, antiinflamatuvar ve osteojenik etkilerini optimize edecek düzeyde olması, aynı zamanda potansiyel yan etkileri en aza indirerek kemik doku rejenerasyonu üzerindeki faydalarının belirgin hale getirilmesi yer almaktadır.

Melatoninin osteojenik ve osteoklastik aktiviteler üzerindeki etkileri konusunda farklı görüşler olsa da yapılan çalışmalar melatoninin kemik rejenerasyonu üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Shino ve arkadaşları, melatoninin sıçan kalvaryasında vertikal kemik oluşumunu artırabildiğini, bu etkinin yeni kemik rejenerasyonu, vaskülarizasyonu ve osteoblast benzeri hücre sayısının artışı yoluyla gerçekleştiğini göstermiştir (Shino vd., 2016). Melatonin ve kemik metabolizması arasındaki ilişki, Roth ve arkadaşlarının in vitro olarak yaptığı çalışmada ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmada, preosteoblastik hücrelerin osteojenik farklılaşması üzerindeki etkileri incelemek amacıyla melatonin kullanılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, melatonin varlığında kemik iliğinden vasküler sistem aracılığıyla

alveoler yatağa taşınan yeni preosteoblastların farklılaşma süresi 21 günden 12 güne inmiş ve mineralizasyon süreci hızlanmıştır. Ayrıca, melatoninin osteoblastlar tarafından tip I kollajen liflerinin sentezini artırdığı ve kemik belirteç proteinlerinin gen ekspresyonunu önemli ölçüde yükselttiği ortaya konulmuştur (Roth vd., 1999). Bir başka çalışmada, melatoninin tip I kollajen, kemik sialoproteini, OPN ve ONC ekspresyonunu artırdığını ve bu sayede mineralize hücre dışı matris üretimini teşvik ettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, intraperitoneal melatonin enjeksiyonu uygulanan farelerde femoral neokortikal kemik oluşumunun arttığı gözlemlenmiştir (Satomura vd., 2007). Son ve arkadaşları, preosteoblastik hücreler üzerinde melatoninin hücre farklılaşması üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, melatoninin ALP, tip I kollajen ve OCN ekspresyon seviyelerini konsantrasyona bağlı olarak artırdığı gözlemlenmiştir (Son vd., 2014). Acıkan ve arkadaşları, ratlarda mandibular distraksiyon osteogenezisi sırasında farklı dozlarda sistemik melatonin uygulamasının yeni kemik oluşumu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal analizler sonucunda, yeni kemik oluşumu, osteoblast, osteoklast, OPN ve vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri değerlendirilmiştir. Bulgular, osteoblast sayısındaki artışın en fazla melatonin grubunda olduğunu göstermiştir (Acıkan vd., 2018). Radio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, melatoninin insan mezenkimal kök hücrelerinin ALP aktivitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Radio vd., 2006). Nakade ve arkadaşları ise, 0-100 μ M konsantrasyon aralığında melatonin uygulayarak, insan kemik iliği ve osteoblast hücreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda, melatoninin doza bağlı olarak hücrelerin osteojenik farklılaşmasını desteklediği bildirilmiştir (Nakade vd., 1999).

Mevcut çalışmadan elde edilen veriler, melatonin uygulamasının osteojenik belirteçler üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuş ve literatürde yer alan benzer çalışmalarla büyük ölçüde örtüştüğünü göstermiştir. Özellikle, melatonin uygulanan gruplarda kemik dokusunun rejenerasyonunda önemli rol oynayan ALP, BMP-2 ve ONC ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı, buna karşılık kemik yıkımıyla ilişkili olan TRAP ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, melatoninin osteoblast aktivitesini artırarak kemik oluşum sürecini hızlandığı, aynı zamanda osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik kaybını azalttığı yönündeki görüşleri desteklemektedir. Radyasyon kaynaklı kemik hasarına karşı koruyucu özellikler gösteren melatonin, güçlü

antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde kemik dokusunun yıkım sürecini yavaşlatmakta ve rejenerasyon sürecini desteklemektedir. Mevcut çalışmanın sonuçları, melatoninin kemik kaybını önleyici ve yeni kemik oluşumunu destekleyici etkilerinin belirgin bir şekilde gözlemlendiğini ve bu etkinin, daha önce literatürde bildirilen bulgularla büyük ölçüde uyumlu olduğunu ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, melatoninin ORN gibi kemik kaybına neden olan durumlarda potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmekte ve bu etkinin daha ayrıntılı olarak aydınlatılması için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

C vitamini, vücuttaki çeşitli hücre tiplerinin gelişimini, işlevini ve korunmasını düzenleyen önemli bir antioksidan ve kofaktör olarak görev yapar. Suda çözünen bir vitamin olan askorbik asit, kemik oluşumu, yara iyileşmesi, bağ dokusunun büyümesi ve sağlıklı diş eti dokusunun korunması için gereklidir (Aghajanian vd., 2015; Bhoot vd., 2023). C vitamininin kemik metabolizmasındaki önemi oldukça dikkat çekicidir, çünkü bu vitamin kollajen sentezi için gerekli olan hidroksilasyon süreçlerini destekler (Marini vd., 2007; Schwarz, 1985; Vuorela vd., 1997). Ayrıca, C vitamini kondrosit farklılaşması ile ilişkili genlerin ekspresyonunu teşvik eder ve hem osteoblastogenez hem de osteoklastogenez süreçlerinde önemli bir düzenleyici rol oynar (Buettner, 1993).

C vitamininin kemik metabolizması üzerindeki etkileri, hayvan modellerinde yapılan araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalarda belirgin hale gelmiştir. İlk çalışmalar, C vitamininin kollajen üretiminde kritik bir modülatör olduğunu ve indirgenmiş formu olan askorbik asidin güçlü antioksidan etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, askorbik asitin kolajen olgunlaşmasında önemli rol oynayan birçok prolil ve lizil hidroksilaz enzimi için hayati bir kofaktör olduğu bilinmektedir (Marini vd., 2007; Walmsley vd., 1999). Sarisözen ve arkadaşlarının kırk sekiz rat üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, deneklere üç gün boyunca günlük 200 mg/kg dozunda C vitamini verilmiştir. Dördüncü günde her ratın sağ tibiası kırılmış ve ardından 21. güne kadar haftada üç kez aynı doz rejimi uygulanmaya devam edilmiştir. Kırık iyileşmesi, radyolojik olarak kallus endeksleri ölçülerek ve histolojik olarak beş noktalı bir derecelendirme ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın 14. ve 21. günlerinde, C vitamini alan ratların kallus indeksi değerleri, diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Sarisözen vd., 2002).

Urban ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hücre kültürlerine 200 µg/ml'ye kadar C vitamini eklenmesinin osteoblast proliferasyonu üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve tip I kollajen sentezini artırdığı gösterilmiştir (Urban vd., 2012). Sanbe ve arkadaşlarının yüksek kolesterolü bir diyetle beslenen 24 rat üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, C vitamininin alveolar kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ratlara, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında C vitamini oral olarak verilmiştir. Çalışma sonuçları, yüksek kolesterolü diyetin hiperlipidemiye neden olarak alveolar kemik yoğunluğunu azalttığını ve TRAP-pozitif osteoklast sayısını artırdığını göstermiştir. Ancak, C vitamini alımının bu olumsuz etkileri azalttığı ve alveolar kemik yoğunluğu ile osteoklast farklılaşması üzerindeki negatif etkileri hafiflettiği belirlenmiştir (Sanbe vd., 2009). Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ratlara günlük olarak 100 mg/kg C vitamini ağızdan takviye edilmiştir. Çalışma, C vitamini takviyesinin kortikosteroid kaynaklı osteonekroz tedavisinin ve steroid kaynaklı avasküler osteonekrozun yan etkilerini sinerjik olarak azaltabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, rat modelinde yapılan araştırmalar, C vitamini takviyesinin steroid kaynaklı avasküler osteonekrozunun onarım sürecini destekleyebileceğini göstermektedir (Zheng vd., 2020). Ratlar üzerinde gerçekleştirilen çeşitli deneysel çalışmalarda, C vitamininin farklı dozlarının kullanıldığı ve doz bağımlı olarak biyolojik etkilerinin değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Mevcut çalışmada ise, C vitamininin kemik doku üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla literatürde yer alan çalışmalar göz önünde bulundurularak 100 mg/kg dozunda C vitamini uygulanmıştır. Bu dozun tercih edilme nedeni, C vitamininin antioksidan ve osteojenik etkilerini optimize edecek düzeyde olması, aynı zamanda potansiyel toksik etkiler oluşturmada kemik doku rejenerasyonu üzerindeki faydalarını belirgin hale getirmesi olarak değerlendirilmiştir.

Rat modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, C vitamini eksikliğinin kemikte gen transkripsiyonunu doğrudan düzenleyici bir rol oynadığını göstermiştir. Özellikle, bu modellerde C vitamini sinyal yollarındaki belirli genlerde meydana gelen küçük değişikliklerin, osteoblast olgunlaşması ve fonksiyonunda yer alan genlerin transkripsiyonunu önemli ölçüde bozabileceği ortaya konmuştur (Aghajanian vd., 2015). Birkaç çalışma, kültürlenmiş osteoblast benzeri hücrelere askorbik asit eklenmesinin, kollajen içeren hücre dışı matrisin birikimini hızlandırdığını ve bunu takiben osteoblast fenotipi ile ilişkili spesifik genlerin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Bu süreçte,

ALP ve OCN gibi osteoblastik belirteçlerin yanı sıra, OPN ve RUNX-2 gibi transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu uyarılmıştır (Franceschi vd., 1994; Franceschi & Iyer, 1992; Franceschi & Young, 1990; Xiao vd., 1997). Choi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, C vitamini tedavisinin ratlarda osteogenez ile ilişkili genlerin mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir. Çalışmada, 1000 mg C vitamini ile tedavi edilen ratlarda BMP-2, RUNX2 ve OCN mRNA ekspresyon seviyelerinin, negatif kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. C vitamini takviyesinin, negatif kontrol grubuna kıyasla RANK, RANKL ve TRAP gen ekspresyonunu azalttığını, OPG protein gen ekspresyonunu arttırdığını ortaya koymuştur (Choi vd., 2019). Valenti ve arkadaşları askorbik asitle tedavi edilen hücrelerde artmış BMP-2 ve RUNX2 protein ekspresyonunu gözlemledi (Valenti vd., 2014). Yapılan bir çalışmada, askorbik asidin ALP ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı, esas olarak post-translasyonel modifikasyon yoluyla tip I kollajen üretimini desteklediği ve hücre dışı matris sentezini teşvik ettiği gösterilmiştir (Takamizawa vd., 2004). Yapılan başka bir çalışmada da, askorbik asidin osteopontin (OPN), osteonektin (ONC) ve RUNX2 ekspresyonunu hem pozitif kontrol grubunda hem de 30 µg/mL ve 90 µg/mL dozlarında askorbik asit ile uyarılmış mononükleer hücrelerde artırdığı gösterilmiştir (Hadzir vd., 2014). Mevcut çalışmadan elde edilen bulgular, literatürde yer alan benzer çalışmalarla tutarlılık göstermekte olup, askorbik asit uygulamasının osteojenik belirteçler üzerinde olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Özellikle, askorbik asit uygulanan deney gruplarında kemik oluşumu ile ilişkili olan ALP, BMP ve ONC ekspresyonunun bir artış gösterdiği, buna karşın kemik yıkımıyla ilişkili olan TRAP ekspresyonunun ise azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, askorbik asidin osteoblastik aktiviteyi teşvik ederek yeni kemik oluşumunu desteklediğini, aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik rezorpsiyon sürecini yavaşlattığını göstermektedir. Askorbik asidin kemik doku yenilenmesi üzerindeki olumlu hücresel etkileri, mevcut çalışmada da belirgin bir şekilde gözlemlenmiş olup, özellikle kemik kaybını önleyici ve yeni kemik oluşumunu destekleyici rolü ile literatürde daha önce bildirilen bulgularla uyumlu olduğu görülmüştür.

Mevcut çalışma, melatonin ve askorbik asit kombinasyonunun ORN üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmadan elde edilen bulgular, melatonin ve askorbik asitin sinerjik bir etki oluşturarak kemik rejenerasyon

sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Özellikle, bu kombinasyonun osteoblastik aktiviteyi artırarak yeni kemik oluşumunu desteklediği, kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve inflamasyonu baskıladığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, melatonin ve askorbik asit kombinasyonunun ORN tedavisinde potansiyel bir alternatif olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu etkinin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi için mekanistik düzeyde ileri deneysel ve klinik araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, melatonin ve askorbik asidin RT bağlı kemik hasarı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla deneysel bir hayvan modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ancak elde edilen bulguların klinik düzeye taşınmasında bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle, kullanılan rat modeli fizyolojik, anatomik ve metabolik açıdan insanlardan farklılık göstermektedir. Ratlarda kemik iyileşme süreci daha hızlı olup, ilaçlara verilen sistemik yanıtlar insanlarla birebir örtüşmeyebilir. Bu durum, elde edilen verilerin doğrudan klinik pratiğe aktarılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca çalışmada melatonin ve askorbik asit intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Bu uygulama yolu, insanlardaki yaygın kullanım yolları (oral veya topikal) ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Dolayısıyla bu moleküllerin etkilerinin doza, uygulama süresine ve farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, çalışmanın kısa süreli olması ve yalnızca belirli histolojik ve immünohistokimyasal parametrelerle sınırlı kalması, doku düzeyindeki uzun vadeli rejeneratif etkilerin tam olarak değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Bu nedenle, elde edilen bulguların doğrulanması ve klinik uyarlanabilirliğinin artırılması için farklı dozlarda, uzun süreli ve insan temelli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, melatonin ve askorbik asit uygulamalarının radyasyon ve diş çekimine bağlı olarak gelişen çene ORN'si üzerindeki iyileştirici etkileri değerlendirildi. Bulgular doğrultusunda şu sonuçlara varıldı:

Mevcut çalışmada kullanılan ORN rat modelinin histolojik incelemeleri, deneklerde ORN başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir. ORN, radyasyon uygulamalarını takiben diş çekimi gibi invaziv cerrahi girişimler sonucunda genellikle mandibular kemikte gelişen bir durumdur. Mevcut çalışmada, bu özelliklerin tümünü içermekte olup, oluşturulan model ORN'nin patofizyolojisini ve tedavisini incelemek için güvenilir bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Histolojik bulgular, ORN'nin tipik özellikleri olan kemik nekrozu ve inflamasyon gibi değişikliklerin deney grubundaki ratlarda belirgin şekilde gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, çalışmamızda kullanılan rat modeli, ORN gelişimini incelemek ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek için uygun ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak kabul edilebilir. Bu modelin, ilerleyen çalışmalarda ORN'nin önlenmesi ve tedavisine yönelik farmakolojik ajanların etkinliğini test etmek amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, elde edilen veriler, klinik araştırmalara zemin hazırlayarak ORN tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Mevcut çalışmada, ORN tedavisine yönelik herhangi bir ek konservatif veya cerrahi girişim uygulanmamış olup, yalnızca melatonin ve askorbik asit uygulamalarının etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen histopatolojik ve immünohistokimyasal veriler, bu bileşiklerin ORN'nin yol açtığı doku hasarını hafifletici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle, melatonin ve askorbik asit uygulamalarının çekim boşluğundaki yeni kemik oluşumunu artırdığı ve kemikte madde kaybı miktarını ve inflamasyonu azalttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, radyasyonun neden olduğu olumsuz etkilerin, uygun biyokimyasal ajanlarla kısmen geri çevrilebileceğini düşündürmektedir.

İmmünohistokimyasal inceleme sonuçlarına göre, melatonin ve askorbik asit uygulanan gruplarda osteojenik belirteçlerden ALP, BMP ve ONC düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, kemik rezorpsiyonunun bir göstergesi olan TRAP ekspresyonunun ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, melatonin

ve askorbik asit uygulamalarının osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik yapımını desteklediğini ve osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik yıkımını azalttığını göstermektedir. Bu sonuçlar, melatonin ve askorbik asit uygulamalarının ORN tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ve yeni kemik oluşumu ile iyileşme sürecini hızlandırabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, melatonin ve askorbik asitin kemik iyileşmesini hangi mekanizma ile hızlandırdığı tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, histolojik ve immünohistokimyasal veriler, bu ajanların osteoblastik aktiviteyi artırarak ve osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik rejenerasyonunu destekleyebileceğini göstermektedir. Tam mekanizmanın aydınlatılması ve bu etkinin moleküler düzeyde nasıl gerçekleştiğinin belirlenmesi için daha ileri klinik çalışmaların planlanması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, melatonin ve askorbik asit, radyasyonun sebep olduğu olumsuz etkileri azaltabilecek umut vadeden ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Bu bileşiklerin kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Melatonin ve askorbik asit içeren yeni farmakolojik ürünlerin geliştirilmesi, ileriye dönük klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKÇA

Abate, M., Vanni, D., Pantalone, A., & Salini, V. (2013). Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(2), 63-69. <https://doi.org/10.11138/mltj/2013.3.2.063>

Acikan, I., Mehmet, G., Artas, G., Yaman, F., Deniz, G., Bulmus, O., Kom, M., Kirtay, M., & Dundar, S. (2018). Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis. *Brazilian Oral Research*, 32, e85. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0085>

Aghajanian, P., Hall, S., Wongworawat, M. D., & Mohan, S. (2015). The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 30(11), 1945-1955. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2709>

Aitasalo, K. (1986). Bone tissue response to irradiation and treatment model of mandibular irradiation injury. An experimental and clinical study. *Acta Otolaryngologica Supplementum*, 428, 1-54.

Alam, D. S., Nuara, M., & Christian, J. (2009). Analysis of outcomes of vascularized flap reconstruction in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 141(2), 196-201. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.03.013>

Alam, M., Nanda, S., Mittal, B. B., Kim, N. A., & Yoo, S. (2011). The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(2), 377-388. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.027>

Al-Bazie, S. A., Bahatheq, M., Al-Ghazi, M., Al-Rajhi, N., & Ramalingam, S. (2016). Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 565-570. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.159090>

Alexander, J. M. (1976). Radionuclide bone scanning in the diagnosis of lesions of the maxillofacial region. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 34(3), 249-256.

Alfouzan, A. F. (2021). Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Medical Journal*, 42(3), 247-254. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.3.20210660>

Amler, M. H., Johnson, P. L., & Salman, I. (1960). Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *Journal of the American Dental Association* (1939), 61, 32-44. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1960.0152>

Angel, N. Z., Walsh, N., Forwood, M. R., Ostrowski, M. C., Cassady, A. I., & Hume, D. A. (2000). Transgenic mice overexpressing tartrate-resistant acid phosphatase exhibit an increased rate of bone turnover. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(1), 103-110. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.103>

Araújo, M. G., & Lindhe, J. (2005). Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(2), 212-218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x>

Ardan, G. M. (1951). Bone destruction not demonstrable by radiography. *The British Journal of Radiology*, 24(278), 107-109. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-24-278-107>

Arendt, J. (1988). MELATONIN. *Clinical Endocrinology*, 29(2), 205-229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb00263.x>

Arendt, J. (1998). Melatonin and the pineal gland: Influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of Reproduction*, 3(1), 13-22. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0030013>

Arendt, J. (2000). Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *The New England Journal of Medicine*, 343(15), 1114-1116. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010123431510>

Atasoy, Ö. B. (2017). Physiological effects of melatonin hormone. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine*, 3(1), 52-62. <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2017.011>

Auer, J. A., Goodship, A., Arnoczky, S., Pearce, S., Price, J., Claes, L., von Rechenberg, B., Hofmann-Amttenbrinck, M., Schneider, E., Müller-Terpitz, R., Thiele, F., Rippe, K.-P., & Grainger, D. W. (2007). Refining animal models in fracture research: Seeking consensus in optimising both animal welfare and scientific validity for

appropriate biomedical use. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8, 72. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-72>

Aydoğdu, N., Kanter, M., Erhap, H., & Kaymak, K. (2007). Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetilsisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri. *Erciyes Medical Journal*, 2(29), 89-96.

Bachmann, G., Rössler, R., Klett, R., Rau, W. S., & Bauer, R. (1996). The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 25(3), 189-195. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(96\)80027-0](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(96)80027-0)

Bagchi, D., Bagchi, M., Stohs, S. J., Das, D. K., Ray, S. D., Kuszynski, C. A., Joshi, S. S., & Pruess, H. G. (2000). Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: Importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, 148(2), 187-197. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00210-9)

Barker, M. E., & Blumsohn, A. (2003). Is vitamin A consumption a risk factor for osteoporotic fracture? *The Proceedings of the Nutrition Society*, 62(4), 845-850. <https://doi.org/10.1079/PNS2003306>

Barnes, M. J., & Kodicek, E. (1972). Biological hydroxylations and ascorbic acid with special regard to collagen metabolism. *Vitamins and Hormones*, 30, 1-43. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(08\)60793-1](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(08)60793-1)

Basaloglu, H. K., Turgut, M., Şirin, C., Uyanikgil, Y., Demirci, B., & Cetin, E. O. (2022). The influence of functional pinealectomy and exogenous melatonin application on healing of a burr hole in adult rat calvaria: A histological and immunohistochemical study. *Folia Morphologica*, 81(2), 271-279. <https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0047>

Baskar, R. (2010). Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. *Genome Integrity*, 1, 13. <https://doi.org/10.1186/2041-9414-1-13>

Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K.-W. (2012). Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193-199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>

Baumann, M., Krause, M., & Hill, R. (2008). Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nature Reviews. Cancer*, 8(7), 545-554. <https://doi.org/10.1038/nrc2419>

Bedford, J. L., & Warrington, A. P. (2009). Commissioning of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 73(2), 537-545. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.055>

Bedwinek, J. M., Shukovsky, L. J., Fletcher, G. H., & Daley, T. E. (1976). Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso-and oropharynx. *Radiology*, 119(3), 665-667. <https://doi.org/10.1148/119.3.665>

Begg, A. C., Stewart, F. A., & Vens, C. (2011). Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature Reviews. Cancer*, 11(4), 239-253. <https://doi.org/10.1038/nrc3007>

Bennett, M. H., Feldmeier, J., Hampson, N. B., Smee, R., & Milross, C. (2016). Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD005005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005005.pub4>

Berendsen, A. D., & Olsen, B. R. (2015). Bone development. *Bone*, 80, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.035>

Bergonié, J., & Tribondeau, L. (2003). Interpretation of some results from radiotherapy and an attempt to determine a rational treatment technique. 1906. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 76(4-6), 181-182.

Bettahi, I., Guerrero, J. M., Reiter, R. J., & Osuna, C. (1998). Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: A mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. *Journal of Pineal Research*, 25(1), 34-40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1998.tb00383.x>

Betz, R. R. (2002). Limitations of Autograft and Allograft: New Synthetic Solutions. *Orthopedics*, 25(5), S561-S570. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-20020502-04>

Beumer III, J., Harrison, R., Sanders, B., & Kurrasch, M. (1983). Postradiation dental extractions: A review of the literature and a report of 72 episodes. *Head & Neck Surgery*, 6(1), 581-586. <https://doi.org/10.1002/hed.2890060107>

Beumer, J., Curtis, T., & Harrison, R. E. (1979). Radiation therapy of the oral

cavity: Sequelae and management, part 2. *Head & Neck Surgery*, 1(5), 392-408. <https://doi.org/10.1002/hed.2890010504>

Beumer, J., Harrison, R., Sanders, B., & Kurrasch, M. (1983). Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head & Neck Surgery*, 5(6), 514-521. <https://doi.org/10.1002/hed.2890050611>

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

Beumer, J., Silverman, S., & Benak, S. B. (1972). Hard and soft tissue necroses following radiation therapy for oral cancer. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 27(6), 640-644. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(72\)90311-3](https://doi.org/10.1016/0022-3913(72)90311-3)

Bhoot, H. R., Zamwar, U. M., Chakole, S., & Anjankar, A. (2023). Dietary Sources, Bioavailability, and Functions of Ascorbic Acid (Vitamin C) and Its Role in the Common Cold, Tissue Healing, and Iron Metabolism. *Cureus*, 15(11), e49308. <https://doi.org/10.7759/cureus.49308>

Bléry, P., Espitalier, F., Hays, A., Crauste, E., Demarquay, C., Pilet, P., Sourice, S., Guicheux, J., Malard, O., Benderitter, M., Weiss, P., & Mathieu, N. (2015). Development of mandibular osteoradionecrosis in rats: Importance of dental extraction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(9), 1829-1836. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.08.016>

Bodner, L., Kaffe, I., Cohen, Z., & Dayan, D. (1993). Long-term effect of desalivation on extraction wound healing: A densitometric study in rats. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 22(4), 195-198. <https://doi.org/10.1259/dmfr.22.4.8181646>

Botushanov, N. P., & Orbetzova, M. M. (2009). Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Medica*, 51(4), 12-17.

Böttger, F., Vallés-Martí, A., Cahn, L., & Jimenez, C. R. (2021). High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 40, 343. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02134-y>

Bras, J., de Jonge, H. K., & van Merkesteyn, J. P. (1990). Osteoradionecrosis of the mandible: Pathogenesis. *American Journal of Otolaryngology*, 11(4), 244-250. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(90\)90084-9](https://doi.org/10.1016/0196-0709(90)90084-9)

Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 336(3), 186-195. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360306>

Bucci, M. K., Bevan, A., & Roach III, M. (2005). Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2), 117-134. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.117>

Buchbinder, D., & St Hilaire, H. (2006). The use of free tissue transfer in advanced osteoradionecrosis of the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 64(6), 961-964. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.02.013>

Buettner, G. R. (1993). The pecking order of free radicals and antioxidants: Lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 300(2), 535-543. <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1074>

Cagnacci, A. (1996). Melatonin in relation to physiology in adult humans. *Journal of Pineal Research*, 21(4), 200-213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1996.tb00287.x>

Calori, G. M., Albisetti, W., Agus, A., Iori, S., & Tagliabue, L. (2007). Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury*, 38, S11-S18. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(07\)80004-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(07)80004-0)

Calvo, F. A., Meirino, R. M., & Orecchia, R. (2006). Intraoperative radiation therapy: First part: Rationale and techniques. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 59(2), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.11.004>

Camolesi, G.-C., Ortega, K.-L., Medina, J.-B., Campos, L., Lorenzo Pouso, A.-I., Gándara Vila, P., & Pérez Sayáns, M. (2021). Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 26(2), e195-e207. <https://doi.org/10.4317/medoral.24132>

Cardaropoli, G., Araújo, M., & Lindhe, J. (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 809-818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00366.x>

Chakkalakal, D. A. (2005). Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(12), 2077-2090. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000192039.21305.55>

Chan, C., Lang, S., Rowbottom, C., Guckenberger, M., & Faivre-Finn, C. (2014). Intensity-Modulated Radiotherapy for Lung Cancer: Current Status and Future

Developments. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(11), 1598-1608. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000346>

Chapple, I. L. C. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(5), 287-296. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00760.x>

Chavez, J. A., & Adkinson, C. D. (2001). Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: Outcomes and complications. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 59(5), 518-522; discussion 523-524. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.22680>

Chen, Q., Espey, M. G., Sun, A. Y., Pooput, C., Kirk, K. L., Krishna, M. C., Khosh, D. B., Drisko, J., & Levine, M. (2008). From the Cover: Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(32), 11105. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804226105>

Cheng, S. C. H., Wu, V. W. C., Kwong, D. L. W., & Ying, M. T. C. (2011). Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *The British Journal of Radiology*, 84(1001), 393-402. <https://doi.org/10.1259/bjr/66754762>

Cherix, K. C. A. L., Nijhuis, T. H. J., & Mureau, M. A. M. (2013). Osteoradionecrosis of the jaws: A review of conservative and surgical treatment options. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 29(2), 69-75. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329923>

Choi, H. K., Kim, G.-J., Yoo, H.-S., Song, D. H., Chung, K.-H., Lee, K.-J., Koo, Y. T., & An, J. H. (2019). Vitamin C Activates Osteoblastogenesis and Inhibits Osteoclastogenesis via Wnt/ β -Catenin/ATF4 Signaling Pathways. *Nutrients*, 11(3), 506. <https://doi.org/10.3390/nu11030506>

Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., & Harris, M. (2010a). Osteoradionecrosis of the jaws—A current overview—Part 1. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 14(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s10006-009-0198-9>

Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., & Harris, M. (2010b). Osteoradionecrosis of the jaws—A current overview—Part 1. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 14(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s10006-009-0198-9>

Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2020). Osteoradionecrosis of the jaws: Definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal*, 68(1), 22-30. <https://doi.org/10.1111/idj.12318>

Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.08.001>

Cohen, M., Nishimura, I., Tamplen, M., Hokugo, A., Beumer, J., Steinberg, M. L., Suh, J. D., Abemayor, E., & Nabili, V. (2011). Animal model of radiogenic bone damage to study mandibular osteoradionecrosis. *American Journal of Otolaryngology*, 32(4), 291-300. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2010.06.001>

Connell, P. P., & Hellman, S. (2009). Advances in radiotherapy and implications for the next century: A historical perspective. *Cancer Research*, 69(2), 383-392. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6871>

Cooper, J. S., Fu, K., Marks, J., & Silverman, S. (1995). Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 31(5), 1141-1164. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00421-G](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00421-G)

Cottrell, J. A., Turner, J. C., Arinzeh, T. L., & O'Connor, J. P. (2016). The Biology of Bone and Ligament Healing. *Foot and Ankle Clinics*, 21(4), 739-761. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2016.07.017>

Cox, J. D., Stetz, J., & Pajak, T. F. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 31(5), 1341-1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)

Curi, M. M., & Dib, L. L. (1997). Osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 55(6), 540-544; discussion 545-546. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(97\)90478-x](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(97)90478-x)

Curi, M. M., Oliveira Dos Santos, M., Feher, O., Faria, J. C. M., Rodrigues, M. L., & Kowalski, L. P. (2007). Management of Extensive Osteoradionecrosis of the Mandible

With Radical Resection and Immediate Microvascular Reconstruction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 434-438. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.12.068>

Cutando, A., Gómez-Moreno, G., Arana, C., Acuña-Castroviejo, D., & Reiter, R. J. (2007). Melatonin: Potential Functions in the Oral Cavity. *Journal of Periodontology*, 78(6), 1094-1102. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060396>

Çam A., Erdoğan M.F. (2003). *Melatonin* (C. 56, ss. 103-112).

Daly, T. E., Drane, J. B., & MacComb, W. S. (1972). Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation. *American Journal of Surgery*, 124(4), 539-542. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(72\)90082-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(72)90082-7)

Dambrain, R. (1993). [The pathogenesis of osteoradionecrosis]. *Revue De Stomatologie Et De Chirurgie Maxillo-Faciale*, 94(3), 140-147.

Daniel, J. C., Pauli, B. U., & Kuettner, K. E. (1984). Synthesis of cartilage matrix by mammalian chondrocytes in vitro. III. Effects of ascorbate. *The Journal of Cell Biology*, 99(6), 1960-1969. <https://doi.org/10.1083/jcb.99.6.1960>

Davan, I., Fakurazi, S., Alias, E., Ibrahim, N. 'Izzah, Hwei, N. M., & Hassan, H. (2023). Astaxanthin as a Potent Antioxidant for Promoting Bone Health: An Up-to-Date Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(7), 1480. <https://doi.org/10.3390/antiox12071480>

Davis, D. D., Hanley, M. E., & Cooper, J. S. (2025). Osteoradionecrosis(Archived). İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430818/>

de Crevoisier, R., Lafond, C., Mervoyer, A., Hulot, C., Jaksic, N., Bessi eres, I., & Delpon, G. (2022). Image-guided radiotherapy. *Cancer/Radioth erapie*, 26(1), 34-49. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.002>

Delanian, S., Chatel, C., Porcher, R., Depondt, J., & Lefaix, J.-L. (2011). Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): A phase II trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 80(3), 832-839. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.029>

Delanian, S., Depondt, J., & Lefaix, J.-L. (2005). Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head & Neck*, 27(2), 114-123. <https://doi.org/10.1002/hed.20121>

- Delanian, S., & Lefaix, J.-L. (2004). The radiation-induced fibroatrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 73(2), 119-131. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.021>
- Devlin, H., & Sloan, P. (2002). Early bone healing events in the human extraction socket. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 31(6), 641-645. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0292>
- Dijkstra, P. U., Huisman, P. M., & Roodenburg, J. L. N. (2006). Criteria for trismus in head and neck oncology. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(4), 337-342. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.08.001>
- Domazetovic, V., Marcucci, G., Iantomasi, T., Brandi, M. L., & Vincenzini, M. T. (2017). Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 14(2), 209-216. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.209>
- Donaubauer, A.-J., Deloch, L., Becker, I., Fietkau, R., Frey, B., & Gaipf, U. S. (2020). The Influence of Radiation on Bone and Bone Cells—Differential Effects on Osteoclasts and Osteoblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/ijms21176377>
- Dropcho, E. J. (2010). Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurologic Clinics*, 28(1), 217-234. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.008>
- Dubocovich, M. L., & Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27(2), 101-110. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:101>
- Dumoulin, S., van Maanen, A., & Magremanne, M. (2021). Dental prevention of maxillo-mandibular osteoradionecrosis: A ten-year retrospective study. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 122(2), 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.05.022>
- Durmuş, H. İ., & Gunes, N. (2024). Investigation of the Effects of Ozon and Propolis on the Healing of Bone Defects: An Experimental Study. *The Journal of Craniofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000010722>
- Dündar, G., Günaydın, Ö., Yazıcı, G., Kurtulan, O., Ögüş, E., & Şahin, İ. (2023).

Investigation of the protective effects of intraperitoneal melatonin in rats receiving laryngeal radiotherapy. *Auris Nasus Larynx*, 50(3), 395-402. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.08.003>

Dyson, M., Franks, C., & Suckling, J. (1976). Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound. *Ultrasonics*, 14(5), 232-236. [https://doi.org/10.1016/0041-624x\(76\)90024-x](https://doi.org/10.1016/0041-624x(76)90024-x)

Egermann, M., Goldhahn, J., & Schneider, E. (2005). Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16 Suppl 2, S129-138. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1859-7>

Eggert, J. H., Dumbach, J., & Steinhäuser, E. W. (1985). [Etiology and therapy of osteoradionecrosis of the mandible]. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 40(1), 2-11.

Einhorn, T. A., & Gerstenfeld, L. C. (2015). Fracture healing: Mechanisms and interventions. *Nature Reviews. Rheumatology*, 11(1), 45-54. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.164>

Eiving, J. (1926). Radiation Osteitis. *Acta Radiologica*, 6(1-6), 399-412. <https://doi.org/10.3109/00016922609139503>

Ek-Rylander, B., Barkhem, T., Ljusberg, J., Ohman, L., Andersson, K. K., & Andersson, G. (1997). Comparative studies of rat recombinant purple acid phosphatase and bone tartrate-resistant acid phosphatase. *The Biochemical Journal*, 321 (Pt 2)(Pt 2), 305-311. <https://doi.org/10.1042/bj3210305>

Enwemeka, C. S., Rodriguez, O., & Mendosa, S. (1990). The biomechanical effects of low-intensity ultrasound on healing tendons. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 16(8), 801-807. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(90\)90044-d](https://doi.org/10.1016/0301-5629(90)90044-d)

Eppley, B. L., Connolly, D. T., Winkelmann, T., Sadove, A. M., Heuvelman, D., & Feder, J. (1991). Free bone graft reconstruction of irradiated facial tissue: Experimental effects of basic fibroblast growth factor stimulation. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 88(1), 1-11. <https://doi.org/10.1097/00006534-199107000-00001>

Epstein, J. B., Emerton, S., Kolbinson, D. A., Le, N. D., Phillips, N., Stevenson-Moore, P., & Osoba, D. (1999). Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck*, 21(1), 1-11. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-)

0347(199901)21:1<1::aid-hed1>3.0.co;2-4

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

Epstein, J. B., Smutzer, G., & Doty, R. L. (2016). Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Supportive Care in Cancer*, 24(4), 1917-1931. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3083-8>

Epstein, J. B., Wong, F. L., Dickens, A., Szasz, I., & Lepawsky, M. (1992). Bone and gallium scans in postradiotherapy osteonecrosis of the jaw. *Head & Neck*, 14(4), 288-292. <https://doi.org/10.1002/hed.2880140406>

Epstein, J. B., Wong, F. L., & Stevenson-Moore, P. (1987). Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 45(2), 104-110. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(87\)90399-5](https://doi.org/10.1016/0278-2391(87)90399-5)

Epstein, J., van der Meij, E., McKenzie, M., Wong, F., Lepawsky, M., & Stevenson-Moore, P. (1997). Postradiation osteonecrosis of the mandible: A long-term follow-up study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 83(6), 657-662. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90314-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90314-0)

Eroschenko, V. P. (2007). *diFiore's Atlas of Histology: With Functional Correlations* (C. 11). Lippincott Williams & Wilkins.

Esposito, E., Paterniti, I., Mazzon, E., Bramanti, P., & Cuzzocrea, S. (2010). Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *Journal of Pineal Research*, 49(4), 321-331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00796.x>

Eşrefoğlu, Prof. Dr. M. (2009). *Genel Histoloji*. Medipres.

Ezzat, Y. E., Sharka, R. M., Huzaimi, A. A., Al-Zahrani, K. M., & Abed, H. H. (2020). The role of exercise therapy in managing post-radiotherapy trismus in head and neck cancer. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(1), 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.07.005>

Fagerlund, K. M., Ylipahkala, H., Tiitinen, S. L., Janckila, A. J., Hamilton, S., Mäentausta, O., Väänänen, H. K., & Halleen, J. M. (2006). Effects of proteolysis and reduction on phosphatase and ROS-generating activity of human tartrate-resistant acid

phosphatase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 449(1-2), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.03.010>

Farhood, B., Goradel, N. H., Mortezaee, K., Khanlarkhani, N., Salehi, E., Nashtaei, M. S., Mirtavoos-mahyari, H., Motevaseli, E., Shabeeb, D., Musa, A. E., & Najafi, M. (2019). Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clinical and Translational Oncology*, 21(3), 268-279. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1934-0>

Fenner, M., Park, J., Schulz, N., Amann, K., Grabenbauer, G. G., Fahrig, A., Karg, J., Wiltfang, J., Neukam, F. W., & Nkenke, E. (2010). Validation of histologic changes induced by external irradiation in mandibular bone. An experimental animal model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 38(1), 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2009.07.011>

Franceschi, R. T., & Iyer, B. S. (1992). Relationship between collagen synthesis and expression of the osteoblast phenotype in MC3T3-E1 cells. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 7(2), 235-246. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650070216>

Franceschi, R. T., Iyer, B. S., & Cui, Y. (1994). Effects of ascorbic acid on collagen matrix formation and osteoblast differentiation in murine MC3T3-E1 cells. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 9(6), 843-854. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090610>

Franceschi, R. T., & Young, J. (1990). Regulation of alkaline phosphatase by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and ascorbic acid in bone-derived cells. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 5(11), 1157-1167. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650051111>

Franzén, L., Funegård, U., Ericson, T., & Henriksson, R. (1992). Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 28(2-3), 457-462. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80076-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80076-0)

Frolik, C. A., Black, E. C., Cain, R. L., Satterwhite, J. H., Brown-Augsburger, P. L., Sato, M., & Hock, J. M. (2003). Anabolic and catabolic bone effects of human

parathyroid hormone (1-34) are predicted by duration of hormone exposure. *Bone*, 33(3), 372-379. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(03\)00202-3](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(03)00202-3)

Fu, K. K., Pajak, T. F., Trotti, A., Jones, C. U., Spencer, S. A., Phillips, T. L., Garden, A. S., Ridge, J. A., Cooper, J. S., & Ang, K. K. (2000). A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 48(1), 7-16. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00663-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00663-5)

Fujita, M., Harada, K., Masaki, N., Shimizutani, K., Kim, S. W., Fujita, N., Sakurai, K., Fuchihata, H., Inoue, T., & Kozuka, T. (1991). [MR imaging of osteoradionecrosis of the mandibula following radiotherapy for head and neck cancers]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. Nippon Acta Radiologica*, 51(8), 892-900.

Galler, C., Epstein, J. B., Guze, K. A., Buckles, D., & Stevenson-Moore, P. (1992). The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: Report of 3 cases. *Journal of Periodontology*, 63(4), 310-316. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.4.310>

Ganzer, H., Touger-Decker, R., Byham-Gray, L., Murphy, B. A., & Epstein, J. B. (2015). The eating experience after treatment for head and neck cancer: A review of the literature. *Oral Oncology*, 51(7), 634-642. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.04.014>

Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2022). Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1993. <https://doi.org/10.3390/antiox11101993>

Glide-Hurst, C. K., Lee, P., Yock, A. D., Olsen, J. R., Cao, M., Siddiqui, F., Parker, W., Doemer, A., Rong, Y., Kishan, A. U., Benedict, S. H., Li, X. A., Erickson, B. A., Sohn, J. W., Xiao, Y., & Wuthrick, E. (2021). Adaptive radiation therapy (ART) strategies and technical considerations: A state of the ART review from NRG Oncology. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 109(4), 1054-1075. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.10.021>

Gomes-Filho, J. E., Wayama, M. T., Dornelles, R. C. M., Ervolino, E., Yamanari, G. H., Lodi, C. S., Sivieri-Araújo, G., Dezan-Júnior, E., & Cintra, L. T. A. (2015).

Raloxifene modulates regulators of osteoclastogenesis and angiogenesis in an oestrogen deficiency periapical lesion model. *International Endodontic Journal*, 48(11), 1059-1068. <https://doi.org/10.1111/iej.12403>

González-Arriagada, W. A., Ottaviani, G., Dean, D., Ottaviani, G., Santos-Silva, A. R., & Treister, N. S. (2023). Editorial: Oral complications in cancer patients. *Frontiers in Oral Health*, 3, 1116885. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.1116885>

Groeneveld, E. H., & Burger, E. H. (2000). Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *European Journal of Endocrinology*, 142(1), 9-21. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420009>

Guglielmotti, M. B., & Cabrini, R. L. (1985). Alveolar wound healing and ridge remodeling after tooth extraction in the rat: A histologic, radiographic, and histometric study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(5), 359-364. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(85\)90257-5](https://doi.org/10.1016/0278-2391(85)90257-5)

Guglielmotti, M. B., Ubios, A. M., & Cabrini, R. L. (1986). Alveolar wound healing after x-irradiation: A histologic, radiographic, and histometric study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(12), 972-976. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(86\)80051-9](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(86)80051-9)

Gupta, A., Singh, R. L., & Raghubir, R. (2002). Antioxidant status during cutaneous wound healing in immunocompromised rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 241(1-2), 1-7. <https://doi.org/10.1023/a:1020804916733>

Guttenberg, S. A. (1974). Osteoradionecrosis of the jaw. *American Journal of Surgery*, 127(3), 326-332. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(74\)90042-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(74)90042-7)

Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41(12), 1819-1828. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.12.1819>

Guweidhi, A., Kleeff, J., Adwan, H., Giese, N. A., Wente, M. N., Giese, T., Büchler, M. W., Berger, M. R., & Friess, H. (2005). Osteonectin influences growth and invasion of pancreatic cancer cells. *Annals of Surgery*, 242(2), 224-234. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000171866.45848.68>

Hadzir, S. N., Ibrahim, S. N., Abdul Wahab, R. M., Zainol Abidin, I. Z., Senafi, S.,

Ariffin, Z. Z., Abdul Razak, M., & Zainal Ariffin, S. H. (2014). Ascorbic acid induces osteoblast differentiation of human suspension mononuclear cells. *Cytotherapy*, 16(5), 674-682. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.07.013>

Halıcı, M., Öner, M., Güney, A., Canöz, Ö., Narin, F., & Halıcı, C. (2010). Melatonin promotes fracture healing in the rat model. *Eklem Hastalıkları Ve Cerrahisi = Joint Diseases & Related Surgery*, 21(3), 172-177.

Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Halleen, J. M., Ylipahkala, H., Alatalo, S. L., Janckila, A. J., Heikkinen, J. E., Suominen, H., Cheng, S., & Väänänen, H. K. (2002). Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. *Calcified Tissue International*, 71(1), 20-25. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-2122-7>

Hansen, M. V., Andersen, L. T., Madsen, M. T., Hageman, I., Rasmussen, L. S., Bokmand, S., Rosenberg, J., & Gögenur, I. (2014). Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 145(3), 683-695. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2962-2>

Hart, G. B., & Mainous, E. G. (1976). The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). *Cancer*, 37(6), 2580-2585. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197606\)37:6<2580::aid-cnrcr2820370603>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197606)37:6<2580::aid-cnrcr2820370603>3.0.co;2-h)

Harvey, W., Dyson, M., Pond, J. B., & Grahame, R. (1975). The stimulation of protein synthesis in human fibroblasts by therapeutic ultrasound. *Rheumatology and Rehabilitation*, 14(4), 237. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/14.4.237>

Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J.-C., & Jurutka, P. W. (2013). Molecular Mechanisms of Vitamin D Action. *Calcified Tissue International*, 92(2), 77-98. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0>

Hayman, A. R., Jones, S. J., Boyde, A., Foster, D., Colledge, W. H., Carlton, M. B., Evans, M. J., & Cox, T. M. (1996). Mice lacking tartrate-resistant acid phosphatase (Acp 5) have disrupted endochondral ossification and mild osteopetrosis. *Development (Cambridge, England)*, 122(10), 3151-3162. <https://doi.org/10.1242/dev.122.10.3151>

Hehr, T., Classen, J., Welz, S., Ganswindt, U., Scheithauer, H., Koitschev, A.,

Bamberg, M., & Budach, W. (2006). Hyperfractionated, accelerated chemoradiation with concurrent mitomycin-C and cisplatin in locally advanced head and neck cancer, a phase I/II study. *Radiotherapy and Oncology*, 80(1), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.05.016>

Herrstedt, J. (2000). Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16(2), 161-163. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00232-6](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00232-6)

Hidalgo, D. A. (1989). Fibula free flap: A new method of mandible reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 84(1), 71-79.

Hoffmeister, F. S., Macomber, W. B., & Wang, M. K. H. (1969). Radiation in dentistry—Surgical comments. *The Journal of the American Dental Association*, 78(3), 511-516. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1969.0132>

Hogan, R. D., Burke, K. M., & Franklin, T. D. (1982). The effect of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle: Effects during ischemia. *Microvascular Research*, 23(3), 370-379. [https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(82\)80009-5](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(82)80009-5)

Horio, F., Ozaki, K., Kohmura, M., Yoshida, A., Makino, S., & Hayashi, Y. (1986). Ascorbic acid requirement for the induction of microsomal drug-metabolizing enzymes in a rat mutant unable to synthesize ascorbic acid. *The Journal of Nutrition*, 116(11), 2278-2289. <https://doi.org/10.1093/jn/116.11.2278>

Horn, Y., Sela, M. N., Shlomi, B., Ulmansky, M., & Sela, J. (1979). Effect of irradiation-timing on the initial socket healing in rats. *International Journal of Oral Surgery*, 8(6), 457-461. [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(79\)80085-x](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(79)80085-x)

Hotchkiss, A. K., & Nelson, R. J. (2002). Melatonin and immune function: Hype or hypothesis? *Critical Reviews in Immunology*, 22(5-6), 351-371.

Huebsch, R. F., Coleman, R. D., Frandsen, A. M., & Becks, H. (1952). The healing process following molar extraction. I. Normal male rats (long-evans strain). *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 5(8), 864-876. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(52\)90316-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(52)90316-2)

Hutchison, I. L., Cope, M., Delpy, D. T., Richardson, C. E., & Harris, M. (1990). The investigation of osteoradionecrosis of the mandible by near infrared spectroscopy. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 28(3), 150-154. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(90\)90077-x](https://doi.org/10.1016/0266-4356(90)90077-x)

Jacome-Galarza, C. E., Lee, S., Lorenzo, J. A., & Aguila, H. L. (2011). Parathyroid hormone regulates the distribution and osteoclastogenic potential of hematopoietic progenitors in the bone marrow. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(6), 1207-1216. <https://doi.org/10.1002/jbmr.324>

Jin, I. G., Kim, J. H., Wu, H.-G., Kim, S. K., Park, Y., & Hwang, S. J. (2015). Effect of bone marrow-derived stem cells and bone morphogenetic protein-2 on treatment of osteoradionecrosis in a rat model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(8), 1478-1486. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.06.035>

Kahla, R. B., & Barkaoui, A. (2021). *Bone Remodeling Process Mechanics, Biology, and Numerical Modeling*. Academic Press.

Kallner, A., Hartmann, D., & Hornig, D. (1977). On the absorption of ascorbic acid in man. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, 47(4), 383-388.

Kalz, W., Buchali, K., Dallüge, K. H., Lange, K. P., Magnus, S., Seiler, S., & Töpel, M. (1988). [Diagnosis of radiogenic jaw bone damage. The first experimental results with an animal model]. *Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde mit Zentralblatt*, 76(8), 835-837.

Kamstra, J. I., van Leeuwen, M., Roodenburg, J. L. N., & Dijkstra, P. U. (2017). Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. *Head & Neck*, 39(11), 2352-2362. <https://doi.org/10.1002/hed.24859>

Kaplan, H. S. (1979). Historic milestones in radiobiology and radiation therapy. *Seminars in Oncology*, 6(4), 479-489.

Katsimbri, P. (2017). The biology of normal bone remodelling. *European Journal of Cancer Care*, 26(6), e12740. <https://doi.org/10.1111/ecc.12740>

Kayal, R. A., Siqueira, M., Alblowi, J., McLean, J., Krothapalli, N., Faibish, D., Einhorn, T. A., Gerstenfeld, L. C., & Graves, D. T. (2010). TNF-alpha mediates diabetes-enhanced chondrocyte apoptosis during fracture healing and stimulates chondrocyte apoptosis through FOXO1. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(7), 1604-1615. <https://doi.org/10.1002/jbmr.59>

Keating, J. F., & McQueen, M. M. (2001). Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 83(1), 3-8.

<https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b1.11952>

Kehrer, J. P. (1993). Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. *Critical Reviews in Toxicology*, 23(1), 21-48. <https://doi.org/10.3109/10408449309104073>

Kerst, D. W. (1946). Historical development of the betatron. *Nature*, 157, 90-95. <https://doi.org/10.1038/157090a0>

Khoo, S. C., Nabil, S., Fauzi, A. A., Yunus, S. S. M., Ngeow, W. C., & Ramli, R. (2021). Predictors of osteoradionecrosis following irradiated tooth extraction. *Radiation Oncology (London, England)*, 16, 130. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01851-0>

Khoury, R. K., Brown, D. M., Koudsi, B., Deune, E. G., Gilula, L. A., Cooley, B. C., & Reddi, A. H. (1996). Repair of calvarial defects with flap tissue: Role of bone morphogenetic proteins and competent responding tissues. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 98(1), 103-109. <https://doi.org/10.1097/00006534-199607000-00017>

Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. L. (2016). *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology* (4. Baskı). Elsevier Saunders.

Klein-Nulend, J., Nijweide, P. J., & Burger, E. H. (2003). Osteocyte and bone structure. *Current Osteoporosis Reports*, 1(1), 5-10. <https://doi.org/10.1007/s11914-003-0002-y>

Kluth, E. V., Jain, P. R., Stuchell, R. N., & Frich, J. C. (1988). A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 59(2), 194-201. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(88\)90015-7](https://doi.org/10.1016/0022-3913(88)90015-7)

Koga, D. H., Salvajoli, J. V., Kowalski, L. P., Nishimoto, I. N., & Alves, F. A. (2008). Dental extractions related to head and neck radiotherapy: Ten-year experience of a single institution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 105(5), e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.01.007>

Kolokythas, A., Rasmussen, J. T., Reardon, J., & Feng, C. (2019). Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: A systematic review of the literature and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(2), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.08.007>

Koyama, H., Nakade, O., Takada, Y., Kaku, T., & Lau, K. H. W. (2002). Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *Journal of Bone*

and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 17(7), 1219-1229. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.7.1219>

Kuo, T.-J., Leung, C.-M., Chang, H.-S., Wu, C.-N., Chen, W.-L., Chen, G.-J., Lai, Y.-C., & Huang, W.-C. (2016). Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncology*, 56, 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.03.005>

Kurihashi, T., Iwata, H., Nasu, M., & Yosue, T. (2002). Experimental study on wound healing of alveolar bone sockets in the rat maxilla after X-ray irradiation. *Odontology*, 90(1), 35-42. <https://doi.org/10.1007/s102660200005>

Laçın, N., İzol, S. B., İpek, F., & Tuncer, M. C. (2019). Ganoderma lucidum, a promising agent possessing antioxidant and anti-inflammatory effects for treating calvarial defects with graft application in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 34(9), e201900904. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201900900000004>

LaVan, F. B., & Hunt, T. K. (1990). Oxygen and Wound Healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 17(3), 463-472. [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(20\)30621-0](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(20)30621-0)

Leboy, P. S., Vaias, L., Uschmann, B., Golub, E., Adams, S. L., & Pacifici, M. (1989). Ascorbic acid induces alkaline phosphatase, type X collagen, and calcium deposition in cultured chick chondrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 264(29), 17281-17286.

Lee, N. Y., & Terezakis, S. A. (2008). Intensity-modulated radiation therapy. *Journal of Surgical Oncology*, 97(8), 691-696. <https://doi.org/10.1002/jso.21014>

Lee, S., Krüger, B. T., Ignatius, A., & Tuckermann, J. (2022). Distinct Glucocorticoid Receptor Actions in Bone Homeostasis and Bone Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 815386. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.815386>

Levene, M. B., Kijewski, P. K., Chin, L. M., Bjärngård, B. E., & Hellman, S. (1978). Computer-controlled radiation therapy. *Radiology*, 129(3), 769-775. <https://doi.org/10.1148/129.3.769>

Levine, M. (1986). New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *The New England Journal of Medicine*, 314(14), 892-902. <https://doi.org/10.1056/NEJM198604033141407>

Ljusberg, J., Wang, Y., Lång, P., Norgård, M., Dodds, R., Hultenby, K., Ek-Rylander, B., & Andersson, G. (2005). Proteolytic excision of a repressive loop domain

in tartrate-resistant acid phosphatase by cathepsin K in osteoclasts. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(31), 28370-28381. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502469200>

Lykkesfeldt, J., & Carr, A. C. (2023). Vitamin C. *Advances in Nutrition*, 15(1), 100155. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.100155>

Lyons, A., & Ghazali, N. (2008). Osteoradionecrosis of the jaws: Current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(8), 653-660. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.04.006>

MacKay, D., & Miller, A. L. (2003). Nutritional support for wound healing. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 8(4), 359-377.

Maes, C., Kobayashi, T., Selig, M. K., Torrekens, S., Roth, S. I., Mackem, S., Carmeliet, G., & Kronenberg, H. M. (2010). Osteoblast Precursors, but Not Mature Osteoblasts, Move into Developing and Fractured Bones along with Invading Blood Vessels. *Developmental cell*, 19(2), 329-344. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.07.010>

Maria, S., Samsonraj, R. M., Munmun, F., Glas, J., Silvestros, M., Kotlarczyk, M. P., Rylands, R., Dudakovic, A., van Wijnen, A. J., Enderby, L. T., Lassila, H., Dodda, B., Davis, V. L., Balk, J., Burow, M., Bunnell, B. A., & Witt-Enderby, P. A. (2018). Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *Journal of pineal research*, 64(3), 10.1111/jpi.12465. <https://doi.org/10.1111/jpi.12465>

Marini, J. C., Cabral, W. A., Barnes, A. M., & Chang, W. (2007). Components of the Collagen Prolyl 3-Hydroxylation Complex are Crucial for Normal Bone Development. *Cell Cycle*, 6(14), 1675-1681. <https://doi.org/10.4161/cc.6.14.4474>

Marsell, R., & Einhorn, T. A. (2011). The biology of fracture healing. *Injury*, 42(6), 551-555. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.031>

Martos-Fernández, M., Saez-Barba, M., López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Balibrea-Del-Castillo, J. M., & Bescós-Atín, C. (2018). Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(5), 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.004>

Marx, R. E. (1983). Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology.

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 41(5), 283-288. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(83\)90294-x](https://doi.org/10.1016/0278-2391(83)90294-x)

Marx, R. E., Ehler, W. J., Tayapongsak, P., & Pierce, L. W. (1990). Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *American Journal of Surgery*, 160(5), 519-524. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)81019-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)81019-0)

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

Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., & González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: Recent insights and new perspectives. *Journal of Pineal Research*, 54(1), 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>

McComb, R. B., Bowers, G. N., & Posen, S. (1979). *Alkaline Phosphatase in the Diagnosis of Disease*.

McDowell L. R. (2000). *Vitamins in Animal and Human Nutrition*.

Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 75, 6-21.

Mescher, A. (2013). *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. McGraw-Hill Education.

Meyer, I. (1970). Infectious diseases of the jaws. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 28(1), 17-26.

Miles, D. A. (1992). Imaging Inflammatory Disorders of the Jaw: Simple Osteitis to Generalized Osteomyelitis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 4(1), 207-214. [https://doi.org/10.1016/S1042-3699\(20\)30577-X](https://doi.org/10.1016/S1042-3699(20)30577-X)

Minkin, C. (1982). Bone acid phosphatase: Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcified Tissue International*, 34(3), 285-290. <https://doi.org/10.1007/BF02411252>

Minn, H., Aitasalo, K., & Happonen, R. P. (1993). Detection of cancer recurrence in irradiated mandible using positron emission tomography. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-*

Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 250(5), 312-315.
<https://doi.org/10.1007/BF00186234>

Møller, M., & Baeres, F. M. (2002). The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 139-150.
<https://doi.org/10.1007/s00441-002-0580-5>

Moore, R. Y. (1996). Neural control of the pineal gland. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2), 125-130. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00083-6](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00083-6)

Morton, D. J., Barrett-Connor, E. L., & Schneider, D. L. (2001). Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16(1), 135-140. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.1.135>

Morton, M. E., & Simpson, W. (1986). The management of osteoradionecrosis of the jaws. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 24(5), 332-341.
[https://doi.org/10.1016/0266-4356\(86\)90018-5](https://doi.org/10.1016/0266-4356(86)90018-5)

Murray, C. G., Daly, T. E., & Zimmerman, S. O. (1980). The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 49(2), 99-104. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(80\)90299-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(80)90299-6)

Murray, C. G., Herson, J., Daly, T. E., & Zimmerman, S. (1980a). Radiation necrosis of the mandible: A 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 6(5), 543-548.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90380-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90380-6)

Murray, C. G., Herson, J., Daly, T. E., & Zimmerman, S. (1980b). Radiation necrosis of the mandible: A 10 year study. Part II. Dental factors; onset, duration and management of necrosis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 6(5), 549-553. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90381-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90381-8)

Nabil, S., & Samman, N. (2011). Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(3), 229-243.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.10.005>

Nahian, A., & Chauhan, P. R. (2024). Histology, Periosteum And Endosteum. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557584/>

Nakade, O., Koyama, H., Ariji, H., Yajima, A., & Kaku, T. (1999). Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *Journal of Pineal Research*, 27(2), 106-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1999.tb00603.x>

Nakashima, K., & de Crombrughe, B. (2003). Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation. *Trends in Genetics*, 19(8), 458-466. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(03\)00176-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(03)00176-8)

Nanci, A. (2017). *Ten Cate's Oral Histology* (9. Baskı). Elsevier.

Niehoff, P., Springer, I. N., Açil, Y., Lange, A., Marget, M., Roldán, J. C., Köppe, K., Warnke, P. H., Kimmig, B., & Wiltfang, J. (2008). HDR brachytherapy irradiation of the jaw—As a new experimental model of radiogenic bone damage. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 36(4), 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.01.003>

Njus, D., Kelley, P. M., Tu, Y.-J., & Schlegel, H. B. (2020). Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology & Medicine*, 159, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>

Notani, K.-I., Yamazaki, Y., Kitada, H., Sakakibara, N., Fukuda, H., Omori, K., & Nakamura, M. (2003). Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head & Neck*, 25(3), 181-186. <https://doi.org/10.1002/hed.10171>

O'Dell, K., & Sinha, U. (2011). Osteoradionecrosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 23(3), 455-464. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.04.011>

Oh, H.-K., Chambers, M. S., Garden, A. S., Wong, P.-F., & Martin, J. W. (2004). Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62(2), 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.08.009>

Orimo, H. (2010). The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku Zasshi*, 77(1), 4-12. <https://doi.org/10.1272/jnms.77.4>

Osta, B., Benedetti, G., & Miossec, P. (2014). Classical and Paradoxical Effects of

TNF- α on Bone Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 5, 48. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00048>

Ovalle, W. K., & Nahrney, P. C. (2008). *Netter Basic Science*. Elsevier.

Ozler, M., Simsek, K., Ozkan, C., Akgul, E. O., Topal, T., Oter, S., & Korkmaz, A. (2010). Comparison of the effect of topical and systemic melatonin administration on delayed wound healing in rats that underwent pinealectomy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 70(6), 447-452. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.506926>

Özyar, E. (2004). Tükruk Bezi Tümörlerinin Tedavisinde Radyoterapinin Rolü. *KBB ve BBC Dergisi*, 12(1), 43-48.

Padayatty SJ, Daruwala R, Wang Y, Eck PK, Song J, & Koh WS, et al. (2001). *Vitamin C: from molecular actions to optimum intake*.

Parfitt, A. M. (2002). Life history of osteocytes: Relationship to bone age, bone remodeling, and bone fragility. *J Musculoskelet Neuronal Interact*.

Parfitt, A. M., Mathews, C. H., Villanueva, A. R., Kleerekoper, M., Frame, B., & Rao, D. S. (1983). Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *The Journal of Clinical Investigation*, 72(4), 1396-1409. <https://doi.org/10.1172/JCI111096>

Patel, V., Gadiwalla, Y., Sassoon, I., Sproat, C., Kwok, J., & McGurk, M. (2016). Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 54(5), 547-550. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.02.024>

Paul, B. J., Lafratta, C. W., Dawson, A. R., Baab, E., & Bullock, F. (1960). Use of ultrasound in the treatment of pressure sores in patients with spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 41, 438-440.

Pearce, A. I., Richards, R. G., Milz, S., Schneider, E., & Pearce, S. G. (2007). Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *European Cells & Materials*, 13, 1-10. <https://doi.org/10.22203/ecm.v013a01>

Permuy, M., López-Peña, M., González-Cantalapiedra, A., & Muñoz, F. (2017). Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 865.

<https://doi.org/10.3390/ijms18040865>

Peter Reher. (2016). *Evidence for the use of Ultrasound Therapy for the Management of Mandibular Osteoradionecrosis*.

Pignon, J., Bourhis, J., Domenge, C., & Designé, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet*, 355(9208), 949-955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)90011-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)90011-4)

Pigott, K. H., Dische, S., & Saunders, M. I. (1993). The long term outcome after radical radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Clinical Oncology*, 5(6), 343-349. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(05\)80083-4](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(05)80083-4)

Pompa, G., Saccucci, M., Di Carlo, G., Brauner, E., Valentini, V., Di Carlo, S., Gentile, T., Guarino, G., & Polimeni, A. (2015). Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: A retrospective study. *BMC Oral Health*, 15, 5. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-5>

Pugliese, P. T. (1998). The skin's antioxidant systems. *Dermatology Nursing*, 10(6), 401-416; quiz 417-418.

Radio, N. M., Doctor, J. S., & Witt-Enderby, P. A. (2006). Melatonin enhances alkaline phosphatase activity in differentiating human adult mesenchymal stem cells grown in osteogenic medium via MT2 melatonin receptors and the MEK/ERK (1/2) signaling cascade. *Journal of Pineal Research*, 40(4), 332-342. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00318.x>

Rasubala, L., Yoshikawa, H., Nagata, K., Iijima, T., & Ohishi, M. (2003). Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 41(3), 173-178. [https://doi.org/10.1016/s0266-4356\(03\)00075-5](https://doi.org/10.1016/s0266-4356(03)00075-5)

Reddi, A. H. (1992). Regulation of cartilage and bone differentiation by bone morphogenetic proteins. *Current Opinion in Cell Biology*, 4(5), 850-855. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(92\)90110-x](https://doi.org/10.1016/0955-0674(92)90110-x)

Regaud, C. (1977). The alternating rhythm of cellular mitoses and the radiosensitivity of the testis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2(5-6), 569-570. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(77\)90169-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(77)90169-9)

Reher, P. (1997). Ultrasound for the treatment of osteoradionecrosis. *Journal of*

Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 55(10), 1193-1194. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(97\)90330-x](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(97)90330-x)

Reiter, R. J. (1993). Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: A brief review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, 26(11), 1141-1155.

Reiter, R. J., Carneiro, R. C., & Oh, C. S. (1997). Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 29(8), 363-372. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979057>

Reiter, R. J., Tan, D. X., Osuna, C., & Gitto, E. (2000). Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *Journal of Biomedical Science*, 7(6), 444-458. <https://doi.org/10.1007/BF02253360>

Reiter, R. J., Tan, D.-X., Leon, J., Kilic, U., & Kilic, E. (2005). When melatonin gets on your nerves: Its beneficial actions in experimental models of stroke. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 230(2), 104-117. <https://doi.org/10.1177/153537020523000205>

Reuther, T., Schuster, T., Mende, U., & Kübler, A. (2003). Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—A report of a thirty year retrospective review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(3), 289-295. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0332>

Rice, N., Polyzois, I., Ekanayake, K., Omer, O., & Stassen, L. F. A. (2015). The management of osteoradionecrosis of the jaws—A review. *The Surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 13(2), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.003>

Riley, P. A. (1994). Free radicals in biology: Oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Biology*, 65(1), 27-33. <https://doi.org/10.1080/09553009414550041>

Rock, C. L., Jacob, R. A., & Bowen, P. E. (1996). Update on the Biological Characteristics of the Antioxidant Micronutrients: Vitamin C, Vitamin E, and the Carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, 96(7), 693-702. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(96\)00190-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(96)00190-3)

Rohrer, M. D., Kim, Y., & Fayos, J. V. (1979). The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 48(5), 424-440. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(79\)90074-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90074-4)

Roth, J. A., Kim, B. G., Lin, W. L., & Cho, M. I. (1999). Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(31), 22041-22047. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.22041>

Rothhammer, T., Braig, S., & Bosserhoff, A.-K. (2008). Bone morphogenetic proteins induce expression of metalloproteinases in melanoma cells and fibroblasts. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 44(16), 2526-2534. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.029>

Sanbe, T., Tomofuji, T., Ekuni, D., Azuma, T., Irie, K., Tamaki, N., Yamamoto, T., & Morita, M. (2009). Vitamin C intake inhibits serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone in rats fed on a high-cholesterol diet. *Archives of Oral Biology*, 54(3), 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.11.001>

Sandukji, A., Al-Sawaf, H., Mohamadin, A., Alrashidi, Y., & Sheweita, S. A. (2011). Oxidative stress and bone markers in plasma of patients with long-bone fixative surgery: Role of antioxidants. *Human & Experimental Toxicology*, 30(6), 435-442. <https://doi.org/10.1177/09603271110374203>

Sarıtekin, E., Üreyen Kaya, B., Aşçı, H., & Özmen, Ö. (2019). Anti-inflammatory and antiresorptive functions of melatonin on experimentally induced periapical lesions. *International Endodontic Journal*, 52(10), 1466-1478. <https://doi.org/10.1111/iej.13138>

Sarısözen, B., Durak, K., Dinçer, G., & Bilgen, O. (2002). The Effects of Vitamins E and C on Fracture Healing in Rats. *Journal of International Medical Research*, 30(3), 309-313. <https://doi.org/10.1177/147323000203000312>

Sarkar, P. D., & Choudhury, A. B. (2013). Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(12), 1631-1635.

Sathasivam, H. P., Davies, G. R., & Boyd, N. M. (2018). Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head & Neck*, 40(1), 46-54. <https://doi.org/10.1002/hed.24907>

Satomura, K., Tobiume, S., Tokuyama, R., Yamasaki, Y., Kudoh, K., Maeda, E.,

& Nagayama, M. (2007). Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. *Journal of Pineal Research*, 42(3), 231-239. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00410.x>

Saul, D., & Khosla, S. (2022). Fracture Healing in the Setting of Endocrine Diseases, Aging, and Cellular Senescence. *Endocrine Reviews*, 43(6), 984-1002. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac008>

Schwartz, H. C., & Kagan, A. R. (2002). Osteoradionecrosis of the Mandible: Scientific Basis for Clinical Staging. *American Journal of Clinical Oncology*, 25(2), 168.

Schwarz, R. I. (1985). Procollagen secretion meets the minimum requirements for the rate-controlling step in the ascorbate induction of procollagen synthesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 260(5), 3045-3049.

Sheweita, S. A., & Khoshhal, K. I. (2007). Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures: Role of antioxidants. *Current Drug Metabolism*, 8(5), 519-525. <https://doi.org/10.2174/138920007780866852>

Shi, X., Wu, K., Liu, C., Cao, K., Zhang, Q., Wu, W., Luo, C., & Huang, W. (2024). Preliminary investigation into the impact of BPA on osteoblast activity and bone development: In vitro and in vivo models. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 347, 123731. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123731>

Shiboski, C. H., Hodgson, T. A., Ship, J. A., & Schiødt, M. (2007). Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103, S66.e1-S66.e19. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.013>

Shino, H., Hasuike, A., Arai, Y., Honda, M., Isokawa, K., & Sato, S. (2016). Melatonin enhances vertical bone augmentation in rat calvaria secluded spaces. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 21(1), e122-126. <https://doi.org/10.4317/medoral.20904>

Silverman, S., & Chierici, G. (1965). Radiation therapy of oral carcinoma. I. Effects on oral tissues and management of the periodontium. *Journal of Periodontology*, 36(6), 478-484. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.6.478>

Simon, E., Afif, A., M'Baye, M., & Mertens, P. (2015). Anatomy of the pineal region applied to its surgical approach. *Neurochirurgie*, 61(2-3), 70-76.

<https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2013.11.008>

Simonneaux, V., & Ribelayga, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological Reviews*, 55(2), 325-395. <https://doi.org/10.1124/pr.55.2.2>

Skowronek, J. (2015). Brachytherapy in the treatment of skin cancer: An overview. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 32(5), 362-367. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.54746>

Smirnoff, N. (2000). Ascorbic acid: Metabolism and functions of a multi-faceted molecule. *Current Opinion in Plant Biology*, 3(3), 229-235.

Smith, A. B., Rushing, E. J., & Smirniotopoulos, J. G. (2010). From the Archives of the AFIP: Lesions of the Pineal Region: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*, 30(7), 2001-2020. <https://doi.org/10.1148/rg.307105131>

Son, J.-H., Cho, Y.-C., Sung, I.-Y., Kim, I.-R., Park, B.-S., & Kim, Y.-D. (2014). Melatonin promotes osteoblast differentiation and mineralization of MC3T3-E1 cells under hypoxic conditions through activation of PKD/p38 pathways. *Journal of Pineal Research*, 57(4), 385-392. <https://doi.org/10.1111/jpi.12177>

Soneja, A., Drews, M., & Malinski, T. (2005). Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacological Reports: PR*, 57 Suppl, 108-119.

Song, I., Kim, B.-S., Kim, C.-S., & Im, G.-I. (2011). Effects of BMP-2 and vitamin D3 on the osteogenic differentiation of adipose stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 408(1), 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.135>

Soybir, G., Topuzlu, C., Odabaş, Ö., Dolay, K., Bilir, A., & Köksoy, F. (2003). The Effects of Melatonin on Angiogenesis and Wound Healing. *Surgery Today*, 33(12), 896-901. <https://doi.org/10.1007/s00595-003-2621-3>

Spencer, R. P., Purdy, S., Hoeldtke, R., Bow, T. M., & Markulis, M. A. (1963). Studies on intestinal absorption of L-ascorbic acid-1-C-14. *Gastroenterology*, 44, 768-773.

Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: Mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer*

Medicine, 6(12), 2918-2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>

Stehle, J. H., Foulkes, N. S., Molina, C. A., Simonneaux, V., Pévet, P., & Sassone-Corsi, P. (1993). Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. *Nature*, 365(6444), 314-320. Scopus. <https://doi.org/10.1038/365314a0>

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

Stucki, U., Schmid, J., Hämmerle, C. F., & Lang, N. P. (2001). Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stages of guided bone regeneration. A descriptive histochemical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 12(2), 121-127. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012002121.x>

Sun, J., Yu, Y., Gu, Z., Gu, L., & Bi, W. (2011). [Effect of BMP-2 on osteogenesis of bone mesenchymal stem cells in rats]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue = Shanghai Journal of Stomatology*, 20(4), 352-357.

Suter, A., Everts, V., Boyde, A., Jones, S. J., Lüllmann-Rauch, R., Hartmann, D., Hayman, A. R., Cox, T. M., Evans, M. J., Meister, T., von Figura, K., & Saftig, P. (2001). Overlapping functions of lysosomal acid phosphatase (LAP) and tartrate-resistant acid phosphatase (Acp5) revealed by doubly deficient mice. *Development (Cambridge, England)*, 128(23), 4899-4910. <https://doi.org/10.1242/dev.128.23.4899>

Syed, F., & Khosla, S. (2005). Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 328(3), 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.097>

Takamizawa, S., Maehata, Y., Imai, K., Senoo, H., Sato, S., & Hata, R.-I. (2004). Effects of ascorbic acid and ascorbic acid 2-phosphate, a long-acting vitamin C derivative, on the proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells. *Cell Biology International*, 28(4), 255-265. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2004.01.010>

Tanık, A., Güler Doğru, A., Akpolat, V., Acun Kaya, F., Sarıbaş, E., Gül, M., İrtegün Kandemir, S., & Deveci, E. (2018). Investigation of the effect of combined use of alloplastic-based tricalcium phosphate bone graft and antihemorrhagic plant extract (ABS) on bone regeneration in surgically induced bone defects in nondiabetic rats: An experimental animal study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48(6), 1302-1314.

<https://doi.org/10.3906/sag-1803-201>

Taylor, A., & Powell, M. E. B. (2004). Intensity-modulated radiotherapy—What is it? *Cancer Imaging*, 4(2), 68-73. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0003>

Thames, H. D. (1988). Early fractionation methods and the origins of the NSD concept. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 27(2), 89-103. <https://doi.org/10.3109/02841868809090329>

Thorn, J. J., Hansen, H. S., Specht, L., & Bastholt, L. (2000). Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(10), 1088-1093. <https://doi.org/10.1053/joms.2000.9562>

Titterton, W. P. (1971). Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. *Journal of Oral Medicine*, 26(1), 7-16.

Tomás-Zapico, C., & Coto-Montes, A. (2005). A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *Journal of Pineal Research*, 39(2), 99-104. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00248.x>

Tompach, P. C., Lew, D., & Stoll, J. L. (1997). Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 26(2), 82-86. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80632-0](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80632-0)

Tong, A. C., Leung, A. C., Cheng, J. C., & Sham, J. (1999). Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Australian Dental Journal*, 44(3), 187-194. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1999.tb00220.x>

Topal, T. (2009). *Melatonin ve kanserle ilişkisi*. 19(3), 137-143.

Topazian, D. S. (1959). Prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 12(5), 530-538. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(59\)90154-9](https://doi.org/10.1016/0030-4220(59)90154-9)

Touri, M., Moztaarzadeh, F., Abu Osman, N. A., Dehghan, M. M., Brouki Milan, P., Farzad-Mohajeri, S., & Mozafari, M. (2020). Oxygen-Releasing Scaffolds for Accelerated Bone Regeneration. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(5), 2985-2994. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.9b01789>

Triffitt, P. D., & Gregg, P. J. (1994). Depression of bone blood flow after blunt trauma. A fracture study in the adult rabbit. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65(2), 195-198. <https://doi.org/10.3109/17453679408995433>

Urban, K., Höhling, H. J., Lüttenberg, B., Szuwart, T., Plate, U., & Biomineralisation Research Unit. (2012). An in vitro study of osteoblast vitality influenced by the vitamins C and E. *Head & Face Medicine*, 8, 25. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-8-25>

Valenti, M. T., Zanatta, M., Donatelli, L., Viviano, G., Cavallini, C., Scupoli, M. T., & Dalle Carbonare, L. (2014). Ascorbic acid induces either differentiation or apoptosis in MG-63 osteosarcoma lineage. *Anticancer Research*, 34(4), 1617-1627.

Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>

Valparaíso, A. P., Vicente, D. A., Bograd, B. A., Elster, E. A., & Davis, T. A. (2015). Modeling acute traumatic injury. *The Journal of Surgical Research*, 194(1), 220-232. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.10.025>

van Gorkom, G. N. Y., Lookermans, E. L., Van Elssen, C. H. M. J., & Bos, G. M. J. (2019). The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(5), 977. <https://doi.org/10.3390/nu11050977>

Vasin, M. V., & Ushakov, I. B. (2015). Comparative efficacy and the window of radioprotection for adrenergic and serotonergic agents and aminothiols in experiments with small and large animals. *Journal of Radiation Research*, 56(1), 1-10. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru087>

Vijayalaxmi, null, Thomas, C. R., Reiter, R. J., & Herman, T. S. (2002). Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(10), 2575-2601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.004>

Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K. L., Burlage, F. R., & Coppes, R. P. (2003). Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(3), 199-212. <https://doi.org/10.1177/154411130301400305>

Volt, H., García, J. A., Doerrier, C., Díaz-Casado, M. E., Guerra-Librero, A., López, L. C., Escames, G., Tresguerres, J. A., & Acuña-Castroviejo, D. (2016). Same molecule but different expression: Aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 60(2), 193-205. <https://doi.org/10.1111/jpi.12303>

Vozenin-Brotons, M.-C., Milliat, F., Sabourin, J.-C., Gouville, A.-C. de, François, A., Lasser, P., Morice, P., Haie-Meder, C., Lusinchi, A., Antoun, S., Bourhis, J., Mathé, D., Girinsky, T., & Aigueperse, J. (2003). Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 56(2), 561-572. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04601-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04601-1)

Vuorela, A., Myllyharju, J., Nissi, R., Pihlajaniemi, T., & Kivirikko, K. I. (1997). Assembly of human prolyl 4-hydroxylase and type III collagen in the yeast *pichia pastoris*: Formation of a stable enzyme tetramer requires coexpression with collagen and assembly of a stable collagen requires coexpression with prolyl 4-hydroxylase. *The EMBO Journal*, 16(22), 6702-6712. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.22.6702>

Walmsley, A. R., Batten, M. R., Lad, U., & Bulleid, N. J. (1999). Intracellular Retention of Procollagen within the Endoplasmic Reticulum Is Mediated by Prolyl 4-Hydroxylase *. *Journal of Biological Chemistry*, 274(21), 14884-14892. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.21.14884>

Wan, E. S., Qiu, W., Baccarelli, A., Carey, V. J., Bacherman, H., Rennard, S. I., Agustí, A., Anderson, W. H., Lomas, D. A., & DeMeo, D. L. (2012). Systemic Steroid Exposure Is Associated with Differential Methylation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(12), 1248-1255. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1280OC>

Wang, C., Schwaitzberg, S., Berliner, E., Zarin, D. A., & Lau, J. (2003). Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 138(3), 272-279; discussion 280. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.3.272>

Wang, J., Zhang, Y., Tang, Q., Zhang, Y., Yin, Y., & Chen, L. (2024). Application of Antioxidant Compounds in Bone Defect Repair. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(7), 789. <https://doi.org/10.3390/antiox13070789>

Watson R.R. (2012). *Melatonin time line: From discovery to therapy*. In: Chowdhury I, Maitra S, eds. *Melatonin in the Promotion of Health*. (2nd edition). CRC Press.

Watters, A. L., Cope, S., Keller, M. N., Padilla, M., & Enciso, R. (2019). Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis.

Head & Neck, 41(9), 3408-3421. <https://doi.org/10.1002/hed.25836>

Wheatley, B. M., Nappo, K. E., Christensen, D. L., Holman, A. M., Brooks, D. I., & Potter, B. K. (2019). Effect of NSAIDs on Bone Healing Rates: A Meta-analysis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 27(7), e330-e336. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00727>

Wlaschek, M., & Scharffetter-Kochanek, K. (2005). Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 13(5), 452-461. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.00065.x>

Wojdasiewicz, P., Brodacki, S., Cieślicka, E., Turczyn, P., Poniatowski, Ł. A., Ławniczak, W., Olczak, M., Stolarczyk, E. U., Wróbel, E., Mikulska, A., Lach-Gruba, A., Żuk, B., Romanowska-Próchnicka, K., & Szukiewicz, D. (2024). Salidroside: A Promising Agent in Bone Metabolism Modulation. *Nutrients*, 16(15), 2387. <https://doi.org/10.3390/nu16152387>

Wolfson, A. H. (2005). Preoperative vs postoperative radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: Controversy and present management. *Current Opinion in Oncology*, 17(4), 357. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000161745.24887.82>

Wong, J. K., Wood, R. E., & McLean, M. (1997). Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 84(1), 16-21. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90287-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90287-0)

Wozney, J. M. (2002). Overview of bone morphogenetic proteins. *Spine*, 27(16 Suppl 1), S2-8. <https://doi.org/10.1097/00007632-200208151-00002>

Würzler, K. K., DeWeese, T. L., Sebald, W., & Reddi, A. H. (1998). Radiation-induced impairment of bone healing can be overcome by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 9(2), 131-137. <https://doi.org/10.1097/00001665-199803000-00009>

Xiao, G., Cui, Y., Ducy, P., Karsenty, G., & Franceschi, R. T. (1997). Ascorbic acid-dependent activation of the osteocalcin promoter in MC3T3-E1 preosteoblasts: Requirement for collagen matrix synthesis and the presence of an intact OSE2 sequence. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 11(8), 1103-1113. <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9955>

Yamasaki, M. C., Roque-Torres, G. D., Peroni, L. V., Nascimento, E. H. L., Salmon, B., Oliveira, M. L., Freitas, D. Q., & Correr-Sobrinho, L. (2020). A modified

protocol of mandibular osteoradionecrosis induction in rats with external beam radiation therapy. *Clinical Oral Investigations*, 24(4), 1561-1567. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03054-0>

Yan, D., Vicini, F., Wong, J., & Martinez, A. (1997). Adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 42(1), 123-132. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/1/008>

Yang, L. J., & Jin, Y. (1990). Immunohistochemical observations on bone morphogenetic protein in normal and abnormal conditions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 257, 249-256.

Yildirim, Z., Kotuk, M., Erdogan, H., Iraz, M., Yagmurca, M., Kuku, I., & Fadillioglu, E. (2006). Preventive effect of melatonin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Journal of Pineal Research*, 40(1), 27-33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00272.x>

Young, S. R., & Dyson, M. (1990). The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 16(3), 261-269. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(90\)90005-w](https://doi.org/10.1016/0301-5629(90)90005-w)

Yu, G.-M., Kubota, H., Okita, M., & Maeda, T. (2017). The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells. *PloS One*, 12(5), e0178525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178525>

Yu, H., Dickson, E. J., Jung, S.-R., Koh, D.-S., & Hille, B. (2016). High membrane permeability for melatonin. *The Journal of General Physiology*, 147(1), 63-76. <https://doi.org/10.1085/jgp.201511526>

Yudoh, K., Sugishita, Y., & Suzuki-Takahashi, Y. (2023). Bone Development and Regeneration 2.0. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8761. <https://doi.org/10.3390/ijms24108761>

Zhang, L., Richardson, M., & Mendis, P. (2012). Role of chemical and mechanical stimuli in mediating bone fracture healing. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(8), 706-710. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05652.x>

Zheng, L.-Z., Wang, J.-L., Xu, J.-K., Zhang, X.-T., Liu, B.-Y., Huang, L., Zhang, R., Zu, H.-Y., He, X., Mi, J., Pang, Q.-Q., Wang, X.-L., Ruan, Y.-C., Zhao, D.-W., & Qin, L. (2020). Magnesium and vitamin C supplementation attenuates steroid-associated osteonecrosis in a rat model. *Biomaterials*, 238, 119828.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119828>



8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

**T.C
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

Sayı : 51879863- 16
Konu : Karar

07.03.2024

Sayın: Dr. Öğr. Üyesi Sefa ÇOLAK

Kurulumuzdan değerlendirilerek onay almış olduğunuz **“Diş Çekimi ile İndüklenmiş Sıçan Osteoradyonekroz Modelinde Melatoninin Radyoprotektif ve Önleyici – Koruyucu Etkisinin Değerlendirilmesi.”** başlıklı 2023 HADYEK-24 nolu projeniz ile ilgili olarak;

- Başlığın **“Diş Çekimi ile İndüklenmiş Sıçan Osteoradyonekroz Modelinde Melatoninin ve Askorbik Asitin Radyoprotektif Etkisinin Değerlendirilmesi.”** Olarak değiştirilmesi uygun bulunmuştur.
- Materyal ve metod kısmında yapılan değişiklikler uygun bulunmuştur.
- Eklenen etken madde olan Askorbik Asitin uygulama şekli ve dozu, Kurulumuzca uygun bulunmuştur. Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ataç ÇELİK
HADYEK Bşk.

9. ÖZGEÇMİŞ

GÖKSAL KELDAL

ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ

2023-2025 yılları arasında özgeçmiş

E-Posta Adresi :
 Telefon (İş) :
 Telefon (Cep) :
 Adres : Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi Omcalık Sokak Ali Şevki EREK Yerleşkesi Diş Hekimliği Fakültesi-Merkez/TOKAT

Eserler

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. BAYRAKTAR NAHİR CANAN,ÇİTİR MESUDE,ÇOLAK SEFA,KELDAL GÖKSAL (2024). Assessment of cone beam computed tomography use in pediatric and adolescent patients: a cross-sectional study. BMC Oral Health, 24(1), 1068, Doi: 10.1186/s12903-024-04813-6 (Yayın No: 9094119)
2. ÇOLAK SEFA, DEMİRSOY MUSTAFA SAMİ, ERDİL ARAS, KELDAL GÖKSAL, ALTAN AHMET, AKBULUT NİHAT (2023). Evaluation of consultation contents directed from a university training and research hospital to an oral and maxillofacial surgery clinic. International Dental Research, 13(1), 35-43., Doi: 10.5577/idr.2023.vol13.no1.6 (Yayın No: 8680061)

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :

1. KELDAL GÖKSAL,BALEL YUNUS (2024). The Position of Artificial Intelligence in Academic Dentistry?. FDI World Dental Congress 2024, Doi: 10.1016/j.identj.2024.07.602 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 9544436)
2. ÇOLAK SEFA,BALEL YUNUS,KELDAL GÖKSAL (2024). The effect of different sounds in the waiting room on anxiety levels before impacted wisdom teeth surgery and postoperative pain levels. AÇBİD 17. Uluslararası Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8986723)

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

1. Çolak Sefa, DEMİRSOY MUSTAFA SAMİ, ERDİL ARAS, ALTAN AHMET, AKBULUT NİHAT, KELDAL GÖKSAL (2023). Mandibular Kaninlerin İntraosseöz Transmigrasyonu, Sınıflandırılması ve İlişkili Patolojilerin Değerlendirilmesi. ADO Klinik Bilimler Dergisi, 12(3), 340-347., Doi: 10.54617/adoklinikbilimler.1147450 (Kontrol No: 8487724)