



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

MANDİBULA KONDİL KIRIKLARINDA (PLAK VİDA ONARIMI
YAPILMAYAN) TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (PRF) KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN TAVŞAN MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Dr. Hasan Ozan KURT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MANDİBULA KONDİL KIRIKLARINDA (PLAK VİDA ONARIMI
YAPILMAYAN) TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (PRF) KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN TAVŞAN MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan Ozan Kurt

Danışman: Prof. Dr. Selçuk Akın

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ	6
1. Genel bilgiler.....	6
2. Mandibula Anatomisi	7
3. Mandibula Kondil Kırıkları ve Tedavisi.....	7
4. Kırık İyileşmesi	9
4.1 Kırık iyileşmesinin evreleri.....	12
4.2 Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler	16
5. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)	17
5.1 Trombositten Zengin Fibrin (PRF) Elde Edilişi	19
5.2 PRF ile İlgili Çalışmalar	20
GEREÇ VE YÖNTEM	22
1. Deneyin Oluşturulması	22
1.1 Denekler	22
1.2 Deney Protokolü	22
1.3 Preoperatif hazırlık ve anestezi.....	22
1.4 Cerrahi İşlem	23
2. Deney Grupları	26
3. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri.....	27
BULGULAR	28
1. Histopatolojik Bulgular	28
2. İstatiksel Analiz.....	32
TARTIŞMA ve SONUÇ	37
KAYNAKLAR.....	42
TEŞEKKÜR.....	48
ÖZGEÇMİŞ	49

ÖZET

Mandibula kondil kırıkları ciddi komplikasyonlara neden olabilen maksillofasiyal yaralanmalardır. Kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Çünkü cerrahın kişisel tecrübesi ve diğer farklı parametreler açık veya kapalı yöntemin tercih edileceğini belirler.

İzole intrakapsüler kondil kırıkları genelde kapalı redüksiyon ve takip şeklinde tedavi edilmektedir. Ancak uzun dönemde temporomandibuler eklemde ağrı, hareket kısıtlılığı, ankiloz, kırık olan parçada nekroz, çiğneme güclüğü gibi komplikasyonlar olabilir. Bu gibi komplikasyonları önlemek ve eklem hasarını azaltmak için birçok araştırma yapılarak farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmada trombositten zengin fibrin (PRF) uygulamasının kemik doku iyileşmesi üzerine etkisi araştırılacaktır.

Klasik trombositten zengin plazma (PRP) üretiminde kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan ajanlar yara iyileşmesini olumsuz etkilediğinden, çalışmalar bundan uzaklaşıp farklı yolları araştırmaya yönelmiştir. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar, pıhtılaşma sırasında oluşan gevşek fibrin matriksin büyüme faktörlerini yakalayıp, yedi gün boyunca salınımlarını sağladığını göstermiştir. Ayrıca koagülasyon zincirinde görülen trombosit aktivasyonunun, büyüme faktörleri ve diğer sekretuar maddelerin daha uzun ve kararlı biçimde salınmasını sağladığı gösterilmiştir. Bahsedilen avantajları nedeniyle trombositten zengin fibrin (PRF) trombositten zengin plazmaya (PRP) göre daha etkili bulunmuştur.

Çalışmamızda 10 adet tavşanın mandibulalarının her iki kondil bölgelerinden keskin osteotom ile tek kırık hattı oluşturuldu. Sağ kondil kırık hattına tavşanın kendi kanından hazırlanan trombositten zengin fibrin (PRF) verildi. Sol kondiler kırık hattına herhangi bir şey verilmedi. Sekiz hafta sonunda tavşanların her iki kondiler kemikleri çıkarılıp, histopatolojik inceleme yapıldı. Patoloji preparatları Hematoksilen Eosin boyaları ile hazırlanarak kırık iyileşmesi parametrelerine göre değerlendirildi.

Sonuç olarak bahsedilen parametreler açısından her iki deney gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve trombositten zengin fibrinin (PRF) kondil kırıklarında kırık iyileşmesi üzerine etkili olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Mandibula Kondil, Kırık İyileşmesi, Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

SUMMARY

Researching of the Effect of Platelet Rich Fibrin on Fracture Healing in Mandible Condyle Fractures (could not plate-screw repair) in Rabbit Model

Condyle fractures of the mandible are maxillofasial injuries that can cause serious complications. There is no definitive treatment method because the surgeon's personel and other different parameters determined.

Isolated intracapsular condyle fractures are generally treated as closed reduction and follow-up. However, some complications may ocur in the long term like pain in the temporomandibuler joint, limitation of movement, ankylosis, necrosis in the broken part and difficulty in chewing. A lot of research has been done and different methods have been used to prevent such complications and reduce joint damage. In this study, the effect of platelet rich fibrin (PRF) application on bone tissue healing will be investigated.

Since the agents used to prevent blood clotting in the production of classical platelet rich plasma affect the wound healing negatively, the studies have moved away from this and turned to research different ways. The studies carried out in the following years moved away from this and turned to explore different ways. Studies in the following years have shown that the loose fibrin matrix formed during coagulation captures growth factors and provides oscillation for seven days. In addition, platelet activation in the coagulation cascade has been shown to provide larger stable release of growth factors and other secretary agents. Due to the mentioned advantages, the platelet rich fibrin (PRF) was more effective than platelet rich plasma (PRP).

In the study, a single fracture line was created with a sharp osteotome from both condyle areas of the mandible of the 10 rabbits. Platelet rich fibrin (PRF) prepared the rabbit's own blood was given to the right condyle fracture line. Nothing was given to the left condylar bones of the rabbits were removed and histopathological examination was performed. Pathology preparations were

prepared with hemotoxylin eosin dyes and evaluated according to fracture healing parameteres.

As a result, there was no statistically significant difference between the two experimental groups in terms of the mentioned parameters and it was seen that platelet rich fibrin (PRF) was not effective on fracture healing in condyle fractures.

Key Words: Mandible Condyle, Fracture Healing, Platelet Rich Fibrin (PRF)

GİRİŞ

Kırık iyileşmesinde meydana gelen komplikasyonlar önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Maksillofasiyal travmalardan mandibula kırıkları ise klinik ve estetik problemlere sebebiyet vermektedir (1).

Kırık iyileşmesindeki komplikasyonları önlemek veya azaltmak için birçok çalışma yapılmış olup, hala araştırmalar devam etmektedir. Kemik kırıklarında kırık hattının fiksasyonu yıllardır uygulanan teknik olup , fiksasyonla beraber veya fiksasyonun mümkün olmadığı durumlarda lokal olarak uygulanabilecek tedaviler araştırmaların büyük kısmını oluşturmaktadır.

Trombositten zengin fibrin (PRF) kanamanın azaltılmasına, yumuşak ve sert doku iyileşmesinin hızlandırılmasına yardımcı olur (2). Büyüme faktörleri sayesinde vaskülarizasyonun hızlandırılması, hastanın kendisinden alındığında allerjik reaksiyonlara sebep olmaması, kısa sürede ve kolayca hazırlanması, hastalık transfer riskinin bulunmaması, içindeki lökosit ve bunlar tarafından salgılanan sitokinler sayesinde enflamasyonun kontrol edilmesi ve enfeksiyonu baskılaması gibi birçok avantajı vardır (3).

Çalışmada, tavşanlar üzerinde, plak ile onarılmayan mandibula kondil kırıklarının iyileşmesine trombositten zengin fibrinin (PRF) lokal etkisi araştırılmıştır.

1. Genel bilgiler

Çene kırığı tedavisi tıp tarihi kadar eskilere dayanır. İlk kayıtlar Mısır yazmalarına dayanmakta, sonrasında Hipokrat'ın çene kırıklarını eksternal bandaj ile tedavi ettiği bilinmektedir. Geçmişte düşmelere, künt travmalara ve beden bedene savaşa bağlı olarak oldukça sık görülen mandibula kırıkları günümüzde daha çok araç içi trafik ve iş kazalarına bağlı olarak görülmektedir.

Hipokrat'tan günümüze teknolojiye ve tıp bilimine pek çok değişiklik olmasına rağmen temel tedavi prensipleri geçerliliğini korumaktadır. Mandibula kırıkları tedavisi halen maksillofasiyal travmatolojinin en önemli konularından biridir. Mandibula kondilinde meydana gelen kırıkların tedavisi ise bu bölgenin çene

fonksiyonu ve büyümesiyle direkt ilişkili olması ve cerrahi işlemin anatomik olarak nispeten zor olması nedeniyle hala üzerinde çalışılan bir konudur.

2. Mandibula Anatomisi

Mandibula, alt çene kemiği olarak da bilinir. Mandibulayı “U” harfi şeklinde yatay görünümlü bir korpus ve bunun arka kısımlarına bağlı dikey uzanan iki adet ramus olarak incelemek mümkündür (4).

Ramus mandibula ve korpus mandibula arkada angulus mandibula denilen bir açı yaparak birleşirler. Gonion olarak adlandırılan ve angulus mandibulada bulunan bu nokta önemli bir antropolojik noktadır (5).

Processus coronoideus kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte m.temporalise tutunma noktası oluşturur (6). Geniş, kalın olan ve arkaya doğru uzanan çıkıntısına processus condylaris adı verilir . Processus condylarisin üst ucu düz bir eklem yüzü oluşturur ve bu bölüm caput mandibula adını alır. Caput mandibulanın altındaki kısma collum mandibula denir (7,8).

3. Mandibula Kondil Kırıkları ve Tedavisi

Kondil kırıklarının mandibula kırıkları arasındaki yeri, özellikle tedavisi yönünden, ayrıcalıklıdır. Tüm mandibula kırıkları arasındaki oranı farklı serilerde %17,5 ile %52 arasında değişmektedir.

Rees ve VVeisberg (9) 1983 yılında mandibula kondil kırıklarını ; kırığın seviyesine, kondil başının durumuna ve kırık sonrası kondil başının pozisyonuna göre sınıflandırmışlardır.

Kondil kırığının şekli:

Cerrahi veya cerrahi olmayan tedavi endikasyonlarını belirlemede öncelikle değerlendirilmesi gereken faktörlerden biridir. Mandibula kondil kırıklarında tanı anamnez , fizik muayene ve görüntüleme ile konur. Hasta çene eklemine ağrı ve hareket kısıtlılığından şikayetçi olur. Open-bite deformitesi dikkat çekebilir. Preaurikular bölgede rahatsızlık hissi ve ödem olabilir. Ağız açmada kısıtlılık veya

deviasyon, oklüzyon bozukluğu, cross-bite (çapraz ısırım) ve arka diş katkısının yokluğu genellikle fizik muayenede mevcuttur.

Kondil kırıklarının tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan teknikler sürekli karşılaştırılmakta ve her iki yöneme ait destekleyici veriler mevcuttur (10). Fakat son çalışmalarda, özellikle erişkinlerde, açık redüksiyon yapılması halinde daha az komplikasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Tedavi planını belirlemede cerraha yardımcı olacak en önemli faktörler yaş, mandibuladaki diş varlığı, kırığın yeri ve deformitenin derecesidir (11).

Yaş Faktörü:

Genel olarak çocuklarda tüm kondiler ve subkondiler kırıklar cerrahi olmayan yöntem ile tedavi edilebilir. On iki yaşın altındaki çocukların mandibulası anatomik olarak yeniden şekillenmede sınırsız potansiyele sahiptir (10,11).

Mandibulada Dişlerin Durumu:

Edentülöz mandibulanın izole kondiler kırıklarında splint kullanımının yanısıra hiç tedavi uygulanmaması gibi tedavi yöntemleri mevcuttur (12).

Kırığın Yeri ve Deformitenin Derecesi:

Kırık açılanmış ancak yer değiştirmemişse ve kondil başının deviasyonu kırk beş dereceden daha az ise klinik önemi pek yoktur.

Kırk beş dereceden fazla olan deviasyonlarda kapalı redüksiyon daha zordur ve açık redüksiyon ve fiksasyon gerekir (13). Doksan derecelik deviasyon daima açık redüksiyon ile tedavi edilir.

Eklem kapsülünde yabancı cisim ya da ramus mandibulanın açık kırıkları (ateşli silah yaralanması vb.) varlığında da açık redüksiyon ile tedavi etmek gerekir.

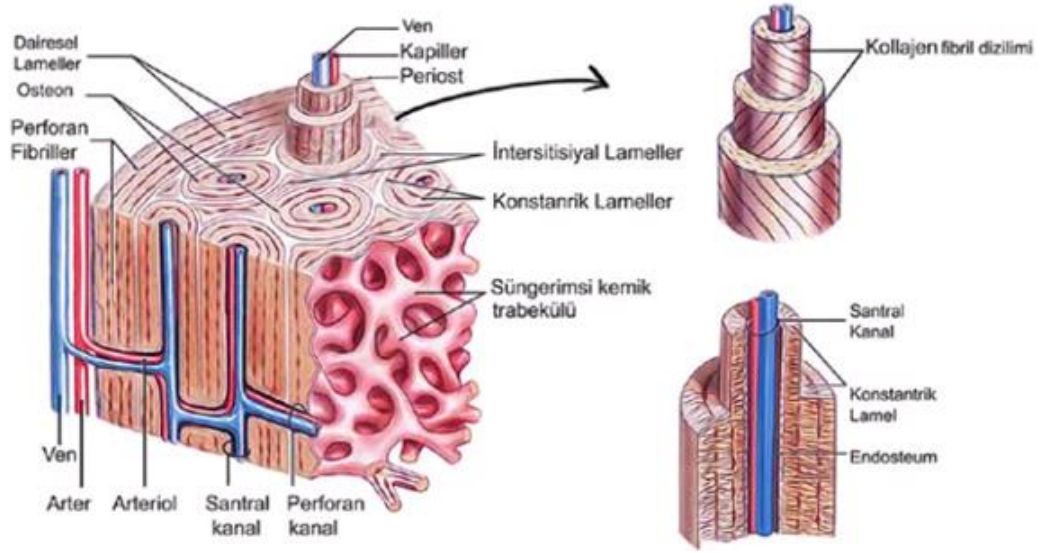
Kondil kırıklarının cerrahi olmayan tedavisinde ise maksillomandibular tespit ile immobilizasyon yapılır. Klasik olarak maksillomandibular tespitte erişkinlerde üst ve alt çeneye arch-bar konulur ve değişen sayı ve kuvvette lastik bantlar kullanılır. Hastanın ağzını açıp kapamasına 7-10 gün sonra izin verilir ve lastik sayısı azaltılır.

Sonuç olarak kondil kırıklarının tedavisinde amaç fonksiyonel ve anatomik bozuklukların gelişimini engellemektir. Tedavi yöntemleri hala tartışmalıdır ve

literatürde hem cerrahi olmayan tedaviyi hem de cerrahi tedaviyi destekleyen çalışmalar vardır.

4. Kırık İyileşmesi

Kırık; kemikteki damarların, havers kanallarının, periosteum ve çevresindeki yumuşak dokunun hasarlandığı, kırık uçlarındaki kemik dokunun nekroze olduğu bir yaralanmadır. İyileşmesi anatomik, biyomekanik, biyokimyasal faktörün etkileşimiyle gerçekleşir.

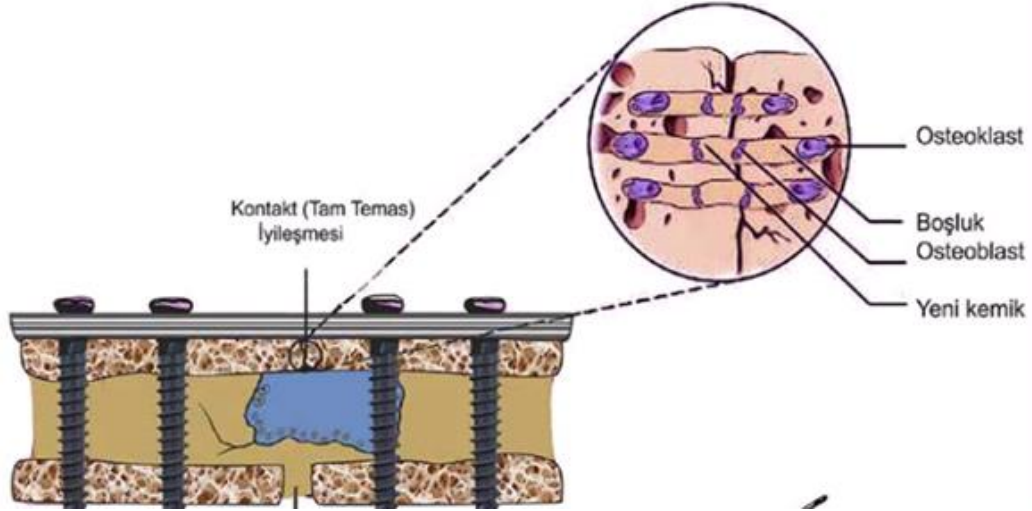


Şekil-1:Kortikal ve kansellöz kemik yapısı

Kemikte direkt (primer) veya indirekt (sekonder) iyileşme olabilir.

Doğrudan/direkt iyileşme (primer iyileşme):

Kırık iyileşmesinin doğal sürecinde nadiren primer iyileşme görülür. Fragmanlar arasında hareketin olmadığı durumlarda, anatomik redükte pozisyonda doku kanlanmasında herhangi bir bozukluk yoksa, kallus oluşmadan, osteoblast ve osteoklast aktivitesiyle gerçekleşen iyileşmedir. Kırık, tam denge ve katı (rijid) tespit mevcudiyetinde primer olarak iyileşir..Primer kemik iyileşmesi; tam temasta (kontakt) iyileşme ve minimal boşluktaki (gap) iyileşme olarak iki farklı şekilde gerçekleşebilir (Şekil 2).

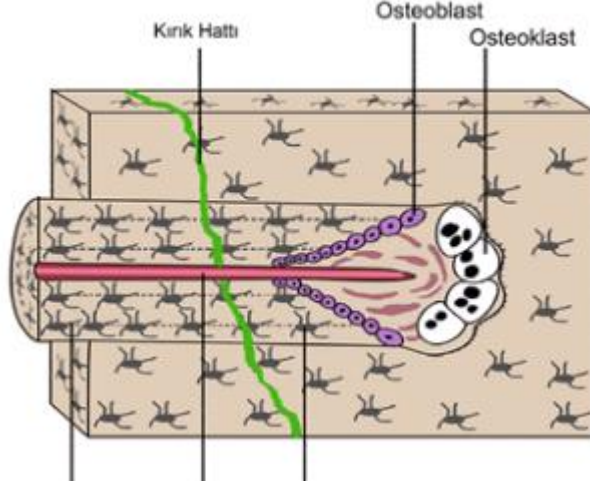


Boşlukta (GAP) iyileşme

Şekil-2: Primer kemik iyileşmesinin tipleri; tam temasta (kontakt) (Haversian) iyileşme kırık fragmanları arasındaki mesafe 0.01 mm'den az ise ve minimal boşlukta (gap) iyileşme ise, yine birbirine çok yakın kırık uçlarındaki mesafe 800 mikrometre- 1 mm arası ise oluşur.

Tam temasla (kontakt) iyileşme:

Primer iyileşmede kırık fragmanları arasındaki mesafe 0,01 mm den az ise fragmanlar arası gerim %2'den azdır ve kontakt iyileşme görülür (14). Kırığa yakın bölgedeki osteonların uçlarında cutting cone (kesici konik uç) denilen üniteler bulunur (Şekil 3). Cutting cone ünitesinin arka kısmındaki osteoblastlar, kemik matriksini, yeni havers sistemleri oluşturur. Havers sistemlerin damarlanmasıyla mezenkimal kök hücreler bu bölgeye taşınır. Köprüleşen osteonlar olgunlaşarak yeniden şekillenir ve lamellar kemik oluşur; böylece periosteal kallus oluşumu görülmeden iyileşme gerçekleşir.



Şekil-3: Lamellar kemik Santral damar Osteosit

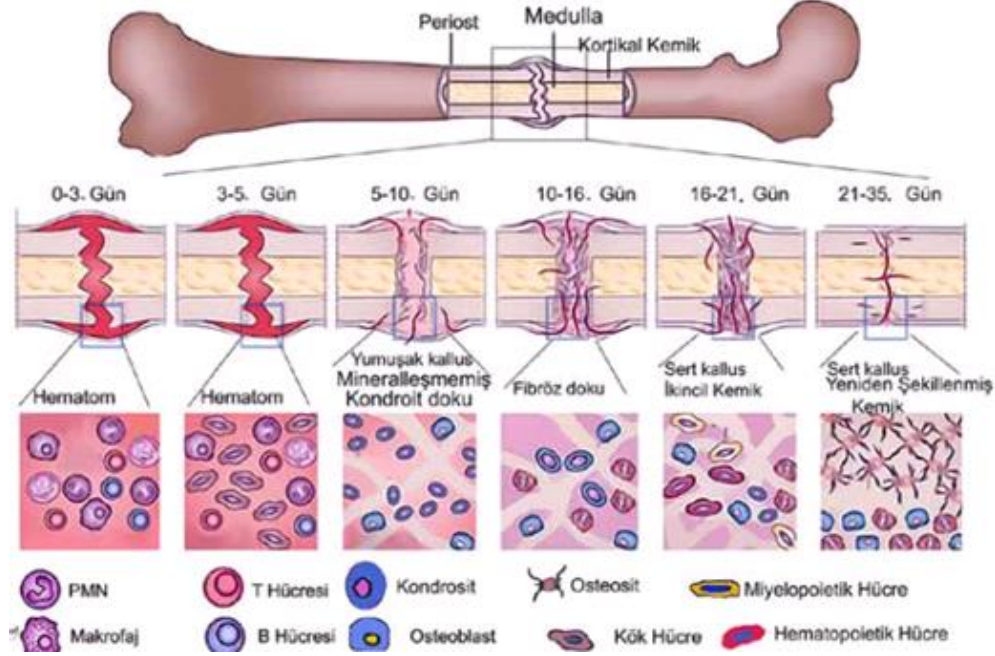
Boşlukla (gap) iyileşme:

Primer iyileşmede anatomik redüksiyon ve stabil şartlarda kırık fragmanları arasındaki mesafe 800 mikrometre – 1 mm'den az ise gap iyileşme görülür. İlk olarak kırık hattında lamellar kemik oluşumu uzun aksa dik bir şekilde gerçekleşir. Damarlanan, osteoprogenitör hücreler içeren osteonlar oluşur. Bu dönem 3–8 hafta sürer, ardından yeniden şekillenme gerçekleşir. Kırık uçları arasında direkt bağlantı varsa, osteonların uzanımıyla lamellar kemik oluşumu gerçekleşebilir; buna kontakt iyileşme denilir. Kırık uçları arasında boşluk (<1 mm) olduğunda osteoblastlar örgü kemik oluşturur ve yeniden şekillenme ile normal lamellar kemik dokusuna dönüşüm gerçekleşir; buna gap iyileşme denilir (15).

Dolaylı/indirekt (sekonder) iyileşme:

Birçok kırık sekonder iyileşir. Sekonder iyileşmede kırık fragmanları arasında hareket olduğunda ilk olarak yumuşak kallus ve daha sonra sert kallus oluşur. Kırık bölgesinde subperiosteal alanda intramembranöz kemikleşme ile medüller sert kallus, kırık uçlarında ve periost dışında endokondral kemikleşme ile yumuşak kallus oluşumu görülür.

4.1 Kırık iyileşmesinin evreleri



Şekil-4:Kırık iyileşmesinde günlere göre meydana gelen değişiklikler

İnflamasyon Fazı:

Travma sonrası çevresel ve intramedüller kanamayla hematoma oluşur, inflamatuvar yanıt başlar. İnflamatuvar yanıtla birlikte hematoma koagülasyonu ile oluşan fibrin, onarıcı hücrelerin migrasyonunu kolaylaştıran iskelet görevi görür ve trombositler büyüme faktörlerini salgılar. Hematom hematopoietik kök hücrelerin kaynağı ve büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur. Bu bölgedeki hasarlı osteositler ve matriks dokusu nedeniyle oluşan inflamatuvar mediyatörler (Tümör nekroz faktör (TNF alfa) , dönüştürücü büyüme faktörü (TGF beta), IL1 BETA, IL6, IL17F, IL18 ve IL23 (IL:interlökin) damarların genişlemesine ve inflamatuvar hücrelerin (PMNL, makrofaj, lenfosit) bu bölgeye toplanmasına neden olur.

İnflamatuvar sitokinlerin uzun süreli salınımının kemik üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir; fakat kısa süreli kontrollü inflamatuvar yanıt kırık iyileşmesinde kritik öneme sahiptir. Akut inflamatuvar yanıt, ilk 24 saatte en yüksek seviyeye çıkar ve 7. güne kadara devam eder (16). Başlangıç evresinde TNF alfa, IL1, IL6, IL11 ve

IL18 düzeyinde artış görülür. TNF alfa ilk 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve 72. saatte tekrar normal seviyeye iner, kemotaktik etkisiyle ikincil inflamatuvar etki yaratır (17).

İnflamatuvar ve mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını uyarıcı etkilerini osteoblast ve osteoklastlar üzerindeki TNFR1 ve TNFR2 (TNFR:tümör nekroz faktör reseptörü) reseptörleri üzerinden gösterir. TNFR2'nin sadece kırık iyileşmesi safhasında eksprese edilmesi, bu reseptörün özellikli olduğunu düşündürür. Makrofajlarla IL1 düzeyi artması, osteoblastlardan IL6 salınımını artırır; kırıkta kallus gelişimini; ILR1 ve ILR2 reseptörlerini etkileyerek damarlanmayı uyarır. IL6 sadece akut fazda salgılanır; VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) salınımını artırıcı, damarlanmayı, osteoblast ve osteoklast farklılaşmasını uyarıcı etki yaratır (18).Mezenkimal kök hücreler iyileşmede kritik öneme sahiptir.Bu hücrelerin seviyesindeki artıştan BMP2 ve BMP7 (BMP: kemik farklılaşma proteini) 'nin sorumlu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (19,20). İnflamasyon fazında hasarlı, nekrotik dokular yok edilir, inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler sayesinde anjiyogenezis uyarılır. Kırık hattındaki kemikte bulunan mezenkimal ve osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar, endosteal yüzeydeki osteoblastlar çoğalarak granülasyon dokusu oluşumunu sağlar.

Onarım Fazı:

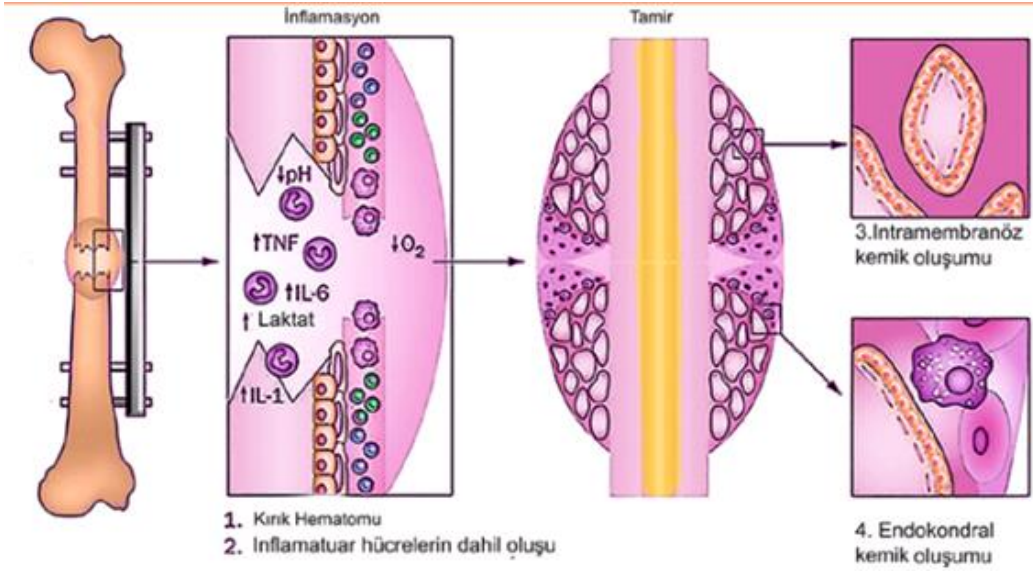
Yumuşak ve sert kallus oluşumu: Hasarlı dokunun yerini iyileşme dokusuna bırakması sonrası, artan hücre sayısı ve matriks üretimiyle beraber onarım başlar. İyileşme sürecinde BMP2'nin mezenkimal hücre çoğalmasının yanı sıra, farklılaşmasında ve hücre göçünde önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Sekonder iyileşmede hem intramembranöz hem enkondral kemikleşme gerçekleşir. Hematomun ardından fibrinden zengin granülasyon dokusu oluşur Kırık uçları arasında santral bölgede ve periostun dış kısmında enkondral kemikleşme başlar, daha çok fibröz ve kırıkta dokudan oluşan yumuşak kallus meydana gelir. Zamanla kırıkta matriksin mineralizasyonu, kondrositlerin apoptozu, damarlanma, osteoblastların çoğalması ve enkondral kemikleşme ile sert kallusa dönüşür. Yapılan hayvan çalışmalarında, yumuşak kallus oluşumunun 7.–9. Günlerde başladığı; matrikste proteoglikan ve Tip 2 kollajen seviyesinde artış olduğu

görülmüştür. Aynı zamanda, kırık bölgesinde subperiosteal alanda fragmanları birbirine bağlayan intramembranöz kemikleşme ile sert kallus oluşumu gerçekleşir. İntramembranöz kemikleşmede mezenkimal kök hücreler osteoblastlara farklılaşır ve direkt kemik dokusu oluşumu olur. TNF beta (TNF B2 ve 3) etkisiyle kırıkta oluşumu ve endokral kemikleşme uyarılırken; BMP5 ve 6, intramembranöz kemikleşme için gerekli hücre çoğalmasını sağlar (21).

Damarlanma: İyileşme sürecinin başarılı olması için yeniden kanlanmanın sağlanması gerekir. Endokral kemikleşmede kondrosit apoptozu, hücrelerin ve matriks dokusunun uzaklaştırılması kan damarlarının bu bölgeye doğru büyümesi ve ilerlemesini sağlar. Damarlanma anjiyopoetine ve VEGF'ye bağımlı olarak iki yoldan gerçekleşir. İyileşmenin erken dönemlerinde anjiyopoetin 1 ve 2 seviyesi artar. Osteoblastlardan ve hipertrofik kondrositlerden salınan VEGF, damarlanmada kritik role sahiptir; endotelial mezenkimal hücre çoğalmasını uyarır, damar invazyonunu sağlayarak avasküler kırıkta dokusunun vasküler kemik dokusuna dönüşümünü sağlar. Anjiyogenezde BMP'ler VEGF ile sinerjistik etki gösterir; ayrıca mekanik uyarı kırık bölgesinde VEGFR-2 reseptörü üzerinden anjiyogenik etki gösterir (22).

Mineralizasyon ve kırıkta kallus rezorpsiyonu: Yumuşak kallusun sert kallus ile yer değiştirmesi sürecinde M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör), RANKL (nükleer kappa ligand reseptör aktivatör), OPG (osteoprotegerin) ve TNF-alfa etkisiyle mineralize kırıkta doku rezorpsiyonu başlar. M-CSF, RANKL, OPG'nin örgü kemik yapımında osteoblast ve osteoklastlar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. TNF-alfa'nın kondrosit apoptozunu başlatmasının yanı sıra mezenkimal kök hücreleri uyarıcı etkisi de vardır. Kallus dokusundaki kondrositlerin sitoplazmasında ayrıştırılan kalsiyum granülleri, ekstrasellüler matrikse taşınarak buradaki fosfat ile birleşir ve mineral depolanması başlar. Yapılan çalışmalarda mineralizasyona; Tip 1 kollajen, osteokalsin, osteonektin ve alkalen fosfataz seviyelerine bakılarak sert kallus oluşumunun 14. günde en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (23). Sert kallus oluşumu arttıkça, mineralize kırıkta, örgü kemik ile yer değiştirir ve iyileşme dokusu mekanik olarak daha rijid hale gelir. Onarım kırık uçlarında birleşme olana, kortikal kemik uçlarında devamlılık sağlanana kadar sürer.

Kemik iyileşmesi; kansellöz ya da kortikal yapıya, çevre yumuşak doku desteğe ve stabiliteye göre değişiklikler gösterir.



Şekil-5: Kırık iyileşmesinde inflamasyon ve tamir dönemi

Yeniden Şekillenme:

Sert kallus dokusu stabiliteyi sağlayan daha rijid bir yapı olmasına rağmen normal kemiğin biyomekanik özelliklerine sahip değildir. Sert kallusu santral kavitesi olan lamellar kemiğe dönüştüren bir yeniden şekillenme sürecine ihtiyaç vardır. Rezorptif fazda IL-1 ve TNF alfa'nın seviyesinde artış görülür (24). Bir taraftan osteoklastların etkisiyle sert kallus rezorpsiyonu, diğer taraftan osteoblastların etkisiyle lamellar kemik oluşumu, denge içinde gerçekleşir. Kırık onarımı esnasında 3.–4. haftalardan itibaren başlayan yeniden şekillenme süreci, klinik olarak iyileşme sonrası da yıllarca devam edebilir. Yapılan çalışmalarda, kemiğe özgü alkalin fosfataz ve osteokalsin değerlerinin yıllar boyu normale gerilemediği, artmış osteoklastik ve osteoblastik aktivite sinyallerinin uzun yıllar devam ettiği tespit edilmiştir (25). Kemik, maruz kaldığı streslere bağlı olarak yeniden şekillenir. Aksiyel yüklenmeyle birlikte, kristalize dokuda oluşan elektriksel polariteye bağlı, elektropozitif konveks yüzeyde osteoklast; elektronegatif konkav yüzeyde osteoblast aktivitesini uyarır. Eksternal kallus dokusu lamellar kemiğe; internal kallus medüller kaviteye dönüşür. Onarım fazında oluşan örgü kemik, lamellar kemikle yer değiştirir ve iyileşme süreci tamamlanır. Başarılı yeniden şekillenme süreci için yeterli kanlanma ve mekanik stabilitede dengeli artış çok önemlidir.

İyileşme bölgesindeki hücre ve dokuların değişiminin, aslında parçalar arası hareketten çok bölgesel gerilme ve hidrostatik basınca bağlı olduğu da bildirilmektedir. Kemikte kaliteli iyileşme elde edebilmek için birbiriyle ilişkili anatomik, biyomekanik ve biyokimyasal süreçlerin iyi yönetilmesi gerekmektedir:

4.2 Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yaş, beslenme, mineral ve vitamin desteği, mevcut ek hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, hipotiroidi, böbrek yetmezliği), genetik faktörler (Marfan, Ehler-Danlos), uzun süreli ilaç kullanımı (dikumarol) kırık iyileşmesini etkiler.

Kırık İyileşmesinde Biyokimyasal Faktörler:

Biyokimyasal Sinyal	Etkileri	Yükseldiği Fazlar
Bone Morfojenik Proteini (BMP)	<ul style="list-style-type: none"> Mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşması Matriks sentezi Hücre migrasyonu Kemik oluşumunun aktivasyonu <p>15 çeşit BMP bulunmuştur:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Kemik iyileşmesi üzerine etkileri konusunda en çok çalışma yapılan BMP 2.^[9] ➢ Kaynamama ve osteonekroz tedavisinde en fazla çalışma yapılan BMP 7.^[10] ➢ Kırık iyileşmesi tedavisinde BMP kullanımı tartışmalı 	<ul style="list-style-type: none"> İnflamatuvar evre Yumuşak kallus evresi Sert kallus evresi
Transforming Büyüme Faktörü Beta (TGF-β)	<ul style="list-style-type: none"> Mezenkimal hücrelerden Tip 2 kollajen ve proteoglikan sentezini uyarır <p>Osteoblast, kondrosit ve fibroblastlar üzerindeki etkileriyle;</p> <ul style="list-style-type: none"> matriks oluşumunu damarlanmayı enkodral kemikleşmede kalsifikasyonu kırık kallusunda kırıkta ve kemik oluşumunu kontrol ettiği düşünülüyor.^[14] 	<ul style="list-style-type: none"> Kırık hematomu oluşmasıyla artar Yeniden şekillenme safhasına kadar yüksek Özellikle yumuşak kallus evreleri Sert kallus evreleri
Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	<ul style="list-style-type: none"> Mezenkimal kök hücre çoğalmasında, kırıkta oluşumu damarlanma osteoblastik aktivitede etkilidir. <p>Kırık iyileşmesinde belirgin olarak FGF2 olmak üzere FGF1, FGFR1, FGFR4 ün etkili olduğu tespit edilmiştir.^[17]</p>	<ul style="list-style-type: none"> İnflamatuvar evre Yumuşak kallus evresi Sert kallus evresi
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	<ul style="list-style-type: none"> Nötrofillerin, makrofajların, öncül hücrelerin kırık bölgesine gelmesini sağlar VEGF, IL6 seviyesini artırarak anjiyogenezi uyarmasıyla iyileşmeye olumlu etkisi vardır.^[18] <p>Kırık iyileşmesinde trikalsiyon fosfat ile birlikte hazırlanmış PDGF uygulamaları konusunda yapılan çalışmalar vardır.^[19]</p>	<ul style="list-style-type: none"> İnflamatuvar evre Yumuşak kallus evresi Sert kallus evresi
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 (IGF 2)	<p>Kırıkta matriks</p> <ul style="list-style-type: none"> Tip 1 kollajen üretimini damarlanmayı osteoprogenitör hücre çoğalmasını uyarır 	<ul style="list-style-type: none"> Yumuşak kallus evresi Sert kallus evresi Yeniden şekillenme evresi ➢ osteoklast fonksiyonlarını düzenleyerek
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> Damarlanma osteoblast çoğalması ve farklılaşmasını uyarır.^[20] BMP ile birlikte VEGF uygulamaları üzerine çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.^[21] 	<ul style="list-style-type: none"> Yumuşak kallus evresi Sert kallus evresi

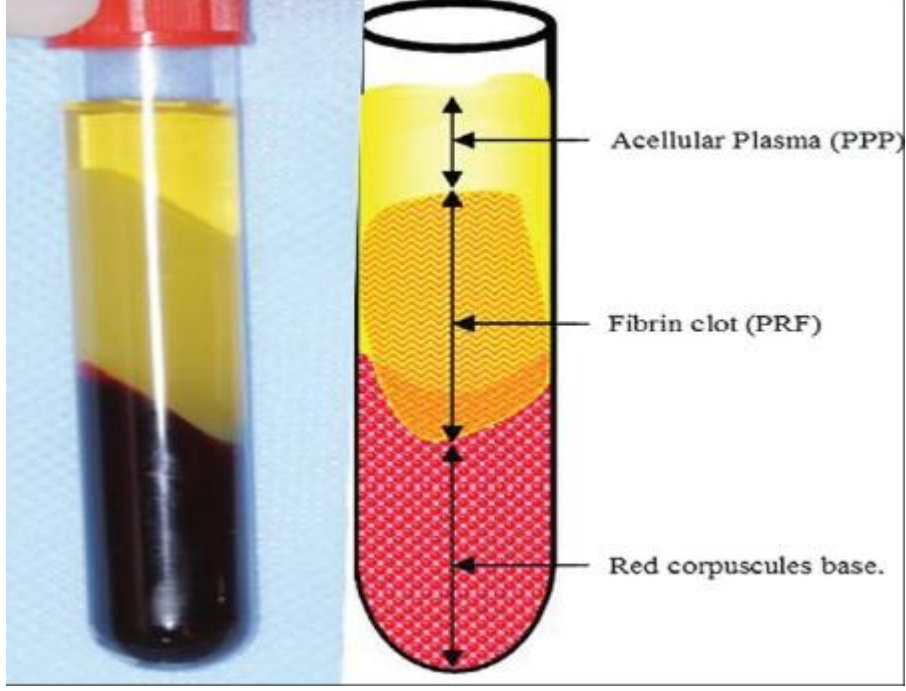
Şekil-6: Biyokimyasal faktörler

Kırık İyileşmesinde Hormonal Faktörler:

- Büyüme hormonu: Pozitif kalsiyum dengesini sağlayarak olumlu etki gösterir.
- Kalsitonin: Osteoklastları inhibe ederek kemik çözünmesini azaltır.
- Östrojen: Kemik çözünmesini engelleyici etkisi vardır.
- Kortikosteroidler: Kollajen sentezini inhibe ederek kemik oluşumunu engeller, çözünmesini artırır.
- Tiroid: Kemik çözünmesini, oluşumundan daha çok tetikler.
- Paratiroid hormon: Kalsiyum, fosfat ve D vitamini metabolizmasını etkileyerek kemik mineral dengesinde kilit role sahiptir. Plazmadaki kalsiyum seviyesini ve böbrekteki fosfat filtrasyonunu düzenler. Sürekli salınımı osteoklastik aktiviteyi uyarırken; aralıklı ve dengeli salınımının osteoprogenitör hücreleri etkileyerek, osteoblastik aktiviteyi artırarak kırık iyileşmesini uyardığı ve hızlandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, paratiroid hormon kullanılan hastalarda kemik kütlelerinin arttığı, kırık riskinin azaldığı, kırık iyileşmesinin hızlandığı görülmüştür (26).
- D vitamini: Yetersiz D vitamini, sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine, kemik rezorpsiyonuna, kırık kaynamamasına neden olur (27).

5. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

Trombositlerin bahsedilen özelliklerinden yaralanmak için geliştirilen zenginleştirme metodlarından en fazla rağbet görenleri klasik trombositten zengin plazma (PRP) ve trombositten zengin fibrindir (PRF) .



Şekil-7:Alınan kan santrifüj edildikten sonra oluşan PRF'nin tüpteki görünümü.

Trombositten zengin plazma üretiminde kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan ajanlar yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar, koagülasyon sırasında oluşan gevşek fibrin matriksin büyüme faktörlerini yakaladığını ve yedi gün boyunca salınımlarını sağladığını göstermiştir. Ayrıca koagülasyon zincirinde görülen trombosit aktivasyonunun, büyüme faktörleri ve diğer sekretuar maddelerin daha uzun süre ve kararlı olarak salındığı gösterilmiştir. Trombositten zengin fibrin (PRF) bahsedilen avantajları nedeniyle daha etkili bulunmuştur. Trombositten zengin fibrin (PRF) önceleri klasik trombositten zengin plazmaya trombin, kalsiyum gibi prokoagülan maddeler eklenmesiyle elde edilmiştir. Güncel çalışmalarda ise, kanın alınmasından hemen sonra santrifüj edilmesiyle, trombositlerin ayrılması ve kanın yabancı yüzey ile karşılaştığında kendiliğinden başlayan pıhtılaşma süreci birleştirilmiştir. Bu sayede hiçbir madde eklenmeden trombositten zengin fibrin üretilebilir (28).

Hemostaz aşamasında önemli görevleri olan fibrin çeşitli büyüme faktörleri salgılamaktadır. Trombositten zengin fibrin (PRF) içinde bulunan trombositlerin α granülleri; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü

(VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü (PDEGF), trombosit kaynaklı angiogenesis faktörü (PDAF) ve trombosit faktör 4 (PF-4) gibi birçok büyüme faktörü bulundurur (29).

Trombositten zengin fibrin matrisi içerisinde aynı zamanda lökositler tarafından salgılanıp inflamasyon kontrolünde görev alan sitokinler de bulunmaktadır. Matris içindeki sitokinlerin remodeling aşamasında yavaş salınım yaparak uzun dönemde etkili oldukları bildirilmektedir. Trombositten zengin fibrinin osteojenik hücrelerin proliferasyonunu artırarak kemik rejenerasyonu üzerinde güçlü bir stimülatör olabileceği düşünülmektedir (30).

Hormonlar ve büyüme faktörlerinin kemik gelişiminde, özellikle proliferasyon, diferansiyasyon, kemotaksis ve morfogenez gibi hücreyel olayların düzenlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır.

5.1 Trombositten Zengin Fibrin (PRF) Elde Edilişi

Hazırlanma protokolü çok basittir. Fransa'da 2001 yılında Choukron ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (31). Choukron'un trombositten zengin fibrini 2. jenerasyon trombosit konsantrasyonu olarak düşünülebilir. Maliyetinin düşük olduğu belirtilmektedir. Antikoagülan kullanılmadan 10 ml'lik kuru cam tüplere venöz kan alınıp, 400 G'de 12 dk santrifüj edilmektedir. Santrifüj sonrasında oluşan 3 tabakanın en altında kırmızı kan hücreleri, ortasında PRF pıhtısı ve en üstünde asellüler plazma bulunmaktadır. Bu trombosit konsantrasyonundan; beyaz kan hücreleri ve kan damarı büyütücü etken maddeler açısından zengin yapıların bulunduğu bir zar üretilir.



Şekil-8: Alınan kan santifirüj edildikten sonra elde edilen PRF

5.2 PRF ile İlgili Çalışmalar

1. In vitro çalışmalar: Yapılan in vitro çalışmalar PRF'nin kemik, deri, dişeti, periodontal ligament ve periost kaynaklı hücrelerin proliferasyonunu stimüle ettiğini göstermektedir.

2. In vivo çalışmalar: PRF kullanımı ile ilgili in vivo çalışmalar deney hayvanlarında mandibula, calvaryum, implant çevresi defektleri ile sinüs ve soket augmentasyonu, implant ve plaklarla birlikte uygulama ile ilgili işlemlerini içermektedir .

3. Klinik çalışmalar: İlk dönemlerde PRF'nin oral ve maksillofasiyal cerrahide implant ve kemik grefti uygulamalarında faydalı etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Daha sonraları PRF uygulamalarına ilgi giderek artmış, kronik yaralarda, flep cerrahisi ve kozmetik cerrahi prosedürlerde kullanılmıştır.

Choukroun ve ark. trombosit zengin fibrinin yumuşak ve sert dokularda hemostaz ve yara iyileşmesinde önemli avantajları olduğunu belirtmişlerdir (32).

Ortopedi, diş hekimliği, dermatoloji, kulak burun boğaz, genel cerrahi gibi pek çok alanda kullanımı artan PRF uygulamasının kanıtlanmış olumlu etkilerinin yanısıra etkisiz olabileceği pek çok araştırmada gösterilmiş olup biz de normal

şartlarda kapalı redüksiyon ve takip prosedürü uyguladığımız mandibula kondil kırıklarındaki etkisini gözlemek için bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Deneyin Oluşturulması

1.1 Denekler

Çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deney Hayvanları Yetiřtirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ve ağırlıkları 2500-2750 gr arasında olan 10 adet yetişkin Yeni Zelanda Beyazı ırkı erkek ve diři tavşan kullanıldı. Tavřanlara tekli tavşan gözelerinde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 derece ve %50 nem çevre koşullarında bakıldı. Tavşanlar standart tavşan yemi ve su verilerek kontrollü bir ortamda izlendi.

1.2 Deney Protokolü

Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 11.07.2018 tarihli, 2018 – 09 / 01 no'lu kararı uyarınca Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deney Hayvanları Yetiřtirme Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekteştirildi.

1.3 Preoperatif hazırlık ve anestezi

Tüm deneklerde anestezi için 4mg/kg Ketamine (Ketalar, Pfizer) ve 20 mg/kg Xylazine %2 (Basilazin, BAVET İlaç ve San. Ve Tic. A. ř.) intramusküler olarak ayrı alanlara uygulandı. Operasyon esnasında gerekli olması halinde ilk uygulanan dozun yarısı oranında idame dozu verilerek anestezinin devamı sağılandı. Cerrahi alan Povidone-Iodine ile yıkandıktan sonra steril örtüm gerçekteştirildi.

1.4 Cerrahi İşlem

Cerrahi işlem, benzer çalışmalardaki gibi, tavşanın sağ ve sol lateral kantus posteriorundan dış kulak yoluna çizilen horizontal bir çizgi üzerinden yapılan yaklaşık 2 cm'lik insizyonla gerçekleştirildi . Yumuşak doku diseksiyonunun ardından ekartör yardımıyla mandibula her iki kondiline ulaşıldı. Lineer tek kırık hattı sağ ve sol kondil hattında oluşturuldu. Aurikuler venden cam tüpe alınan 10 ml kan ile uygun santrifüj yöntemi kullanılarak trombositten zengin fibrin materyal elde üretildi. Sağ kondil kırık hattına tavşanın kendi kanından hazırlanan PRF verildi (Şekil-13). Sol kondil kırık hattına hiç bir işlem yapılmadı. Kesiler 4/0 prolon dikiş ile kapatıldı. Tavşanlar daha sonra kafeslerine alındı.



Şekil-9: Tavşanın kulak veninden kan alınması



Şekil-10: İnsizyon hattı



Şekil-11: Oluşturulan kırık hattı



Şekil -12: Hazırlanmış olan PRF 'nin tüpten alınması



Şekil-13: Kırık hattına PRF'nin uygulanması

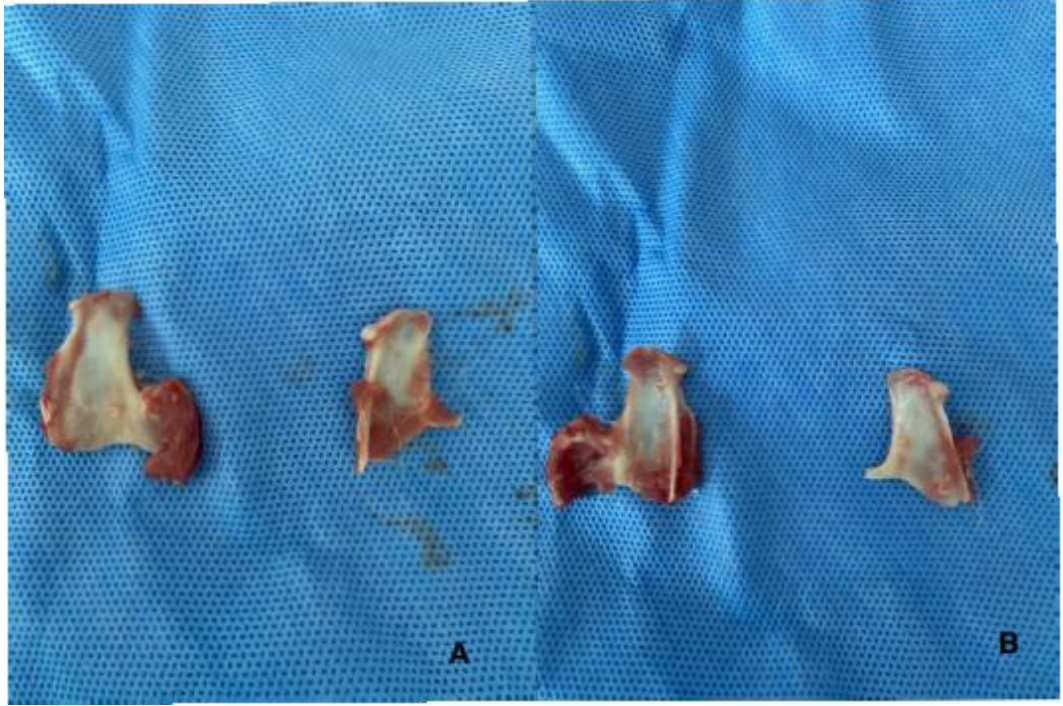
2. Deney Grupları

Deney toplam 10 denek üzerinde gerçekleştirildi. 10 deneğin her iki kondilinde kırık oluşturuldu. Sağ kondil üzerine trombositten zengin fibrin verildi. Sol kondile başka işlem uygulanmadı. Deneklerden biri 5. haftada öldüğü için diğerinin de sol kondiler bölgesinde suture hattında enfeksiyon ve yara açılması sebebiyle çalışmadan çıkarıldı.

8 haftalık bekleme sürecinin ardından 8 denek dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Kalan 8 denekte enfeksiyon ya da başka bir komplikasyon gözlenmedi. 8 denekten elde edilen toplam 16 kondil ışık mikroskopunda incelenmek üzere nötral formalinle fiske edildi.



Şekil-14: A: Sağ mandibula kondil kırık hattı (PRF verilen) B: Sol mandibula kondil kırık hattı (hiçbir işlem yapılmayan)



Şekil-15: A: Sağ mandibula kondil ve sol mandibula kondil önden görünüş,
B: Sağ mandibula kondil ve sol mandibula kondil arkadan görünüş

3. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri

Histopatolojik inceleme için kırık hattını içeren sağ ve sol taraf kondil kemiklerinin %10'luk formaldehit solüsyonunda fiksasyonu sağlandı. Takiben %10'luk formik asit solüsyonu içinde dekalsifikasyon işlemi gerçekleştirildi. Kemiklerin tamamı kırık bölgesini gösterecek şekilde kesitlere ayrıldı. Örnekler dehidrasyonu takiben parafin bloklara gömüldü. Rutin takip işlemleri sonrası 4 µmlik kesitler alınarak hematoksilin-eosin (HE) boyaması uygulandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

BULGULAR

1. Histopatolojik Bulgular

İyileşmenin histolojik olarak değerlendirilmesi ve sınıflaması tabloda belirtildiği üzere (Tablo -1) Huo ve arkadaşlarının (33) yayınladığı kırık iyileşmesinin histolojik skalasına göre yapıldı.

Tablo-1: Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde skorum sistemi.

Skor	Kırık bölgesi histolojik bulguları
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı olarak fibröz doku ve az oranda kıkırdak doku
3	Eşit miktarda fibröz doku ve kıkırdak doku
4	Kıkırdak doku
5	Ağırlıklı olarak kıkırdak doku ve az miktarda immatür (woven) kemik
6	Eşit oranda kıkırdak doku ve immatür kemik
7	Ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak doku
8	Tamamen immatür (woven) kemik
9	İmmatür kemik ve az miktarda matür kemik
10	Matür (lameller) kemik

Her bir gruba ait skorumun dağılımı tablolarda verilmiştir. (Tablo-2, Tablo-3)

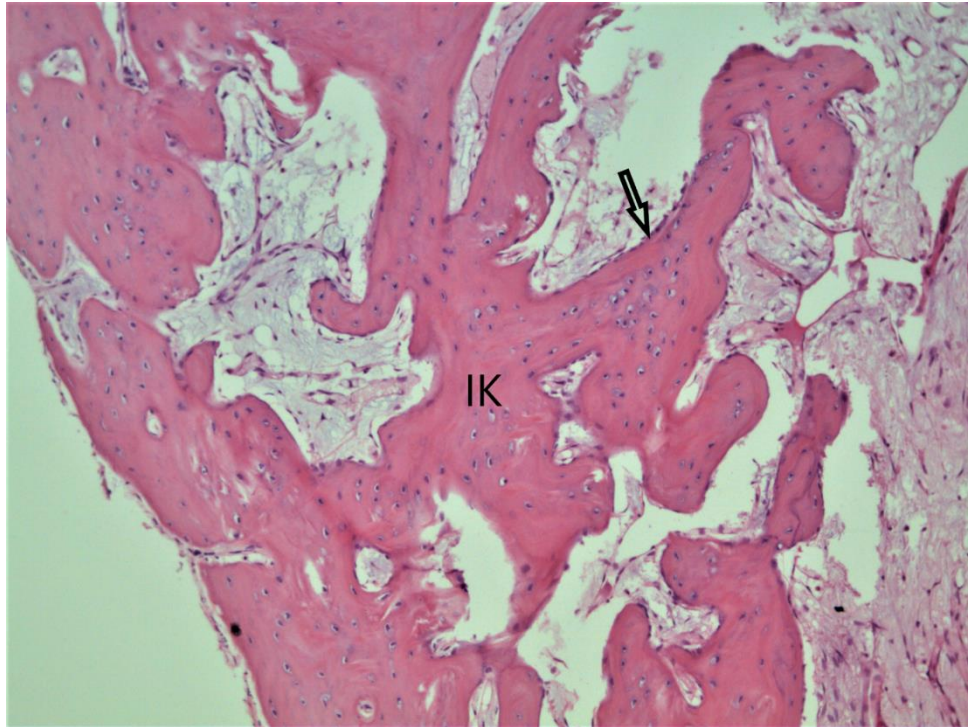
Tablo-2: Sağ taraf (PRF verilen) kondil örneklerinde skorum değerleri

ÖRNEK	Histolojik skor
1	10
2	10
3	10
4	10
5	9
6	10
7	9
8	10

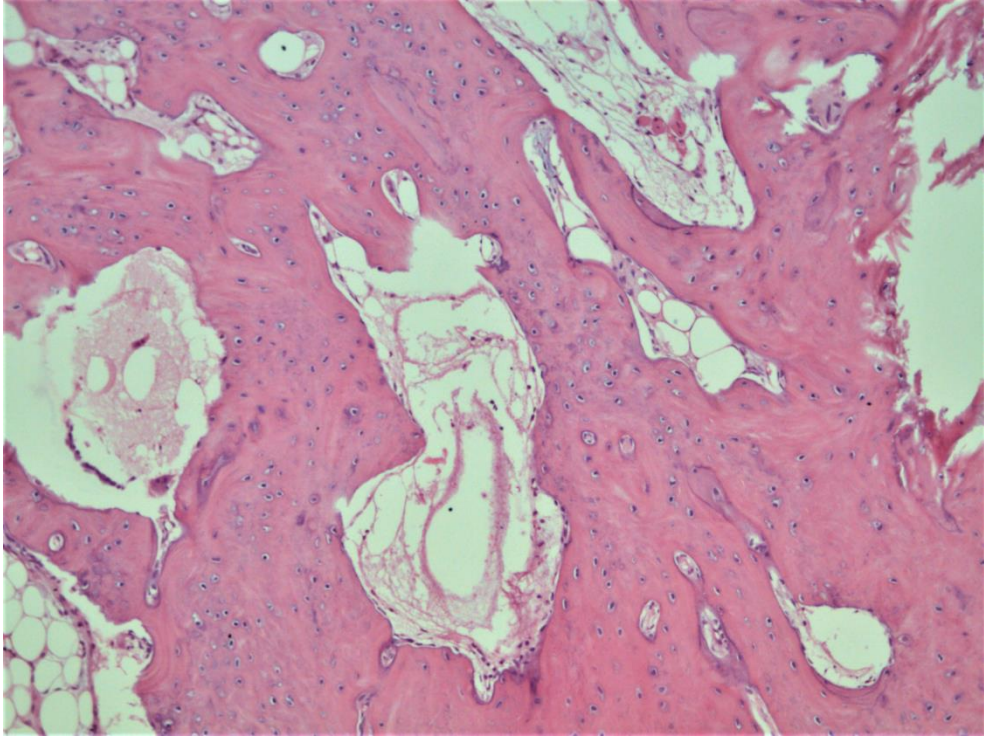
Tablo-3: Sol taraf (sadece kırık hattı oluşturulup, PRF verilmeyen) kondil örneklerinde skorelama değerleri

ÖRNEK	Histolojik skor
1	8
2	9
3	10
4	8
5	10
6	10
7	10
8	10

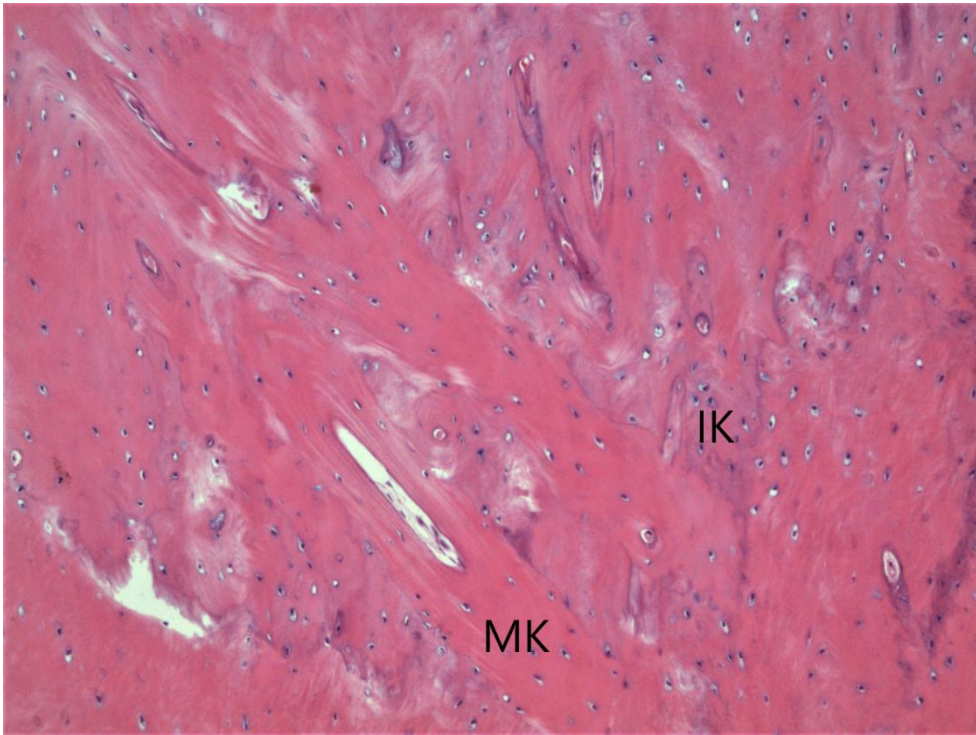
Histopatolojik değerlendirmede her iki tarafta da düzgün ve belirgin bir kırık iyileşmesi mevcut olup kırık bölgesi yeniden şekillenme dönemi özellikleri gösteriyordu. Hiçbir örnekte enfeksiyon gibi kırık iyileşmesini olumsuz etkileyecek bulgu yoktu. Yine periosteal ve kemik yapımı, heterotopik ossifikasyon, abartılı kırık dokusu gibi olumsuz bulgulara hiçbir örnekte rastlanmadı.



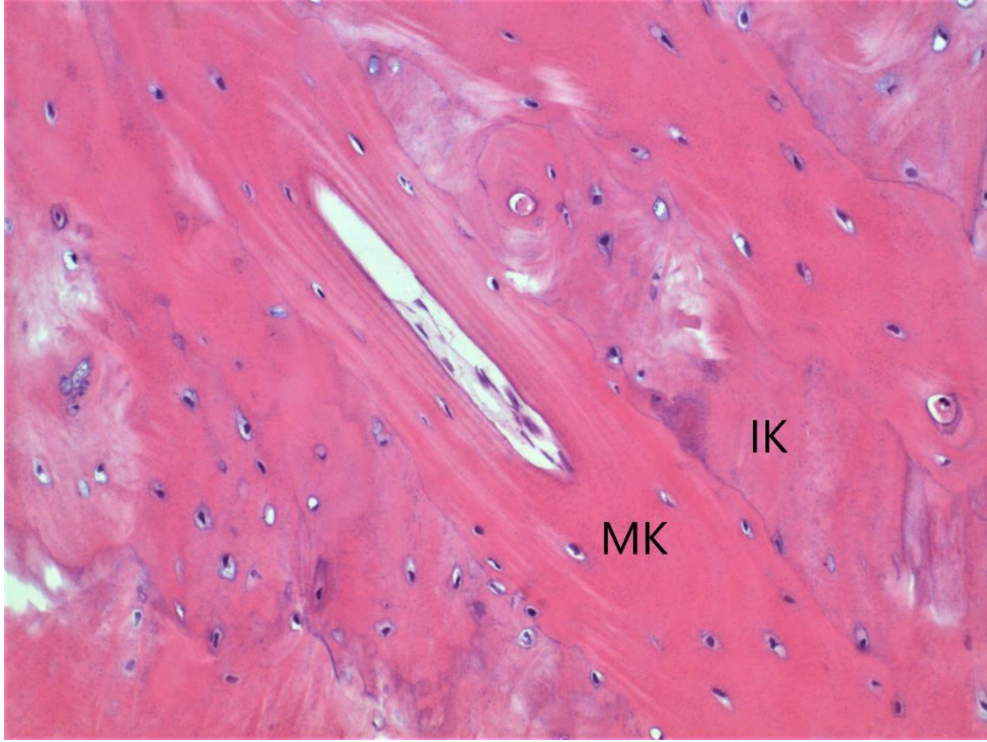
Şekil-16: Sol kondil grubundan (hiçbir işlem yapılmayan grup) birbirleriyle anastamozlaşan immatür kemik trabekülleri (IK). Kemik trabekülleri çevresinde osteoblastik zincir (ok) ve trabeküller arasında damar yapılarından zengin gevşek bağ dokusu (HEX100).



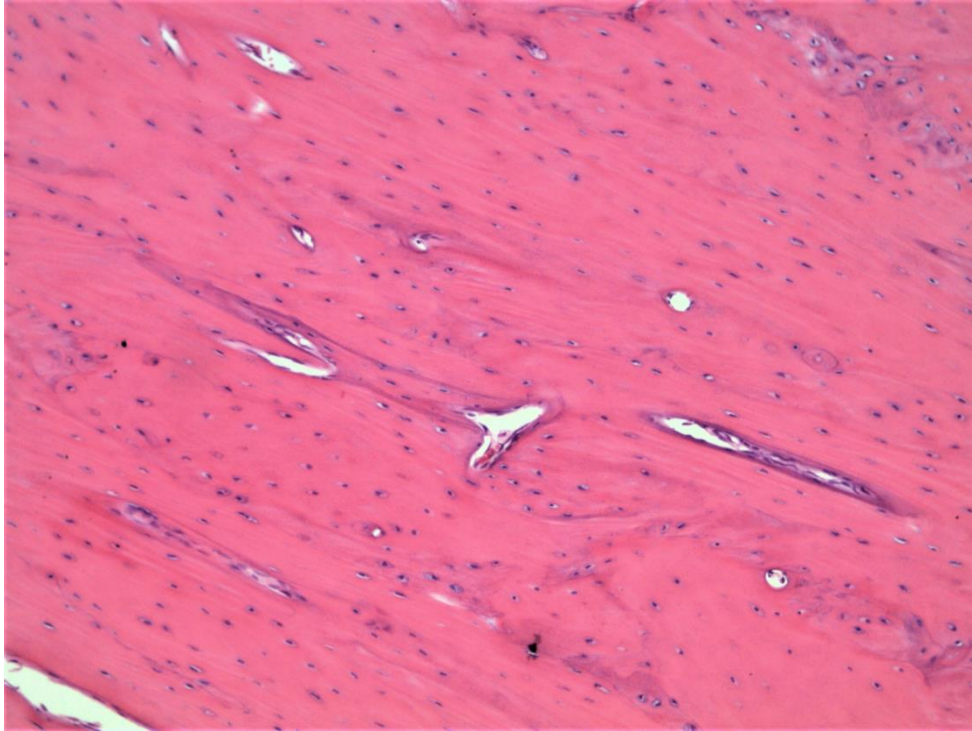
Şekil-17: Sol kondil grubundan (hiçbir işlem yapılmayan grup) İmmatür kemik trabekülleri (HEX200).



Şekil-18: Sağ kondil grubundan (PRF verilen grup) kırık bölgesinde matür (MK) ve immatür kemik (IK) birlikteliği (HEX100).



Şekil-19: Sağ kondil grubundan (PRF verilen grup) İmmatür kemik (IK) yanısıra matür (MK) kemik (HEX200).



Şekil-20: Sağ kondil grubundan (PRF verilen grup) kırık bölgesinde tamamen matür kemik varlığı (HEX200).

Buna göre; Sağ tarafta (PRF verilen) 2 denekte kırık bölgesinde immatür kemik ve az miktarda matür kemik oluşumu izlenirken diğer deneklerin kırık bölgesinde matür kemik oluşumu mevcuttu. Sol taraf ta ise 2 deneğin örneklerinde kırık bölgesinde tamamen immatür kemik izlenirken 1 deneğin örneklerinde immatür kemik yanı sıra az miktarda matür kemik izlendi. Diğer deneklerin kırık bölgesinde ise matür kemik oluşumu mevcuttu.

2. İstatiksel Analiz

Çalışmada deneklere ait tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve sapma değerleri şeklinde verilmiştir. Gruplara göre kırık iyileşme tiplerinin belirlenmesi için frekans ve yüzde analizi yapıp değerler belirlenmiştir. Ardından sağ ve sol taraf skorlarının arasında anlamlı farklılıkların olduğunu incelemek amacı ile Mann Whitney U testi yapılmıştır. Kırık skorlarının sağ ve sol taraf skorlarının arasında anlamlı ilişkilerin olup olmadığının incelenmesi amacı ile spreman'ın sıra korelasyon testi yapılmıştır. Ayrıca sağ ve sol Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının uyum düzeylerini araştırmak adına Kappa uyum testi yapılmıştır. Çalışmada analizler SPSS 22.00 paket programı üzerinden yapılmış olup, kritik karar verme değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.

Sağ Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlar	n	%
İmmatür Kemik az miktarda matür kemik	2	25,0
Matür(lameller) kemik	6	75,0
Total	8	100,0

Tablo-4 : Sağ Taraf Kondiler Kemik (PRF verilen) Histolojik Skorlar

Çalışmada deneklerin sağ taraf kondiler kemik (PRF verilen) histolojik skorları incelendiğinde %25'nin (n=2) immatür kemik az miktarda matür kemik ve %75'nin (n=6) matür (lameller) kemik seviyesinde olduğu görülmüştür.

Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlar	n	%
Tamamen İmmatür Kemik	2	25,0
İmmatür Kemik az miktarda matür kemik	1	12,5
Matür(lameller) kemik	5	62,5
Total	8	100,0

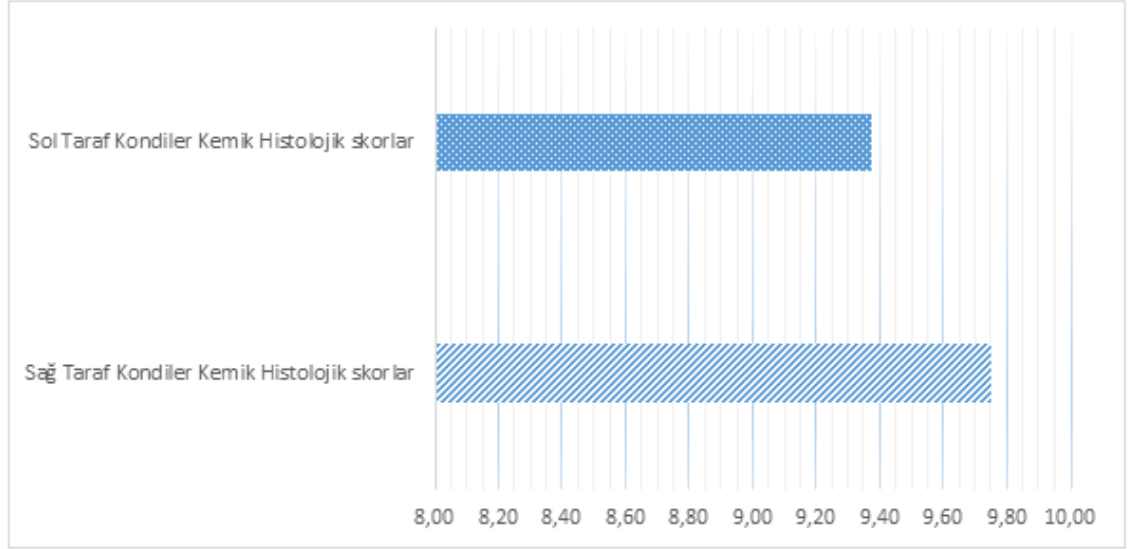
Tablo-5 : Sol Taraf Kondiler Kemik (hiçbir işlem yapılmayan) Histolojik Skorlar

Araştırmada deneklerin sol taraf kondiler kemik (hiçbir işlem yapılmayan) histolojik skorları incelendiğinde %25'nin (n=2) tamamen immatür kemik, %12,5'nin (n=1) immatür kemik az miktarda matür kemik ve %62,5'nin (n=5) matür(lameller) kemik seviyesinde olduğu görülmüştür.

Ölçüm (n=8)	X	s.s	p
Sağ Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlar	9,75	0,46	0,41
Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlar	9,38	0,92	

Tablo-6: Sağ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının Karşılaştırılması

Çalışmada deneklerin sağ ve sol taraf kondiler kemik histolojik skorlarının anlamlı düzeylerde farklılıklar göstermediği tespit edilmiştir ($p=0,41$, $p>0,05$). Çalışmada Sağ Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlarının $9,75\pm 0,46$ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlarının $9,38\pm 0,92$ olduğu tespit edilmiştir.

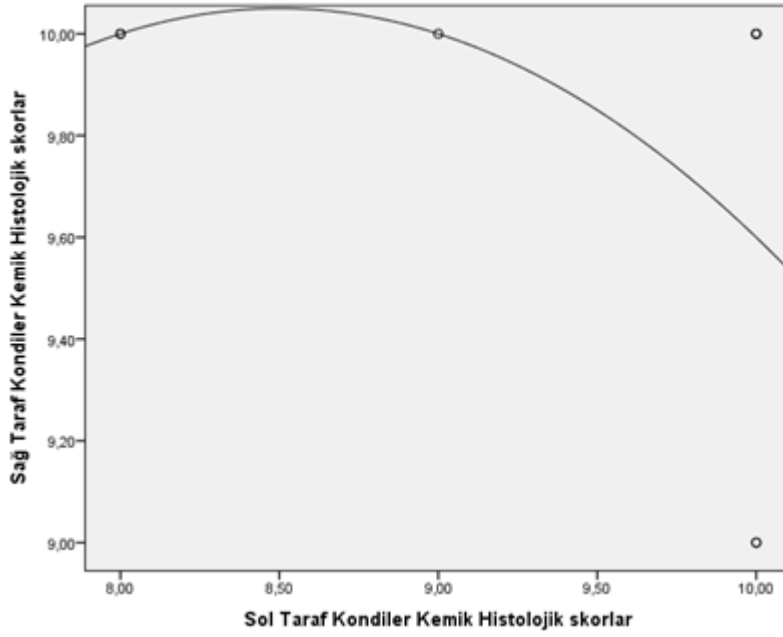


Şekil-21 : Sağ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının Karşılaştırılması

Ölçüm	n	r	p
Sağ Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlar & Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik skorlar	8	-0,42	0,30

Tablo-7 : Sağ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının Arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Deneklerin sağ taraf kondiler kemik histolojik skorlar ve sol taraf kondiler kemik histolojik skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, sağ ve sol taraf kondiler kemik histolojik skorların değişimlerinin bir biri ile anlamlı düzeyde ilişki olmadığı ifade edilebilir ($r=-0,42$, $p=0,30$, $p>0,05$).



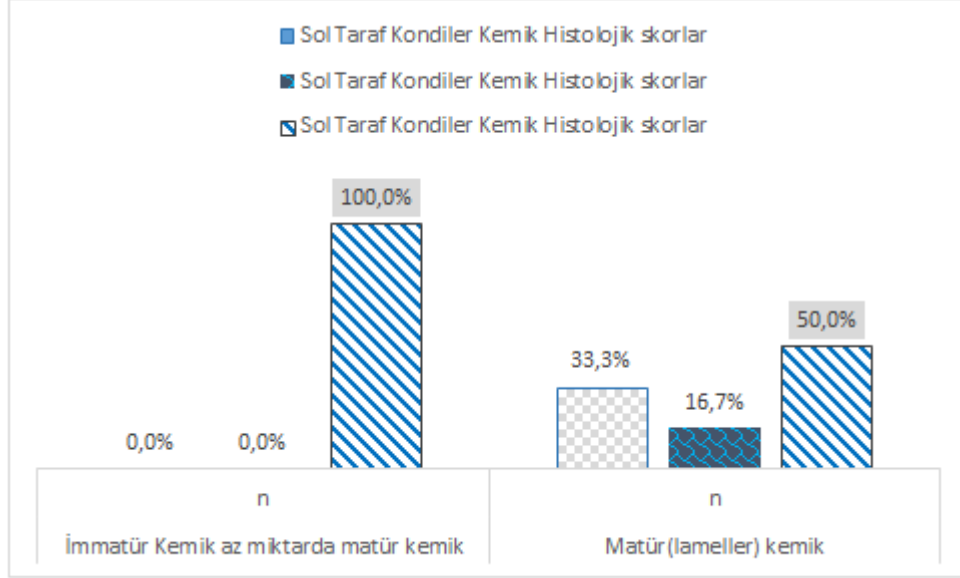
Şekil-22: Sağ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının Arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Sağ Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlar		Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlar			P
		Tamamen İmmatür Kemik	İmmatür Kemik Az Miktarda Matür Kemik	Matür(Lameller) Kemik	
İmmatür Kemik	n	0	0	2	0,45
Az Miktarda Matür Kemik	%	0,0%	0,0%	100,0%	
Matür(Lameller) Kemik	n	2	1	3	
	%	33,3%	16,7%	50,0%	

Tablo-8 : Sağ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının Arasındaki Uyumun İncelenmesi

Sağ ve sol taraf kondiler kemik histolojik skorlarının arasındaki uyum düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmada sağ ve sol

taraf kondiler kemik histolojik skorlarının uyumlu olmadığı ve taraflara göre dağılımlar farklı oranlarda olduğu ifade edilebilir ($p=0,45$, $p>0,05$).



Şekil-23: Sağ ve Sol Taraf Kondiler Kemik Histolojik Skorlarının Arasındaki Uyumun İncelenmesi

TARTIŞMA ve SONUÇ

İyileşme dokularının farklılaşmasını sağlamak ve vaskülarizasyonunu tetiklemek için endojen büyüme ve farklılaşma faktörlerinin elde edilerek kullanılması rejeneratif tıbbın yıllardır üzerinde durduğu bir konudur. Bu faktörlerin kan kaynaklı olanlarının kolay ve düşük maliyetle ulaşılabileceği bir yöntem olan trombosit zengin fibrin (PRF) elde edilmesidir. Bu nedenle son yıllarda PRF birçok araştırmanın konusu olmuştur (34).

Günümüzde PRF uygulamaları giderek popülerite kazanmaktadır. Kişinin kendi kanından elde edilmesi ve özellikle iyileşmenin temel mekanizmasında yer alan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kaynağı olması nedeni ile plastik cerrahide birçok alanda kullanımını gündeme getirmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda çok iyi sonuçlar bildirilmesine rağmen yayınların çoğunda kontrol grupları bulunmamaktadır ve küçük vaka grupları şeklindedir (35).

PRF, büyüme faktörleri yoluyla kök hücrelerin uyarılmasına yol açar. PRF'in içinde yara iyileşmesini ve kemik büyümesini hızlandıran birçok madde vardır. Bağışıklık sisteminin reaksiyon göstermesi de söz konusu değildir. Trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda, doku yenilenmesinin daha çabuk gerçekleştiği ve iyileşme sürecinin kısaltıldığı rapor edilmiştir (36).

Trombosit hücreleri, kanın pıhtılaşmasını sağlayan, vücudumuzdaki hasarlı dokuları onaran ve içeriğinde büyüme faktörleri bulunan hücrelerdir. PRF uygulamasında amaç, içeriğinde çok daha fazla sayıda büyüme faktörlerini hedef bölgeye ulaştırabilmektir. PRF uygulanmasında trombosit aktivasyonundan yaklaşık 10 dakika sonra, α granüllerindeki büyüme faktörlerinin salgılandığı, yaklaşık 1 saat içinde de, %95'inin yara bölgesine iletilerek iyileşme sürecinin başladığı bildirilmektedir (37). Bu faktörlerden PDGF'nin yara bölgesindeki hücre proliferasyonu, vaskülarizasyon ve yeniden yapılanmayı hızlandırdığı bildirilmektedir. Choukroun ve arkadaşları (38) PRF'nin yumuşak ve sert dokularda hemostaz ve yara iyileşmesinde önemli avantajları olduğunu belirtmişlerdir. PRF'nin yapısındaki interlökinlerin defekt ve çevresinde yangıyı baskılamasının yara iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Plazma ve fibrin yapıştırıcılara göre

daha doğal ve etkili olduğu belirtilen PRF'nin osteogenezi uyarma yeteneğinin araştırılabileceği ve kaynak oluşturacağı düşünülerek bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. PRF elde edilecek kanın düşük hızda santrifüjü ile oluşan ve doğal fibrin ağına çok benzeyen fibrin ağı içindeki yoğun olarak bulunan trombositlerin ortama aktardığı sitokinlerin yara bölgesinde sürekli olarak doku uyarımını sağladığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir (39).

Klasik PRP üretiminde kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan ajanların yara iyileşmesini olumsuz etkilediğinden bilim insanları bundan kaçınmanın yollarını aramışlardır. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar, koagülasyon sırasında oluşan gevşek fibrin matriksin büyüme faktörlerini yakaladığını ve yedi gün boyunca salınımlarını sağladığını göstermiştir. Ayrıca koagülasyon zincirinde görülen trombosit aktivasyonunun, büyüme faktörleri ve diğer sekretuar maddelerin daha uzun süre ve kararlı olarak salınmasını sağladığı gösterilmiştir. Dolayısıyla antikoagülasyona maruz bırakmadan, kuru tüple yapılacak santrifüj işlemi ile elde edilebilecek trombosit zengin fibrinin (PRF) aynı çalışmada daha etkili sonuç gösterebileceği varsayılabilir. Son zamanlarda araştırmacılar PRF'nin biyokimyasal yapısından dolayı trombosit zengin plazamadan (PRP) daha etkin olduğunu düşünmektedir. PRF pıhtısı trombosit ve lökositlerin konsantre olduğu kompleks 3 boyutlu yapısıyla güçlü bir fibrin matriks oluşturmaktadır. Fibrin matriksin, trombositlerde bulunan büyüme faktörlerin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca transplante adipositlere fibrin enjekte edildiğinde surveyinin ve differansiasyonunun arttığı bildirilmektedir (40).

PRF greft materyali ile kombine olarak kemik defektinin rekonstrüksiyonunda da kullanılabilirler. Yapılan bir çalışmada tavşan kalvaryası üzerinde oluşturulan bir defekt alanı silk fibroin ile kombine olarak PRF ile kapatılmış, Tavşanların diğer tarafında oluşturulan defekt ise rekonstrükte edilmeden bırakılmıştır. Çalışmanın sonucunda operasyondan 6 hafta sonra yapılan bilgisayarlı tomografi ve histomorfometrik analizlerde iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış fakat bir hafta sonra yapılan değerlendirmelerde PRF ile rekonstrükte edilen alanda kemik iyileşmesinin diğer tarafa oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda hızlandığı gözlenmiştir (41).

Tavşanların denek olarak kullandığı bir başka çalışmada implant ve kemik arasında oluşturulan defekte PRF ile silk fibroin yerleştirilmesidir. Operasyondan 8

hafta sonra yapılan histomorfometrik incelemede PRF uygulanan grupta yeni kemik oluşumu %43.07 kontrol grubunda ise %15.37 olduğu gözlenmiş ve yapılan istatistiksel değerlendirmede elde edilen sonuçlar PRF grubu lehine anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada implant kemik arasındaki kontakt PRF uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur (42) .

Limitli bilimsel verilerde PRF'nin PRP'ye oranla daha ümit veren otolog ve biyolojik bir trombosit konsantrasyonu olduğu belirgindir (43).İkinci nesil trombosit konsantrasyonu olan PRF'nin, ilk nesil trombosit konsantrasyonu olan PRP'ye üstünlüğü biyolojik aktivasyonu ile açıklanmıştır. PRP'nin sahip olduğu yüksek trombin oranı hızlı polimerizasyona ve kısa süreli, kontrolsüz fibrin matriksi etkisine sebep olur. Bu da içerisinde mevcut bulunan büyüme faktörlerinin düzensiz dağılmasına, kısa süreli etkisine sebep olur (44). PRF'de kalıcı ve uzun süreli polimerizasyon tipi mevcut içeriğinin yani büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin, fibrin ağı üzerinden yavaş salınmasını ve uzun süreli kalmasını sağlar ve proteolize uğramasını engeller (45). TGFβ ve PDGF, PRF içerisinde şu ana kadar tanımlanmış büyüme faktörlerinden ikisidir. Bu ikisi dışında şu ana kadar tanımlanmış büyüme faktörü veya faktörleri mevcut değildir. Ayrıca bunların etkinliğini de tam olarak açıklayan çalışmalar mevcut değildir.

PRP ile kıyaslandığında, PRF uygulamaları, kanın biyokimyasal işlemden geçirilmesi gerekliliğini ve bovin kaynaklı trombine bağlı risklerin ortadan kaldırılmasını sağlamıştır.Buna ek olarak PRF uygulamaları, fibrinojenin fibrine dönüşüm sürecinin oldukça yavaş gerçekleşmesi sonucunda PRP uygulamalarına kıyasla daha sağlam bir yapı oluşturmaktadır (46).

PRF'nin kemik defektlerinin onarımı ile ilgili deneysel çalışmalar yapılarak olumlu sonuç alındığını bildiren raporlar bulunmaktadır (47). Shah ve arkadaşları periodontal rejenerasyon için PRF ve dondurulmuş, kurutulmuş demineralize kemik allogreftlerini kullanmışlar ve PRF'nin birçok avantajı olduğunu ve kemik defektlerinin onarımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (48). Bununla birlikte klinik olarak PRF daha çok çene kemiği defektlerinde kullanılmıştır. Araştırmalar kemik ve yara iyileşmesinde PRF'deki sitokinlerin etkisiyle olumlu sonuçlar alındığını gösterse de karşıt sonuçları rapor eden çalışmaların olduğu da görülmüştür. Ayrıntılı kaynak değerlendirmeleri sonucunda, otojen PRF uygulamaları ile kemik

iyileşmesinin hızlandırılabilceği, kırık tedavisi ve kemik defektlerinin onarımı gibi kemik grefti gerektiren durumlarda güvenle kullanılabilceği anlaşılmaktadır (49).

PRF, osteoblastik büyüme ve farklılaşmayı destekleyen bir matris gibi görev görmekte ve sıklıkla kemik dokusu mühendisliği deneyleri sırasında kullanılmaktadır (50).

Kim ve arkadaşları (51), PRP ve PRF'nin osteojenik aktivite üzerine etkisini karşılaştırdığı hayvan deneylerinde PRF'nin kemik yapım miktarını PRP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığını bildirmiştir.

Şençimen ve arkadaşları (52), tek taraflı dudak damak yarığı bulunan 21 yaşında erkek hastada daha önceden geçirilmiş iki operasyona rağmen düzelmeyen oro-nazal açıklığın kapatılması ve alveoler defektin tedavisi için otojen kemik grefti ve PRF uyguladıkları çalışmalarında genel anestezi altında anterior iliak krestten otojen kemik grefti olarak alveoler defekti rekonstrükte etmişlerdir. İntravenöz olarak alınan 80 ml kanın santrifüjüyle elde edilen yaklaşık olarak 6ml PRF kullanılmıştır. Post-operatif ikinci ayda yapılan klinik ve radyografik incelemede oronazal açıklığın kapandığı ve greft sağ kalımının gerçekleştiği bir kemik iyileşmesinin elde edildiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda, plak-vida ile onarım endikasyonu olmayan mandibula kondil kırıklarında, iyileşme dokusu üzerine PRF etkisi, tavşan modelinde araştırıldı ve sonuçta PRF iyileşmeye anlamlı düzeyde etkili bulunmadı. Daha önce rijit fiksasyon sonrası kırık iyileşmesine PRF'nin olumlu katkısını gösteren araştırmalar olduğu gibi etkisiz veya negatif etkili olduğunu gösteren de çalışmalar mevcuttur (53). Bu yapmış olduğumuz lineer tek kırık hattı ile ilgili de olabilir. Çalışmamızda kondillerin ezilerek kırılmasının bu bölgelerin iyileşme sürecini değerlendirmek için daha uygun olabileceğini düşünüyoruz. Zira çalışmamızda sonucun anlamsız çıkması PRF kullanılan tarafın iyileşmemiş olması değil, her iki tarafın da çok iyi iyileşmiş olmasından kaynaklanmaktadır.

PRF'nin yağ greftinin sağ kalımını arttırdığı ve yağ grefti ile elde edilen kök hücrelerden faydalanmayı maksimize ettiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (54). Kendiliğinden iyileşmenin daha zor olacağı bir kondil kırığı modelinde PRF ve yağ grefti kombinasyonunun denenmesi çok daha nitelikli sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir.

İlerde PRP ve PRF ile ilgili yapılacak yeni çalışmalarda iyileşmedeki biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve daha çok kontrollü klinik çalışmaların yapılması uygulamalardaki başarı ve kullanım alanlarını daha da arttıracaktır düşüncesindeyiz.

Günümüzde hala tartışma konusu olan mandibula kondil kırığı tedavisi ve PRF kullanım endikasyonları ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Olson RA, Fonseca RJ, Zeitler DL, Obson DB. Fractures of mandible. A review of 580 cases. J Oral Maxillofac Surg 1982;40:23-28.
2. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 51-55. 9. Dohan SL, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 56-60. 10. Dohan, DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 37-44.
3. Dohan, DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 37-44
4. Sancak, B. Cumhuriyet, M.(2002). Fonksiyonel Anatomi(Baş Boyun ve iç Organlar). 2. Baskı, Odtü Yayıncılık, Ankara.
5. Yıldırım, M.(2006).İnsan Anatomisi 1. Genel Anatomi Lokomotor Sistem. Nobel Tıp Kitabevi Ltd.şti, istanbul.
6. Drake, RL., Vogl, W., Mitchell, A. (2007) Çeviri ed:Yıldırım, M. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Gray's Anatomi., Güneş Tıp Kitabevi, Ankara
7. Dere, F.(1999).Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5.Baskı. 2.Cilt. Nobel Tıp Kitabevi, Adana.
8. Ozan Anatomi. 3. Baskı. Klinisyen Tıp Kitabevleri, Ankara (2014)
9. Rees A.M., VVeinberg S. Fractures of the mandibular condyle: review of the literatüre and presentation of five cases vvith late complications. Oral Health 1983; 73: 37- 41.
10. MacArthur C.J., Donald P.J., Knowles J., et al. Open reduction-fixation of mandibular subcondylar fractures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 403-406.

11. Klotch D.W., Lundy L.B. Condylar neck fractures of the mandible. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1991; 24: 181-194.
12. Dahlström L., Kahnberg K.E., Lindahl L. 15 years follow-up on condylar fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 18-21
13. Widmark G., Bagenholm T., Kahnberg K.E., et al. Open reduction of subcondylar fractures. *Int J Oral & Maxillofacial Surgery* 1996; 25: 107-111.
14. Shapiro F. Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junctions to the repair process. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70(7):1067–81.
15. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury* 2011;42(6):551–5. Crossref
16. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002;17(3):513–20. Crossref
17. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003;88(5):873–84. Crossref
18. Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res* 2001;16(6):1004–14. Crossref
19. Lyon T, Scheele W, Bhandari M, Koval KJ, Sanchez EG, Christensen J, Valentin A, Huard F. Efficacy and safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2/calcium phosphate matrix for closed tibial diaphyseal fracture: a double-blind, randomized, controlled phase-II/III trial. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(23):2088–96. Crossref
20. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83- A Suppl 1(Pt 2):151–8.

21.Rahn, BA. Bone healing: histologic and physiologic concepts. In: Fackelman GE, editor. Bone in Clinical Orthopedics. Stuttgart, NY. Thieme; 2002. pp.287–326

22.Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res 1998;(355 Suppl):S7–21

23.Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. Eur Cell Mater 2008;15:100–14

24.Mountziaris PM, Mikos AG. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. Tissue Eng Part B Rev 2008;14(2):179–86. Crossref

25.Yu-Yahiro JA, Michael RH, Dubin NH, Fox KM, Sachs M, Hawkes WG, Hebel JR, Zimmerman SI, Shapiro J, Magaziner J. Serum and urine markers of bone metabolism during the year after hip fracture. J Am Geriatr Soc 2001;49(7):877–83

26.Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. J Bone Joint Surg Am 2011;93(17):1583–7. Crossref

27.Kommenou A, Karayannopoulou M, Polizopoulou ZS, Constantinidis TC, Dessiris A. Correlation of serum alkaline phosphatase activity with the healing process of long bone fractures in dogs. Vet Clin Pathol 2005;34(1):35–8

28.Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma, Platelets,2018;29(1);48–55

29.Choukroun J, Diss A, Simonpieri A. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: e56-60.

30.Yılmaz D. Domuzlarda Oluşturulan Kemik Defektlerinde Trombositten Zengin Fibrin İle Trikalsiyum Fosfatın Yara Cilt: 29, Sayı: 2 Trombositten Zengin Fibrin'in Kemik İyileşmesi Üzerine Etkileri Haziran 2015 95 İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara: GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, 2009.

31. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*. 2009; 27(1):63-9.

32. Shah M, Deshpande N, Bharwani A, et al. Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2014; 18: 698-704.

33. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomasen A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB: requirement of an active bone marrow. *Am J Surg*. 1989; 158:345-50.

34. LaPrade RF, Geeslin AG, Murray IR, Musahl V, Zlotnicki JP, Petrigliano F, et al. Biologic treatments for sports injuries II think tank current concepts, future research, and barriers to advancement, Part 1: Biologics overview, ligament injury, tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2016;44(12):3270-83.

35. Poniatoski L.A., P. Wojdasiewicz, R. Gassig, D. Szukiewick, Transforming Growth Factor Beta Family: Insight into the Role of Growth Factors in Regulation of Fracture Healing Biology and Potential Clinical Applications, *Mediators of Inflammation*, 2015-17

36. Del Corso M, Toffler M, Dohan Ehrenfest DM. Use of an autologous leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) membrane in post avulsion sites. *J Imp Adv Clin Dent* 2010; 1; 27-35.

37. Shah M, Deshpande N, Bharwani A, et al. Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2014; 18: 688-694.

38. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 51-55.

39. Dohan SL, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 56-60.

40. Poniatowski L.A., P. Wojdasiewicz, R.Gassig,D.Szukiewick, Transforming Growth Factor Beta Family: Insight int the Role of Growth Factors in Regulation of Fracture Healing Biology and Potential Clinical Applications, Mediators of Inflammation, 2015-17.

41.Lee EH, Kim JY, Jo YY, Kim SG , A combination graft of low molecular weight silk fibroin with Choukroun platelet rich fibrin for rabbit calvarial defect. Oral Surg. Oral Med . Oral Pathol. Oral Radiol. Endod, 2010, 109, 33-38

42.Jang SE, Park WJ, Kweon HY et al. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 109, 831-836

43.Choukroun J, Antonie D, Alain S. Platelet-rich fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part 4: Clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:e56-60

44.Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant. Transfusion 1990;30:741-747. 45.Mosesson MW. Siebenlist KR. Mehn DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann NY Acad Sci 2001;93(6):11-30.

46. Warnke PH, Springer IN, Acil Y, Julga G, Wiltfang J, Ludwig K, Russo PA, Sherry E, Sivananthan S, Hedderich J, Terheyden H. The mechanical integrity of in vivo engineered heterotopic bone. Biomaterials. 2006;27(7):1081-7.

47.Kökdere NN, Baykul T, Findik Y. The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: An experimental and histomorphometrical study. Dent Res J (Isfahan) 2015;12(5):418-24.

48.Shah M, Patel J, Dave D, Shah S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. J Indian Soc Periodontol 2015;19(1):56-60.

49. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV:

clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 56-60.

50. Gurevich O, Vexler A, Marx G, et al, 2002. Fibrin microbeads for isolating and growing bone marrow-derived progenitor cells capable of forming bone tissue. *Tissue Eng*;8(4):661–72.

51. Kim Tae-Hoon, 2014. "Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing." *Archives of oral biology* 59.5:550- 558.

52. Şençimen M, Gülses A, Özkaynak Ö, Varol A, Okçu KM, Doğan N. Trombositten zengin fibrin membran kaplı otojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı. *Hacettepe Diş Hekimliği Dergisi* 2009, 37-42

53. Gruber R, Karreth F, Frommlet F, Fischer MB, Watzek G. Platelets are mitogenic for periosteum derived cells. *Journal of Orthopaedic Research*. 2003; 21: 941–8.

54. M.H Reksodiputro , D.Diandini , T. Koento , R. Arisanty and A.R. Harahap . Autologous microlobular fat combined with platelet rich fibrin is associated with good fat graft viability

TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini hoşgörü ve sabırla benimle paylaşan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmamla ilgilenen hocam Prof. Dr. Selçuk Akın'a, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ulviye Yalçınkaya'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıőtıęım asistan arkadaşlara, Dr.Menekőe Kastamoni, Dr. Fatma Bilge Kaya ve Dr. Sinan Murat Boz'a, hemőire ve tüm yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hayattaki en büyük destekçim olan aileme ve Dr. Zeynep Kübra Usta'ya teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

17.10.1986 Kırşehir doğumluyum. İlkokulu Kırşehir Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve lise eğitimimi Kırşehir H.F.E Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. Hazırlık ve 6 yıl tıp eğitiminin ardından 2011 yılında mezun olup Kırşehir Ahievran Eğitim ve Araştırma hastanesinde toplamda 4 yıl acil serviste ve 112 komuta kontrol merkezinde pratisyen hekim olarak çalıştım.2015 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda eğitim görmeye hak kazandım.