

# Lokal hümkik asit uygulaması mandibula kırıklarının iyileşme süresini kısaltabilir mi? Deneysel çalışma

Kasım Durmuş<sup>1</sup>, Adem Bora<sup>1</sup>, Mehtap Doan<sup>2</sup>, Hatice Özer<sup>3</sup>, Ersin Tuncer<sup>3</sup>, Emine Elif Altuntaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Yozgat Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>3</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sivas, Türkiye

## Soyut

**Amaç:** Bu pilot çalışmanın amacı, sıçanlarda subkondiler mandibular kırıkların iyileşmesi üzerine tek doz lokal hümkik asit uygulamasının etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Bu çalışmada randomize deneysel protokol kullanıldı. Çalışma, 16-18 haftalık 16 erkek Wistar-albino sıçan ile gerçekleştirildi. Sıçanlar (n=16) rastgele iki gruba ayrıldı: Grup HA'ya hümkik asit (0.3 cc/site, n=8) verildi ve Grup C'ye ek tıbbi uygulama yapılmadı (kontrol grubu, n=8). Subkondiler bölgeden tam kat cerrahi osteotomi uygulandı. Kırık hattının kemik yüzeylerine tek doz hümkik asit (0.3 cc/site) lokal olarak püskürtülerek uygulandı. Alt çene ameliyat sonrası 21. günde diseke edildi. Daha sonra histopatolojik inceleme için kırık hemimandibules elde edildi.

**Bulgular:** Ortanca kırık iyileşme skoru Grup HA'da 7,16 (dağılım: 7-8), Grup C'de 7,50 (dağılım: 7-8) idi. Gruplar kemik iyileşme skorları açısından karşılaştırıldığında; Grup HA ile Grup C arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, lokal hümkik asit uygulamasının kemik kırıklarının iyileşmesinde etkili olmadığını göstermiştir. Ancak hümkik asidin farklı konsantrasyonları ve uygulama şekillerini içeren, hümkik asidin doku üzerindeki etkilerini hem histopatolojik olarak hem de inflammatuar ve proinflammatuar sitokin düzeyleri açısından değerlendiren daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Hümkik asit, subkondiler mandibula kırıkları, kırık iyileşmesi.

**Özet:** Lokal hümkik asit uygulaması mandibula kırıklarının iyileşme zamanını kısaltabilir mi? Deneysel çalışma

**Amaç:** Bu pilot çalışmanın amacı, tek bir lokal hümkik asit dozunun sıçanlarda subkondiler mandibula kırıkları üzerine etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışmada randomize deneysel protokol kullanıldı. Çalışma 16-18 haftalık 16 erkek Wistar albino sıçanlarla yürütüldü. Sıçanlar iki gruba randomize edildi. HA grubuna hümkik asit (0.3 cc/bölge, n=8) uygulanırken C grubuna (kontrol grubu, n=8) herhangi bir ilave ilaç verilmedi. Subkondiler alanda tam kalınlıkta cerrahi osteotomi yapıldı. Kırık hattının kemik yüzeylerine lokal olarak tek doz hümkik asit (0.3 cc/bölge) püskürtüldü. Postoperatif 21. gün mandibula diseke edildi. Daha sonra mandibulalar iki yarımaya bölünerek histopatolojik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Kemik kırığı ortanca iyileşme skorları HA grubunda 7.16 (aralık: 7-8) ve C grubunda 7.50 (aralık: 7-8) idi. Gruplar iyileşme skorları açısından karşılaştırıldığında HA ile C grubu arasında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı fark yoktu (p>0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, lokal hümkik asit uygulamasının kemik kırıklarının iyileşmesinde etkili olmadığını göstermiştir. Ancak, hümkik asidin farklı konsantrasyonları ve uygulama yöntemleri dahil, hem histopatolojik olarak hem de inflammatuar ve proinflammatuar sitokin düzeyleri açısından hümkik asidin etkilerini değerlendiren daha kapsamlı çalışmaların yürütülmesi gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Hümkik asit, subkondiler mandibula kırıkları, kırık iyileşmesi.

Kırık iyileşmesi, birbiriyle kesişen üç fazla tanımlanan istisnai bir biyolojik seyirdir: inflammatuar reaksiyon, kallus düzenlemesi ve kemiğin yeniden şekillenmesi.[1] Kemik

rejenerasyon, büyüme faktörleri, sitokinler ve moleküler sinyalleşmeden etkilenir.[2-4] Kemik kırığının rejenerasyonu ve iyileşmesine çok sayıda faktör dahildir. Gibi



Durmuş K ve ark.

per, TGF- $\beta$  mezenkimal kök hücre stimülasyonundan, osteoprogenitörlerin bağlanması, osteoblast ve kondrosit farklılaşmasından, kemotaksisten ve kemik matris üretiminden sorumludur.[5] İnter lökin-1 (IL-1), IFN- $\gamma$  ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler, osteoblastik kollajen üretimini inhibe eder ve kemik matrisinin oluşumunu kesintiye uğratar. [6,7] Bu sitokinler ayrıca osteoklastiği artırır kemik rezorpsiyonu. [7,8] Sonuç olarak, ileri inflamasyon arasında net bir ilişki vardır.

ve kemiğin rezorpsiyonunu geliştirdi. Bu nedenle, kemik kırılmasından sonra ikna edilen bağışıklık sistemi aktivasyonu ve iltihaplanması, istenmeyen bir şekilde kemik rejenerasyonunu etkiler.

Hümkik asitler (HA), öncelikle ölü bitkilerin ayrışmasından elde edilen bir grup yüksek moleküler ağırlıklı polimerlerdir. HA, çoğunlukla turba, toprak ve kuyu suyunda bulunan koyu kahverengi, karbon açısından zengin bir malzemedir.

[9] HA'nın gazda var olduğu kanıtlanmıştır insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde ve kanda dolaşabilirler.[10] HA, insan sağlığı için önemli olan bazı eser elementler içerir.[11] HA çok uzun süredir terapötik olarak kullanılmaktadır. Sağlıkla ilgili bazı etkileri hala belirsizdir. Bazı çalışmalar HA'nın lenfositlerin uyarılmasına neden olduğunu ve antiviral, antialerjik, antiülserojenik, antienflamatuvar ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir.[12-14] Çal›fl›r ve ark. HA'nın sistemik etkilerinin güçlü antiinflamatuvar ve osteoblastik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.[11]

Mandibula kırıkları en yaygın yüz kırıklarıdır. Bu kırıklar konservatif teknik veya cerrahi ile tedavi edilebilir.[15] Subkondiler mandibula kırıklarının tedavisinde en uygun yaklaşım, günümüzde hala tartışma konusudur.[16] Seçilen yöntemden bağımsız olarak çeşitli komplikasyonların gelişme olasılığı mevcuttur. Son yıllarda bu kırıkların tedavisinde seçilen yöntemle birlikte iyileşme süresini kısaltmak ve komplikasyonları azaltmak için çeşitli tekniklerin kombinasyonları kullanılarak yapılan çalışmaların sayısında artış görülmektedir. Bu amaçla Altuntafl› ve ark.'nın bu çalışmada kapsama›na ald›› çalışmada, subkondiler mandibula kırıklar›nda ekstrakorporeal dalgı tedavisi ile iyileşme süresinin kısal›› gösterilmiştir.[17]

Çal›fl›r ve ark. sistemik uygulamada HA'nın, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa, ancak IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde düşüşe neden olarak kemik iyileşmesini uyarabildiğini belirtti.

[11] Literatür

taramamızda da bu durumu ortaya koyan bir çalışmaya rastlamadık.

lokal hümkik asit uygulamasının kemik kırıklarının iyileşmesine etkisi.

“HA lokal olarak kırık yüzeylerine de uygulandığında bu etkiyi gösterebilir mi?” sorusuna cevap aramayı amaçladık. Bu çalışmada subkondiler mandibula kırıklarının iyileşme süresini kısaltmak amacıyla HA uygulamasının kemik kırığı iyileşmesinde yeni bir tedavi işlevi görebileceğini ve subkondiler mandibular kırıkların iyileşme süresini kısaltabileceğini varsayıyoruz.

## Malzemeler ve yöntemler

### Deney hayvanları

Deneyler , Laboratuvar Hayvanlarının bakımı ve kullanımı için Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Kılavuzuna (NIH Yayınları No. 80-23 Revize 1996) göre yapıldı. Çalışmanın protokolü Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal İnceleme ve Hayvan Etiği Kullanımı Kurulu tarafından onaylandı (65202830-050.04.04-19; tarih: 19.02.2015) ve çalışma için kabul edilen kılavuzlara göre yürütüldü. araştırma için laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı.

Bu çalışmada, bir randomize deneysel protokol kullanıldı. Çalışma, 16-18 haftalık ve ortalama vücut ağırlıkları 230±10 g olan 16 erkek Wistar-albi no rat ile gerçekleştirildi. Wistar albino sıçanları (n=16) rastgele iki gruba ayırdı: Grup HA hümkik asit aldı (0.3 cc/site, n=8) ve Grup C ek tıbbi uygulama almadı (kontrol grubu, n=8).

Sıçanlar standart laboratuvar koşullarında (12 saat aydınlık/karanlık döngüsü, 24±2 °C, %35-60 nem) tutuldu. Deneyin ilk 7 gününde tüm hayvanlar kırık çeneleri nedeniyle sadece yumuşak yem ve su ile beslendi. Hayvanlar, birinci haftadan sonra normal diyetlerine (standart bir laboratuvar diyeti ve mevcut içme suyu) başladılar.

### İlaç ve kimyasallar

Hümkik asit, SigmaTau'dan (Roma, İtalya) temin edildi. Hümkik asit solüsyonu (0.3 cc/site) kırık hattının kemik yüzeylerine lokal olarak püskürtülerek uygulandı.

### Ameliyat prosedürü ve çalışma protokolü

Hayvanlara intraperitoneal ketamin (7.5 mg/kg) (Ketalar®, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin (6 mg/kg) IM (Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonları ile anestezi uygulandı. Sıçanların her bir sağ bukkal bölgesi

traş edildi ve antiseptik bir solüsyonla (povidon iyot) hazırlandı. Mandibulanın alt kenarı boyunca yaklaşık 10 mm'lik bir insizyon ve masseter kasının bölünmesini takiben, kondil fragman hareketliliği ile doğrulanmış subkondiler bölgede sivrisinek forsepsi kullanılarak tam kat cerrahi osteotomi yapıldı. Grup HA'da hem kırık hattında hem de bağılı yumuşak dokularda hemostaz gözlendi ve tek doz hüyük asit (0,3 cc/site, n=8) enjeksiyon şeklinde püskürtüldü. Grup C'ye herhangi bir uygulama yapılmadı.

Yaraya şırınga uygulanmadı ve herhangi bir kalıntı çıkarılmadı. Son olarak cilt flebi yerleştirildi ve dikildi. Tüm ratlara işlem sonrası ilk 3 gün kas içi penisilin enjeksiyonu yapıldı.

Postoperatif 21. günden sonra, hayvanlar intraperitoneal pentotal sodyum (200 mg/kg) enjeksiyonları ile ötenazi edildi. Mandibula diseke edildi ve feda etme işleminden sonra tüm yumuşak dokular çıkarıldı. Daha sonra histopatolojik inceleme için kırık hemimandibles elde edildi. inceleme.

#### Histopatolojik inceleme Histolojik

analizler, numunelerden habersiz iki (HO, ET) patolojik tarafından yapıldı. Tüm doku örnekleri hemen %10 formalin içinde sabitlendi. Fiksasyon sonrası örnekler %10 nitrik asitte bekletildi, dekalsifikasyon 4 günde tamamlandı ve örnekler parafine gömüldü. Numuneler sagittal kesitlerde 5 um kalınlığında kesitler halinde kesildi, geleneksel hematoksilen-eozin (H&E) boyaması için lamlara aktarıldı ve ışık mikroskobu (Eclipse 80I; Nikon, Tokyo, Japonya) ile incelendi. Kesitlerin dijital görüntülerinin elde edilmesinde mikroskopla birlikte dijital kamera ve yardımcı ekipmanlar (USB (H) EXT 1/0; Nikon, Tokyo, Japonya) kullanıldı. Her bölüm için ossifikasyon miktarı, Huo ve Troiano[18] (Tablo 1) tarafından açıklandığı gibi 10 üzerinden puanlandı. Ölçeğin toplam puanı 1 puan (fibröz doku) ile 10 puan (olgun kemik) arasında değişmektedir.

Tablo 1. Kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için histolojik skorlama sistemi.

Puan	Kırık bölgesinin histolojik bulguları
1 puan	lifli doku
2 puan	Esas olarak fibröz doku ve az miktarda kırık dokusu
3 puan	Eşit miktarda fibröz ve kırık dokusu
4 puan	Tamamen kırık dokusu
5 puan	Ağırlıklı olarak kırık dokusu ve az miktarda olgunlaşmamış (dokuma) kemik
6 puan	Eşit miktarda kırık dokusu ve olgunlaşmamış kemik
7 puan	Önemli ölçüde olgunlaşmamış (dokuma) kemik ve az miktarda kırık dokusu
8 puan	Tamamen olgunlaşmamış (dokuma) kemik
9 puan	Olgunlaşmamış kemik ve az miktarda olgun kemik
10 puan	Olgun kemik (yapraklı) kemik

#### İstatistiksel analiz

Veriler, Windows sürüm 22.0 için Statistical Package of Social Science (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Hematoksilin-eozin ile boyanan tüm örneklerin kesitleri skorlandı. Her iki grup için ortalama puanlar hesaplandı ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak analiz edildi. Veriler ortalama, medyan ve minimum-maksimum değerler olarak ifade edildi. Kemik kırığı iyileşme skorları Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak ayarlandı.

#### Sonuçlar

Grup HA'dan iki, Grup C'den iki rat dehidratasyon ve beslenme sorunları nedeniyle ameliyattan 3 gün sonra öldü. Bu nedenle, bu sıçanlarda histolojik inceleme gerçekleştirilememiştir. Son olarak her iki gruptan 6 rat bu çalışmaya dahil edildi. Tüm sıçanlar uygulamayı iyi tolere etti ve deneyin sonuna kadar önemli bir kilo kaybı gözlenmedi.

Tablo 2, tüm numunelerin histolojik skorlarını göstermektedir kemik kırığı iyileşmesi açısından H&E ile boyandı.

Tablo 2. Her iki grup için kırık iyileşmesinin histolojik skorları.

	Asgari	Maksimum	Medyan	mod	Kötü	p değeri (MW)
Grup HA, (n=6)	7	8	7	7	7,17±0,41	12,000
Grup C, (n=6)	7	8	7.5	7*	7,5±0,55	0,394

\*7 ve 8 puan alan örneklem sayısı eşit olduğu için küçük olan tercih edilmiştir.

Ortanca kemik kırık iyileşme skoru Grup HA'da 7,16 (dağılım: 7-8), Grup C'de 7,50 (dağılım: 7-8) idi. Gruplar kemik iyileşme skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir Grup HA ve Grup C arasındaki fark ( $p>0.05$ ).

## Tartışma

Bu çalışma, tek doz HA uygulamasının kemik iyileşmesi ve yeni kemiğin histopatolojik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmak için tasarlanmıştır. Bu çalışma, tek doz HA uygulanan kontroller ve sıçanların kemik iyileşme skorları açısından anlamlı bir fark göstermediğini göstermiştir.

HA'nın kemik dokusu üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Tkachenko ve ark.[19] çalışmada belirlenmiştir. deneysel olarak oluşturulan kırık hattına bir hafta süreyle HA uygulandığında iyileşme ve osteosit oluşumunda önemli bir artış gözlenirken, uygulama süresi uzatıldığında osteogenezde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Aksine Kel'ginbaev ve ark.[20] üzerinde yapılan çalışmada HA'nın kemik dokusunun yenilenmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir. Çal›fl›r ve ark.[11] yapt›klar› çalışmada da benzer olarak ayrıca günlük oral 80 ve 150 mg/kg HA uygulamasının alveolar kemik kaybını azalttığı ve osteoblastik aktiviteyi arttırdığı gözlemlendi. Sistemik HA uygulamasının kemik iyileşmesi üzerindeki etkisi her üç çalışmada da incelenmiştir; ancak yerel yönetimi değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, lokal HA uygulamasının kemik üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Proinflatuar ve antiinflatuar sitokin düzeylerinin kemik kırıklarının iyileşmesinde etkili olduğu bilinmektedir. [7] HA, doğada bulunan organik karbonun en yaygın biçimleridir.[9] Lökositler tarafından aktive edilen IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  sekresyonunu inhibe ederek güçlü antiinflatuar etkiler gösterirler.[21] Çal›fl›r ve ark.[11] yaptıkları çalışmada HA'nın farklı dozlarda (20, 80 ve 150 mg) antiinflatuar sitokin (IL-10) düzeyinde artışa, proinflatuar sitokin (IL-1 $\beta$ ) düzeyinde ise azalmaya neden olduğunu belirlemişlerdir. /kg) deneysel sıçan periodontitis modelinde 15 gün süreyle mideden beslenerek uygulandı. Bu sonuçlar ışığında 80 mg/kg/gün HA uygulamasının güçlü antiinflatuar özelliklere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulguya bağlı olarak HA'nın antiinflatuar sitokin düzeyini artırabileceğine ve ayrıca proinflatuar sitokin üretimini azaltarak osteogenezisi artırabileceğine dikkat çekmişlerdir. Çal›fl›r ve ark.'n›n çalışması[11] çalışmamızın hipotezi açısından önemli bir referans noktası olmuştur. Yine de,

HA'nın lokal tek doz uygulamasında benzer bir etki gözlemlenemedik.

Literatürde HA ve türevlerinin topikal ve sprey formlarının yara iyileşmesinde, sedef hastalığında, dermatitte ve romatoid artrit tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[22] Bu nedenle, bu çalışmanın sonuçları, lokal HA uygulamasının kemik kırıklarının iyileşmesinde etkili olmadığını göstermiştir. Ancak HA'nın doku üzerindeki etkilerini hem histopatolojik olarak hem de inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından değerlendiren, HA'nın farklı konsantrasyonları ve uygulama şekillerini içeren daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

## Çözüm

Bu pilot çalışmanın amacı, sıçanlarda subkondiler mandibular kırıkların deneysel bir modelinde lokal HA uygulamasının kemik kırığı iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmaktı.

Bu çalışmanın sonuçları, HA'nın tek doz lokal uygulamasının subkondiler mandibular kırıkların iyileşmesinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermesine rağmen, literatürde HA'nın iyileşme üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmaların olduğu unutulmamalıdır. Sistemik uygulamada kemik iyileşmesi. Bu nedenle lokal olarak tekrarlanan HA uygulamaları veya iyileşme süresi boyunca HA'nın kırık yüzeyi ile daha uzun temasını sağlayabilecek yöntemler ile gelecekte HA'nın etkinliğinin daha detaylı incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması: Çatışma bildirilmedi.

## Kaynaklar 1.

- Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Kırık onarımı sırasında kemiğin yeniden şekillenmesi: hücre resim. Semin Cell Dev Biol 2008;19:459-66.
- Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Kemik rejenerasyonu: mevcut kavramlar ve gelecekteki yönler. BMC Med 2011;31:9:66.
- Fischer C, Bebek J, Tanner M ve diğerleri. Masquelet yoluyla kaynama dışı tedaviye karşı kırık tedavisinden sonra TGF- $\beta$ 1, PDGF ve IGF-1 sitokin ekspresyonunun miktarının belirlenmesi. Yaralanma 2016;47:342-9.
- Tsiridis E, Upadhyay N, Giannoudis P. Kırık iyileşmesinin moleküler yönleri: önemli moleküller hangileridir? Yaralanma 2007;38(Ek 1):S11-25.
- Gecikmiş kırık iyileşmesinin osteolojik belirteçleri olarak Moghaddam A, Müller U, Roth HJ, Wentzensen A, Grützner PA, Zimmermann G. TRACP 5b ve CTX. Yaralanma 2011; 42:758-64.
- Smith DD, Gowen M, Mundy GR. Fetal sıçan kemik kültürlerinde interferon-gama ve diğer sitokinlerin kollajen sentezi üzerindeki etkileri. Endokrinoloji 1987;120:2494-9.

7. Yang S, Ding W, Feng D, Gong H, Zhu D, Chen B, Chen J. Tibia kırığı olan hastalarda B hücre düzenleyici işlevinin kaybı gecikmiş iyileşme ile ilişkilidir. *APMIS* 2015;123:975-85.
8. Asagiri M, Takayanagi H. Osteoklast farklılaşmasının moleküler olarak anlaşılması. *Kemik* 2007;40:251-64.
9. İslam KMS, Schuhmacher A, Gropp JM. Hayvancılıkta hümk asit maddeleri. *Pakistan Beslenme Dergisi* 2005;4:126- 34.
10. Hu CW, Yen CC, Huang YL, Pan CH, Lu FJ, Chao MR. Maternal ve neonatal farelerde hümk asit ve arsenik tarafından indüklenen oksidatif olarak hasar görmüş DNA. *Chemosphere* 2010;79:93-9. 11. Çal›fl›r M, Akp›nar A, Poyraz Ö, Göze F, Ç›nar Z. Sıçanlarda ligatür kaynaklı periodontitiste sistemik olarak uygulanan hümk asitin alveolar kemik kaybı üzerindeki etkilerinin histopatolojik ve morfometrik olarak incelenmesi. *J Periodontal Res* 2016;51:499-507.
12. Jooné GK, Dekker J, van Rensburg CE. Oksihumatın immün sistemi uyarıcı özelliklerinin araştırılması. *Z Naturforsch C* 2003;58:263-7.
13. Klöcking R, Helbig B. Hümk maddelerin tıbbi yönleri ve uygulamaları. İçinde: Steibüchel A, Marshessault RH, editörler. *Tıbbi ve farmasötik uygulamaların biyopolimerleri*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2005. s. 3-16
14. Schepetkin I, Khlebnikov A, Kwon BS. Humus maddesinden tıbbi ilaçlar: mummya odaklanın. *Drug Dev Res* 2002;57:140-59.
15. Schenkel JS, Jacobsen C, Rostetter C, Grätz KW, Rücker M, Gander T. Mandibula kırıklarının açık redüksiyon ve dahili fiksasyonundan sonra alt alveolar sinir fonksiyonu. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:743-8.
16. Hackenberg B, Lee C, Catterson EJ. Erişkin hastada subkondiler mandibula kırıklarının yönetimi. *J Craniofac Cerrahi* 2014;25:166-71.
17. Altuntaş EE, Öztemur Z, Özer H, Müderris S. Ekstra cisimsel şok dalgalarının subkondiler mandibula kırıklarına etkisi. *J Craniofac Surg* 2012;23:1645-8.
18. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. İbuprofenin kırık onarımı üzerindeki etkisi: sıçanlarda biyomekanik, biyokimyasal, histolojik ve histomorfometrik parametreler. *J Orthop Res* 1991;9:383-90.
19. Tkachenko SS, Rutski VV, Grachev IR. Mumie-asit etkisi altında kemik dokusunun onarıcı rejenerasyonu. [Rusça Makale] *Ortop Travmatol Protez* 1979;(11):49-52.
20. Kel'ginbaev NS, Sorokina VA, Stefanidu AG, Ismailova VN. Deneylerde ve klinik koşullarda Mumie Assil preparatları ile uzun tübüler kemik kırıklarının tedavisi. [Rusça Makale] *Eksp Khir Anesteziol* 1973;18:31-5. 21. van Rensburg CE, Naude PJ. Potasyum humat, tamamlayıcı aktivasyonu ve in vitro enflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder. *Enflamasyon* 2009;32:270-6.
22. van Rensburg CE. Hümk maddelerin antiinflammatuar özellikleri: mini bir inceleme. *Fitother Res* 2015;29:791-5.

Bu, Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY NC-ND3.0) Lisansı (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) koşulları altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir. ) herhangi bir ortamda sınırsız ticari olmayan kullanıma, dağıtıma ve çoğaltmaya izin verir, ancak orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunulmalıdır.

Lütfen bu makaleyi şu şekilde alıntılınız: Durmuş K, Bora A, Doğan M, Özer H, Tuncer E, Altuntaş EE. Lokal hümk asit uygulaması mandibula kırıklarının iyileşme süresini kısaltabilir mi? *Deneyel çalışma*. *KBB Güncellemeleri* 2017;7(2):57-61.