

Çene Yüz Travmatolojisinde Kullanılan Titanyum Mini Plakların Sistemik Etkileri



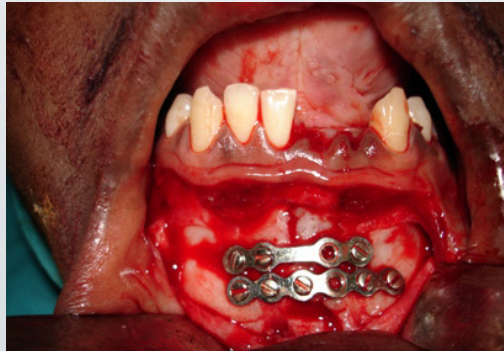
Prof. Dr. Nevin Büyükkayüz
İstanbul Üniversitesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi Anabilim Dalı
nevin@istanbul.edu.tr



Dr. Dişhekimi Murat Öztürk
İstanbul Üniversitesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZET

Çene yüz bölgesinde meydana gelen kırıkların tedavisinde kırık fragmanlarının hareketsizliğinin sağlanması amacıyla kapalı ve açık redüksiyon tekniklerinden yararlanılmaktadır. Açık redüksiyon tekniğinde kullanılan titanyum miniplak sistemlerin bir takım yerel ve sistemik komplikasyonları vardır. Bu yazıda kırık tedavisinde uygulanan çene yüz bölgesi titanyum mini plakların vücut üzerindeki sistemik etkilerini literatürler aracılığıyla incelemeyi amaçladık. Titanyum biyouyumlu ve kemiğe yakın esneklik katsayısına sahip bir biyomateriyaldir. Miniplakların kullanılması ile kırık bölgesinde dikişlerin açılması, enfeksiyon, osteomyelit, iyileşme gecikmesi, maloklüzyon, diş köklerinde hasar, sinir harabiyeti, yanlış birleşme veya iyileşme olmaması gibi yerel komplikasyonlar oluşabilmektedir. Yerel komplikasyonlar kadar sık karşılaşılmamakla birlikte literatürler değerlendirildiğinde olgu sunumu ve deneysel çalışma bazında titanyum apareylerin metal salınımı ve korozyon, toksisite ve vücutta birikim, iltihabi yanıt, aşırı duyarlılık reaksiyonu ve karsinojenik etkisi olabildiği görülmüştür. Bu etkiler, nadir görülmekle birlikte hastanın yaşam konforunun ve tedavi başarısının azalmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak titanyum içerikli miniplak-vida sistemleri diğer metal alaşımlarına göre çok daha biyouyumlu ve güvenilir sistemlerdir. Daha sık gelişen lokal komplikasyonların yanı sıra az sayıda gelişmekte olan sistemik komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir. Bunun için titanyum mini plak vida sistemi uygulanan hastaların uzun dönem takibi yapılarak gelişebilecek sistemik etkiye gerekli önlem alınmalıdır. Aynı zamanda titanyumla ilgili deneysel çalışmaların sayısı artırılarak, titanyum mini plakların sistemik etkileriyle ilgili daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.



Dıştan veya içten etki eden kuvvetlerle kemik dokusunda oluşan ayrılmaya veya bu sebeplerle kemiğin anatomik bütünlüğünün ve devamlılığının bozulmasına "Kırık" denir. Çene yüz bölgesinde kırık kist tümör veya osteomyelit gibi çeşitli patolojiler sebebiyle fazla dış kuvvet etkisi olmaksızın gelişebilmektedir. Sağlam bir kemiğin dış kuvvet etkisiyle kırılması ise travmatik kırıklar olarak adlandırılırlar. Çene yüz bölgesinde travmatik kırıklar trafik kazaları, kavga, iş ve spor kazalarının yanı sıra hekimin çalışması sırasında meydana getirdiği travmalara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bütün vücut kırıklarında tedavinin ana prensibi kırık fragmanlarının redaksiyonu ve fiksasyonu- dur. Ancak maksillo-mandibular kırıkların tedavisinde kırık fragmanının redaksiyonu ve fiksasyonunun yanı sıra hastanın alt ve üst çene dişlerinin travmadan önceki kapanış pozisyonuna gelmesini sağlanması gereklidir³. Bu pozisyonun sağlanması ve devamlılığının korunmasında titanyum mini plak sistemlerinden yararlanılmaktadır⁴. Bu yazıda kırık tedavisinde uygulanan çene yüz bölgesi titanyum mini plakların vücut üzerindeki sistemik etkilerini literatürler aracılığıyla incelemeyi amaçladık.

Çene yüz bölgesinde meydana gelen kırıkların tedavisinde kırık fragmanlarının hareketsizliğinin sağlanması amacıyla kapalı ve açık redüksiyon tekniklerinden yararlanılmaktadır⁵:

1-)KAPALI REDÜKSİYON: Arch bar ile yapılan elastik inter maksiller fiksasyon en ideal kapalı redüksiyon tekniğidir. Elastik traksiyon ile kasların kırık fragmanına olan etkisi ortadan kaldırılır ve fragmanların üst çeneye göre en ideal konuma yerleşmeleri mümkün olur^{3,5}. Kapalı redüksiyon, oklüzyonun kolay tespit edilebildiği korpus, angulus ve parasemfiz kırıklarında, açık redüksiyonda başarı şansının düşük olduğu operasyon sonrası periostun iyi beslenmesinin mümkün olmadığı hastalarda, kalıcı dişleri sürememiş olduğu için internal fiksasyon yapmanın uygun olmadığı çocuklarda, hastanın sistemik durumunun cerrahi bir operasyona izin vermediği durumlarda ve hasta kooperasyonunun iyi olduğu vakalarda uygulanabilmektedir^{3,6}.

2-)AÇIK REDÜKSİYON: Açık kırıklarda, parçalı kırıklarda kemik fragmanlarının intermaksiller fiksasyon ile bir araya gelmesinin mümkün olmadığı durumlarda tercih edilir.

Çene yüz bölgesinde birden çok kemiğin etkilendiği ve IMF'nun tedavide yetersiz kalacağı unfavorable kırıklarda tercih edilebilir. Açık redüksiyon uygulamasında hekimin deneyimi, çalışılan merkezin olanakları ve hasta tercihi de önem taşımaktadır^{4,5}. Rijit plak ve vida fiksasyon tekniği ile mandibula kırıklarının anatomik redüksiyon ve kompresyonu daha hızlı kemik iyileşmesi ve mandibular kemik hareketlerinin hemen restorasyonunu sağlar. Kırık tedavisinde ideal yöntem kusursuz anatomik redüksiyonu sağlamalı, sorunsuz hareket ve fonksiyona izin verecek şekilde sabit olmalı, komplikasyon gelişme riski düşük olmalıdır. Dolayısıyla bu gerekliliklerini yerine getirecek ideal osteosentez donanımının sahip olması gereken çeşitli biyomekanik özellikler vardır^{4,7}:

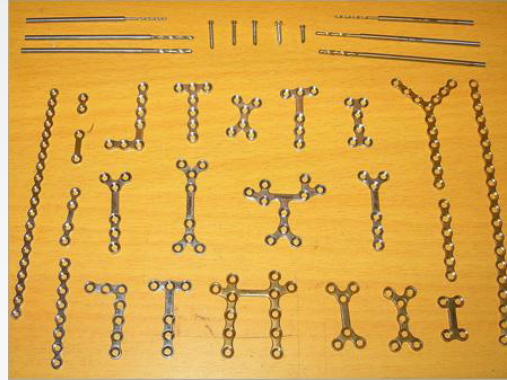
- Kullanılan donanım biyolojik olarak uygun maddeden yapılmış olmalıdır.
- Plak ve vidalar mandibulanın maruz kaldığı çiğneme güçlerine dayanabilmeli ve bu güç vektörlerini yeniden sağlayabilmelidir.
- Plaklar mandibulanın konturuna uygun şekilde bükülebilmeli ve bu kontura adapte edilebilmelidir.
- Plaklar sağlamlığının yanında minimum kesi ve periosteum elevasyonu ile yerleştirilebilecek kadar küçük ve fiksasyon sonrası cilt, mukoza ve diğer yumuşak dokularca kolaylıkla örtülebilecek kadar ince olmalıdır

Maksillofasiyal yaralanmalar sonucu meydana gelen kırıkların tedavisinde rezorbe olabilen ve olamayan plak vida sistemleri uygulanmaktadır. Rezorbe olabilen mini-plak vida sistemlerinin kemiğin yeniden şekillenmesi ve olgunlaşırken fonksiyonel stresin kemiğe yavaş bir şekilde geçmesi gibi avantajları vardır. Doğru bir şekilde yerleştirildiklerinde ikinci bir operasyonla çıkarılmaları gerekmez. Rezorbe olan materyallerden en sık olarak polidoksanon, polilaktik asit ve poliglikolik asit kullanılmaktadır^{7,8}. Rezorbe olmayan plak sistemlerinden en sık paslanmaz çelik, vityum ve titanyum kullanılmaktadır. İlk plak sistemleri paslanmaz çelik ya da vityumdan yapıldı ve kırık tedavisi tamamlandıktan sonra, cihazların çıkarılması total tedavinin bir parçası olarak görülmekteydi⁷. Daha sonra ise biyolojik uyumluluğu çok daha iyi olan titanyum aparatlar kullanılmaya başlandı. Titanyum biyolojik uyumluluğunun yanı sıra, esneklik katsayısı diğer materyallere göre kemiğe en yakın olanı olarak görülmüştür. Bu özelliği de asemptomatik titanyum aparatların vücut içinde bırakılabilmesini mümkün kılmıştır^{7,9}. Titanyumun biyoyumlu ve kemiğe yakın esneklik katsayısına sahip bir biyomateryal olmasına karşın kırık bölgesinde dikişlerin açılması, enfeksiyon, osteomyelit, iyileşme gecikmesi, maloklüzyon, diş köklerinde hasar, sinir harabiyeti, hatalı birleşme, gecikmiş iyileşme veya iyileşme olmamasıdır^{7,10,11}. Lokal komplikasyonlar kadar sık karşılaşılmamakla birlikte literatürler değerlendirildiğinde olgu sunumu ve deneysel çalışma bazında titanyum aparatların metal salınımı ve korozyon,

toksiste ve vücutta birikim, iltihabi yanıt, aşırı duyarlılık reaksiyonu ve karsinojenik etkisi olabildiği görülmüştür⁷.

1-)METAL SALINIMI ve KOROZYON

Titanyum plakların sistemik etkilerinden biri metal salınımı ve korozyondur. Titanyum plaklar genel olarak %6 alüminyum, %4 vanadyum ya da %6 alüminyum, %7 niobyum şeklindeki alaşımlar halindedir. Ticari anlamda saf titanyum %99,99 safır. %0,01'lik kısmı ise belirsizdir. Paslanmaz çelik ve vityumun aksine titanyum gerçekte aşınmaz ve delikli korozyona uğramaz. Titanyum üzerinde,



vücut ortamında asitlere karşı koruyucu ortalama 10 mikron kalınlığında bir oksit tabakası oluşur. Saf titanyum ya da alaşım formları farklı elektrokimyasal potansiyellere sahip farklı metaller olsalar da birlikte kullanılmaları galvanik bir etki ortaya çıkarmaz^{7,9,12}.

Biyomateryal olarak sıklıkla kullanılan titanyum aşınmaya karşı dirençlidir ancak özellikle hidrojen peroksit varlığında korozyon ortaya çıkmakta ve korozyon varlığında aşınma belirgin bir şekilde artmaktadır. Hidrojen peroksitin vücuttaki başlıca kaynağı aktive olmuş makrofajlar olarak gösterilmektedir^{7,13}.

Olmedo ve arkadaşları 20 adet sıçan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada saf titanyum implantları ve deneysel olarak korozyon oluşturulmuş titanyum implantları sıçan tibialarına yerleştirmişlerdir 14. 14. gün sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda implant-kemik arası temas yüzdesi ve implant çevresi kemik hacmi incelenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda saf titanyumdan olan implantla kemik arasında temas miktarının anlamlı olarak fazla olduğu ve korozyona uğratılmış implantlarda kemik-implant arası temasın implantın sadece korozyona uğramamış bölgelerinden olduğu görülmüştür. Aynı zamanda korozyon ürünlerinin kan damarları ve kemik iliği çevresinde biriktiği de gözlemlenmiştir. Bu çalışmayla oral cerrahi ve ortopedide kullanılan titanyum plaklarda olabilecek koroziv alanların kemik üzerinde lokal, damarlara bağlı olarak ise sistemik etkileri olabileceği gösterilmiştir.

Langford ve Frame ise 39 hastada açık redüksiyon amacıyla kullanılan 50 adet mini plak vida sistemini ilk operasyondan 1 ay ve 13 yıl arasında değişen süreler sonra hastalardan ikinci bir operasyonla çıkarmışlardır 15. Çıkarılan



plak ve vidaları stereomikroskopi, Scanning elektron mikroskopi ve energy dispersive X-ray analizi gibi ileri tetkikler aracılığıyla korozyon açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, plaklarda herhangi bir koroziv alana rastlanmadığı ve korozyonun rutin olarak mini plak vida sistemlerinin çıkarılması için bir neden oluşturmadığı görülmüştür.

2-)TOKSİSİTE ve VÜCUTTA BİRİKİM

Kemikte lokal olarak ve kemik çevresindeki kan damarları aracılığı ile metal salınımına yol açabilen titanyum plaklarda toksisite ve vücutta birikim ihtimali de akla gelen bir diğer sistemik yan etkidir. Gonzalez ve arkadaşları biyoyumlu olarak bilinen titanyumun uzak organlarda birikme miktarını inceledikleri çalışmada sıçan femurlarına titanyum teller yerleştirmişlerdir 16. Bu teller yerleştirildikten 18 ay sonra kandaki ve kalp karaciğer dalak böbrekler ve akciğer gibi uzak organlardaki titanyum seviyeleri ölçülmüştür. Tüm organlarda ve kanda titanyum seviyesi tel yerleştirilmemiş kontrol grubuna oranla anlamlı biçimde daha yüksek çıkmıştır. Bu çalışma ile titanyum tellerde korozyon ürünlerinin meydana geldiği ve bu korozyon ürünlerinin kan dolaşımı ile diğer organlarda birikebileceği sonucuna varılmıştır. Meningaud ve ark. ortognatik cerrahi, temporomandibular eklem cerrahisi ve travma nedeniyle titanyum miniplak vida sistemi kullanılan 51 hastada çevre yumuşak dokular üzerinde Ti birikimi olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında Optical Emission Spectrometry tekniği ile plak çevresindeki yumuşak dokularda biriken toplam Titanyum ve çözülmüş Titanyum düzeylerini ölçmüşlerdir 17. Çalışma sonucunda çevre yumuşak dokularda ortalama toplam Titanyum düzeyi 1306 mikrogram ve çözünebilir titanyum düzeyi ise 0.53 mikrogram olarak ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalarda 15 gün ila 3 yıl arasında değişen sürelerde miniplak vida sistemi uygulanmıştır. Yapılan analizler sonucunda titanyumun kemik dokusunda bulunma süresiyle çevre yumuşak dokularda birikimi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

3-)HIPERSENSİTİVİTE

Titanyum plakların sınırlı sayıda da olsa görülen bir diğer sistemik etkisi aşırı duyarlılık ve allerji reaksiyonlarıdır. Titanyuma karşı allerjik reaksiyonlar nikel ve kromun aksine çok yaygın değildir. Bununla birlikte titanyumun korozyonu ile ortaya çıkan ürünler, hücrelere ve proteinlere tutunur ve immünolojik yanıtları uyandırabilir. Titanyum pace-maker reddi, titanyum eklemlere duyarlılık, deri üzerinden yapılan implantasyonların reddi ya da titanyum uygulamalar sonucu astım gelişimi gibi allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Çene yüz bölgesinde uygulanan titanyum plakların ise T-lenfosit aktivasyonuna yol açtığı da bildirilmiştir 7,18. Titanyum içerikli malzemelere karşı gelişen bildirilmiş allerji vakaları çok sınırlı sayıdadır. Thomas ve ark sağ el bilek

kemiği kırılmış olan bir hastada osteosentez amacıyla Titanyum miniplak vida sistemi kullanmışlardır 19. Hastada operasyon sonrası sağ elde kaşıntı, eritem, parmak aralarında vezikülopapüller kabarmalar oluşmuştur. Zaman geçtikçe benzer semptomlar sol elde de görülmeye başlanmıştır. Yapılan lenfosit transformasyon testiyle hastanın lenfosit düzeyinde titanyuma karşı in vitro olarak artış tespit edilmiştir. Hastanın el bilek kemiğindeki kırık iyileşmesi tamamlandıktan sonra mevcut şikayetlerin de etkisiyle 2. operasyonla miniplak sistemi çıkarılmıştır. Titanyum miniplak vida sisteminin çıkarılmasıyla görülen aşırı duyarlılık bulguları ortadan kalkmıştır.

4-)İLTİHABİ YANIT

Titanyum uygulamalarına bağlı olarak peri-implantitis, kalça protezinin aseptik gevşemesi ya da deriyi penetre etmiş implantların inatçı enflamasyonu gibi iltihabi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Titanyuma karşı reaksiyon gösteren birincil hücre tipi makrofajlardır 17. Makrofajların titanyum partiküllerine lizozomal enzimlerin aktivasyonuna ve titanyumun kısmi çözünmesiyle fagosite edilebilir boyuttaki partiküller halinde reaksiyon gösterdiği saptanmıştır. Fagositozisten sonra daha az toksik olan Titanyum-Alimünyum-Vitalyum alaşımı iltihabi yanıtı yol açarken, Co-Cr partikülleri erken hücre ölümüne yol açmaktadır 17,11. Klinik olarak, maksillofasiyal hastaların %50'sinde granülasyon dokusu, kemik rezorbasyonu ya da gevşemiş donanım görülmüştür. Makrofaj aktivasyonu ve iltihabi yanıtın gelişmesi titanyum plakların çıkarılması ile sonuçlanan komplikasyonlara yol açabilmektedir.

5-)KARSİNOGENEZ

Kullanılan metal alaşımlarının bir diğer sistemik etkisi ise karsinogenezdır. Kalça protezi gibi krom kobalt içerikli metal alaşımı protezler implante edilen hastalarda hematopoetik ve yumuşak doku malignitesi bildirilmiştir. Aynı zamanda nikel alaşımlarının da sarkoma oluşturma potansiyeli deneysel olarak kemirgenler üzerinde gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı krom-kobalt ya da nikel içerikli alaşımlardan olan plakların açık reduksiyonda kullanılmasından sonra tedavi bitiminde 2. operasyonla çıkarılması önerilmektedir 20,21. Titanyum miniplakların kullanımıyla gelişen tümörler ise oldukça seyrek ve deneysel olarak kanıtlanamamıştır ancak miniplak ve kalpili gibi titanyum apanelerin kullanımı sonrasında oral kavitede gelişen squamoz hücreli karsinom ve yumuşak doku malignitesi gibi patolojik değişimler bildirilmiştir 22,23. Bildirilen bu vakaların dışında Furukawa ve ark yaptıkları deneysel çalışmada fare derisine yerleştirdikleri titanyum dioksit nanopartiküller aracılığı ile titanyumun karsinojenik potansiyelini incelemişlerdir ve titanyumun sıçan derisi üzerinde karsinojenik bir potansiyel oluşturmadığı sonucuna varmışlardır 24.

Sonuç olarak titanyum içerikli miniplak-vida sistemleri diğer metal alaşımlarına göre çok daha biyoyumlu ve güvenilir sistemlerdir. Daha sık gelişen lokal komplikasyonların yanı sıra az sayıda gelişmekte olan sistemik komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir. Bunun için titanyum mini plak vida sistemi uygulanan hastaların uzun dönem takibi yapılarak gelişebilecek sistemik etkiye gerekli önlem alınmalıdır. Aynı zamanda titanyumla ilgili deneysel çalışmaların sayısı artırılarak, titanyum mini plakların sistemik etkileriyle ilgili daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-) Özbayrak T. [Oral Surgery] Dişhekimliği Cerrahisi 1.Baskı Renk İş Ofset 1990 p. 179-193
- 2-) Türker M, Yücetaş Ş. [Oral and Maxillofacial Surgery] Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi 3. Baskı Özyurt Matbaacılık 2004 p.559-627
- 3-) Uyanır LO, Yazıcıoğlu D, Sayan NB. [Occlusion and Maxillo-Mandibular Fixation for Maxillofacial Fractures] Maksillofasial Kırklarda Oklüzyon ve Maksillomandibular Fiksasyon Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2008;1(4):42-50
- 4-) Koca H, Çetingül E, Gomel M. [The Effect Of Plate And Screw Osteosynthesis Method For Preventing The Sequels In Treatment Of Maxillofacial Fractures] Maksillofasial Kırkların Tedavisindeki Sekellerin Önlenmesinde Plak Vida Osteosentez Yönteminin Etkisi Türkiye Klinikleri J Dental Sci 1999;5(1):7-14
- 5-) Kemal Ö, Gökcan MK, Küçük B. [The Fractures of Mandible: Open and Closed Fractures] Mandibula Kondil Kırkları: Açık ve Kapalı Redüksiyon Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2008;1(4):89-94
- 6-) Günaydın RÖ, Ünal ÖF. [Mandibular Symphysis, Body and Angle Fractures] Mandibula Simfizis, Korpus ve Angulus Kırkları Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2008;1(4):81-88
- 7-) Haerle F, Champy M. [Atlas of Craniomaxillofacial Osteosynthesis] Apaydın A, Çeviren. Kraniomaksillofasial Osteosentez Atlası. 2. Baskı Habitat Yayıncılık 2010 p.202-205
- 8-)Bhatt K, Bhutia O, Seith A. Equivalence Randomized Controlled Trial of Bioresorbable Versus Titanium Miniplates in Treatment of Mandibular Fracture: A Pilot Study. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68: 1842-48
- 9-)Disegi JA. Titanium alloys for fracture fixation implants. Injury Int J. Care Injured 2000; 31: S-D14-17
- 10-)Longwe EA, Bonnicksen A. Treatment of Mandibular Fractures via Transoral 2.0-mm Miniplate Fixation With 2 Weeks of Maxillomandibular Fixation: A Retrospective Study. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68: 2943-46
- 11-) Arens S, Schlegel U, Printzen G, Ziegler WJ, Perren SM, Hansis M. Influence of Materials For Fixation Implants On Local Infection J Bone Joint Surg 1996; 78-B: 647-51
- 12-) Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. Biomaterials 2003; 24: 263-73
- 13-) Ryhanen J, Kallioinen M, Serlo W, Peramaki P, Junila J, Sandvik P et al. Bone healing and mineralization, implant corrosion, and trace metals after nickel-titanium shape memory metal intramedullary fixation. J Biomed Mater Res 1999; 47: 472-80
- 14-) Olmedo DG, Duffó G, Cabrini RL, Guglielmotti MB. Local effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008 Nov;37(11):1032-8.
- 15-) Langford RJ, Frame JW. Surface analysis of titanium maxillofacial plates and screws retrieve from patients. Int J. Oral Maxillofac. Surg 2002; 31:511-518
- 16-) Gonzalez AS, Encinar JR, Marchante-Gayon JM, Sanz-Medel A. Titanium levels in the organs and blood of rats with a titanium implant, in the absence of wear, as determined by double focusing ICP-MS. Anal Bioanal Chem 2009;393:335-343
- 17-) Meningaud JP, Poupon J, Bertrand J, Chenevier C, Galliot-Guilley M, Guilbert F. Dynamic study about metal release from titanium miniplates in maxillofacial surgery. Int. J. Oral Maxillofac Surg 2001;30:185-188
- 18-)Choi MG, Koh HS, Klues D, O'Connor D, Mathur A, Truskey GA et al. Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo. PNAS 2005; 102(12): 4578-83
- 19-) Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of literature. Contact Dermatitis 2006;55:199-202
- 20-)Visuri T, Koskenvuo M. Cancer risk after Mckee-Farrar total hip replacement. Orthopedics 1991 Feb; 14(2):137-42.
- 21-)Goodfellow J. Malignancy and joint replacement. J Bone Joint Surg Br 1992 Sep;74(5):645
- 22-) Friedman KE, Vernon SE. Squamous cell carcinoma developing in conjunction with a mandibular staple bone plate. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1983;41(4):265-266
- 23-)Fraedrich G, Kracht J, Scheld HH, JundrG, Mulch J. Sarcoma of the lung in a pacemaker pocket--simple coincidence or oncotaxis? Thorac Cardiovasc Surg. 1984 Feb;32(1):67-69.
- 24-)Furukawa F, Doi Y, Suguro M, Morita O, Kuwahara H, Masunaga T et al. Lack of skin carcinogenicity of topically applied titanium dioxide nanoparticles in the mouse. Food and Chemical Toxicology 2011; 49: 744-49

