

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**PLATELETTEN ZENGİN FİBRİN (PRF) VE KONSANTRE BÜYÜME  
FAKTÖRLERİNİN (CGF) MANDİBULA KIRIKLARININ  
İYİLEŞMESİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
Soydan KILIÇ

**Danışman**  
Doç. Dr. Ufuk TATLI

**HATAY-2017**

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**PLATELETTEN ZENGİN FİBRİN (PRF) VE KONSANTRE BÜYÜME  
FAKTÖRLERİNİN (CGF) MANDİBULA KIRIKLARININ  
İYİLEŞMESİNDE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
SOYDAN KILIÇ

**Danışman**  
Doç. Dr. UFUK TATLI

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 14681  
nolu proje olarak desteklenmiştir.

**HATAY – 2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve mesleki gelişimimde katkılarını esirgemeyen; yürüttüğüm tez çalışması boyunca bilgi, deneyim ve yardımını her zaman yanımda hissettiğim Sayın Doç. Dr. İbrahim DAMLAR'a ve tez çalışmalarım esnasında bana her konuda destek olan değerli danışman hocam Çukurova Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ufuk TATLI' ya,

Tez çalışmam süresince içten yardımlarından dolayı Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Nizami DURAN' a, Mustafa Kemal Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Mert BÜLTE' ye,

Uzmanlık eğitimimi tamamlamamda katkısı olan Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesinin tüm öğretim üyelerine, başta Dt. Berk TURGAY olmak üzere asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Tez çalışmam sırasında verdikleri desteklerden dolayı Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi akademik ve idari personeline,

Çalışmamı 14681 nolu bilimsel araştırma projesi ile destekleyen Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Tüm hayatım boyunca verdikleri karşılıksız sevgi ve destekleri ile sonsuz fedakarlıkları için sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Tüm mesleki hayatımda varlığı ile bana güç veren sevgili eşim Övgü KILIÇ ve biricik kızım Gülce' ye,

Sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Mandibula Kırığı	2
2.1.1 Mandibula Kırığının Tarihçesi	2
2.1.2 Mandibula Kırıklarının Etiyolojisi	3
2.1.3 Mandibula Kırıklarının Tipleri ve Sınıflandırılması	3
2.2 Kemiğin Yapısı	4
2.2.1 Kemik Hücreleri	4
2.3 Kemik oluşumu (osteogenezis) ve gelişimi	4
2.4 Kemik Yapım Mekanizmaları	5
2.4.1 İntramembranöz Kemikleşme Mekanizması	5
2.4.2 Endokondral Kemik Yapımı	6
2.5 Kırık	6
2.6 Kırık İyileşmesi	7
2.6.1 Kallus Oluşum Mekanizması	7
2.6.2 Remodelasyon Fazı	8
2.6.3 Kırık İyileşmesinin Biyokimyasal Değerlendirilmesi	9
2.7 Trombositten Zengin Kan Ürünleri	10
2.7.1 Trombositten Zengin Plazma (PRP)	11
2.8.1 Trombositten Zengin Fibrin (PRF)	12
2.8 Konsantre Büyüme Faktörleri(CGF)	16

2.8.1 CGF Etki Mekanizması	18
2.8.2 CGF'den Salınan Büyüme Faktörleri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 Cerrahi Operasyonlarda Kullanılan Gereçler	22
3.2 Yöntem	23
3.3 Cerrahi İşlemler	24
3.3.1 Operasyon Sonrası İşlemler	29
3.3.2 Sakrifikasyon	29
3.4 Histomorfometrik İnceleme Aşamaları	31
3.5 İstatistiksel İnceleme	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	63

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Plateletten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin-PRF).....	14
Şekil 2.2. PRF hazırlamada kullanılan santrifüj cihazı.....	15
Şekil 2.3. CGF hazırlamak için kullanılan santrifüj cihazı.....	16
Şekil 2.4. Konsantre Büyüme Faktörü (Concentrated Growth Factors-CGF).....	17
Şekil 3.1. Operasyon öncesi cerrahi saha hazırlığı .....	25
Şekil 3.2. Cerrahi işlem önce bölgeye lokal anestezi uygulanması .....	25
Şekil 3.3. Cerrahi sahanın povidon iyot ile dezenfeksiyonu.....	26
Şekil 3.4. Submandibular bölgede insizyon yapılması.....	26
Şekil 3.5. Diseksiyon ile mandibular kemiğin açığa çıkarılması.....	27
Şekil 3.6. Kırık hattı ve miniplak ile fiksasyon .....	28
Şekil 3.7. İyileşme periyodu sonrası rezeke edilmiş mandibula fragmanları .....	30
Şekil 3.8. Rezeke edilmiş mandibula fragmanlarından miniplak ve vidaların çıkarılmış hali .....	30
Şekil 3.9. Çeşitli oranlarda etil alkol içeren dehidratasyon kapları .....	31
Şekil 3.10. Örneklerin içerisine gömüldüğü şeffaf akril.....	32
Şekil 3.11. Polimerizasyon ünitesi.....	33
Şekil 3.12. Akril blokların plastik lamlara yapıştırılmasında kullanılan akrilik yapıştırıcı.....	33
Şekil 3.13. Akril bloklar ile plastik lamların yapıştırılmasında kullanılan presli yapıştırma ünitesi.....	34
Şekil 3.14. Testereli kesme cihazı (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau) .....	35
Şekil 3.15. Zımparalı mikro-aşındırma cihazı .....	35
Şekil 3.16. Toulidin Mavisi ile boyanmış, mikroskopta incelenmeye hazır kesit .....	36
Şekil 3.17. 1 mm ölçekli histomorfometrik kesit.....	37
Şekil 3.18. 500 µm ölçekli histomorfometrik kesit .....	37

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kırık tipleri ve özellikleri .....	3
Çizelge 3.1. Parfitt ve ark. <sup>81</sup> tarafından 1987 yılında tarif edilen ve Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Birliği'nce (ASBMR) kabul edilen birimlendirme sistemi .....	38
Çizelge 3.2. 15 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması (Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma hesabına göre gösterilmiştir ve her grup için $n=8$ 'dir.) .....	40
Çizelge 3.3. 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması (Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma hesabına göre gösterilmiştir ve her grup için $n=8$ 'dir.) .....	41
Çizelge 3.4. Kontrol grubundan 15 ve 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması. $n=8$ ( Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma hesabına göre gösterilmiştir ve P değeri Wilcoxon sıralama testi içindir).....	42
Çizelge 3.5. PRF grubundan 15 ve 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması. (P değeri Wilcoxon sıralama testi içindir.) .....	42
Çizelge 3.6. CGF grubundan 15 ve 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması. (P değeri Wilcoxon sıralama testi içindir.) .....	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- CGF : Concentrated Growth Factor (Konsantre Büyüme Faktörleri)  
EGF : Epitelial Growth Factor (Epitelyal Büyüme Faktörü)  
FGF : Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)  
IGF : Insulin Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)  
mm : Milimetre  
PDGF : Platelet Derived Growth Factor (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü)  
PRF : Platelet Rich Fibrin (Plateletten Zengin Fibrin)  
PRP : Platelet Rich Plasma (Plateletten Zengin Plazma)  
Rpm : Revolution Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)  
TGF-b : Transforming Growth Factor Beta ( Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)



## ÖZET

### **Plateletten Zengin Fibrin (prf) ve Konsantre Büyüme Faktörlerinin (cgf) Mandibula Kırıklarının İyileşmesinde Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması**

**Giriş ve Amaç:** Mandibula kırıklarının tedavisinde uzun yıllardır miniplak ile açık redüksiyon yöntemi uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı ise plateletten zengin fibrin (PRF) ve Konsantre Büyüme Faktörleri (CGF) gibi otojen ürünlerin mandibula kırıklarının iyileşmesinde etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 24 adet (ortalama 3 kg) iskeletsel gelişimini tamamlamış Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Denekler sedasyon altındayken mandibula kemiklerine tek taraflı kemik kesisi yapıldı. Kemik segmentlerinin repozisyonunun sağlanmasından sonra 4 delikli miniplak ve 4'er adet mini vida ile fiksasyon sağlandı. Fraktüre uğramış segmentlerin fiksasyonu için toplamda 24 adet mini plak ve 96 adet mini plak vidası kullanıldı. Deney grubunda bulunan 8 tavşanın mandibulasında oluşturulan tek taraflı kırık hatlarına bir sefere mahsus olmak üzere PRF, diğer deney grubunda bulunan 8 tavşanın mandibulasında oluşturulan tek taraflı kırık hatlarına yine bir sefere mahsus olmak üzere CGF tatbik edildi. Kontrol grubunda bulunan tavşanların mandibulasında oluşturulan tek taraflı kırık hatlarının ise spontan iyileşmesi takip edildi. 15 günlük ve 30 günlük iyileşme periyotları sonrası sakrifiye edilen tavşanların opere edilen ve kırık hattını da içeren alan rezeke edildi. Akril bloklar içerisine gömülen örnekler önce testere ile daha sonra ise zımparalama işleminden geçirilerek mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi. Fotoğrafları çekilen örneklerin histomorfometrik incelemeleri yapıldı.

**Bulgular:** Histomorfometrik incelemelerde kemik yoğunluğu, trabeküler genişlik, trabeküler kalınlık, trabeküler ayrıklık ve node-terminus oranı parametreleri çalışıldı.

**Sonuç:** Bu parametrelerin çalışılmasıyla elde edilen ortalama değerlerin karşılaştırılmasında hem 15 günlük hem de 30 günlük örneklerde deney gruplarının kontrol

gruplarına, CGF grubunun ise kontrol grubuna üstünlüğü tespit edildi. Bu üstünlükler bazı parametrelerde istatistik olarak önemli, bazılarında ise önemsizdi.

**Anahtar Kelimeler:** Trombositten zengin fibrin, konsantre büyüme faktörü, mandibula fraktürü, tavşan



**ABSTRACT**

## **Comparison of Treatment Effects Between Platelet Rich Fibrin (prf) and Concentrated Growth Factors (cgf) on Rabbit Mandible Fractures**

**Background and Aim:** The treatment of mandible fracture by miniplate fixation is a common procedure for long years. The main aim of the present study was to detect and compare the effects of PRF and CGF on mandible fractures by histomorphometric analyses.

**Materials and Methods:** 24 (approximately 3 kg) skeletally mature New Zealand rabbits have used for this study . All rabbits sedatived and then one osteotomy defect created in mandible. Sections fixed by 24 miniplate and 96 miniplate screws. PRF was applied on fractures of study group rabbit mandibles also CGF was applied on fractures of the other study group rabbit mandibles. The fractures of control group rabbits mandible followed on spontaneous healing. After 15 and 30 days healing, all rabbits were sacrificed. The samples embedded in the acrylic blocks were first sawed and then sanded, ready to be examined on microscope. Histomorphometric studies of the photographs were made.

**Results:** Results were analyzed by histomorphometrically also the data were analyzed statistically. Bone volume (BV), trabecular width (TbWi), trabecular thickness (TbTh), trabecular spacing (TbSp) and node-terminus ratio parameters were studied in histomorphometric studies.

**Conclusion:** In comparison of the mean values obtained by studying these parameters, the superiority of the experimental group to the control groups and the CGF group to the control group were determined in both 15 day and 30 day samples.

**Key Words:** Platelet rich fibrin, concentrated growth factors, mandible fracture, rabbit

# 1 GİRİŞ

Kayıp ya da hasarlı doku parçalarının rekonstrüksiyonun ideal olarak sağlanması ihtiyacı, modern tıp tarihi sürecinde en çok araştırılan tedavi yöntemlerinden biri olmuştur.

İçten veya dıştan maruz kalınan kuvvetlerle kemik dokusunda oluşan ayrılmaya veya bu sebeplerle kemiğin anatomik bütünlüğünün ve devamlılığının bozulması kırık olarak adlandırılır<sup>1</sup>.

Yüz kırıkları içinde mandibula kırıkları farklı bir yer tutar. Anatomik yapısının karmaşık oluşu; diş, yumuşak doku, kemik, kas ve sinir dokuları ile olan yakın ilişkileri mandibula kırıklarının tedavisine değişik bakış açılarından yaklaşmayı zorunlu kılar<sup>2</sup>.

Yüz kemiklerinden birisi olan mandibula kemiği, konumu ve anatomisi nedeniyle maksillofasiyal travmalarda en sık etkilenen kemiktir. Kuvvetin yönü, çenede bulunan diş sayısı, hasta yaşı ve kuvvetin şiddeti kırığın oluştuğu bölgeyi ve kırık tipini belirler. Tüm kırık tiplerinde olduğu gibi mandibula kırıklarında da tedavinin asıl amacı birbirinden ayrılmış segmentlerin orijinal pozisyonlarında uygun şekilde birleştirilmesi olmalıdır. Bu ideal birleşmenin sağlanmasıyla birlikte yaralanma öncesi var olan fonksiyon tekrar sağlanır ve asimetri gibi estetik sorunlara yol açabilecek kontur bozukluklarının önüne geçilmiş olur. Bu hedeflere ulaşmak için, normal oklüzyon ilişkisinin tekrar kazanılması dikkat edilmesi gereken en önemli husustur<sup>2</sup>.

Mandibula kırıklarının tedavisinde erken dönemde kırık parçaların açık veya kapalı redüksiyonu, takiben vida ve plaklar ile “direk”, veya maksillomandibuler fiksasyon ile “indirek” olarak sabitlenmesi önerilmektedir<sup>3</sup>. Mandibula kırıklarının tedavisinde önerilen fiksasyon süresi, hastanın yaşı ve sistemik durumuna bağlı olarak 3-8 hafta arasında değişmektedir<sup>4</sup>.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Mandibula Kırığı

Mandibula insan vücudunun en çok kırılan onuncu, fasiyal kemiklerin ise ikinci kemiğidir<sup>5</sup>. Mandibula fraktürlerinin yaş ve cinsiyet faktörlerine bağlı olarak dağılımı tam olarak tespit edilememiş olmakla birlikte genelde genç ve orta yaş erkeklerde daha sık karşılaşılmaktadır<sup>6-8</sup>. Yine cinsiyetler kendi içerisinde incelendiğinde erkeklerde genç ve orta yaşta daha sık iken kadınlarda orta ve ileri yaşlarda daha siktir<sup>8</sup>. Mandibula kırıklarının cinsiyetlere göre dağılımıyla ilgili Türkiye'nin güneydoğusunda yapılan bir çalışmaya göre ise mandibula kırığı tedavi edilen ve yaş ortalaması 21 olan toplam 532 hastadan 370 (%70)' i erkek, 162 (%30)'i kadındı<sup>9</sup>.

#### 2.1.1 Mandibula Kırığının Tarihçesi

Mandibula kırıklarının tedavi ile ilgili tarihte uzun zaman öncesine ait belirtiler tespit edilmiştir. Milattan önce 1650 yıllarında Edwan Smith 'papyrus' isimli eserinde mandibula kırıkları ve tedavisi ile ilgili bilgilere yer vermiştir. Bu belgelerde enfekte olmuş mandibula kırıklarında tedavinin olmadığı ve hastanın kaybedileceği yönünde görüşler bulunmaktadır<sup>10</sup>. Milattan önce 400 yıllara ait Hipokrat belgelerinde ise el yordamıyla kırık fragmanların tekrar orijinal pozisyonlarına getirildiği ve baş çevresi bandajları ile sabitlenmeye çalışılması gibi tedavi yöntemlerine rastlanmıştır. Ayrıca Hipokrat'a ait belgelerde kırık hattının çevresindeki dişlerin ipek ipler veya altın teller ile kırık segmentlerin fiksasyonuna ait öneriler bulunmaktadır<sup>11</sup>.

Anadolu topraklarında yazılmış ilk cerrahi kitabı olan 1465 tarihli Cerrahiyyetül Haniyye'nin yazarı Şerafettin Sabuncuoğlu, mandibula kırıkları için temel cerrahi prosedürlerden ve kırık segmentlerin immobilizasyonundan bahsetmiştir.

### 2.1.2 Mandibula Kırıklarının Etiyolojisi

Mandibula kırıklarının etiyolojisinde temel olarak patoloji ve travma rol oynar<sup>7</sup>. Travmadan kaynaklı mandibula kırıkları genel olarak; araç kazaları, kavga, spor kazaları, ateşli silah yaralanmaları, iş kazası ve düşme olarak sınıflandırılabilir. Gelişmiş ülkelerde araç kazaları mandibula kırıklarının bir numaralı etkeni iken, az gelişmiş ülkelerde kavga ve darp öne çıkmaktadır<sup>12,13</sup>.

### 2.1.3 Mandibula Kırıklarının Tipleri ve Sınıflandırılması

Tarihte mandibula kırıklarıyla ilgili ilk sınıflandırmayı 1964 yılında Natvig ve Dingman yapmış olup, günümüzde hala geçerli olan mandibula kırıkları sınıflamasını ise ilk olarak Dorland yazdığı tıp sözlüğünde belirtmiştir<sup>14,15</sup>.

Çizelge 2.1. Kırık tipleri ve özellikleri

KIRIK TİPİ	
Basit veya kapalı kırık	Dış ortamla herhangi bir şekilde bağlantısı olmayan, dolayısıyla enfekte olmayan kırık tipidir.
Birleşik veya açık kırık	Dış yarası olan; deri, mukoza ve periodontal membranı içeren yaralanmalarda görülen kırık tipidir.
Parçalı kırık	Kemiğin travma sonucu parçalara ayrılması ile oluşan kırık tipidir.
Yeşil ağaç kırığı	Kemiğin monokortikal olarak kırıldığı ve eğildiği kırık tipidir.
Patolojik kırık	Kemik içi herhangi bir patoloji nedeniyle oluşan kırık tipidir.
Çoklu kırıklar	Tek kemik üzerinde birbiri ile bağlantısı olmayan kırıkların görüldüğü kırık tipidir.
Atrofik mandibula kırığı	Dişsiz mandibulanın atrofiye olması sonucu kırılmasıdır.
İndirekt kırık	Travmaya maruz kalmanın uzağında bir bölgede meydana gelen kırıktır.

## 2.2 Kemiğin Yapısı

Kemik dokusu, ekstraselüler bölümü kısmen mineralize olan, özelleşmiş, bir bağ dokusu formudur. Kemik kuru ağırlığının 2/3'ünü inorganik ekstraselüler matriks oluşturur ve bu yapının ana ögesi hidroksiapatittir. Hidroksiapatit, dokuya sertlik ve dayanıklılık verir. Organik selüler matriks ise temel olarak kollajen (%90-95 tip 1 kollajen), glikoproteinler ve proteoglikanlar ihtiva etmektedir<sup>16</sup>.

### 2.2.1 Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri morfoloji, fonksiyon ve karakteristik özelliklerine göre 4 gruba ayrılır: Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar.

Osteoblast, osteosit ve osteoprogenitör hücrelerin her biri diğerine dönüşebilir ve tek bir hücre tipinin 3 farklı evresini temsil ederler. Osteoklastlar ise mezenşimal kaynaklı olup hematopoetik hücre ailesine aittir ve monositlerden köken almaktadır. Bu nedenle köken ve işlev bakımından diğer kemik hücrelerinden ayrılmaktadır<sup>17</sup>.

Osteoblastlar, yeterli olgunluğa ulaşmamış osteositlerdir. Bu hücreler daha sonra mineralize olarak kemik dokuyu oluşturacak olan osteoid denilen ekstraselüler matriks yapısını salgılamakla görevlidirler. Osteoblastlar olgunlaşıp kemik dokusu ile çevrelendiklerinde ise osteositlere dönüşürler ve kalsifiye olmuş ekstraselüler matriks içerisinde laküna adı verilen boşlukların içerisinde bulunurlar. Lakünaları birbirine bağlayan ve kanalikuli olarak adlandırılan çok sayıda dar kanal vardır. Kanalikuliler, osteositlerin sitoplazmik uzantılarını içerirler.

Osteoklastlar, kemik yüzeyinde çöküntüler şeklinde bulunan howship lakünaları içerisinde bulunan çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastlar kemik dokusunun rezorpsiyonunda rol alırlar<sup>18</sup>.

## 2.3 Kemik Oluşumu (osteogenesis) ve Gelişimi

Yeni oluşmuş kemik dokusu, woven bone (örgü kemik) olarak adlandırılır. Bu başlangıç kemik formu, kalın ve düzensiz bir kollajen organizasyonu ile karakterizedir. Örgü

kemik, kırık iyileşmesinde erken aşamada görülür, sonrasında ise organize olarak lamellar kemiğe dönüşür. Lamellar kemik, mevcut kemik yüzeyi üzerinde devam eden kemik apozisyonu sonucu çok katlı bir yapıya sahiptir. Lamellar kemiğin yapısındaki bu çok katmanlı birimler osteon olarak adlandırılır.

Lamellar kemiğin kansellöz (spongioz, süngerimsi) ve kortikal (kompakt) iki tipi mevcuttur. Kortikal kemik, haversian kanalları olarak adlandırılan ve merkezi nörovasküler kanalların etrafında sıralanan çok sayıda osteondan oluşur. Süreklilik gösteren ve yapım yıkım döngüsü (turn-over) olarak adlandırılan kemik yapım ve yıkım siklusları, başlangıçta oluşan primer osteonların sekonder osteonlar ile yer değiştirmesine neden olur. Kansellöz kemik ise, trabeküler bir yapıya sahip olup kortikal kemiğe göre daha az dens yapıdadır.

## **2.4 Kemik Yapımı Mekanizmaları**

Kemik oluşumu, osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu ile gerçekleşen intramembranöz kemikleşme ya da daha önce var olan kırıkta matriksinin üzerine kemik matriksinin çökmesi ile oluşan endokondral kemikleşme yoluyla oluşmaktadır<sup>19</sup>.

### **2.4.1 İntramembranöz Kemikleşme Mekanizması**

Kafa kaidelerini oluşturan frontal, parietal, oksipital, temporal kemikler ile maksillanın bazı bölümleri ve mandibulanın processus koronoideus ve simfizis dışındaki bölgeleri intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmenin oluşumundan önce hedef bölgede mezenşimal hücre kümelenmesi olur ve mezenşim hücreleri birbirleriyle bağlantı kurarlar. Mezenşim hücre kümesinin içinde kemikleşmenin başladığı ilk noktaya “birincil kemikleşme merkezi” denir. Bir grup mezenşim hücresinin osteoblasta dönüşmesini takiben kemik matriks oluşumu ve bu matriksin kalsifikasyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda osteoblastların etrafı sarılır ve daha sonra bu hücreler osteosit haline gelirler. Olgunlaşmakta olan bu kemik adacıklarına spikül adı verilir. Spiküller ise kapillerler ve kemik iliği hücreleriyle birleşip süngerimsi kemiği oluşturur. Bağ dokusunun



kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise periosteum ve endosteumu oluşturmakla görevlidir<sup>20</sup>.

#### **2.4.2 Endokondral Kemik Yapımı**

Endokondral kemik yapımı, temel olarak kemik dokunun kırıkta dokunun yerine geçmesiyle karakterize bir kemik yapım mekanizmasıdır. İki aşamadan oluşan bu kemik yapım modelinde ilk önce kondrositler hipertrofiye uğrar ve ardından yıkılır. İkinci aşamada ise farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kırıkta rezorbe etmeleri sonucunda osteoprogenitör hücreler ve kapillerlerden oluşan osteojenik tomurcuklar bu rezorpsiyon sahalarına yerleşir ve osteoblastları oluşturur<sup>20</sup>.

Endokondral kemikleşmede, mezenşim doku ilk olarak olgun kemiğin küçük bir hiyalin kırıkta modelini oluşturur ve asıl kemikleşme bu model içerisinde başlar. Kemiğin kırıkta model içinde gelişmesi sırasında simultane olarak kırıkta yıkımı devam eder<sup>21</sup>.

Her iki kemikleşme tipinde de kemik dokunun olgunlaşmasıyla birlikte çevredeki bağ doku periosta dönüşür. Periost; iç tabaka “osteoblastik tabaka” ve dış tabaka “fibrotik tabaka” olmak üzere iki tabakadan oluşur ve kemiğe Sharpey lifleri ile bağlanır. Selüler ve osteoblastik olan iç tabaka zengin damar tabakası içerir. Osteoblastik olmayan dış tabaka ise kas ve ligamentlerin bağlandığı kollajen ve elastik liflerden oluşur. Periostun iç tabakasındaki osteoblast aktivitesiyle de “apozisyonel kemikleşme” oluşmaktadır. İntramembranöz kemikleşme meydana geldikten sonra kemikleşme periosteal faaliyetlerle sürdürülür<sup>22</sup>.

#### **2.5 Kırık**

Kemiğin travmaya maruz kalmasıyla kemiğe transfer olan kinetik enerjinin oluşturduğu kuvvet kemik doku içerisinde bir dağılım gösterir. Kemikte herhangi bir kırılma olup olmayacağına; kuvvetin büyüklüğü, doğrultusu, biriken stres ve yükleme hızı belirleyicidir. Kemik, tolere edebileceği maksimum kuvvetten daha fazla bir kuvvete maruz kaldığında kırılır ve yapısal bütünlüğü bozulur. Söz konusu bölgeyle ilişkili kas, tendon ve

ligament yapıları da harabiyete uğrar. Kan damarlarının zedelenmesiyle, vasküler destek bozulur. İlgili bölgede kanama ve hematoma alanları oluşur<sup>18</sup>.

## 2.6 Kırık İyileşmesi

Kemikte kırık oluşumu veya başka bir hasar oluşması durumunda, kemik iliği boşluğu, korteks, periost ve kemik çevresi yumuşak dokular farklı reaksiyonlar gösterirler. Hasarın tipine, lokalizasyonuna ve tedavi seçeneklerine bağlı olarak bu reaksiyonlar aynı anda veya ilerleyen dönemlerde gelişebilir<sup>23</sup>.

Kırık kemik hattındaki iyileşme süreci, biyomekanik, biyokimyasal, hücrel, hormonal ve patolojik reaksiyonların görüldüğü kompleks bir süreçtir. Kemik dokuda depozisyon, rezorpsiyon ve remodelling (yeniden şekillenme) gibi mekanizmaların simultane olarak çalışması iyileşmeyi sağlar<sup>24</sup>.

Kırık oluşmasıyla birlikte kemik iliğinin yapısı dejenere olur. Kallus ve kırık çevresi dokularda damarlanmanın kaybolmasını takiben kemik iliği hücrel komponenti yeniden organize olur<sup>25</sup>. Hücre yoğunluğunun yüksek olduğu alanlarda endotelial hücrelerin polimorfik hücrelere dönüşmesi ile kemik apozisyonu 24 saat içinde yeniden başlar<sup>25,26</sup>.

Kemiğin korteks bölgesindeki iyileşme, müdahale süresine göre şekillenir. Erken ve doğru bir rijit fiksasyon ile korteks primer iyileşme gösterir. Primer iyileşmenin olduğu bölgelerde osteoklastik aktivite sonucu fragmanlarda küçük kanalcıklar oluşur. Bu kanalcıklar iyileşme sonrası haversian kanal sistemine dönüşür ve kapiller sistemin kemik içinde yayılımını sağlar. Sekonder iyileşmede ise kırık fragmanların tam olarak karşı karşıya gelememesi nedeniyle kallus oluşumu gözlenir.

Yumuşak dokuda meydana gelen değişiklikler de kırık iyileşmesinde önem arz eder. Özellikle periosteumun kırık hattında gösterdiği reaksiyonlar kırık iyileşmesinin en önemli aşamalarında rol oynar. Periosteal iyileşme ile kemik kalınlığının yarısı kadar kalınlıkta yeni kemik oluşumunu indüklenebilir. Bu yeni oluşan kemik köprüsü yumuşak dokulardan bağımsız olur.

### **2.6.1 Kallus Oluşum Mekanizması**

Kallus yumuşak dokular ve periosteumda meydana gelen reaksiyonlar sonucu oluşur<sup>27</sup>. Kırık bölgesinde, yaklaşık 3-4 gün sonra, kemik segmentleri etrafında oluşan yumuşak kallusun matürasyonunu tamamlaması ve kırık segmentlerin kallus aracılığıyla birbirine adaptasyonu yaklaşık 1 ay sürer. Bu bir aylık süreç sonunda kallus oluşumuyla birlikte hastanın ağrı inflamasyon gibi klinik semptomlarında belirgin bir gerileme görülür<sup>18</sup>.

Kırık fragmanların stabilizasyonunu sağlayan asıl oluşum ise sert kallus dokusudur. Yaklaşık 2 aylık bir süreç sonucunda yumuşak kallus dokusunun sert kallus dokusuna dönüşmesiyle birlikte radyografik olarak da iyileşme izlenir.

#### **2.6.1.1 Kallus Oluşumunun Histolojik Değerlendirmesi**

Kallus oluşumu kırık sonrası 4. günde başlayarak ortalama 1 aylık süreyi kapsar. Kırık alanında oluşan yeni kemiğin vasküler desteğini primer olarak periost karşılarken, zamanla pıhtı organizasyonu ile birlikte yeni kan damarları da oluşmaya başlar<sup>28</sup>. Kapiller oluşumu ile birlikte periosteum ve endosteumun öncü mezenşimal ve osteoprogenitör hücreleri farklılaşarak kırık hattına göç ederler<sup>29</sup>. Bu hücrelerin farklılaşmasıyla kondroblast, fibroblast ve osteoblastlar oluşur ve bu hücreler osteoid kartilaj ve kollajen oluşumunu sağlarlar<sup>30</sup>. Kollajen oluşumunda ilk etapta tip 1, tip 2 ve tip 3 kollajen aynı oranlarda görülür. Sonrasında yumuşak kallus matürasyonu artmasıyla birlikte tip 1 kollajen baskın hale gelir ve mineralizasyonun oluşması için ağısı iskelet yapıyı meydana getirir<sup>31</sup>.

### **2.6.2 Remodelasyon Fazı**

Kırık iyileşmesinde kallus oluşum aşamasından sonraki süreç remodelasyon fazı olarak adlandırılır. Kırılmayı takiben ortalama 25. ve 50. günler arasındaki süreye tekabül eder. Remodelasyon fazı, yıllar içinde gerçekleşen ve sert kallus dokusunun yerini yavaş yavaş kompakt kemik dokusunun alması ile karakterizedir. İyileşmenin son aşamalarında radyolojik olarak kırık hattı ile çevre sağlıklı kemik arasında herhangi bir fark gözlenmez.

### **2.6.2.1 Remodelasyon Fazının Histolojik Değerlendirmesi**

Remodelasyon fazında, ağırlıklı olarak tip 2 kollajenden oluşan yumuşak kallus dokusu iskeleti rezorbe olup yerine tip 1 kollajenin yoğun olduğu yeni bir iskelet yapısı oluşturulur. Bu yeni oluşmuş iskeletin üzerinde kalsiyum hidroksiapatit kristalleri birikmesi sonucu ince ve trabeküler yapıya sahip olan örgü kemik (woven bone) oluşur. Örgü kemik dokusu, kırık sonrası fragmanların kemiksel olarak temas etmesini sağlayan ilk yapıdır. Örgü kemiğin kurduğu köprü henüz orijinal kemik yapısı ve fonksiyonuna sahip olmamakla birlikte remodelasyonun devam eden aşamalarında bu yapı, fonksiyonel streslerin etkisiyle lamellar kemiğe, dolayısıyla orijinal kemik yapısına ve fonksiyonel dayanıklılığına kavuşur<sup>32,33</sup>.

### **2.6.3 Kırık İyileşmesinin Biyokimyasal Değerlendirilmesi**

Yaralanmayı müteakiben vücutta geręekleřen bir dizi hücreyel yanıt ile iyileşme başlar. Kırık iyileşmesinde de lokal ve kan kaynaklı hücrelerin aktive olması sonucu osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olarak adlandırılan iki önemli süreç geręekleřir. Osteoindüksiyon, mezenşim kökenli kemik yapım hücrelerinin oluşumunu ihtiva eden süreç iken; osteokondüksiyon ise komşu yumuşak ve sert dokulardan gelişen kapiller ve osteoprogenitör hücrelerin bölęeye gelerek ayrılmış segmentler arasında bağlantı oluşturması ve aşamalı olarak yeni kemik oluşumunun gözlendiği süreçtir<sup>34</sup>.

#### **2.6.3.1 Kırık İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Yeri**

Kemik iyileşmesi mekanizmasının biyokimyasal etkenlerinin incelenmesinde biręok büyüme faktörünün görev aldığı tespit edilmiştir. Kırık sahasındaki kanama, trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşumunu sağlar. Yaralanmayı takiben akut olarak makrofajlar, fibroblastlar ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) yaralanma bölęesinde birikirler.

Yaralanma sonrasında ilk olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (platelet-derived growth factor, PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) ortama salınır.<sup>35,37</sup> Bunu takiben interlökin-1 (IL- 1), interlökin-6 (IL-6),

fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF) ve ilave TGF- $\beta$  ve PDGF salınımı yapan diğer inflamatuvar hücreler ile makrofajlar ortama gelirler<sup>37</sup>.

PDGF endotelial cevapta rol almaktadır. Fibroblast kemotaksisini ve proliferasyonunu uyarmaktadır. Ayrıca kartilaj sentezini ve tip 2 kollajen sentezini arttırmaktadır. Eş zamanlı olarak salınan prostaglandin, monosit öncü hücrelerin osteoklastlara dönüşmesi sağlamaktadır. Hematom içindeki kan kaynaklı hücrelerden salınan lenfokin ve monokinler, mitojen olarak rol oynayarak hücrelerin yara bölgesine doğru yönelmelerini ve bölünmelerini sağlamaktadır<sup>36</sup>.

TGF- $\beta$ , kırık alanındaki ekstraselüler matriksten ve hematoma içeriğinde bulunan trombositlerden salınır. TGF- $\beta$ 'nın kırık iyileşmesini arttırıcı etkisinin olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Joyce ve arkadaşlarının 1990 yılında yayımladıkları bir çalışmada TGF- $\beta$ 'nın osteoblastların sayısını ve etkinliğini arttırarak intramembranöz kemikleşmede rol oynadığını rapor etmişlerdir<sup>37</sup>. Lind ve arkadaşları ise tavşan tibia defektlerinde lokal TGF- $\beta$  enjeksiyonun kemik iyileşmesine etkisini incelemişler ve deney grubundaki kallus oluşumunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış olduğunu rapor etmişlerdir<sup>38</sup>.

## 2.7 Trombositten Zengin Kan Ürünleri

Trombositler, kemik iliğinin sitoplazmik fragmentasyonlarından olan megakaryositlerden oluşur. Eritrositler gibi çekirdeksiz hücrelerden olan trombositler, 120 günlük eritrosit ömürlerine göre daha sınırlı bir ömre sahip olup 7-10 gün yaşarlar. Bu hücrelerin ve çapları en fazla 2  $\mu$ m'dur. Trombositler hücre membranlarına invaginasyonu için pseudopoidal sayısız uzantıları, internal aygıtları ve deniz süngerini andıran morfolojileri vardır.<sup>39</sup> Trombositler pıhtı oluşumu sırasında ve sonrasında, yara iyileşmesinde önemli rol oynar, büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesini başlatır ve desteklerler.

Trombositler salınması ile birlikte hücresel mitotik aktivite, anjiogenezis, kemotaksis ve diferansiyasyon gibi anabolik faaliyetlerde artış gözlenir. Trombositler bu etkilerini büyük oranda ihtiva ettikleri büyüme faktörleri aracılığıyla gerçekleştirirler. Trombosit konsantrasyonunun artırılması ile yara yerinin hızlı ve daha iyi iyileşmesi sağlanır. Kırık hattında trombosit konsantrasyonunun artırılması ve buna bağlı olarak dolaylı yoldan büyüme

faktörlerinin konsantrasyonunun da artması ile daha hızlı ve yoğun bir kemik elde edilebilir. Büyüme faktörleri sistemik olarak etki edebileceği gibi lokal yoldan da etkisini gösterebilmektedir<sup>40,41</sup>.

### **2.7.1 Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma-PRP)**

PRP otolog yolla trombositten zengin plazma elde edilen bir substrattır. Sentetik olmayan doğal bir rejenerasyon yöntemidir. Otojen kaynaklı olduğu için ise herhangi bir toksik etkisi yoktur ve istenmeyen immünolojik reaksiyonlara yol açmaz<sup>42</sup>. Yara yerine PRP uygulanmasındaki amaç, yara iyileşmesinin başlatıcıları olan büyüme faktörlerinin etkilerinin artırılması ve rejenerasyonun hızlandırılmasıdır<sup>43</sup>.

Uygun bir PRP içeriğinde 1milyon/ $\mu$ L konsantrasyonunda trombosit olması veya sağlıklı insan kanında olması gereken trombosit yoğunluğu olan 150.000-450.000/ $\text{mm}^3$ 'ün 4 veya 7 katı kadar trombosit bulunması gerekmektedir. Normal bir kan pıhtısında % 94 oranında kırmızı kan hücresi, % 6 trombosit ve % 1 den az miktarda da beyaz kan hücreleri bulunurken, doğru bir PRP süspanسیونunda % 94 oranında trombosit, % 5 oranında kırmızı kan hücresi ve % 1 beyaz kan hücresi bulunur<sup>39</sup>.

Günümüz teknolojisinde, kan hücrelerini steril olarak izole edebilen ve bunları kısa bir süre içerisinde klinisyenin kullanımına sunabilen cihazlar geliştirilmiştir. Cerrahi operasyonda PRP'nin kullanılacağı aşamaya gelmeden 30-40 dk. öncesinde otolog venöz kan alınır ve PRP elde etme protokolleri uygulanır. Total kan sitrat fosfat dekstroz (SFT) ile karıştırılarak koagülasyon engellenir. Daha sonra hücrelerin separasyon işlemlerine geçilir. Total kan yoğunluklarına göre üç temel bileşenden oluşur ve yerçekiminin etkisi ile tüpte yukarıdan aşağıya doğru trombositten fakir plazma, trombositten zengin plazma ve kırmızı kan hücreleri olarak sıralanır<sup>44</sup>.

Klinikte PRP hazırlamak için gerekli olan malzemeler, kan alma aparatları, vibrasyon ve santrifüj için gerekli cihazlar ve PRP hazırlama kitidir. Daha az otolog kan ile PRP eldesine imkân vermesi ve kullanım kolaylığı nedeniyle kliniklerde en sık kullanılan PRP hazırlama sistemi Curasan PRP kitidir (Fa. Curasan, Kleinostheim, Germany).

Curasan PRP kit uygulama protokollerine göre, SFT'li bir tüpe alınan 8 ml otolog venöz kan, standart santrifüjde 2400 rpm de 10 dk. santrifüje edilir. Bu işlem sonrasında tüpte üst tabakada sarı renkli bir tabaka birikimi gözlenmelidir. Bu tabaka eritrositlerden

tamamen arındırılmış olan trombositten fakir plazma (TFP) olarak adlandırılır. Tüpün tabanında ise koyu kırmızı renge sahip olan kırmızı kan hücreleri birikir. Her iki tabakanın arasında ise buffy coat denilen jelimsi bir tabaka gözlenmektedir. TFP ve buffy coat tabakası, uygun bir kanül ve enjektör yardımıyla aspire edilerek ikinci bir tüpe alınır ve tekrardan santrifüje edilir. Bu aşamadaki santrifüj işlemi 3600 rpm 'de ve 15 dakikadır. Bu işlem nihayetinde PRP elde edilir. PRP eldesinde koagülasyonu engellemek tüpe için trombosit agonisti olan %10'luk kalsiyum klorid içeren %5'lik 1ml NaCl çözeltisi ve fibrinin jel forma geçmesini aktive eden steril sığır trombini ilave edilir. Tüm bu işlemler sonucunda alınan otolog venöz kanın yaklaşık %10'u hacminde, klinik kullanıma hazır PRP elde edilir<sup>44</sup>.

### **2.7.2 Trombositten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin-PRF)**

Yaklaşık 50 yıl önce kandan köken alan yara iyileştiriciler kullanılmaya başlanılmıştır ve bu ürünlerin en popülerleri fibrin yapıştırıcılarıdır. Plazmatik bir molekül olan fibrinojenin trombin ile aktive olmuş formudur ve asli görevi hemostaz sırasında trombosit agregasyonunu sağlamaktır. Fibrinojen tüm koagülasyon kaskadlarının en son ürünü olup doğal formunda çözülebilir bir protein olup trombin sayesinde çözünemez bir yapı olan fibrine dönüşür<sup>45</sup>. Geçmişten günümüze birçok kan kaynaklı ürün kullanılmıştır. Bu ürünlerin ilki fibrin yapıştırıcılar (Tissucol, Baxter) olup donör insan kanından üretilirler. Daha sonra 1998 yılında Marx ilk olarak cPRP' yi (platelet konsantresi) daha sonra ise bu ürünü geliştirerek PRP'yi (plateletten zengin plazma) rapor etmiştir. Sonraki zamanlarda Anitua ve ark. Plateletten zengin büyüme faktörlerini (Platelet rich growth factors- PRGF) yayınlamıştır<sup>46</sup>. Bizim çalışmamızda kullandığımız PRF 2001 yılında Choukroun<sup>47</sup>, CGF ise 2006 yılında Sacco<sup>48</sup> tarafından geliştirilmiştir.

PRF ilk olarak 2001 yılında Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve PRP' den sonra 2. nesil olarak sayılan bir trombosit konsantrasyonudur. PRP' ye göre daha basit bir hazırlama protokolü olan PRF' de, polimerizasyon doğal yollardan ve aşamalı olarak gerçekleşir. Polimerizasyonun yavaş olması sebebiyle serbest dolaşan sitokinlerin istenen fibrin ağ ile birleşmesi daha kolay olur. Oluşan fibrin ağı ise lökositten ve trombositten zengin olur<sup>47</sup>.

PRF, doku iyileşmesi için gerekli kan elemanlarını bütünüyle içeren, otolog, sikatriyel bir matrikstir. Bu matriks trombositler, lökositler, sitokinler ve dolaşımda bulunan kök hücrelerin konsantre halde bulunduğu, kompleks, güçlü üç boyutlu mimaride fibrin yapıdan oluşur<sup>49</sup>.

PRF' nin eldesinde PRP' de olduğu gibi steril sığır trombinine, kalsiyum kloride veya herhangi bir antikoagülan maddeye ihtiyaç duyulmaz. Uygulanması son derece basit ve ekonomiktir. Gerekli olan malzemeler kan alma aparatları, cam kaplı plastik veya cam tüpler ve santrifüj cihazından ibarettir<sup>45,50</sup>. Güncel bir yaklaşım ile PRF kutusu olarak adlandırılan ve ürünün muhafazası veya şekillendirilmesine yarayan yardımcı apareyler kullanılabilir.

PRF elde etme protokolü şu şekildedir: 9 ml cam kaplı plastik veya cam tüplere kan örneği alınır. İlk birkaç dakika içinde antikoagülan olmadığından dolayı trombositler aktive olur ve koagülasyon basamağını başlatırlar. Bu nedenden dolayı vakit geçirmeden santrifüj işlemlerine başlanmalıdır. Önceden 3000 rpm'e ayarlanmış, cihaza yerleştirilerek 10 dk. ya da 2700 rpm'e ayarlanmış, cihaza yerleştirilerek 12dk. (yaklaşık 400G) santrifüje maruz bırakılan otolog kanda ilk olarak fibrinojen, sirkule olan trombin fibrin ağa dönüşene kadar tüpün üst kısmında konsantre olur. Santrifüjün sonunda trombositten zengin fibrin ağ orta kısımda, tüpün tabanında kırmızı kan hücreleri ve üst kısımda trombositten fakir plazma oluşur<sup>47,51</sup>.

Dikkatlice bakıldığında, PRF'nin ana gövdesinin sarı renkli bir fibrin pıhtı tabakasından oluştuğu gözlenir. Pıhtının uç kısmında kalmış olan az miktardaki kırmızı kan hücre tabakası ile PRF arasında "buffy coat" olarak adlandırılan şeffaf bir tabaka bulunur. Bu bölge geniş, ve yoğun kümeler halinde bulunan fibrin ve trombositlerden oluşur<sup>45</sup>. PRF, steril bir presel yardımı ile tüp içerisinden çekilir ve trombositten fakir plazma ve kırmızı kan hücreleri tüp içerisinde bırakılır<sup>47</sup>.





Şekil 2.1. Plateletten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin-PRF)

Elimizdeki fibrin tabakaya yapışmış olan kırmızı kan hücreleri mekanik olarak uzaklaştırıldıktan sonra fibrin spanç arasında sıkıştırılarak serumunun eliminasyonu gerçekleştirilir. Bu işlem sonrasında elimizde oldukça dirençli, otolog bir fibrin kalır. Bu aşamada PRF kutusu da kullanılabilir. PRF kutusu kullanımı ile elimine edilen serum muhafaza edilerek greftin sulandırılmasında veya cerrahi sahanın yıkanmasında kullanılabilir. Ayrıca bu kutunun kullanımı, fibrin tabakanın kalınlığını standardize eder<sup>52</sup>.



Şekil 2.1. PRF hazırlamada kullanılan santrifüj cihazı

PRF'nin yumuşak ve sert doku iyileşmesinde gösterdiği etkiden kaynaklı olarak maksillofasiyal cerrahideki kullanım alanları oldukça geniştir. PRF ile ilgili in vitro çalışmalar ve iyileşme potansiyelini belirlemek için deneysel ve klinik araştırmalar devam etmektedir. Klinik olarak PRF'nin; greft materyali formu dış çekim soketlerinde, sinüs yükseltme işlemlerinde, kist enükleasyonu sonucu oluşan kavitelere ve alveoler yarık rekonstrüksiyonu işlemlerinde kullanılmaktadır<sup>45,47,52</sup>. PRF'nin içeriğindeki plazmanın eliminasyonu ile elde edilen daha dirençli membran formu ise yönlendirilmiş, sert ve yumuşak doku rejenerasyonu işlemlerinde ve sinüs membranında oluşabilecek perforasyonlarda, periodontal defektlerde kullanılmaktadır<sup>47,52</sup>.

### 2.7.2.1 Titanyumla Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin (Titanium-Prepared Platelet Rich fibrin (T-PRF))

Cam veya cam kaplı plastik tüpler yerine titanyum tüplerin kullanıldığı bu yöntemde, titanyumun trombositleri aktive etmede camdan daha etkin olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Ayrıca cam tüplerin kullanımında mevzubahis olan silikanın yan etkilerinin de elimine edilmesi söz konusudur. Yapılan çalışmalarda histolojik açıdan PRF ile T-PRF arasında bariz bir farkın olmadığı ancak fibrin bloğunun 3 boyutlu yapısının daha sıkı ve daha dirençli olduğu tespit edilmiştir<sup>53,54</sup>.

### 2.8 Konsantre Büyüme Faktörleri (Concentrated Growth Factors-CGFs)

Konsantre büyüme faktörleri terimi ilk olarak 2006 yılında İtalya'da Sacco Luigi tarafından kullanılmıştır. Diğer trombositten zengin kan ürünlerinden farklı olarak üretim protokolü, sabit sıcaklıkta kontrollü şekilde dönüş hızı değişen bir rotorda venöz kanın 2400 ile 2700 rpm arasında değişen kontrollü santrifüjü esasına dayanır. Bu santrifüj işleminde dönüş hızı her zaman 300 rcf'nin altında olmalıdır<sup>48,55</sup>.



Şekil 2.2. CGF hazırlamak için kullanılan santrifüj cihazı



Şekil 2.3. Konsantre Büyüme Faktörü (Concentrated Growth Factors-CGF)

CGF karakteristik olarak 4 ayrı fazdan oluşur:

1) En üstte fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerini içermeyen serum tabakası:

Bu tabaka kanın az yoğunluklu ve sıvı içeriğinden oluşur. Bu sıvı tabaka, serin ortamda hızlı bir şekilde greft veya diğer biomateryaller ile karıştırılabilir. Serum içerik olarak %92 su, %7 protein, mineraller, karbondioksit bileşenlerinden oluşur.

2) Ortada şeffaf ve geniş fibrin blok tabaka (buffy coat):

Kontrollü santrifüj işlemi sonucunda, fibrinojen moleküllerinin polimerizasyonu sonucunda 3 boyutlu, örgüsel lifler ile bağlanmış polimerik yapılar oluşur. Polimerizasyon devam ederken bu liflerin çapı da reaksiyonlarla birlikte artar. Membran formunda kullanılabilirliği gibi partiküller halinde parçalanarak da kullanılabilir.

3) Fibrin blok tabakasının altında büyüme faktörleri ve kök hücreleri içeren sıvı tabaka:

Bu tabaka bir pipet veya aspiratör yardımıyla izole edilebilir. Otolog spongiöz greft ile karıştırılarak etkisi arttırılmış greft elde edilebilir.

4) En alt tabakada kırmızı, trombosit zengin pıhtı tabaka:

Kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve pıhtılaşma faktörleri içerir. Çok geniş kaviteye sahip defektlerde fibrin blok veya greftler ile karıştırılarak kullanılabilir(48).

### **2.8.1 CGF Etki Mekanizması**

İnflamasyon, temelde 3 ayrı fazdan oluşur. Bu fazlar; vasküler faz, hücre faz ve iyileşme fazıdır. Vasküler fazda, hemostaz genişir ve lökositler aktive olup yara bölgesine ulaşır. Lökositler bölgeye ilk göç eden hücreler olup sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımını sağlayarak iyileşmeye etki ederler. Bu mediatörler başlıca; proliferasyonda, fibroblastların aktivasyonunda, biyosentetik aktivitenin stimüle edilmesi ve proteazların salgılanmasında rol oynarlar<sup>56</sup>.

PRF gibi CGF’de de lökosit ve büyüme faktöründen zengin fibrin ağı içeren kompleks üç boyutlu bir yapıya sahiptir<sup>57</sup>. Yapılan çalışmalarda, PRF uygulanan bölgede enflamatuar sitokinlerin salınımında artış gözlenmiştir. Bunun nedeni PRF’nin uygulamasında yavaş kan aktivasyon süreci sonucu lökosit degranülasyonun artmasıdır. PRF sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimüle eden bir immün ağ görevi görmektedir. Trombosit zengin fibrin gibi CGF’de lökositik yapısından dolayı benzer etkiler gösterir<sup>56,58</sup>.

## 2.8.2 CGF'den Salınan Büyüme Faktörleri

### 2.8.2.1 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor-PDGF)

Birçok hücrede bulunmasına rağmen ağırlıklı olarak kan pıhtısı içerisinde yer alan trombositlerin içerisindeki alfa granülleri kaynaklı bu faktör yara iyileşmesi, damarlanma, kollajen sentezi ve kemik rejenerasyonunda rol oynar. Aynı zamanda doku yaralanmasından sonra, yara bölgesinde ilk tespit edilen büyüme faktörüdür. Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün asıl kaynağı trombositler içerisindeki alfa granülleridir ancak monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreler gibi farklı hücre çeşitlerinden ve dokulardan da izole edilmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü fibroblast, glial, düz kas ve kemik hücrelerini stimüle eder. Yaralanmayla birlikte trombositler içerisindeki alfa granüllerden PDGF salgılanır ve fibroblast, nötrofil ve makrofajlar için kemotaktik konsantrasyon seviyesine ulaşır. Daha sonra makrofajları, daha fazla büyüme faktörü üretmesi ve yara bölgesinde hasarlanmış dokuları debride etmesi için aktive eder<sup>59,60</sup>. PDGF, fibroblast ve düz kas hücrelerinde mitozise neden olarak bu hücrelerdeki hyalüronik asit, proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi ürünlerin üretimini stimüle ederek yara iyileşmesini hızlandırır.<sup>59,61-63</sup>. PDGF etkisindeki farklılıklar hedef hücredeki integrin bağlanma bölgesinin fenotipine göre değişiklik göstermektedir<sup>64</sup>. PDGF, gösterdiği mitojenik ve kemotaktik özellikleri ile bağ dokusunda büyüme ve protein sentezini stimüle ederek, yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır<sup>47,65</sup>. Endotel hücrelerinin büyümesini stimüle ederek hasarlı bölgede fibroblastların sayısının artmasına neden olur ve nötrofil, monosit gibi hücrelerin diferansiyasyonunu sağlar. Böylece yeni damarların oluşumu, kolajen üretiminin artırılması ve granülasyon oluşumu desteklenir<sup>66,67</sup>. PDGF; kronik yaralarda, nöropatik ve diyabetik ülserlerde etkinliği gösterilmiş ve bu alanda FDA onayı almış tek büyüme faktörü preparatıdır<sup>68</sup>. PRF ve CGF gibi trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin uygulaması ile artan trombosit sayısı ve buna bağlı olarak artan PDGF miktarı ile kemik rejenerasyonu ve yara iyileşme süreci hızlandırılabilir<sup>69</sup>.

### **2.8.2.2 Transforme Edici Büyüme Faktörü- $\beta$ (Transforming Growth Factor Beta-TGF- $\beta$ )**

TGF-  $\beta$  ilk olarak plasentadan izole edilmiş, asidik bir büyüme faktörü tipidir. PDGF gibi yara bölgesinde kemotaksi ve anjiogenezi stimüle edici etki göstermektedir. Ayrıca glikozaminoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi birçok matriks proteininin sentezini regüle eder TGF- $\beta$ ; yara iyileşme safhasında, trombositlerin dışında lenfositler, makrofajlar, osteoblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi hücrelerden de salgılanmaktadır<sup>63,70</sup>. TGF-  $\beta$ 'nın farklı dokularda TGF-  $\beta$ 1, TGF-  $\beta$ 2, TGF-  $\beta$ 3 olmak üzere üç farklı izoformu mevcuttur ve bu formların polipeptit dizilimleri %60 oranında birbirinin aynıdır<sup>70</sup>. TGF- $\beta$ 'nın asıl etkisi ekstraselüler matriksin üzerine olup matriksin üretilmesinden sentezi ve devamlılığını sağlamaktır<sup>71</sup>. TGF- $\beta$  bağ doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Bu özelliğini osteoklast oluşumunu ve osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek gösterir<sup>72</sup>. TGF- $\beta$ ; hücre tipine, büyüme koşullarına ve ortamda bulunan diğer büyüme faktörlerine göre, çeşitli hücrelere stimülatör ya da inhibitör etkiler gösterebilir<sup>73</sup>.

### **2.8.2.3 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin Like Growth Factor IGF-1)**

IGF-1 tek zincirli peptit yapısında olup, yapısal olarak insüline benzerlikleri nedeniyle insülin benzeri büyüme faktörü olarak adlandırılmıştır. IGF-1 primer olarak hepatositlerden üretilmelerine karşın keratinosit, osteoblast, fibroblast ve trombosit gibi çeşitli hücreler tarafından da üretilir. Aynı zamanda IGF; fibroblastlar, keratinositler, osteoblastlar, epitelyal hücreler gibi pek çok hücre üzerinde mitotik aktiviteyi arttırıcı etki göstermektedir. Doku büyümesi, gelişimi ve rejenerasyonunda etki gösterirler<sup>63,67</sup>. PDGF ve IGF-1, kombine kullanımlarında sinerjistik etki ile yara iyileşmesini arttırıcı özellik göstermektedirler<sup>69,74</sup>. IGF-1 mitojenik özellikli bir büyüme faktörü olup, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri ile insüline benzerler. En önemli fonksiyonları osteoblastların mitogenezisini sağlamalarıdır<sup>72,75</sup>.

#### **2.8.2.4 Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor EGF)**

EGF ilk defa Dr. Stanley COHEN tarafından 1962 yılında erkek farelerin submandibular tükürük bezinden izole edilmiştir<sup>67</sup>. Temel kaynağı ürener bezler ve tükürük bezleri olmasına rağmen trombosit degranülasyonu sırasında da salınır<sup>76</sup>. Birçok hücrede EGF'nin bağlanıp etkisini göstereceği reseptörler bulunmaktadır. En çok sayıda reseptör epitel hücrelerinde bulunur; ancak endotel hücreler, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de EGF için reseptörler vardır. Anjiogenezisi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir<sup>77</sup>.

#### **2.8.2.5 Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor-FGF)**

FGF, osteogenez sürecinde önemli düzenleyici role sahip proteindir<sup>78</sup>. FGF-1 ve FGF-2 olmak üzere iki tipi vardır. Bu iki proteinin aminoasit dizilimleri benzer ancak izoelektrik potansiyelleri farklıdır. FGF-1 asit özellikteki fibroblast büyüme faktörü, FGF-2 bazik fibroblast büyüme faktörüdür. Fibroblast büyüme faktörleri; osteoblast, kondrosit, melanosit, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi çeşitli hücrelerde kuvvetli mitojenik aktiviteleri ve heparin bağlama özellikleri ile karakterize proteinlerdir<sup>79</sup>. FGF, anjiogenezin başlaması için gerekli olan kollajenaz üretimini ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar<sup>63</sup>. FGF-2'nin anjiogenezisi uyarıcı özelliği FGF-1'e göre yaklaşık 10 kat fazladır. FGF-1'in de periferik sinir rejenerasyonunun desteklediği saptanmıştır<sup>67</sup>.

#### **2.8.2.6 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor VEGF)**

VEGF, vasküler endotel hücre geçirgenliğini artırarak, intraselüler matriks ve boşluklarında sıvı birikimine neden olduğu için 'vasküler permeabilite faktörü' olarak da tanımlanmıştır<sup>80</sup>. Endotel hücreleri, tümör hücreleri, makrofaj, perisit, düz kas hücreleri, lenfosit, granülosit, monosit ve megakaryosit gibi pek çok farklı hücreden sentezlenebilir. Yara iyileşmesi sırasında endotel hücrelerinin ekstraselüler matrikse migrasyonunu



uyararak, anjiogenezi önemli ölçüde arttırır. VEGF'nin salınımı ile birlikte endotel hücrelerinde permeabilite, büyüme ve migrasyonda artma gözlenir<sup>67</sup>.



### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenen 14681 proje nolu bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda ve Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce, 03/07/2015 ve 2015/7-3 sayılı Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmada ortalama 1 yaşında ve ağırlıkları 3 ile 3,5 kg arasında değişen 24 adet *Oryctolagus Cuniculus* cinsi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar yaş, cinsiyet ve ağırlıkları göz önünde bulundurulmadan 3 eşit gruba ayrıldı. Denekler Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda uygun kafeslerde (50x80x50 cm paslanmaz çelik) ve uygun ortam şartlarında, her kafeste bir denek olacak şekilde muhafaza edildi. Cerrahi işlemlere başlamadan önce tavşanların yeni ortamlarına uyum sağlaması için 3 hafta beklendi. Denekler, standart laboratuvar suyu ve pelet tavşan yemi ile beslendi. Operasyon sonrasında yumuşak olmaları nedeniyle, salatalık, marul ve havuç sapı ek gıda olarak kullanıldı.

#### 3.1 Cerrahi Operasyonlarda Kullanılan Gereçler

- Medifuge santrifüj (SILFRADENT)
- Nüve NF200 santrifüj (NUVE)
- NSK surgicAP (NSK)
- 4 delikli miniplak ve mini vidaları ( Trimed, Elektron Medikal)
- Operasyon sonrası ağrı kontrolü: 1 mg/kg Tramadol HCl (contramal, ABDİ İBRAHİM)
- Operasyon sonrası enfeksiyon profilaksisi: 50 mg/kg Sefazolin (Cefamezine, ECZACIBAŞI)
- Genel anestezi ve sakrifikasyon: Ketamin HCL (Ketasol, İNTERHAS), ksilazin HCL (xylazinbio,BİOVETA)
- Antisepsi: Povidon iyot çözeltisi (Batisor, ŞİFA KİMYA)

- Lokal anestezi: Lidokain hidroklorür + epinefrin ( Jetokain, ADEKA)
- Cerrahi operasyon için gerekli olan steril el aletleri, örtüler, aspiratör ve suture
- PRF ve CGF hazırlanması için gerekli olan kan alma aparatları ve tüpler

### 3.2 Yöntem

Çalışmada kullanılan toplam 24 tavşan kontrol, PRF ve CGF olmak üzere 3 eşit gruba ayrıldı. Kontrol gruplarındaki deneklerde kırık hattı spontan iyileşmeye bırakıldı. Kontrol grubu deneklerinden 4 tanesi 15 gün sonra, diğer 4 tanesi ise 30 gün sonra sakrifiye edildi. Birinci deney grubundaki tavşanlarda oluşturulan kırık hatlarına PRF tatbik edildikten sonrası 4 tanesi 15 gün sonunda, diğer 4 tanesi ise 30 gün sonra sakrifiye edildi. İkinci deney grubunda da kırık hattına CGF uygulamasından sonra ise yine aynı şekilde 15 günlük ve 30 günlük iyileşme süreleri sonucunda 4'er deneklik 2 grup elde edildi. Tüm deneklerden elde edilen örnekler aynı araç ve yöntemler kullanılarak histomorfometrik olarak incelendi.

### 3.3 Cerrahi İşlemler

Operasyon öncesinde deneklere 25 mg/kg Sefazolin (Cefamezine, ECZACIBAŞI) ile antibiyotik profilaksi yapıldı. 40 mg/kg Ketamin (Ketasol, İNTERHAS) ve 5 mg/kg Xlazine (xylazinbio, BİOVETA) uygulanarak genel anestezi sağlandı. Bu medikasyonların tamamı intramuskuler yoldan uygulandı. Cerrahi sırasında tavşan hareket etmemesi için ayaklarından masaya bağlandı. Opere edilecek olan submandibular bölge tıraşlandı ve povidon iyot çözeltisi ile silindi. Kanama kontrolü ve anestezi için lokal anestezi enjeksiyonu yapıldı. Steril delikli örtü ile cerrahi saha izole edildi.



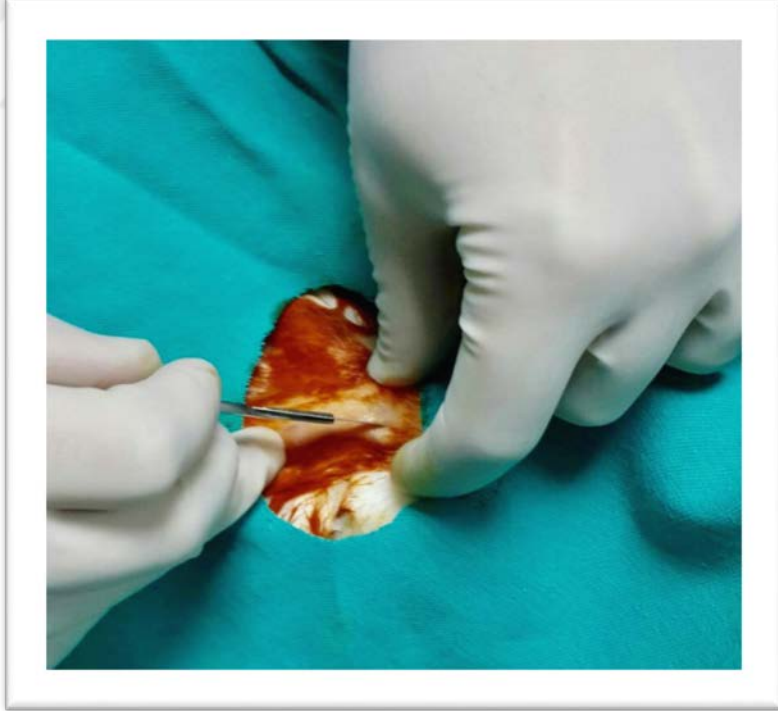
Şekil 3.1. Operasyon öncesi cerrahi saha hazırlığı



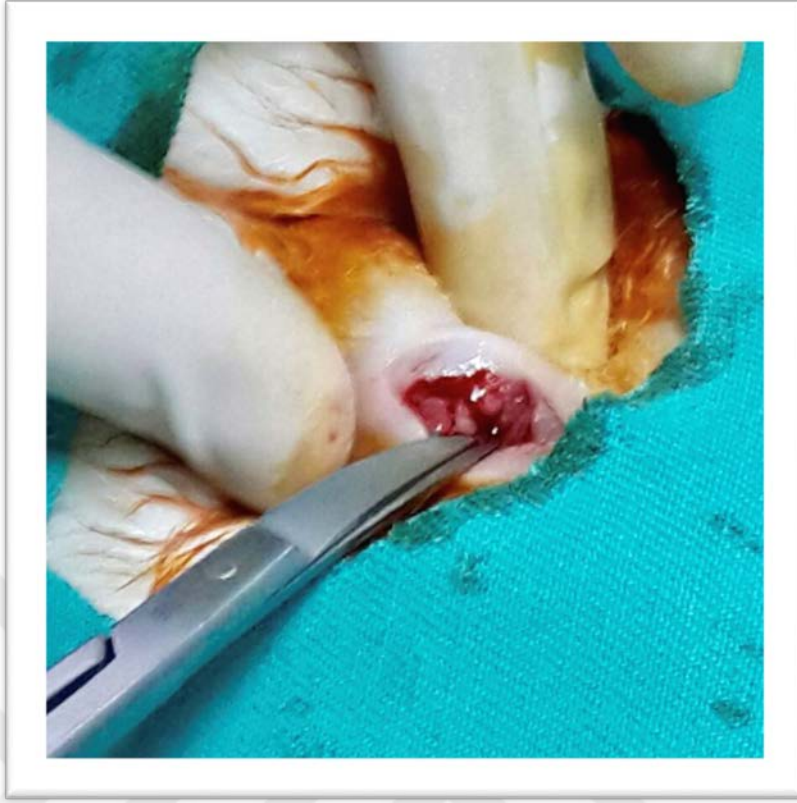
Şekil 3.2. Cerrahi işlem önce bölgeye lokal anestezi uygulanması



Şekil 3.3. Cerrahi sahanın povidon iyot ile dezenfeksiyonu



Şekil 3.4. Submandibular bölgede insizyon yapılması



Şekil 3.5. Diseksiyon ile mandibular kemiğin açığa çıkarılması

Sağ veya sol mandibula kemiğine inferior yaklaşımla ulaşmak için, submandibuler bölgeden, bazise paralel ilk insizyon 15 nolu bisturi (Broche, NURTEKS) ile yapıldı. Doku makası ile cilt altı dokular diseke edilerek mandibula ulaşıldı ve periost elevatörü ile periost diseke edildi. Kemik kesisinden önce dört delikli miniplak (Trimed, ELEKTRON MEDİKAL) kemiğe adapte edildi. Tek mini vida ile geçici olarak sabitlenen mini plağın diğer vida delikleri hazırlandı. Oluşturulacak kırık hattı, mental foramenin 2 mm anteriorunda, kesici dişin posteriorunda olacak şekilde tespit edildi ve kemiğin kortikal kısmı hafifçe aşındırılarak işaretlendi. Miniplak çıkarıldıktan sonra tespit edilen hatta 1.8 mm çapında fissur frez ile bukkal ve kortikal kemiği kapsayan bikortikal kemik kesisi yapıldı. Böylece frez kalınlığı kadar genişliğe sahip, yapay bir kırık hattı oluşturuldu. Kemik kesisinden sonra miniplak ve vidalar ile kırık segmentler rijit şekilde sabitlendi. Hem fiksasyon hem de kemik kesisi sırasında mental sinirin korunmasına önem gösterildi.



Şekil 3.6. Kırık hattı ve miniplak ile fiksasyon

Kontrol grubundaki 8 adet deneğin mandibulasındaki kırık hattı spontan iyileşmeye bırakılmak üzere poliglikolik asit rezorbe olabilen suture (pegesorb, DOĞSAN) ile suture edildi.

Birinci deney grubundaki 8 adet tavşanda, cerrahi işlemin bitmesine takriben 30 dakika kadar süre kalmışken tavşanın kulak veninden yaklaşık 10 ml venöz kan alındı. Herhangi bir antikoagulan madde içermeyen, boş, cam kaplı tüpe koyulan otolog kan, santrifüj cihazında 2700 rpm dönüş hızında 12 dakika santrifüje maruz bırakıldı. Santrifüj sonunda cihazdan çıkarılan tüpteki otolog kanın 3 farklı katmana ayrıldığı görüldü. En altta eritrositlerin yoğunluklu olarak bulunduğu kırmızı tabaka, ortada trombositten zengin fibrin tabaka (PRF) ve en üstte trombosit ve diğer hücrelerden fakir bir plazma tabakası elde edildi. Hedef ürün olan PRF tabakası bir presel yardımıyla tüpten alındı ve bu tabakaya bağlı olarak kalan kırmızı kan hücre tabakası bir makas yardımıyla kesilerek ayrıldı. Steril spanj içerisinde şekillendirilen trombositten zengin fibrin blok 1.8 mm kalınlıktaki kırık hattına yerleştirilip, periost elevatörü yardımıyla linguale doğru lokalize edildi. Yumuşak doku katmanları ayrı ayrı vicryl ile suture edilerek operasyon bölgesi kapatıldı.

İkinci deney grubundaki 8 adet tavşanda da cerrahi işlemlerinin bitmesine yaklaşık 30 dakika kala kulaktan yaklaşık 10 ml venöz kan alındı. Venöz kan boş cam kaplı plastik tüpe koyuldu. CGF üretimi için tasarlanmış MEDIFUGE (Silfradent, ITALY) santrifüj cihazına yerleştirildi. Otolog venöz kan, cihazın otomatik CGF elde etme modu ile yaklaşık 13 dakikada ve 2400 ile 2700 rpm arasında kontrollü değişen dönüş hızı ile santrifüje maruz bırakıldı. İşlem sonrası tüp içerisinde 4 katmanlık bir tabaka oluştu. Konsantre edilmiş büyüme faktörlerinin bulunduğu orta kısımdaki katmanlar, presel yardımı ile serum ve kırmızı hücre tabakasından izole edildi. Elde edilen CGF blok, periost elevatörü yardımıyla kırık hattının iç kısımlarına nüfus etmesi için linguale doğru lokalize edildi. Yumuşak doku katmanları ayrı ayrı vicryl ile sütüre edildi ve operasyon bölgesi kapatıldı. Yara bölgesine nitrofurazon pomad (furacin, ZENTİVA) tatbik edildi ve iyileşme takip edildi.

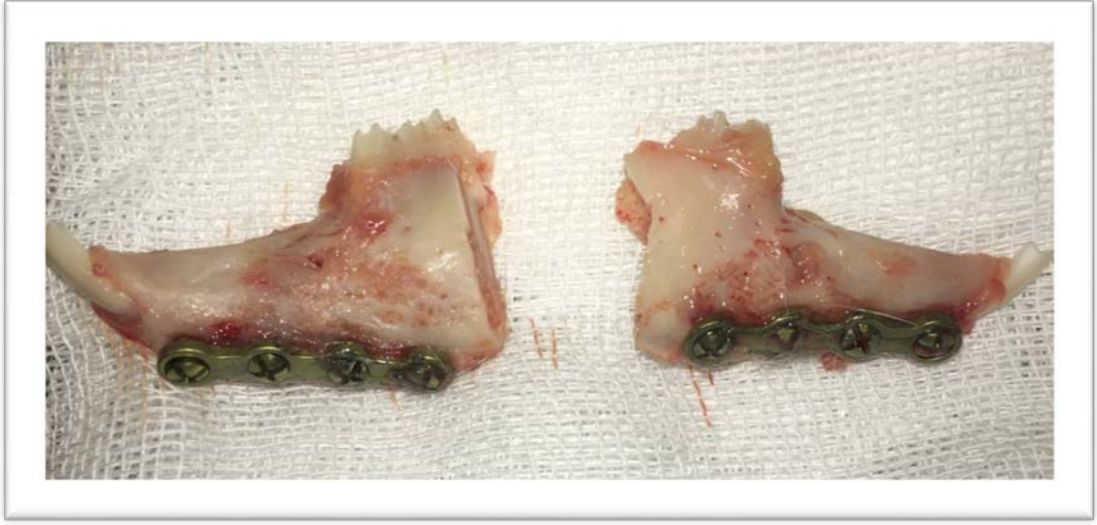
### **3.3.1 Operasyon Sonrası İşlemler**

Operasyon sonrası enfeksiyon gelişimini engellemek amacıyla intramuskuler olarak 4 gün boyunca, 2x1 25 mg/kg doz ayarıyla sefazolin enjeksiyonu yapıldı. Ağrı kontrolü için ise yine intramuskuler olarak 4 gün boyunca 3 2x1 1 mg/kg tramadol enjekte edildi. Tavşanın operasyon bölgesindeki ağrılar nedeniyle çiğneme sisteminin sağlıklı çalışamayacağı göz önünde bulundurularak, deneklerin diyet gereksinimleri ağırlıklı olarak marul, havuç sapı, salatalık ve ıspanak gibi yumuşak besinler ve su ile sağlandı.

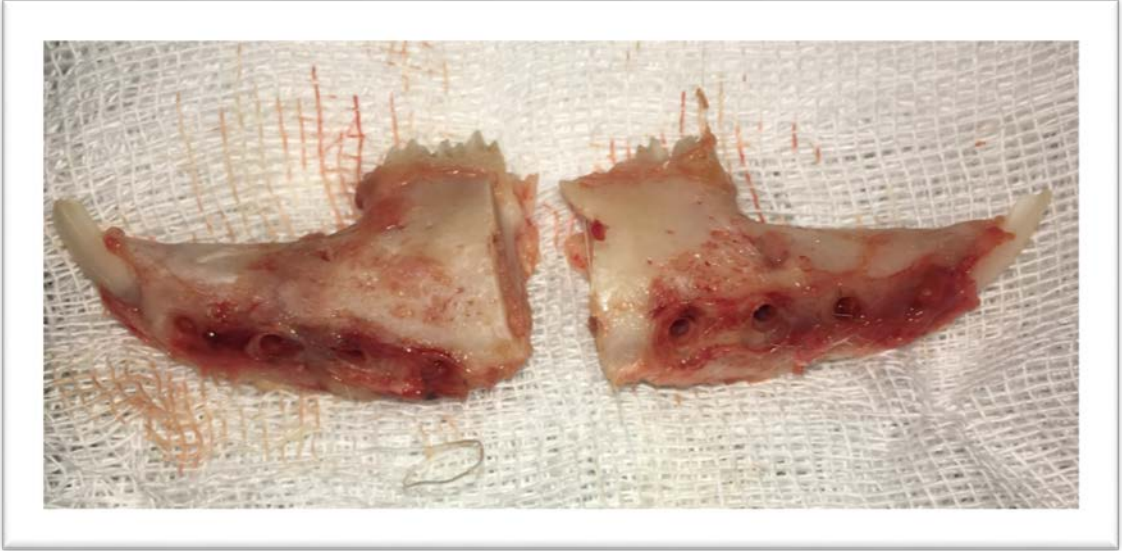
### **3.3.2 Sakrifikasyon**

Her 3 grubun denek sayısının yarısına tekabül eden 4'er adet rastgele seçilen denek 15. gün sonunda, geri kalan denekler ise 30. gün sonunda sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işlemi, intrakardiak olarak letal dozda 30 mg/kg Ksilazin HCl (xylazinbio) ve %10'luk 70 mg/kg Ketamin HCl (Ketasol) enjekte edilerek yapıldı. Deneklerin sakrifikasyonundan sonra yumuşak dokular diseke edildi. Kırık hattının olduğu taraf orta hattan ayrılıp hemimandibula halinde çıkarıldı ve miniplak ile mini vidalar söküldü. Örnekler, histomorfometrik incelemeler için %10'luk formalin ile fikse edildi.





Şekil 3.7. İyileşme periyodu sonrası rezeke edilmiş mandibula fragmanları

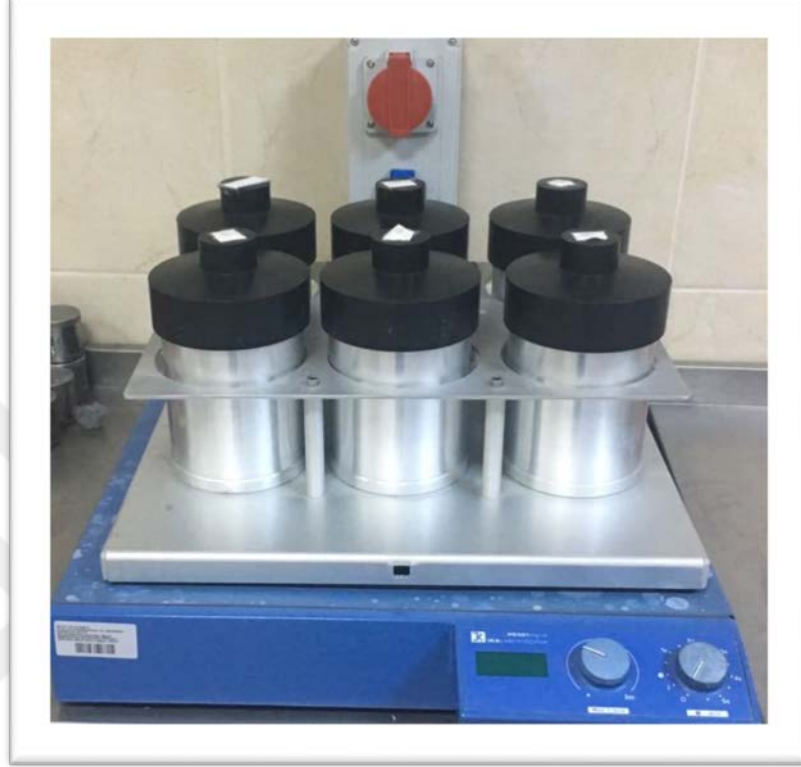


Şekil 3.8. Rezeke edilmiş mandibula fragmanlarından miniplak ve vidaların çıkarılmış hali

### 3.4 Histomorfometrik İnceleme Aşamaları

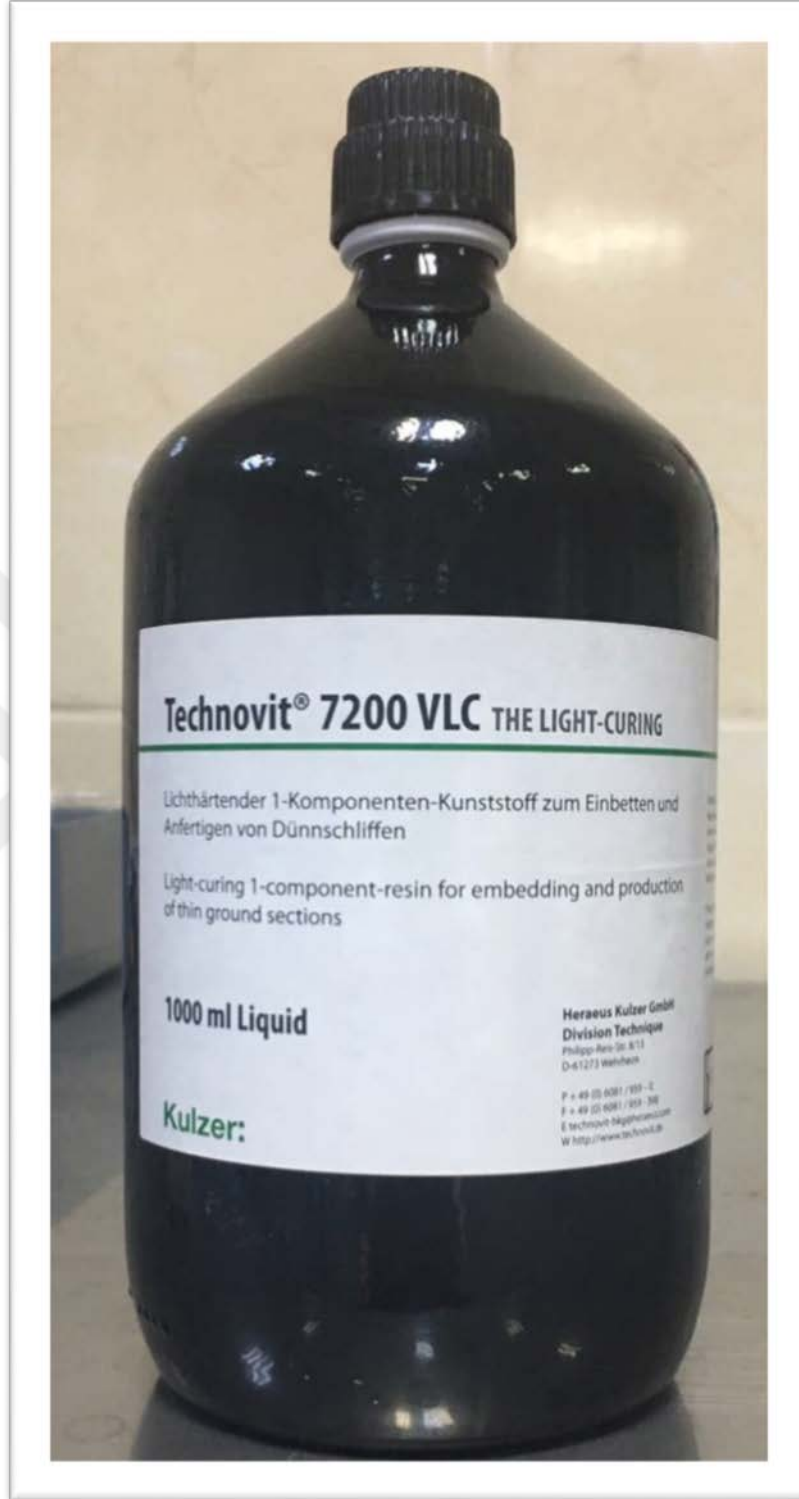
Gruplara ait 8'er örnek formalinden çıkarılarak dehidratasyon için sırasıyla %70, %80, %90, %96,5 ve %99,5'lik 5 ayrı etil alkol solüsyonu içeren vakumlu kaplar içerisine 24'er

saat bekletildi. Dehidratasyondan sonra, vakumlu infiltrasyon ünitesinde sıvı metilmetakrilat (Technovit® 7200 VLC) infiltrasyonu gerçekleştirildi.



Şekil 3.9. Çeşitli oranlarda etil alkol içeren dehidratasyon kapları

Bir günlük infiltrasyon işlemi sonunda örnekler, özel plastik kapsüller içerisinde hava kabarcığı kalmayacak şekilde metilmetakrilat içerisine gömüldü. Polimerizasyon ünitesinde, 40°C'de 450 nm dalga boyundaki ışık altında 6 saat süren polimerizasyon işlemi tamamlandığında, örnekler plastik kapsüller içinden çıkarıldı. Örneklerin içinde gömülü olduğu polimerizasyonunu tamamlamış akrilik bloklar, presli yapıştırma ünitesi yardımıyla plastik lamlara yapıştırıldı. Bu işlemde yapıştırıcı olarak Technovit 7210 VLC kullanıldı.



Şekil 3.10. Örneklerin içersine gömüldüğü şeffaf akril



Şekil 3.11. Polimerizasyon ünitesi



Şekil 3.12. Akril blokların plastik lamlara yapıştırılmasında kullanılan akrilik yapıştırıcı



Şekil 3.13. Akril bloklar ile plastik lamaların yapıştırılmasında kullanılan presli yapıştırma ünitesi

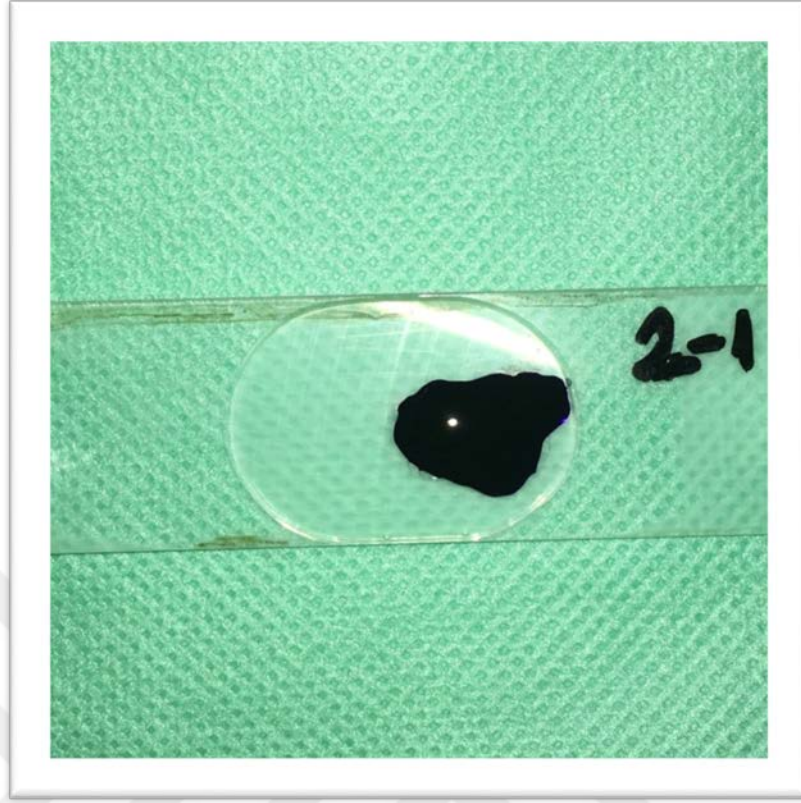
Testereli kesme cihazına (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau) lamın düz yüzeyi sayesinde vakum ile sabitlenen örnekler, ilk kesim işleminde elmas testere ile 250 $\mu$ m'ye kadar inceltildi. Lam üzerinde kalan kesitlerden ayrı olarak, diğer kesitler de tekrar lama yapıştırılarak aynı protokol tekrar edildi. Böylece örneklerden birden fazla kesit alındı. Daha sonra 250'lik kesitler, mikro aşındırma sisteminde (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau) sırasıyla 800, 1200 ve 2500 kalınlığında zımparalar kullanılarak 50  $\mu$ m'ye kadar inceltildi. Elde edilen 50  $\mu$ m'lik kesitler, %10'luk Hidrojen peroksit ile yıkanan kesitler Toulidin Mavisi ile boyandı. Kurutulduktan sonra üzerlerine lamel yapıştırılan kesitler mikroskop ile incelemeye hazır hale getirildi.



Şekil 3.14. Testerele kesme cihazı (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau)

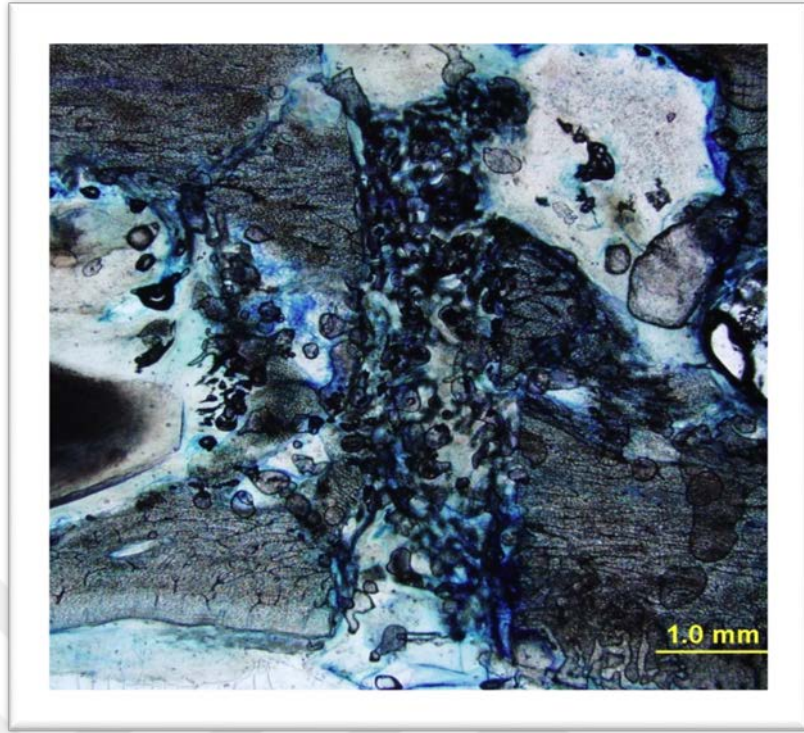


Şekil 3.15. Zımparalı mikro-aşındırma cihazı



Şekil 3.16. Toulidin Mavisı ile boyanmış, mikroskopta incelenmeye hazır kesit

Işık mikroskobunda (Olympus BX50; Olympus Corp.) incelenen kırık hatlarının görüntüleri mikroskoba bağlı dijital fotoğraf makinesi (Camedia C4040; Olympus Corp.) ile 2x ve 4x büyütülerek dijital ortama aktarıldı. Görüntüler özel olarak histomorfometrik analiz için tasarlanmış, yazılım programı (TAS V 1.2.9; Steve Paxton, University of Leeds) ile histomorfometrik ölçümler yapıldı. Öncelikle kesitlerde seviyelendirilip binary (her piksel için olası en fazla iki değere sahip olan) görüntüler elde edildi. Bundan sonra program içerisinde mevcut özellik kullanılarak görüntü kemikleştirildi (skeletonizing). Böylece görüntüde trabeküler yapılar ortaya çıkartıldı. Ölçüm yapılacak alan olarak mental foramen ile kesici diş arasında kalan ve kesici dişe yakın olan saha seçildi. Sağlam kortikal kemik kenarları ölçüme dahil edilmedi.



Şekil 3.17. 1 mm ölçekli histomorfometrik kesit



Şekil 3.18. 500 µm ölçekli histomorfometrik kesit



Çizelge 3.1. Parfitt ve ark.<sup>81</sup> tarafından 1987 yılında tarif edilen ve Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Birliği'nce (ASBMR) kabul edilen birimlendirme sistemi

PARAMETRE	BİRİM	AÇIKLAMA
<b>Kemik Yoğunluğu (BV)</b>	%	Mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusu hacminin, seçili alandaki toplam doku hacmine oranı
<b>Kemik Yüzeyi (BS)</b>	mm/mm <sup>2</sup>	Mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusu yüzey alanının, seçili alandaki toplam doku hacmine oranı
<b>Trabeküler Kalınlık</b>	mikrometre ( $\mu$ m)	Kanselöz kemik trabeküllerin üç boyutta kalınlığı
<b>Node Sayısı</b>	adet	Üç yada daha fazla piksel çizgisinin birbirleri ile eklem yaptıkları alanların sayısı
<b>Terminus Sayısı</b>	adet	Piksel çizgilerinin sonlandıkları nokta sayısı
<b>Node/ Terminus Oranı</b>	Sayısal oran	Node sayısının uç noktaları sayısına olan oranı
<b>Kemik Alanı</b>	mm	Seçili alanda mineralize olmuş ya da olmamış kemik alanı
<b>Kemik Çevresi</b>	mm	Kemik yüzeyinin iki boyutta çevresi
<b>Trabeküler Genişlik</b>	$\mu$ m	Trabeküllerin iki boyutta genişliği
<b>Trabekül Sayısı</b>	adet	Seçili alandaki trabekül sayısı
<b>Trabeküler Ayrıklık</b>	$\mu$ m	Kemik hacmi içerisindeki trabeküler kalınlık çıkarıldıktan sonra kalan alan
<b>Genişlik</b>	mm	Seçili alanın genişliği
<b>Yükseklik</b>	mm	Seçili alanın yüksekliği

Histomorfometride kullanılan birimlendirmede Parfitt ve ark.(81) tarafından 1987 yılında tarif edilen ve Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Birliği'nce (ASBMR) kabul edilen birimlendirme sistemi kullanıldı. Çalışmamızda bu parametrelerden Kemik yoğunluğu, trabeküler kalınlık, trabeküler genişlik, trabeküler ayrılık ve node/terminus oranı kullanıldı.

### **3.5 İstatistiksel İnceleme**

TAS V 1.2.9 (Steve Paxton, University of Leeds) programı kullanılarak elde edilen verilerin istatistikler analizi SPSS 17.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu, PRF grubu ve CGF grubu örneklerinin histomorfometrik parametrelerinin üçlü karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi, Kontrol-PRF, Kontrol-CGF ve PRF-CGF gruplarına ait örneklerin histomorfometrik parametrelerinin çiftli karşılaştırmaları için Bonferini doğrulama testi kullanıldı.

PRF ve CGF deney gruplarında, aynı gruba ait örneklerin 15. ve 30. günlerde elde edilen örneklerine ait histomorfometrik parametreler bağımlı grup verileri olarak değerlendirildi ve bu verilen istatistiksel analizi için Wilcoxon signed sıralama testi kullanıldı.

## 4 BULGULAR

Çalışma süresince 3 tavşan sistemik enfeksiyon, dehidratasyon gibi nedenlerle hayatını kaybetti. Çalışmaya toplamda 24 tavşan dahil edildi. Elde edilen kesitlerden her gruptan birer örneğe ait görüntüler şekil 20 ve 21’de belirtildi. Gruplardan alınan örneklerden elde edilen ortalama veriler ve istatistiksel kıyaslama çizelgeleri aşağıda belirtildi.

Çizelge 4.1. 15 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması (Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma hesabına göre gösterilmiştir ve her grup için n= 8’dir.)

Mikro-mimari parametreler	Gruplar			P	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	Kontrol(1)	PRF(2)	CGF(3)				
<b>Kemik yoğunluğu (%)</b>	60.98 $\pm$ 5.40	70.28 $\pm$ 5.81	75.32 $\pm$ 5.64	0.002	0.010	<0.001	0.262
<b>Trabeküler kalınlık (<math>\mu</math>cm)</b>	21.26 $\pm$ 2.31	36.43 $\pm$ 3.83	43.08 $\pm$ 3.01	<0.001	<0.001	<0.01	0.001
<b>Trabeküler genişlik (<math>\mu</math>cm)</b>	17.88 $\pm$ 3.56	31.61 $\pm$ 2.30	39.29 $\pm$ 4.13	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
<b>Trabeküler ayrıklık (<math>\mu</math>cm)</b>	7.95 $\pm$ 0.67	5.06 $\pm$ 0.96	3.74 $\pm$ 0.96	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
<b>Node/terminus oranı</b>	3.48 $\pm$ 0.39	6.08 $\pm$ 0.47	7.51 $\pm$ 0.85	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

P, üç grup arasındaki histomorfometrik parametrelerin karşılaştırması (Kruskal-Wallis testi); P<sub>1-2</sub>, kontrol ve PRF grupları arasındaki histomorfometrik parametrelerin ikili karşılaştırması P<sub>1-3</sub>, kontrol ve CGF grupları arasındaki histomorfometrik parametrelerin ikili karşılaştırması (Bonferroni düzeltmesi); P<sub>2-3</sub>, PRF ve CGF grupları arasındaki histomorfometrik parametrelerin ikili karşılaştırması (Bonferroni düzeltmesi).

Çizelge 2.2. 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması (Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma hesabına göre gösterilmiştir ve her grup için n= 8'dir.)

Mikro-mimari parametreler	Gruplar			P	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	Kontrol (1)	PRF (2)	CGF (3)				
<b>Kemik yoğunluğu (%)</b>	71.61 $\pm$ 5.01	73.11 $\pm$ 8.05	82.54 $\pm$ 4.82	0.003	1.000	0.006	0.012
<b>Trabeküler kalınlık (<math>\mu</math>m)</b>	37.71 $\pm$ 3.37	40.31 $\pm$ 6.25	49.27 $\pm$ 7.28	0.017	1.000	0.002	0.018
<b>Trabeküler genişlik (<math>\mu</math>m)</b>	30.21 $\pm$ 3.07	33.38 $\pm$ 3.11	44.25 $\pm$ 5.81	0.001	0.433	<0.001	<0.001
<b>Trabeküler ayıklık (<math>\mu</math>m)</b>	5.13 $\pm$ 0.69	4.77 $\pm$ 0.58	2.52 $\pm$ 0.22	<0.001	0.599	<0.001	<0.001
<b>Node/terminus oranı</b>	5.63 $\pm$ 0.71	6.46 $\pm$ 0.88	9.55 $\pm$ 1.25	<0.001	0.314	<0.001	<0.001

P, üç grup arasındaki histomorfometrik parametrelerin karşılaştırması (Kruskal-Wallis testi); P<sub>1-2</sub>, kontrol ve PRF grupları arasındaki histomorfometrik parametrelerin ikili karşılaştırması P<sub>1-3</sub>, kontrol ve CGF grupları arasındaki histomorfometrik parametrelerin ikili karşılaştırması (Bonferroni düzeltmesi); P<sub>2-3</sub>, PRF ve CGF grupları arasındaki histomorfometrik parametrelerin ikili karşılaştırması (Bonferroni düzeltmesi).

Çizelge 4.3. Kontrol grubundan 15 ve 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması. n=8 ( Sonuçlar ortalama ± standart sapma hesabına göre gösterilmiştir ve P değeri Wilcoxon sıralama testi içindir)

<b>Mikro-mimari parametreler</b>	<b>15 günlük iyileşme</b>	<b>30günlük iyileşme</b>	<b>P</b>
<b>Kemik yoğunluğu (%)</b>	60.98±5.40	71.61±5.01	0.003
<b>Trabeküler kalınlık (µm)</b>	21.26±2.31	37.71±3.37	<0.001
<b>Trabeküler genişlik (µm)</b>	17.88±3.56	30.21±3.07	<0.001
<b>Trabeküler ayrıklık (µm)</b>	7.95±0.67	5.13±0.69	<0.001
<b>Node/terminus oranı</b>	3.48±0.39	5.63±0.71	<0.001

Çizelge 4.4. PRF grubundan 15 ve 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması. (P değeri Wilcoxon sıralama testi içindir.)

<b>Mikro-mimari parametreler</b>	<b>15 günlük iyileşme</b>	<b>30 günlük iyileşme</b>	<b>P</b>
<b>Kemik yoğunluğu (%)</b>	70.28±5.81	73.11±8.05	0.455
<b>Trabeküler kalınlık (µm)</b>	36.43±3.83	40.31±6.25	0.093
<b>Trabeküler genişlik (µm)</b>	31.61±2.30	33.38±3.11	0.293
<b>Trabeküler ayrıklık (µm)</b>	5.06±0.96	4.77±0.58	0.363
<b>Node/terminus oranı</b>	6.08±0.47	6.46±0.88	0.349

Çizelge 4.5. CGF grubundan 15 ve 30 günlük iyileşme periyodu sonrası alınan kesitlerin histomorfometrik karşılaştırılması. (P değeri Wilcoxon sıralama testi içindir.)

<b>Mikro-mimari parametreler</b>	<b>15 günlük iyileşme</b>	<b>30 günlük iyileşme</b>	<b>P</b>
<b>Kemik yoğunluğu (%)</b>	75.32±5.64	82.54±4.82	0.013
<b>Trabeküler kalınlık (µm)</b>	43.08±3.01	49.27±7.28	0.019
<b>Trabeküler genişlik (µm)</b>	39.29±4.13	44.25±5.81	0.115
<b>Trabeküler ayıklık (µm)</b>	3.74±0.96	2.52±0.22	0.012
<b>Node/terminus oranı</b>	7.51±0.85	9.55±1.25	0.002

Histomorfometride en çok bakılan parametrelerden birisi olan kemik yoğunluğu (Bone Volume- BV), mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusu hacminin, seçili alandaki toplam doku hacmine oranını göstermektedir. 15 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde kemik yoğunluğu değerlendirildi. Kemik yoğunluğunun, PRF ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında PRF lehine artış gözlemlendi. Bu artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.010$ ) CGF ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine artışı tespit edildi. Bu artış istatistik olarak önemliydi. ( $p<0.001$ ) PRF ve CGF gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine artışta olduğu ancak bu artışın istatistik olarak önemsiz olduğu görüldü. ( $p=0.262$ )

30 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde de kemik yoğunluğu parametresi değerlendirildi. Bu değerlendirmelere göre PRF grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada, değerlerin PRF grubu lehine artış gösterdiği ancak bu artışın istatistik olarak önemsiz olduğu tespit edildi. ( $p=1.000$ ) CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik olarak önemli bir artış tespit edildi. ( $p=0.006$ ) Yine 30 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.012$ )

Tüm grupların kendi içerisinde olmak kaydıyla 15 günlük ve 30 günlük örneklerin histomorfometrik olarak incelenmesinde kemik yoğunluğu değerlerinin, tüm gruplarda 30 günlük örnekler lehine artışta olduğu tespit edildi. Kontrol ve CGF grubunda bu artış

istatistik olarak anlamlıydı. (Sırasıyla  $p=0.003,0.013$ ) PRF grubunda ise 30 günlük örnekler lehine artış istatistik olarak önemli değildi. ( $p=0.455$ )

Çalışmamızda baktığımız bir diğer histomorfometri parametresi ise trabeküler kalınlıktır. Trabeküler kalınlık, kansellöz kemik trabeküllerin üç boyutta kalınlığını mikrometre cinsinden gösteren bir parametredir.

15 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik analizlerde trabeküler kalınlık değerlendirildi. Trabeküler kalınlık parametresinin değerlendirilmesi sonucunda, PRF ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında PRF lehine artış gözlemlendi. Bu artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p<0.001$ ) CGF ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise trabeküler kalınlık değerinin CGF lehine artışı tespit edildi. Bu artış istatistik olarak önemliydi. ( $p<0.01$ ) PRF ve CGF gruplarının karşılaştırılmasında ise trabeküler kalınlık değerinin CGF lehine artışta olduğu ve bu artışın da istatistik olarak önemli olduğu görüldü. ( $p=0.001$ ) 30 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde de trabeküler kalınlık parametresi incelendi. Bu incelemelere göre PRF grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada, değerlerin PRF grubu lehine artışta olduğu fakat bu artışın istatistik olarak önemsiz olduğu tespit edildi. ( $p=1.000$ ) CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik olarak önemli bir artış tespit edildi. ( $p=0.002$ ) Yine 30 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.018$ ) Bu sonuçlara göre 15 ve 30 günlük örneklerde CGF grubunun hem PRF grubuna göre hem de kontrol grubuna göre üstünlüğü söz konusuydu. PRF grubu ise 15 günlük örneklerde kontrol grubuna istatistik olarak anlamlı bir üstünlük grubu kuramazken, 30 günlük örneklerde kontrol grubuna istatistik olarak anlamlı bir

Tüm grupların kendi içerisinde 15 günlük ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesinde ise trabeküler kalınlık değerlerinin tüm gruplarda 30 günlük örnekler lehine artışta olduğu tespit edildi. Kontrol ve CGF grubunda bu artış istatistik olarak anlamlıydı. (Sırasıyla  $p=0.001,0.019$ ) PRF grubunda ise 30 günlük örnekler lehine artış istatistik olarak önemli değildi. ( $p=0.093$ )

Trabeküler kalınlık kemik trabeküllerin 3 boyutlu değerlendirilmesi ile kalınlık değeri ifade ederken, trabeküler genişlik ise 2 boyutlu kemik trabeküllerin genişliğini ifade eder. Bizim çalışmamızda da trabeküler genişlik parametresi incelendi. Bu incelemelere göre PRF grubu ve kontrol gruplarının 15 günlük örnekleri arasındaki karşılaştırmada, değerlerin PRF

grubu lehine artışta olduğu ve bu artışın istatistik olarak önemli olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik olarak önemli bir artış tespit edildi ( $p<0.001$ ). Yine 15 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.001$ )

30 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde bakılan trabeküler genişlik parametresi değerlerinin, kontrol ve PRF grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda PRF grubu lehine bir artış vardı ancak bu artış istatistik olarak önemli değildi ( $p=0.433$ ). Kontrol ve CGF grupları arasında yapılan karşılaştırmalı incelemede CGF grubu lehine istatistik olarak önemli bir artış tespit edildi ( $p<0.001$ ). CGF ve PRF'nin 30 günlük örneklerinin karşılaştırılmasında ise yine CGF lehine istatistik olarak anlamlı artış görüldü ( $p<0.001$ ).

Kontrol grubunun 15 ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik incelemesinde, trabeküler genişlik parametresinde 30 günlük örneklerin lehine istatistik olarak anlamlı bir artış görüldü ( $p<0.001$ ). PRF grubunun 15 ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik incelemesinde ise, trabeküler genişlik parametresinde 30 günlük örneklerin lehine bir artış tespit edildi fakat bu artış istatistik olarak önemli bulunmadı ( $p=0.293$ ). CGF grubunun 15 ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik değerlendirilmesinde, trabeküler genişlik parametresinde 30 günlük örneklerin lehine bir artış tespit edildi ama bu artış istatistik olarak önemli bulunmadı ( $p=0.115$ )

Çalışmamızda bakılan bir diğer histomorfometrik parametre ise trabeküler ayrıklıktır. Trabeküler ayrıklık, total kemik hacminden kemik yoğunluğu parametresinin çıkarılmasıyla elde edilen kemik miktarını ifade eder. Bu değer azalması, trabeküler kemik miktarının arttığını işaret eder. 15 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik analizlerde trabeküler ayrıklık değerlendirildi. Trabeküler ayrıklık parametresinin değerlendirilmesi sonucu, PRF ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında PRF grubunun ortalama değerinin lehine bir azalma gözlemlendi. Bu azalma istatistik olarak önemli bulundu. ( $p<0.001$ ) CGF ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine azalışı tespit edildi. Bu azalış istatistik olarak önemliydi. ( $p<0.01$ ) PRF ve CGF gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine azalışta olduğu ve bu azalışın da istatistik olarak önemli olduğu görüldü. ( $p=0.001$ )



30 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde de trabeküler kalınlık parametresi incelendi. Bu incelemelerde de PRF grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada, değerlerin PRF grubu lehine azalışta olduğu fakat bu azalışın istatistik olarak önemsiz olduğu tespit edildi. ( $p=1.000$ ) CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik olarak önemli bir azalış tespit edildi. ( $p=0.002$ ) Yine 30 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine azalış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.018$ )

Tüm grupların kendi içerisinde 15 günlük ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesinde ise trabeküler kalınlık değerlerinin tüm gruplarda 30 günlük örnekler lehine azalışta olduğu tespit edildi. Kontrol ve CGF grubunda bu azalış istatistik olarak anlamlıydı. (Sırasıyla  $p=0.001,0.019$ ) PRF grubunda ise 30 günlük örnekler lehine azalış istatistik olarak önemli değildi. ( $p=0.093$ )

## 5 TARTIŞMA

Maksillofasiyal cerrahi ile ilgili yapılan çalışmalarda araştırmacılar, kaybedilen kemik dokunun yerine daha hızlı olgunlaşan ve daha yoğun bir kemik doku oluşturmak için çaba sarfetmektedir. Bu çalışmada da amaç; hastada estetik ve fonksiyon kaybına yol açan mandibula kırığı vakalarında kırık hattının hızlı ve daha kaliteli iyileşmesini sağlayabilecek otolog kan ürünlerinin etkilerinin değerlendirilmesi ve birbirlerine göre üstün özelliklerinin ortaya konmasıdır.

Bu deneysel araştırmamızda, deney hayvanı olarak Yeni Zelanda tavşanı tercih edilmiştir. Tavşan mandibulası, çalışmak için zor bir model olmasına rağmen son yıllarda birçok çalışmada model olarak seçilmiştir<sup>82-90</sup>. Ama tüm tavşan çalışmaları göz önüne alındığında, baş boyun bölgesi çalışmaları düşük oranda kalmıştır. Bu nedenle operasyon sonrası bakım protokolü hakkında bilgi veren pek fazla çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada tavşan mandibulası model olarak kullanılmış ve operasyondan hemen sonra tavşanların abdomen bölgesine %20'lik 50 ml dekstroz intramuskuler olarak enjekte edilmiş, ilk 24 saat yalnızca şekerli su içmelerine izin verilmiş ve ikinci gün itibariyle rutin beslenme protokolleri uygulanmıştır<sup>91</sup>. Diğer bir çalışmada ise tavşan mandibulasında yapılan operasyonlar sonrasında nazogastrik tüp ile beslenme yoluna gidilmiştir. Beslenme tüpü burun kanadına suture edilmiş ve hayvanlar kendileri beslenmeye başlanana kadar yerinde bırakılmışlardır<sup>85</sup>. Bizim çalışmamızda tavşanlar operasyon sonrası havuç sapı, salatalık ve ıspanak gibi yumuşak besinler ile beslendi. Operasyon sonrası halsizlik, titreme ve ishal bulgularının görüldüğü 3 tavşan, nazogastrik tüp ile besleme çabalarımıza ve antibiyoterapiye rağmen kaybedildi. Bizim çalışmamızda kullandığımız sayıya yakın sayıda tavşanın kullanıldığı çalışmalarda hem operasyon esnasında hem de operasyon sonrasında benzer oranda tavşan kayıpları gözlenmiştir<sup>91,92</sup>.

Mandibulaya yapılan cerrahi işlemler sonrasında çiğneme esnasında ağrı oluşacağından intramuskuler yoldan analjezik uygulandı. Aynı zamanda cerrahi sahanın ağız ortamına yakınlığı nedeniyle bölgenin enfekte olma riski antibiyoterapi ile minimuma indirgenmeye çalışıldı. (50 mg/kg Sefazolin (Cefamezine, ECZACIBAŞI)).

Kırık iyileşmesinde, segmentlerin hareketinin engellenmesi çok büyük önem arz etmektedir. Geçtiğimiz yüzyılda, teknoloji ve cerrahi yöntemlerin gelişmesine paralel olarak, mandibula kırıklarında tel osteosentezi yerine miniplak ve miniplak vidaları kullanılmaya başlanmış ve rijit fiksasyonun sağlanması amaçlanmıştır. Rijit fiksasyonla birlikte operasyon sonrası intermaksiller fiksasyon (IMF) süresi mümkün olduğunca

kısıtlanmıştır<sup>93</sup>. Çene ve yüz bölgesi kırıklarında asıl amaç, en hızlı biçimde hastaya oklüzyon ve fonksiyonlarının geri kazandırılmasıdır. Çene ve yüz bölgesi kırıkları, hastanın en önemli hayati fonksiyonlarından olan beslenmeyi de kısıtladığı için bir an önce IMF'nin sonlandırılması, hastanın beslenme alışkanlıklarını devam ettirmesine ve daha hızlı sağlığına kavuşmasına yardımcı olur. Aynı zamanda IMF süresinin uzaması, diş ve dişetini ilgilendiren hastalıklara, temporomandibular eklem rahatsızlıklarına, çiğneme ve beslenme bozukluklarına neden olmaktadır. Bu nedenle kemik iyileşmesini hızlandırmak ve oluşan yeni kemiğin kalitesini arttırmak için çeşitli farmakolojik ajanların kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır<sup>88,94,95</sup>. Başka bir çalışmada ise kesikli ultrason dalgalarının mandibula kırıklarında etkisi araştırılmış ve sonuç olumlu bulunmuştur<sup>87</sup>. Bizim çalışmamızda da kırık hattının daha hızlı ve daha kaliteli kemikle iyileşmesi beklentisiyle kırık hattına PRF ve CGF uygulanmıştır. Hem 15 günlük hem de 30 günlük örneklerde, çalışma gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla ve daha kaliteli kemik oluştuğu tespit edilmiştir. CGF grubunda, PRF grubuna göre iyileşmenin daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Kemik metabolizması; bir dizi mekanik, kimyasal ve elektriksel uyarılar aracılığıyla düzenlenir. Kemik iyileşme kaskadı sırasında trombosit, makrofaj ve fibroblast gibi hücrelerden salınan polipeptit büyüme faktörleri, karmaşık iyileşme prosesini düzenleyerek migrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyon gibi yapım mekanizmaları ile rezorpsiyon arasındaki hassas dengeyi sağlamakta göre alır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, kemik iyileşmesinde rol alan birçok kemik uyarıcı faktör tanımlanmıştır. Son yıllarda rekombinant teknolojinin gelişmesi, bu yolla elde edilen büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin daha iyi ortaya konulmasına yardımcı olmuştur<sup>96,97</sup>.

Biz de çalışmamızda PRF ve CGF gibi otolog kan ürünlerinin ihtiva ettiği yoğun trombosit ve büyüme faktörü içeriklerinin kemik iyileşme sürecine olumlu etkilerini irdledik. Araştırmamızda, daha önce mandibula kırığı üzerine etkileri araştırılmamış CGF ve plateletten zengin fibrin karşılaştırılmıştır. PRF hazırlama aşamalarında Dohan ve ark.<sup>47</sup> belirttiği protokoller, CGF hazırlama aşamalarında ise Sacco ve ark.<sup>48</sup> belirttiği protokoller esas alınmıştır.

1998 yılında Marx ve ark.<sup>75</sup> ilk olarak plateletten zengin plazma ürününden bahsettikten sonraki süreçte sırasıyla PRP, PRF ve son olarak CGF gibi otolog kan kaynaklı ürünler birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Choukroun tarafından ikinci kuşak trombosit konsantrasyonu olarak geliştirilen PRF diş hekimliğinde; implant öncesi maksiller

sinüs augmentasyonunda, diş çekimlerinden sonra soket korumada, kist kavitelerinin doldurulmasında, implant çevresine greft birlikte, furkasyon defektlerinin tedavisinde ve yumuşak doku hasarlarında rejenerasyonu hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadır<sup>98,99</sup>.

Yapılan bir insan çalışmasında, bifosfonata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ) bulunan vakalarda, nekrotik sahaya PRF uygulaması yapılmış ve yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. PRF'nin bu etkisini osteoblast ataşmanını artırarak ve osteoprotegerin ve kollajen bağlantılı protein üretiminin düzenlenmesine olumlu etki sağlayarak gösterdiği öngörülmüştür. Bu yüzden PRF'nin BRONJ lezyonlarında kullanımı bir alternatif olarak görülmüştür<sup>100</sup>.

Bir diğer çalışmada toplamda 20 hastanın posterior mandibular 20 yaş dişleri çift taraflı olarak çekilmiş ve bir tarafa PRP, diğer tarafa PRF uygulanmıştır. Bir hafta sonra yapılan yumuşak doku incelemesinde ve 4 ay sonra periapikal röntgen ile yapılan sert doku incelemesinde PRF'nin PRP'ye belirgin üstünlüğü saptanmıştır<sup>101</sup>.

Yine benzer bir çalışmada, 20 hastada posterior mandibular 20 yaş dişleri çift taraflı çekilmiş ve tek taraf kendiliğinden iyileşmeye bırakılırken diğer tarafa PRF uygulanmıştır. 30. ve 90. günlerde sağ ve sol 2. molar dişlerin distalinde yapılan periodontal sondlamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İki hastada PRF uygulanmayan bölgede sekonder enfeksiyon gelişmiştir<sup>102</sup>.

İmplant çevresi PRF uygulamaları da sık kullanılan tekniklerdendir. 2015 yılında yapılan bir çalışmada, estetik bölgedeki implant uygulamalarında, implant çevresi krestal kemik seviyeleri incelenmiş ve cerrahi sahaya PRF uygulanmış vakalarda, krestal kemik seviyelerinin önemli ölçüde yüksek kaldığı tespit edilmiştir<sup>103</sup>.

PRF'nin yumuşak ve sert doku iyileşmelerine etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada radiküler kist enükleasyonu sonrasında defekt içerisine hidroksiapatit ile PRF kombine uygulanmış ve sadece PRF'nin uygulandığı defektlere göre daha iyi bir kemik oluşumu rapor edilmiştir<sup>104</sup>. Başka bir kist enükleasyonu sonrası PRF uygulaması çalışmasına toplam 20 kist hastası dahil edilmiştir. Cerrahi olarak kistlerin enükleasyonu sonrasında tüm kavitelere PRF uygulanmış, 1,3 ve 6. aylarda periapikal radyografileri alınmıştır. Radyografik incelemeler sonucunda 3. ayda hızlı kemik oluşumu, 6. ayda ise tamamen iyileşme gözlenmiştir<sup>105</sup>.

Tavşanların kullanıldığı bir hayvan çalışmasında ise tavşan kafataslarında oluşturulan 9 mm çapında iki adet defekt oluşturulmuş ve bu defektlerden birisi kendiliğinden iyileşmeye bırakılırken diğer defekte PRF uygulanmıştır. 6 ve 12. haftalarda alınan

örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde, 6. haftada alınan örneklerde kontrol grubu ve deney grubu arasında yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel olarak fark bulunamamış ancak 12. haftada alınan örneklerde deney grubundaki yeni kemik oluşumu, kontrol grubundaki yeni kemik oluşumuna göre kayda değer derecede anlamlı bulunmuştur<sup>98</sup>.

Maksiller sinüs augmentasyonunda daha hızlı ve daha stabil yeni kemik oluşumunda PRF'nin etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir insan çalışmasında 4 hastada implant öncesi maksiller sinüs augmentasyonu yapılmıştır. Kontrol grubunda maksiller sinüs augmentasyonunda sadece deproteinize sığır kaynaklı partikül greft, deney grubunda ise deproteinize sığır kaynaklı partikül greft ile PRF kombine olarak kullanılmıştır. Yedinci ayın sonunda greftlenen bölgelerden trefin frez ile alınan örnekler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Deney grubunda yeni kemik oluşumu kontrol grubuna göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Ayrıca oluşan yeni kemiğin daha stabil bir yapıda olduğu da rapor edilmiştir<sup>106</sup>.

Son zamanlarda dental implantların osseointegrasyonunda başarı oranını arttırmaya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların arasında, trombositten zengin otolog kan ürünlerinin implant yüzeylerine uygulanması da bulunmaktadır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, tavşan tibialarına uygulanan toplam 48 dental implantın osseointegrasyonu histomorfometrik olarak incelenmiştir. Yerleştirilmeden önce yüzeyine PRF uygulanan deney grubu implantlarının çevresinde yeni kemik oluşumunda belirgin bir artış olduğu ve implant ile kemik arası ilişkinin deney grubu örneklerinde daha başarılı olduğu rapor edilmiştir<sup>107</sup>.

Reseptör aktivatör nükleer kappa ligandı (RANKL), preosteoblast üzerinde bulunan ve reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) olarak bilinen özel reseptörlere bağlanarak preosteoblastların osteoblastlara dönüşümünü indükler. Yirmi tavşanla yapılan bir çalışmada tavşan mandibulası model olarak seçilmiş ve distraksiyon osteogenezi işleminde PRF'nin rolü değerlendirilmiş. 1,7,14 ve 21. günlerde sakrifiye edilen deneklerde yeni oluşan kemik dokularındaki RANKL yoğunluğu değerlendirilmiş ve özellikle erken dönemde kemik formasyonunda artış rapor edilmiştir<sup>108</sup>.

Kan ürünlerinin yumuşak ve sert doku üzerine olumlu etkilerini rapor eden çalışmalar çoğaldıkça, farklı konsantrasyonlarda kan ürünlerinin gelişimi tetiklenmiştir. Bu ürünler arasında yer alan CGF' yi Luigi Sacco 2006 yılında tanımlamıştır. CGF kendine

özgü santrifüj cihazında hazırlanır. Bu işlem sonucunda daha yoğun, daha uzun ve büyüme faktörü konsantrasyonu bakımından daha zengin bir yapı olan CGF ortaya çıkar<sup>57</sup>.

Sacco' nun CGF'yi raporlamasından sonra CGF de tıpkı PRF ve PRP gibi oral cerrahi işlemlerinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 18 atrofik maksillada açık sinüs elevasyonu ve 25 adet kısa implant uygulaması ile birlikte CGF uygulanmıştır. Cerrahi sırasında sinüs membran perforasyonu gelişen 2 vaka dışında tüm implantlarda osseointegrasyon başarıyla tamamlanmış ve yeni kemik oluşumu gözlenmiştir<sup>109</sup>.

Yine insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, maksilla ve mandibulada geniş kist enükleasyonları sonrasında kist kavitelere CGF yerleştirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre CGF uygulamasının tek başına veya greftle kombine olarak kullanımında kemik iyileşmesine olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir<sup>110</sup>.

Yapılan bir başka in-vivo çalışmada, ratların kalvariasında standartize edilmiş defektler oluşturulmuş. Kontrol grubundaki defektler spontan iyileşmeye bırakılırken çalışma grubundaki defektlere CGF tatbik edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, CGF uygulanmış kontrol grubu defektlerinden alınan hücre kültürünün incelenmesi sonucu hücre proliferasyonu ve osteoblastik differansiyasyonun anlamlı ölçüde fazla olduğu gözlenmiştir<sup>111</sup>.

CGF'nin temporomandibular eklem (TME) üzerine etkileri de çalışılan konular içerisinde yer almaktadır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada keçi TME'leri model olarak kullanılmış ve bilateral TME sert ve yumuşak dokularına cerrahi olarak zarar verilmiştir. Sağ taraftaki eklemlere CGF uygulanırken, sol taraf eklemlerine sadece fizyolojik salin solüsyonu uygulanmıştır. 1 ay sonra alınan kesitlerde yapılan histolojik inceleme sonucunda CGF'nin TME hastalıklarında iyileşmeyi artırıcı bir ürün olabileceği rapor edilmiştir<sup>112</sup>.

Literatürde PRF ve CGF'nin mandibula kırıkları üzerine etkilerini inceleyen ve bu etkileri birbiriyle karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu yüzden hem bu kan ürünlerinin mandibula kırıklarının iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek hem de varsa birbirlerine göre üstün özelliklerini tespit etmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Her ne kadar mandibula kırıkları üzerine etkileri karşılaştırılmamış olsa da literatürde PRF ve CGF'nin sert doku iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde tavşan kafatasında 15mm x 10mm ebatlarında oluşturulan standart defektler; PRP, PRF ve CGF ile doldurulmuş, kontrol grubunda ise

defektler spontan iyileşmeye bırakılmıştır. 6. ve 12. haftada sakrifiye edilen tavşanlardan alınan kesitler, mikroskopik bilgisayarlı tomografi (micro-CT) ve histomorfometri ile analiz edilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında, yeni kemik formasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Çalışma gruplarında ise en iyi kemik formasyonu CGF’de olmakla birlikte, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü tespit edilememiştir<sup>113</sup>. Bizim çalışmamızdaki histomorfometrik incelemeler sonucu hem 15 günlük hem de 30 günlük kesitlerde CGF’nin PRF’ye üstünlüğü saptandı. Bu üstünlüğün 30 günlük kesitlerde 15 günlük kesitlere göre daha belirgin olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında PRF ve CGF’nin etkinliğinin erken dönemde daha benzer olduğu, iyileşme süresi arttıkça CGF’nin etkisinin PRF’ye göre daha belirgin olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre histomorfometrik parametrelerde deney grupları lehine artış saptanmıştır. Amerikan kemik ve mineral araştırma birliğinin 1987 yılında yayınladığı raporunda bazı parametreler tanımlanmıştır<sup>81</sup>. Bizim çalışmamızda tercih ettiğimiz parametreler; kemik yoğunluğu (Bone Volume-BV), trabeküler genişlik (Trabecular Width-TbWi), trabeküler kalınlık (Trabecular Thickness-TbTh), trabeküler ayrıklık (Trabecular Spacing-TbSp) ve node-terminus oranıdır.

En temel parametrelerden birisi olan kemik yoğunluğu, incelenen alandaki mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusunun, tüm dokulara oranını ifade eder. Bu oran yüzde cinsinden net olarak belirtildiği için histomorfometrik incelemelerde ilk ifade edilen parametre kemik yoğunluğudur<sup>91,92,114</sup>. Onbeş günlük örneklerde PRF ve kontrol grupları arasındaki kemik yoğunluğu değerlerinin karşılaştırılmasında PRF lehine ve istatistik olarak önemli bir artış gözlemlendi. Bu artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.010$ ) CGF ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine yine istatistik olarak önemli artış tespit edildi. ( $p<0.001$ ) PRF ve CGF gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine artışta olduğu ancak bu artışın istatistik olarak önemsiz olduğu görüldü. ( $p=0.262$ ) 30 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde PRF ve kontrol grubu arasında yapılan histomorfometrik karşılaştırmalara göre PRF grubu lehine istatistik olarak önemsiz bir artış tespit edilmiştir. ( $p=1.000$ ) CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik olarak önemli bir artış tespit edildi. ( $p=0.006$ ) Yine 30 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.012$ ) Kemik

yoğunluğu parametresinin incelemesine göre, PRF grubu örneklerinde 15 günlük iyileşme periyodu sonrası kemik yoğunluğu değerlerinin kontrol grubu örneklerine göre artışı istatistik olarak önemlidir fakat 30 günlük PRF örneklerinde bu artış önemli değildir. Bu sonuçlar PRF'nin etkisinin erken dönemde daha belirgin olduğunu gösterebilir. 15 günlük ve 30 günlük CGF örneklerinin kemik yoğunluğu değerlerinin ise kontrol grubuna göre istatistik olarak önemli artışı görüldü. Hem 15 günlük, hem de 30 günlük örneklerde görülen bu artış, CGF'nin kısa ve orta vadede benzer etkilerinin olduğunu gösterebilir. 15 günlük ve 30 günlük örneklerde ise CGF'nin PRF'ye üstünlüğü tespit edildi. Onbeş günlük örneklerde bu üstünlük istatistik olarak önemli değilken 30 günlük örneklerde önemliydi. Bu sonuçlar, iyileşme süresi uzadıkça CGF'nin PRF'ye göre kemik yoğunluğu açısından etkisinin daha belirgin olduğunu gösterebilir.

Çalıştığımız bir diğer histomorfometri parametresi trabeküler kalınlıktır. Trabeküler kalınlık, kansellöz kemik trabeküllerin üç boyutta kalınlığını mikrometre cinsinden gösteren bir parametredir.

Onbeş günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik analizlerde, trabeküler kalınlık parametresinin değerlendirilmesi sonucunda, PRF ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında PRF lehine artış gözlemlendi. Bu artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p<0.001$ ) CGF ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine artışı tespit edildi. Bu artış istatistik olarak önemliydi. ( $p<0.01$ ) PRF ve CGF gruplarının karşılaştırılmasında ise trabeküler kalınlık değerinin CGF lehine artışta olduğu ve bu artışın da istatistik olarak önemli olduğu görüldü. ( $p=0.001$ )

Otuz günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde trabeküler kalınlık parametresi incelendi. Bu incelemelere göre PRF grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada, değerlerin PRF grubu lehine artışta olduğu fakat bu artışın istatistik olarak önemsiz olduğu tespit edildi. ( $p=1.000$ ) CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik olarak önemli bir artış tespit edildi. ( $p=0.002$ ) Yine 30 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine artış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.018$ ) Bu sonuçlara göre hem 15 günlük hem de 30 günlük örneklerin, trabeküler kalınlık üzerine etkileri karşılaştırıldığında, CGF'nin PRF'ye göre daha etkili olduğu tespit edildi.



Tüm grupların kendi içerisinde 15 günlük ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesinde ise trabeküler kalınlık değerlerinin tüm gruplarda 30 günlük örnekler lehine artışta olduğu tespit edildi. Kontrol ve CGF grubunda bu artış istatistik olarak anlamlıydı. Bu sonuçlara göre CGF'nin trabeküler kalınlık üzerine etkinliğinin iyileşme periyodu boyunca devam ettiği düşünüldü. (Sırasıyla  $p=0.001,0.019$ ) PRF grubunda ise 30 günlük örnekler lehine artış istatistik olarak önemli değildi. ( $p=0.093$ ) Bu sonuçlara göre ise PRF'nin, süre uzadıkça trabeküler kalınlığa etkisini yitirdiği çıkarımı yapılabilir.

Trabeküler kalınlık kemik trabeküllerin 3 boyutlu değerlendirilmesi ile kalınlık değeri ifade ederken, trabeküler genişlik ise 2 boyutlu kemik trabeküllerin genişliğini ifade eder. Bizim çalışmamızda trabeküler genişlik parametresi de incelendi. Bu incelemeler sonucunda trabeküler genişlik parametresinin; CGF, PRF ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel korelasyonunun trabeküler kalınlık parametresi ile benzer olduğu tespit edildi. Bu da histomorfometrik incelemelerde, parametreler arası tutarlılığın göstergesi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda bakılan bir diğer histomorfometrik parametre ise trabeküler ayrıklıktır. Trabeküler ayrıklık, total kemik hacminden kemik yoğunluğu parametresinin çıkarılmasıyla elde edilen kemik miktarını ifade eder. Bu değer azalması, trabeküler kemik miktarının arttığını işaret eder. 15 günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik analizlerde trabeküler ayrıklık değerlendirildi. Trabeküler ayrıklık parametresinin değerlendirilmesi sonucu, PRF ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında PRF grubunun ortalama değerinin lehine bir azalma gözlemlendi. Bu azalma istatistik olarak önemli bulundu. ( $p<0.001$ ) CGF ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine azalışı tespit edildi. Bu azalış istatistik olarak önemliydi. ( $p<0.01$ ) PRF ve CGF gruplarının karşılaştırılmasında ise kemik yoğunluğu değerinin CGF lehine azalışta olduğu ve bu azalışın da istatistik olarak önemli olduğu görüldü. ( $p=0.001$ )

Otuz günlük iyileşme periyodu sonrası elde edilen örneklerde yapılan histomorfometrik incelemelerde de trabeküler kalınlık parametresi incelendi. Bu incelemelerde de PRF grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada, değerlerin PRF grubu lehine azalışta olduğu fakat bu azalışın istatistik olarak önemsiz olduğu tespit edildi. ( $p=1.000$ ) CGF ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise CGF lehine istatistik

olarak önemli bir azalış tespit edildi. ( $p=0.002$ ) Yine 30 günlük örneklerde PRF ve CGF grubunun karşılaştırılmasında CGF lehine azalış istatistik olarak önemli bulundu. ( $p=0.018$ ) Tüm grupların kendi içerisinde 15 günlük ve 30 günlük örneklerinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesinde ise trabeküler kalınlık değerlerinin tüm gruplarda 30 günlük örnekler lehine azalışta olduğu tespit edildi. Kontrol ve CGF grubunda bu azalış istatistik olarak anlamlıydı. (Sırasıyla  $p=0.001,0.019$ ) PRF grubunda ise 30 günlük örnekler lehine olan azalma istatistik olarak önemli değildi. ( $p=0.093$ )



## 6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Plateletten zengin fibrin (PRF) ve konsantre büyüme faktörlerinin (CGF) mandibula kırıklarının iyileşmesinde etkilerini değerlendiren ve karşılaştıran bu araştırmanın sınırlanmış şartları dahilinde şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Her iki deney grubunda, hem 15 günlük hem de 30 günlük örneklerde kontrol grubuna göre çoğu parametrede daha fazla ve daha kaliteli kemik oluştuğu tespit edildi.
2. Hem 15 günlük, hem de 30 günlük örneklerde tüm parametrelerde CGF grubundaki kemik iyileşmesi ve kalitesi PRF grubuna göre daha iyiydi.

Bu çalışmanın temel sınırlaması, daha önceki çalışmalarla direkt olarak kıyaslanabilme imkanının mümkün olmayışdır. Bunun temel sebebi, literatürdeki çalışma dizaynları ve kullanılan materyal-metotlardaki farklılıklar ve CGF'nin diğer kan ürünlerine göre daha yakın zamanlardan itibaren kullanılmasıdır. PRF ve CGF gibi kan ürünlerinin hızlı rezorbe olmaları, bu ürünlerin kırık hattına sadece cerrahi esnasında uygulanıp daha sonra tekrarının olmaması, kırık hatlarının ve dolayısıyla kullanılan plateletten zengin kan ürünlerinin ağız ortamına yakınlığı nedeniyle enfekte olma olasılığı gibi çalışmanın sonuçlarını direkt olarak etkileyebilecek sınırlamalar mevcuttur. Tüm bu netleşmemiş konularda bilimin aydınlatıcı sonuçlar ortaya koyması bir gerekliliktir.

## 7 KAYNAKLAR

1. **K. UA.** Kırıklar Hakkında Genel Bilgiler Ve Tedavi ilkeleri. *Ders Notları*. Ankara, **2012**.
2. **Fonseca RJ, Barber HD, Powers MP, Frost DE.** Oral and maxillofacial trauma: *Elsevier Health Sciences*; Missouri, **2013**.
3. **HY. N.** Principles of management of fractures of the mandible. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Lippincott-Raven Publication*: New York **1992**; 407.

4. **Amaratunga NdS.** The relation of age to the immobilization period required for healing of mandibular fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. **1987**;45(2):111-3.
5. **Busuito MJ, Smith Jr DJ, Robson MC.** Mandibular fractures in an urban trauma center. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. **1986**;26(9):826-9.
6. **De Matos F, Arnez M, Sverzut C, Trivellato A.** A retrospective study of mandibular fracture in a 40-month period. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. **2010**;39(1):10-5.
7. **Patrocínio LG, Patrocínio JA, Borba BHC, Bonatti BDS, Pinto LF, Vieira JV, et al.** Mandibular fracture: analysis of 293 patients treated in the Hospital of Clinics, Federal University of Uberlândia. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. **2005**;71(5):560-5.
8. **Brasileiro BF, Passeri LA.** Epidemiological analysis of maxillofacial fractures in Brazil: a 5-year prospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. **2006**;102(1):28-34.
9. **Atilgan S, Erol B, Yaman F, Yilmaz N, Ucan MC.** Mandibular fractures: a comparative analysis between young and adult patients in the southeast region of Turkey. *Journal of Applied Oral Science*. **2010**;18(1):17-22.
10. **Mukerji R MG, McGurk M.** Mandibular fractures: Historical perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg*. **2006**;44(3):222-8.
11. **Siegert R, Weerda H.** Immobilization of fractures of the facial skeleton: past and present. *Facial plastic surgery*. **1990**;7(03):137-51.
12. **Erol B, Tanrikulu R, Görgün B. Maxillofacial Fractures.** Analysis of demographic distribution and treatment in 2901 patients (25-year experience). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. **2004**;32(5):308-13.
13. **Ogundare BO, Bonnick A, Bayley N.** Pattern of mandibular fractures in an urban major trauma center. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. **2003**;61(6):713-8.
14. **Dingman RO, Natvig P.** Surgery of facial fractures: *Saunders*; New York 1964.
15. **Krüger E, Schilli W.** Oral and maxillofacial traumatology: *Quintessence Pub Co*; Illinois **1985**.
16. **Hobar P, Byrd H.** Implantation: Bone, cartilage and alloplasts. *Selected Readings Plast Surg*. **1992**;7:1-30.
17. **Cowin SC.** Bone mechanics handbook: *CRC press*; Ohio **2001**.
18. **Thaller SR, McDonald WS, Rhee ST, Tong L, Buchman SR.** Fracture Healing and Bone Graft Repair. *Facial trauma: CRC Press*; **2004**. p. 95-136.
19. **Junqueira LC CJ.** *Temel Histoloji: Text & Atlas*. Ohio **2009**.
20. **Junquiera L, Carneiro J, Kelley RO.** *Temel Histoloji*, Ohio **1998**;8. Baskı:132-51.
21. **Soydan N.** Genel Histoloji İstanbul: *İÜ Basımevi ve Film Merkezi*. **1992**;İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi.
22. **Kostopoulos L, Karring T.** Role of periosteum in the formation of jaw bone. *Journal of clinical periodontology*. **1995**;22(3):247-54.
23. **Zhang X, Naik A, Xie C, Reynolds D, Palmer J, Lin A, et al.** Periosteal stem cells are essential for bone revitalization and repair. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. **2005**;5(4):360.

24. **Subach BR, Haid RW, Rodts GE, Kaiser MG.** Bone morphogenetic protein in spinal fusion: overview and clinical update. *Neurosurgical focus*. **2001**;10(4):1-6.
25. **Brighton CT, Hunt RM.** Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus. *J Bone Joint Surg Am*. **1991**;73(6):832-47.
26. **Rodan GA.** Introduction to bone biology. *Bone* **1992**;13:S3-S6.
27. **Brighton CT, Hunt RM.** Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus. *Journal of orthopaedic trauma*. **1997**;11(4):244-53.
28. **Trueta J.** The role of the vessels in osteogenesis. *Bone & Joint Journal*. **1963**;45(2):402-18.
29. **Ashton BA, Allen TD, Howlett C, Eaglesom C, Hattori A, Owen M.** Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clinical orthopaedics and related research*. **1980**;151:294-307.
30. **Sandberg M, Aro H, Multimäki P, Aho H, Vuorio E.** In situ localization of collagen production by chondrocytes and osteoblasts in fracture callus. *J Bone Joint Surg Am*. **1989**;71(1):69-77.
31. **Lane J, Boskey A, Li W, Eaton B, Posner A.** A temporal study of collagen, proteoglycan, lipid and mineral constituents in a model of endochondral osseous repair. *Metabolic Bone Disease and Related Research*. **1979**;1(4):319-24.
32. **Lane JM, Suda M, von der Mark K, Timpl R.** Immunofluorescent localization of structural collagen types in endochondral fracture repair. *Journal of orthopaedic research*. **1986**;4(3):318-29.
33. **Frost H.** Skeletal physiology and bone remodeling. *Fundamental and clinical bone physiology*. **1980**:208-41.
34. **Urist MR.** Fundamental and clinical bone physiology: *Lippincott Williams & Wilkins*; New York **1980**.
35. **Bolander ME.** Regulation of fracture repair by growth factors. *Experimental Biology and Medicine*. **1992**;200(2):165-70.
36. **Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA.** Growth factor regulation of fracture repair. *Journal of Bone and Mineral Research*. **1999**;14(11):1805-15.
37. **Joyce ME, Jingushi S, Bolander M.** Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair. *The Orthopedic clinics of North America*. **1990**;21(1):199-209.
38. **Lind M, Schumacker B, Søballe K, Keller J, Melsen F, Bünger C.** Transforming growth factor- $\beta$  enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. **1993**;64(5):553-6.
39. **Marx RE.** Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma: *Quintessence Publishing*; Illinois **2005**.
40. **Freymiller EG, Aghaloo TL.** Platelet-rich plasma: ready or not? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. **2004**;62(4):484-8.
41. **Caffesse RG, Quinones CR.** Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology* **2000**. **1993**;1(1):69-79.
42. **Carlson NE, Roach RB.** Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *The Journal of the American Dental Association*. **2002**;133(10):1383-6.

43. **Lynch SE, Genco RJ, Marx RE.** Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics: *Quintessence Publishing, Illinois*; 1999.
44. **Alkan E, Esen E.** Platelet rich plasma in dentistry. *GÜ Diş Hek Fak Derg.* **2005**;23:137-42.
45. **Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al.** Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. *Part II: platelet-related biologic features.* *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* **2006**;101(3):e45-e50.
46. **Anitua A.** The use of plasma rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent.* **2001**;11(6):487-93.
47. **Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al.** Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. *Part I: technological concepts and evolution.* *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* **2006**;101(3):e37-e44.
48. **Corigliano Massimo SL, Baldoni Edoardo.** The CGF. A therapeutic proposal for regenerative medicine. *Lecture, International academy of implant prosthesis and osteoconnection.* **2006**:22-8.
49. **Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B.** Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology.* **2010**;81(4):546-55.
50. **Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D.** 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. *Journal of periodontology.* **2009**;80(2):244-52.
51. **Singh S, Singh A, Singh S, Singh R.** Application of PRF in surgical management of periapical lesions. *National journal of maxillofacial surgery.* **2013**;4(1):94.
52. **Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso M, Ehrenfest DD.** Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent.* **2009**;1(6):21-30.
53. **Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E.** In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* **2013**;51(5):438-43.
54. **Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al.** A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin. *BioMed research international.* **2014**;2014.
55. **Sohn D, Moon J, Moon Y, Park J, Jung H.** The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *J Oral Implant.* **2009**;38:25-38.
56. **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 Endodontology.* **2006**;101(3):e51-e5.
57. **Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, et al.** Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy research and technique.* **2011**;74(8):772-7.
58. **Giannobile W.** Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone.* **1996**;19(1):S23-S37.

59. **Heldin C-H, Westermark B.** Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiological reviews*. **1999**;79(4):1283-316.
60. **Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, et al.** PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood*. **2004**;104(10):3198-204.
61. **Pierce G, Berg JV, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe T.** Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *The American journal of pathology*. **1991**;138(3):629.
62. **Yeo SW, Kim S-W, Suh B-D, Cho S-H.** Effects of platelet-derived growth factor-AA on the healing process of tympanic membrane perforation. *American journal of otolaryngology*. **2000**;21(3):153-60.
63. **Hsu C, Chang J.** Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *The Journal of hand surgery*. **2004**;29(4):551-63.
64. **Xu J, Clark R.** Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *The Journal of cell biology*. **1996**;132(1):239-49.
65. **Hsieh SC, Graves DT.** Pulse application of platelet-derived growth factor enhances formation of a mineralizing matrix while continuous application is inhibitory. *Journal of cellular biochemistry*. **1998**;69(2):169-80.
66. **Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, et al.** Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *The Journal of cell biology*. **1989**;109(1):429-40.
67. **Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, et al.** Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)*. **2003**;39(10):787-800.
68. **Chan RK, Liu PH, Pietramaggiore G, Ibrahim SI, Hechtman HB, Orgill DP.** Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex®) on wound closure in genetically diabetic mice. *Journal of burn care & research*. **2006**;27(2):202-5.
69. **Greenhalgh DG.** The role of growth factors in wound healing. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. **1996**;41(1):159-67.
70. **Bennett NT, Schultz GS.** Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *The American Journal of Surgery*. **1993**;165(6):728-37.
71. **Luttenberger T, Schmid-Kotsas A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, et al.** Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Laboratory investigation*. **2000**;80(1):47-55.
72. **Lind M.** Growth factors: possible new clinical tools: a review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. **1996**;67(4):407-17.
73. **Ridley AJ, Davis JB, Stroobant P, Land H.** Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *The Journal of cell biology*. **1989**;109(6):3419-24.
74. **Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN.** Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1987**;84(21):7696-700.

75. **Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR.** Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. **1998**;85(6):638-46.
76. **Steed DL.** Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clinics in plastic surgery*. **1998**;25(3):397-405.
77. **Lawrence WT, Diegelmann RF.** Growth factors in wound healing. *Clinics in dermatology*. **1994**;12(1):157-69.
78. **Ornitz DM, Marie PJ.** FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes & development*. **2002**;16(12):1446-65.
79. **Yıldırım A, Tunik S, Çetin Ç, Akkuş M.** Osteogenezde Fibroblast Büyüme Faktörleri (Fbf) ve Kemik Morfogenetik Proteinlerin (Kmp) Rolü. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi **2009**. 16 (2) 135-140
80. **Aebischer P, Salessiotis A, Winn S.** Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *Journal of neuroscience research*. **1989**;23(3):282-9.
81. **Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al.** Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units: report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of bone and mineral research*. **1987**;2(6):595-610.
82. **Muhonen A, Muhonen J, Lindholm T, Minn H, Klossner J, Kulmala J, et al.** Osteodistraction of a previously irradiated mandible with or without adjunctive hyperbaric oxygenation: an experimental study in rabbits. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. **2002**;31(5):519-24.
83. **Stewart K, Weyand B, Van't Hof R, White S, Lvoff G, Maffulli N, et al.** A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *British journal of plastic surgery*. **1999**;52(5):343-50.
84. **Yazawa M, Kishi K, Nakajima H, Nakajima T.** Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. **2003**;61(5):587-92.
85. **El-Bialy TH, Zaki AE-M, Evans CA.** Effect of ultrasound on rabbit mandibular incisor formation and eruption after mandibular osteodistraction. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. **2003**;124(4):427-34.
86. **El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM.** Growth modification of the rabbit mandible using therapeutic ultrasound: is it possible to enhance functional appliance results? *The Angle Orthodontist*. **2003**;73(6):631-9.
87. **Erdoğan Ö, Esen E, Üstün Y, Kürkçü M, Akova T, Gönlüşen G, et al.** Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular fractures: an experimental study in rabbits. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. **2006**;64(2):180-8.
88. **Tath U, Üstün Y, Kürkçü M, Erdoğan Ö, Gürbüz CC, Özgür H, et al.** Effects of zoledronic acid on healing of mandibular fractures: an experimental study in rabbits. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. **2011**;69(6):1726-35.
89. **Si X, Jin Y, Yang L, Tipoe GL, White FH.** Expression of BMP-2 and TGF- $\beta$ 1 mRNA during healing of the rabbit mandible. *European journal of oral sciences*. **1997**;105(4):325-30.



90. **Wellisz T, Lawrence M, Jazayeri MA, Golshani S, Zhou ZY.** The effects of alloplastic implant onlays on bone in the rabbit mandible. *Plastic and reconstructive surgery.* **1995**;96(4):957-63.
91. **Stewart K, Lvoff G, White S, Bonar S, Walsh W, Smart R, et al.** Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* **1998**;26(1):43-9.
92. **Tis JE, Meffert RH, Inoue N, McCarthy EF, Shaun Machen M, McHale KA, et al.** The effect of low intensity pulsed ultrasound applied to rabbit tibiae during the consolidation phase of distraction osteogenesis. *Journal of orthopaedic research.* **2002**;20(4):793-800.
93. **Dimitroulis G.** Management of fractured mandibles without the use of intermaxillary wire fixation. *Journal of oral and maxillofacial surgery.* **2002**;60(12):1435-8.
94. **Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, Griffith L, Busse JW, Schünemann H, et al.** Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* **2005**;87(2):293-301.
95. **Peichl P, Marteau R, Griesmacher A, Kumpan W, Schedl R, Proskil E, et al.** Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty. *Journal of bone and mineral metabolism.* **2005**;23(3):243-52.
96. **Boden SD.** Bioactive factors for bone tissue engineering. *Clinical orthopaedics and related research.* **1999**;367:S84-S94.
97. **Khan SN, Tomin E, Lane JM.** Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthopedic Clinics.* **2000**;31(3):389-98.
98. **Lee E-H, Kim J-Y, Kweon HY, Jo Y-Y, Min S-K, Park Y-W, et al.** A combination graft of low-molecular-weight silk fibroin with Choukroun platelet-rich fibrin for rabbit calvarial defect. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* **2010**;109(5):e33-e8.
99. **Prakash S, Thakur A.** Platelet concentrates: past, present and future. *Journal of maxillofacial and oral surgery.* **2011**;10(1):45-9.
100. **Tsai L-L, Huang Y-F, Chang Y-C.** Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin. *Journal of the Formosan Medical Association.* **2016**;115(7):585-6.
101. **Yelamali T, Saikrishna D.** Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *Journal of maxillofacial and oral surgery.* **2015**;14(2):410-6.
102. **Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B.** Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* **2015**;20(1):e111.
103. **Boora P, Rathee M, Bhorla M.** Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on Peri-implant Soft Tissue and Crestal Bone in One-Stage Implant Placement: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* **2015**;9(4):ZC18-21.
104. **Pradeep K, Kudva A, Narayanamoorthy V, Cariappa K, Saraswathi MV.** Platelet-rich fibrin combined with synthetic nanocrystalline hydroxy apatite granules in the management of radicular cyst. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* **2016**;19(5):688-91.
105. **Dar M, Hakim T, Shah A, Najjar L, Yaqoob G, Lanker F.** Use of autologous platelet-rich fibrin in osseous regeneration after cystic enucleation: A clinical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* **2016**;6:S29-S32.

106. **Tanaka H, Toyoshima T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sasaki M, Matsushita Y, et al.** Additional effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in sinus augmentation with deproteinized bovine bone mineral: preliminary results. *Implant dentistry*. **2015**;24(6):669-74.
107. **Elif Öncü BBAK, Serap Gülsever, Emine-Elif Alaaddinoğlu.** Positive effect of platelet rich brin on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. **2016**;2016 Sep 1;21.
108. **FU Ying DQ-w, WANG Zhi-ying.** Effects of Platelet-rich Fibrin on mandibular distraction osteogenesis and its RANKL expression. *Chinese Journal Of Clinical Anatomy*. **2016**;34(3):322-5.
109. **Chen Y, Cai Z, Zheng D, Lin P, Cai Y, Hong S, et al.** Inlay osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor application and simultaneous short implant placement in severely atrophic maxilla. *Scientific reports*. **2016**;6.
110. **Mirković S, Đurđević-Mirković T, Puškar T.** Application of concentrated growth factors in reconstruction of bone defects after removal of large jaw cysts: The two cases report. *Vojnosanitetski preglad*. **2015**;72(4):368-71.
111. **Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K, Inoue T.** The Effect of Concentrated Growth Factor on Rat Bone Marrow Cells In Vitro and on Calvarial Bone Healing In Vivo. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. **2015**;30(5).
112. **Wang F, Sun Y, He D, Wang L.** Effect of Concentrated Growth Factors on the Repair of the Goat Temporomandibular Joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. **2016**.
113. **Kim T-H, Kim S-H, Sándor GK, Kim Y-D.** Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of oral biology*. **2014**;59(5):550-8.
114. **Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D.** Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *Journal of Bone and Mineral Research*. **2007**;22(6):867-76.

## ÖZGEÇMİŞ

18 Temmuz 1987’de Adana’da doğdu. İlköğretim eğitimini İsmet İnönü İlköğretim Okulu’nda, ortaöğretimini ise 2005 yılında Seyhan ÇEAŞ Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2011 yılında ise Ege üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden mezun oldu. Diş hekimliği

eğitiminin bir smestrinde ise Faculdade de Medicina Dentria da Universidade do Porto'da misafir ğrenci olarak eğitim aldı. 2011-2012 yılları arasında Seferihisar Jandarma Er Eğitim Tabur Komutanlığı'nda Diş Tabip Asteğmen rütbesi ile vatani görevini tamamladı. 2013 bahar dönemi Diş Hekimliğinde Uzmanlık Sınavı sonucuna göre Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve ene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Evli ve bir kız ocuk babasıdır.

