

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA MENTAL SİNİR HASARININ TEDAVİSİNDE  
FARKLI SANTRİFÜJ DEĞERLERİ İLE ELDE EDİLEN  
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (PRF) ETKİLERİNİN  
HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Dt. Bayram Fatih EFEOĞLU  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nergiz YILMAZ**

**2019-İZMİR**

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA MENTAL SİNİR HASARININ TEDAVİSİNDE  
FARKLI SANTRİFÜJ DEĞERLERİ İLE ELDE EDİLEN  
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (PRF) ETKİLERİNİN  
HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Dt. Bayram Fatih EFEOĞLU  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nergiz YILMAZ**

**ORTAK DANIŞMAN  
Prof. Dr. Uğur TEKİN**

**Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından, 2017-TDR-SABE-0039 Proje Numarası ile  
desteklenmiştir.**

**2019-İZMİR**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
.....**Anabilim Dalı** ..... **Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan  
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından ..... **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : .... / .... / .....

Tez Danışmanı : .....  
\*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye : .....  
\*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye : .....  
\*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye : .....  
\*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

Üye : .....  
\*(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite) (İMZA)

ONAY : Bu .....tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

(İMZA)

.....

Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**
- (Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)
- **Tezimin/Raporumun ..... tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç)**
- (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)
- **Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**
- **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

.../.../....

**İmza**

**Ad-Soyad**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanım Prof. Dr. Nergiz YILMAZ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

.../.../....

**İmza**

**Ad-Soyad**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde benden desteğini hiç esirgemeyen, yol gösteren, tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde en büyük katkısı olan ve her zaman yanımda olan çok kıymetli sevgili hocam tez danışmanım Prof. Dr. Nergiz YILMAZ'a;

Doktora eğitimim süresince pratik ve teorik anlamda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her zaman anlayışlı ve güleryüzlü olan Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Gülten KAVAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Murat ULU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin AKÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Onur ŞAHİN'e ;

Tezimin deneysel bölümünün gerçekleştirilmesinde yanımda olan ve aşamalarda desteklerini esirgemeyen Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki hocam Dr. Öğr. Üyesi Nihat LAÇİN'e;

Tezimin histolojik incelemelerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Selçuk TUNİK'e;

Tezimin istatistik incelemelerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya;

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalışma imkânı bulduğum başta Toghrul ALİYEV, Keremcan KURU ve Nuri ÜNAL olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane personeline;

Hayatımın her döneminin en zor zamanlarında ve mutluluklarında yanımda olduğu gibi tez sürecimde de çok büyük desteği olan, yol arkadaşım ve hayatıma anlam katan iyi kalpli sevgili eşim Gülistan YİĞİDİM EFEOĞLU'na;

Her zaman ve her koşulda benim yanımda olan, sevgilerinin tarifini yapamadığım, bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan ve benim için herşeyden önemli babam Nuri EFEOĞLU'na, annem Muazzez EFEOĞLU'na ve kardeşim Mehmet EFEOĞLU'na teşekkür ederim.

## ÖZET

**Bayram Fatih Efeoğlu, Ratlarda Mental Sinir Hasarının Tedavisinde Farklı Santrifüj Değerleri İle Elde Edilen Trombositten Zengin Fibrinin (PRF) Etkilerinin Histolojik Olarak İncelenmesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ortak Doktora Programı, Doktora Tezi, İzmir, 2019**

Amaç: Bu çalışmada farklı santrifüj değerleri ile elde edilen PRF'nin sinir hasarı tedavisi üzerinde etkilerinin histolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Wistar Albino cinsi 30 rat kullanıldı. Ratlar, kontrol L-PRF ve A-PRF olmak üzere 3 gruba rastgele seçildi. Kontrol, L-PRF ve A-PRF gruplarındaki ratların sol mental sinirinde ezilme tipi hasar oluşturuldu. L-PRF grubunda, ratlardan otolog olarak alınan kandan elde edilen L-PRF hasarlı sinire uygulandı. A-PRF grubunda, ratlardan otolog olarak alınan kandan elde edilen A-PRF hasarlı sinire uygulandı. Dört hafta sonunda ratlardan alınan sinir dokusu örnekleri ile immünohistokimyasal incelemeler yapıldı.

Sonuç: Ratlardan alınan sinir örnekleri, beta III tubulin ve S100 beta primer antikorları ile immünoreaktivite açısından değerlendirilmiştir. Yapılan incelemenin sonucunda, beta III tubulin immünoreaktivite açısından, L-PRF, A-PRF ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). S100 beta primer antikoru ile immünoreaktivite açısından değerlendirildiğinde ise, kontrol, L-PRF ve A-PRF grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,043$ ). Bu çalışmanın verilerine göre, L-PRF ve A-PRF'nin erken dönemde sinir rejenerasyonunda olumlu etkileri olduğu görülmüştür. L-PRF ve A-PRF' in sinir rejenerasyonunda gözlemlediğimiz bu olumlu etkilerinin sinir iyileşmenin farklı evrelerinin değerlendirildiği deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mental sinir, Trombositten zengin fibrin, İmmünohistokimya

## ABSTRACT

**Bayram Fatih Efeoğlu, Histological Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Fibrin (PRF) Obtained by Different Centrifugation Protocols on the Treatment of Mental Nerve Injury in Rats, İzmir Katip Çelebi University and Ege University Institute of Health Science, Oral and Maxillofacial Surgery Joint Doctoral Program, Doctoral Thesis, İzmir, 2019**

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of different centrifugation protocols of PRF on nerve injury treatment.

Material and Metot: In this study, Wistar Albino 30 rats were used. The rats were randomly selected into three groups as control, L-PRF and A-PRF. In the control, L-PRF and A-PRF groups, crush type damage was created in the left mental nerve of rats. In L-PRF group, L-PRF obtained from the rats' own blood was applied to the damaged nerve. In A-PRF group, A-PRF obtained from the rats' own blood was applied to the damaged nerve. At the end of four weeks, immunohistochemical examination was performed with samples of nerve tissue taken from rats.

Results: Samples of nerve taken from rats were evaluated for immunoreactivity with beta III tubulin and S100 beta primary antibodies. As a result of beta III tubulin immunoreactivity analysis, there was a significant difference between L-PRF, A-PRF and control groups ( $p < 0.001$ ). When S100 beta primary antibody was evaluated for immunoreactivity, there was a significant difference between control, L-PRF and A-PRF groups ( $p < 0.043$ ). According to the data of this study, it was seen that L-PRF and A-PRF had positive effects on axonal regeneration in early period. In order to observe impacts of L-PRF and A-PRF in the different period of nerve regeneration which we have observed positive effects of L-PRF and A-PRF, various experimental studies are needed.

Keywords: Mental nerve, Platelet-rich fibrin, Immunohistochemistry



# İÇİNDEKİLER

|  |          |
|--|----------|
| Onay   | i        |
| Yayımlama ve Fikri Mülkiyet Hakları Beyanı                                   | ii       |
| Etik Beyan Sayfası   | iii      |
| Teşekkür   | iv       |
| Özet   | v        |
| Abstract   | vi       |
| İçindekiler  | vii      |
| Simgeler ve Kısaltmalar  | ix       |
| Resimler   | x        |
| Tablolar   | xi       |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | <b>1</b> |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>   | <b>3</b> |
| 2.1 Trigeminal Sinir Anatomisi   | 3        |
| 2.1.1 Oftalmik Sinir   | 4        |
| 2.1.2 Maksiller Sinir  | 4        |
| 2.1.3 Mandibular Sinir   | 5        |
| 2.1.4 Mental Sinir ve Mental Foremen   | 6        |
| 2.2 Oral ve Maksilofasiyal Bölgede Sinir Yaralanmalarının Nedenleri          | 8        |
| 2.2.1 Lokal Anestezi Enjeksiyonuna Bağlı Gelişen Sinir Yaralanmaları         | 8        |
| 2.2.2 Gömülü Diş Çekimine Bağlı Oluşan Sinir Yaralanmaları                   | 9        |
| 2.2.3 Dental İmplant Uygulaması Esnasında Oluşabilecek Sinir Hasarları       | 9        |
| 2.2.4 Ortognatik Cerrahiye Bağlı Gelişen Sinir Yaralanmaları                 | 11       |
| 2.2.5 Maksillofasiyal Travma Kaynaklı Sinir Yaralanmaları                    | 13       |
| 2.2.6 Temporomandibular Eklem Cerrahisi Sırasında Oluşan Sinir Yaralanmaları | 13       |
| 2.2.7 Endodontik Tedaviye Bağlı Oluşan Sinir Yaralanmaları                   | 14       |
| 2.2.8 Diğer Nedenler   | 15       |
| 2.3 Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması                                 | 15       |
| 2.3.1 Seddon Sınıflaması   | 16       |
| 2.3.2 Sunderland Sınıflaması   | 18       |
| 2.4 Sinir Hasarı Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler ve Rejenerasyon         | 19       |
| 2.4.1 Sinir Hücre Gövdesinde Meydana Gelen Değişiklikler                     | 20       |
| 2.4.2 Proksimal Segmentte Meydana Gelen Değişiklikler                        | 20       |
| 2.4.3 Distal Segmentte Meydana Gelen Değişiklikler                           | 21       |
| 2.4.4 Rejenerasyonda Makrofaj ve Schwann Hücreleri                           | 21       |
| 2.5 Sinir Yaralanma Modelleri  | 22       |
| 2.5.1 Total Denervasyonla Oluşturulan Sinir Yaralanma Modelleri              | 22       |
| 2.5.2 Periferik Denervasyonla Oluşturulan Sinir Yaralanma Modeli             | 23       |
| 2.6 Sinir Yaralanmalarında Tedavi Teknikleri                                 | 24       |
| 2.6.1 Medikal Tedavi   | 24       |
| 2.6.2 Geleneksel Direkt Sütür Yöntemi  | 24       |
| 2.6.3 Dekompresyon   | 25       |
| 2.6.4 Sinir Greftleri  | 25       |
| 2.6.5 Konduitler   | 25       |
| 2.6.6 Kök Hücre Uygulamaları   | 26       |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.6.7 Lazer Terapisi  | 27        |
| 2.6.8 Fibrin Yapıştırıcılar   | 27        |
| 2.7 Kan Kaynaklı Biyomateryallerin Gelişimi                                     | 28        |
| 2.7.1 Trombositten Zengin Fibrin  | 30        |
| 2.7.2 Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması                                 | 30        |
| 2.7.3 Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin                                     | 32        |
| 2.7.4 Gelişmiş Trombositten Zengin Fibrin                                       | 33        |
| 2.7.5 Trombositten Zengin Fibrin' in Maksilofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları | 33        |
| 2.8 Beta III Tubulin  | 34        |
| 2.9 S100  | 35        |
| 2.9.1 S100 Beta   | 36        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>38</b> |
| 3.1 Gereç   | 38        |
| 3.1.1 Deney Hayvanları  | 38        |
| 3.1.2 Deney Gruplarının Oluşturulması   | 38        |
| 3.2 Yöntem  | 39        |
| 3.2.1 Deney Protokolü   | 39        |
| 3.3 İnceleme Yöntemleri   | 46        |
| 3.3.1 İndirekt İmmünohistokimya Boyaması  | 46        |
| 3.4 İstatistiksel Analiz  | 47        |
| <b>4. BULGULAR</b>  | <b>48</b> |
| 4.1 İmmünohistokimyasal Bulgular  | 48        |
| 4.1.1 Kontrol Grubunun İmmünohistokimyasal Bulguları                            | 48        |
| 4.1.2 L-PRF Grubunun İmmünohistokimyasal Bulguları                              | 49        |
| 4.1.3 A-PRF Grubunun İmmünohistokimyasal Bulguları                              | 50        |
| 4.2 İstatistiksel Bulgular  | 51        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>  | <b>55</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>   | <b>69</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>  | <b>70</b> |
| <b>EKLER</b>  |           |
| EK 1  | 91        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>   | <b>92</b> |

## Simgeler ve Kısaltmalar

A-PRF: Gelişmiş Trombositten Zengin Fibrin  
ANOVA: Tek Yönlü Varyans Analizi  
Ark.: Arkadaşları  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü  
EMG: Elektromiyografi  
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü  
KIBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi  
L-PRF: Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin  
Max: Maksimum  
Min: Minimum  
µl: Mikrolitre  
µm: Mikrometre  
mRNA: Haberci Ribonükleik asit  
N: Örnek Sayısı  
Ort: Ortalama  
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü  
Ph: Power of Hydrogen  
PPP: Trombositten Fakir Plazma  
PRF: Trombositten Zengin Fibrin  
PRP: Trombositten Zengin Plazma  
RAGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü  
RNA: Ribonükleik asit  
S100B: S100 Beta  
Sig: İstatistiksel Olarak Anlamlılık  
SS: Standart Sapma  
SSRO: Sagital Split Ramus Osteotomisi  
TGF-β: Transforme Edici Büyüme Faktörü  
TME: Temporomandibular Eklem  
VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

## Şekiller Dizini

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1:</b> Trigeminal sinirin trigeminal ganglionda oftalmik, maksiler ve mandibular dallarına ayrılması.....   | 3  |
| <b>Şekil 2:</b> Mental sinir.....  | 6  |
| <b>Şekil 3:</b> Mental sinirin anterior loop'u.....  | 8  |
| <b>Şekil 4:</b> Hastadan alınan kanın santrifüj edildikten sonra 3 ayrı tabakada oluşması. En üstte PPP, ortada PRF ve en alt kısımda kırmızı kan hücreleri.....                   | 32 |
| <b>Şekil 5:</b> Santrifüj cihazı (A), PRF'nin tüp içerisinde görüntüsü (B), PRF' nin makas ile kesilmesi (C), PRF' nin PRF kutusunda bekletildikten sonraki membran formu (D)..... | 32 |
| <b>Şekil 6:</b> Düşük konsantrasyonda S100B' nın periferel sinir hasarı sonrası aksonal rejenerasyonda etkileri .....  | 38 |

## Resimler Dizini

|   |    |
|---|----|
| <b>Resim 1:</b> Ratların boyun bölgesinde cerrahi alan için antisepsinin sağlanması.....                          | 40 |
| <b>Resim 2:</b> Ratların boyun bölgesinde cilt insizyonunun atılması .....  | 41 |
| <b>Resim 3:</b> Mental sinirin açığa çıkarılması .....  | 41 |
| <b>Resim 4:</b> Mental sinirde hasar oluşturulması .....  | 42 |
| <b>Resim 5:</b> Mental sinirde hasar oluşturmak için kullanılan Yaşargil anevrizma klipsi.....                    | 42 |
| <b>Resim 6:</b> Hasar verildikten sonra mental sinir .....  | 43 |
| <b>Resim 7:</b> Cildin primer kapatılması.....  | 43 |
| <b>Resim 8:</b> Ratlardan kan alma işlemi.....  | 44 |
| <b>Resim 9:</b> Santrifüj cihazı .....  | 45 |
| <b>Resim 10:</b> Santrifüj sonrası oluşan L-PRF .....   | 45 |
| <b>Resim 11:</b> L-PRF'nin hasarlı sinir bölgesine uygulanması.....   | 45 |
| <b>Resim 12:</b> Santrifüj sonrası oluşan A-PRF.....  | 46 |
| <b>Resim 13:</b> A-PRF'nin hasarlı sinir bölgesine uygulanması .....  | 47 |
| <b>Resim 14:</b> Kontrol grubundan alınan bir kesitte Beta III Tubulin immünoreaktivitesi izlenmektedir.....      | 49 |
| <b>Resim 15:</b> Kontrol grubundan alınan bir kesitte S100B immünoreaktivitesi izlenmektedir.....                 | 50 |
| <b>Resim 16:</b> LPRF Kontrol grubundan alınan bir kesitte Beta III Tubulin immünoreaktivitesi izlenmektedir..... | 50 |
| <b>Resim 17:</b> LPRF grubundan alınan bir kesitte S100B immünoreaktivitesi izlenmektedir.....                    | 51 |
| <b>Resim 18:</b> A-PRF grubundan alınan bir kesitte Beta III Tubulin immünoreaktivitesi izlenmektedir.....        | 51 |
| <b>Resim 19:</b> A-PRF grubundan alınan bir kesitte S100B immünoreaktivitesi izlenmektedir.....                   | 52 |

## Tablolar Dizini

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1:</b> Kontrol, L-PRF ve A-PRF grubu sinir örneklerinin Beta III Tubulin primer antikoruna gösterdikleri immünoreaktivitenin Pearson Ki-Kare Testi ile istatistiksel analizi ..... | 52 |
| <b>Tablo 2:</b> Kontrol, L-PRF ve A-PRF gruplarının Beta III Tubulin primer antikoruna gösterdikleri immünoreaktivitenin Tukey Testi ile karşılaştırılması .....                            | 53 |
| <b>Tablo 3:</b> Kontrol, L-PRF ve A-PRF grubu sinir örneklerinin S100B primer antikoruna gösterdikleri immünoreaktivitenin Pearson Ki-Kare Testi ile istatistiksel analizi....              | 54 |
| <b>Tablo 4:</b> Kontrol, L-PRF ve A-PRF gruplarının Beta III Tubulin primer antikoruna gösterdikleri immünoreaktivitenin Tukey Testi ile.....   | 55 |



## 1.GİRİŞ

Periferal sinirler mekanik, termal, kimyasal, konjenital ve patolojik etyolojilere bağlı olarak hasar görmektedirler (1). Bu yaralanmalar geçici olarak iletim bozukluğu ile başlar ve yaralanmaların şiddetine göre sinir lifinde, aksonunda veya gövdesinde devamlılığın kaybıyla sonuçlanan hasarlar şeklinde görülmektedir (2). Periferal sinir hasarı sonrası genellikle hayati problemler oluşmazken, iç gücü kaybı, estetik ve psikolojik problemler görülebilmektedir (3-5).

Sinir hasarları, oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla görülebilen komplikasyonlardandır (6,7). Sinir hücreleri belirli düzeyde rejeneratif potansiyele sahip olsa da sinir hasarlarının fonksiyonel iyileşmesi çoğunlukla yetersiz olmakta ve optimal düzeye ulaşamamaktadır (8). Periferik sinir cerrahisindeki güncel gelişmelere rağmen sinir onarımı sonrası elde edilen fonksiyonel iyileşme çoğu zaman beklenenden uzaktır (9). Başarılı bir sinir rejenerasyonu; aksonal tomurcuklanma, büyüme, uç organ reinnervasyonu ve santral sinir sistemi ile rejeneren olan liflerin integrasyonu gibi pek çok aşamanın tamamlanmasını gerektiren karmaşık bir süreçtir.

Son 30 yıl içerisinde hüresel ve moleküler alanlarda meydana gelen ilerlemeler sonucunda büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler gibi birçok biyoaktif molekülün rol aldığı rejeneratif biyolojik aşamalar daha iyi açıklanabilir hale gelmiştir (10). Başarılı bir rejenerasyon, bu biyoaktif moleküllerden gelen sinyallerin koordinasyonu ile birlikte rejenerasyonu sağlayan hüresel olayların gerçekleşmesine bağlıdır (11). Nörotrofik faktörler ve büyüme faktörleri, sinir hücrelerinin yaşayabilirliklerini desteklemenin yanı sıra, aksonal büyümeyi de uyarmaktadırlar (12). Periferik sinir rejenerasyonunun başarısı da büyük oranda hüresel elemanlar ile rejenerasyon aşamasında görev alan kimyasal mediyatörler arasındaki etkileşime bağlıdır (13).

Trombositler doku rejenerasyonunda çok önemli işleve sahip olup, çok sayıda büyüme faktörü ve sitokini içeren hücrelerdir. Trombositler, farklı santrifüj protokolleri uygulanarak trombositten zengin biyomateryaller haline getirilmekte, ve bu trombosit konsantrlerinin rejeneratif bir yaklaşım olarak kullanılması günümüzde oldukça popüler hale gelmektedir (14,15). Trombositten zengin fibrin (PRF), trombosit ve büyüme faktörlerinden zengin bir membran elde etmeyi sağlayan ve yüksek rejeneratif etkiye sahip bir trombosit konsantridir (16,17). PRF' nin,

anjyogenezisi, kemotaksisi, mitotik aktiviteyi ve kök hücre proliferasyonunu uyarması ile erken dönemde kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (16,18,19,20). Literatürde, PRF' nin kemik ve yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, sinir rejenerasyonu ile ilgili çalışmalar hala sınırlı düzeydedir (21,22). Yapılan çalışmalarda, PRF' nin diğer dokular üzerinde de olumlu etkilerinin bildirilmesi sebebiyle, sinir hasarının iyileşmesi üzerinde güçlü bir rejeneratif etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (23).

Oral ve maksillofasiyal bölgede sıklıkla karşılaşılan sinir hasarlarının optimal düzeyde tedavisini sağlayan bir protokol yayımlanmamıştır. Bu nedenle, ciddi bir klinik problem olan sinir yaralanmalarının tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, literatürde birçok doku üzerinde rejeneratif etkisi olduğu kanıtlanmış olan PRF' nin, farklı santrifüj değerlerinde, mental sinir hasarı tedavisi üzerindeki etkilerinin histolojik olarak incelenmesidir.

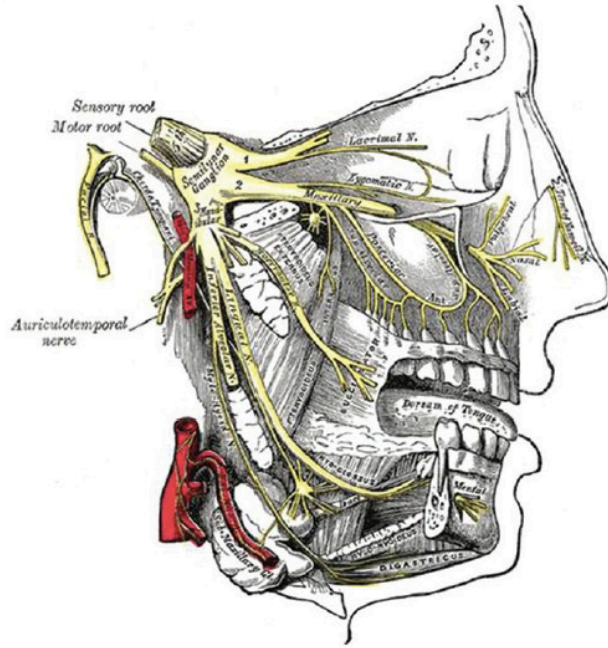


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Trigeminal Sinir Anatomisi

V. kafa çifti olarak bilinen trigeminal sinir, kranial sinirler içerisinde en kalın ve karmaşık olarak bilinen sinirdir. Bu en kalın kranial sinir, yüzün büyük oranda duyusunu, kafanın müköz membranını, iç kranial yapıların duyusunu, dişlerin ve temporomandibular eklem (TME) duyusunu ve birinci brankial arkın motor inervasyonunu sağlamaktadır. Trigeminal sinir, ponsun lateral yüzeyinden çıkan küçük bir motor kök ve ondan daha büyük bir duyu kökten oluşmaktadır. Ponstan yaklaşık olarak 1 cm sonra orta kranial fossada, duyu kök ile pseudounipolar sinir hücreleri trigeminal ganglionu meydana getirmektedirler (24,25). Duyu liflerinin basınç, gerilim ve proprioseptif lifler dışındaki hücre çekirdekleri trigeminal ganglionda bulunmaktadır. Motor kökün hücre çekirdekleri, trigeminal ganglionda değil ponsta bulunmaktadır. Motor kök arka kranial fossada ponstan ayrıldıktan sonra ön tarafa doğru devam eder ve sfenoid kemikte bulunan foramen ovaleden geçerek kranyumdan ayrılmaktadır (26).

Trigeminal gangliona gelen trigeminal sinir oftalmik, maksiller ve mandibular sinirler olmak üzere üç dala ayrılmaktadır (Şekil 1) (25).



**Şekil 1:** Trigeminal sinirin trigeminal ganglionda oftalmik, maksiler ve mandibular dallarına ayrılması (27)

### 2.1.1 Oftalmik Sinir

Trigeminal sinirin ilk ve en küçük dalı olan oftalmik sinirin, sadece duyu fonksiyonu bulunmaktadır. Duyu lifleri ile silier cisim, kornea, iris, lakrimal bez, konjuktiva, nazal boşluğun müköz membran bölümleri, sfenoid sinüs, frontal sinüs, göz kapakları, alın derisi, burun, *tentorium cerebelli*, dura mater ve *falx cerebelli*'nin posterior kısmının inervasyonu sağlanmaktadır. Kafatası içerisindeki Gasser ganglionunun en üst kısmından ayrılan bu sinirin uzunluğu, ortalama 2,5 cm'dir (28,29).

Oftalmik sinir, okülomotor ve troklear sinirin altında kalacak şekilde kavernöz sinüsün yan duvarından devam etmektedir. Oftalmik sinir, okülomotor, troklear ve abduzens sinirleri ve oftalmik ven ile beraber süperior orbital fissuradan seyir ederken orbitaya girmeden hemen önce üç dala ayrılarak lakrimal, nasosiliar ve frontal siniri oluşturmaktadır (29,30).

### 2.1.2 Maksiller Sinir

Trigeminal sinirin ikinci dalı olan maksiller sinir, oftalmik ve mandibular sinir ile karşılaştırıldığında orta derece kalınlığa sahiptir. Oftalmik sinir gibi birden fazla sinir dallarına sahip olan maksiller sinirin sadece duyu fonksiyonu bulunmaktadır. Maksiller sinir, maksiller kemiğin etrafındaki tüm yapıların ve orta yüz bölgesindeki derinin, alt göz kapağının, burun kanatlarının, üst dudak, nazofarenksin müköz membranının, maksiller sinüsün, yumuşak damağın, palatin tonsilinin, sert damağın, maksiller diş eti ve dişleri içeren orta yüz bölgesindeki yapıların duyusunu almaktadır. Maksiller sinir, oftalmik ve mandibular sinir arasından yatay bir şekilde, Gasser ganglionunun orta kısmından ayrılmaktadır. Maksiller sinir, kavernöz sinüsün yan duvarının alt kısmından öne doğru devam etmektedir. Daha sonra sfenoid kemikte bulunan foramen rotundumdan geçerek kafatasından çıkış yapmaktadır (30,31). Bu foramenden geçmeden önce, orta kranial fossada meningeal dalını verir. Maksiller sinir kafatasından çıktıktan sonra, *pterygopalatine* fossanın üst kısmında dallara ayrılmaktadır (32). Maksiller sinir ön tarafa doğru devam ederek maksiller kemikte bulunan inferior orbital fissuradan geçerek inferior orbital kanala giriş yapmakta ve bu kanal içerisinde dal vererek infraorbital sinir ismini almaktadır. Infraorbital sinir, foramen infraorbitalisten çıkış yaparak terminal dallarına ayrılmaktadır. Bu terminal

dallar üst dudak, orta yüz ve alt göz kapaklarının duyusunu almakta ve fasiyal sinirin dalları ile iletişimleri bulunabilmektedir (31).

### 2.1.3 Mandibular Sinir

Mandibular sinir, trigeminal sinirin üç büyük sinir dalları arasındaki en kalın olanıdır. Oftalmik ve maksiller sinirin sadece duyu fonksiyonuna sahip olmasından farklı olarak, mandibular sinirin hem duyu hem de motor fonksiyonunu sağlayan lifleri bulunmaktadır. Mandibular sinir iki ayrı kökten meydana gelmektedir. Birincisi Gasser ganglionunun alt konveks kısmından köken alan geniş duyu kökü, ikicisi ise merkezi sinir sistemine ait pons içinden köken alan küçük motor köktür.

Trigeminal sinirin bu dalı mandibular dişler ve diş etinin, temporal bölgenin derisinin, yüzün alt üçte birinin, kulakların, alt dudağın, birinci brankiyal ark kaslarının, ağız tabanının ve dilin ön üçte ikilik kısmının müköz membranının duyusunu almaktadır. Ayrıca mandibular sinir, birinci brankiyal arkta gelişen kasların (çiğneme kasları, tensor veli palatini, tensor *tympani*, *mylohyoid* ve digastirik kasının ön karnı) motor inervasyonunu sağlamaktadır (33).

Mandibular sinir, iki büyük dal ve bir küçük dal olmak üzere üç alt sinir dalına ayrılmaktadır. Bu alt sinir dallarının her biri hem duyu hem de motor liflere sahiptir. Trigeminal sinirin mandibular dalı, orta kranial fossadan ve sfeneoid kemikte bulunan foramen ovaleden geçerek aşağıya doğru eğimlenir ve infratemporal fossaya gelir.

Mandibular sinir foramen ovaleden çıkış yaptıktan sonra, rekürrens meninjikus, medialis *pterygoid*, tensor veli palatini ve tensor *tympani* sinir dallarını vererek devam eder ve fossa infratemporalise gelir. Mandibular sinir, yukarıda bahsedilen sinir dallarını verdikten yaklaşık olarak 7,7 mm sonra büyük bir posterior sinir dalı ve küçük bir anterior sinir dalına ayrılır. Bu iki sinir dalında hem duyu hem de motor lifleri bulunmaktadır. Genellikle motor liflerinin bulunduğu anterior sinir dalı, çiğneme kaslarının inervasyonunu sağlar. Mandibular sinirin posterior dalında ise daha çok duyu lifleri bulunmakta ve aurikulatemporal, inferior alveolar ve lingual sinir olmak üzere 3 sinir dalına ayrılmaktadır (34).

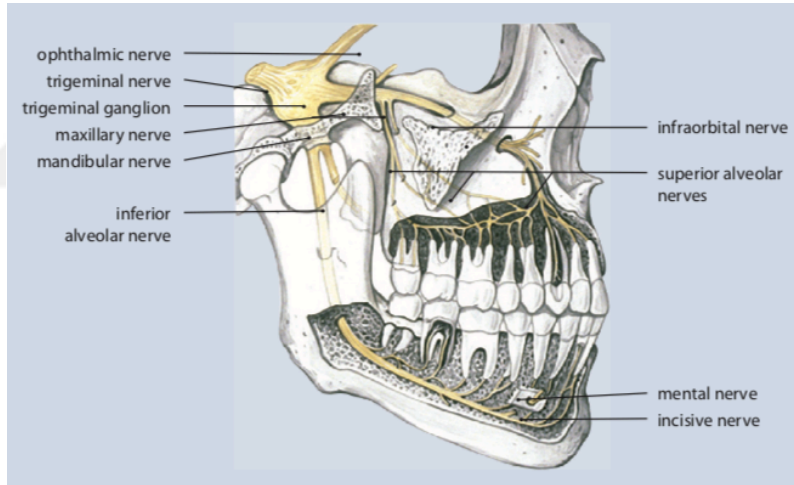
Inferior alveolar sinir, mandibular sinirin en kalın dalıdır. Bu sinir, foramen mandibulaya doğru seyir eder ve giriş yapmadan önce *mylohyoid* sinir dalını verir. Inferior alveolar sinir, kemik içerisine mandibular foramenden giriş yaparak ilerler ve dental pleksusu meydana getirmektedir. Dental pleksusun dalları ise alt çene

dişlerinden duyu almaktadır. İnférieur alveolar sinir, mandibular kanal içerisinde seyir ederek mental foramenden geçer ve kemik içerisinde çıkış yapar (35,36).

Mental foramenden çıkış yapan inferior alveolar sinir, mental sinir olarak isim almaktadır. Mental sinir, vestibüler mukoza, çene ucu bölgesi, vestibulum oris ve dudaktan duyu almaktadır. İnférieur alveolar sinirin kanal içerisindeki terminal dalı insiziv sinirdir ve bu sinir dalı ön dişlerin duyunu alır (34).

#### 2.1.4 Mental Sinir ve Mental Foramen

Mental sinir, mental foramenden çıkarak üç sinir dalına ayrılmaktadır (Şekil 2). Sinir dallarından biri çene ucundan, diğer ikisi ise alt dudak derisi ve mukozasından duyu almaktadır. Bazı araştırmacılar ise mental sinirin beş dala ayrıldığını rapor etmişlerdir. Mental sinirin dalları aynı zamanda fasiyal sinirin mandibular dalı ile anastomoz yapabilmektedir. Mental sinirde sadece duyu lifleri bulunmaktadır (34).



Şekil 2: Mental sinir (37)

Literatürde, yapılan bir çalışmada, mental foramenin mandibulada farklı şekillerde bulunabileceği rapor edilmiştir. Bu şekillerin %43,8'i yuvarlak ve % 56,3'ü oval olarak bildirilmiştir (38). Başka bir çalışmada ise, yapılan kafatası analizlerinde mental foramenin yükseklik ortalamasının 3,47 mm iken, genişlik ortalamasının 3,59 mm olduğu bildirilmiştir (39).

Mental foramenin lokasyonu ile ilgili anatomik varyasyonlar bulunmaktadır (40,41). Mental foramen, genellikle mandibular kanala göre daha koronalde bulunmaktadır (42,43). Agthong ve arkadaşları(ark.) (44), mental foramenin

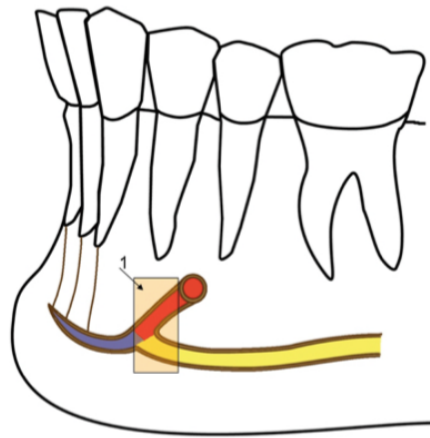
lokasyonunun, mandibulanın orta noktasından 28 mm ve alt sınırından ise 14-15 mm uzaklıkta olduğu bildirmişlerdir.

Horizontal olarak bakıldığında ise mental foramen, ikinci küçük azı dişlerinin veya birinci ve ikinci küçük azı dişlerinin apeksleri arasında bulunmaktadır. Bununla birlikte ırksal varyasyonlar olabilmektedir. Örneğin, Çinlilerde mental foremen ikinci küçük azıların (45) apeksindeyken, Kafkaslılarda ise birinci ve ikinci küçük azı dişlerinin apeksleri arasındadır (39,43).

Mental foramenin yanında aksesuar foraminalar bulunabilmektedir. Sawyer ve ark. (41) foraminaların birden fazla olabileceği bildirmişlerdir. Mental foramenlerin radyografik değerlendirmesinin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Jacobs ve ark. (46) 545 kişide yaptıkları çalışmada, mental foramenlerin panoramik radyografilerde %94' ünün tespit edilebildiğini, ancak net görüşün sadece %49' unda ulaşılabilirdiği bildirmişlerdir.

Philips ve ark. (47) 75 hastanın periapikal filimlerinin değerlendirilmesi sonucunda, mental foramenin %75 oranında görüntülenebildiğini, Fishel ve ark. (43) mental foramenin %46,8 oranında görüntülenebildiği bildirmişlerdir. Bilgisayarlı tomografiler, konvansiyonel radiografilere göre mental foramenin yerini daha doğru tespit etmektedir (46).

Bazı olgularda, inferior alveolar sinir mental foramenden çıkmadan önce foramenin ön tarafına doğru uzanır ve kıvrılarak geri döner. Bu uzantıya mental sinirin *anterior loop*'u denilmektedir (Şekil 3). Mental sinirin *anterior loop* seyri cerrahi öncesi bilinmez ise operasyon sırasında sinir yaralanmaları görülebilmektedir (48).



Şekil 3: Mental sinirin anterior loop'u (49)

Oluşan duyuşal rahatsızlıklar birçok nedenden kaynaklanabilmektedir. Örneğın, tam veya parşiyel protezlerin sinire baskısı, implatın sinir üzerine yerleştirilmesi, ödem, hematom, skar veya dental enjeksiyonların basıncı duyuşal kayıplara neden olabilmektedir (50,51).

Mental sinirde oluşan hasar, sinirde gerilme, basınç, kısmen yada tamamen sinirde oluşan kesi ile meydana gelebilmektedir. Bu durumda dişlerde, alt dudak ve onu çevreleyen mukozada ve deride parestezi, hipoestezi, hiperestezi, distezi ve anestezi oluşabilmektedir (51). Ayrıca bu durumda venöz veya arterial kanama da meydana gelebilmektedir. Bu gibi komplikasyonları önlemek için mental sinirin ve mental foramenin lokalizasyonunun, mental sinirin seyrinin ve *anterior loop* varlığının göz önünde bulundurulması gerekmektedir (52).

## **2.2 Oral ve Maksilofasiyal Bölgede Sinir Yaralanmalarının Nedenleri**

### **2.2.1 Lokal Anestezi Enjeksiyonuna Bağlı Gelişen Sinir Yaralanmaları**

Lokal anestezi enjeksiyonuna bağlı olarak gelişen sinir hasarı, en fazla inferior alveolar blokajını sağlamak için yapılan anestezi sırasında görülmektedir (53). Bu bölgede yapılan anestezi sırasında ise en fazla inferior alveolar ve lingual sinirlerde yaralanma meydana gelmektedir. Harn ve ark., 9587 adet inferior alveolar sinir blokajı için yapılan anestezide, %3,67 oranında kısa süreli parestezi, %1,8 oranında bir yıldan uzun süren parestezi olduğu rapor etmişlerdir. Ek olarak, alt çene premolar bölgesine yapılan anesteziler esnasında mental sinirde yaralanma oluşabileceği bildirilmiştir. Aynı şekilde lingual bölgeye yapılan anestezi esnasında lingual sinirde de hasar meydana gelebilmektedir. Anestezi yapım aşamasındaki sinir hasarı, enjeksiyon esnasında iğnenin sinire travmasıyla, sinir kılıfı etrafında oluşan hematomla, lokal anestezi için uygulanan maddenin toksisitesiyle ve iğnenin kemik teması sonrası uç kısmının deforme olarak geri çekilirken siniri zedelemesiyle oluşabilmektedir (54-57). İğnenin direk olarak siniri travmaya uğratması ve bunun sonucunda oluşan epinöral hematom, kısa süreli ve kendiliğinden iyileşen geçici bir parestezi oluştururken, anestetik maddenin toksisitesi ve iğne ucu bozulmasından sonra gerçekleşen hasarlarda ise sıklıkla uzun süreli bir parestezi görülmektedir.

Lokal anesteziye bağlı olarak görülen sinir yaralanmalarında sıklıkla dizestezi oluşmaktadır. Bu vakaların büyük bir kısmı, 8 hafta içerisinde spontan olarak iyileşmektedir. 8 haftayı geçen durumlarda ise vakaların sadece üçte biri kendiliğinden

iyileşebilmektedir. Enjeksiyona bağlı gelişen sinir hasarlarının büyük kısmında da uygulanabilecek olan tedavi, farmakoterapidir (58).

### **2.2.2 Gömülü Diş Çekimine Bağlı Oluşan Sinir Yaralanmaları**

Ağız içerisinde sürmeyen, kemik ya da yumuşak dokuda kısmen veya tamamen kalmış dişlere gömülü dişler denilmektedir (59). Ağız içerisinde en çok gömüklülük oranına sahip dişler, mandibular üçüncü büyük azı dişleridir (60).

Literatürde gömülü diş çekimi sonrasında oluşan sinir hasarı görülme insidansı, %0,6 ile %23 arasında değişkenlik göstermektedir. Klinik olarak bu sinir hasarları, dizestezi, hipostezi, hiperestezi veya anestezi tarzında kalıcı ya da geçici olabilmektedir (61). Gömülü diş çekimi esnasında meydana gelebilecek sinir hasarı kullanılan tekniğe bağlıdır. Yapılan cerrahi yöntemin şekli, cerrahın el beceresi ve operasyon bölgesi sinir yaralanması için önemli değişkenlerdendir. Örneğin, alt üçüncü büyük azının cerrahi çekiminde, insizyon hattı linguale doğru kayarsa lingual sinir hasarı oluşabilmekte, bukkal bölgede ise mukoperiostal flebin kaldırılması aşamasında ise mental sinir yaralanması görülebilmektedir. Ayrıca, üst çene palatal flep kaldırılması aşamasında nazopalatin sinir hasarı gelişebilmektedir.

Alt üçüncü büyük azının cerrahi çekimi sırasında eksternal oblik sırtta yapılan hatalı insizyon, bukkal sinir yaralanmasına neden olabilmektedir. Aynı şekilde, alt üçüncü büyük azının cerrahi çekiminde lingual split tekniği kullanıldığında mylohid sinirde hasar meydana gelebilmektedir (62,63).

Avendano ve ark. (64)'nın 173 hastada yapmış oldukları bir çalışmada, kadın hastalarda erkek hastalara göre çekim sonrası komplikasyon görülme sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

Bachetti ve ark. (65), inferior alveolar sinir yaralanmalarının % 78'inin, lingual sinir hasarlarının ise %46'sının kalıcı olduğunu rapor etmişlerdir.

### **2.2.3 Dental İmplant Uygulaması Esnasında Oluşabilecek Sinir Hasarları**

Mandibular kanalın seyri dikkatli olarak incelenmeden dental implant uygulaması yapılırsa, inferior alveoler, lingual ve mental sinirlerde yaralanmalar meydana gelebilmektedir. Bu görülebilen sinir hasarları genel olarak, Sunderland tip 1, 2 ve 3 olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Mandibulaya yapılan dental implant uygulanması esnasında oluşan akut sinir hasarlarının %0-44 arasında değişkenlik göstermekte olduğu ve ortalama insidansının ise %5-15 olduğu bildirilmiştir. 1 yıldan daha uzun süren nöropatilerin ise oranı %0-19 arasında olup, ortalamasının ise %8,5 olduğu bildirilmiştir (54,56,58).

Dental implant uygulanması sırasında, kullanılan döner aletlerin yaptığı termal ve mekanik travmalar ve mandibular kanalda kanamanın olması sinir hasarlarının olası sebepleri arasında sayılabilmektedir. Özellikle mandibular posterior bölgede uygulanan implant sonrası oluşan sinir hasarlarının en önemli sebebinin, pilot firezin mandibular kanalın üst kısmında yer alan kemiği delerek inferior alveoler vene zarar vermesi olduğu bilinmektedir. Dental implant uygulanması esnasında oluşan kanamalar için tamponlama yapılmakta ve sinir üzerinde bir basınç oluşmaktadır. Kompartman sendromu olarak da bilinen bu durum uzun süren dizestezi ile sonuçlanabilmektedir (66).

Dental implant mandibular kanalın içine yerleştirilirse, implantın çıkartılıp yerine daha geniş çaplı ve kısa bir implant yerleştirilerek dekompresyon yapılması gerektiği bildirilmiştir. Bununla birlikte sinir hasarı tedavisinin daha iyi sonuç vermesi için, hastaya 5 gün boyunca kortikosteroid ve antienflamatuar aneljezik verilmesi önerilmektedir. İnterforeminal bölgede ameliyat yapılırken mental sinir hasarına karşı dikkatli olunmalıdır.

Alt çene premolar bölgesinde yapılan dental implant uygulamalarında, mental sinirde anterior loop olasılığının dikkate alınması gerekmektedir. Mental sinirde anterior loop varlığının tespitinde kullanılan panoromik radyografiler sınırlı olarak yardımcı olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, mental bölgede yapılacak olan implant cerrahisinden önce bilgisayarlı tomografinin (BT) veya konik ışınlı bilgisayarlı tomografinin (KIBT) alınması önerilmektedir. Panoromik radyografiler iki boyutlu olarak görüntü sunarken, BT ve KIBT üç boyutlu olarak görüntü sağlamaktadır. Bununla birlikte, KIBT, BT'ye göre daha az radyasyona sahip olup, daha kaliteli görüntüleme özelliği sunmaktadır.

Dental implant uygulanması öncesinde, mental foramen bölgesi panoromik radyografi ile incelenecek olursa güvenlik sınırının 2 mm olması gerektiği, KIBT ile incelenecek olursa güvenlik sınırının ise 1 mm olması gerektiği bildirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışıldığı zaman, sinir yaralanma olasılığının minimum seviyeye indirilebileceği bildirilmiştir (67).



Yapılan çalışmalara göre anterior loop uzunluğu, çeşitli popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda anterior loop uzunluğunun 0,1 mm ile 11 mm arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu değişkenliğin en büyük nedeni olarak ırksal farklılıklar düşünülmektedir.

Mandibulada premolar hizasında yapılacak cerrahi işlemlerde mental foramenin anteriorunda güvenli bir aralık gerekmektedir. Bununla birlikte, eğer KIBT ve BT ile değerlendirilmeden implant cerrahisi yapılacaksa, mental foramenin 6 mm ön tarafı cerrahi bölge olarak önerilirken, bazı çalışmalarda ise bu mesafenin 1 ile 4 mm arasında olması gerektiği bildirilmiştir. Bu mesafeler her hastada değişiklik gösterebileceğinden, mental sinir yaralanmasını önlemek için kesin bir güven mesafesi bulunmamaktadır (68).

#### **2.2.4 Ortognatik Cerrahiye Bağlı Gelişen Sinir Yaralanmaları**

Ortognatik cerrahi, ortodontik tedaviler ile yeterli düzeyde tedavi edilemeyen dentofasiyel demformitelerin düzeltilebilmesi için gerekli olan cerrahi uygulamalardır. Bu uygulamaların içerisinde farklı osteotomi teknikleri olmasına rağmen en çok kullanılan osteotomiler; sagittal split ramus osteotomisi (SSRO), Le Fort 1 osteotomisi ve genioplastidir.

Ortognatik cerrahi sonrasında birçok duyu ve motor sinirlerinde hasar oluşma riski bulunmaktadır. İnférieur alveolar, mental, *mylohyoid*, lingual, fasiyal, infraorbital ve optik sinir hasarları literatürde rapor edilmiştir. Bu yaralanmalar, cerrahın tecrübesi, kesi hattı, anatomik yapı, fiksasyon metodu, uygulanan cerrahi teknik, yumuşak doku ekartasyonu ve bireysel farklılıklara göre değişebilmektedir.

Le Fort 1 osteotomisinden sonra en çok hasar gören sinirin, infraorbital sinir olduğu bilinmektedir. SSRO'dan sonra en fazla hasara uğrayan sinirin ise inferior alveolar sinir olduğu bildirilmiştir. Literatürde, duyu hasarlarının görülme sıklığı %9 ile %79 arasında ve kalıcı problemlerin ise %0 ile %72 arasında olduğu rapor edilmiştir (69,70).

Ortognatik cerrahi operasyonu geçiren hastalarda ağrı hissi, karıncalanma ve hissizlik gibi şikayetler değişiklik gösterirken, en fazla çiğneme ve konuşmada zorluktan, diş ve diş etinin duyu fonksiyon kaybından, ağız hijyenin iyi olmamasından ve sosyal problemlerden şikayet etmektedirler.

SSRO'dan sonra en fazla inferior alveolar sinir hasarı görülmekte, daha az olarak ise lingual sinir ve bazende mylohyoid ve fasiyal sinir hasarları olabilmektedir. Inferior alveolar sinir hasarında yüzün duyusunda problemler görülmektedir (71-73).

Osteotomi sırasında, ramusta veya korpusta yapılan vertikal kesilerin yanlış veya derinden uygulanması sonucunda inferior alveolar sinir hasarı oluşma riski artmaktadır. Ayrıca medial ve lateral fragmanları birbirinden ayırmada kullanılan aletlerin travma oluşturabilmesi ve fiksasyon aşamaları da risk faktörleri içerisindedir. Yaralanma genellikle lateral parçayı hareketlendirmek amacıyla uygulanan baskı sebebiyle gelişmekte ve sinirde demiyelinizasyon oluşmaktadır. Bu durum ortalama 3-4 ay içerisinde düzelmektedir. Fakat daha şiddetli travmalarda iyileşme süreci 12 ayı bulmakta ve sinir kesisi oluşursa kalıcı olabilmektedir (74).

Sinir kılıfı, gerilmelere ve ezilmelere karşı içerisinde bulunan sinir liflerini korumaktadır. Sinir kılıfının % 30'dan fazla uzama gösterdiği durumlarda basınç artarak aksonun bütünlüğünü bozulabilmektedir (75). Bu sebeple mandibulanın 7 mm'den daha fazla geriye veya ileriye alınması durumlarında, inferior alveolar sinirin gerilmesine bağlı olarak hasar görebilmektedir (76).

Inferior alveolar sinir yaralanmalarını önlemek için SSRO yapılırken uygulanabilecek çeşitli modifikasyonlar ortaya atılmıştır. Wolford, sinirin kanal içerisindeki seyrine göre kesi hattını modifiye etmiştir. Inferior alveolar sinirin ikinci büyük azı bölgesinde lateral kortekse yakın seyrederken daha sonra uzaklaştığı Wolford tarafından bildirilmiş ve vertikal kesinin anterior da olması gerektiği belirtilmiştir (77). İdeal olan osteotomi, inferiorda ve yeterli derinlikte olması gerektiği bildirilmiştir (78).

Literatürde, yapılan kemik kesilerinde piezo testere uçlarının kullanılması, konvansiyonel aletler ile yapılan kemik kesilerine göre sinir yaralanma riskini azalttığı bildirilmiştir (79). SSRO'da fiksasyon sırasında geçmişte kullanılan tel ile bağlama yönteminin sinir yaralanma riskini arttırdığı görülerek bu yöntemden vazgeçilmiştir. Günümüzde ise vida ile rijit veya semirijit fiksasyon yöntemleri tercih edilmektedir (80).

Le Fort I osteotomisi ile en fazla yaralanan sinir, infraorbital sinirdir. Bu sinirin hasarı durumunda üst dudak, alt göz kapağı ve burun lateralinde duyu fonksiyonunda kayıp yaşanabilir. Üst çeneye yapılan osteotomi hattının yüksek olması, yumuşak dokunun ekartasyonu sırasında sinire olan baskı, fiksasyon vidalarının yanlış yerleştirilmesi gibi sebeplerden dolayı infraorbital sinir hasarı oluşabilmektedir.

Genellikle bu sinir hasarları kompresyona bağı olarak geliştiğinden, kalıcı olması nadir olarak görülmektedir (81).

### **2.2.5 Maksillofasiyal Travma Kaynaklı Sinir Yaralanmaları**

Literatürde maksillofasiyal travma kaynaklı sinir hasarları hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bunun sebebi travmaya maruz kalan hastalarının akut aşamada duyuşal kayıplarını şikayet etmemeleri ve sonrasında takibinin yapılmamasıdır. Genellikle cerrahların daha önce travma kaynaklı kırık tamirine odaklanmaları sebebiyle, duyuşal kayıplar ikinci plana atılmaktadır.

Araştırmacılar mandibula korpus ve angulus kırıklarından sonra, inferior alveolar ve mental sinirde %76-91 oranında yaralanma olduğunu rapor etmişlerdir. Bu hastalardan tedavi edilmiş olanlarının 1 yıllık takibi sonrası, %32-67'sinde oluşan sinir hasarının kalıcı olduğu kayıt edilmiştir (82).

Duyusal kaybın kalıcı olması, kırık deplasman şiddetine, travma anı ile kırık tedavisi arasında geçen zamana ve kırık onarım tekniğine bağıdır. Yapılan araştırmalarda, deplase olmamış mandibula kırıklarında cerrahi tedavi öncesi duyuşal nöropati %25 iken, 5 mm'den fazla deplase olmuş mandibula kırıklarında bu oran %73,5'e yükselmektedir. Travma ile cerrahi operasyon zamanı arasında 1 hafta veya fazla olduğunda nöropati görülme riski artmaktadır. Kırık onarım tekniği nöropatinin oluşmasında önemli bir faktördür. Mandibula kırıklarında kapalı redüksiyonun, açık redüksiyona kıyasla daha az nöropati gözleendiği bildirilmiştir (83).

### **2.2.6 Temporomandibular Eklem Cerrahisi Sırasında Oluşan Sinir Yaralanmaları**

Literatürde TME cerrahisine bağı olarak gelişen sinir hasarları, fasiyal sinir ve dallarında, inferior alveolar sinirde, lingual sinirde, bukkal sinirde ve aurikluate temporal sinirde görüldüğü bildirilmiştir (84-86). Cerrahi sonrası, bu sinir yaralanmaları içerisinde klinik olarak hastalar tarafından en çok problem yaşanan fasiyal sinir yaralanmalarıdır. Fasiyal sinirin mimik kaslarının motor inervasyonunun yanında tat alma, lakrimasyon ve salivasyon gibi fonksiyonları da bulunmaktadır. Dolayısıyla, fasiyal sinir hasarı yaşayan hastalar fonksiyonel ve emosyonel kaybı bir arada yaşamakta olup, yaşam kaliteleri düşmektedir.

TME cerrahisinde genellikle fasiyal sinirin temporal ve zigomatik dalları etkilenmektedir. Bu sinir dalları arasında da en çok temporal dalın hasar görebileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (87-92). TME cerrahi operasyonu geçirmiş olan hastalarda, TME cerrahi operasyonu geçirmemiş olan hastalara göre daha fazla sinir hasarı riski bulunmaktadır (93). TME cerrahisi ile ilişkili olan sinir hasarlarının önemli bir kısmı, dokuların retraksiyonu esnasında fazla kuvvet uygulanmasıyla birlikte sinir liflerindeki gerilime bağlı olarak nöropraksi oluşumudur.

Fasiyal sinir hasarının oluşma sebeplerinden biri de yara bölgesinin kapatılması aşamasında dikişin özensiz atılarak sinir dallarının sıkıştırılmasıdır. Ayrıca postoperatif görülen ödem ya da hematoma bağlı olarak geçici fasiyal sinir hasarında oluşabilmektedir (88).

Kondil kırıklarının cerrahi olarak tedavisinde fasiyal sinir dallarının hasar görme riski bulunmaktadır (94). Yapılan araştırmalarda kondil kırık operasyonları sonrası, fasiyal sinir hasarı prevalansının %12-48 arasında değişmekte olduğu görülmektedir (95).

Güncel literatürler incelendiğinde, TME cerrahisinden sonra oluşan fasiyal sinir hasarı insidansının ise %12,5-32 arasında değişmekte olduğu görülmektedir. Genellikle bu hasarların geçici olduğu ve belirgin olarak 3-6 ay içerisinde iyileştiği bildirilmiştir (87-92). Bununla birlikte, kalıcı sinir yaralanması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (96).

### **2.2.7 Endodontik Tedaviye Bağlı Oluşan Sinir Yaralanmaları**

Endodontik tedaviye bağlı olarak gelişen sinir hasarları, alt çenede genellikle mandibular kanala kökleri yakın olan dişlerin tedavisi sırasında oluşmakta ve sıklıkla etkilenen sinir inferior alveolar sinir olmaktadır. Kanal tedavisi uygulanırken kullanılan kanal dolgu materyalleri, kanal aletleri veya kimyasal ajanların oluşturdukları travmalar, baskı veya nörotoksisite ile inferior alveolar sinirde yaralanma meydana gelmektedir. Bununla birlikte, daha az sıklıkla, üst santral dişlerin kanal tedavisi sırasında sodyum hipokloritin infraorbital sinirde parestezi oluşturduğu rapor edilmiştir. Bu şekilde sinir yaralanmalarının meydana gelmemesi için kanal tedavi öncesi ve sonrasında radyografiler alınarak dişlerin köklerinin uzunluklarına ve taşkın kanal dolgusuna dikkat edilmelidir.

Endodontik cerrahi sırasında, özellikle alt çenede sinir pozisyonuna dikkat edilerek çalışılması tavsiye edilmektedir. Apikal rezeksiyon uygulanacak dişin mandibular kanal ve mental foramen ile ilişkisi incelendikten sonra dikkatli bir şekilde işlem yapılırsa, olası sinir yaralanmaları önlenebilmektedir (97).

### **2.2.8 Diğer Nedenler**

Tonsillektomi, entübasyon, laringoskopi ve tükrük bezi cerrahisi sırasında da sinir yaralanmalarının olabildiği rapor edilmiştir (98). Ayrıca periferik sinirin fiziksel zedelenmesi travmatik nöroma formasyonuna yol açabilmektedir. Travmatik nöroma, endonöral, perinöral ve epinöral dokuların, Schwann hücresi ve aksonlarının neoplastik olmayan proliferasyonu olarak bilinmektedir. Hücresel tamir ancak nöromanın çıkarılması ile gerçekleşebilmektedir (99).

### **2.3 Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması**

Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması, sinir liflerinde ve trunkuslarda olan yapısal veya fonksiyonel değişikliklere göre yapılabilmektedir. Mekanik iletim bloğunda kompresyon gibi lokal intranöral mikrosirkülasyonun bloğu varsa metabolik (fizyolojik) iletim bloğundan bahsedilmektedir. Bunun nedeni sinir dokusundaki iletimin lokal olarak, dokunun kanlanması ile ilişkili olmasıdır.

Fizyolojik iletim hasarı, sinir üzerindeki kompresyonun kaldırılmasıyla eski haline geri dönebilmektedir. Fakat, sinir dokudaki iskemi uzun sürer ise geri döndürülemez hasara sebebiyet verebilir. Örneğin, yaklaşık olarak 6-8 saat sinir dokusunda oluşan iskemi, geri dönüşümsüz hasarlar için çok kritik bir süredir (100).

Sinir dokusunun iyileşmesinin başarısı, sinir yaralanmasının derecesine ve süresine bağlıdır (101,102). Sinir yaralanmalarına yönelik yapılan ilk sınıflama Cohen isimli araştırmacı tarafından 1941 yılında önerilmiş ve sonrasında 1943 yılında Seddon tarafından rapor edilmiştir. Sınıflama sırasıyla nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak yapılmıştır (103).

Sunderland 1951 yılında, Seddon tarafından yayınlanan sınıflamayı daha detaylandırarak 5 gruba ayırmış ve 1'den 5'e kadar derecelendirmiştir. Mackinnon 1988 yılında, Sunderland tarafından revize edilen sınıflamaya 6. derece sinir hasarını da eklemiştir (104-106). Günümüzde sinir hasarları ile ilgili en çok kabul edilen

sınıflandırma Seddon ve Sunderland tarafından önerilen sınıflamadır (101,102,107,108).

### 2.3.1 Seddon Sınıflaması

Sinir yaralanmaları ile ilgili sınıflama 1943 yılında Seddon tarafından bildirilmiştir. Bu sınıflama şiddetine göre başlıca 3 gruba ayrılmıştır. Sınıflama, nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis terimleri kullanılarak ifade edilmiştir. Seddon tarafından tarif edilen bu sınıflama geniş oranda onaylanmış ve rehber olarak kullanılmaktadır (103).

**Nöropraksi:** Nöropraksi en düşük derecede sinir yaralanma biçimidir. Sinir dokusunda tamamıyla bir motor paralizi bulunurken, duyu ve sempatik fonksiyonların ise çalışması ile tarif edilir. Sinir lifinde anatomik yapı bütünlüğü ve akson devamlılığı bulunmaktadır. Bununla birlikte, geçici olarak lokal sinir iletiminde kesinti söz konusudur (109). Myelin kılıfta olan rejenerasyon bitince iyileşme tamamlanmış olur. Nöropraksinin görüldüğü durumlarda herhangi bir cerrahi işleme gerek yoktur. Nöropraksi sonrası iyileşme 5 günden 3 aya kadar farklılık gösterebilmektedir. Genellikle iyileşme 6-8 hafta sürmektedir. Sinir klinik olarak incelendiğinde normal olmasına rağmen, histolojik olarak incelendiği zaman demiyelinizasyon izlenmektedir (105). Nöropraksiste sadece demiyelinizasyon görülmesine rağmen, gerçekleşen geçici fonksiyon kayıplarının sebebi olarak, hasara uğrayan bölgedeki iyon iletiminde bir bariyer oluşmasından kaynaklandığı savunulmaktadır (108). Bu nöropatik olaylar sadece duyu ya da motor değil her ikisinde oluşan kayıplar şeklinde görülebilmektedir (110). Hasar gören sinirin distal kısmı normal olup, kasların uyarılabilirliği devam etmektedir. Bu sebeple Wallerian dejenerasyonu (akson ve myelin kılıflarda dejenerasyon) gerçekleşmemektedir. Herhangi bir akson hasarı gerçekleşmediği için Tinel bulgusu yoktur (105).

**Aksonotmezis:** Sinir de oluşan bu tip hasarlar şiddetli kompresyon veya gerilim sonucunda oluşabilmektedir. Yaralanma bölgesinde demiyelinizasyon görülür ve akson devamlılığı bozulur. Epinöriyum, endonöriyum, perinöriyum ve Schwann hücrelerinin bazal membranında ise hasar görülmez. Hasar bölgesinin distalinde Wallerian dejenerasyonu izlenir. Lezyonun proksimalinde ise aksonal tomurcuklanma oluşur. Sonuç olarak hasar oluşan sinirin distalinde tam bir duyu, motor ve otonomik

fonksiyonda kayıp gerçekleşir. Wallerian dejenerasyonu oluşur fakat endonöral tüp normaldir. Endonöral tüp ve Schwann hücrelerinin bazal membranı bir rehber tüp görevi görerek Schwann hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (111). Hasar görmemiş bu endonöral tüp boyunca miyelinizasyon gerçekleşmektedir. Aksonal büyüme ile beraber kendiliğinden iyileşme görülür. Destek sağlayan bağ dokular sağlıklı olduğu için prognoz iyi olup ve fonksiyonel iyileşme tamamen sağlanabilmektedir.

Aksonotmezisde hasar gören sinirin iyileşmesi ve fonksiyonların tekrardan kazanılması; terminal organ ile lezyon arasındaki uzaklığa, hastanın yaşına, yaralanmanın şiddetine ve rejenerasyon miktarına bağlıdır. Rejenerasyon, her gün 1-2 mm hızla gerçekleşir, fakat bu sürede kasların uyarılmaması sebebiyle atrofi oluşabilmektedir (104,111,112,113). Endonöral tüpün yapısı bozulmadığı için akson, doğru yöndeki hedeflere büyüyebilmektedir.

Aksonotmezis tipi yaralanmalarda Tinel bulgusu vardır ve aksonal rejenerasyon ilerledikçe bu semptom distale doğru devam eder (105). Bu tip yaralanmalarda cerrahi tedavi ancak intranöral skar olduğu vakalarda yapılabilir.

**Nörotmezis:** En ciddi sinir hasarlarıdır. Sinir anatomik olarak incelendiğinde ciddi boyutta yaralanma görülmektedir. Lezyonun distalinde daha fazla olmasıyla beraber proksimalinde de dejenerasyon görülür. Siniri oluşturan elemanların birçoğunda veya tümünün devamlılığında dejenerasyon görülmektedir. Sinirde tam kesi mevcuttur ya da endönöryum, epinöryum ve perinöryumda yaralanmalar vardır. Lezyonun elektromiyografi (EMG) ile ve klinik olarak görünümü incelendiğinde aksontomezis ile aynı görülebilmektedir. Lezyonun distal kısmında duyu, motor ve otonomik fonksiyonların tamamında kayıp meydana gelmektedir (103). Bu şekilde oluşan yaralanmalar genellikle traksiyon, laserasyon, ciddi ezilme, mermi yaralanmaları ve iskemik ve kimyasal madde enjeksiyonu sonucunda gerçekleşmektedir. Ayrıca, sinir dokusuna infltre olmuş bir tümör veya skar dokusu ile de meydana gelebilmektedir (106). Nörotmezisde, skar nedeniyle aksonda tekrardan büyümeyi yönlendirecek yapılar oluşmaz. Sinirin iç yapısındaki dejenerasyon sebebi ile fonksiyon görülmez. Bu iç yapıdaki hasar aksonlardaki yıkım ve Wallerian dejenerasyonu ile meydana gelmiştir. Endonöral kılıf yapısı farklı derecelerde hasara uğrar. Bu hasar ile beraber kanama, ödem ve inflamasyon meydana gelir ve bunun sonucunda fibrozis gelişir (113). Bu tip hasarlarda nöroma görülme ihtimali yüksektir. Herhangi bir cerrahi işlem yapılmadan rejenerasyon gerçekleşmez

(104,112). Prognoz; hastanın yaşına, hasarlanmış sinire, paralizin süresine, cerrahi işlemin zamanına ve teknik ile ilgili olarak değişiklik gösterebilmektedir. Nörotmezis tipindeki hasara uğrayan bir periferel sinirde fonksiyonel iyileşme görülmez (107).

### 2.3.2 Sunderland Sınıflaması

Sunderland tarafından 1951 yılında, sinir dokusunda anatomik olarak meydana gelen yaralanmalar ile ilgili, 5 dereceden oluşan bir sınıflama, yapılmıştır (113,114).

**1. Derece Hasar:** Nöropraksi tipi yaralanmalara eşdeğerdir. Travma gerçekleştiğinde, sinir dokusunda iletim kaybı ve demiyelinizasyon görülür fakat, akson ve sinir kılıf bütünlüğü korunmaktadır. Wallerian dejenerasyonu oluşmaz ve lezyon spontan olarak iyileşir.

**2. Derece Hasar:** Seddon sınıflanmasındaki aksonotmezis eşdeğerinde gerçekleşen hasarlardır. Hasara uğrayan bölgede sinir kılıfı sağlam fakat, akson bütünlüğünde kesinti meydana gelmiştir. Wallerian dejenerasyonu distal segmentte meydana gelir. Endonöral tüp ve Schwann hücre membranı sağlam olduğu için spontan olarak iyileşir ve prognozu iyidir. Sunderland sınıflamasına göre 3. 4. ve 5. derece yaralanmalar nörotmezise eşdeğerdir.

**3. Derece Hasar :** Seddon sınıflamasına göre aksonotmezis ile nörotmezis karışımı olarak bilinmektedir. Bu şekilde görülen hasarlarda epinöryum ile perinöryum sağlamdır fakat, Schwann hücre kılıfı, akson devamlılığı ve endonöryum hasara uğramıştır. İç yapının bu şekilde zedelenmesi şiddetli kompresyon veya oluşan hasar nedeniyle meydana gelebilmektedir. Endonöryum dokusundaki yaralanmanın şiddetine göre iyileşme görülebilmektedir. Wallerian dejenerasyonu lezyonun distalinde oluşur. Endonöryum ve Schwann hücre kılıfı zedelendiği için tam bir iyileşmeden söz edilemez (105,113).

Hafif olarak 3. derecede yaralanmış bir sinir, fasikül içinde minimum fibrozis ile ve iyi bir rejenerasyon ile iyileşebilmektedir. Bu tip yaralanmalar aksonotmetzise eşdeğerdir. Fakat, daha şiddetli olarak 3. derece zedelenmiş bir sinir, rejenerasyona engel teşkil edecek bir fibrozisin gelişmesi sonucunda iyileşemez ve bu durum nörotmezise eşdeğerdir (106).



Sinirde rejenerasyon ayda ortalama 1 cm olacak şekilde ilerler ve bu klinik olarak Tinel bulgusu ile gözlenebilmektedir. Rejenerasyon aşamasında nöroma formasyonu veya sinir liflerinin yanlış eşleşmesi sebebiyle fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durum olduğu zaman nöromanın cerrahi olarak alınması önerilmektedir.

**4. Derece Hasar:** Sinirin epinöryum haricindeki tüm dokularında, devamlılığı zedelenmiştir. Fiziksel anlamda sinir bütünlüğü devamlılığı bulunsada, hasar sonrası oluşacak olan fibrozis, sinirin rejenerasyonu engellemektedir. Bunun sonucunda nöroma formasyonu meydana gelmektedir. Spontan olarak iyileşme çok nadirdir. Tedavide cerrahi onarım gereklidir. Bu şekilde görülen yaralanmalarda, lezyon bölgesi eksize edilir ve sağlam sinir uçları ucuca getirilerek suture edilir (104).

Tinel bulgusu yaralanan bölgede görülür, fakat skar dokusunun, rejenerasyonu bloke etmesi sebebiyle distale doğru ilerleyemez. Wallerian dejenerasyonu, lezyonun distalinde bulunur. Bu tip yaralanmalar, ezilme, koter yaralanması, gerilim ve traksiyon ile oluşmaktadır (105,113).

**5. Derece hasar:** Tam bir sinir kesisi mevcuttur, sinirin tüm dokularında devamlılık bozulmuştur. Cerrahi onarım yada greftleme işlemi yapılmadan, iyileşme görülmez (101,107). Bu tip hasarlarda aksonal rejenerasyonun prognozu kötüdür.

Bu sınıflamaya bir ek yapılarak 6. derece sinir hasarı, Mackinnon tarafından tanımlanmıştır. Miks bir tip olarak tanımlanan bu sınıflama, aynı sinir boyunca farklı seviyelerde ve derecelerdeki sinir yaralanmasının tanımlaması olarak yapılmıştır (115). Bazı liflerde iletim bloğu bulunurken bazılarında ise akson kaybı olan, karışık bir yaralanmadır. Bu tip yaralanmalar çok sıklıkla görülmekte ve özellikle ezilme ile oluşmaktadır. Bazı sinir fasikülleri normaldir ve bazıları ise spontan olarak iyileşebilmektedir. Bununla birlikte, 4. ve 5. derecede yaralanan fasiküllerde cerrahi onarım şarttır (105).

#### **2.4 Sinir Hasarı Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler ve Rejenerasyon**

Periferik sinir gövdesine gelen travma, sinir liflerin çok çeşitli derecelerde hasara yol açabilmektedir. Bir periferik sinir, travmatik bir hasardan sonra yaralanma bölgesinde morfolojik ve metabolik değişiklikleri içeren karmaşık patofizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu kompleks değişiklikler, sinir hücresi

gövdesinde, hasar bölgesinin proksimal ve distal segmentlerinde ve hem kas hem de duyu reseptörlerin distal uçlarında meydana gelir. Sinir yaralanma bölgesindeki değişiklikler hasar sonrası hemen başlar. Sinir gövdesinde ezilme veya kesi ile meydana gelen hasar sonrası, lezyon bölgesinin proksimalinde ve distalinde çok önemli değişiklikler olur. Oluşan bu değişiklikler aşağıdaki alt başlıklarda anlatılmıştır (116).

#### **2.4.1 Sinir Hücre Gövdesinde Meydana Gelen Değişiklikler**

Akson hasarının ardından, ilk 6 saat içerisinde kromatoliz gerçekleşmektedir. Kromatoliz sırasında, sinir hücre gövdesinde hacimsel bir artış meydana gelmekte, nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumlar yıkılmaya başlar. Bununla birlikte, hücre çekirdeği perifere doğru hareket eder ve sitoplazmanın yapısı değişir. Bu hücresel değişiklikler, sinir yaralanması sonrası 2. ve 3. haftalarda en yüksek değerine ulaşmaktadır (101,112). Hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde oluşu sinir hücresindeki değişikliklerin derecesini etkilemektedir. Kromatoliz ile hücre kendi kendini tamir etmeye başlar, fakat hücre ölümü de gelişebilir (117). Hücre gövdesine yakın hasarlarda hücre ölümü oluşmaktadır (104,105). Duyu nöronlarında motor nöronlara göre hücre ölümü daha sık oluşmaktadır (118).

#### **2.4.2 Proksimal Segmentte Meydana Gelen Değişiklikler**

Sinir hasar bölgesinin proksimalinde, distal segmentteki gibi bir dejenerasyon izlenir. Hasardan 24 saat sonra proksimal segmentte terminal ve kollateral olacak şekilde bir tomurcuklanma görülür ve buna rejenerasyon ünitesi denilmektedir. Her bir tomurcuğun ucu büyüme konisi olarak adlandırılır (104,109,112). Büyüme konisi içerisinde miyozin ve aktin filamanları bulunur. Bu şekilde, filapoid çıkıntılar oluşturarak hareket kabiliyeti kazandırmaktadır. Büyüme konisinin, distal segmentte bulunan Schwann hücre kolonları olarak isimlendirilen Büngner bantlarına ve bu hücrelerin bazal laminasında olan fibronektin ve laminine afinitesi bulunmaktadır. Buna nörotropizm denilmektedir. Bu tomurcukların büyüme yönünü belirleyen özelliklerinden birisi de bu affinitesidir (104,105,119).

### 2.4.3 Distal Segmentte Meydana Gelen Değişiklikler

Sinir hasarı oluştuktan sonra, distal segmentin akson ve myelin kılıfında dejeneratif değişiklikler görülür ve bu olaya Wallerian dejenerasyonu denir. Waller adlı araştırmacı tarafından 1850 yılında tanımlanmıştır. Wallerian dejenerasyonu ile akson ve myelin kökenli maddeler temizlenirken, rejenere olmaya başlayan aksonun büyümesi için de uygun bir saha oluşturulur (118,120). Schwann hücreleri, bazal lamina üzerinde dizilerek Büngner bantlarını meydana getirir. Makrofajlar ve Schwann hüceleri, myelini fagosite eder. Total debrisin temizlenmesi ise birkaç ay sürebilmektedir (112,118). Tomurcuklar, proksimal sinir güdüğünden distale doğru, endonöral tüp rehberliğinde ilerler. Bu aşama, sinir hasarının tamiri sırasında başarılı olmayı sağlayan en önemli gelişmedir.

Tomurcuklar bağ dokusuna doğru uzanır ise nöroma formasyonu gelişebilmektedir. Tomurcukların Bürgner bantları rehberliğinde hedeflerine doğru ilerlemeleri gerekmektedir (118,121).

Sinirdeki rejenerasyon hızı proksimalden distale doğru gidildikçe azalmaktadır. Ayrıca, rejenerasyon hızı, yaralanma bölgesinin sinir hücre gövdesine olan mesafesi ile ters orantılıdır (104). Distal segmentte vasküler ağ, hasar sonrası vazokonstrükte olur ve ardından vazodilate olur. Aksonal rejenerasyonun en iyi olduğu olgularda bile rejenerasyon sonrası eski kan akımının %60-80' ine sahip olunabilmektedir.

### 2.4.4 Rejenerasyonda Makrofaj ve Schwann Hücreleri

Aksonal rejenerasyonda nörotropizm, Schwann hücrelerinin göçü ve nörotrofik faktörler ile sağlanmaktadır (118,121). Sinir yaralanması sonrası makrofajların primer fonksiyonu, oluşan debrisi temizlemektir. Schwann hücreleri de makrofajlar kadar olmasa da fagositik aktivite göstermektedirler. Makrofajlar, bazı büyüme faktörlerinin salınımını ve sentezini uyararak endotel hücre göçünü artırıp angiogenezi desteklemiş olurlar (122).

Schwann hücreleri sinir rejenerasyonunu üç farklı şekilde desteklemektedirler.. Birincisi, hücre yüzey adezyon moleküllerinin sentezinin artırılması, ikincisi, laminin, fibronektin ve heparan sülfat gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini içeren, bazal

membranın oluşturulması ve üçüncüsü de sinir büyümesini destekleyen pek çok büyüme faktörü ve reseptörlerin üretiminin artırılmasıdır (123).

## **2.5 Sinir Yaralanma Modelleri**

Deney hayvanlarında ilk oluşturulan sinir yaralanma modeli, Wall ve arkadaşları tarafından 1979'da rapor edilmiştir. Siyatik ve sefan sinirlerinin total kesisi ile yapılan bu model, nöroma modelidir. Deney hayvanlarında oluşturulan sinir yaralanma modelleri, santral ve periferik sinir yaralanmaları sonrası oluşan nörolojik fonksiyonun kaybındaki sürecin anlaşılmasına yardımcı olmuştur (124).

### **2.5.1 Total Denervasyonla Oluşturulan Sinir Yaralanma Modelleri**

#### **Total periferik nöroktemiye bağlı gelişen sinir yaralanma modeli:**

Deney hayvanları olarak genellikle sıçanlar, bazende fareler kullanılmaktadır. Teknik olarak siyatik sinir, sinirin trifurkasyonunun proksimalinden 3,0 – 5,0 sutur materyali ile bağlanarak, distal kısmından kesilir (125). Bu teknikle nöroma modeli oluşturulmaktadır. Deneklerde ortaya çıkan bu durum, insanlarda amputasyon sonrası oluşan fantom ağrısının benzeri olduğu düşünülmektedir. Bu modelin en belirgin özelliği ise deneklerde ototominin ortaya çıkmasıdır. Ototomi deneğin sinir kesisi sonrası görülen, o taraftaki arka pençesini koparmasıdır ve genellikle ağrı ve dizestezide görülmektedir.

#### **Siyatik sinirin tam kesisi sonrası dikilmesinin ardından gelişen sinir yaralanma modeli:**

Sinirin tam kesisini takiben 7,0 yada daha ince bir sutur materyali ile epinöral dokunun uç uca dikilmesiyle oluşan modeldir. Uygulama sonrası erken dönemde, pençede kısmi denervasyon görülür. Modellerin %75'inde zaman içerisinde sinir liflerinde rejenerasyon başlar ve pençede düzelmeler görülür (125).

#### **Total siyatik sinir ezilmesiyle oluşan sinir yaralanma modeli:**

Sinirin forsepsler ile belirli bir süre sıkıştırıldıktan sonra oluşturulan modeldir. Litaratür incelendiği zaman ezilmeye bağlı yaralanmalar genellikle forsepsler ve hemostatlar ile uygulanmıştır. Fakat bu aletler ile yapılan uygulamalarda nicel

standardizasyon sağlanamamaktadır. Rydevic ve Lundborg 1977 yılında, nicel bir sinir sıkıştırma aleti geliştirmişlerdir. Bu alet, Dahin ve ark. tarafından 1986' da tavşan vagus sinirinde, 1993'te rat siyatik sinirinde uygulanmıştır. 1993' te Chen ve ark. siyatik sinir için yeni bir alet geliştirmişlerdir. Sarıkcıoğlu ve ark. 2003 yılında stardardize, nicel ve kolay uygulanabilir bir sinir sıkıştırma aletini rapor etmişlerdir. Bu alet Yaşargil-phoneix anevrizma klipsidir (Aesculap, Braun Medikal, İstanbul, Türkiye). Bu klips ile yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, uygulanan basıncın standardize bir hasar oluşturduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, kolay uygulanabilir olması avatajlarındandır (126).

### **2.5.2 Periferel Denervasyonla Oluşturulan Sinir Yaralanma Modeli**

#### **Kronik konstriksiyona bağlı gelişen sinir yaralanma modeli:**

Bennett ve Xie tarafında ilk kez uygulanan bu deney hayvanı modelinde spontan ağrı ve hiperaljezi görülmektedir (127). Bu modelin uygulama tekniği, siyatik sinirin trifurkasyonunun proksimaline gevşek düğümler atılarak konstriktif ligatürasyon işlemi yapılır. 4,0 katgüt ile 1mm aralıklar ile 4 adet gevşek düğüm suture edilir. Bunun sonucunda kan akışı yavaşlar fakat tam olarak durmaz ve birkaç hafta sürecek ödem oluşur. Uygulama sonrasında deneklerin %50'sinde 7 gün içerisinde ağrı ve ödem gözlenir, 14 günde ise en üst seviyeye çıkar ve ortalama iki ay sonunda kaybolur. Daha sonra ilgili alanda hiperestezi gelişir. Deneklerde arka pençeyi sallama, yalama ve kilo kaybı gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (127,128).

#### **Parsiyal siyatik sinir ligasyon modeli:**

Seltzer ve Shir tarafından tarif edilmiştir. Siyatik sinir kalınlığının üçte birini veya yarısını alacak şekilde 8,0 sutur ile gevşek bir şekilde bağlanır ve bu şekilde sinirin kısmi ligasyonu oluşturulmuş olur. Bu deney hayvanı modelinde, spontan ağrı görülür ve genellikle ototomi görülmez. Ayrıca deneklerin, ağrı sebebiyle bazı zamanlar ses çıkardıkları izlenebilmektedir. Deneklerin yürüme pozisyonlarının ise farklılaştığı görülmektedir (127,128).

## **2.6 Sinir Yaralanmalarında Tedavi Teknikleri**

Maksillofasiyal bölgede, en yaygın olarak mandibular sinir hasarı görülmekle birlikte fasiyal, mandibular, mental, lingual, insizal, nazopalatin ve infraorbital sinirler de hasar görebilmektedir (129). Günümüze kadar sinir hasarlarının tedavisinde birçok prensip tanımlanmış olmakla birlikte bazı güncel metotlar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sinir hasarı ile gelen hastadan ilk olarak detaylı anamnez alınır. Sinir hasarında öğrenilen anamnez hasarın nedenini, hasarın tipini ve takibi için önemlidir. Hastada ağrı, his kaybı veya fonksiyon kaybının olup olmadığı değerlendirilir. Hastada oluşan sinir hasarı gömülü diş çekimi, implant veya endodontik tedavi sonrasında meydana gelmesi durumunda tomografi alınır (130) Hastanın sinir hasarı oluşan bölgesine mekanik bir uyarı verilmesi durumunda kısmi bir his var ise hasarın geri dönüş ihtimali yüksektir (131). Hastaya duyu tesleri yapılarak takibe alınır. Bu işlemin amacı hasarın büyüklüğünü ölçmek ve takip sürelerinde değişimlerini kontrol etmektir. Eğer hastada parestezi var ise kortikosteroid başlanır. Hastanın 3 aylık kontrollerinde herhangi bir değişim olmaz ise cerrahi açıdan değerlendirilmelidir (132,133).

### **2.6.1 Medikal Tedavi**

Medikal tedavinin amacı zedelenen sinirlerin fonksiyonlarını geri getirmek ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Medikal tedavideki ilk seçenek olarak kortikosteroidler değerlendirilir. Kortikosteroidler, doku şişmesini ve enflamasyonu azaltarak sinir dokusu üzerindeki basıyı ortadan kaldırırlar ve ayrıca kortikosteroid kullanımının yaralanmayı azaltabileceği ve membran stabilize edici etkisi ile normal hemostazı sağlayabileceği düşünülmektedir (134). İşlem bölgesinde oluşabilecek bir enfeksiyon iyileşmeyi engelleyebileceği düşünülerek antibiyotik tedavisi uygulanır (130).

### **2.6.2 Geleneksel Direkt Sütür Yöntemi**

Geleneksel direkt sütür yöntemi, 5 mm veya daha az periferik sinir hasarı ile oluşan boşlukların kapatılmasında, yaralanan sinir uçlarının birbirilerine suture edilerek uygulanması esasına dayanmaktadır. 5 mm veya daha büyük boşluklarda ise direkt olarak suture edilmesi sinir dokusunda gerilim yaratacak ve iyileşme başarısız

olacaktır (135,136). Böyle bir durumda greft kullanılması gerekmektedir (136,137).

Günümüzde sinirin koaptasyonunu sağlayan epinöryal, perinöryal veya fasiküler sütün teknikleri bulunmakta ve bu tekniklerin prognozları benzer olmaktadır. Önemli olan ameliyatın, operasyon mikroskobu altında yapılması ve sinir sonlanmalarında ve fasiküler yüzeylerde atravmatik olarak yapılmasıdır. Bu şekilde yapılan operasyonlar, proksimalde bulunan aksonun rejenere olmasını ve distaldeki sinir segmentine bağlanmasını olumlu yönde etkileyecektir (138).

### **2.6.3 Dekompresyon (Merill Prosedürü)**

Çekilen radyografilerde sinir kanalında deviasyon veya kesinti görülürse ve etkilenen bölgede kompresyon varsa bu tekniğin uygulanması endikedir (139). Bu uygulamada, intraoral yaklaşım ile kemiğin bukkal segmenti kaldırılıp kanala ulaşılmaktadır. Kanal seviyesine ulaşıldıktan ve bölge işaretlendikten sonra chisel yardımıyla ile kompresyon yapan segment çıkarılır (130). Özellikle sinire baskı sonucu oluşan yaralanmaların tedavisinde tercih edilen bu tekniğin başarıları % 4 olarak rapor edilmiştir (140).

### **2.6.4 Sinir Greftleri**

Sinir hasarı sonrasında proksimal ve distal sinir parçaları bir araya gelemediği durumlarda greftleme tercih edilir. Trigeminal sinir hasarı sonrasında greftleme için ayaktan alınan sural sinir veya boyundan alınan greater aurikular sinir kullanılır. Greftleme için alınan sinir fasikülü genişlik ve sayı açısından hasarlı sinire uyum sağlamalıdır.

La Banc ve ark. (141) tarafından yapılan bir çalışmada, inferior alveoler sinir hasarı sonrasında uygulanan sinir greftlemelerinde %74, lingual sinirde ise %80 başarı elde edilmiştir.

### **2.6.5 Konduitler**

Konduitler dizaynı basitçe 2 sonu olan tüp şeklinde tanımlanabilir. Özellikleri üretilen materyalin çeşitlerine göre değişmektedir. Son yıllarda konduit kullanımında doğal, rezorbe olabilen ve biyoyumlu sentetik materyaller kullanılmaktadır (137,142,143). Konduitler, aksonal elongasyon ile iyileşme esnasında hedef sinir ucuna direkt olarak erişimi sağlamaktadırlar (137). Rekonstruktif sinir tedavisinde

kullanılan sentetik konduitler sinir sonlarının tam olarak karşı karşıya gelmesini sağlayarak, otogreftlerin dezavantajlarının önüne geçmektedirler (144). Alloplastik konduit kullanımının, donör sahanın opere edilmemesi, skar bırakmaması, kullanım kolaylığı, operasyon süresinin kısalması ve buna bağlı olarak enfeksiyon görülmemesi gibi avantajları bulunmaktadır. Sinir rejenerasyonu için silikon, poliglikolik asit ve kollojen gibi alloplastik kanallar (konduits) kullanılmaktadır (138).

Pogrel ve ark. inferior alveolar ve lingual sinir hasarlarında, defektin 3 mm'den küçük olduğu durumlarda tedavi amacı ile konduit kullanımının endike olduğunu belirtmişlerdir (143).

Sentetik biyomateryallerin daha esnek olmasına rağmen özellikle son dönemlerde doğal biyomateryallerin biyoyumluluğu ve yara iyileşmesindeki klinik başarısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (145).

Doğal materyaller sentetik materyallere göre daha düşük toksisiteye sahip olup, destek hücrelerin bölgedeki migrasyonunu arttırmaktadırlar (137).

Son yıllarda konduit uygulanmasında, poröz veya poröz olmayan, elektrikle aktive edilmiş ve kanal içerisinde biyoaktif materyallerin bulunması gibi birçok modifiye teknik geliştirilmiştir (142). Buna ek olarak konduitler ile beraber uygulanan, sinir büyüme faktörü, nörotropin ve fibroblast büyüme faktörü gibi materyallerin akson büyümesini hızlandırarak hücrelerin canlı kalmalarına olumlu etki sağladıkları bildirilmiştir (129,137).

### **2.6.6 Kök Hücre Uygulamaları**

Tedavilerde kök hücre uygulamaları, günümüzde birçok bilim dalında araştırılan bir konudur. Kök hücre tedavisinde Schwann hücreleri, kemik iliği derive mezenkimal hücreler, yağ dokusu derive mezenkimal hücreler ve pluripotent hücreler kullanılmaktadır (137). Geniş sinir hasarındaki boşlukların kapatılması için yapılan çalışmalarda, aksonun üzerini kaplayan Schwann hücrelerinin sinir rejenerasyonunda anahtar role sahip olduğu görülmüştür (146). Sinir hasarından sonra Schwann hücreleri prolifer ve organize olarak aksonların distal uçlarında rejenerasyona yardımcı olmaktadır (147). Ayrıca Schwann hücreleri, ani gelişen sinir hasarlarında akson ve miyelin debrisini temizleyerek Wallerian dejenerasyonu oluşmasında da etkili olmaktadır (146).

İnsanlarda Schwann hücreleri, olgun sinir hücrelerinden elde edilebilmektedir



(148,149). Bununla birlikte, insan üzerinde bu invaziv prosedürün uygulanması ile duyu ve motor kayıplara neden olunabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle alternatif metotlar uygulanarak, daha kolay bir şekilde ve hızlı üretilen kültür ortamında elde edilmesi gerekmektedir (146).

Li ve ark. yaptıkları çalışmada, insan periodontal ligamentinden sinir hücrelerinin alınıp Schwann hücrelerinin kolay kültüre edilebildiği ve elde edilen hücreler ile mental sinir hasarının tedavisinde etkili olabildiği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, Sugimura ve ark., çekilmiş dişteki sinirin kök hücre üretiminde kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir (150).

Kök hücre ve prekürsör hücre tedavisinin, gelecekte sinir hasarlarında rutin olarak kullanılacağı düşünülmektedir (137).

### **2.6.7 Lazer terapisi**

İlk olarak 1978 yılında sinir hasarı tedavisinde kullanılabilirliği öne sürülen lazer terapisi, son yıllarda sinir hasarlarında etkin bir tedavi metodu olarak görülmektedir (151,152). Fototerapi, sinir hücresindeki metabolizma hızını, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini, hücre proliferasyonunu, protein sentezini ve hücre farklılaşmasını arttırmaktadır. Hücre farklılaşmasının artmasıyla birlikte kapiller formasyonu, büyüme faktörü ve lökosit aktivasyonu da artmaktadır. Tüm bu etkilere dayanılarak, düşük enerjili lazer uygulamasının, travmaya uğramış olan sinirlerin tedavisinde oldukça avantajlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Lazer tedavisinin sinir rejenerasyonu üzerinde birçok olumlu etkisinin olmasına rağmen yapılan çalışmalarda, uygulanacak lazerin dozimetrisi, dalga boyu ve ışınlama parametresinin farklılık göstermesi, klinik uygulamalarda teknik seçiminde bazı zorluklara yol açabilmektedir (151).

### **2.6.8 Fibrin Yapıştırıcıları**

Fibrin yapıştırıcıları suture atılmadan önce, periferik sinir hasarlarının tedavisinde kullanılan biyolojik veya sentetik materyallerdir. Sinir hasarlarının tedavisinde fibrin yapıştırıcılarının kullanımını, ilk olarak Tassel 1970 yılında tanımlamıştır. Adezivlerin sinir hasarlarının tedavisinde kullanılmasıyla birlikte operasyon ve iyileşme süresinde kısılmanın yanı sıra fibrozis ve inflamasyon oluşma

ihtimalinin de azaldığı bildirilmiştir (137). Sameem ve ark. fibrin yapıştırıcılar ile konvansiyonel sütür tekniğinin klinik sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, fibrin grubunun daha az granülatöz iyileşme ve inflamasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Hızlı ve kolay uygulanabilir olması ile sinir hasarlarının onarımında geleneksel sütür tekniğine iyi bir alternatif olan fibrin yapıştırıcılarının etkinliğinin araştırılması için daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir (153).

## 2.7 Kan Kaynaklı Biyomateryallerin Gelişimi

Kan kaynaklı ürünler, esasen transfüzyon tıbbında hemorajinin tedavisi ve önlenmesi için kullanılmaktaydı. Bu amaçla kullanılan trombosit konsantrasyonları trombosit zengin plazma (PRP) olarak adlandırılmakta ve her üniteye ortalama  $0,5 \times 10^{11}$  trombosit içermekteydi (154). Koagülasyon aşamalarından biri olan fibrin polimerizasyonunu hızlandırmak amacıyla fibrin yapıştırıcılar geliştirilmiştir. Literatürde fibrinojenin yapıştırıcı olarak kullanımı ilk kez 1944 yılında Young ve Favata ile eş zamanlı olarak Tidrick ve Warner tarafından deri greftlerinin fiksasyonu amacıyla tanıtılmıştır (155,156).

Fibrin yapıştırıcıların esas kullanım amacı hemostazı sağlamaktır. Bunun yanı sıra lökosit, makrofaj ve fibroblastların infiltrasyonu için fiziksel destek sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırır. Ayrıca dokuların birbirine yapışmasını sağlar (157). Fibrin yapıştırıcıların yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermesinde trombositlerin rol oynadığı düşünülerek trombosit zengin ürünler sunulmuştur.

PRP, tam kanın santrifüjüyle elde edilen ve tam kandan daha fazla trombosit içeren otolog kan ürünüdür. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ve aynı isimle anılan kan ürünleri uzun yıllar transfüzyon yoluyla kullanılmış olmakla beraber PRP, klinik ürün olarak ilk kez 1987'de Ferrari ve ark. tarafından kardiyak cerrahide kullanılmış, 1998'de Marx ve ark. nın mandibuler rekonstrüksiyon için otojen kemik grefti ile birlikte uygulaması sonucu diş hekimliğinde kullanımı popülerleşmiştir (158,159).

Trombositler kemik iliğinde üretilen, ortalama 1-3  $\mu\text{m}$  çapında, çekirdeksiz, disk şeklinde hücrelerdir. Kana salındıktan sonra yarı ömürleri 7-10 gün olan bu hücrelerin birincil görevi hemostazı sağlamaktır. Trombositlerin aktive olmasıyla  $\alpha$ -granüllerinden salınan pıhtılaşma ve büyüme faktörleri, koagülasyon döngüsünün bir parçası haline gelir. Makrofajlar, mezenkimal kök hücreleri ve osteoblastlar gibi hücreleri aktive eden birçok büyüme faktörü, sitokin ve diğer biyoaktif proteinin

salınımıyla yara iyileşmesi başlar ve düzenlenir (160). Tam kanda trombosit sayısı ortalama 150,000-300.000/μl dir (161). PRP'de ise tam kana göre 3-7 kat daha yüksek oranda trombosit bulunur (162). PRP'de terapötik değerler 5ml plazmada 1.000.000/μl olarak belirtilmiştir (163). Normalde kan pıhtısının hücresel komponenti; %95 eritrosit, %5 trombosit ve %1'den daha az lökositten oluşurken PRP pıhtısının hücresel komponenti %4 eritrosit, %95 trombosit, %1 lökositlerden oluşur (164).

Trombositler, büyüme faktörleri için doğal bir kaynaktır. Trombositlerden salınan başlıca büyüme faktörleri; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür. PDGF yara alanında ilk salınan faktörlerdendir, doku tamirinde görevli nötrofil, makrofaj ve endotelial hücrelerin aktivasyonunu sağlar. TGF-β ise nötrofil, monosit ve makrofajlar için kemotaksik ve mitojenik özellik göstererek yara iyileşme sürecinin başlamasında önemli rol oynar. VEGF damar permeabilitesini ve neoanjiyogenezi artırırken, EGF epitelizasyon, yara kontraksiyonu remodeling aşamalarının gerçekleşmesini mümkün kılar.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) osteoblastların farklılaşmasını artırmanın yanı sıra kemik yapının devamlılığının korunmasına yardımcı olur. Tam kandaki hücresel içerik hassas bir fizyolojik sürecin ürünü olduğu için farklılıklar gösterebilmekle birlikte, büyüme faktörü sayılarının PRP'de, tam kandan önemli seviyelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (164-166).

PRP'nin mutlaka hastanın kendi kanından elde edilmesi sayesinde kan yoluyla bulaşan hastalık riski ortadan kalkmış olur. Ayrıca sıvı halde olması enjeksiyon için avantaj sağlarken bazı endikasyonlarda bir taşıyıcı matrikse (kollajen, hyaluronik asit) enjekte edilerek kullanımını gerekebilmektedir. İçeriğinde lökosit hücreleri sayesinde antimikrobiyal etki gösterir. Bununla birlikte, sıgır trombinine nadiren verilen reaksiyonlar biyomateryalin kullanımı ile ilgili kaygılara yol açmıştır. Takiben PRP'nin elde edilmesi için daha düşük konsantrasyonlarda trombin kullanılmaya başlanmıştır (167,168). Ancak, düşük konsantrasyonda trombin kullanımı sonuncu ortaya çıkan zayıf mekanik özellikler, PRP'nin klinik kullanımını zorlaştırmıştır (169). Büyüme faktörlerinin çoğunun kısa sürede salınımı da PRP'nin kısa ömürlü olmasına ve rejeneratif potansiyelinin sınırlı kalmasına neden olmuştur (170). PRP ile ilgili Fransız yasalarındaki kısıtlamalar nedeniyle 2000'lerin başında PRP'lerden farklı bir başka trombosit konsantresi geliştirilmiştir. Güçlü fibrin matriks polimerizasyonu

nedeniyle ikinci nesil trombosit konsantresi olarak ortaya çıkan bu yeni biyomateryal trombositten zengin fibrin (PRF) olarak adlandırılmıştır (171,172).

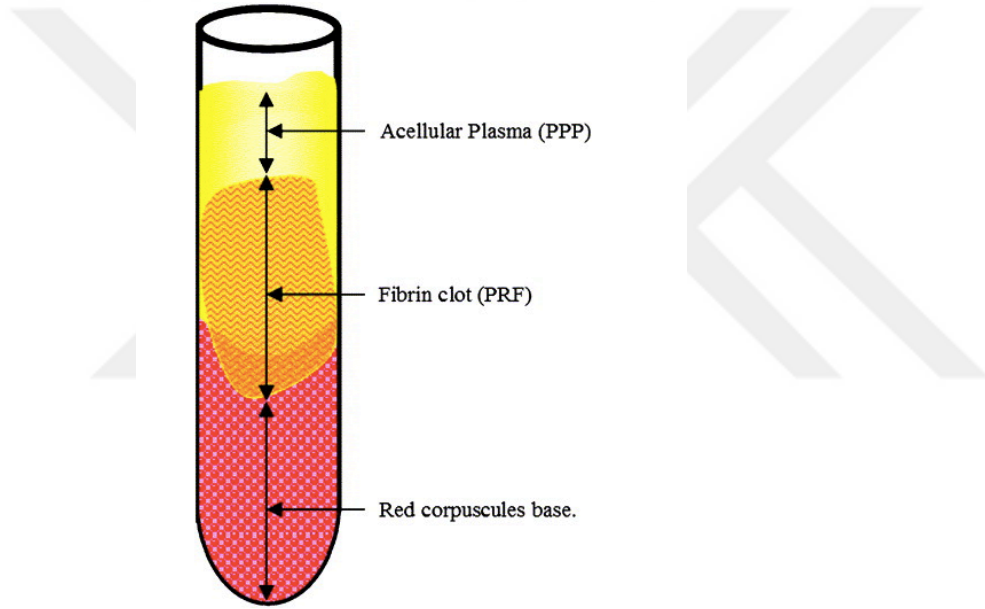
### **2.7.1 Trombositten Zengin Fibrin**

PRF, trombositleri, lökositleri, sitokinleri ve dolaşımda bulunan kök hücreleri tek bir fibrin yapı içerisinde toplamış otolog bir kan ürünüdür (170). Bu ürün 2001 yılında Choukroun tarafından tanıtılmıştır (173). Diğer trombositten zengin maddeler ile karşılaştırıldığında herhangi bir antikoagülana, trombine veya jelleştirici bir materyale ihtiyaç bulunmamaktadır. Uygulaması kolay ve düşük maliyetlidir. Kullanılan teknik ise kan alındıktan sonra plastik veya cam tüplere bekletilmeden konur ve protokoldeki devire göre santrifüj yapılır. Santrifüj edildikten sonra tüpte 3 katman oluşmaktadır. En alt katmanda kırmızı kan hücreleri, ara katmanda PRF ve en üst katmanda ise trombositten fakir plazma (PPP) yer almaktadır. Trombosit hücrelerinin zarar görmesini engellemek ve fibrin yapı içinde kalmasını sağlamak için düşük hızda santrifüj edilir (16). PRF klinik olarak pıhtı veya membran şeklinde uygulanabilir (174). PRP ile karşılaştırıldığında PRF pıhtısı daha güçlüdür ve 7 günden fazla büyük miktarda pıhtılaşma, iyileşme molekülleri (trombospondin-1, fibronektin, vitronektin) ve büyüme faktörleri özellikle trombosit büyüme faktörleri TGF $\beta$ 1, PDGF ve VEGF salınımı yapar (175,176). PRF klinik olarak kullanılabilir bir formda hazırlanmış optimize edilmiş bir doğal kan pıhtısı olarak düşünülebilir (177). Katı bir biyomateryal olup, sıvı bir süspansiyon değildir; bu nedenle PRP'ler gibi enjekte edilemez ve sadece aktif jel formunda bulunur (178). *In-vitro* ve *in-vivo* deneysel etkiler oldukça pozitif belirgindir (179-181). Bu trombosit konsantreleri ailesi günümüzde periodontolojide, oral cerrahide ve implantolojide mükemmel sonuçlarla çok güçlü bir şekilde gelişmiştir (182-186). Bu güçlü fibrin membran veya pıhtı formu özellikle oral klinik uygulamalar için uyarlanmıştır (187,188).

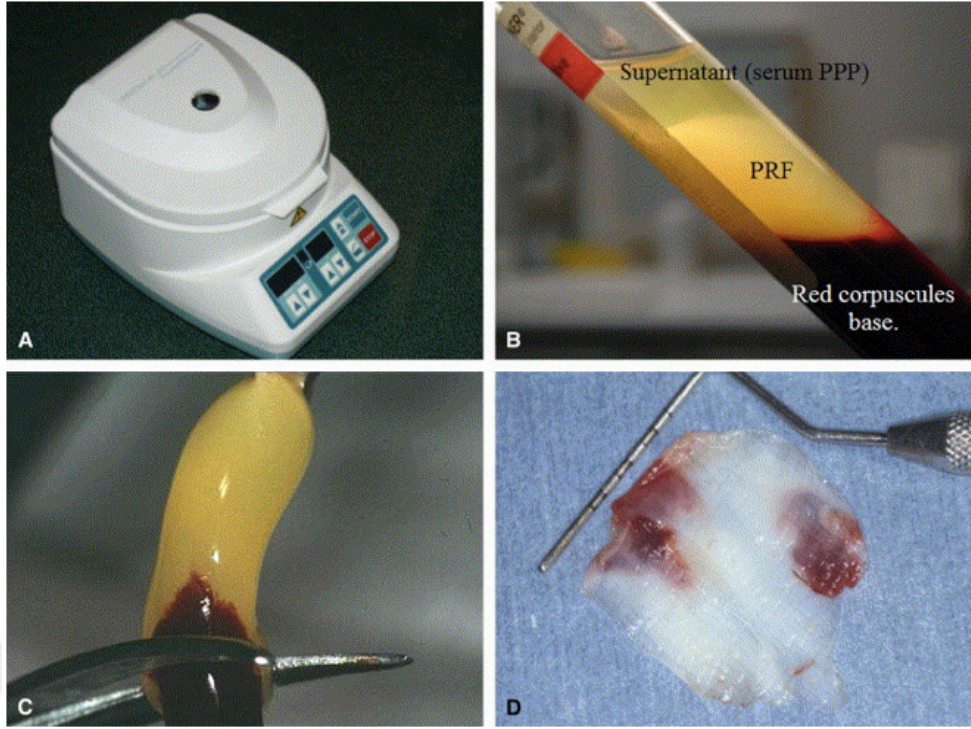
### **2.7.2 Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması**

Hastadan venöz kan alınarak, içerisinde antikoagülan bulunmayan 10 ml'lik cam tüpe konulur. Tüp antikoagülan içermediği için fibrin formasyonu uyarılacağından, vakit kaybetmeden protokole uygun bir şekilde hemen santrifüj edilir. Santrifüj edildikten sonra tüpte 3 ayrı tabaka oluşmaktadır. En alt kısımda kırmızı kan hücreleri, orta bölümde PRF ve en üst kısımda ise PPP bulunmaktadır.

(Şekil 4). Daha sonra presel ile bu tabakalar tüpten çıkarılır. Bistüri veya makas ile PRF, kırmızı kan hücrelerinden ayrılarak PRF kutusuna konulur. PRF kutusunda fibrinin serumundan ayrılarak membran formunu alması için bekletilir. (Şekil 5) PRF kutusu sayesinde membran homojen kalınlıkta hazırlanır ve operasyon süresince bekletilebilir. PRF'den ayrılan serum kutunun alt bölümünde birikir. Ayrıca bu bölüm greft materyallerinin karıştırılıp, bekletilmesi içinde kullanılır (189).



**Şekil 4:** Hastadan alınan kanın santrifüj edildikten sonra 3 ayrı tabakada oluşması. En üstte PPP, ortada PRF ve en alt kısımda kırmızı kan hücreleri. (16)



**Şekil 5:** A; Santrifüj cihazı, B; PRF'nin tüp içerisinde görüntüsü, C; PRF' nin makas ile kesilmesi, D; PRF' nin PRF kutusunda bekletildikten sonraki membran formu (16)

### 2.7.3 Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin

Lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-PRF), cerrahi kullanım için uygun trombosit konsantratlarının dört ana ailesinden biridir. L-PRF, iyileşmeyi ve doku rejenerasyonunu arttırmak için oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla kullanılır. L-PRF teknolojisi çok basit ve ucuzdur. Kan örneği antikoagülan içermeyen 9 ml' lik tüplere alınır ve hemen 12 dakika süreyle 2700 rpm' de santrifüj edilir. İşlemin sonunda, tüpün ortasında büyük bir L-PRF pıhtısı toplanmaktadır (190). Bu pıhtıda santrifüj edilen kandaki trombositlerin çoğu, lökositlerin ise yarısı bulunmaktadır. Bu sebeple lökosit ve trombosit zengin fibrin olarak adlandırılmıştır. Klinik olarak pıhtı veya membran olarak uygulanabilir. PRP ile karşılaştırıldığında daha güçlü ve 7 gün boyunca yüksek miktarda büyüme faktörleri ve iyileşme molekülleri salgılayabilmektedir. Sıvı bir süspansiyon olmayıp, katı bir materyaldir. Bu sebeple PRP gibi enjekte edilemez (191).

#### **2.7.4 Gelişmiş Trombositten Zengin Fibrin**

Geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (A-PRF), daha yavaş santrifüj hızı (1500 rpm) ve daha fazla zaman (14 dakika) kullanılarak steril düz cam kaplı tüpler kullanılarak elde edilmektedir. Bu protokol B ve T lenfositlerin yakalanmasını ve trombosit dağılımının daha düzenli olmasını sağlamaktadır. Ayrıca, A-PRF'de trombositler de dahil olmak üzere canlı hücrelerin sayısı çok daha yüksek olmakta ve klinik olarak, canlı hücre sayısının daha yüksek olması, artan miktarda büyüme faktörü ve sitokin salınımına dönüşeceği için faydalı olacaktır. Fakat, bazı çalışmalarda karşıt sonuçlar da bildirilmiştir. Pinto ve ark. 2014 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, A-PRF protokolü ile çok daha kısa ve dar bir pıhtı üretilebildiğini ve A-PRF'den salınan büyüme faktörlerinin L-PRF'ninkiyle karşılaştırıldığında oldukça az olduğunu bildirmişlerdir (192).

İki protokol arasındaki karşılaştırmaya ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve L-PRF ile A-PRF'nin yararlarını ve sınırlarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (172).

#### **2.7.5 Trombositten Zengin Fibrin' in Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları**

PRF, içerisinde bulunan immün sistem elemanlarının ve büyüme faktörlerinin doku iyileşmesi üzerindeki hızlandırıcı etkisi sebebiyle, maksillofasiyal cerrahide çok sıklıkla kullanılmaktadır. PRF, diş çekimi sonrasında ve kist enükleasyonunu takiben kemik dokuda meydana gelen defeklerin greftlenmesinde greft materyali şeklinde veya membran şeklinde kullanılmaktadır (193,194).

Diş çekiminin ardından çekim soketine PRF yerleştirilirse nörovaskülerizasyon ve epitelizasyon çok hızlı oluşabilmektedir. Yapılan klinik takiplerde, çekim soketinin bu yöntemle daha hızlı iyileştiği görülmüştür. Bununla birlikte, PRF uygulanan hastalarda iyileşme döneminde ağrı, alveolit ve iltihabi gelişim olmadığı rapor edilmiştir (193).

Kistlerin enükleasyonu sonrasında kavite içerisinde pıhtı organize olmakta ve iyileşme dönemi başlamaktadır. Pıhtı içerisinde büyüme faktörleri PRF'ye kıyasla oldukça düşüktür. Bu sebeple kist kavitesi 6-12 ay arasında değişen sürede iyileşmektedir. Eğer kist kavitesi PRF ile doldurulursa bu iyileşme süresi yaklaşık 2 ay gibi kısa bir zamanda tamamlanmaktadır (193).

PRF, greft materyali ile karıştırıldığında greftin içinde bağlayıcı bir rol oynayarak neo-anjiogenez ve osteoprogenitör hücrelerin grefte göçünü sağlayan bir fonksiyon görmektedir. Böylece, meydana gelecek olan kemikte yüksek miktarda revaskülerizasyon sağlandığı ve bunun sonucunda da kemik hacminde artış yaşandığı rapor edilmiştir (194).

PRF, sinüs tabanı yükseltilmesi sonrasında greft materyali ile karıştırılarak uygulanmaktadır. Choukron ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 6 hastada sinüs tabanı yükseltilmesi sonrasında PRF ve allogreft materyali karıştırılarak uygulanmıştır. 3 hastada ise sinüs tabanı yükseltilmesi sonrasında sadece allogreft materyali uygulanmıştır. Çalışma sonucunda PRF grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kemik iyileşmesini yarı yarıya hızlandırdığı bildirilmiştir (193).

PRF'nin fiziksel yapısı sayesinde membran olarak uygulanabilmektedir. Greftleme işlemi yapılan bir bölgede, greftin ekspoz olduğu durumlarda rezorpsiyon artmaktadır. Greftin PRF membranı ile üzerinin kapatılması ile ekpoze olması riski önemli miktarda azaltılmış olur ve bunun sonucunda da rezorpsiyon engellenmiş olmaktadır (194).

Ayrıca PRF, periodontal defektlerin tedavisi, furkasyon defektlerinin tedavisi ve açık yara yüzeylerinin örtülmesinde de kullanılmaktadır (195-198). PRF ile ilgili yapılan araştırmalar ve açıklanan biyolojik özellikleri sayesinde iyileşmenin her döneminde olumlu etkisi olduğu göstermektedir (193,199).

## **2.8 Beta III Tubulin**

Mikrotübüller önemli hücresel işlevleri olan ve hücre iskeletini oluşturan yapılardır (200,201). Mikrotübüller, mitotik iğlerin temel yapı taşı olarak hücre bölünmesi sırasında replike olmuş kromozomların yeni oluşan hücrelere düzenli olarak ayrılmasından sorumludur. Ayrıca, aktin ve intermediate filamentler ile uyumlu çalışarak sitoplazmanın dinamik organizasyonu ve devamlılığında önemli görevleri bulunmaktadır. Bunlara ek olarak, mikrotübüller nöronların yüksek asimetric morfolojisinin oluşturulmasında ve sitoplazma içerisinde veziküllerin ve organellerin taşınmasında görev alır. Mayotik iğlerin, ökaryotik siliyaların ve flagellanın yapısal unsurlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar (202).

Mikrotübüller, iki küçük multigen ailesinin ürünleri olan alfa tubulin ve beta tubulin dimerlerinden meydana gelmektedir. Omurgalılarda alfa tubulin için 6 ve beta



tubulin için 7 fonksiyonel gen tanımlanmıştır (202,203). Memelilerde, her dokuda bu genler eksprese edilmese de, beyinde 5 farklı alfa tubulin izotopu ve 5 farklı beta tubulin izotopunun eksprese edildiği görülmüştür (203,204).

Beta tubulinin 5 izotopu memelilerin sinir sisteminde görülmesine rağmen, sadece beta III tubulin nöron hücrelerinde spesifiktir. Özellikle ratların hemen hemen tüm nöronlarında bulunmaktadır (202,205,206). Beta III tubulin, diğer izotoplarından farklı olarak fosforilizasyona uğramıştır.

Periferel sinirlerin aksonlarının kesi veya ezilme tipi yaralanma sonrasında, sinir hücre gövdesinin distalinde dejenerasyon gerçekleşirken, proksimalinde rejenerasyonun sağlanması için sinir ucu filizlenmeye başlar ve distale doğru büyür (207). Tubulin direkt olarak aksonal büyüme mekanizmasına mikrotübüller aracılığı ile katılmaktadır (208). Nöral hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller, yeni oluşan aksonun stabilitesini, hareket kabiliyetini, yapısal özelliklerini sağlayarak rejenerasyonun tamamında önemli görevleri bulunmaktadır. (209-211).

## **2.9 S100**

Kalsiyum, sinir impulslarının iletiminde, kas kasılmasında, hücre hareketinde, hücre büyümesinde ve farklılaşmasında, gen ekspresyonunda, farklı enzimler arası çapraz etkileşimde, apoptoz ve nekroz gibi olaylarda düzenleyici olarak rol oynayan hücre içi ikincil bir habercidir. Kalsiyum en eski bilinen ve en az enerji harcayan bir ikincil habercidir. Hücre içinde kalsiyum bağlayıcı proteinler, hücre içi kalsiyum seviyesini ve kalsiyum geçişini düzenlemektedirler (212-215).

S100 düşük molekül ağırlığı olan (10-12 kilodalton), EF- el yapısına sahip bir kalsiyum bağlayıcı protein ailesi üyesidir (216-219). S100 proteini, Moore isimli araştırmacı tarafından 1965 yılında sığır beyninden izole edilmiştir. Bu proteinin bileşenleri, %100 doymuş amonyum sülfatın nötral pH değerinde çözünmesi nedeniyle S100 olarak isimlendirilmiştir. İlk önce, sadece sinir sistemine spesifik bir protein olarak düşünülmüş olsa da (216,217,220), daha sonra yapılan immunohistokimyasal ve biyokimyasal çalışmalar sonucunda deri, kalp, böbrek, testis ve iskelet sistemi kaslarında da olduğu görülmüştür (221-224).

S100 proteinleri ile ilgili son otuz yılda kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır (220). S100 proteini, S100A1 ve S100B olarak isimlendirilen iki polipeptitten oluşmaktadır (225,226). Bu iki alt ünitenin farklı kombinasyonları ile çeşitli hücre

tipleri tarafından seçici olarak eksprese edilen dimerik yapıda izotipler meydana gelebilmektedir (227,228). Omurgalılarda, S100 proteininin bilinen 25 farklı alt tipi olduğu bildirilmiştir (229,230). S100 proteinlerinin hücre içinde ve hücre dışında birçok düzenleyici fonksiyonu bulunmaktadır.

Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok efektör proteinle etkileşime girerek hücre içinde protein fosforilasyonunun, enzim aktivitelerinin, hücre iskeletinin yapısal dinamiklerinin, kalsiyum hemostazının, hücre büyümesinin ve farklılaşmasının düzenlenmesinde görevleri bulunmaktadır (227,228).

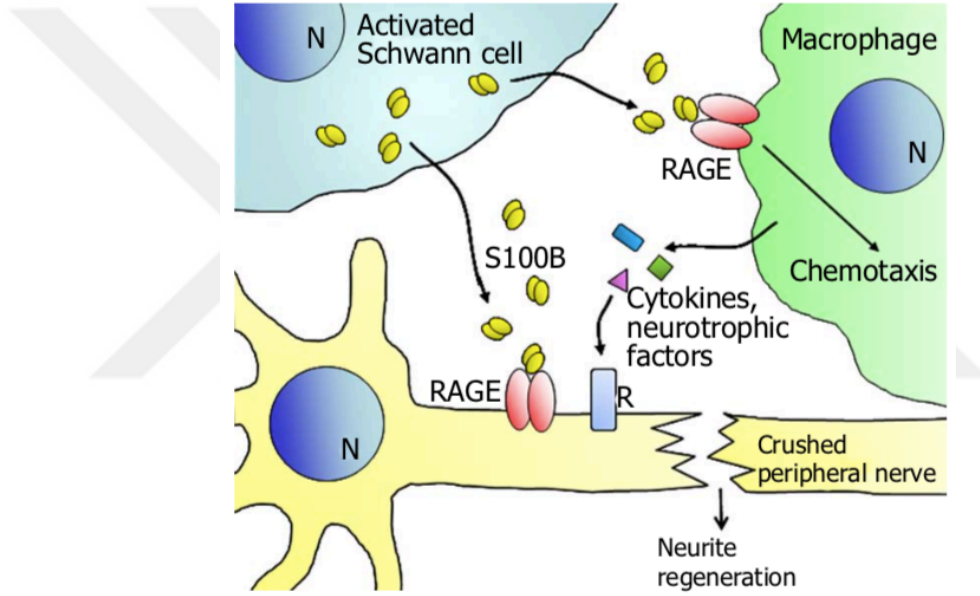
### **2.9.1 S100 Beta**

S100 beta (S100B), S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. Her iki monomer rotasyonun çift ekseninde yerleşmiş ve çift sülfidat bağıyla birbirine tutunmuştur (231). S100B'nin çift sülfidat bağının olmasının nörotropik aksiyonda gerekli olduğu düşünülmektedir (232). S100B 4 tane kalsiyum bağlama bölgesi bulunan EF-el tipi kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Aynı zamanda 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayarak kalsiyum bağlama kapasitesi değişebilmektedir (217,233,234,235).

S100B proteini, memelilerin merkezi ve periferik sinir sisteminde bağımsız olarak bulunur (218). S100B proteini merkezi sinir sisteminde büyük oranda astrositler tarafından üretilir (236). S100B hücre içinde ve hücre dışında birçok düzenleyici görevleri bulunmaktadır. Hücre içinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, protein fosforilasyonunda, hücre çoğalması ve farklılaşmasında, hücre iskeletinde ve kalsiyum hemostazında görev alır. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. S100B'nin hücre dışına salındıktan sonra belirli dokular üzerinde etkileri bulunmaktadır. Hücreden salındıktan sonra S100B'nin lokal konsantrasyonu, faydalı ya da zararlı etkiler bırakacağını belirlemektedir. Nanomolar konsantrasyonları sinir büyümesini uyarırken, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (231,236,237).

S100B proteini, periferik sinirlerde bulunan S100 proteinin tek izotopudur (238). S100B, hasar görmemiş periferik sinirlerin Schwann hücrelerinde, ezilme tipi hasar sonrası dejenerasyon sürecinde (ilk 7 gün) aktifleşmiş Schwann hücrelerinde ve

rejenerasyon periyodunda tekrardan görülen Schwann hücrelerinde bulunmaktadır. Periferel sinir hasarında, hasarlı sinirde bulunan Schwann hücreleri tarafından salınan S100B, makrofajlar ve aktive olmuş Schwann hücrelerdeki ileri glikasyon son ürünleri reseptörünü (RAGE) aktif hale getirirler. Makrofajlar, hücre kalıntılarını ve ölü nötrofilleri temizleyerek ve sitokinleri ve büyüme faktörlerini serbest bırakarak yararlı etkiler gösterir. Aktif hale gelen Schwann hücreleri hasarlı sinirlerin onarımı için çok önemli olan sitokinleri ve nörotrofik faktörlerin salınımını yapar. S100B ile aktive olan RAGE, hasarlı periferel sinirlerin onarımı sırasında Schwann hücre göçünü teşvik eder (Şekil 6) (237).



**Şekil 6:** Düşük konsantrasyonda S100B' nin periferel sinir hasarı sonrası aksonal rejenerasyonda etkileri (237)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi tarafından 2017-TDR-SABE-0039 kodlu proje ile desteklenmiş ve Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 16/08/2017 tarihinde onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmamız, Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm işlemlerde deneklerle ilgili Yerel Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen şartların sağlanmasına özen gösterilmiştir.

#### 3.1 Gereç

##### 3.1.1 Deney Hayvanları

Bu çalışmada aynı dişi ve erkekten üretilmiş ortalama ağırlıkları 250 gr olan 3 aylık sağlıklı 30 adet Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Denekler, Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir.

Ratlar, laboratuvar ortamına uyum sağlayabilmeleri için deneyden iki hafta önce kafeslerine yerleştirilmiş ve sağlıkları yönünden gözlemlenmiştir. Ratların bakım koşulları ise su ve yeme rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırılmış ve standart laboratuvar yemi ve su verilerek beslenmiştir. Ayrıca ratların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anestezileri ve tüm cerrahi işlemler aynı merkezde bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlanmıştır.

##### 3.1.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

**1. Grup (Kontrol grubu n:10):** Sol mental sinirin açığa çıkarıldıktan sonra Yaşargil anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulan ve sonrasında hasarlı alana lokal olarak 1 ml serum fizyolojik verilerek ve ilgili bölge sutur ile kapatılan grup.

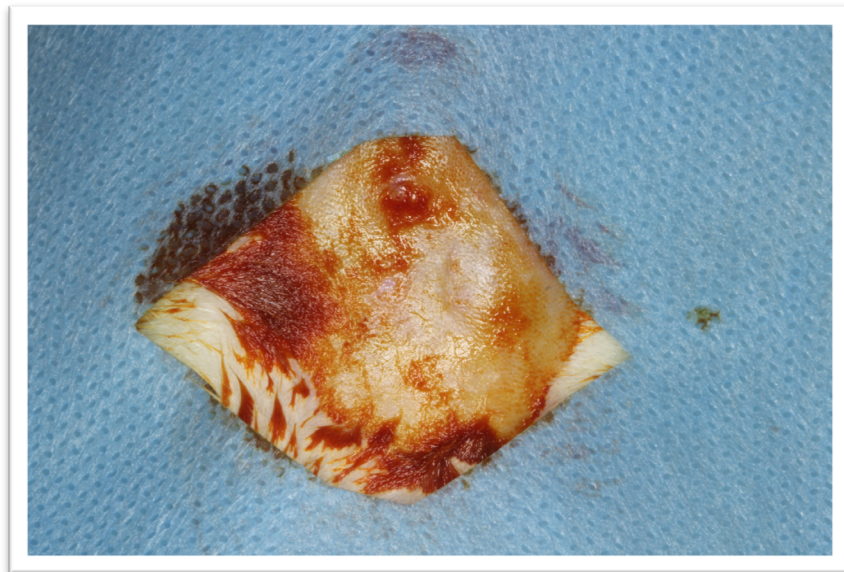
**2. Grup (L-PRF grubu n:10):** Sol mental sinir açığa çıkarıldıktan sonra Yaşargil anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulan sonrasında lokal olarak lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-PRF), membran şeklinde hasarlı bölgeye sarılarak ve ilgili bölge kapatılan grup.

**3. Grup (A-PRF grubu n:10):** Sol mental sinir açığa çıkarıldıktan sonra Yaşargil anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulan ve sonrasında lokal olarak gelişmiş trombositten zengin fibrin (A-PRF), membran şeklinde hasarlı bölgeye sarılarak ve ilgili bölge kapatılan grup.

### 3.2 Yöntem

#### 3.2.1 Deney Protokolü

**Cerrahi Yöntem:** Cerrahi işlemlerden önce deney hayvanlarına 90 mg/kg intramusküler ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazin (Rompun; Bayer, İstanbul, Turkey) ile genel anestezi sağlanmıştır. Genel anestezi ile ratlar uyutulduktan sonra boyun bölgeleri traş edilip, denekler tespit tahtasına yerleştirilmiştir. Traş edilen bölgeye cerrahi alanın antisepsisini sağlamak amacıyla povidon-iyodin solüsyonu (Poviodex, Kimpa, Türkiye) uygulanmıştır (Resim 1). Gerekli asepsi, antisepsi ve sterilizasyon koşulları sağlandıktan sonra operasyon yapılacak alanın çevresine 0,5 ml 1:200,000 epinefrin içeren artikain solüsyonuyla (Ultracain-DS hoechst Marion Roussel, İstanbul, Türkiye) lokal anestezi yapıp, steril cerrahi örtülerle cerrahi alanın izolasyonu sağlanarak, insizyon hattı belirlenmiştir (Resim 2).

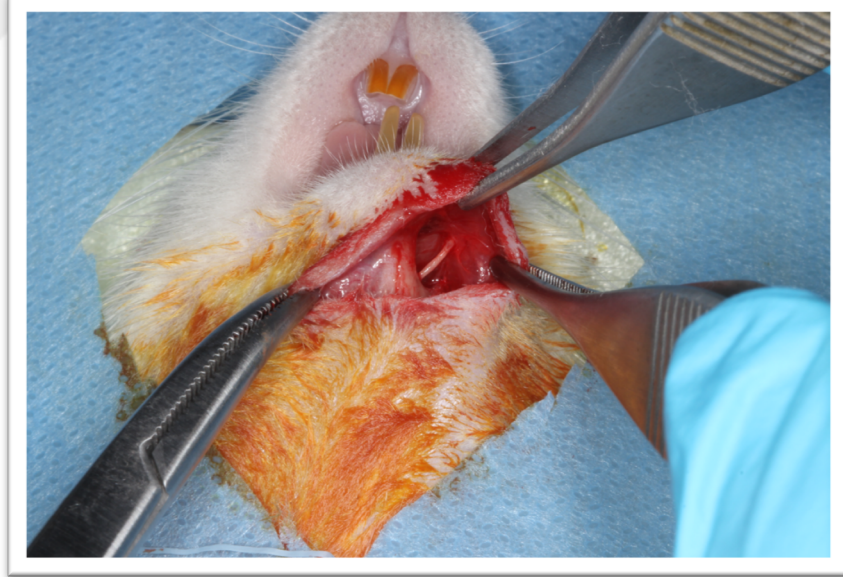


**Resim 1:** Ratların boyun bölgesinde cerrahi alan için antisepsinin sağlanması

Boyun orta noktasından 1 cm uzunluğunda dermal insizyon atıldıktan sonra cilt kenarları ekarte edilerek künt diseksiyonlarla mental sinir açığa çıkarılmıştır.



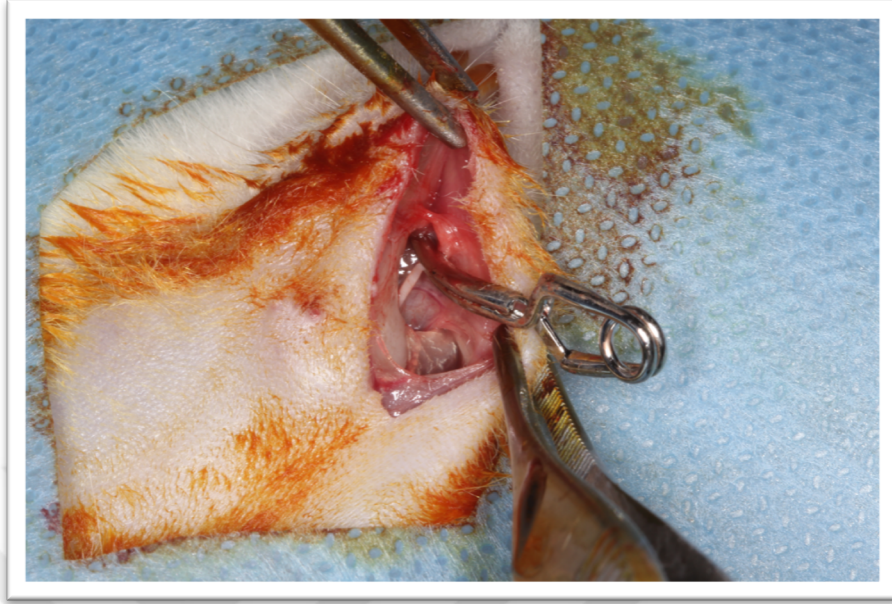
**Resim 2:** Ratların boyun bölgesinde cilt insizyonunun atılması



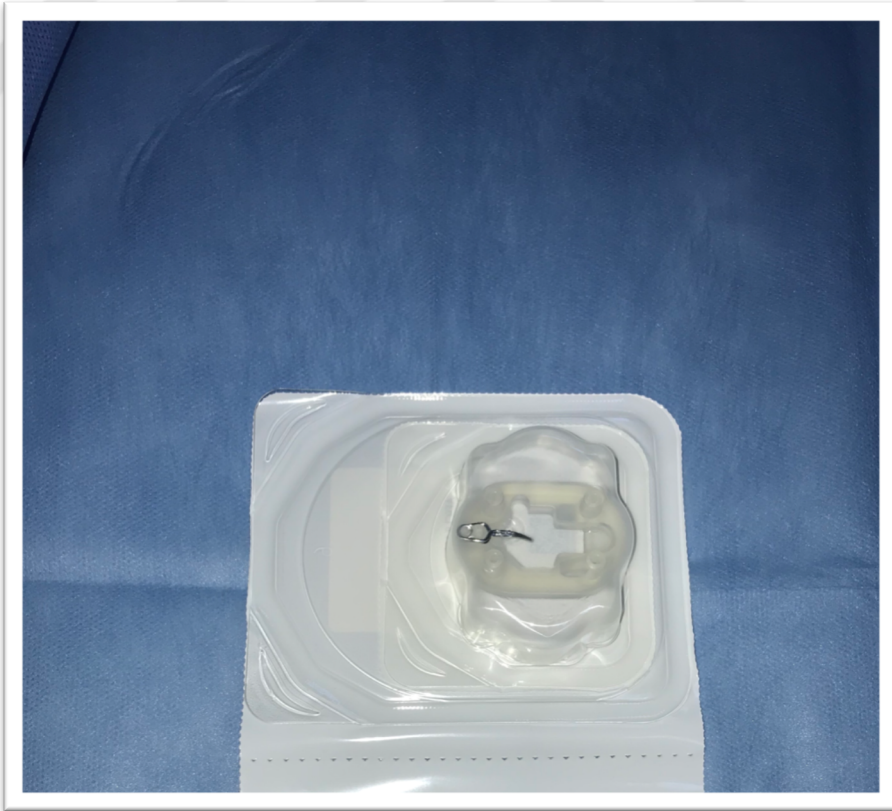
**Resim 3:** Mental sinirin açığa çıkarılması

Daha sonra mental sinir mikrocerrahi penset ve mikrocerrahi makas yardımı ile dikkatli bir şekilde etraf dokulardan serbestleştirilmiş (Resim 3), açığa çıkarılan sinir 60 saniye süresince Yaşargil anevrizma klipsi ile kısıtılarak ezilme tarzında sinir

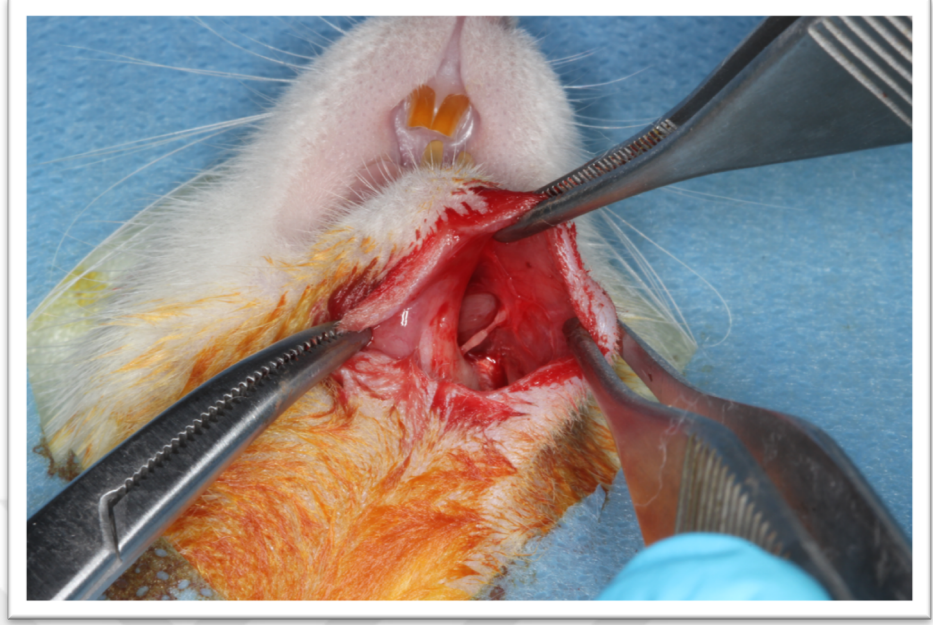
hasarı oluşturulmuştur (Resim 4-6).



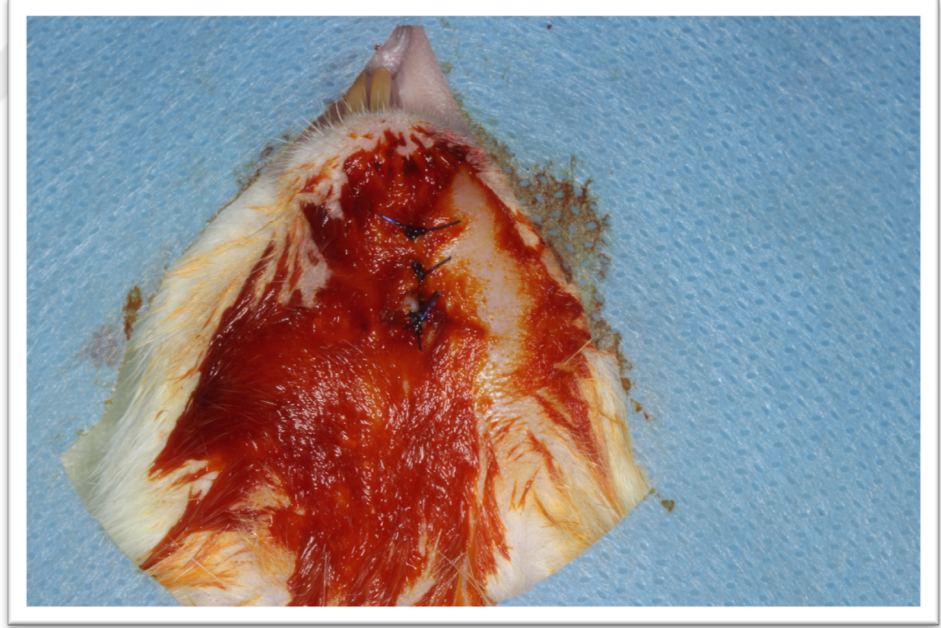
**Resim 4:** Mental sinirde hasar oluşturulması



**Resim 5:** Mental sinirde hasar oluşturmak için kullanılan Yaşargil anevrizma klipsi



**Resim 6:** Hasar verildikten sonra mental sinir



**Resim 7:** Cildin primer kapatılması

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra 4/0 glikolid esaslı emilebilen süturla (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) kas dokusu, ardından 4/0 ipek süturla (Doğsan, Türkiye) cilt dokusu basit suture tekniği ile suture edilmiştir (Resim 7).



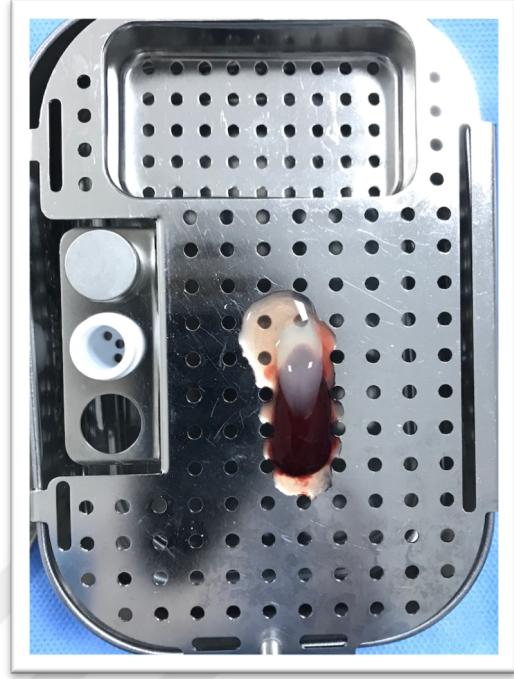
**L-PRF Hazırlanma ve Uygulama Prosedürü:** Cerrahi işlemlerden önce deney hayvanlarına 90 mg/kg intramusküler ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazin (Rompun; Bayer, İstanbul, Turkey) ile genel anestezi sağlandı. Ratlardan genel anestezi altında ağrısız olarak kalpten alınan 2 ml kan, cam kaplı plastik steril 2ml'lik tüp içine alındı (Resim 8). Kan alınmasını takiben 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj (Resim 9) edilmesi ile L-PRF elde edildi. Tüpün orta kısmında oluşan L-PRF uzun bir kanül yardımı ile eritrositlerden ve PRP'den ayrıldı. Elde edilen L-PRF, PRF kutusuna alınarak membran haline getirildi (Resim 10). Membran haline gelmiş olan L-PRF hasarlı sinir bölgesine sarılarak uygulandı (Resim 11).



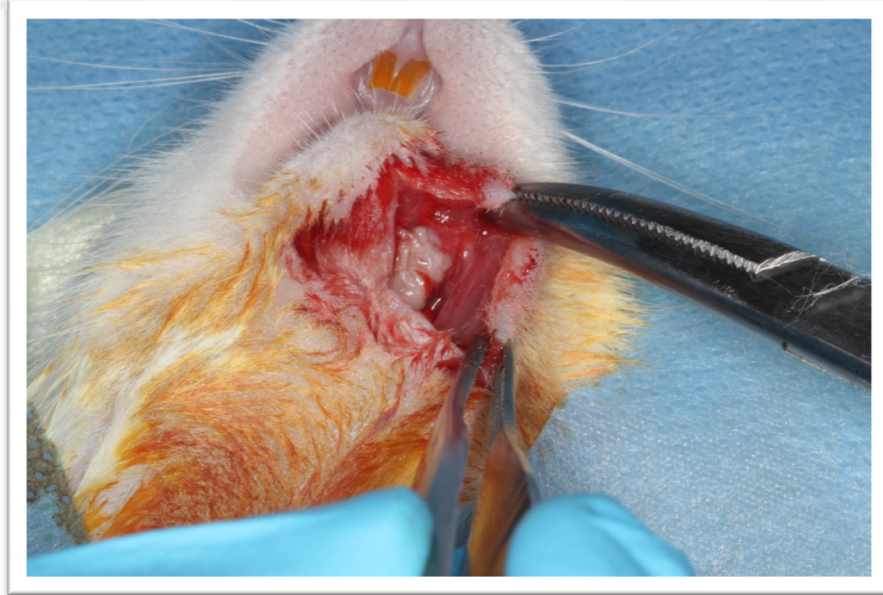
**Resim 8:** Ratlardan kan alma işlemi



**Resim 9:** Santrifüj cihazı

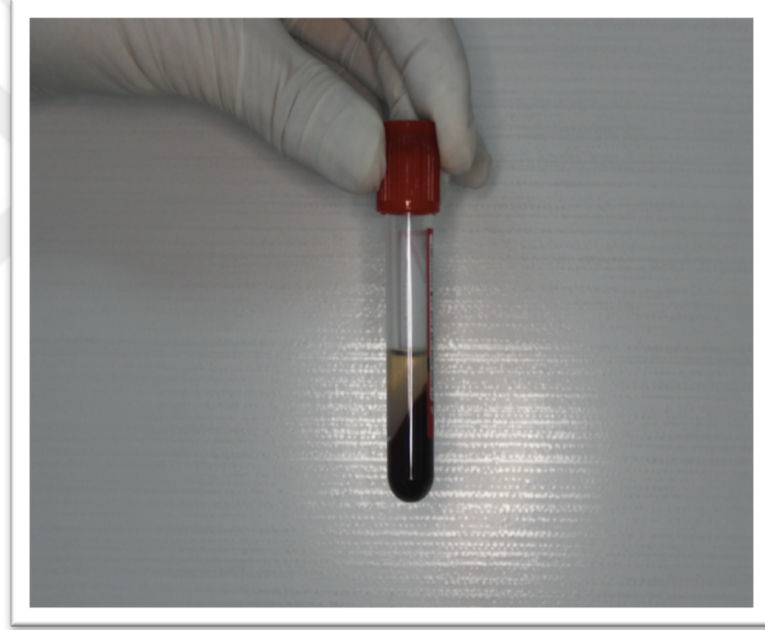


**Resim 10:** Santrifüj sonrası oluşan L-PRF

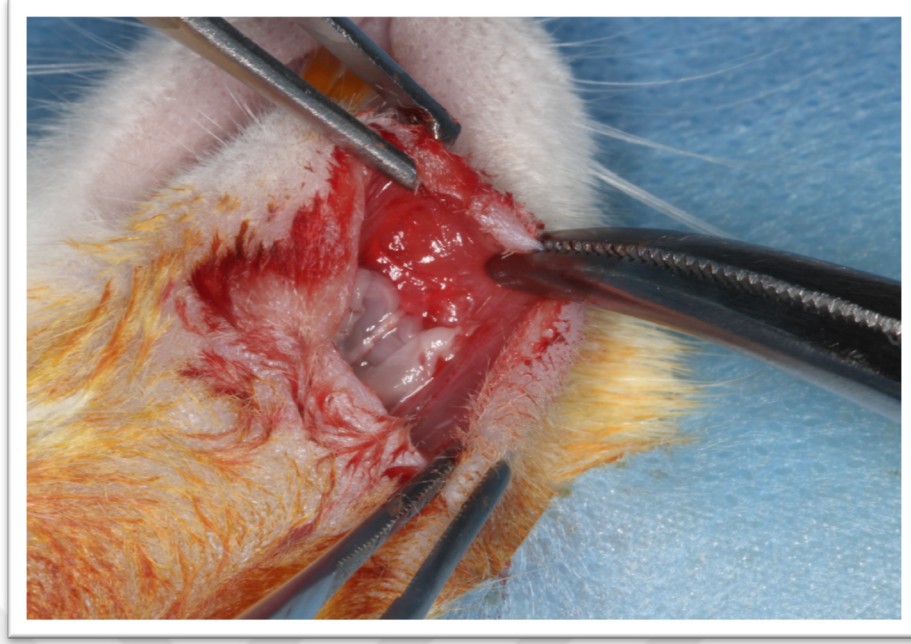


**Resim 11:** L-PRF'nin hasarlı sinir bölgesine uygulanması

**A-PRF Hazırlanma ve Uygulama Prosüdüğü:** Cerrahi işlemlerden önce deney hayvanlarına 90 mg/kg intramusküler ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazin (Rompun; Bayer, İstanbul, Türkiye) ile genel anestezi sağlandı. Ratlardan genel anestezi altında ağrısız olarak kalpten alınan 2 ml kan cam kaplı plastik steril 2ml'lik tüp içine alındı. Kan alınmasını takiben 1500 rpm de 14 dakika santrifüj edilmesi ile A-PRF elde edildi (Resim 12). Tüpün orta kısmında oluşan A-PRF uzun bir kanül yardımı ile eritrositlerden ve PRP'den ayrıldı. Elde edilen A-PRF, PRF kutusuna alınarak membran haline getirildi. Membran haline gelmiş olan A-PRF hasarlı sinir bölgesine sarılarak uygulandı (Resim 13).



**Resim 12:** Santrifüj sonrası oluşan A-PRF



**Resim 13:** A-PRF'nin hasarlı sinir bölgesine uygulanması.

**Operasyon Sonrası Bakım:** Ratlara postoperatif 5 gün boyunca her gün enfeksiyon kontrolü amacıyla, günde bir kez enrofloksasin (Baytril-K® 2.5 mg/kg IM) ve meloksikam (Maxicam ®1mg/kg IM) enjeksiyonu yapıldı. Postoperatif 5gün boyunca her gün 1 kez yara bölgesine lokal enfeksiyonu engellemek amacıyla topikal antibiyotik olan Neo Caf Sprey (İntervent, MSD, İtalya) uygulaması yapıldı. Deney hayvanlarının 28 gün boyunca sağlık durumları, beslenmeleri ve ağırlıkları düzenli olarak uzman veteriner hekim tarafından kontrol edildi. Hayvanların yem ve su ihtiyaçları ad libitum olarak karşılandı.

Denekler 28 günlük iyileşme periyodunu tamamladıktan sonra sakrifiye edildi. İmmünohistokimyasal incelemeler için sinir dokusu çıkarılarak, %10'luk formaldehit solüsyonuna alındı.

### **3.3 İnceleme Yöntemleri**

#### **3.3.1 İndirekt İmmünohistokimya Boyaması**

Distile suya getirilen kesitlerde, Dakopen (lot#008877, Thermofischer, Massachusetts, USA) kalem ile dokuların sınırları çizildi. Kesitler Posphate buffer

solution (PBS)'e alındıktan sonra, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 20 dakika %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulandı. 3 defa 5'er dakika PBS ile yıkanan kesitlere bloklama amacıyla 10 dakika bloklama solüsyonu (lot#1754084A, Life Technologies, Frederick, MD21704, US) ile muamele edildi. Bloklama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar Beta III Tubulin (ab18207, Abcam, Boston, USA) ve S100 Beta (ab52642, Abcam, Boston, USA) ile bir gece +4°C'de inkübe edildi. Negatif kontrol için dokulara sadece PBS damlatıldı. Ertesi gün inkübasyondan alınan kesitler oda sıcaklığında yaklaşık 1 saat kadar bekletildi. PBS ile 3 defa yıkanan kesitler, Histostain Plus Broad Spectrum sekonder antikoru (lot#1754084A, Life Technologies, Frederick, MD21704, US) ile 14 dakika inkübe edildi. Daha sonra streptavidin-peroxidase (lot#1754084A, Life Technologies, Frederick, MD21704, US) damlatılıp 15 dakika beklendikten sonra PBS ile yıkama yapıldı. İmmunohistokimyasal reaksiyonu göstermek için DAB-Plus substrate kiti ile (lot#1636518A, Life Technologies, Frederick, MD21704, US) 4-6 dakika boyandı. Zıt boyama için Gill III Hematoksilen (cat#1051740500), Merck, Darmstadt, Germany) ile boyaması sağlandıktan sonra akar su altında 45 saniye boyunca yıkanan kesitler entellan (lot:1079610100, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı. Zeiss Imager A2 ışık mikroskobu ile kesitlerin resimleri farklı büyütmelerde çekildi.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı ( $n$ ), yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x} \pm ss$ ), en küçük değer ( $min$ ), en büyük değer ( $max$ ) olarak verildi. Nicel değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve  $Q-Q$  grafikleri ile değerlendirildi. İki'den daha fazla alt kategoriye sahip bağımsız grupların karşılaştırmaları, verilerin dağılımı normallik testi sonucuna göre Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) sonucu fark bulunması durumunda, grup varyansları homojen olduğu durumda Tukey testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki  $rx$  Pearson exact ki-kare testi ile değerlendirildi  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

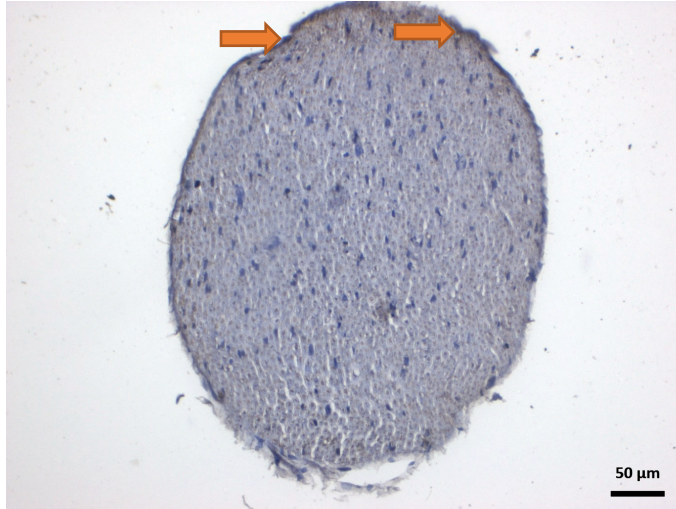
## 4. BULGULAR

### 4.1 İmmunohistokimyasal Bulgular

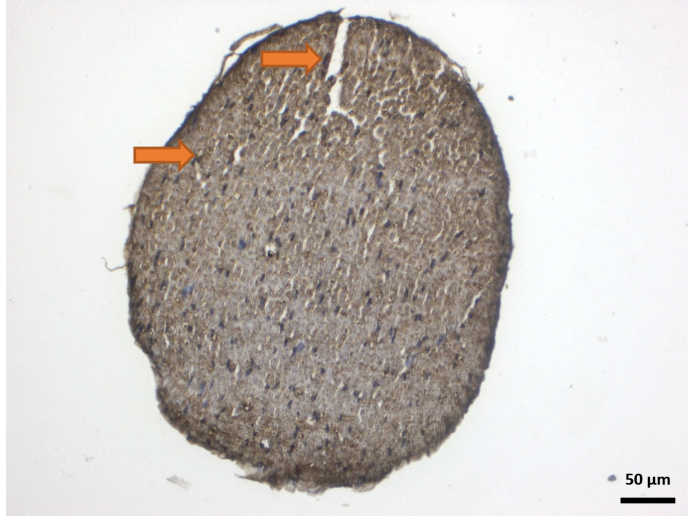
İmmunohistokimyasal incelemede örnekler, beta III tubulin ve S100B'nin primer antikörlerine gösterdikleri immünoreaktivite açısından değerlendirildi. Analiz gerçekleştirilirken pozitif boyanan hücreler ve alanların oranı değerlendirilerek skorlama yapıldı. İmmunoreaktivite şiddetleri boyama yok (-), zayıf (+), orta (++), yoğun (+++) olarak skorlandı.

#### 4.1.1 Kontrol Grubunun İmmunohistokimyasal Bulguları

Kontrol grubundaki örnekler, beta III tubulin primer antikoruyla immünoreaktivite açısından incelendiğinde ortalamasının 1 olduğu ve zayıf derecede boyandığı görülmüştür (Resim 14). Kontrol grubundaki örnekler S100B primer antikoruyla immünoreaktivite açısından incelendiğinde ortalamasının 2,6 olduğu ve orta dereceden yoğun dereceye değişen düzeyde boyandığı görülmüştür (Resim 15).



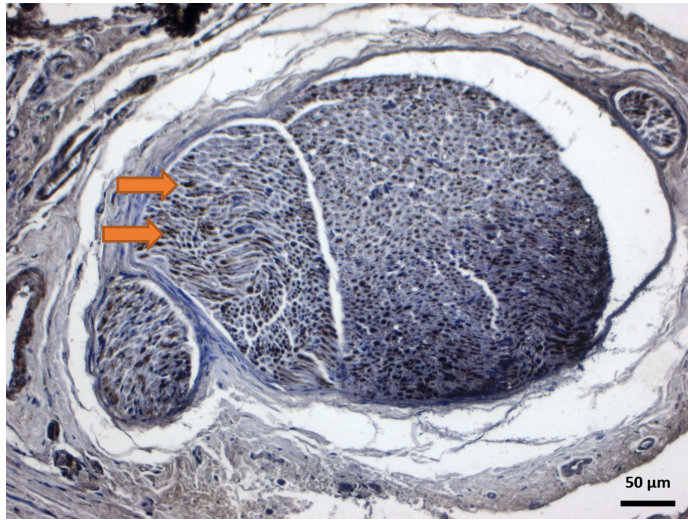
**Resim 14:** Kontrol grubundan alınan bir kesitte Beta III Tubulin immünoreaktivitesi izlenmektedir. (X20, Anti-Beta III Tubulin Boyama: Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir.)



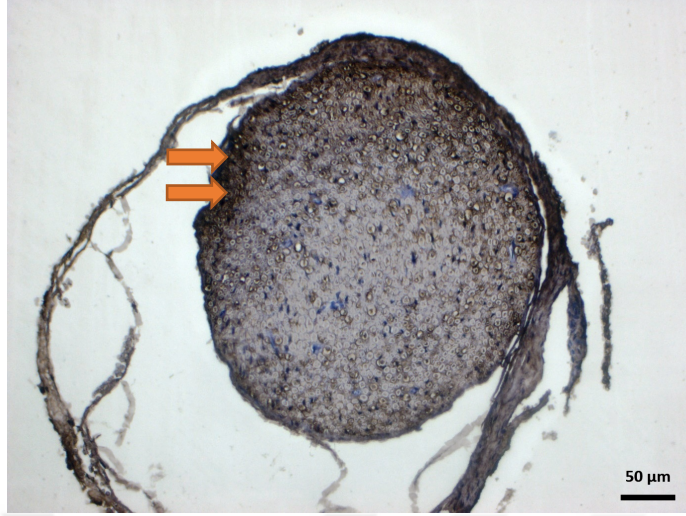
**Resim 15:** Kontrol grubundan alınan bir kesitte S100B immünoreaktivitesi izlenmektedir. (X20, Anti-S100B Boyama: Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir.)

#### 4.1.2 L-PRF Grubunun İmmunohistokimyasal Bulguları

L-PRF grubundaki örnekler, beta III tubulin primer antikoruyla immünoreaktivite açısından incelendiğinde ortalamasının 2,5 olduğu ve orta dereceden yoğun dereceye değişen düzeyde boyandığı görülmüştür (Resim 16). S100B ile immünoreaktivite açısından incelendiğinde ortalamasının 1,8 olduğu ve zayıf dereceden orta dereceye değişen düzeyde boyandığı görülmüştür (Resim 17).



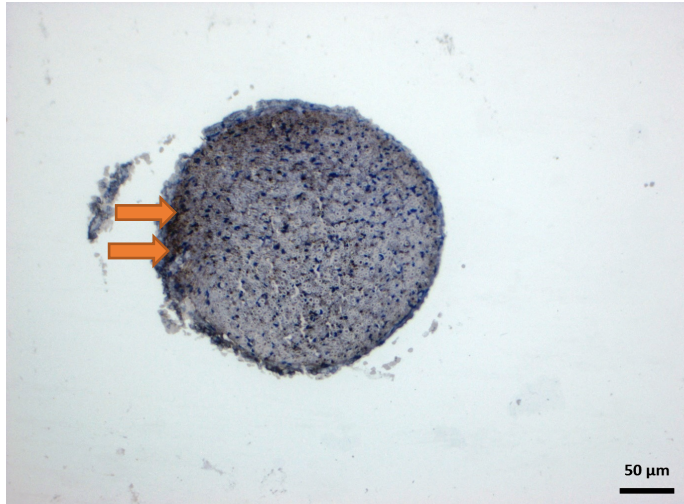
**Resim 16:** L-PRF Kontrol grubundan alınan bir kesitte Beta III Tubulin immünoreaktivitesi izlenmektedir. (X20, Anti-Beta-3 Boyama: Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir.)



**Resim 17:** L-PRF grubundan alınan bir kesitte S100B immünoreaktivitesi izlenmektedir. (X20, Anti-S100 Boyama: Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir.)

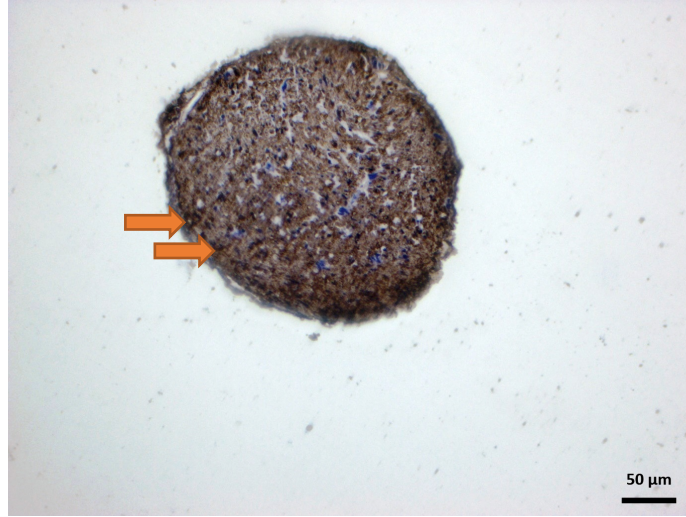
#### 4.1.3 A-PRF Grubunun İmmunohistokimyasal Bulguları

A-PRF grubundaki örnekler beta III tubulin primer antikoruyla immünoreaktivite açısından incelendiğinde ortalamasının 2 olduğu ve orta derecede boyandığı görülmüştür (Resim 18). S100B ile immünoreaktivite açısından incelendiğinde ortalamasının 2,5 olduğu ve orta dereceden yoğun dereceye değişen düzeyde boyandığı görülmüştür (Resim 19).



**Resim 18:** A-PRF grubundan alınan bir kesitte Beta III Tubulin immünoreaktivitesi izlenmektedir. (X20, Anti-Beta III Tubulin Boyama: Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir.)





**Resim 19:** A-PRF grubundan alınan bir kesitte S100B immünoaktivitesi izlenmektedir. (X20, Anti-S100B Boyama: Oklar; immünoaktiviteyi göstermektedir.)

#### 4.2 İstatistiksel Bulgular

Beta III tubulin ekspresyonu değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama 1 olduğu ve az derecede boyandığı görülmüştür. A-PRF grubunda ortalama 2 olduğu ve orta derecede boyandığı gözlenmiştir. L-PRF grubunda ise 2,5 olduğu ve orta dereceden yoğun dereceye değişen düzeyde boyandığı görülmüştür. Ayrıca, beta III tubulin ekspresyonunun kontrol, L-PRF ve A-PRF grubunda boyanma şiddetlerine göre yüzdesel dağılımı tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

| Beta<br>Tubulin | III | Boyanma | Kontrol | L-PRF | A-PRF | Sig              |
|-----------------|-----|---------|---------|-------|-------|------------------|
|                 |     | şiddeti |         |       |       | (p<0,05)         |
| N               | -   |         | 1       | 0     | 0     | <b>&lt;0,001</b> |
| %               |     |         | 10%     | 0%    | 0%    |                  |
| N               | +   |         | 8       | 0     | 1     |                  |
| %               |     |         | 80%     | 0%    | 10%   |                  |
| N               | ++  |         | 1       | 5     | 8     |                  |
| %               |     |         | 10%     | 50%   | 80%   |                  |
| N               | +++ |         | 0       | 5     | 1     |                  |
| %               |     |         | 0%      | 50%   | 10%   |                  |

**Tablo 1:** Kontrol, L-PRF ve A-PRF grubu sinir örneklerinin Beta III Tubulin primer antikoru gösterdikleri immünoaktivitenin Pearson Ki-Kare Exact Testi ile istatistiksel analizi (N: örnek sayısı, %: verinin o gruptaki toplam sayıya oranı) (-: boyanma yok, +: zayıf boyanma, ++: orta derecede boyanma, +++: yoğun derecede boyanma)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu, A-PRF grubu ve L-PRF grubu beta III tubulin ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında; L-PRF grubunda, kontrol grubuna göre yüksek derecede immünreaktivite görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). A-PRF grubunda, kontrol grubuna göre yüksek derecede immünreaktivite görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). L-PRF grubunda, A-PRF grubuna göre yüksek derecede immünreaktivite görülmüştür fakat, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,076$ ), (Tablo 2).

| Beta III Tubulin | Kontrol | L-PRF | A-PRF | L-PRF        | A-PRF        | L-PRF |
|------------------|---------|-------|-------|--------------|--------------|-------|
|                  |         |       |       | Kontrol      | Kontrol      | A-PRF |
| <b>N</b>         | 10      | 10    | 10    |              |              |       |
| <b>Ort</b>       | 1       | 2,5   | 2     | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | 0,076 |
| <b>SS</b>        | 0,471   | 0,527 | 0,471 |              |              |       |
| <b>Min</b>       | 0       | 2     | 1     |              |              |       |
| <b>Max</b>       | 2       | 3     | 3     |              |              |       |

**Tablo 2:** Kontrol, L-PRF ve A-PRF gruplarının Beta III Tubulin primer antikoruna gösterdikleri immünoreaktivitenin Tukey Testi ile karşılaştırılması ( $p<0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir) (**N:** örnek sayısı, **Ort:** ortalama değer, **SS:** standart sapma, **Min:** minimum değer, **Max:** maksimum değer )

S100B ekspresyonu değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama 2,6 olduğu ve orta dereceden yoğun dereceye değişen düzeyde boyandığı görülmüştür. A-PRF grubunda ortalama 2,5 olduğu ve orta dereceden yoğun dereceye değişen düzeyde boyandığı gözlenmiştir. L-PRF grubunda ise 1,8 olduğu ve orta dereceden yakın düzeyde boyandığı görülmüştür. Ayrıca, S100B ekspresyonun kontrol, L-PRF ve A-PRF grubunda boyanma şiddetlerine göre yüzdesel dağılımı tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

| S100B | Boyanma | Kontrol | L-PRF | A-PRF | Sig              |
|-------|---------|---------|-------|-------|------------------|
|       | şiddeti |         |       |       | (p<0,05)         |
| N     | -       | 0       | 0     | 0     | <b>&lt;0,032</b> |
| %     |         | 0%      | 0%    | 0%    |                  |
| N     | +       | 1       | 3     | 2     |                  |
| %     |         | 10%     | 30%   | 20%   |                  |
| N     | ++      | 2       | 6     | 1     |                  |
| %     |         | 20%     | 60%   | 10%   |                  |
| N     | +++     | 7       | 1     | 7     |                  |
| %     |         | 70%     | 10%   | 70%   |                  |

**Tablo 3:** Kontrol, L-PRF ve A-PRF grubu sınır örneklerinin S100B primer antikoruna gösterdikleri immünoaktivitenin Pearson Ki-Kare Testi ile istatistiksel analizi (N: örnek sayısı, %: verinin o gruptaki toplam sayıya oranı) (-: boyanma yok, +: zayıf boyanma, ++: orta derecede boyanma, +++: yoğun derecede boyanma)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu, A-PRF grubu ve L-PRF grubu S100B ekspresyonunun açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubu, L-PRF grubuna göre daha yüksek derecede immünreaktif görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,021$ ). A-PRF grubu, L-PRF grubuna göre yüksek derece immünreaktif görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,042$ ). Kontrol grubu, A-PRF grubuna göre yüksek derecede immünreaktif görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,763$ ), (Tablo 4).

| <b>S100B</b> | <b>Kontrol</b> | <b>L-PRF</b> | <b>A-PRF</b> | <b>Kontrol<br/>L-PRF</b> | <b>Kontrol<br/>A-PRF</b> | <b>A-PRF<br/>L-PRF</b> |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| <b>N</b>     | 10             | 10           | 10           |                          |                          |                        |
| <b>Ort</b>   | 2,6            | 1,8          | 2,5          | <b>0,021</b>             | 0,763                    | <b>0,042</b>           |
| <b>SS</b>    | 0,699          | 0,632        | 0,850        |                          |                          |                        |
| <b>Min</b>   | 1              | 1            | 1            |                          |                          |                        |
| <b>Max</b>   | 3              | 3            | 3            |                          |                          |                        |

**Tablo 4:** Kontrol, L-PRF ve A-PRF gruplarının S100B primer antikoruna gösterdikleri immünoaktivitenin Tukey Testi ile karşılaştırılması ( $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir) (**N:** örnek sayısı, **Ort:** ortalama değer, **SS:** standart sapma, **Min:** minimum değer, **Max:** maksimum değer )

#### 4. TARTIŞMA

Periferik sinirler, insan vücudunu baştan başa saran, kan damarlarına benzer kompleks uç dallanmalar yapan dokulardır (239). Periferik sinirler, köken aldığı merkezi sinir sisteminden, kranial periferik sinirler ve spinal periferik sinirler olmak üzere iki farklı şekilde çıkış yapmaktadır (240). Bununla birlikte periferik sinirler, merkezi sinir sisteminden birden fazla dal olarak çıkış yapar ve terminal dalları ile vücudun her yerine ulaşır. Vücudun çeşitli bölgelerinde yer alan periferik sinir dalları, liflerin tipine, fasiküllerin varlığına ve sayısına göre farklılık göstermektedir (240). Periferik sinirlerin gövdelerinin morfolojisi tüm bölgelerde nispeten benzerdir fakat, sadece iki kranial sinir istisnadır. Bu sinirler, olfaktori ve optik sinirlerdir (241).

Periferik sinirler ile merkezi sinir sistemi içerisinde bulunan sinirler arasında bazı benzerlikler bulunmasına rağmen, birçok farklılıklarda bulunmaktadır. Her iki sinir sistemine ait sinirlerin aksonlarını miyelin ile çevreleyen hücrelerin, morfolojik ve fizyolojik yapılarının farklı olması periferik sinirler ile merkezi sinir sisteminde bulunan sinirleri birbirinden ayıran özelliklerden biridir (242). Bununla birlikte, periferik sinirleri, merkezi sinir sistemi içerisinde bulunan sinirlerden ayıran en önemli özelliklerinden birisi, sinir yaralanması sonrası oluşan rejenerasyon kapasitesilerinin farklı olmasıdır (243).

Periferik sinir yaralanmaları ciddi bir araştırma konusu olmuştur. Literatürde periferik sinir yaralanmaları ile ilgili olarak, sinir hasarı sonrası tedavi zamanı, tedavi yöntemi ve tedavide kullanılması gereken materyaller gibi birçok araştırma yapılmıştır. Günümüze kadar önemli aşamalar kayıt edilmesine rağmen halen daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (244).

Sinir hasarı, oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla görülen komplikasyonlardan birisidir (6,7). Maksillofasiyal cerrahide, trigeminal sinirin terminal dalları olan, inferior alveoler sinir, mental sinir ve lingual sinir en çok hasar gören sinirlerdir (7,245). Bu sinir dallarında oluşan yaralanmalar; lokal anestezi enjeksiyonu sırasında sinir liflerine gelen direkt travma, endodontik tedavi sırasında kullanılan kimyasalların sinire penetrasyonu, maksillomandibular deformitelerin düzeltilmesi için yapılan operasyonlarda kullanılan osteotomun sinire travması, mandibular üçüncü molar dişlerin çekimi esnasında mandibulada oluşan fraktürler sonucunda ve dental implantların yerleştirilmesi sırasında meydana gelebilmektedir (246-251).

Sinir hasarı sonrasında çeşitli faktörlere bağlı olarak proksimalden gelen uyarının distaldeki son organa ulaşamaması sebebiyle fonksiyon kaybı gelişebilmektedir. Hasarlı sinirlerin fonksiyonel olarak iyileşmesi genellikle tam olarak gerçekleşemezken, zayıflamış duyu ve motor fonksiyonların yanı sıra nöropatik ağrı gibi diğer problemler de görülebilmektedir. Bu gibi durumlar sonucunda, bireylerin yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir (252). Sinir iyileşmesi, hasarın proksimalinde bulunan aksonların, hasarın distalindeki sinir dokusunun iskeleti olan endonöral tüp içine uzayarak distale doğru büyümesi ile meydana gelmektedir (101,118,120).

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi, yaralanmanın şekli, lezyonun yeri, çevre dokuların durumu ve eşlik eden yaralanmalar nedeniyle değişiklik göstermektedir. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde cerrahi tedavi ve medikal tedaviler uygulanmaktadır (253,254). Cerrahi olarak direkt sinir onarımı, iki sinir ucu arasındaki defektin minimum olduğu ve minimal gerilimle yaklaştırılabildiği durumlarda tercih edilir (255). En iyi sonuçlar saf duyu ya da saf motor lif taşıyan sinirlerde elde edilmektedir (256,257).

Periferik sinir yaralanmalarında mikrocerrahi onarımların klinik uygulamaya girmesine rağmen, hedef organda fonksiyonel iyileşmenin istenilen düzeye ulaşamaması, sinir yaralanması ve iyileşmesinin biyolojisi üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmuştur (117,120,258). İyileşme ve fonksiyonun geri dönmesi çeşitli faktörlere bağlıdır (259). Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda daha hızlı ve fonksiyonel bir rejenerasyon sağlayabilmek için moleküler yolların ve bunların fizyolojik mekanizması öğrenilmeye çalışılmıştır ve büyüme faktörlerinin sinir rejenerasyonunda önemli bir rolü olduğu rapor edilmiştir (123,260, 261,262).

Travmatize edilen aksonun rejenerasyon sürecinde, hücresel düzeyde çeşitli biyomateryaller ile daha hızlı ve fonksiyonel bir rejeneratif periyot oluşturulabileceği düşünülmektedir (117,123,260-264). Trombosit konsantreleri, rezorbe olabilen fibrin matriksleri meydana getirirler ve bu fibrin matriksler, içerisinde bulunan büyüme faktörlerini yaralı dokuya aşamalı bir şekilde salınım yapan biyomateryallerdir. Trombosit konsantreleri günümüzde doku rejenerasyonu amacıyla maksillofasial, plastik, ortopedik ve kardiyovasküler cerrahi gibi birçok medikal alanda kullanılmaktadır (166,265,266). Bu biyomateryallerde bulunan trombositlerin içerisinde yer alan büyüme faktörlerinin, aksonal rejenerasyonu hızlandırdığı birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (267-271).

Ding ve ark. (272), ratlarda periferel sinirde ezilme tipi hasar modeli oluşturarak PRP'nin etkisini araştırmışlar ve PRP'nin, hasarlı sinirin rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşmesinde nöromodulatör etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Wu ve ark. (19), ratlarda kavernoöz sinirde ezilme tipi hasar modeli oluşturmuş ve sonrasında PRP enjeksiyonu uygulayarak etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar, PRP'nin miyelinli akson sayısını arttırdığını ve rejenerasyonu geliştirdiğini rapor etmişlerdir.

Cho ve ark. (265), domuz fasiyal sinirinde aksotomi modeli oluşturarak, PRP'nin ve mezenkimal kök hücrelerinin sinir rejenerasyonuna olan etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, PRP'nin ve mezenkimal kök hücrelerinin sinir rejenerasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, tek başına PRP ve mezenkimal kök hücre kullanımının yanı sıra birlikte kullanılmalarının sinir rejenerasyonunda daha fazla etkili olduğu rapor edilmiştir.

Diğer bir çalışmada ise, Sarıgüney ve ark. (273), ratlarda siyatik sinirde transeksiyon modeli oluşturularak PRP'nin etkisi araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, topikal olarak uygulanan tek PRP'nin sinir rejenerasyonunu önemli derecede arttırmadığı; fakat, rejenere olan aksonların remiyelizasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Sarıgüney ve ark. büyüme faktörlerinin iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediğini ve bunun PRP'nin uygulama sıklığı ve dozuna bağlı olarak değişebileceğini bildirmişlerdir. Emel ve ark. (262), ratların siyatik sinirinde ezilme tipi hasar oluşturulmuş ve IGF-I ve PRP'nin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkisi araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda, IGF-I ve PRP'nin periferel sinir rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

Literatürde trombosit konsantrelerinden meydana gelen fibrin matriksin ve bioaktif moleküllerin sinir rejenerasyonu üzerinde pozitif etkilerinin olduğu çalışmalar günden güne artmaktadır (274-276).

İkinci nesil trombosit konsantresi olan PRF, özellikle maksillofasiyal cerrahi alanında popülerlik kazanmıştır. PRP'lerden farklı olarak dışarıdan hiçbir madde eklenmeden elde edilebilen tamamen otojen bir biyomateryaldir. PRF'de fibrin yapı tamamen fizyolojik bir şekilde polimerize olur ve büyüme faktörleri, lökositler ve diğer biyoaktif moleküller daha optimize bir şekilde fibrin ağa dahil olmaktadır. Dolayısıyla, büyüme faktörleri ve sitokinlerin daha uzun süreli salınımı bu biyomateryalle şağlanabilir. PRF anjiyogenezisi, kemotaksisi ve kök hücre çoğalmasını hızlandırmaktadır (17,18). PRF'nin PRP'lere göre biyolojik potansiyel açısından da birçok avantajı bildirilmiştir (277,278). PRF klinik olarak pıhtı veya

membran şeklinde uygulanabilir (174). PRP ile karşılaştırıldığında PRF pıhtısı daha güçlüdür ve 7 günden fazla büyük miktarda pıhtılaşma, iyileşme molekülleri (trombospondin-1, fibronektin, vitronektin) ve büyüme faktörleri özellikle trombosit büyüme faktörleri olan TGF $\beta$ 1, PDGF ve VEGF salınımı yapar (175,176). Ancak, PRF' nin hasarlı sinir dokusunun iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (5,279).

Bu bilgiler doğrultusunda, bu tez çalışmasında farklı santrifüj değerleri ile elde edilen PRF' nin, sinir hasarı tedavisi üzerindeki etkilerinin histolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Yeni tedavi yaklaşımlarının, klinik olarak uygulanabilir olabilmesi için klinik öncesi araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu sebeple klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* şeklinde araştırmalar yapılmaktadır. *In vitro* çalışmalar, deney amaçlı kullanılan laboratuvar hayvanlarının sayısını önemli miktarda düşürmekte ve *in vivo* çalışmalara göre daha kolay standardize edilebilmektedir. Fakat, *in vitro* çalışmalarda bir biyomateryalin etkinliğinin araştırılabilmesi açısından, insanlardaki biyolojik sahanın deneysel olarak oluşturulamaması bu yöntemi yetersiz kılmaktadır. Bu sebeple, bir biyomateryalin test edilebilmesi için hayvan modelleri klinik öncesi araştırmalar için daha ideal bir ortam sağlamaktadır (280-282).

Periferik sinir rejenerasyon araştırmalarında, çok çeşitli hayvan ve sinir modelleri kullanılmıştır (283). Bu araştırmalar için kemirgenler, özellikle fareler ve ratlar, en sık kullanılan hayvan modelleri haline gelmiştir. Sinir rejenerasyonu çalışmalarında, ratların farelere göre kullanımı belirgin bir şekilde daha yaygındır. Ratların sinir liflerinin farelere göre daha büyük olması ve bu durumun mikrocerrahiye kolaylaştırması ve fonksiyonel testlere karşı daha dayanıklı olmaları gibi nedenler sinir çalışmalarında ratların kullanımının daha yaygın olmasını sağlamıştır (284). Sinir çalışmalarında daha yaygın olarak ratların kullanımının diğer sebepleri arasında, kolay elde edilebilir olması, bakımlarının ucuz maliyetli olması, sinir gövdelerinin insandakine benzer olması ve genetik, hücresel ve fizyolojik bilgilerin geniş oranda kullanılabilir olması sayılabilmektedir (283,285,286). Bu bilgiler doğrultusunda, bu tez çalışmasında deney hayvanı olarak Wistar Albino cinsi ratlar kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan ratlar; yaş, kilo, cinsiyet ve oluşturulan sinir hasarı bakımından standardize edilmiştir.



Çalışmanın deney kısmında, uygulanacak olan trombosit konsantrelerinin rahat bir şekilde elde edilebilmesi ve cerrahi operasyonun tolere edilebilmesi açısından 200-250 gr ağırlığında genç ratlar seçilmiştir. Lee ve ark. (287), ratlarda kilonun arttıkça, kan hacminin azaldığı bildirilmişlerdir. Lipmann ve ark. (288), genç ratların vücut ağırlıklarına oranla kan hacminin, yaşlı ratlara göre daha fazla olduğu bildirilmişlerdir.

Deney hayvanlarının vücudunda çok fazla sayıda sinir bulunmaktadır ve periferik sinirlerin yapısı birbirleri ile benzer olsa da, birçok faktör deneysel bir çalışma için sinir modelinin seçiminde etkili olmaktadır (116). Sinir modeli seçiminde temel faktör sinirin büyüklüğüdür. Literatürde, siyatik sinir en sık kullanılan sinir modelidir ve bunun ana sebebi siyatik sinirin büyüklüğü olarak görülmektedir (289). Siyatik sinirin büyük olmasının yanında, cerrahi olarak manipüle edilebilmesinin kolay olması sebebiyle sinir greftleri ve konduktörlerin kullanımı gibi muhtemel tedavi yaklaşımlarının test edilmesi mümkün olabilmektedir (283,284,285,289). Siyatik sinir, polifasiküler miks tipte, hem duyu hem de motor lifler içeren bir sinirdir (285). Bunun sonucunda, rat siyatik sinir modelinde, hem motor hem de duyu sinir fonksiyonları birlikte değerlendirilebilmektedir (290-292).

Bir başka önemli faktör de, gerçek klinik translasyondur. Bir çalışma, maksillofasial cerrahiye yönelik klinik bir çeviri perspektifiyle gerçekleştirilmek isteniyorsa, fasiyal veya hipoglossal sinirin seçimi, siyatik veya median sinirden daha mantıklı olarak görülmektedir.

Literatürde birçok farklı periferik sinir hasarı modelleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (293). Hadlock ve ark. (294), ratlarda fasiyal siniri model olarak seçmişler ve fasiyal sinir hasarı sonrasında fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirmişler. Gonzalez-Forero ve ark. (295), hypoglossus sinirinde hasar modeli oluşturmuş ve sinir rejenerasyonu sonrasında sinirin fonksiyonel işlevi değerlendirilmiştir. Atsumi ve ark. (296), ratlarda inferior alveolar sinirde kesici yaparak transeksiyon modeli oluşturmuş ve kesici dişlerin periodontal sinir liflerindeki gelişimi değerlendirmiştir.

Moradzadeh ve ark. (297), sinir rejenerasyonu çalışmalarında hem duyu hem de motor liflerin bulunduğu miks sinirlerin kullanıldığı modellerden başka, kafada ve ayakta bulunan sadece duyu lifleri içeren modellerin araştırılmasının da önemli olduğunu bildirmiştir.

Ayrıca, deney çalışmalarında klinik translasyon açısından miks sinir modelleri ile sadece duyu liflerini içeren sinir modellerinin rejenerasyon paternlerinin farklı olduğu da göz önünde bulundurulması gerektiği yine Moradzadeh ve ark. (297)

tarafından rapor edilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda, bu tez çalışmasının, ağız diş ve çene cerrahisi alanında bir araştırma olması, bu bölgede en çok hasar gören sinirlerden birinin mental sinir olması ve deneysel olarak uygulanabilecek modelin gerçek klinik translasyonu açısından, sinir modeli olarak mental sinir seçilmiştir. Ayrıca, maksillofasiyal bölgede en çok hasar gören sinirlerden bir diğeri de inferior alveoler sinirdir. Çalışmamızda inferior alveoler siniri seçmememizin nedeni, inferior alveoler sinirin kemik içerisinde izole olması sebebiyle cerrahi olarak açığa çıkarılması için fazla miktarda kemikte işlem yapılmasına bağlı olarak önemli derecede cerrahi travma oluşturmasıdır. Mental sinir, inferior alveoler sinire göre anatomik olarak kemikte işlem yapmadan 2 cm uzunluğunda insizyon atılarak çok kolay bir şekilde açığa çıkarılabilmektedir. Ratlarda, inferior alveoler sinir, mandibular kanal içerisinde insiziv ve mental sinir olmak üzere ikiye ayrılır. Mental sinir sadece duyu liflerinin bulunduğu ve akson sayısının büyük kısmını (%65-70) içeren sinirdir (298).

Yücesoy ve ark. (299) ratlarda mental sinir hasar modeli oluşturmuş, sonrasında fotobiyomodulasyon ve ozon uygulanarak mental sinir iyileşmesi üzerindeki etkiler karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda fotobiyomodulasyon ve ozon tedavisinin sinir rejenerasyonunda olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.

Sinir rejenerasyonu çalışmalarında deneysel olarak iki temel lezyon oluşturulur. Birincisi, sinirin devamlılığı bozulmadan ezilmeye bağlı gelişen aksonotmezis, ikincisi ise sinirin tam kesisine bağlı gelişen ve ardından mikrocerrahi olarak rekonstrüksiyonu yapılan nörotmezis tipi lezyonlardır (293). Deneysel olarak oluşturulan nörotmezis modelinde, sinirin tam kesisi gerçekleştirilir ve hemen ardından epinöral devamlılığın tekrardan sağlanması için cerrahi tamir gereklidir. Bu deneysel yöntem, sadece sinir rekonstrüksiyonu için yeni mikrocerrahi ve doku mühendisliği yaklaşımlarının karşılaştırmalı araştırması için model sağlamakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli postoperatif tedavilerin (ilaç, fizik tedavi, diyet, vb.) verimliliğini değerlendirmek için iyi bir model sağlar (284). Nörotmezis, aksonotmezis ile karşılaştırıldığında aksonal rejenerasyon hem morfolojik hem de fonksiyonel belirteçler açısından çok daha yavaştır, bu nedenle deney grupları arasında farklılıkları açığa çıkarmayı kolaylaştırır (293).

Deneysel olarak oluşturulan aksonotmezis modeli, sinirde ezilmeye bağlı olarak sinir trunkuslarının bağ dokusuna zarar verilmeden sinir liflerinin kesintiye uğratılmasıdır (289,300). Böylece, hasara uğrayan liflerde en uygun rejenerasyon yolu

sağlanmış olur. Hasarlı sinir segmentinin distalinde Wallerian dejenerasyonu gerçekleşir ve epinöral sutur ile mikrocerrahi onarımına gerek olmaz. Aksonotmezis modelinin nörotmezis modeline göre iki ana avantajı vardır; birincisi, tekniğin daha kolay olması sebebiyle periferik sinir araştırmacıları tarafından mikrocerrahi eğitimi alınmadan yapılabilmesidir. İkincisi, aksonotmezisin postoperatif sonuçları, hayvanlar arasındaki farklılıklardan en az şekilde etkilenir ve nörotmezisin ardından görülen nörorafi aksonotmezisde çok daha azdır. Ezilme tipi lezyonlarda insanlar ile ratlar arasında tek bir farklılık bulunmaktadır. Ratlarda ezilme hasarına bağlı nöroma formasyonu oluşmamaktadır. Sonuç olarak, periferik sinir rejenerasyonunun biyolojik mekanizmaları ile ilgili çalışmalarda veya travma sonrası sinir iyileşmesinin desteklenmesi için yeni törapatik ilaçların geliştirilmesinde uygundur (289,293,301).

Bu bilgilere dayanarak, tez çalışmamızda deneysel olarak mental sinirde aksonotmezis modelini oluşturduk. Ayrıca, çalışmamızda aksonotmezis modeli oluşturduğumuz için nöromo formasyonu görülmemiştir.

Literatürde farklı ezilme süreleri olan çeşitli cerrahi araçlar ve kompresyon cihazları dahil olmak üzere ezilmeye bağlı yaralanmayı sağlamak için çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Literatürde ezilme yaralanmasının uygulanması için rapor edilen yöntemlerin çoğu, uygulanan kuvvet ve basınç bakımından standardize edilmemiştir (289,301). Sarıkcıoğlu ve ark. (126), siyatik sinir hasarı oluşturmak için basit ve güvenilir bir cihaz olan Yasargil anevrizması klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) kullanılmıştır. Aynı şekilde başka bir çalışmada da, araştırmacılar optik sinir hasarı oluşturmak için aynı klipsi kullanılmışlardır (302).

Yasargil anevrizması klipsleri (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya), serebral anevrizmaların sürekli oklüzyonu için tasarlanmıştır (303). Bu kalıcı implante edilebilir klipsler, yüksek dereceli Phynox kobalt-krom alaşımından veya ISO standartlarına uygun titanyumdan üretilmiştir. Klipslerin kapanma kuvveti, bilgisayarlı bir elektronik ayarlı skala ile ayarlanarak üretilmiştir (302).

Çalışmamızda ezilme tipi yaralanma, standardize bir sıkıştırma kuvvetine sahip olan Yaşargil anevrizma klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde tekrarlanabilir ve her denekte aynı düzeyde hasar oluşturulan homojen bir deneysel model ortaya koymak amaçlanmıştır. Sıkıştırma süresi, literatürde yapılan çalışmaların incelemesi sonrasında 1 dakika olarak belirlenmiş ve uygulanmıştır. Sıkıştırma sonunda sinirde çıplak gözle görülebilir bir hasar alanının oluşturulması sağlanmıştır.

Histolojik olarak periferel sinirler, fonksiyonel kısımlar olan parankim ve stroma olarak 2 ana unsurdan oluşmaktadır. Parankim, aksonlar ve onları saran Schwann hücrelerinin oluşturduğu sinir liflerinden oluşmaktadır. Stroma, üç tabakadan oluşan özelleşmiş bağ dokusundan meydana gelmektedir (116). Histolojik incelemeler ile ilgili olarak, çeşitli histolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler bulunmaktadır. Sinir rejenerasyonunun farklı parametrelerini histolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal teknikler kullanarak değerlendirmek mümkündür. Histokimyasal yöntemler, miyelin kılıf ve hücre dışı matriksi değerlendirmede kullanılır. Fakat bu yöntemler zayıf düzeyde spesifiktir. Bunun aksine, immünohistokimyasal yöntemler oldukça spesifiktir ve sıklıkla rejenerasyon olmuş aksonları, Schwann hücrelerini ve sinir rejenerasyonu ile ilişkili proteinlerin tanımlanması için kullanılmaktadır. Aksonal büyümenin gösterilmesi, periferel sinir rejenerasyonunun en önemli göstergesidir. Aksonlar temel olarak nörotübüller ve nörofilamentlerden oluşur. Her iki hücre iskeleti proteinleri immünohistokimyasal olarak beta III tubulin ile gösterilebilmektedir (304).

Periferel sinir hasarı sonrasında, aksonal rejenerasyonun sağlanması için sinir hücresi içerisinde çeşitli metabolik olaylar gerçekleşir. Sinir hücre iskeleti aksonal rejenerasyonda önemli rol oynar (208). Mikrotübüller önemli hücre işlevleri olan ve hücre iskeletini oluşturan yapılardır (200,201). Mikrotübüller, alfa tubulin ve beta tubulin dimerlerinden meydana gelmektedir (202). Beta tubulinin 5 izotopu memelilerin sinir sisteminde görülmesine rağmen, sadece beta III tubulin nöron hücrelerinde spesifiktir. Özellikle ratların hemen hemen tüm nöronlarında bulunmaktadır (202,203,205,206). Periferel sinirlerin aksonlarının kesici veya ezilme tipi yaralanma sonrasında, sinir hücre gövdesinin distalinde dejenerasyon gerçekleşirken, proksimalinde rejenerasyonun sağlanması için sinir ucu filizlenmeye başlar ve distale doğru büyür (207). Tubulin, direkt olarak aksonal büyüme mekanizmasına mikrotübüller aracılığı ile katılmaktadır (208). Nöral hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller, yeni oluşan aksonun stabilitesini, hareket kabiliyetini, yapısal özelliklerini sağlayarak rejenerasyonun tamamında önemli görevleri bulunmaktadır (209-211).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda histolojik analiz yöntemlerinden olan immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirmede beta III tubulin primer antikoruyla, özellikle sinir hasarı sonrası rejenerasyon olmuş aksonların immünoreaktivitesi görüntülenerek aksonal rejenerasyon ve büyümenin

değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Moskowitz ve ark. (305), siyatik sinir hasarı sonrasında ratların dorsal kök ganglion nöronlarında bulunan beta III tubulin proteinin sentezini araştırmışlardır. Çalışmada, akson hasarı sonrasında beta III tubulin seviyeleri western blot tekniği kullanılarak immunohistokimyasal inceleme yapılmıştır. Ratların hasar sonrası 1.günde Beta III tubulin seviyesi ortalaması %34 iken, 7.günde ortalama %92 olduğu bildirilmiştir. Deney gurubu, hasar verilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek immünreaktif bulunmuştur.

Moskowitz ve ark. (208), yapmış oldukları başka bir çalışmada ratlarda siyatik sinirde hasarın beta tubulin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, aksotomi sonrası 1.günde, 7.günde, 14.günde, 28.günde ratlarda beta III tubulin mRNA seviyeleri Northern blotting tekniği ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda, deney grubunun, hasar verilmeyen kontrol grubuna göre beta III tubulin seviyesi 1.günde az, fakat 7., 14., ve 28. günde anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.

Jiang ve ark. (306), siyatik sinirde kesi ile oluşturulan aksotomi modeli ve ezilme şeklinde oluşturulan hasar modelini oluşturarak ratlarda beta III tubulin mRNA gen ekspresyonları üzerinde uzun dönem etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada ratlarda aksotomi sonrasında 12. haftada beta III tubulin mRNA seviyeleri Northern blotting testi ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda, beta III tubulin mRNA seviyelerinin 12 hafta sonunda deney gruplarında ve hasar verilmeyen kontrol grubunda birbirine yakın değerlerde olduğu görülmüştür.

Farrag ve ark. (263), ratlarda fasiyal sinir hasarı sonrası PRP ve fibrin jelinin etkilerini deneysel olarak araştırmışlardır. Ratların fasiyal sinirinde transeksiyon sonrası suture edildikten sonra kontrol grubu, PRP uygulanan grup, PPP uygulanan grup ve fibrin jeli uygulanan gruplar bulunmaktadır. Çalışmanın 2 aylık iyileşme süreci sonunda yapılan histomorfometrik bulgularında akson sayısı bakımından PRP uygulanan grup, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında yüksek derecede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fonksiyonel iyileşme açısından PRP grubu, fibrin jeli uygulanan gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda PRP'nin nörotrofik etkisinin olduğu ve sinir rejenerasyonunda klinik uygulanabilecek potansiyeli olduğu bildirilmiştir.

Ding ve ark. (272) ratlarda kavernoöz sinir hasarı sonrası PRP' nin etkilerini deneysel olarak incelemişlerdir. Ratlar sham grubu, sadece hasar verilen kontrol grubu ve hasar sonrası PRP uygulanan grup olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmanın 3 aylık iyileşme süreci sonunda yapılan histolojik bulgularında, miyelinli akson sayısı bakımından PRP grubu, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Fonksiyonel iyileşme açısından yine aynı şekilde PRP grubunun, kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda yazarlar, PRP'nin periferel sinir rejenerasyonunda potansiyel etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Bayram ve ark. (307), tavşanlarda periferel sinir hasarı sonrasında PRF'nin etkilerini deneysel olarak incelemişlerdir. Çalışmada tavşanlarda ezilme tipi siyatik sinir hasarı sonrası herhangi bir şey uygulanmayan kontrol grubu ve sinir hasarı sonrası PRF grubu olarak üzere iki grup incelenmiştir. On iki hafta sonunda alınan sinir örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda PRF grubu remiyelizasyonda uyarıcı etki yapmasına rağmen, akson yoğunluğu bakımından kontrol grubu, PRF grubuna göre yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışma sonucunda, PRF'nin periferel sinir rejenerasyonunda histomorfometrik ve fonksiyonel iyileşme açısından pozitif etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Torul ve ark. (308), ratlarda sinir hasarı sonrası PRF ve PRGF'nin etkilerini deneysel olarak incelemişlerdir. Ratların siyatik sinirinde ezilme tipi hasar oluşturulmuştur. Denekler, kontrol grubu, hasar grubu, hasar sonrası PRF uygulanan grup, hasar sonrası PRGF uygulanan grup olmak üzere 4 grup olarak incelenmiştir. Çalışmanın stereolojik bulgularında bakıldığında, myelinli akson sayısı bakımından PRGF ve PRF grubu hasar grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmanın sonucunda PRGF'nin sinir rejenerasyonunu artırdığı ve PRF'nin ise sinir rejenerasyonunda sınırlı etkisinin olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, 4 hafta sonunda yapılan immünohistokimyasal inceleme sonucunda Beta III Tubulin primer antikoruyla immünoreaktivite açısından incelendiğinde L-PRF grubu, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı şekilde A-PRF grubunda, kontrol grubuna göre yüksek derecede immünoreaktivite görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlıdır. L-PRF grubunda, A-PRF grubuna göre yüksek derecede immünoreaktivite görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuç çalışmamızda uygulanan iki biyomateryalin, sinir hasarı üzerinde aksonal rejenerasyonu artırdığını göstermektedir. Bu bulgular Moskowitz ve ark, Farrag ve ark, Ding ve ark, Torul ve ark. tarafından

yapılan çalışmaların bulgularıyla bezerlik göstermektedir. Bayram ve ark. tarafından yapılan çalışmanın bulgularıyla farklılık göstermesi muhtemelen kullanılan deney hayvanın, modelinin, iyileşme süresinin ve değerlendirme yönteminin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

S100 proteinleri ile ilgili son otuz yılda kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır (220). S100, düşük molekül ağırlığı olan (10-12 kilodalton), EF- el yapısına sahip bir kalsiyum bağlayıcı protein ailesi üyesidir (216-219). S100 proteini, S100A1 ve S100B olarak isimlendirilen iki polipeptitten oluşmaktadır (225,226). S100B, 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir (231). S100B proteini, memelilerin merkezi ve periferel sinir sisteminde bağımsız olarak bulunur (218). S100B, S100 proteinin periferel sinirlerde bulunan tek izoformudur (238,309). Ayrıca S100B hücre içinde ve hücre dışında birçok düzenleyici görevleri bulunmaktadır. S100B hücre dışına salındıktan sonra, nanomolar konsantrasyonları sinir büyümesini uyarırken, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (231).

Periferel sinir rejenerasyonunda Schwann hücreleri önemli rol oynamaktadırlar. Sinir yaralanmasından sonra distal segment Wallerian dejenerasyona uğrar. Daha sonra Schwann hücreleri prolifer olmaya başlarlar, bu olaylar yaralanmadan yaklaşık olarak 12 saat sonra başlar, 3 günde maksimuma ulaşır ve yaklaşık 2 hafta sürer (310). Prolifere ve diferansiye olan Schwann hücreleri, bazal lamina boyunca dizilerek Schwann hücre sütunlarından oluşan aksonun rehber yolları olan Büngner bantlarını oluştururlar (101). Schwann hücreleri, rejenere olan aksonlar için kılavuz olmalarının yanı sıra, nöron sağ kalımına ve aksonal büyümeye destek olur (311). Schwann hücrelerin konvansiyonel histolojik teknikler ile görüntülenmesi oldukça zordur. S100 primer antikoru ile yüksek derecede görüntülenebilmektedir (304).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda S100B primer antikoru ile immünohistokimyasal yöntem kullanılarak aktive olmuş Schwann hücre sayısı ve inflamasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Periferel sinirlerde Schwann hücre sayısının çoğalması, sinir hasarı sonrası verilen erken dönem cevap olarak bilinmektedir (312). Gupta ve Steward (313) siyatik sinirde hasar sonrası Schwann hücrelerinin mitojenik etkilerini araştırmıştır. Sadece ezilme tipi sinir hasarı verilen deney grubunda sinire hasar verilmeyen kontrol grubuna göre dördüncü haftada Schwann hücre sayısı en yüksek değere ulaşır ve sonra hemen

azalmaya başladığı yapılan immünohistokimyasal inceleme ile görülmüştür. Aynı şekilde Schwann hücre sayısının değerlendirilmesi için S100 primer antikoru kullanılmıştır.

Hei ve ark. (314), ratların mental sinirinde farklı frekans ve süre boyunca uygulanan elektromanyetik alanın sinir rejenerasyonuna etkilerini incelemişlerdir. Schwann hücre sayısı *Quantitative real-time polymerase chain reaction* metodu kullanılarak S100 gen ekspresyonu değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, elektromanyetik alanın periferik sinir rejenerasyonuna olumlu etkisi olduğu ve S100 mRNA gen ekspresyonunu ilk 3 hafta içerisinde arttığı bildirilmiştir.

Liu ve ark. (315), siyatik sinirde transeksiyon sonrası mikrocerrahi olarak hasarlı sinir hemen sutur ile anastomoz edilmiş ve sistemik olarak farklı dozlarda Curcumin uygulanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak Schwann hücre sayısı, S100 ekspresyonu ile değerlendirilerek en yüksek ikinci haftada bulunmuş dördüncü haftada tüm gruplarda azalmıştır.

Somay ve ark. (316), ratların siyatik sinirinde ezilme tipi hasar oluşturduktan sonra ozonun sinir rejenerasyonuna etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, Schwann hücre sayısının belirlenmesinde, immünohistokimyasal yöntem kullanılarak S100 ekspresyonu incelenmiştir. Dört hafta sonunda incelenen örneklerde, hasar verilip herhangi bir şey uygulanmayan kontrol grubu, *sham* ve ozon grubuna göre daha yüksek immünoaktif bulunmuştur. Ozon grubu en az S100 ekspresyonu görülen grup olarak bildirilmiştir. Çalışma histolojik ve histomorfometrik incelemeleri sonucunda ozonun siyatik sinir hasarı sonrasında ödemi azalttığı ve iyileşmeye olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.

Ikumi ve ark. (317), tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlarda siyatik sinir hasarı sonrası PRP' nin etkilerini deneysel olarak araştırmışlardır. 15mm defekt oluşturdukları tavşan siyatik sinir hasarında otojen greft uygulanan birinci grup ve otojen greft ile PRP uyguladıkları ikinci grup olmak üzere 2 grup değerlendirilmiştir. Çalışmanın histolojik bulgularında PRP grubunda akson sayısı yüksek bulunmuştur. Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonucunda PRP grubu, birinci grubu göre Schwann hücre sayısı anlamlı derece yüksek bulunmuştur.

Şenses ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada siyatik sinir transeksiyonu sonrasında PRF' nin etkilerini deneysel olarak araştırmışlardır. Ratlar siyatik sinirde transeksiyon uygulanıp tekrardan suture edilen kontrol grubu, sinir transeksiyonu sonrası suture edilip PRF uygulanan grup, sinir transeksiyonu sonrasında 2mm boşluk



bırakılarak suture edilip PRF uygulanan grup olmak üzere 3 grup olarak incelenmiştir. Çalışmanın bulgularında Schwann hücre sayısı incelendiğinde, kontrol grubu PRF gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda yapılan fonksiyonel ve histolojik incelemeler sonucunda PRF' nin geç dönem sinir iyileşmesinde olumlu etkisi olmadığını bildirmişlerdir (5).

Literatürde bulunan araştırmalar incelendiğinde, sinir hasarı sonrası Schwann hücre sayısının erken dönemde hızlı bir şekilde arttığını ve sonra kademeli olarak azaldığını göstermektedir (313,315,316).

Bizim çalışmamızda, immünohistokimyasal inceleme sonucunda S100B primer antikoruyla kontrol grubu, L-PRF grubuna göre daha yüksek derecede boyanmış ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı şekilde A-PRF grubu da L-PRF grubuna göre daha yüksek derecede boyanmış ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubu A-PRF grubuna göre yüksek derecede boyanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular çalışmamızda dördüncü haftada L-PRF grubunda diğer gruplara göre S100B ekspresyonunun daha az olduğu görülmektedir. Bunun sonucunda, L-PRF grubunda S100B ekspresyonunun diğer gruplara göre anlamı derecede düşük olması, inflamatuvar cevabın ve ödemin azaldığını, iyileşmenin devam ettiği ve rejenerasyon fazını göstermektedir. L-PRF grubunda Schwann hücre sayısındaki artışın ve inflamasyonun 1. ve 2. haftada en yüksek olduğunu düşünüyoruz. Bu sebeple çalışmamız Schwann hücre sayısı bakımından Hei ve ark., Liu ve ark. ve Somay ve ark. tarafından yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Şenses ve ark. tarafından yapılan çalışma ile farklı olmasının sebebi kullanılan sinir modeli, iyileşme süresinin ve kullanılan histolojik yöntemlerin farklı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda immünohistokimyasal değerlendirme açısından L-PRF bulgularının, A-PRF bulgularına göre daha iyi olduğu görülmektedir. Bunun nedeni olarak Dohan ve ark. L-PRF ve A-PRF' yi karşılaştırdıkları çalışmada makroskobik olarak değerlendirildiğinde, 9ml kan ile elde edilen L-PRF' nin ve 10ml kan ile elde edilen A-PRF' den daha büyük olduğu görülmüştür. Yapılan incelemelerde L-PRF, A-PRF ye göre en az %30 daha büyük hacimde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca A-PRF' nin 1-3 gün arasında tamamen eridiği gözlenirken, L-PRF' nin 7. günde bile önemli miktarda TGF $\beta$ -1, PDGF-AB ve VEGF salınımı yaptığı bildirilmiştir (190).

Bu çalışmada elde edilen verilerden yola çıkarak, L-PRF ve A-PRF' nin erken dönem aksonal rejenerasyonda etkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Ayrıca, L-PRF'nin A-PRF'ye göre aksonal büyüme açısından daha etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir. Bu iki biyomateryalin etkilerini gösteren sinir rejenerasyonunun farklı evrelerinin değerlendirildiği başka deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma ile ezilme tipi mental sinir hasarı üzerinde L-PRF ve A-PRF' nin erken dönemdeki etkilerinin karşılaştırılması ilk defa tarafımızdan yapılmıştır. Literatürde bu çalışma ile aynı koşullarda yapılan herhangi bir çalışma henüz bulunmamaktadır.
2. Literatürde L-PRF veya A-PRF' nin hasarlı sinir dokusu üzerine olan etkilerini konu alan çalışma bulunmaması sebebiyle literatüre önemli bir katkıda bulunulmuştur
3. Literatürde L-PRF ve/veya A-PRF'nin sinir iyileşmesi üzerindeki etkisini immünohistokimyasal yöntemi kullanarak araştıran bir çalışma henüz mevcut değildir. Dolayısıyla çalışmamız gerçeğe en yakın değerlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır.
4. Çalışmamızda erken dönemde L-PRF ve A-PRF'nin aksonal rejenerasyonu artırdığı görülmüştür.
5. Çalışmamızda aksonal büyüme bakımından erken dönemde L-PRF' gruplarında elde edilen veriler A-PRF'ye göre daha yüksek görülmüştür.
6. Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular sadece hasarlı sinir rejenerasyonunun erken dönemini değerlendirmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre kullandığımız iki biyomateryalin de sinir hasarı üzerinde rejeneratif potansiyele sahip olduğu saptanmıştır.
7. Sinir iyileşmesi çalışmalarının aksonal rejenerasyon değerlendirilmesinde Beta III Tubulin primer antikoru ve Schwann hücrelerin değerlendirilmesinde S100B primer antikoru kullanılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.
8. Bu iki biyomateryalin optimum etkilerini gösterebilecekleri şartların belirlenmesi için sinir rejenerasyonunun farklı evrelerinin değerlendirildiği başka deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Thomas MB. Nerve Repair and Grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, (eds), Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: p1381-1404.
2. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13(9): 771-784.
3. Asplund M, Nilsson M, Jacobsson A, von Holst H. Incidence of traumatic peripheral nerve injuries and amputations in Sweden between 1998 and 2006. *Neuroepidemiology* 2009; 32(3): 217-228.
4. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Peripheral nerve trauma: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clinics* 2013; 29(3): 317-330.
5. Senses F, Onder ME, Kocyigit ID, Kul O, Aydin G, Inal E, Atil F, Tekin U. Effect of Platelet-Rich Fibrin on Peripheral Nerve Regeneration. *J Craniofac Surg* 2016; 27(7): 1759-1764.
6. Robert RC, Bacchetti P, Pogrel MA. Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(6): 732-735.
7. Pogrel MA, Kaban LB. Injuries to the inferior alveolar and lingual nerves. *J Calif Dent Assoc.* 1993; 21(1): 50-54.
8. Sanchez M, Anitua E, Delgado D, Sanchez P, Prado R, Orive G, Padilla S. Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17(2): 197-212.
9. Fenrich K, Gordon T. Canadian Association of Neuro- science review: axonal regeneration in the peripheral and central nervous systems--current issues and advances. *Can J Neurol Sci.* 2004; 31: 142-156.
10. Arnoczky SP, Sheibani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports Med Arthrosc* 2013; 21(4): 180-185.
11. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 585-601.
12. Tze WC, Ming CY, et al. Promoting regeneration of peripheral nerves in-vivo using new PCL-NGF/Tirofiban nerve conduits. *Biomaterials* 2011; 32: 734-743.
13. Gao C, Ma S, Ji Y, Wang JE, Li J. Sciatic nerve regeneration in rats stimulated by fibrin glue containing nerve growth factor: an experimental study. *Injury* 2008; 39(12): 1414-1420.
14. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, Azofra J, Andia I. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A* 2006; 77(2): 285- 293.

15. Pal US, Mohammad S, Singh RK, Das S, Singh N, Singh M. Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 2012; 3(2): 118-123.
16. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.
17. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A-. Une opportunit  en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2000; 42: 55-62.
18. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet rich fibrin: a second generation platelet concentrate. Part II: platelet related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 45–50.
19. Wu CL, Lee SS, Tsai CH, et al. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Aust Dent J* 2012; 57: 207–212.
20. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, et al. Effects of Choukroun’s platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 321–328.
21. Oliveira MR, Silva deC, Ferreira A, et al. Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 649-655
22. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, et al. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20: 111-116.
23. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006; 24(5): 227-234.
24. Carpenter MB: *Core text of neuroal Ulatomy*. (4th ed.), Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1991.
25. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part I: An over-view. *CRANIO* 2000; 18(4): 238-248.
26. Kruger L, Young RF. Specialized features of the trigeminal nerve and its central connections. In: Samil M, Jannetta PJ, (eds), *The cranial nerves*. New York: Springer-Verlag, 1981: p273-301.
27. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. 2nd ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, *Trigeminal nerve anatomy, Gray's Anatomy for students*. 2010: p851–852.
28. Cryer MH. *The Internai Anatomy of the Face* (2nd ed.) Philadelphia: Lea & Febiger, 1916.
29. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division. *CRANIO* 2001; 19(1): 8-12.

30. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH, eds. *Gray's anatomy* (37th ed.) Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.
31. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division. *CRANIO* 2001; 19(1): 8-12.
32. Brash JC, Jamieson EB. *Cunningham's textbook of anatomy* (8th ed.). London: Oxford University Press, 1947.
33. Hyman LH. *Comparative vertebrate anatomy*. Chicago: University of Chicago Press, 1944.
34. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part IV: the mandibular division. *CRANIO* 2001; 19(3): 153-161.
35. Nicholson ML: A study of the position of the mandibular foramen in the adult human mandible. *Anat Rec* 1985; 212:110-112.
36. Grover PS, Lorton L: Bifid mandibular nerve as a possible cause of inadequate anesthesia in the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41:177- 179.
37. Sindou M, Howeidy T, Acevedo G. Anatomical Observations During Microvascular Decompression for Idiopathic Trigeminal Neuralgia (with Correlations Between Topography of Pain and Site of the Neurovascular Conflict). Prospective Study in a Series of 579 Patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 1–13.
38. Mbajiorgu EF, Mawera G, Asala SA, Zivanovic S. Position of the mental foramen in adult black Zimbabwean mandibles: A clinical anatomical study. *Cent Afr J Med* 1998; 44:24-30.
39. Neiva RF, Gapski R, Wang HL. Morphometric analysis of implant-related anatomy in Caucasian skulls. *J Periodontol* 2004; 75:1061-1067.
40. Shankland WE. The position of the mental foramen in Asian Indians. *J Oral Implantol* 1994; 20:118-123.
41. Sawyer DR, Kiely ML, Pyle MA. The frequency of accessory mental foramina in four ethnic groups. *Arch Oral Biol* 1998; 43:417-420.
42. Bavitz JB, Harn SD, Hansen CA, Lang M. An anatomical study of mental neurovascular bundle-implant relationships. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8: 563-567.
43. Fishel D, Buchner A, Hershkowitz A, Kaffe I. Roentgenologic study of the mental foramen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;41:682-686.
44. Agthong S, Huanmanop T, Chentanez V. Anatomical variations of the supraorbital, infraorbital, and mental foramina related to gender and side. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:800-804.
45. Wang TM, Shih C, Liu JC, Kuo KJ. A clinical and anatomical study of the location of the mental foramen in adult Chinese mandibles. *Acta Anat (Basel)* 1986; 126: 29-33.
46. Jacobs R, Mraiwa N, Van Steenberghe D, Sanderink G, Quirynen M. Appearance of the mandibular incisive canal on panoramic radiographs. *Surg Radiol Anat* 2004;26:329-333.

47. Phillips JL, Weller RN, Kulild JC. The mental foramen: 1. Size, orientation, and positional relationship to the mandibular second premolar. *J Endod* 1990; 16:221-223.
48. Kuzmanovic DV, Payne AG, Kieser JA, Dias GJ. Anterior loop of the mental nerve: A morphological and radiographic study. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14: 464-471.
49. Juodzbaly G, Wang HL. Esthetic index for anterior maxillary implant-supported restorations. *J. Periodontol* 2010; 81(1): 34-42.
50. Pogrel MA, Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 901-907.
51. Sharawy M, Misch CE. Anatomy for dental implants. In: Misch CE, (ed), *Contemporary Implant Dentistry*, (2nd ed.) St. Louis: The CV Mosby Company. 1999: p217-224.
52. Greenstein G, Tarnow D. The mental foramen and nerve: clinical and anatomical factors related to dental implant placement: a literature review. *Journal of Periodontology* 2006; 77(12): 1933-1943.
53. Bagheri S, Meyer R, Cho S. A retrospective review of microsurgical repair of 186 inferior alveolar nerve injuries. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; 68(9): e27-e28.
54. Nakagawa Y, Kobayashi K, Ishii H, Mishima A, Asada K, Ishibashi K. Preoperative application of limited cone beam computerized tomography as an assessment tool before minor oral surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2002; 31(3): 322-326.
55. O'riordan BC. Coronectomy (intentional partial odontectomy of lower third molars). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2004; 98(3): 274-280.
56. Behnia H, Kheradvar A, Shahrokhi M. An anatomic study of the lingual nerve in the third molar region. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000; 58(6), 649-651.
57. Susarla SM, Kaban LB, Donoff RB, Dodson TB. Does early repair of lingual nerve injuries improve functional sensory recovery?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65(6): 1070-1076.
58. Wynn C.P. Brachial plexus injuries. *British journal of hospital medicine* 1984; 32(3), 130-132.
59. Ziccardi VB, Steinberg MJ. Timing of trigeminal nerve microsurgery: a review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2007; 65(7): 1341-1345.
60. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *Journal (Canadian Dental Association)* 1995; 61(4): 319-320.
61. Filo K, Schneider T, Locher MC et al. The inferior alveolar nerve's loop at the mental foramen and its implications for surgery. *The Journal of the American Dental Association*. 2014; 145(3): 260-269.

62. Krafft TC, Hickel R. Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery* 1994; 22(5): 294-296.
63. Pogrel MA, Bryan J, Regezi J. Nerve Damage Associated: With Inferior Alveolar Nerve Blocks. *The Journal of the American Dental Association* 1995; 126(8): 1150-1155.
64. Archer WH. *Oral and maxillofacial surgery*. WB Saunders Company; 1975.
65. Al-Khateeb TH, Bataineh AB. Pathology associated with impacted mandibular third molars in a group of Jordanians. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006; 64(11): 1598-602.
66. Zuniga JR, Meyer RA, Gregg JM, Miloro M, Davis LF. The accuracy of clinical neurosensory testing for nerve injury diagnosis. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 1998; 56(1), 2-8.
67. Ehrenfeld M, Cornelius CP, Altenmüller E, Riediger D, Sahl W. Nerve injuries following nerve blocking in the pterygomandibular space. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1992; 47(1): 36-39.
68. Meyer RA Protection of the lingual nerve during placement of rigid fixation after sagittal ramus osteotomy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1990; 48(10): 1135.
69. Travess HC, Cunningham SJ, Newton JT. Recovery of sensation after orthognathic treatment: Patients' perspective. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2008; 134(2): 251-259.
70. Schultze-Mosgau S, Krems H, Ott R, Neukam FW. A prospective electromyographic and computer-aided thermal sensitivity assessment of nerve lesions after sagittal split osteotomy and Le Fort I osteotomy. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2001; 59(2): 128-138.
71. Becerra L, Morris S, Bazes S, et al. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *Journal of Neuroscience* 2006; 26(42): 10646-10657.
72. Essick GK. Psychophysical assessment of patients with posttraumatic neuropathic trigeminal pain. *Journal of orofacial pain* 2004; 18(4).
73. Panula K, Finne K, Oikarinen K. Neurosensory deficits after bilateral sagittal split ramus osteotomy of the mandible—Influence of soft tissue handling medial to the ascending ramus. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2004; 33(6): 543-548.
74. Jääskeläinen SK, Peltola JK, Lehtinen R. The mental nerve blink reflex in the diagnosis of lesions of the inferior alveolar nerve following orthognathic surgery of the mandible. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1996; 34(1), 87-95.
75. Misch CE, Resnik R. Mandibular nerve neurosensory impairment after dental implant surgery: management and protocol. *Implant dentistry* 2010; 19(5): 378-386.
76. Van Sickels, JE, Hatch JP, Dolce C, Bays R, & Rugh JD. Effects of age, amount of advancement, and genioplasty on neurosensory disturbance after a bilateral sagittal split osteotomy. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2002; 60(9): 1012-1017.



77. Wolford LM, Bennett MA, Rafferty CG. Modification of the mandibular ramus sagittal split osteotomy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology* 1987; 64(2): 146-155.
78. Di S, Bell WH, Mannai C, Seale NS., Hurt WC., Taylor J, Waite DE. Long-term evaluation of human teeth after Le Fort I osteotomy: a histologic and developmental study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1988; 65(4): 379-386.
79. Spinelli G, Lazzeri D, Conti M, Agostini T, Mannelli G. Comparison of piezosurgery and traditional saw in bimaxillary orthognathic surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2014; 42(7): 1211-1220.
80. Hu J, Zhao Q, Tang J, Zheng Z, Qi MC. Changes in the inferior alveolar nerve following sagittal split ramus osteotomy in monkeys: a comparison of monocortical and bicortical fixation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 45(4): 265-271.
81. McLeod NMH, Bowe DC. Nerve injury associated with orthognathic surgery. Part 2: inferior alveolar nerve. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016; 54(4): 366-371.
82. Renton T, Hankins M, Sproate C, McGurk M. A randomised controlled clinical trial to compare the incidence of injury to the inferior alveolar nerve as a result of coronectomy and removal of mandibular third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005; 43(1): 7-12.
83. Pogrel MA, Goldman KE. Lingual flap retraction for third molar removal. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2004; 62(9): 1125-1130.
84. Moose SM. Surgical correction of mandibular prognathism by intra-oral subcondylar osteotomy. *British Journal of Oral Surgery* 1963; 1: 172-176.
85. Ko EC, Chen MY, Hsu M, Huang E, Lai, S. Intraoral approach for arthroplasty for correction of TMJ ankylosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2009, 38(12): 1256-1262.
86. Kryshtalskyj B, Weinberg S. An assessment for auriculotemporal syndrome following temporomandibular joint surgery through the preauricular approach. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1989; 47(1): 3-6.
87. Dolwick MF, Kretzschmar DP. Morbidity associated with the preauricular and perimeatal approaches to the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1982; 40(11): 699-700.
88. Weinberg S, Kryshtalskyj B. Facial nerve function following temporomandibular joint surgery using the preauricular approach. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 1992; 50(10): 1048-1051.
89. Kreutzige KL. Surgery of the temporomandibular joint. I. Surgical anatomy and surgical incisions. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology* 1984; 58(6): 637-646.
90. Hall D, Indresan AT, Kirk Jr, W, Dietrich MS. Prospective multicenter comparison of 4 temporomandibular joint operations. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2005; 63(8): 1174-1179.

91. Hall M.B, Brown RW, Lebowitz MS. Facial nerve injury during surgery of the temporomandibular joint: a comparison of two dissection techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1985; 43(1): 20-23.
92. Nellestam P, Eriksson, L. Preauricular approach to the temporomandibular joint: a postoperative follow-up on nerve function, hemorrhage and esthetics. *Swedish dental Journal* 1997; 21(1-2): 19-24.
93. do Egito Vasconcelo B.C, Bessa-Nogueir R, da Silv LCF. Prospective study of facial nerve function after surgical procedures for the treatment of temporomandibular pathology. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2007; 65(5): 972-978.
94. Yamamoto MK, D'Avila RP, de Cerqueira Lu JG. Evaluation of surgical retreatment of mandibular fractures. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2013; 41(1): 42-46.
95. Downie JJ, Devlin MF, Carton ATM, Hislop WS. Prospective study of morbidity associated with open reduction and internal fixation of the fractured condyle by the transparotid approach. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 47(5): 370-373.
96. Tasane A, Lamber M.A. Transosseous wiring in the treatment of condylar fractures of the mandible. *Journal of maxillofacial surgery* 1976; 4, 200-206.
97. Pogrel MA, Lee JS, Muff DF. Coronectomy: a technique to protect the inferior alveolar nerve. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2004; 62(12): 1447-1452.
98. Lydiatt DD. Litigation and the lingual nerve. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003; 61(2): 197-200.
99. Vora AR, Loescher AR, Craig GT, Boissonade FM, Robinson PP. A light microscopical study on the structure of traumatic neuromas of the human lingual nerve. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005; 99(4): 395-403.
100. Çoban YK, Çıralık H, Kurutaş EB. Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2006; 29: 1-2.
101. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*, 2004; 16: 1-7.
102. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathology* 1999; 9: 313-325.
103. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66: 237-288.
104. Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the Peripheral Nerve: *Plastic Surgery*. McCarthy JG (ed), WB Saunders, Philadelphia.1990: p630- 697.
105. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*. 2003; 30(2): 109–126.
106. Dvali L, Mackinnon S. Peripheral nerve repair and transfers. In: McCarthy JG, Galiano RD, Boutros SG. (eds), *Current therapy in plastic surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 568-573.
107. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle and Nerve*, 2000; 23: 863-873.

108. Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: injuries, degeneration and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol* 1997; 48: 446-447.
109. Brushart TM. Nerve repair and grafting, Green's Operative Hand Surgery. Green DP (ed), Churchill Livingstone. New York, 1999: p1381-1403.
110. Shyu BC, Danielsen N, Andersson SA, Dahlin LB. Effects of sympathetic stimulation on C-fibre response after peripheral nerve compression: an experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta Physiol Scand* 1990; 140: 237-243.
111. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve*. 1990; 13:785-800.
112. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*.1987; 58:145-169.
113. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951; 74:491-516.
114. Achauer BM, Eriksson E. *Plastic Surgery*, St. Louis, Mosby 2000; 1: 79-83.
115. Mackinnon S, Dellon A. *Surgery of the Peripheral Nerve*. New York, Thieme, 1998.
116. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, Di Scipio, F, Tos P, Czaja K, Fornaro M. Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *International review of neurobiology* 2009; 87: 27-46.
117. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg [Am]*. 2000; 25(3): 391-414.
118. Dahlin LB. The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand* 2004; 4(3).
119. Chiu DT, Smahel J, Chen L, Meyer V. Neurotropism revisited. *Neurol Res*. 2004; 26(4): 381-387.
120. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: past, present, and future of nerve repair. *J Reconstr Microsurg*. 1997; 13(3): 215-225.
121. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology* (2nd ed.) Philadelphia: Saunders Elsevier, 2001: p183-217.
122. Hall SM. Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1989; 15(6): 513-529.
123. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*. 1998;18(7):397-405.
124. Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. *Progress in Pain Research and Management*. 2001; 21: 1-18.
125. Wall P, Devor M, Seltzer Z, et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain*. 1979; 7(2):103-113.

- 126.** Sarikcioglu L, Ozkan O. Instrumentation Note: Yasargil-Phynox Aneurysm Clip: A Simple and Reliable Device For Making A Peripheral Nerve Injury. *International Journal of Neuroscience* 2003; 113(4): 455-464.
- 127.** Bennett GJ, Xie Y-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988; 33(1):87-107.
- 128.** Seltzer Z, Beilin B, Ginzburg R, et al. The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. *Pain*. 1991;46(3):327-336.
- 129.** Nizam SA, Ziccardi VB. Trigeminal nerve injuries: avoidance and management of iatrogenic injury. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27: 411-424.
- 130.** Robinson PP, Loescher AR, Yate JM, Smit K. G. Current management of damage to the inferior alveolar and lingual nerves as a result of removal of third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004; 42(4): 285-292.
- 131.** Bongenhielm U, Robinson PP. Spontaneous and mechanically evoked afferent activity originating from myelinated fibres in ferret inferior alveolar nerve neuromas. *Pain* 1996; 67(2-3), 399-406.
- 132.** Robinson PP. Nerve injuries resulting from the removal of impacted teeth. *Textbook and Colour Atlas of Tooth Impaction*, Copenhagen: Munksgaard, 1997: p469-490.
- 133.** Smith KG, Robinson PP. An experimental study of three methods of lingual nerve defect repair. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 1995; 53(9): 1052-1062.
- 134.** Seo K, Tanaka Y, Terumitsu M, Someya G. Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(10): 1193-1197.
- 135.** Johnson EO, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury* 2008; 39(Suppl 3): 30-36.
- 136.** Miloro M, Ruckman P 3rd, Kolokythas A. lingual nerve repair: to graft or not to graft? *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 1844-1850.
- 137.** LiR, LiuZ, PanY, ChenL, ZhangZ, LuL. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys* 2014;68:449- 54
- 138.** Hausamen JE, Schmelzeisen R. Current principles in microsurgical nerve. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1996; 34: 143-157.
- 139.** Merrill RG. Prevention, treatment, and prognosis for nerve injury related to the difficult impaction. *Dent Clin North Am* 1979; 23:471-488.
- 140.** Langhals NB, Urbanchek MG, Ray A, Brenner MJ. Update in facial nerve paralysis: tissue engineering and new technologies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22: 291-299.
- 141.** LaBanc JP Gregg, JM. Trigeminal nerve injuries. Basic problems, historical perspectives, early successes and remaining challenges. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1992; 4(2), 277-283.
- 142.** Steed MB, Mukhatyar V, Valmikinathan C, Bellamkonda RV. Advances in bioengineered conduits for peripheral nerve regeneration. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011; 19: 119-130.

- 143.** Pogrel MA, McDonald AR, Kaban LB. Gore- Tex tubing as a conduit for repair of lingual and inferior alveolar nerve continuity defects: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:319-321.
- 144.** Ghoreishian M, Rezaei M, Beni BH, Javanmard SH, Attar BM, Zalzali H. Facial nerve re- pair with Gore-Tex tube and adipose-derived stem cells: an animal study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71:577-587.
- 145.** Khaing ZZ, Schmidt CE. Advances in natural biomaterials for nerve tissue repair. *Neurosci Lett* 2012; 519:103-14.
- 146.** Khuong HT, Midha R. Advances in nerve re- pair. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:322.
- 147.** Jesuraj NJ, Santosa KB, Macewan MR, Moore AM, Kasukurthi R, Ray WZ, et al. Schwann cells seeded in acellular nerve grafts improve functional recovery. *Muscle Nerve* 2014; 49:267-276.
- 148.** Levi AD, Sonntag VK, Dickman C, Mather J, Li RH, Cordoba SC, et al. The role of cultured Schwann cell grafts in the repair of gaps within the peripheral nervous system of primates. *Exp Neurol* 1997; 143:25-36.
- 149.** Li B, Jung HJ, Kim SM, Kim MJ, Jahng JW, Lee JH. Human periodontal ligament stem cells repair mental nerve injury. *Neural Regeneration Research* 2013; 8: 2827-2837.
- 150.** Sugimura-Wakayama Y, Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Ogata K, Sakaguchi K, et al. Peripheral nerve regeneration by secretomes of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Stem Cells Dev* 2015; 24: 2687-2699.
- 151.** de Oliveira RF, de Andrade Salgado DM, Trevelin LT, Lopes RM, da Cunha SR, Aranha AC, et al. Benefits of laser phototherapy on nerve repair. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 1395-1406.
- 152.** Rochkind S, Barnea L, Razon N, Bartal A, Schwartz M. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. *Neurosurgery* 1987; 20: 843-847.
- 153.** Sameem M, Wood TJ, Bain JR. A systematic review on the use of fibrin glue for peripheral nerve repair. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 2381-2390.
- 154.** Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27(3):158-67.
- 155.** Young F, Favata BV. The fixation of skin grafts by thrombinplasma adhesion. *1944;15(3):378- 86.*
- 156.** Tidrick RT, Warner ED. Fibrin fixation of skin transplants. *Surgery* 1944;15:90.
- 157.** Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg* 2001;182(2):1- 7.
- 158.** Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987; 10(1):47-50.

- 159.** Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmel SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6): 638-646.
- 160.** Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008; 1(3-4): 165-174.
- 161.** Beitzel K, McCarthy MB, Russell RP, Apostolakos J, Cote MP, Mazzocca AD. Learning about PRP using cell-based models. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014; 4(1): 38-45.
- 162.** Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(4): 521-528.
- 163.** Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489-496.
- 164.** Raja SV, Naidu ME. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res* 2008; 19(1):42-46.
- 165.** Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30(2):97-102.
- 166.** Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(6):1502-8.
- 167.** Jameson CA. Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Laboratory Medicine* 2007; 38(1):39-42.
- 168.** Arora S, Agnihotri N. Platelet derived biomaterials for therapeutic use: review of technical aspects. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33(2):159-167.
- 169.** Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O'Connell SM, Ricci F, Pierini M, Squarzone S, Pagliaro PP, Oprita EI, Donati D. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *Eur Cell Mater* 2010; 20: 13-23.
- 170.** Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg* 2011; 1(1): 53-57.
- 171.** Kawase T. Platelet-rich plasma and its derivatives as promising bioactive materials for regenerative medicine: basic principles and concepts underlying recent advances. *Odontology* 2015; 103(2): 126-135.
- 172.** Shah R, Thomas R, Mehta DS. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry* 2017; 25(2): 64-72.
- 173.** Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2001; 42: 55-62.

- 174.** Dohan Ehrenfest DM. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110(3): 275-278.
- 175.** Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009; 27(1):63-69.
- 176.** Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(7): 1145-1155.
- 177.** Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* 2010; 81(4): 546-555.
- 178.** Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34(11): 1774-1778.
- 179.** Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(3): 341-352.
- 180.** Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, de Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Arch Oral Biol.* 2010; 55(3): 185-94.
- 181.** Tunali M, Ozdemir H, Kucukodaci Z, Akman S, Firatli E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(5):438-443.
- 182.** Pradeep AR, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E, Naik SB. Platelet-Rich Fibrin Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of Three-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2012; in press.
- 183.** Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012; 83(12): 1499-1507.
- 184.** Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol.* 2009; 80(11): 1694-1697.

- 185.** Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol.* 2011;37(6):681-90.
- 186.** Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol.* 2009; 80(12):2056-64.
- 187.** Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(7):1207-30.
- 188.** Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(7):1231-56.
- 189.** Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso M, Dohan D. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent* 2009; 1(6):21-30.
- 190.** Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets* 2018; 29(2): 171-184.
- 191.** Dojan Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibli JA, Wang HL, Zou D, Bernard J.P. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. *Poseido J* 2013; 1: 17-28.
- 192.** Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang B, Wang HL, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and brin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 2: macroscopic, photonic microscopy and Scanning Electron Microscopy analysis of 4 kinds of L-PRF clots and membranes. *Poseido* 2014; 2: 141-154.
- 193.** Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Muhyı J, Dohan DM. Platelet rich fibrin: A second generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 56-60.
- 194.** Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Muhyı J, Dohan DM. Platelet rich fibrin:A second generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 299-303.
- 195.** Thorat M. Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(10):925-932.



- 196.** Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2011; 82(10):1396-1403.
- 197.** Braccini F, Dohan DM. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposuction (Coleman's technique): preliminary results. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007; 128(4):255-260.
- 198.** Cervelli V, Palla L, Pascali M, De AB, Curcio BC, Gentile P. Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33(5):716-721.
- 199.** Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*: 2006; 101(3):51-55.
- 200.** Brady ST. Fast axonal transport in isolated axoplasm from the squid giant axon. In *Axoplasmic Transport*. RS. Smith and MA. Bisby (eds.), Alan R. Liss: New York. 1987: p.113-137.
- 201.** Dustin P. *Microtubules*. Springer-Verlag:New York, 1984.
- 202.** Cleveland DW. The multitubulin hypothesis revisited: What have we learned? *J. Cell Biol.* 1987; 104: 381-383.
- 203.** Sullivan KF. Structure and utilization of tubulin isotypes. *Ann. Rev. Cell Biol.* 1988; 4: 687-716.
- 204.** Villasante A, Wang D, Dobner P, Dolph P, Lewis SA, Cowan NJ. Six mouse  $\alpha$ -tubulin mRNAs encode five distinct isotypes: Testis-specific expression of two sister genes. *Molec. Cell. Biol.* 1986; 6: 2409- 2419.
- 205.** Burgoyne RD, Cambray-Deakin MA, Lewis SA, Sarkar S, Cowan NJ. Differential distribution of P-tubulin isotypes in cerebellum. *EMBO J* 1988; 7:2311-2319.
- 206.** Lec MK, Tuttle JB, Rebhun LI, Cleveland DW, Frankfurter A. The expression and posttranslational modification of a neuron-specific beta-tubulin isotype during chick embryogenesis. *Cell Motil Cytoskel* 1990; 17:118-132.
- 207.** Oblinger MM, Wong J. Changes in cytoskeletal gene expression during axonal regrowth in mammalian neurons. In Seil FJ: "Advances in Neural Regeneration Research, Neurology and Neurobiology." New York: Wiley-Liss, 1990: p257-275.
- 208.** Moskowitz PF, Smith R, Pickett J, Frankfurter A, Oblinger MM. Expression of the class III  $\beta$ -tubulin gene during axonal regeneration of rat dorsal root ganglion neurons. *Journal of neuroscience research* 1993; 34(1): 129-134.
- 209.** Hoffman PN, Cleveland DW. Neurofilament and tubulin gene expression recapitulates the developmental program during axonal regeneration: Induction of a specific p-tubulin isotype. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85:4530-4533.
- 210.** Oblinger MM, Szumlas RA, Wong J, Luizzi FJ. Changes in cytoskeletal gene expression affect the composition of regenerating axonal sprouts elaborated by dorsal root ganglion neurons in vivo. *J Neurosci* 1989; 9:2645-2653.

- 211.** Wong L, Oblinger MM. Changes in neurofilament gene expression occur after axotomy of dorsal root ganglion neuron: an in situ hybridization study. *Met Brain Dis* 1987; 2: 291-303.
- 212.** Kretsinger RH. Why cells must export calcium, in: F. Bronner (Ed.), *Intracellular Calcium Regulation*, Alan R. Liss, Inc., New York, 1990: p439-457.
- 213.** Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000; 1: 11-21.
- 214.** Kretsinger RH. Structure and evolution of calcium modulated proteins, *CRC Crit. Rev. Biochem.* 1980; 8: 119-174.
- 215.** Kretsinger RH, Tolbert D, Nakayama S, Pearson W. The EF-hand, homologs and analogs, in: C.W. Heizmann (Ed.), *Novel Calcium Binding Proteins. Fundamentals and Clinical Applications*, Springer-Verlag, New York, 1991: p17-37.
- 216.** Moore BW. Chemistry and biology of the S-100 protein. *Scandinavian Journal of Immunology* 1982; 15 (Suppl. 9): 53-74.
- 217.** Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain research bulletin* 1995; 37(4): 417-429.
- 218.** Donato R. S-100 proteins. *Cell Calcium* 1986; 7: 123-145.
- 219.** Kligman D, Hilt DC. The S100 protein family. *Trends in Biochemical Sciences* 1988; 13: 437-443.
- 220.** Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1965; 6: 739-44.
- 221.** Cocchia D, Michetti F, Donato R. Immunochemical and immuno-cytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. *Nature* 1981; 294: 85-87.
- 222.** Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003; 60(6): 540-551.
- 223.** Haimato H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest* 1987; 57(5): 489-498.
- 224.** Menutt NS. S100 family of multipurpose calcium-binding proteins. *J Cutan Pathol* 1998; 25(10): 521-529.
- 225.** Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of the  $\alpha$  subunit in bovine brain S-100 protein. *Eur. J. Biochem.* 1981; 116:79-86.
- 226.** Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of S-100 protein (PAP I-b) and its relationship to calcium-binding proteins. *Eur. J. Biochem.* 1978; 89:379-89388.
- 227.** Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *BBA* 1999; 1450(3): 191-231.
- 228.** Donato R, 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles.
- 229.** Marenholz I, Lovering RC, Heizmann CW. An update of the S100 nomenclature. *BBA* 2006; 1763(11): 1282-1283.

- 230.** Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS, 2006. Calcium dependent and – independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J.* 2006; 396: 201-214.
- 231.** Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60(6): 614-32
- 232.** Winningham-Major F, Staecker JL, Barge SW, Coat S, Van Eldik LJ Neurite expansion and neuronal survival activities of recombinant S100B protein that differ in the content and position of cysteine residues *J Cell Biol* 1989; 109: 3063-3071.
- 233.** Heinzmann CW. Ca<sup>+2</sup>-binding S100 Proteins in the central nervous system *Neurochem Res* 1999; 24: 1097-110.
- 234.** Nishikawa T, Lee ISM, Shiraishi N, Ishikawa T, Ohta Y, Nishikimi M. Identification of S100B protein as copper binding protein and its suppression of copper-induced cell damage *J. Biol Chem* 1997; 272: 23037-23041.
- 235.** Shafer BW, Heinzmann CW, The S100 Family of EF-hand calcium-binding proteins, functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 134-140.
- 236.** Lam V, Albrecht M, Takechi R, Giles C, James A, Foster J, Mamo JCL. The serum concentration of the calcium binding protein S100B is positively associated with cognitive performance in older adults. *Frontiers in aging neuroscience* 2013; 5: 61.
- 237.** Sorci G, RiuZZi F, Arcuri C, Tubaro C, Bianchi R, Giambanco I, Donato R. S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World journal of biological chemistry* 2013; 4(1): 1.
- 238.** Isobe T, Ichimori K, Nakajima T, Okuyama T The a subunit of S-100 protein is present in tumor cells of human malignant melanoma, but not in Schwannoma. *Brain Res* 1984; 294:381.
- 239.** Zacchigna S, Ruiz de Almodovar C., and Carmeliet P. Similarities between angiogenesis and neural development: What small animal models can tell us. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2008; 80: 1–55.
- 240.** Sunderland SS. *Nerves and Nerve Injuries* (2nd Ed.). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978.
- 241.** Lundborg G. *Nerve Injury and Repair*. Elsevier, Philadelphia, PA, 2004.
- 242.** Case LC, Tessier-Lavigne M. Regeneration of the adult central nervous system. *Current biology* 2005; 15(18), R749-R753.
- 243.** Waldram M. Peripheral nerve injuries. *Trauma* 2003; 5(2): 79-96.
- 244.** Urabe T, Zhao Q, Lundborg G, et al. Effects of delayed nerve repair on regeneration of rat sciatic nerve. *Restor Neurol and Neurosci* 1995; 9:1-5.
- 245.** Jerjes W, Upile T, Shah P, Nhembe F, Gudka D, Kafas P, McCarthy E, Abbas S, Patel S, Hamdoon Z, Abiola J, Vourvachis M, Kalkani M, Al-Khawalde M, Leeson R, Banu B, Rob J, El- Maaytah M, Hopper C. Risk factors associated with injury to the inferior alveolar and lingual nerves following third molar surgery-revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:335–345.

246. Andrabi SM, Alam S, Zia A, Khan MH, Kumar A. Mental nerve paresthesia secondary to initiation of endodontic therapy: a case report. *Restor Dent Endod* 2014; 39:215–219
247. Pogrel MA. Damage to the inferior alveolar nerve as the result of root canal therapy. *J Am Dent Assoc* 2007; 138:65–69
248. Wijbenga JG, Verlinden CR, Jansma J, Becking AG, Stegenga B. Long-lasting neurosensory disturbance following advancement of the retrognathic mandible: distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38:719–725
249. Yoshioka I, Tanaka T, Khanal A, Habu M, Kito S, Kodama M, Oda M, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Fukai Y, Tokitsu T, Tomikawa M, Seta Y, Tominaga K, Morimoto Y. Relationship between inferior alveolar nerve canal position at mandibular second “molar in patients with prognathism and possible occurrence of neurosensory disturbance after sagittal split ramus osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:3022–3027
250. Yamauchi K, Takahashi T, Kaneuji T, Nogami S, Yamamoto N, Miyamoto I, Yamashita Y. Risk factors for neurosensory disturbance after bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 70:401–406
251. Bagheri SC, Meyer RA, Khan HA, Steed MB. Microsurgical repair of peripheral trigeminal nerve injuries from maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:1791–1799.
252. Navarro X, Vivo M, Valero-Cabre A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol* 2007;82(4):163-201.
253. Aydoğ ST, Tetik O, Demirel A ve ark. Sporda periferik sinir yaralanmaları. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2005; 15: 250-256.
254. Kurtoğlu Z, Oztürk AH, Bağdatoğlu C, et al. Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. *Acta Med Okayama* 2005; 59: 37-44.
255. Diao E, Vannuyen T. Techniques for primary nerve repair. *Hand Clin* 2000; 16: 53–66.
256. Trumble, T. E. Peripheral nerve injury: Pathophysiology and repair. In “Trauma” DV Feliciano, EE Moore, KL Mattox, (Eds.), McGraw-Hill, New York, NY. 1999: p2048–2053.
257. Townsend PL. Microsurgical techniques in reconstructive surgery. In *Operative Surgery and Management*, G. Keen and JR Farndon, (Eds.), 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, 1994: p434–435.
258. West CA, Davies KA, Hart AM, Wiberg M, Williams SR, Terenghi G. Volumetric magnetic resonance imaging of dorsal root ganglia for the objective quantitative assessment of neuron death after peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2007;203:22-33.
259. Cabaud HE, Rodkey WG, Nemeth TJ. Progressive ultrastructural changes after peripheral nerve transection and repair. *J Hand Surg [Am]* 1982;7:353-65.

- 260.** Welch JA, Kraus KH, Wells MR, Blunt DG, Weremowitz J. Effect of combined administration of insulin-like growth factor and platelet-derived growth factor on the regeneration of transected and anastomosed sciatic nerve in rats. *Am J Vet Res* 1997; 58(9):1033-1037.
- 261.** Grothe C, Nikkhah G. The role of basic fibroblast growth factor in peripheral nerve regeneration. *Anat Embryol* 2001;204(3):171-177.
- 262.** Emel E, Ergun SS, Kotan D, Gursoy EB, Parman Y, Zengin A, Nurten A. Effects of insulin-like growth factor-I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Neurosurg* 2011;114(2):522-528.
- 263.** Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope* 2007;117(1):157-165.
- 264.** Yu W, Wang J, Yin J. Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. *Int J Neurosci* 2011;121(4):176-180.
- 265.** Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, Park JS, Han JY, Lee KH, Cho YB. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope* 2010;120(5):907- 913.
- 266.** Anitua E, Pelacho B, Prado R, Aguirre JJ, Sanchez M, Padilla S, Aranguren XL, Abizanda G, Collantes M, Hernandez M, Perez-Ruiz A, Penuelas I, Orive G, Prosper F. Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release* 2015; 202:31-39.
- 267.** Eccleston PA, Funa K, Heldin CH. Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF alpha- and beta-receptors in the peripheral nervous system: an analysis of sciatic nerve and dorsal root ganglia. *Dev Biol* 1993;155(2):459- 470.
- 268.** Sakiyama-Elbert SE, Hubbell JA. Controlled release of nerve growth factor from a heparin-containing fibrin-based cell ingrowth matrix. *J Control Release* 2000;69(1):149-158.
- 269.** Allamargot C, Pouplard-Barthelaix A, Fressinaud C. A single intracerebral microinjection of platelet-derived growth factor (PDGF) accelerates the rate of remyelination in vivo. *Brain Res* 2001;918(1-2):28-39.
- 270.** Oya T, Zhao YL, Takagawa K, Kawaguchi M, Shirakawa K, Yamauchi T, Sasahara M. Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia* 2002;38(4):303-312.
- 271.** Lee AC, Yu VM, Lowe JB, 3rd, Brenner MJ, Hunter DA, Mackinnon SE, Sakiyama- Elbert SE. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol* 2003;184(1):295-303. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(4):489-496.
- 272.** Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl* 2009;11(2):215-221.

- 273.** Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 2008; 24(3):159-167.
- 274.** Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, et al: Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol* 2014; 53: 109.
- 275.** Zheng C, Zhu Q, Liu X, et al: Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10: 428.
- 276.** Sanchez M, Anitua E, Delgado D, et al: Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 197.
- 277.** Pripatnanont P, Nuntanaranont T, Vongvatcharanon S, Phurisat K. The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit's calvarial defects. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(8):191-200.
- 278.** Acar AH, Yolcu U, Gul M, Keles A, Erdem NF, Altundağ Kahraman S. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in the rabbit calvarium. *Arch Oral Biol* 2015;60(4):606-614.
- 279.** Lichtenfels M, Colome L, Sebben AD, Braga-Silva J. Effect of Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery* 2013;33(5):383-390.
- 280.** Drespe IH, Polzhofer GK, Turner AS, Grauer JN. Animal models for spinal fusion. *Spine J* 2005;5(6):209-216.
- 281.** Pellegrini G, Seol YJ, Gruber R, Giannobile WV. Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *J Dent Res* 2009;88(12):1065-1076.
- 282.** Angius D, Wang H, Spinner RJ, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski MJ, Windebank AJ. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials* 2012;33(32):8034-8039.
- 283.** Rodriguez FJ, Valero-Cabre A, Navarro X. Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury. *Drug Discov Today Dis Models* 2004;1:177-85.
- 284.** Tos, P, Ronchi, G, Nicolino, S, et al. Employment of the mouse median nerve model for the experimental assessment of peripheral nerve regeneration. *J. Neurosci. Methods* 2008; 169: 119-127.
- 285.** Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of the nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:384-8.
- 286.** Luís AL, Amado S, Geuna S, et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *Journal of neuroscience methods* 2007; 163(1), 92-104.
- 287.** Lee HB, Blaufox MD. Blood volume in the rat. *J Nucl Med* 1985;26(1):72-76.
- 288.** Lippman RW. Blood, plasma, and drawn blood volumes in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 66(1):188-191.

- 289.** Varejao ASP, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, Geuna S, Giacobini-Robecchi, MG. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J. Neurotrauma* 2004; 21: 1652–1670.
- 290.** Dellon AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Annals of plastic surgery* 1989; 23(3): 197-202.
- 291.** Shen N, Zhu J. Application of sciatic functional index in nerve functional assessment. *Microsurgery* 1995; 16(8): 552-555.
- 292.** Dijkstra JR, Meek MF, Robinson PH, Gramsbergen A. Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. *Journal of neuroscience methods* 2000; 96(2): 89-96.
- 293.** Tos P, Ronchi G, Papalia I, Sallen,V, Legagneux J, Geuna S, Giacobini-Robecchi, M. Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research: Part I—Experimental models. *International review of neurobiology* 2009; 87: 47-79.
- 294.** Hadlock T, Kowaleski J, Lo D, Bermejo R, Zeigler HP, Mackinnon S, Heaton, JT. Functional assessments of the rodent facial nerve: A synkinesis model. *Laryngoscope* 2008; 118: 1744–1749.
- 295.** Gonzalez-Forero D, Portillo F, Sunic CR, Moreno-Lopez B. Nerve injury reduces responses of hypoglossal motoneurons to baseline and chemoreceptor-modulated inspiratory drive in the adult rat. *J. Physiol.* 2004; 15: 991–1011.
- 296.** Atsumi Y, Imai T, Matsumoto K, Sakuda M, Kurisu K, Wakisaka S. Effects of neonatal injury of the inferior alveolar nerve on the development and regeneration of periodontal nerve fibers in the rat incisor. *Brain Res.* 2000; 21: 201–209.
- 297.** Moradzadeh A, Borschel GH, Luciano JP, Whitlock EL, Hayashi A, Hunter DA, Mackinnon SE. The impact of motor and sensory nerve architecture on nerve regeneration. *Exp. Neurol.* 2008; 212: 370–376.
- 298.** Naftel JP, Richards LP, Pan M, Bernanke JM. Course and composition of the nerves that supply the mandibular teeth of the rat. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 1999; 256(4): 433-447.
- 299.** Yucesoy T, Kutuk N, Canpolat DG, Alkan A. Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2017; 75(11): 2323-2332.
- 300.** Sarikcioglu L, Yaba A, Tanriover G, Demirtop A, Demir N, Ozkan O. Effect of severe crush injury on axonal regeneration: A functional and ultrastructural study. *J. Reconstr. Microsurg.* 2007; 23: 143–149.
- 301.** Ronchi G, Nicolino S, Raimondo S, Tos P, Battiston B, Papalia I, Varejao A, Giacobini-Robecchi MG, Perroteau I, Geuna, S. Functional and morphological assessment of a standardized crush injury of the rat median nerve. *J. Neurosci. Methods* 2009; 179: 51–57.
- 302.** Sarikcioglu L, Demir N, Demirtop A. A standardized method to create optic nerve crush: Yasargil aneurysm clip. *Experimental eye research* 2007; 84(2), 373-377.
- 303.** Yasargil MG. From the microsurgical laboratory to the operating theatre. *Acta Neurochir. (Wien)* 2005; 147: 465-468.

- 304.** Carriel V, Garzón I, Alaminos M, Cornelissen M. Histological assessment in peripheral nerve tissue engineering. *Neural regeneration research* 2014; 9(18): 1657.
- 305.** Moskowitz PF, Oblinger M. Sensory neurons selectively upregulate synthesis and transport of the beta III-tubulin protein during axonal regeneration. *Journal of Neuroscience* 1995; 15(2): 1545-1555.
- 306.** Jiang YQ, Pickett J, Oblinger MM. Long-term effects of axotomy on  $\beta$ -tubulin and NF gene expression in rat DRG neurons. *Neural Plasticity* 1994; 5(2): 103-114.
- 307.** Bayram B, Akdeniz SS, Diker N, Helvacioğlu F, Erdem SR. Effects of Platelet-Rich Fibrin Membrane on Sciatic Nerve Regeneration. *Journal of Craniofacial Surgery* 2018; 29(3): e239-e243.
- 308.** Torul D, Bereket MC, Onger ME, Altun G. Comparison of the Regenerative Effects of Platelet-Rich Fibrin and Plasma Rich in Growth Factors on Injured Peripheral Nerve: An Experimental Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 76(8): e1-e12.
- 309.** Spreca A, Rambotti MG, Rende M, Saccardi C, Aisa MC, Giambanco I, Donato R. Immunocytochemical localization of S-100b protein in degenerating and regenerating rat sciatic nerves. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 1989; 37(4): 441-446.
- 310.** Luis CJ, Contopoulos AN. *Basic Histology* 1997; 1: 161-163.
- 311.** Simon P. Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration, *Microsurgery* 1998; 18: 397-405.
- 312.** Fex Svennigsen A, Dahlin LB. Repair of the peripheral nerve-remyelination that works. *Brain Sci.* 2013;3:1182-1197.
- 313.** Gupta R, Steward O. Chronic nerve compression induces concurrent apoptosis and proliferation of Schwann cells. *Journal of Comparative Neurology* 2003; 461(2): 174-186.
- 314.** Hei WH, Byun SH, Kim JS., et al. Effects of electromagnetic field (PEMF) exposure at different frequency and duration on the peripheral nerve regeneration: in vitro and in vivo study. *International Journal of Neuroscience* 2016; 126(8): 739-748.
- 315.** Liu GM, Xu K, Li J, Luo YG. Curcumin upregulates S100 expression and improves regeneration of the sciatic nerve following its complete amputation in mice. *Neural regeneration research* 2016; 11(8): 1304.
- 316.** Somay H, Emon ST, Uslu S, Orakdogan M, Meric ZC, Ince U, Hakan T. The Histological Effects of Ozone Therapy on Sciatic Nerve Crush Injury in Rats. *World neurosurgery* 2017; 105: 702-708.
- 317.** Ikumi A, Hara Y, Yoshioka T, Kanamori A, Yamazaki M. Effect of local administration of platelet-rich plasma (PRP) on peripheral nerve regeneration: An experimental study in the rabbit model. *Microsurgery* 2018; 38(3): 300-309.



EGE ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

SAYI: 2017-059  
KONU: Onay

16.08.2017

Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda “RATLARDA MENTAL SINIR HASARININ TEDAVİSİNDE FARKLI SANTIİRİFÜJ DEĞERLERİ İLE ELDE EDİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (PRF) ETKİLERİNİN HISTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ” isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.

**Yürütücü:** Prof.Dr. Nergiz YILMAZ, İzmir Katip Çelebi Üniv. Dış Hekimliği Fak.  
Yrd. Doç. Dr. Nihat LAÇİN, İzmir Katip Çelebi Üniv. Dış Hekimliği Fak.  
Araş.Gör.Dr. Bayram Fatih EFEÖĞLU, İzmir Katip Çelebi Ün. Dış Hekimliği Fak.

Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Lokman ÖZTÜRK  
(E.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı)

Prof. Dr. N. Ülkü KARABAY YAVAŞOĞLU

Prof. Dr. Aytül ÖNAL (KATILMADI)

Prof. Dr. Hüseyin TEZEL

Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Prof. Dr. Haşmet ÇAĞIRGAN

Prof. Dr. Figen KIRKPINAR (KATILMADI)

Prof. Dr. Uğur KAYA (KATILMADI)

Yrd. Doç. Dr. Sumru SÖZER KARADAĞLI

Öğr. Gör. Dr. M. Ayberk OKTAY

Vet. Hek. F. Emrah SOYLU

Özcan NALBANTOĞLU

Tingiz ÖZCAN (KATILMADI)

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Bayram Fatih EFEOĞLU

**Doğum Yeri:** Antalya / Elmalı

**Doğum Tarihi:** 10/03/1989

**Bildiği Yabancı Diller:** İngilizce

**Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):**

Elmalı Atatürk İlköğretim Okulu (1996-2003)

Aksu Anadolu Öğretmen Lisesi (2003-2007)

Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2014)

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D. Ortak Doktora Programı (2015-2019)

**Katıldığı Kongre/Kurs:**

ACBİD 10<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS, ANTALYA, TURKEY, 2016.

ACBİD 11<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS, ANTALYA, TURKEY, 2017.

EAO 26<sup>th</sup> ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, MADRID, SPAIN, 2017.

EAO 27<sup>th</sup> ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, VIENNA, AUSTRIA, 2018.

TOİD XXX<sup>th</sup> INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONGRESS, İSTANBUL, 2019.

**e-mail:** dt.fatihefeoglu@gmail.com