

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL VE SİSTEMİK SİMVASTATİN  
UYGULAMALARININ DİSTRAKSİYON  
OSTEOGENEZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Dt. Erdem KILIÇ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Hasan YELER**

**MART-2005**

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ	3
2.1.1. Distraksiyon Osteogenezisinin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Distraksiyon Osteogenezisinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	6
2.1.3. Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları ve Dezavantajları	8
2.1.4. Distraksiyon Osteogenezis Protokolü	9
2.1.5. Distraksiyon Osteogenezisinin Sınıflandırılması	13
2.1.6. Distraksiyon Osteogenezisinde Kullanılan Apeyler	14
2.1.7. Distraksiyon Osteogenezisinin Biyolojisi ve Osteoindüksiyon	16
2.2. SİMVASTATİN	21
2.2.1. Endikasyonları	23
2.2.2. Kontrendikasyonları	24
2.2.3. Yan Etkileri	24
2.2.4. İlaç Etkileşimleri	25
2.2.5. Statinlerin Kemik Üzerine Etkileri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Cerrahi İşlem	28

3.2. Radyolojik Değerlendirme	33
3.3. Histomorfometrik ve Histolojik Değerlendirme	33
4. BULGULAR	36
4.1. Klinik Bulgular	36
4.2. Radyolojik Bulgular	36
4.3. Histomorfometrik Bulgular	41
4.4. Histolojik Bulgular	44
5. TARTIşMA	46
SONUÇLAR	64
ÖZET	65
SUMMARY	67
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİş	88
TEşEKKÜR	89

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1.** Asetil KoA'dan kolesterole dönüşüm Şeması. KoA: koenzim A, PP: pirofosfat.

**Şekil 2.** Tavşan mandibulalarında gerçekleştirilen distraksiyon osteogenezi işleminin Şematik görüntüsü.

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1.** Gruplar arası kallus alan ve densite değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

**Tablo 2.** BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının ortalama değerleri.

**Tablo 3.** BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının densitelerinin ortalama değerleri.

**Tablo 4.** Kontrol grubuna ait sayım alanı sayıları.

**Tablo 5.** Lokal simvastatin grubuna ait sayım alanı sayıları.

**Tablo 6.** Sistemik simvastatin grubuna ait sayım alanı sayıları.

**Tablo 7.** Gruplar arası kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

**Tablo 8.** Kontrol, lokal simvastatin ve sistemik simvastatin gruplarına ait ortalama kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranları değerleri.

## RESİMLER DİZİNİ

**Resim 1.** Kemik segmentleri arasında, distraksiyon vektörüne paralel yeni kemik formasyonunun görüntüsü.

**Resim 2.** Ekstraoral çok yönlü distraksiyon apareyinin görüntüsü.

**Resim 3.** Kemik destekli intraoral distraksiyon apareyinin görüntüsü.

**Resim 4.** Distraksiyon apareyenin görüntüsü.

**Resim 5.** Submandibular insizyonun görüntüsü.

**Resim 6.** Foramen mentalenin arkasında hazırlanan rehber delikler.

**Resim 7.** Rehber deliklerin fissür frez ile birleştirilmiş hali.

**Resim 8.** Distraksiyon apareyinin mandibulaya yerleştirildikten sonraki görüntüsü.

**Resim 9.** Operasyon bölgesinin primer suture edilmesinden sonraki görüntüsü.

**Resim 10.** Kesit alanlarının nasıl örneklendiği ve hacim fraksiyonlarının nasıl yapıldığının görüntüsü. Şeklin sol alt köşesindeki karede örneklenmiş alanlardan biri (\* ile gösterilen) büyük büyütmede gösterilmektedir. Bar: 2500  $\mu$ m

**Resim 11.** Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra alınan direk radyografi görüntüsü.

**Resim 12.** Distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal BT kesit görüntüleri.

**Resim 13.** Distraksiyon osteogenezisi uygulanan bölgelerden elde edilen 3 boyutlu BT görüntüleri.

**Resim 14.** Örneklenen kesit serilerine ait görüntüler. Bar: 5 mm

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maksillofasiyal bölgedeki deformitelerin cerrahi olarak düzeltilmesi ve defektlerin onarılması eskiden beri hekim ve hasta açısından önemli zorluklar içermektedir. Günümüzde osteotomilerle birlikte, serbest veya pediküllü kemik greftleri, allojenik ve alloplastik materyaller defekt onarımı ve deformite düzeltilmesinde sıklıkla başvurulan yöntemlerdir. Bu operasyonlardaki temel amaç; fonksiyonun ve estetiğin kazandırılmasıdır. Bu geleneksel cerrahi yöntemlerin hiç de azımsanmayacak düzeydeki başarılarının yanı sıra beraberinde getirmiş olduğu komplikasyonlar yeni arayışlar içine girilmesine sebep olmuştur. Önceleri Gavril Abramovich Ilizarov tarafından ortopedi dünyasında uygulanmaya başlayan distraksiyon osteogenezisi tekniği geliştirilerek diş çene yüz bölgesinde de kullanım alanı bulmuştur.<sup>31,65</sup>

Distraksiyon osteogenezisi ile kemik yapımının mekanik olarak uyarılması sonucu, hızlı bir şekilde canlı, lameller kemik oluşumunun sağlanması sayesinde, bu teknik klasik rekonstrüktif cerrahi tekniklerine ve ortognatik cerrahi prosedürlerine alternatif bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.<sup>89</sup> Günümüzde alveoler kemiğin vertikal boyutunun arttırılmasından, midfasiyal ilerletmeye kadar birçok durumda kullanılan distraksiyon osteogenezisi tekniği, geleneksel osteotomi yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir.<sup>98</sup> Bunun yanında distraksiyon osteogenezisinin toplam tedavi süresinin uzun olması, bu tekniğin en büyük dezavantajlarından biri olarak görülmektedir.<sup>29,132</sup> Bu yüzden toplam tedavi süresini kısaltmak amacıyla birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Örneğin bazı deneysel çalışmalarda latent periodun beklenilmesinin şart olmadığı belirtilmiştir.

Bu tekniğin toplam süresinin kısaltılmasındaki en büyük kazancın, 12 haftaya kadar uzayabilen konsolidasyon periodunun hızlandırılması olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak; distraksiyon sürecinin kısaltılmasında en etkili çözümlerin kallus stimülasyonu ile gerçekleşeceği anlaşılmıştır.<sup>79</sup>

Son zamanlarda, kallus stimülasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) yüksek osteoindüktif kapasitesi ile ön plana çıkmıştır. Kemik ve kartilaj kök hücreleri için differansiasyon faktörü olan BMP-2'nin kemik formasyonunu indüklediği birçok çalışma ile gösterilmiştir.<sup>27,38,66,85</sup> Mundy ve arkadaşları,<sup>81</sup> BMP-2 salınımı gerçekleştiren bileşikler bulmak için, 30000'den fazla bileşiği incelemişler ve sonuçta statinlerin (lovastatin ve simvastatin) BMP-2 salınımını arttırdığını ve kemik formasyonunu stimüle ettiğini belirtmişlerdir. Elde edilmesi kolay ve maliyeti düşük olan simvastatinin, maliyeti yüksek olan ve rekombinant teknoloji ile elde edilebilen BMP-2 ile olan bu ilişkisinden dolayı, distraksiyon tedavisinin toplam sürecini kısaltıcı bir etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı. HMG-KoA (3-hidroksi-3 metilglutamil-koenzim A) redüktaz inhibitörleri (statinler) sınıfına giren simvastatin, distraksiyon aralığındaki rejenerasyon için lokal ve sistemik olarak uygulandı.

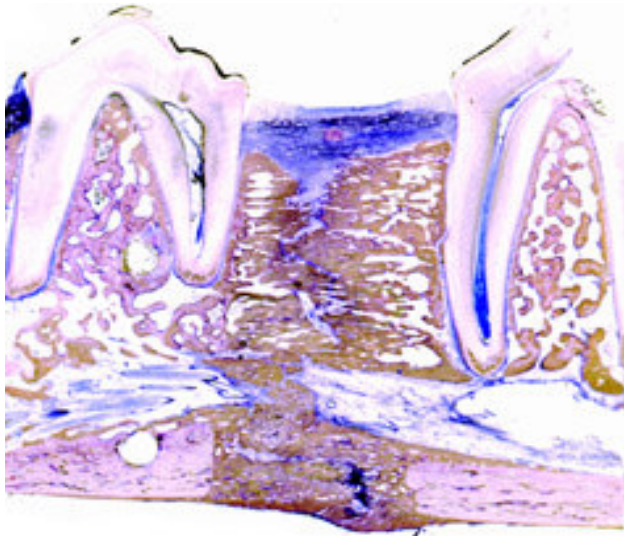


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ

#### 2.1.1. Distraksiyon Osteogenezisinin Tanımı ve Tarihçesi

Distraksiyon osteogenezisi, çekme kuvveti ile birbirinden ayrılan kemik segmentlerinin yüzeyleri arasında yeni kemik formasyonunun meydana geldiği biyolojik bir olaydır. Distraksiyon işlemi, ayrılmış kemik segmentlerini birbirine bağlayan kallus dokusuna distraksiyon kuvvetlerinin uygulanmasıyla başlar ve bu dokular iyice gerilene kadar devam eder. Bu çekme kuvvetinin oluşturduğu gerilim distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde yeni kemik formasyonunu stimüle eder (Resim 1).<sup>106</sup> Kemiğe uygulanan bu distraksiyon kuvvetleri, çevre yumuşak dokularda da gerilim yaratmakta ve gingiva, deri, fasya, kas, kartilaj, kan damarları ve periferal sinirleri de içeren komşu dokularda distraksiyon histogenezisi adı verilen adaptif değişiklikler meydana gelmektedir.<sup>71,106</sup>



**Resim 1.** Distraksiyon vektörüne paralel yeni kemik formasyonu.

Distraksiyon osteogenezisinin cerrahi tekniği, iskeletsel traksiyonun, kemik fiksasyonunun ve osteotomi tekniklerinin zaman içinde gelişmesiyle şekillenmiştir. Hipokrat 2500 yıl önce fraktür segmentlerinin mekanik manuplasyonunu tarif etmiştir. On dördüncü yüzyılda Guy de Ghauliac deplase fraktürlerin redüksiyonu için sürekli traksiyon uygulamıştır. On dokuzuncu yüzyılda osteotominin uygulanmaya başlamasından sonra, Jean Francois Malgaigne 1840 yılında deplase patellar fraktürlerin tedavisi için eksternal fiksasyonu tarif etmiştir.<sup>29,76</sup>

İlk olarak 1905 yılında Codvilla, femura osteotomi yaptıktan sonra eksternal traksiyon uygulayarak, ekstremitelerde uzatma işlemine gerçekteşirmiştir. 1921 yılında Putti, femoral uzatma için proksimal ve distal segmentlere pinlerle tutturulmuş unilaterale aygıt kullanmıştır. Bu aparey sürekli kuvvet uygulayarak, osteotomi bölgesini yavaşça birbirinden ayırmıştır. 1927 yılında, Abbott tibia kemiğinde distraksiyon osteogenezisi benzeri bir uzatma işlemi uygulamıştır. Fakat bu dönemlerde fibröz union, non-union, gecikmiş iyileşme, fraktür, sinir zedelenmesi ve eklem kontraktürü gibi komplikasyonların yüksek oranda görölmesinden dolayı, bu teknik geniş bir klinik uygulama alanı bulamamıştır. Bu görüş Rus ortopedist, Gavril Ilizarov'un alt ekstremitede 1954 yılında distraksiyon çalışmalarına başlamasıyla son bulmuştur.<sup>30,31,76</sup> Ilizarov, komplikasyon riskini azaltmak için kortikotomi tekniği kullanıldığında periostun ve intramedüller vaskülarizasyonun minimum zedelendiğini ortaya koymuştur.<sup>51</sup> Yüzlerce hastada kortikomi sonrası, günlük 1 mm distraksiyon oranı uygulayarak, eksternal fiksatörler aracılığı ile kemik oluşabildiğini göstermiştir. Bu yöntemle,

travma sonrası oluşan kemik defektlerinden, konjenital olarak kısa olan ekstremitelere kadar bir çok hastayı tedavi edebilmiştir.<sup>31,76</sup> Ilizarov yaptığı çalışmalar ile canlı dokular üzerinde dereceli traksiyonun oluşturduğu stresin doku rejenerasyonunu stimüle ettiğini ve belli dokularda büyümeyi aktive ettiğini açıklamıştır. Bu kural gerilme stresi kanunu olarak bilinmektedir.<sup>37</sup> On beş binden fazla hastada bu yöntemin yararlılığı gösterildikten sonra, bu yöntem dünya çapında kabul görmüştür. Ilizarov'un çalışmaları 1970'li yıllarda batı dünyasına yansdıktan sonra büyük bir ivme kazanmıştır.<sup>31,76</sup>

Distraksiyon osteogenezisinin, kraniofasiyal deformitelerin tedavisinde kullanımı 1972 yılına kadar gerçekleştirilememiştir. Bu dönemde Snyder Swanson eksternal fiksatorü kullanarak bir köpek mandibulasını uzatmayı başarmıştır. Snyder çalışmasında, kros kapanış meydana getirmek amacıyla mandibuladan 15 mm'lik bir kemik segmentini cerrahi olarak çıkarıp iyileşmeye bırakmıştır. On hafta sonra, bu bölgeye osteotomi yapıp, eksternal bir fiksator yerleştirdikten sonra, yavaş ritimle ekspansiyon uygulamış ve bu ekspansiyona çapraz kapanış normale dönünceye kadar devam etmiştir. 1976 yılında Michieli ve Miotti, Snyder'in çalışmasını intraoral distraksiyon aygıtı kullanarak yapmışlardır. 1984 yılında, Kutsevliak ve Sukachev bu çalışmayı bir adım daha ileriye götürerek normal köpek mandibulasını 12 mm uzatmışlardır. Bu çalışmalar Karp ve arkadaşlarına rehber olmuş ve bu bilim adamları New York Üniversitesinde yaptıkları yeni çalışmalarla, köpeklere uygulanan mandibular distraksiyon osteogenezisini takiben meydana gelen ossifikasyon sürecinin histolojisini detaylı bir şekilde incelemişlerdir. Bu laboratuar çalışmaları sonunda

1989 yılında McCarthy ve arkadaşları ilk olarak bir insana mandibular distraksiyon osteogenezisini uygulamışlardır. Daha sonra, 1992 yılında başarı ile tedavi edilmiş 4 distraksiyon vakası yayınlanmıştır. Herhangi bir komplikasyon gelişmeden insanlarda mandibular distraksiyon operasyonları başarılı bir şekilde yapılmıştır. Bu çalışma ile kraniofasiyal distraksiyon alanında yeni bir dönem açılmıştır.<sup>15,76</sup>

### **2.1.2. Distraksiyon Osteogenezisinin Endikasyonları ve**

#### **Kontrendikasyonları**

Geçmişten bu zamana, çok sayıda hastada kraniofasiyal iskeletin değişik bölümlerine distraksiyon osteogenezisi başarılı bir şekilde uygulanmıştır.<sup>76</sup> Günümüzde distraksiyon apareylerinin gelişimi ve çeşitliliğinin artmasıyla, bu tedavi tekniği alveoler kemiğin vertikal boyutunun artırılmasından, midfasiyal ilerletmeye kadar birçok rekonstrüktif işlemde kullanılmaktadır.<sup>92,98</sup> Distraksiyon osteogenezisinin başlıca endikasyonları şu şekilde sayılabilir:

- Bir sendroma bağlı olarak gelişmiş şiddetli retrognati vakaları (Örneğin; Pierre Robin Sendromu, Treacher Collins Sendromu, Nager Sendromu, Goldenhar Sendromu). Özellikle geleneksel osteotomi yöntemlerinin uygulanamadığı çocuk ve bebek hastalarda bu tekniğe başvurulabilir.<sup>15,23,76</sup> Bebek hastalarda şiddetli retrognati bazen hava yolunun tıkanıklığına ve solunum güçlüğüne sebep olabilir. Distraksiyon osteogenezisi ile bu vakalardaki trakeal entübasyon ve trakeostomi ihtiyacı ortadan kaldırılır.<sup>94</sup>
- Mandibulanın unilateral hipoplazisi (Örneğin; hemifasiyal mikrosomia).<sup>15</sup>

- Dental maloklüzyonla ilgili herhangi bir sendroma bağlı olmayan mandibular hipoplazi.<sup>15</sup>
- Dental maloklüzyon ve dental apraşıklıkla beraber mandibulanın transvers eksikliği.<sup>15</sup>
- Şiddetli obstrüktif uyku apnesi olan hastalar.<sup>15</sup>
- Travmaya veya TME'nin (Temporomandibular eklem) ankilozuna bağlı mandibular hipoplazi.<sup>15</sup>
- Tümörlerin eksizyonundan veya gelişimsel kistlerin agresif küretajından sonra oluşan mandibular defektler.<sup>15</sup>
- Dişsiz alveoler kemiğin azalmış vertikal yüksekliği.<sup>15</sup>
- Orta yüz hipoplazisi.<sup>76</sup>
- Dudak-damak yarıklı hastalar.<sup>54</sup>

Distraksiyon osteogenezisinin kesin kontrendikasyonları yoktur. Bununla birlikte, göreceli kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir.<sup>15</sup>

- Distraksiyon işleminin yapılacağı tarihler ile uyum sağlayamayan hastalar.<sup>15</sup>
- Apareyin yerleştirilmesi için yeterli kemik dokusu olmayan ve rejenerasyon için yeterli osteotomi yüzeyi sağlanamayacak hastalar.<sup>15</sup>
- Daha önceden radyasyon tedavisi görmüş hastalarda komplikasyon gelişme ihtimali daha fazla olduğu için daha dikkatli çalışmak gerekir.<sup>15</sup>
- Yaşlı hastalarda, mezenşimal hücrelerin sayıca az olması, distraksiyon bölgesindeki kemik iyileşmesini bozabilir.<sup>15</sup>

### 2.1.3. Distraksiyon Osteogenezisinin Avantajları ve Dezavantajları

Distraksiyon osteogenezisinin, geleneksel mandibular osteotomilere göre birçok avantajı vardır. Bu avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- Distraksiyon osteogenezisi ile serbest veya vaskülarize kemik greftlerine ihtiyaç olmadan operasyon sahasının kendi orijinal kemiği ile uzatma ve rekonstrüksiyon yapılabilir. Greft ihtiyacının ortadan kalkmasının yanında, bu greftin alındığı donör bölgenin morbiditesi, skarı ve enfeksiyon riski gibi sorunlar da yaşanmaz.<sup>15,31</sup>
- Distraksiyon osteogenezisi bebeklerde ve çocuklarda uygulanabilir. Aksi halde bu yaş grubundaki hastalar yetersiz kemik dokusu ve gelişen diş köklerine zarar verme riski yüzünden geleneksel osteotomiler için uygun değildir.<sup>15</sup>
- Distraksiyon osteogenezisi, mandibulanın ilerletilmesi, genişletmesi ve yüksekliğinin artırılması olmak üzere üç boyutta gerçekleştirilebilir. Buna ek olarak, hareketin vektörü ve miktarı her hastaya göre değiştirilebilir.<sup>15</sup>
- Özellikle intraoral aygıtların geliştirilmesiyle hastanın operasyonu kabullenmesi daha rahat olmaktadır.<sup>15</sup>
- Distraksiyon osteogenezisinde relaps görülme oranı daha azdır.<sup>15</sup> Yumuşak dokudaki adaptif değişiklikler, akut ortopedik düzeltmelerle meydana gelebilen potansiyel relapsı önleyen geniş iskeletsel hareketlere izin verir.<sup>73</sup>
- Sagittal split osteotomisine göre, TME'de daha az distorsiyon ve yüklenme görülür.<sup>15</sup>

- Distraksiyon osteogenezisinde inferior alveoler sinire zarar verme ihtimali daha azdır.<sup>15</sup>
- Operasyon zamanı daha kısadır.<sup>92,122</sup>
- Kan kaybı daha azdır.<sup>92</sup>

Distraksiyon osteogenezisinin dezavantajları ise şunlardır:

- İntraoral apareylerin çıkarılması için ikinci bir operasyon gerekir.<sup>92</sup>
- Apareye veya işleme karşı duyarlılık gelişebilir.<sup>92</sup>
- Ekstraoral apareylerin pinlerinin yerleştirilmesine bağlı skar dokusu gelişebilir.<sup>92</sup>
- İntraoral apareylerde distraksiyon vektörü seçeneği limitlidir.<sup>92</sup>
- Yüksek düzeyde hasta kooperasyonu gerektirir.<sup>92,122</sup>
- Toplam tedavi süresi uzundur.<sup>92</sup>

#### **2.1.4. Distraksiyon Osteogenezis Protokolü**

Distraksiyon osteogenezisinin toplam süreci dört ayrı safhadan oluşmaktadır. Bunlar osteotomi safhası, latent period, distraksiyon periodu ve konsolidasyon periodudur.

##### **Osteotomi Safhası:**

Bu safha, osteotomi ile kemik fragmanlarının oluşturulmasını ve distraksiyon aygıtının yerleştirilmesini içerir. Operasyon sırasında yapılan uygun insizyondan sonra, sağlam periost tabakası korunmaya çalışılarak, subperiosteal tabaka dikkatlice eleve edilir ve osteotomi yapılacak olan kemik bölgesi açığa çıkarılır. Daha sonra resiprokan testere veya fissür frez ile irrigasyon altında kemik kesisi yapılır.<sup>15</sup> Bu işlem esnasında işaret parmağı, lingual taraftaki

yumuşak dokuların yırtılmasını önlemek için lingual tarafa konur ve rehber görevi görür.<sup>37</sup> Distraksiyon apareyi, mandibulaya vida fiksasyonu ile sabitlendikten sonra osteotomlar aracılığı ile kemik kesisinin osteotomisi tamamlanır. Bu aşamada, distal ve proksimal segmentlerin hareketliliğinden emin olmak için aparey aktive edilir ve daha sonra tekrar başlangıç pozisyonuna getirilir. Son olarak apareyin üzerinden doku dikkatlice suture edilir.<sup>15</sup>

Osteotominin yapılacağı bölge distraksiyonun vektörüne göre belirlenir. Bununla beraber belli anatomik bölgelere osteotomi yapılmasından kaçınılmalıdır. Osteotominin mandibula angulusunun anterioruna veya superioruna yapılması daha uygundur. Angulus bölgesindeki yüz konturunun korunması önerilir. Osteotomi yapıldığında veya distraksiyon aygıtının vidalarını yerleştirirken diş kökleri veya gelişmekte olan diş germeleri korunmalıdır. Osteotomi işlemi esnasında inferior alveoler sinire ve lingual sinire zarar vermemeye özen gösterilmelidir.<sup>15</sup>

Osteotomi ile ayrılmış kemik segmentlerinin stabil fiksasyonu başarılı bir distraksiyon için kritik bir faktördür. Yapılan çalışmalar sonucunda, stabil fiksasyon gerçekleştirildiğinde kemik formasyonunun gelişiminde herhangi bir sorunla karşılaşılmadığı belirtilmiştir. Bunun aksine, stabilizasyonun tam sağlanamadığı durumlarda distraksiyon aralığında kartilajenöz formasyon ve osseoz remodelingde önemli ölçüde bir gecikme izlenmiştir.<sup>76</sup>



### **Latent Period:**

Bu period, postoperatif dönemin ilk bölümünü oluşturur. Distraksiyon kuvvetleri uygulanmaya başlamadan, kallus formasyonunun gerçekleşmesi için beklenen dönemdir.<sup>92</sup> Latent period için genellikle 5-7 gün beklenir. Birçok deneysel çalışmanın sonucuna göre optimal osteogenezis, distraksiyona postoperatif 5-7'nci günlerde başladığında elde edilmiştir.<sup>76</sup>

Bununla birlikte, distraksiyon osteogenezisi uygulanacak olan kemiğin türü, osteotomi bölgesi, operasyon sırasında oluşturulan travma ve hastanın yaşı latent periodun belirlenmesinde göz önünde bulundurulması gereken etkenlerdir.<sup>123</sup>

### **Distraksiyon Periodu:**

Distraksiyon periodu, kemik segmentleri distraksiyon kuvvetlerine maruz kaldığı anda başlar. Bu perioda başlamadan önce distraksiyonun oranı, ritmi ve toplam süresi olmak üzere üç değişken belirlenmelidir.<sup>92</sup> Fasiyal kemikler için standart olan distraksiyon oranı günlük 1 mm'dir.<sup>124</sup> Ilizarov'da, optimal osteogenezis için günlük distraksiyon oranınının 1 mm olması gerektiğini belirtmiştir.<sup>53</sup> Bu aktivasyon işlemi günde bir sefer veya gün içinde bölünerek birkaç sefer yapılabilir. Böylece distraksiyonun ritmi veya frekansı belirlenmiş olur. İdeali, dokuları sabit bir gerilimde tutmak için, toplam günlük oranı birkaç parçaya bölmektir.<sup>92</sup> Böylece yumuşak dokular daha az hasar görür ve vaskülarizasyon artar.<sup>76</sup>

Distraksiyon periodunun toplam zamanı, başarılmak istenen klinik hedefe göre belirlenir. Her hastaya ve deformitenin şiddetine göre bu zaman değişir.<sup>92</sup>

### **Konsolidasyon Periodu:**

Distraksiyon periodu ile istenen düzeltme sağlandıktan sonra, immatur kemiğin mineralizasyonunun gerçekleşmesi için beklenen süredir. Yeni oluşan kemik yeterli kuvvete ulaşmaya kadar stabiliteyi sağlamak için distraksiyon apareyi bulunduğu pozisyonda kilitlenir.<sup>92</sup> Bu periodda, distraksiyon bölgesinin etrafındaki yumuşak dokular da yeni pozisyonlarına ve uzunluklarına adapte olurlar.<sup>54</sup> Bu fazın uzunluğu çeşitli faktörlere bağlı olmakla beraber, genellikle 8-12 hafta yeterli görülür. Bazı araştırmacılar distraksiyon apareyinin aktive edildiği her bir gün için, iki gün konsolidasyon süresi beklenilmesi gerektiğini söylemektedir.<sup>92</sup>

Distraksiyon osteogenezisinde komplikasyon görülme oranı düşük olmasına rağmen, olası komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Fibröz union veya kemiğin prematür unionu.<sup>15</sup>
- Enfeksiyon.<sup>15</sup>
- Hastanın uyması gereken kurallara uymaması sonucu tedavinin başarısız olması.<sup>15</sup>
- Ekstraoral apareylerde meydana gelen skar formasyonu.<sup>15</sup>
- Hatalı distraksiyon vektörü nedeniyle oluşan maloklüzyon.<sup>15</sup>
- Apareyin kırılması veya aparey mekanizmasındaki başarısızlık.<sup>92</sup>
- Komşu bölgedeki diş köklerine verilen zarar.<sup>92</sup>
- İnférieur alveoler sinire verilen zarar.<sup>92</sup>
- Pin yolu enfeksiyonu.<sup>92,122</sup>
- Relaps.<sup>92</sup>

### 2.1.5. Distraksiyon Osteogenezisinin Sınıflandırması

Distraksiyon osteogenezisi, distraksiyon kuvvetinin uygulandığı bölgeye göre ikiye ayrılır.<sup>106</sup>

1) Kallotozis: Osteotomi ile ayrılan kemik segmentlerinin etrafında oluşan reperatif kallusun gerilimi ile gerçekleştirilen distraksiyon tipidir.<sup>106</sup>

2) Fiziyal Distraksiyon: Kemik büyüme plağının distraksiyonudur. Bu distraksiyon tipinin iki farklı çeşidi vardır.<sup>106</sup>

a) Distraksiyon epifizyolizis: Bu distraksiyon, fiziyal distraksiyonun hızlı yapıldığı tipidir. Günde 1-1,5 mm aktivasyon yapılır. Büyüme plağında hızla artan bu gerilim fraktüre neden olur. Daha sonra epifizin metafizden ayrılması, büyüme plağının trabeküler kemik yapımıyla yer değiştirmesini sağlar.<sup>106</sup>

b) Distraksiyon kondrodiatazis: Büyüme plağının fraktür meydana gelmeden yapılan yavaş oranlı distraksiyonudur. Günde 0,5 mm hızla yapılan distraksiyon ile kartilaj hücrelerinin biyosentetik aktivitesi artar ve osteogeneziste hızlanma meydana gelir.<sup>106</sup>

Bu sınıflamanın dışında distraksiyon osteogenezisi monofokal, bifokal ve trifokal olmak üzere üç farklı yöntemle yapılabilir. Monofokal distraksiyon osteogenezisi kemik segmentlerinin dereceli olarak birbirinden uzaklaştırılması ile gerçekleştirilir. Bifokal distraksiyon osteogenezisi, defekt alanına komşu rezidüel

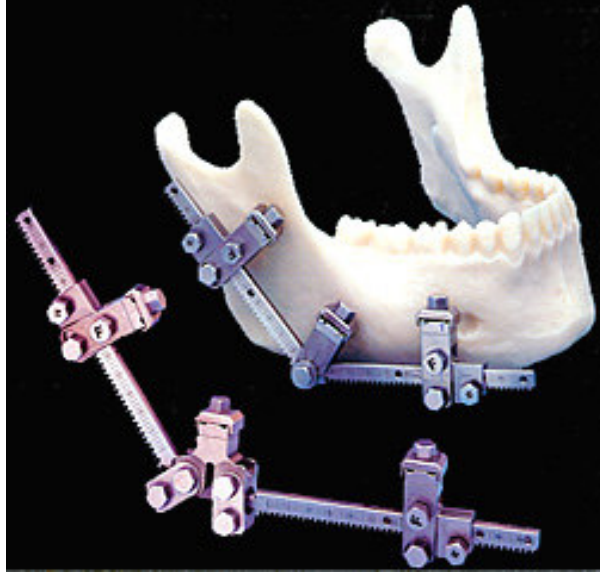
kemik bölgesinden ayrılarak oluşturulan vaskülerize kemik segmentinin veya transport diskin dereceli olarak hareketlendirilmesiyle gerçekleştirilir.<sup>106</sup> En az 1,5-2 cm kalınlığında olan transport diskinin hareketlendirilmesi ile distraksiyon alanında yeni kemik oluşumu gerçekleşir ve kemik defekti simultane olarak kapatılmaya çalışılır.<sup>15,106</sup> Transport disk defekt boyunca ilerlerken, diskin defekt alanı tarafındaki kemik yüzeyi genellikle fibrokartilajenöz yapıyla kaplanır. Disk defekt bölgesini geçip kemik segmentine yaklaşıncaya, iki kemik yüzeyi arasındaki osseoz birleşmeyi kolaylaştırmak için bu fibrokartilajenöz yapı cerrahi olarak temizlenebilir.<sup>106</sup> Eğer gerek görülürse bu bölgeye kemik greftide yerleştirilebilir.<sup>15</sup>

Trifokal distraksiyon osteogenezisi daha geniş kemik defektlerinde kullanılır. Bu teknikte, iki transport diski oluşturulur ve bu diskler defekt boyunca birbirlerine doğru distrakte edilirler. Distraksiyona diskler birbirine temas edinceye kadar devam edilir.<sup>106</sup>

### **2.1.6. Distraksiyon Osteogenezisinde Kullanılan Apareyler**

Distraksiyon uygulamalarında ekstraoral ve intraoral olmak üzere iki tip distraksiyon apareyi kullanılır.

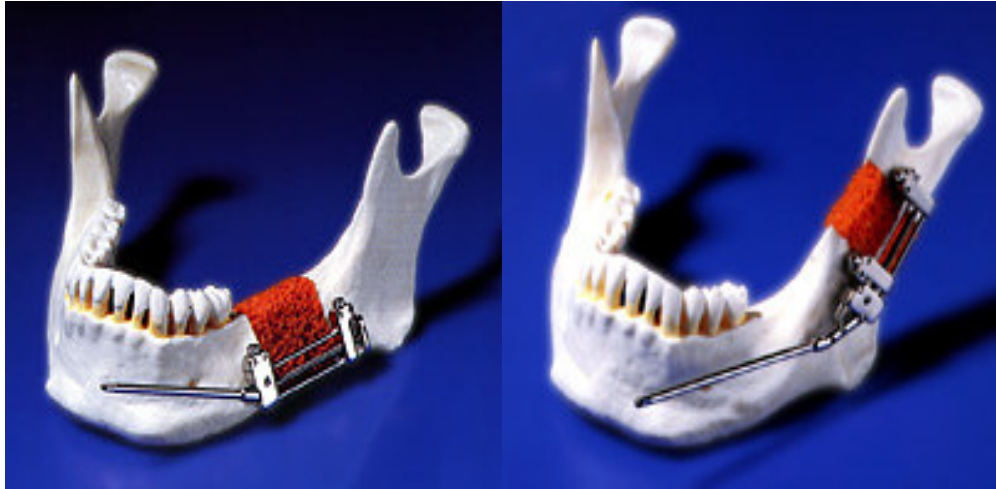
- 1) Ekstraoral Apareyler: Distraksiyonun uygulandığı yöne göre üçe ayrılır.
  - a) Tek Yönlü Apareyler
  - b) Çift Yönlü Apareyler
  - c) Çok Yönlü Apareyler



**Resim 2.** Ekstraoral çok yönlü distraksiyon apareyinin görüntüsü.

2) İntraoral Apareyler: Destek aldıkları bölgeye göre üçe ayrılır.

- a) Diş Destekli Apareyler
- b) Kemik Destekli Apareyler
- c) Diş ve Kemik Destekli Apareyler<sup>106</sup>



**Resim 3.** Kemik destekli intraoral distraksiyon apareyinin görüntüsü.

Distraksiyon osteogenezisinin ilk olarak uygulanmaya başlandığı dönemlerde, büyük ve ekstraoral olarak yerleştirilen distraktörler kullanılmıştır.<sup>15</sup> Fakat distraksiyon osteogenezisi popüler bir tedavi yöntemi haline gelmeye başladıkça, gelişen teknolojiyle birlikte distraktörlerin şekillerinde de değişiklikler meydana gelmiştir.<sup>48</sup> Zamanla hastanın tedavi yöntemini daha rahat kabullenmesi açısından avantajlı olan değişik intraoral distraktörler geliştirilmiştir. Çoğu hastada işlem intraoral gerçekleştirilmesine rağmen, bazı durumlarda ekstraoral apareylerde kullanılmaktadır. Bebek hastalarda intraoral apareyler kullanılamaz. Distraksiyonun uygulanabileceği vektörler intraoral apareylerde limitli iken ekstraoral apareylerde böyle bir sıkıntı yoktur. Bunun yanında ekstraoral apareyleri hastanın psikolojik yönden tolere etmesi daha zordur ve bu apareyler deride skar formasyonuna neden olur.<sup>9,15,47</sup>

### **2.1.7. Distraksiyon Osteogenezisinin Biyolojisi ve Osteoindüksiyon**

Longitudinal büyüme ve kemik iyileşmesi primer olarak, endokondral ossifikasyon ve membranöz ossifikasyon olmak üzere iki mekanizma doğrultusunda gerçekleşir. Endokondral ossifikasyon, primer olarak aksiyal iskelet iyileşmesinden ve kemik formasyonundan sorumludur. Membranöz ossifikasyon ise kraniofasiyal iskelet kemiklerinin iyileşmesinden ve gelişiminden sorumludur. Yapılan çalışmalarla endokondral ve membranöz kemiklerin distraksiyonundaki osteogenezisin primer olarak membranöz ossifikasyon olduğu belirtilmiştir.<sup>76</sup>

Distraksiyon osteogenezisinin biyolojisi genel anlamda fraktür iyileşmesinde olduğu gibi multifaktöriyeldir. Osteotomi sonrası latent periodda,

yara bölgesinde hematoma organize olmaya başlar ve inflamatuvar hücrelerin bölgeye migrasyonu gözlenir. Bu migrasyon anjiyojenik cevabı stimüle eder. Bu stimülasyonla birlikte primitif hücreler ve kollajen tip I matriks sentezi artar. Distraksiyon periodunun erken dönemlerinde tip I kollajen demetleri düzensiz yerleşimleriyle dikkat çekerler ve devam eden dönemde fraktür iyileşmesinden farklı olarak distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde oryante olurlar. Yine bu dönemde konik hücreler, fibroblastlar ve yeni oluşan kan damarları, distraksiyon vektörüne paralel, fibrovasküler köprü oluşumunu sağlarlar. Daha sonra kemik fragmanlarının yüzeyinde ve yeni oluşan kan damarlarına komşu bölgede osteoid sentezi ve mineralizasyonu görülür. Buna ek olarak, osteoblastlar kortikotomi kenarlarında ve distraksiyon aralığında dikkat çekerler. Bu osteoblastlar, tip I kollajen demetleri boyunca osteoidlerin yerini alırlar ve bunu takiben distraksiyon rejenerasyonunun mineralizasyonu gerçekleşir. Distraksiyonun başlamasından yaklaşık 3 hafta sonra, kollajen demetlerinin artan bir kalsifikasyonu gözlenir.<sup>76</sup> Bu kalsifikasyonla kemik trabekülleri distraksiyon vektörüne paralel olacak şekilde ve kortikotomi kenarlarından, distraksiyon bölgesinin merkezine doğru uzanacak şekilde hareket ederler. Böylece distraksiyon aralığı boyunca immatür kemik köprüsü oluşur.<sup>15</sup> Bu distraksiyon rejenerasyonunun devam eden kalsifikasyonu, distraksiyon aralığının kapanmasına öncülük eder. Yeni oluşan osseoz rejenerasyonun remodelingi, medullar elementlerle birlikte normal lameller kemiğin formasyonu ile sonuçlanır.<sup>76</sup>

Aynı zamanda, distraksiyon vektörünün yönüne bağlı olarak, doğrusal şekilde yumuşak dokuda da büyüme gözlenir. Bu olay distraksiyon histogenezisi olarak bilinir. Deri, kas, sinir ve vasküler dokular gerilip uzama yolu ile büyümmez, tekrar üretilir.<sup>15</sup>

Distraksiyon osteogenezisinin hücresele biyolojisinin yanında moleküler biyolojisi de büyük öneme sahiptir.<sup>18</sup> Moleküler biyolojinin netlik kazanması, kemik rejenerasyonunun stimülasyonu için rekombinant proteinlerin kullanımı açısından önemlidir.<sup>102</sup> Kemik iyileşmesinde ve döngüsünde etkili olan, TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta),<sup>77,136</sup> IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1),<sup>116</sup> bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor),<sup>52,139</sup> VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor),<sup>129</sup> BMP'ler,<sup>57,138</sup> ve ekstrasellüler matriks proteinleri<sup>77,129</sup> (Osteocalcin, osteonectin, osteopontin, kollajen I) gibi sitokinlerin distraksiyon osteogenezisinde önemli rol oynadıkları literatürde gösterilmiştir. Distraksiyon osteogenezisi ile birlikte, bu osteoindüktif büyüme faktörlerinin ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin üretimi stimüle olur.<sup>18</sup>

Distraksiyon periodunun erken dönemlerinde osteotomi bölgesine komşu osteoblastlardan, primitif mezenşimal hücrelerden, ekstrasellüler matriksten ve konnektif dokulardan yüksek oranda TGF- $\beta$ 1 salınımı olur ve TGF- $\beta$ 1 bu dönemde normal düzeyinin üç katına çıkar. Distraksiyon periodu boyunca bu seviyede kalır ve konsolidasyon periodunun dördüncü haftasında normal düzeye inmeye başlar.<sup>18</sup>



TGF- $\beta$ 'lar kemik formasyonunun düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Kollajen sentezini önemli ölçüde artırırlar. Buna ek olarak osteoprogenitor hücreleri stimüle ederler ve osteoklast aktivitesini engellerler.<sup>18</sup>

BMP'ler TGF- $\beta$  süperfamilyasının üyeleridir. Distraksiyon sırasında oluşan mekanik gerilme stres etkisi BMP'ler üzerinde önemli etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda fragmanlar arası distraksiyon aralığında yoğun bir şekilde BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 bulunduğu belirtilmiştir. Latent periodun dördüncü günü boyunca BMP-2 ve BMP-4'te yoğun bir salınım gözlenir. BMP-2 ve BMP-4'ün yüksek seviyede salınımı distraksiyon periodu boyunca devam eder.<sup>18</sup> Distraksiyon periodu sırasında salınımı gerçekleşen bu proteinlerin seviyelerinin, konsolidasyon periodunda kademeli olarak düştüğü belirtilmiştir.<sup>86</sup> Başarılı distraksiyon uygulamalarında BMP'lerin bu lokalizasyonu, bu proteinlerin distraksiyon sürecinde önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.<sup>18</sup>

BMP'lerin vücudun birçok bölgesindeki organ sisteminde, hücre büyümesinde ve differansiyasyonunda etkisi vardır. 17 çeşit BMP'den BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 yüksek düzeyde osteojenik etkiye sahiptir. Bu üç çeşit protein tek başına ektopik kemik formasyonu gerçekleştirebilir.<sup>22,83</sup> Bu üç proteinden de, kemik rejenerasyonundan ekstrasellüler osteogenezise kadar birçok fonksiyonu olan BMP-2 osteoindüktif özelliği en yüksek olan protein olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>42,66,100</sup> BMP-2'yi şifreleyen gen izole edildikten sonra rekombinant teknoloji ile rhBMP-2 (rekombinant human bone morphogenetic protein-2) istenilen miktarda üretilmeye başlanmıştır. rhBMP-2 lokal olarak etkisini gösteren büyüme ve differansiyasyon faktörüdür. Mezenşimal hücrelerin yüzeyindeki

reseptörlere bağlanarak, bu hücreleri kemik veya kartilaj formasyonu yapan hücrelere farklılaştırır. rhBMP-2 bir bölgeye implante edildiğinde, çevre dokulardaki mezenşimal hücreler kemik matriksinin periferine infiltre olurlar ve burada differansiye olup trabeküler kemik, kartilaj veya her ikisini oluştururlar. Daha sonra bu trabeküler kemiğin remodelingi gerçekleşir. rhBMP-2'nin uygulandığı bölgede retansiyonunu sağlayabilmek için bir taşıyıcı ile uygulanması gerekir. Taşıyıcı ile cerrahi olarak uygulamanın yanında, perkütanöz enjeksiyon ile de rhBMP-2 uygulaması yapılabilir. rhBMP-2'nin etkisinde, başlangıç konsantrasyonu ile birlikte, bölgede bu konsanstrasyonda ne kadar süre kaldığı da önemlidir.<sup>86</sup>

Distraksiyon osteogenezisi sahip olduğu tüm avantajlara rağmen, bir takım dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Özellikle toplam tedavi süresinin uzunluğu bu dezavantajların başında gelmektedir.<sup>29,132</sup> Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için birçok araştırmacı distraksiyon osteogenezisinin temel prensiplerine bağlı kalarak kallus iyileşmesini hızlandırmak amacıyla bir takım çalışmalar yapmıştır.<sup>29</sup>

Distraksiyon sırasında kemik formasyonunu etkileyen lokal faktörlerin önemi açıktır.<sup>67</sup> Distraksiyon osteogenezisinin biyomoleküler mekanizmasında etkili olan birçok sitokin, büyüme faktörü, hormon ve ekstrasellüler matriks komponentleri kemik rejenerasyonunu ve remodelingini regüle etme kabiliyetine sahip olmalarına rağmen, bunların arasında en kuvvetli osteoindüktif etkiye sahip olan BMP'lerdir.<sup>66</sup> BMP-2 yüksek osteoindüktif etkisinden dolayı distraksiyon

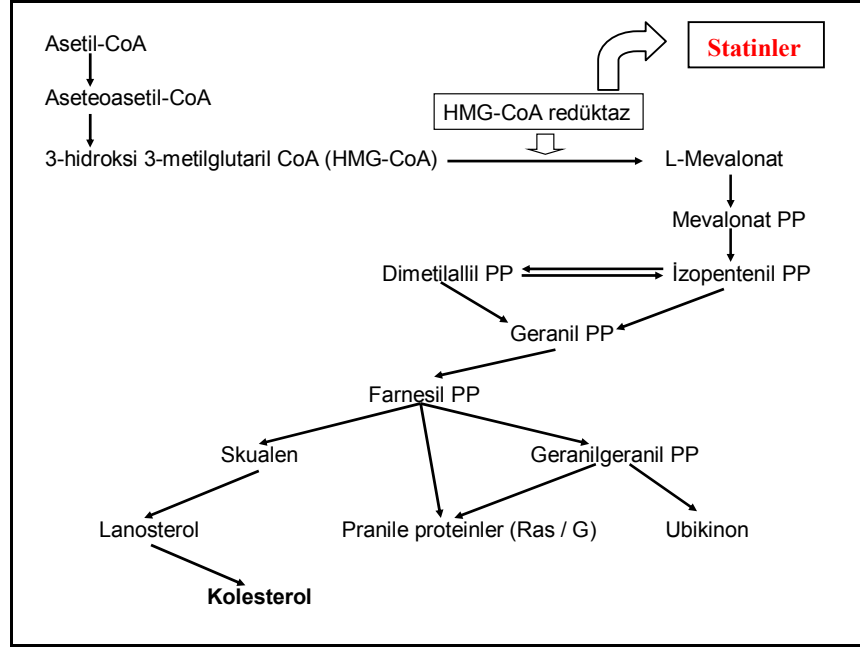
osteogenezisi sırasında oluşan rejenerasyonun stimülasyonu için çok kullanılmış ve birçok çalışmaya konu olmuştur.

Mundy ve arkadaşları<sup>81</sup> BMP-2 salınımı gerçekleştiren bileşikleri bulmak için, 30000'den fazla bileşiği incelemiştir. Sonuçta ise statinlerin (lovastatin ve simvastatin) BMP-2 mRNA salınımını arttırdığını ve kemik formasyonunu stimüle ettiğini belirtmişlerdir.

## 2.2. SİMVASTATİN

Simvastatin, HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) redüktaz inhibitörleri (statinler) sınıfına girer. Statinler primer etkisiyle lipoprotein sentezini azaltırken, sekonder olarak katabolizmayı arttırlar. HMG-KoA redüktaz, insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın mevalonat'a dönüşmesi olayını katalize eder (Şekil 1). Simvastatin *Nocardia autotrophica*'dan elde edilen fungal kaynaklı doğal bir maddedir.<sup>24,56</sup> Statinlerin diğer üyeleri mevastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin ve atorvastatindir.<sup>35,39</sup> Bu ilaçlar HMG-KoA redüktaz enzimini kompetitif bir şekilde inhibe ederler.<sup>56,72</sup> Bu olay sonucu karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein düzeyinin düşmesi, bu hücrelerin yüzeyindeki LDL (düşük densiteli lipoprotein) reseptörlerinin densitesinde artmaya yol açar. Böylece söz konusu ilaçlar, hem lipoprotein sentezini azaltmak ve hem de LDL'nin karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere girişini ve orada yıkımını artırmak suretiyle kanda LDL kolesterolü ve total kolesterol düzeyini düşürürler.<sup>56</sup> Sonuç olarak simvastatin HDL kolesterol düzeyini artırırken, LDL

kolesterol, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol ve trigliserid düzeylerini azaltır.



**Şekil 1.** Asetil CoA'dan kolesterole dönüşüm şeması. CoA: koenzim A, PP: pirofosfat.

Statinlerin klinik etkinliklerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan tesirlerinin az oluşu, bu ilaçların avantajlarıdır.<sup>56</sup> Hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalığında önemli risk faktörlerindedir ve intima altında lipid birikmesine bağlı olarak gelişen ikincil olayların neden olduğu ateroskleroza yol açar.<sup>36</sup> Simvastatin uzun süreli denemelerle ateroskleroz gelişmesini yavaşlatarak koroner arter hastalığı gelişme riskini azaltır. Aterosklerotik lezyonların gelişmesini yavaşlattıkları ve hatta geriletebildikleri koroner anjiyografisi ile de doğrulanmıştır. Ayrıca serebral damarlardaki ateroskleroz gelişmesini yavaşlatarak inme ve geçici iskemik atak insidansını azaltırlar.<sup>56</sup>

Simvastatin %60-80 oranında emilime uğrar. Uygulanan dozun %5'i sistemik dolaşıma geçer. Simvastatinin atılımı %13 oranında idrara, %60 oranında feçese olur. Yarılanma ömrü 3 saattir. Simvastatinin emilimi besinlerden etkilenmez, besinlerden bağımsız olarak kullanılabilir. Kolesterol esas olarak geceleri sentezlendiğinden akşam ilaç uygulamasının sabah uygulamasından daha etkili olduğu bulunmuştur.<sup>49</sup> Simvastatin karaciğerden ilk geçişte elimine olduğundan en büyük etkisi bu organ üzerindedir. Karaciğer yetersizliği ilacın birikimine neden olabilir.<sup>8</sup> Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra periyodik olarak karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Serum transaminaz seviyesi normalin üç katına çıkıyorsa ve bu seviyesini koruyorsa ilaç kesilmelidir.<sup>1</sup> Yüksek miktarda alkol tüketen kişilerde ve karaciğer hastalığı öyküsü bulunanlarda dikkatle kullanılmalıdır.<sup>49</sup>

Simvastatin uygulamasında doz bireyselleştirilmelidir. Eğer kolesterol düzeyi hedeflenen değerinin altına düşerse, doz azaltılması düşünülebilir. Başlangıç dozu günde bir kez geceleri alınan 5-10 mg'dır. Maksimum günlük doz 40 mg'dır. Doz ayarlaması en az 4 haftalık aralıklarla yapılmalıdır. İmmunosupresif ilaç kullananlarda maksimum doz 10 mg'dır.<sup>1,49</sup>

### **2.2.1. Endikasyonları**

Hiperkolesterolemi: Hiperlipidemi nedenine göre primer (genetik etkenler) veya sekonder (diabetes mellitus, aşırı alkol alımı, hipotiroidizm gibi metabolik bozukluklar etkendir) olarak sınıflandırılan kompleks bir hastalık grubudur.<sup>8</sup> Primer hiperkolesterolemide (tip IIA ve IIB), tek başına diyet ve diğer farmakolojik

olmayan önlemlere yeterli cevap alınmadığında, yükselmiş total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde diyetle ek olarak kullanılır.<sup>49</sup>

Koroner kalp hastalığı: Koroner nedenlerle ortaya çıkabilecek ölümü azaltarak total mortalite riskinin azaltılmasında; non-fatal miyokard infarktüsü riskinin azaltılmasında; miyokardiyal revaskülarizasyon uygulanmasının azaltılmasında kullanılır.<sup>49</sup>

Onaylanmış kullanımı: Simvastatin, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili, ailesel kombine hiperlipidemili, insüline bağımlı olmayan diyabette dislipidemili, nefrotik sendroma bağıli hiperlipidemili, defektif LDL reseptörlü homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yükselmiş olan kolesterol düzeylerini belirgin şekilde düşürür.<sup>49</sup>

### **2.2.2. Kontrendikasyonları**

Preparat içindeki herhangi bir bileşene aşırı duyarlılık durumunda, aktif karaciğer hastalığında, karaciğer fonksiyon testlerinin açıklanamamış ısrarcı yüksekliğinde, gebelikte ve laktasyonda kontrendikedir.<sup>49</sup> Pedyatrik kullanım ile ilgili güvenirlilik ortaya konmadığından, çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.<sup>1</sup>

### **2.2.3. Yan Etkileri**

Baş ağrısı ve diyare, bulantı kusma, mide yanması, abdominal kramplar gibi gastrointestinal bozukluklar gözlenebilir.<sup>49</sup> Nadiren çizgili kaslar üzerinde toksik etki gösterir ve myopati görülebilir. Myalji, kas duyarlılığı ve kreatin fosfokinaz seviyesinde belirgin yükselme görülen hastalarda myopati düşünülmelidir.<sup>1</sup> Üst solunum yolu enfeksiyonu gözlenebilir.<sup>49</sup>

#### **2.2.4. İlaç Etkileşimleri**

Simvastatin CYP3A4 enzimi ile yıkılır ve bu enzimi inhibe eden ilaçlar toksisitesini arttırabilir. Simvastatin, varfarin ve digoksinin etkilerini artırabilir. Bu nedenle protrombin zamanı kontrol edilmelidir. Klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, siklosporin ve niasin ile eş zamanlı kullanımı rhabdomyolizle sonuçlanabilir. Rifampin, simvastatinin antihiperlipidemik etkisini azaltabilir.<sup>56,91</sup>

#### **2.2.5. Statinlerin Kemik Üzerine Etkileri**

Statinler hiperlipidemik ilaçlar olduğu kadar, myokard infarktüsünü de içeren kardiovasküler problemlerin riskini azaltırlar. Bunun dışında statinlerin pleotrofik etkileri de vardır. Bunlar vazodilatasyon, antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve kemik yapımını artırıcı etkilerdir.<sup>33,49,82,127</sup>

Statinlerin kemik üzerine etkileri, karaciğer üzerindeki etkileri ile paralel değildir. Statinler karaciğere yüksek seçicilikleri olduğu için ilk geçiş etkisine uğrarlar, kemiğe düşük konsantrasyonda ulaşırlar. Bu yüzden kemik döngüsünü nasıl etkiledikleri açık değildir. Pravastatin gibi bazı statinler karaciğerde daha çok etkiliyken, kemiğe etkileri yoktur. Bunun nedeni hidrofilik statinlerin kemik hücreleri tarafından alımının az olması ve karaciğer ile karşılaştırıldığında kemikte dağılımlarının daha az olmasıdır. Kemikte etkili olabilmeleri için periferik dağılımının iyi olması gereklidir. Simvastatin, atorvastatin ve serivastatin lipofilik oldukları için kemiğe etkileri daha fazladır.<sup>49,130</sup>

Statinlerin kemik üzerine etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Statinler erken bir basamak olan HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümünü inhibe ederler. Bu mevalonat basamağının statinlerin kemik üzerindeki etkilerinde anahtar

basamak olduğu belirtilmektedir.<sup>33</sup> Yıkılma sürecindeki ilk metabolit olan mevalonatın dışarıdan verilmesi statinlerin kemik üzerine etkilerini engeller.<sup>16,49</sup> Statinlerle aynı metabolik yolu izleyen bifosfonatlarla ilgili yapılan çalışmalarda, bifosfonatların osteoklastlarda mevalonat basamağını önledikleri ve izoprenoidlerin sentezini engelledikleri gösterilmiştir. Buda düzenleyici rolü olan GTP bağı proteinlerin azalmasına neden olur. Böylece osteoklast aktivitesi engellenir ve osteoklast apoptozisine neden olunur. Bu sonuçlarla statinlerin vücut içindeki işleyiş mekanizmasının sonucu olarak kemik rezorpsiyonunu engelledikleri gösterilmiştir.<sup>28,33,68,112</sup>

Ayrıca statinler kemik formasyonunun potansiyel stimülatörleridir. Bilindiğı gibi BMP-2 yüksek düzeyde yeni kemik oluşumuna sebep olmaktadır ve BMP-2 salınımını sağlayan her şey kemik formasyonunda artışa neden olur. Statinler BMP-2 mRNA artışına ve osteoblast hücreleri tarafından üretilen BMP-2 proteinin çoğalmasına sebep olurlar. BMP-2'deki bu aktivitenin HMG-KoA redüktazının inhibisyonuna bağı olarak geliştiğı belirtilmiştir. Statinlerin mekanizmasındaki bu iki işleyiş dikkate alındığında kolesterol sentez mekanizmasındaki mevalonat metabolizmasının ürünlerinin hem kemik formasyonu, hem de kemik rezorpsiyonu üzerinde önemli etkileri olduğı görülmektedir.<sup>33</sup>

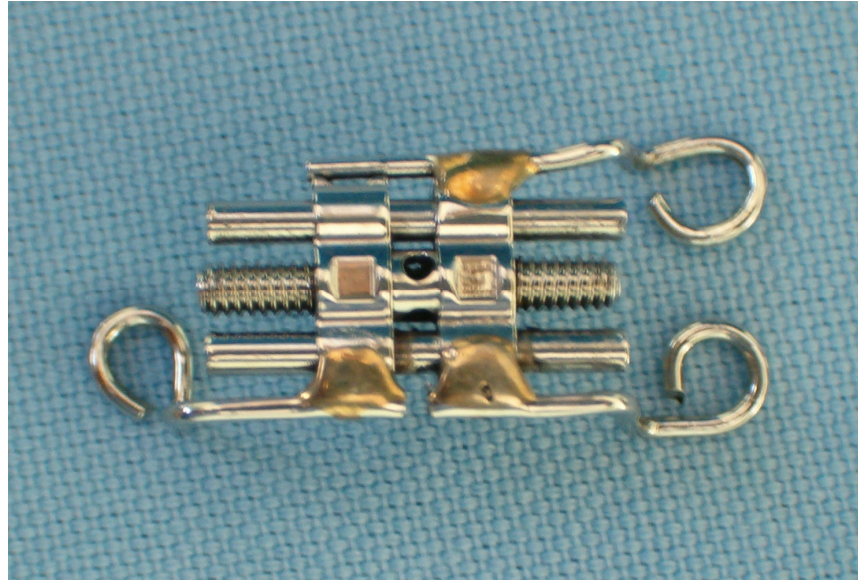


### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirildi. Çalışma, yaşları 6 ay ile 8 ay arasında değişen ve ağırlıkları ortalama 2 kg olan 18 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapıldı. Deneysel grubunu oluşturan 12 tavşan simvastatinin uygulanış biçimine göre lokal ve sistemik olarak iki gruba ayrıldı.

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından 06.05.2004 tarih ve 30 sayılı karar ile onaylandı.

Distraksiyon aпараты için ortodontide kullanılan ve her bir turunda 0,8 mm aktivasyon yapabilen ekspansiyon vidası (Leone, İtalya) modifiye edildi. Aпаратыn mandibulaya vidalarla stabilizasyonunu sağlamak için 0,9 mm çapında, tam yuvarlak, paslanmaz çelik tellerle yapılan bükümler, ekspansiyon vidasına lehim aracılığı ile tutturuldu (Resim 4).



**Resim 4.** Distraksiyon aпаратыnin görüntüsü.

Hayvanlara uygulanacak olan simvastatin için 10 mg'lık tabletler (Zocor, Merc Sharp ve Dohme, Almanya) kullanıldı.

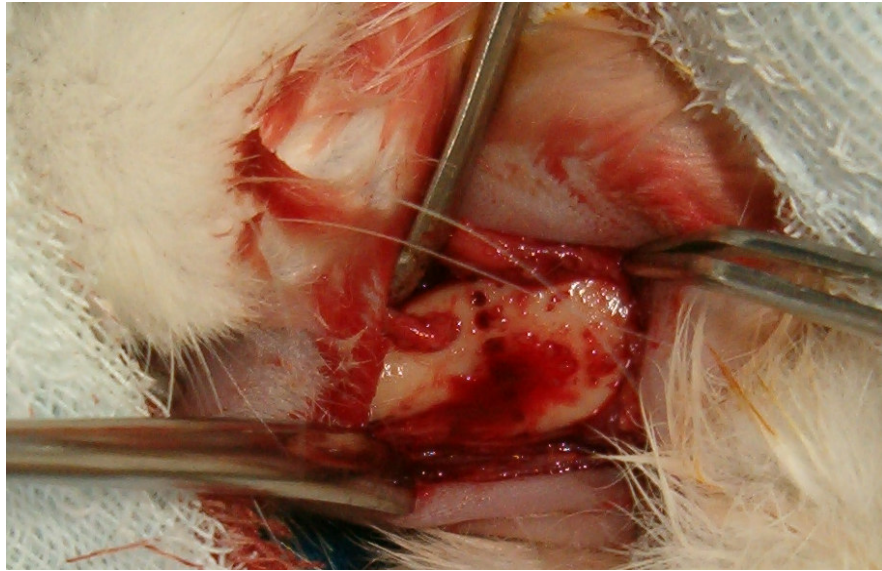
### **3.1. Cerrahi İşlem**

Operasyonun tüm safhaları asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Anesteziyi sağlamak için denek hayvanlarının hepsine Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) 5 mg/kg enjeksiyonu intramuskuler yolla yapıldı. Anestezi sonrası steril şartlarda, hayvanların mandibulasının sol tarafında insizyonun yapılacağı bölgedeki tüyleri tıraş edildi. Operasyon sahası povidon iyot (Batticon, Adeka, Türkiye) ile temizlendikten sonra steril örtüler ile operasyon sahası açıkta kalacak şekilde örtüldü. Lokal hemostaz amacıyla operasyon bölgesine 2 cc %4'lük artikain HCL + 1/100000 epinefrin HCL (Ultracain DS Forte, Hoechst Marion Roussel, Almanya) enjeksiyonu yapıldı. Operasyona, mandibula alt kenarına paralel yaklaşık 2 cm boyunda submandibular cilt insizyonu ile başlandı (Resim 5). Künt diseksiyonla subkutan dokular diseke edilip, periosta zarar vermeyecek şekilde, osteotomi bölgesine karşılık gelen kısım dikkatlice kemikten sıyrıldı.

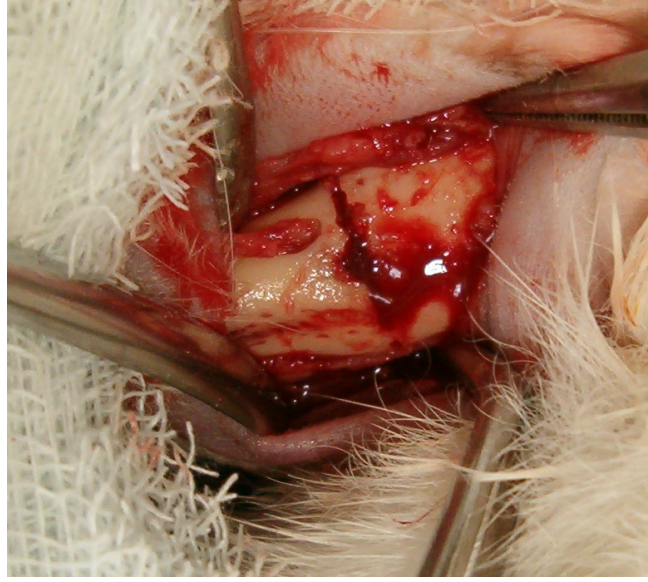


**Resim 5.** Submandibular insizyonun görüntüsü.

İnce bir ront frez yardımı ile foramen mentalenin arkasında, serum fizyolojik soğutması altında dış kortikal kemikte rehber delikler hazırlandı (Resim 6). Daha sonra alveol kretinin tepesinden basis mandibulaya dik olarak, bu rehber delikler ince bir fissür frez ile birleştirildi ve kemik kesisi yapıldı (Resim 7).

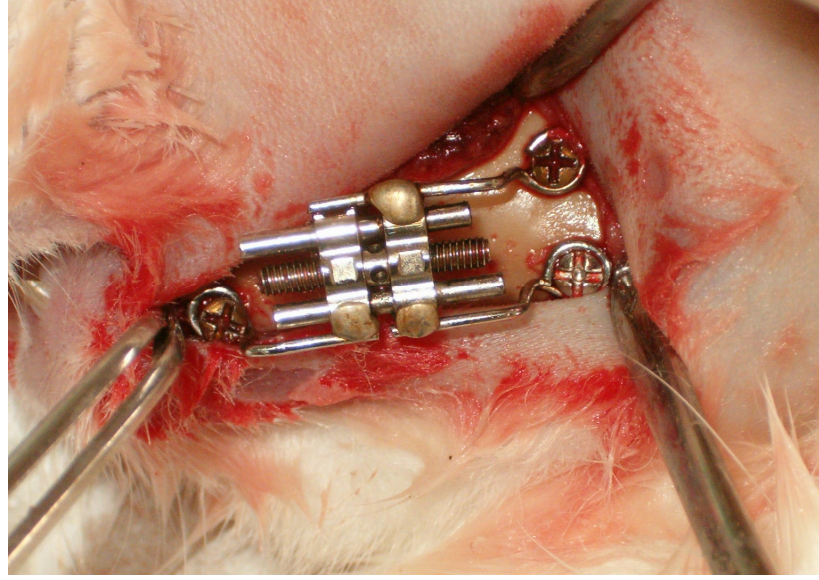


**Resim 6.** Foramen mentalenin arkasında hazırlanan rehber delikler.



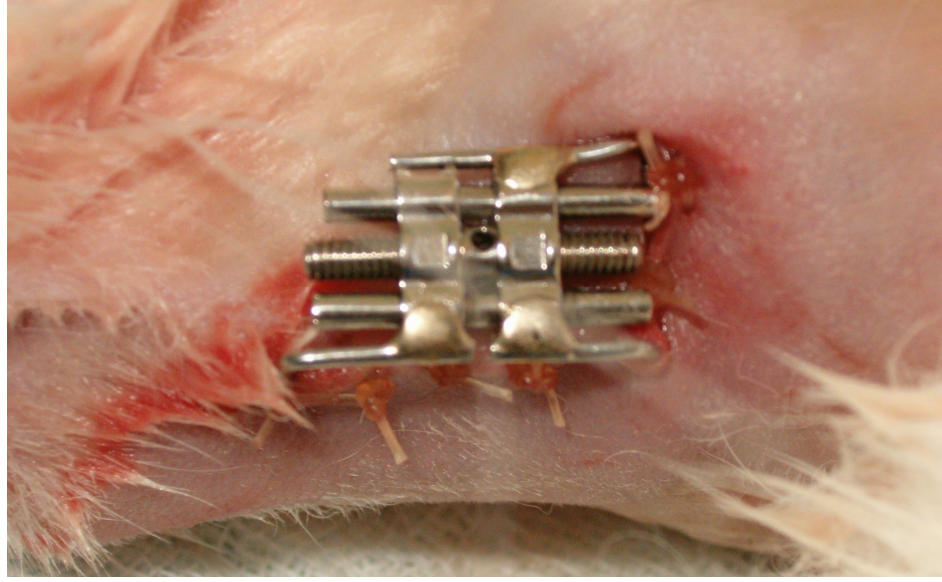
**Resim 7.** Rehber deliklerin fissür frez ile birleştirilmiş hali.

Kırık tam olarak oluşturulmadan önce, kemik kesisinin her iki tarafında distraksiyon apareyi kapalı iken ayarlanmış, kemik kesisinin posteriorunda iki, anteriorunda bir olmak üzere toplam 3 vida yuvası 2 mm çapındaki dril yardımı ile hazırlandı. Daha sonra distraksiyon apareyi posteriordaki vida yuvalarına 7 mm (Medartis, Almanya) ve anteriordaki vida yuvasına da 9 mm (Medartis, Almanya) boyutunda vidaların yerleştirilmesi ile mandibulaya sabitlendi (Resim 8). Distraksiyon apareyinin fiksasyonundan sonra osteotom ile nervus alveolaris inferiora zarar vermeyecek şekilde osteotomi tamamlandı. Fragmanların tam olarak ayrıldığından emin olduktan sonra operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkandı.



**Resim 8.** Distraksiyon apareyinin mandibulaya yerleştirildikten sonraki görüntüsü.

Lokal simvastatin grubundaki hayvanların osteotomi bölgesine, insülin iğnesi yardımı ile 0,2 ml simvastatin solüsyonu enjekte edilmiş 0,02 g jelatin sünger (Spongostan, Eticon, Kolombiya) taşıyıcılar yerleştirildi. Simvastatin solüsyonu literatüre uygun olarak 10 mg Zocor tabletin, 2,5 mg/ml konsantrasyonda serum fizyolojik içinde çözündürülmesiyle hazırlandı.<sup>133,134</sup> Kontrol ve sistemik simvastatin grubundaki hayvanların osteotomi bölgesine herhangi bir materyal yerleştirilmedi. Daha sonra operasyon bölgesi 3/0 katgt (Doğsan, Türkiye) ile primer olarak sütüre edildi (Resim 9). Sistemik simvastatin grubundaki hayvanlara, operasyon günü başlayarak, konsolidasyon periodunun sonuna kadar günlük 10 mg/kg dozda simvastatin oral yoldan verildi. Bu işlem için 10 mg'lık Zocor tablet 2,5 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde su içinde çözündürülüp, gastrik tp yardımı ile tavşanlara içirildi.



**Resim 9.** Operasyon bölgesinin primer suture edilmesinden sonraki görüntüsü.

Operasyondan sonra beş gün boyunca bütün deneklere Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche, İsviçre) ve Metamizol Sodyum 0,25 mg/kg (Novalgin, Hoechst Marion Roussel, Almanya) intramuskuler olarak uygulandı. Hayvanların beslenmesi için günlük toz halinde pelet yem ve havuç verildi. Hayvanlar her hafta düzenli bir şekilde tartıldı.

Bütün hayvanlar operasyondan sonra yedi gün boyunca operasyon sahasındaki yaranın iyileşmesi ve osteotomi hattında osteoid kallus oluşması için iyileşmeye bırakıldı. Bu yedi günlük latent periodun sonunda tavşanların mandibulalarının sol tarafına yerleştirilmiş olan distraksiyon apareyleri sabah ve akşam günde 0,4 mm olmak suretiyle, günde toplam 0,8 mm oranla 10 gün boyunca aktive edildi. Distraksiyon periodu tamamlandıktan sonra iki hafta (14 gün) konsolidasyon periyodu için beklendi. Tüm bu işlemlerden sonra hayvanlar

intravenöz 200 mg/kg sodyum pentotal enjeksiyonu (Petotal, Abbot, ABD) ile sakrifiye edildi.

### **3.2. Radyolojik Değerlendirme**

Sakrifiye edilen hayvanların mandibulaları radyolojik değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülendi. Mandibulalar, BT cihazında (Picker PQS Model, USA) gentriye yerleştirildikten sonra, pilot görüntüler alındı. Bu pilot görüntüler üzerinde mandibulaların distraksiyon uygulanan bölgeleri tespit edildi ve bu bölgelerden 1 mm kalınlığında, aralıksız aksiyel kesitler alındı. Bu kesitler daha sonra MX View Workstation'a aktarıldı. Elde edilen görüntülerde kallus alanlarının sınırları çizilerek belirlendi ve belirlenen bölgelerin yüzey alanları ve bu alanların densiteleri hesaplandı.

### **3.3. Histomorfometrik ve Histolojik Değerlendirme**

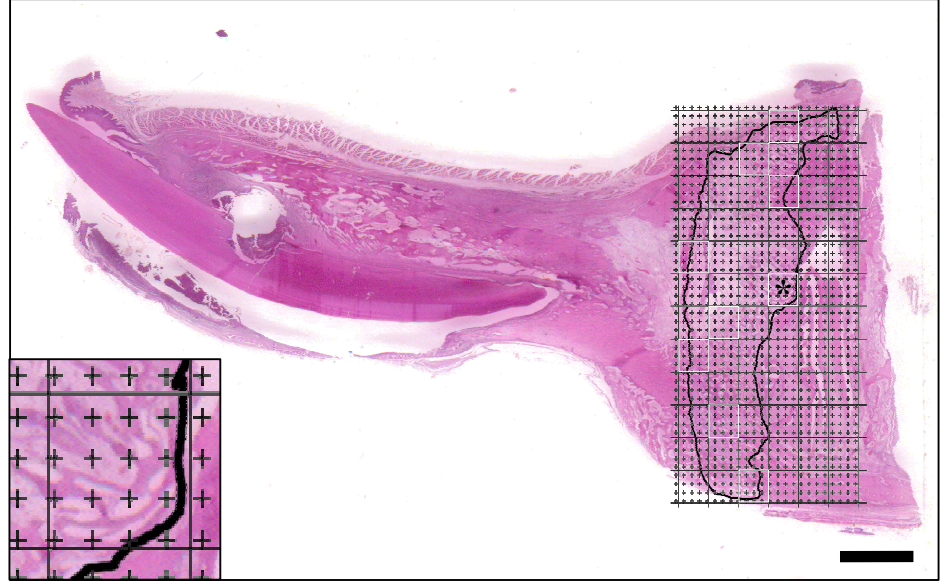
Öncelikle mandibulalar fiksasyon için 48 saat süreyle % 10'luk formalin solüsyonunda bekletildi. Fiksasyonun ardından örnekler 24 saat süreyle akar çeşme suyunda yıkandı. Daha sonra % 10'luk formik asit içinde 10 gün boyunca demineralize edildi. Demineralizasyonun ardından materyaller tekrar 24 saat boyunca yıkandı ve rutin histolojik takip işlemlerine geçildi. Takip işlemlerinin ardından dokular parafine gömülerek rotary mikrotom ile sagittal yönde 8 µm kalınlığında seri kesitler yapıldı. Her hayvandan elde edilen kesitler, sistematik rasgele örnekleme yöntemi ile belirlendi. Buna göre her yirmi ve katlarına denk gelen kesitler hematoksilin-eosin (H-E) ile boyandı. Bu örnekleme ile her tavşan mandibulasından ortalama 20-25 kesit elde edildi. Distraksiyon bölgesi sınırlarının tanımlanması işlemleri bu boyanmış seride gerçekleştirildikten sonra,

kantitasyon için yeterli olan yaklaşık 10 adet kesitin belirlenmesi için tekrar örnekleme yapıldı. Bu amaç için sınır tanımlaması yapılmış kesitlerin her ikincisinin kullanılması yeterli oldu.

Bu işlemlerden sonra yeni kemik miktarının hesaplanması için elde edilen kesitlerin görüntüleri bilgisayara aktarıldı.<sup>60</sup> Gruplarda oluşan yeni kemik miktarı hacim fraksiyonu yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı.<sup>50</sup> Bu karşılaştırmalarda distraksiyon bölgesinde yeni oluşan kemik ile bağ doku oranları, ayrıca yeni oluşan kemikteki kemik ile ilik oranları kullanıldı. Bu işlem, kullanılan her bir kesitte sistematik rasgele örnekleme ile belirlenen her beşinci alanda gerçekleştirildi. Bunun için bilgisayarda hazırlanan iki şablondan yararlandı: 1) doku seviyesinde 1 mm<sup>2</sup>'lik alanlar içeren bir alan şablonu ve 2) sistematik dağılımlı noktalar içeren bir nokta şablonu. Her iki şablon distraksiyon bölgesinin üzerine rasgele düşürüldükten sonra, her 5. alanda kemik, bağ dokusu ve ilik üzerine rasgelen noktalar sayıldı (Resim 10). Bu şekilde elde edilen değerler, ilgili yapıların gerçek değerlerini temsil etmemekle birlikte, birbirleri ile olan oranları gruplar arasında karşılaştırma yapabilecek nisbi bir parametre oluşturuldu. İlgili nokta sayıları oranlandıktan sonra her gruptaki ortalamaları alındı ve karşılaştırıldı.

Bütün bu işlemlerin sonunda elde edilen radyolojik ve histomorfometrik veriler bilgisayar ortamında SPSS istatistik programı kullanılarak yorumlandı.



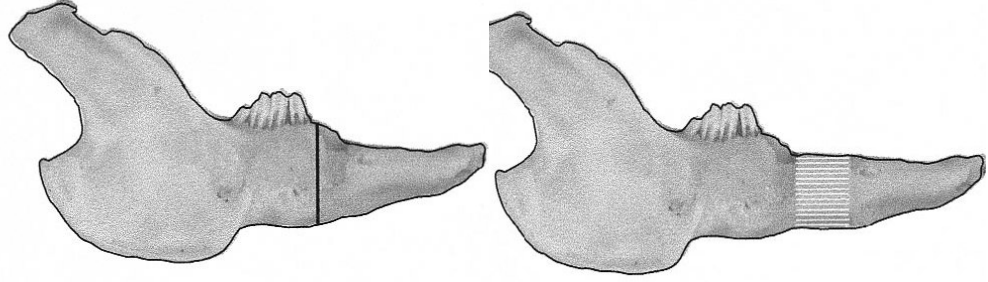


**Resim 10.** Kesit alanlarının nasıl örneklendiği ve hacim fraksiyonlarının nasıl yapıldığının görüntüsü. Şeklin sol alt köşesindeki karede örneklenmiş alanlardan biri (\* ile gösterilen) büyük büyütmede gösterilmektedir. Bar: 2500  $\mu\text{m}$

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

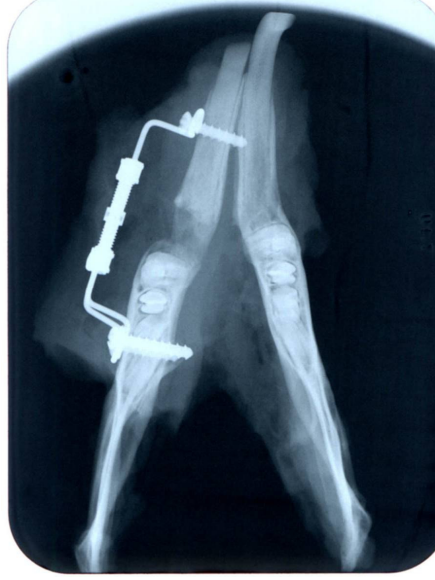
Distraksiyon osteogenezisi sonucunda tavşanlarda ortalama 8 mm kemik uzunluğu elde edildi. Tavşanların hepsinde buna bağlı olarak tek taraflı çapraz kapanış oluştu. Hayvanların düzenli olarak yapılan ağırlık ölçümlerinde belirgin kilo kaybı gözlenmedi. Klinik olarak hayvanların hiçbirinde enfeksiyona rastlanmadı. Kullandığımız distraksiyon apareyi ile ilgili bir sorun oluşmadı ve distraksiyon prosedürü boyunca vidaların stabilitesinde sıkıntı yaşanmadı.



**Şekil 1.** Tavşan mandibulalarında gerçekleştirilen distraksiyon osteogenezisi işleminin şematik görüntüsü.

### 4.2. Radyolojik Bulgular

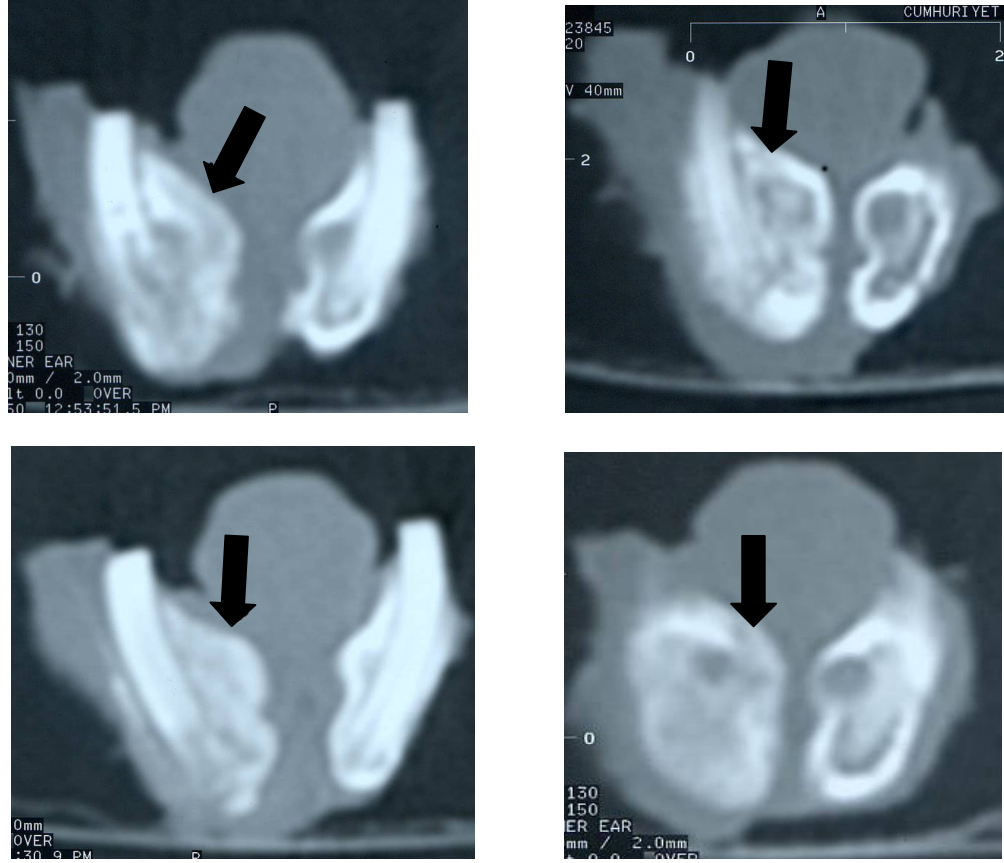
Distraksiyon aralığını ve kullanılan distraksiyon apareyinin durumunu görebilmek için örneklerden alınan direk radyografilerde distraksiyon bölgesi radyolüsent olarak belirlendi. Distraksiyon aralığında kallus oluşumu tespit edildi ve stabilizasyon için kullanılan pinlerin bikortikal yerleşimi görüldü (Resim 11).



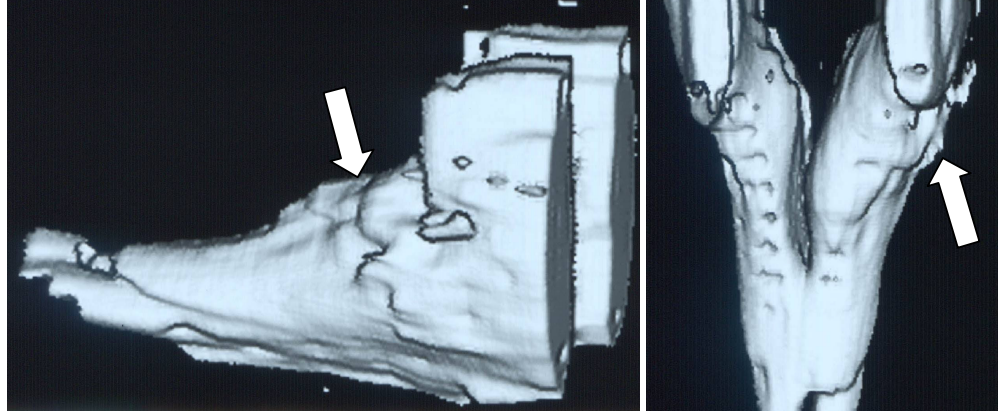
**Resim 11.** Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra alınan direk radyografi görüntüsü.

On dört günlük konsolidasyon periodu sonrasında alınan BT kesitlerinde belirlediğimiz kallus alanlarının ve densitelerinin değerleri istatistiki olarak incelendi. Kallus alan ve densite verilerinin, yapılan Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks istatistik testleri sonucunda normal dağılıma uygunluk gösterdikleri tespit edildi ( $p>0,05$ ). Lokal simvastatin grubu ile kontrol grubu arasındaki ve sistemik simvastatin grubu ile kontrol grubu arasındaki kallus alan ve densite değerleri için gruplar arası farklılığın araştırılmasında varyans analizi kullanıldı (Tablo 1). Ortalama kallus alan değerleri kontrol grubunda  $8,9 \text{ mm}^2$ , lokal simvastatin grubunda  $9,82 \text{ mm}^2$  ve sistemik simvastatin grubunda da  $10,79 \text{ mm}^2$  olarak hesaplandı (Tablo 2). Ortalama kallus alanlarının densiteleri ise kontrol grubunda 655,25 hounsfield unit, lokal simvastatin grubunda 702,84 hounsfield unit ve sistemik simvastatin grubunda da 705,56 hounsfield unit olarak

hesaplandı (Tablo 3). Sonuç olarak lokal simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında ve sistemik simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında radyolojik yöntemlerle tespit edilen kallus alan ve densite değerleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı tespit edildi.



**Resim 12.** Distraksiyon aralığından elde edilen aksiyal BT kesit görüntüleri. Ok işaretleri distraksiyon yapılan bölgeyi göstermektedir.



**Resim 13.** Distraksiyon osteogenezisi uygulanan bölgelerden elde edilen 3 boyutlu BT görüntüleri. Ok işaretleri distraksiyon yapılan bölgeyi göstermektedir.

**Tablo 1.** Gruplar arası kallus alan ve densite değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Gruplar	Alan x±S	Densite x±S
Kontrol Grubu	8,88±1,82	655,26±164,48
Lokal Grup	9,83±1,28	702,84±135,81
Sistemik Grup	10,78±3,27	705,56±77,45
	F=1,03 p=0,379 p>0,05	F=0,28 p=0,760 p>0,05

**Tablo 2.** BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının ortalama değerleri.

Alan	Kontrol Grubu	Lokal Grup	Sistemik Grup
1	7,73	8,7	12,5
2	7,675	11,0375	14,1625
3	10,43	9,3	6,643
4	8,6	11,82	9,65
5	7,13	9,1416	14,1
6	11,7625	8,95	7,67

**Tablo 3.** BT kesitlerinden elde edilen kallus alanlarının densitelerinin ortalama değerleri.

Densite	Kontrol Grubu	Lokal Grup	Sistemik Grup
1	589,5	838,8	782,5
2	417,625	808,2875	609,85
3	625,6	619,873	663,26
4	718,5	809,52	693,2
5	661,3	638,116	813,96
6	919	502,4416	670,6

### 4.3. Histomorfometrik Bulgular

Kontrol grubuna ait deneklerin birinden kesit elde etme işlemleri sırasında yaşanan problemlerden dolayı, kontrol grubundan bir hayvan histomorfometrik ve histolojik değerlendirmelerin dışında tutuldu. Böylece histomorfometrik değerlendirmeler 17 hayvan üzerinde yapıldı. Uygulamada her bir hayvandan sistematik rasgele örnekleme ile elde edilen sayım alanlarına ait değerler Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da görülmektedir.

**Tablo 4.** Kontrol grubuna ait sayım alanı sayıları.

Kontrol Grubu	1	2	3	4	5
Sayım Alanları	108	64	129	95	100

**Tablo 5.** Lokal simvastatin grubuna ait sayım alanı sayıları.

Lokal Grup	1	2	3	4	5	6
Sayım Alanları	135	86	131	113	123	125

**Tablo 6.** Sistemik simvastatin grubuna ait sayım alanı sayıları.

Sistemik Grup	1	2	3	4	5	6
Sayım Alanları	65	82	118	96	83	121

Yapılan histomorfometrik değerlendirmeler sonucu kontrol, lokal simvastatin ve sistemik simvastatin gruplarından elde edilen kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranlarının değerleri istatistiksel açıdan incelendi. Gruplar arası verilerin karşılaştırmalarına geçmeden önce Kolmogorov-

Simirnov ve Shapiro-Wilks testleri ile verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği saptandı ( $p>0,05$ ). Daha sonra gruplar arası kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranları varyans analizi ile karşılaştırıldı. Yapılan testlerin sonucuna göre istatistiksel anlamda kontrol grubu ile sistemik simvastatin grubu arasında ve kontrol grubu ile lokal simvastatin grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7). Her üç grubun deneklerinin kesitlerinden elde edilen ortalama kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranları Tablo 8’de gösterilmektedir.

**Tablo 7.** Gruplar arası kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Gruplar	Kemik Dokusu/Bağ Dokusu $x\pm Se$	Kemik Dokusu/Kemik İliği $x\pm Se$
Kontrol Grubu	1,0424500 $\pm$ 0,0563643	1,1231519 $\pm$ 0,6802413
Lokal Grup	0,8239036 $\pm$ 0,3752630	1,2047739 $\pm$ 0,1544856
Sistemik Grup	0,9608481 $\pm$ 0,6095685	1,4739120 $\pm$ 0,2944516
	F=0,36 p=0,698 p>0,05	F=1,11 p=0,356 p>0,05

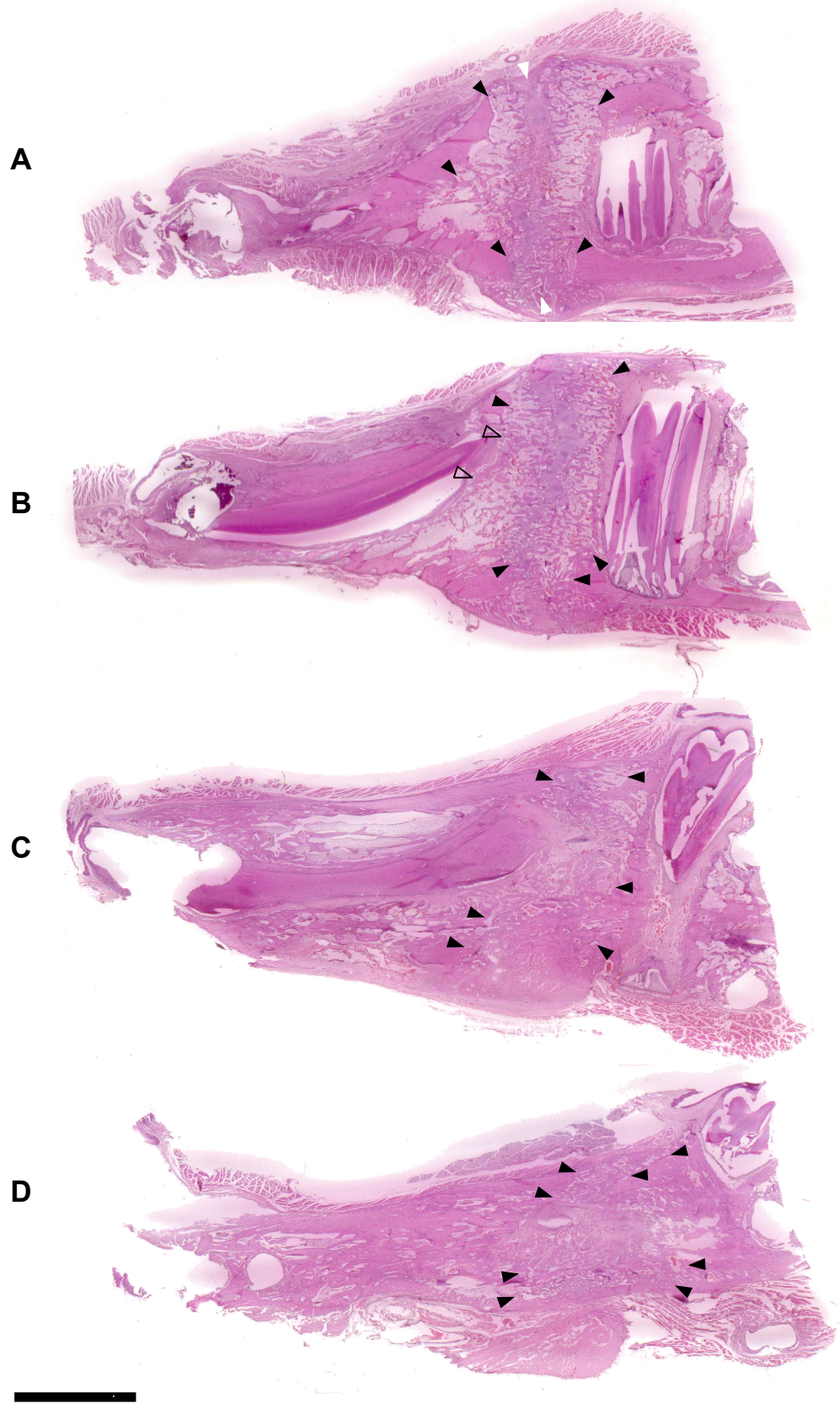


**Tablo 8.** Kontrol, lokal simvastatin ve sistemik simvastatin gruplarına ait ortalama kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranları değerleri.

Kontrol	Kemik/Bağ	Kemik/İlik	Lokal	Kemik/Bağ	Kemik/İlik	Sistemik	Kemik/Bağ	Kemik/İlik
1	1,1264368	1,1346578	1	0,6141176	1,3874239	1	0,4	1,5925926
2	1,007874	0,5877863	2	0,4305556	1,2822823	2	0,7682927	1,7461929
3	1,0222222	0,9330422	3	1,1891892	1,0356612	3	0,5288462	1,8292079
4	0,9852941	2,2779923	4	1,3466667	1,2388664	4	2,0888889	1,170354
5	1,0704225	0,6822811	5	0,8518519	1,2877551	5	0,8387097	1,372796
			6	0,511041	0,9965577	6	1,1403509	1,1323283
Ortalama	1,0424400	1,1231519	Ortalama	0,8239036	1,2047739	Ortalama	0,9608481	1,4739120

#### 4.4. Histolojik Bulgular

Histolojik kesitlerde yapılan gözlemler, distraksiyon bölgesinin fibrovasküler doku ve yeni oluşmuş kemik trabekülleri ile kapatıldığını göstermektedir (Resim 14). Genellikle distraksiyon bölgesinin orta kısımlarında yer alan fibrovasküler dokunun uç kısımları fibröz tabiatta iken, büyük bir kısmını oluşturan orta bölümü kondrosit içermeyen kıkırdak matriksi şeklinde görüntü verdi. Yeni oluşan kemik trabeküllerinin ise, otokton (eski) kemik yapısından kaynaklandığı ve orta bölgede yer alan fibrovasküler dokuya doğru paralel diziler şeklinde uzandığı gözlemlendi. Bunun yanı sıra yeni oluşmuş bu kemik trabeküllerinin kısmen distraksiyon bölgesinde kalan kemik ve/veya dentin parçalarından devam ettiği de görüldü. Yeni oluşmuş bu kemik trabekülleri düzensiz yerleşimli osteositler içeren immatur kemik görünümündeydi ve osteoblastlarla örtülüydü. Resim 14'te sistemik simvastatin grubunda 5 numaralı hayvandan örneklenen kesit serisinin (24 adet), baş (medial, A), orta ve son (lateral, D) kısımlarına ait görüntüler görülmektedir. Siyah ok uçları kırık kısımların kenarlarını göstermektedir. A'da beyaz ok uçları distraksiyon bölgesinin orta kısımlarını oluşturan bağ dokusunu göstermektedir. B'de içi boş ok uçları ile dentinin kök kısımlarından köken alan yeni kemik oluşumları gösterilmektedir.



**Resim 14.** Örneklenen kesit serilerine ait görüntüler. Bar: 5mm.

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde rutin olarak uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelen distraksiyon osteogenezisinin endikasyonları ortopedik ve kraniyofasiyal cerrahi alanlarında giderek artmaktadır. Son yıllarda distraksiyon apareyleri ve tekniği büyük gelişim göstermiştir. Bu gelişmelerle beraber distraksiyon tedavisinin toplam sürecini de kısaltmak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu aşamada distraksiyon aralığındaki kallus formasyonunun ve mineralizasyonunun stimülasyonu büyük önem kazanmaktadır. Bu bilgilere dayanarak çalışmanın giderek önemi artan ve gelişen distraksiyon osteogenezisi üzerine yapılması planlandı. Kallus rejenerasyonunun hızlandırılması için, yapılan literatür taraması sonucunda sistemik ve lokal uygulamasının distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmayan simvastatinin kullanılması kararlaştırıldı.

Siegel ve Mooney,<sup>110</sup> kemik biyolojisi ve kraniyofasiyal büyümenin mekanizması ile ilgili çalışmalarda memeli hayvan modellerinin kullanılabileceğini ve kraniyofasiyal dokulardaki çalışmalar için tavşan, köpek ve koyun gibi hayvanların uygun olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde distraksiyon osteogenezisi köpek,<sup>63,103</sup> maymun,<sup>20</sup> domuz,<sup>75,141</sup> koyun,<sup>10,61</sup> tavşan<sup>2,34</sup> ve ratlarda<sup>6,93</sup> yapılmıştır. Büyük hayvanlarda yapılan distraksiyon çalışmalarının yüksek maliyetlerinden dolayı kraniyofasiyal bölgede distraksiyon çalışmalarının limitli yapıldığı belirtilmiştir.<sup>58</sup> Ayrıca rat ve tavşan gibi küçük hayvanlarda çalışmanın aktif distraksiyon periodunda sedasyon gerektirmemesi ve daha kolay yapılabilmesi de küçük hayvanların avantajı olarak gösterilmiştir.<sup>117</sup> Bu

çalışmada, bakımının kolay olmasının yanı sıra, ucuz ve kolay elde edilebilir olmasından dolayı tavşan kullanıldı.

Deneysel ve klinik çalışmalara göre, kısa latent periodlarda düşük kallus volümleri ve yetersiz osteogenezis görülürken, uzun latent periodlarda da prematur konsolidasyonla karşılaşılır.<sup>76</sup> Yaşı 4-5 yaşından küçük olan hastalarda erken konsolidasyonu önlemek için latent period için ya hiç beklenmez ya da 2 gün gibi daha kısa bir süre beklenir.<sup>92</sup> Eğer periost çok travmatize edilmişse, 7 gün beklenmesi tavsiye edilmektedir. Buna ek olarak, hem sert doku, hem de yumuşak doku istenenden daha az miktarda ve kalitede ise, latent periodun uzatılması göz önünde tutulabilir.<sup>15</sup> Latent periodun 7 gün beklenmesi ile osteotomi bölgesinde endosteal ve periosteal osteogenik hücrelerin proliferasyonu ile birlikte iyi vaskülarize granülasyon dokusu oluşur ve primer kallus organize olur.<sup>5</sup> Literatürde yapılmış birçok çalışmada latent period için 7 gün beklenmiştir.<sup>55,66,67,84,108,121</sup> Bu bilgilere dayanarak, bu çalışmada latent dönem 7 gün olarak belirlendi.

Ilizarov yaptığı çalışmalarda en iyi sonucu günlük 1 mm distraksiyon hızı ve bu hızın belli ritimlere bölünmesi ile elde etmiştir.<sup>3</sup> Bazı araştırmacılar, çocuk hastalarda erken konsolidasyonu önlemek için bu oranın günde 2 mm'ye kadar çıkarılabileceğini, yaşlı hastalarda da fibröz birleşmeyi önlemek için oranın günde 0,5 mm'ye veya 0,25 mm'ye kadar düşürülebileceğini savunmaktadır.<sup>92</sup> Troulis ve arkadaşları<sup>123</sup> domuzlarda yaptıkları çalışmada, 12 mm'lik distraksiyon aralığı elde etmek için günlük 1 mm, 2 mm ve 4 mm distraksiyon hızı ile distraksiyon osteogenezisi gerçekleştirmişler ve günlük 1 mm hızla distrakte edilen grubun

stabilitesinin diğ er gruplara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Al-Ruhaimi<sup>3</sup> tavşanların mandibulalarında yaptığı farklı distraksiyon hızlarında en iyi sonucu günlük 1 mm distraksiyon hızında elde ettiğini belirtmiştir. Daha önceden tavşanlarda yapılan distraksiyon çalışmalarında, bu hayvan modelinde optimal distraksiyon hızının 0,7 ile 1,3 mm arasında olduğu ve bu hızın günde ikiye bölünmesinin faydalı olacağı belirtilmiştir.<sup>66</sup> Çalışmada distraksiyon hızı ve ritmi literatürdeki bu bilgilere dayanarak belirlendi. Distraksiyon apareyini elde etmek için modifiye edilen ekspansiyon vidası bir tur çevirildiğinde 0,8 mm aktivasyon yapabildiği için, distraksiyon işlemini günlük iki sefer 0,4 mm aktivasyonla toplam 0,8 mm hızda, 10 gün boyunca gerçekleştirildi.

Bail ve arkadaşları,<sup>12</sup> büyüme faktörünün distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, on günlük konsolidasyon süresi sonunda distraksiyon aralığındaki rejenere kemik dokusunu incelemişlerdir. Isefuku ve arkadaşları<sup>55</sup> farelerin tibialarında yaptıkları çalışmada 14 günlük konsolidasyon süresi sonunda kemik formasyonunun radyografik olarak görüntülenebildiğini ve histolojik kesitlerde de, distraksiyon aralığının merkezi dışındaki bölümlerde kemik trabekülleri ve kemik iliği dokusunun tespit edilebildiğini belirtmişlerdir. Yine Li ve arkadaşlarının<sup>66</sup> rhBMP-2'nin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, 14 günlük konsolidasyon periodu sonunda, hem rhBMP-2 tedavi grubunda, hem de kontrol grubunda radyografilerde kemik union'unun izlendiği belirtilmiştir. Ayrıca histolojik kesitlerde kemik formasyonu görülebilmektedir. Rowe ve arkadaşları,<sup>102</sup> ratların mandibulalarında yaptıkları distraksiyon osteogenezisi çalışmasında, iki

haftalık konsolidasyon süresi sonunda distraksiyon aralığında aktif osteoblastlarla birlikte yeni kemik formasyonunun görüldüğünü belirtmişlerdir. Literatürdeki bu çalışmaların ışığında, kullanılan simvastatinin distraksiyon bölgesindeki kemik rejenerasyonu üzerine erken dönemdeki etkisini incelemek amacıyla iki haftalık konsolidasyon süresi beklenilmesi uygun bulundu.

Günümüzde distraksiyon osteogenezisinin değerlendirilmesinde standart radyografların yeterli olmadığı, kemik densitesinin kantitatif değerlendirilmesi için ultrason ve BT gibi tekniklerin daha faydalı olduğu belirtilmiştir.<sup>123</sup> BT'lerin kantitatif volumetrik analizleri, distraksiyon osteogenezisi yapılacak hastalardaki rejenerasyonun miktarını ölçmek için güvenilir bir yöntemdir.<sup>101,118,122</sup> Bu nedenle, bu çalışmada distraksiyon aralığındaki yeni oluşan kemiğin miktarının ve densitesinin sayısal olarak belirlenmesi için BT kullanıldı.

Kantitatif patoloji uygulamaları; son yıllarda gelişim gösteren, bireysel ve subjektif patolojik değerlendirmeler yerine daha objektif ve nicel ölçümlerin kullanılmasına olanak sağlayan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde kişisel tecrübe ve bilgi yerine bilgisayar destekli programlar kullanılarak görüntüler dijital ortama kaydedilir.<sup>44</sup> Bu bilgiler doğrultusunda, kişisel farklılıkların ortaya çıkabileceği histolojik değerlendirmelerin yanında, daha nesnel sonuçların elde edilebilmesi için tavşan mandibularlarından elde edilen kesitler histomorfometrik olarak da incelendi. Böylece distraksiyon aralığında yeni oluşan kemiğin kapladığı alan ve kalsifikasyon derecesi sayısal olarak değerlendirilebildi.

Konsolidasyon süresinin operasyondan önce tam olarak tahmin edilememesi ve 12 haftaya kadar uzayabilmesi distraksiyon osteogenezisinin en

büyük dezavantajı olarak görülmektedir. Ayrıca konsolidasyon süresi boyunca, operasyon bölgesi, distraksiyon apareyinin veya rezidüel kemiğin fraktürü, pinlerin enfeksiyonu gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu yüzden klinik olarak konsolidasyon süresinin kısaltılması gerekmektedir. Bu amaçla distraksiyon osteogenezisindeki kallus iyileşmesini hızlandırmak için değişik metodlar kullanılmıştır.<sup>121</sup> Düşük enerjili ultrason,<sup>109</sup> osteoblast benzeri hücrelerin transplantasyonu,<sup>120</sup> rekombinant büyüme hormonu,<sup>12,13,95</sup> BMP-7,<sup>121</sup> zoledronik asit,<sup>17,69</sup> elektrik stimülasyonu,<sup>46</sup> PRP (Platelet Rich Plasma),<sup>119</sup> IGF-1,<sup>116</sup> demineralize kemik matriksi,<sup>45</sup> kalsitonin<sup>59</sup> ve kalsiyum sülfat<sup>4</sup> distraksiyon aralığındaki kallusun stimülasyonu için kullanılmıştır.

Birçok sitokin, büyüme faktörü, hormon ve ekstrasellüler matriks komponenti kemik büyümesi ve iyileşmesi sırasında kemik rejenerasyonunu ve remodelasyonunu regüle etmesine rağmen, bunların arasında en yüksek osteoindüktif etkiye sahip olanlar BMP'lerdir.<sup>66</sup> BMP'lerin arasında BMP-2 iskelet-dışı osteogenezisten, kemik rejenerasyonuna kadar değişen birçok fonksiyona sahiptir.<sup>66,104</sup> RhBMP-2 kemik ve kırıkta kök hücreleri için differensiyasyon faktörüdür ve birçok çalışmada kemik formasyonunu indüklediği gösterilmiştir.<sup>66,107,140</sup> Li ve arkadaşları<sup>66</sup> tavşanların tibialarında yaptıkları distraksiyon osteogenezisi çalışmasında, distraksiyon aralığına rhBMP-2 uygulamışlar ve rhBMP-2'nin osteogenezisi stimüle ettiğini belirtmişlerdir. Sonuçta konsolidasyon fazını hızlandırmak için rhBMP-2 kullanılmasının, tedavi süresini kısaltmak ve komplikasyon sayısını azaltmak açısından faydalı bir klinik uygulama olduğunu söylemişlerdir. Özeç,<sup>90</sup> koyun mandibulasında distraksiyon



osteogenezisi üzerine yaptığı çalışmada, rhBMP-2'yi lokal olarak distraksiyon bölgesine uygulamış ve bu uygulamanın distraksiyon aralığındaki kemik rejenerasyonunu stimüle ettiğini belirtmiştir.

Mundy ve arkadaşları,<sup>81</sup> BMP-2'yi indükleyen küçük molekülleri bulabilmek için, doğal ürünlerin toplanmasıyla elde edilen 30.000'den fazla bileşiği incelemişler ve bunların BMP-2 salınımı üzerine etkisini test etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda statinlerin (simvastatin ve lovastatin) BMP-2 salınımına etkisini tespit etmişlerdir. Mundy ve arkadaşları<sup>81</sup> lovastatin ve simvastatinin fare kalvariasına subkutanöz enjeksiyonunda BMP-2'nin mRNA salınımını arttırdıklarını ve kemik formasyonunu stimüle ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca ratlara oral olarak verildiğinde, süngerimsi kemik hacminde artışa sebep olduklarını söylemişlerdir. Osteoindüktif kapasitesi yüksek olan rhBMP-2'nin insanlarda osteogenezisi indüklemek amacıyla klinik kullanımlarının çok pahalı bir uygulama olduğu belirtilmiştir.<sup>62</sup> Simvastatinin maliyetinin düşük olmasının yanında, yan etkilerinin azlığı ve kolay elde edilebilir olması avantajlarıdır. Simvastatinin BMP-2 ile olan bu ilişkisinden ve avantajlarından dolayı, bu çalışmada distraksiyon alanındaki kallusun stimülasyonu için simvastatin uygulaması tercih edildi. Aynı zamanda lipofilik bir statin olan simvastatinin hidrofilik statinlere göre kemik dokusuna afinitesinin daha fazla olması, klinik ve deneysel hayvan çalışmalarında kemik üzerine olumlu etkilerinin daha yüksek bulunması simvastatinin tercih edilmesinde etkili diğer faktörlerdir.<sup>82</sup>

Statinlerin kemik dokusu üzerine olan bu etkilerinden dolayı, literatürde birçok çalışmada hiperlipidemi tedavisi için statin kullanan hastalar osteoporoz ve

fraktür görülme riski açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında statinlerin kemik dokusu üzerine etkileri olduğu ve osteoporotik fraktürlerin profilaktik tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ajanlar oldukları belirtilmiştir. Montagnani ve arkadaşları,<sup>80</sup> 12 ay boyunca günlük 40 mg simvastatin tedavisi uyguladıkları menapoz dönemindeki hastalarda, simvastatin kullanımı ile kemik formasyonu ve kemik mineral densitesi arasında pozitif bir etki olduğunu belirtmişlerdir. Meier ve arkadaşları<sup>78</sup> 91611 hastayı kapsayan çalışmalarında statin kullanımının fraktür görülme riskini azalttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre statin kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara oranla kalça fraktürleri %88 ve genel olarak bütün kemikleri kapsayan fraktürler %45 oranında azalmıştır. Edwards ve arkadaşları<sup>32</sup> statin tedavisi gören 41 bayan hastada, kontrol grubuna göre kemik densitesinin yaklaşık olarak %10 daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Wang ve arkadaşları<sup>128</sup> 6110 hastayı kapsayan çalışmalarında statin kullanımı ile kalça fraktürü görülme riskinin azaldığını belirtmişlerdir. Chan ve arkadaşları<sup>25</sup> 60 yaş ve üzerindeki hastalarda yaptıkları çalışmalarında statinlerin insanlarda kemik mineral densitesini arttırdıklarını belirtmişlerdir. Lupattelli ve arkadaşları<sup>70</sup> hiperkolesterolemisi olan 40 bayan hastaya 2 yıl boyunca günlük 40 mg simvastatin tedavisi uygulamışlar ve bu tedavinin kalça kemiğinde kemik mineral densitesini arttırdığını belirtmişlerdir.

Statinlerle ilgili yapılan bazı klinik çalışmalarda da, statinlerin insanda kemik dokusu üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir.<sup>21,96,114</sup> La Croix ve arkadaşları<sup>64</sup> yaptıkları çalışmada statin kullanan bayanlar ile herhangi bir ilaç tedavisi görmeyen bayanlar arasında kol ve kalça fraktürlerinin riski açısından bir

fark görememişlerdir. İngiltere’de Van Staa ve arkadaşları,<sup>126</sup> fraktürü bulunan 218062 hastayı kapsayan çalışmalarında, fraktür ile statin kullanımı arasında bir ilişki belirleyememişlerdir. Rejnmark ve arkadaşları<sup>97</sup> iki yıldan daha fazla süredir statin kullanan, menapoz dönemindeki 140 bayan hastada kemik mineral densitesini incelemişler ve karşılaştırdıkları kontrol grubu ile statin grubu arasında bir fark bulamamışlardır. Stein ve arkadaşları<sup>115</sup> 40 mg ve 80 mg simvastatin tedavisi uyguladıkları hiperkolesterolemisi hastalarında yaptıkları çalışmada, simvastatinin kemik üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu işlemi kemik spesifik alkalen fosfataz ölçümü ile yapmışlar ve istatistiksel açıdan gruplar arasında bir fark bulamamışlardır. Fakat buna rağmen, simvastatinin bu marker üzerinde doza bağlı bir etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Yine Yaturu ve arkadaşları<sup>137</sup> en az bir senedir statin kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada, kemik mineral densitesini incelemişler ve statinlerin bir etkisini tespit edememişlerdir. Salbach ve arkadaşları<sup>105</sup> statinlerin kısa dönem etkisini araştırmak için hiperkolesterolemisi olan 54 hastada yaptıkları çalışmada, 30 gün boyunca kullanılan statinlerin kemik metabolizması üzerine bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen klinik çalışmalarda statinlerin oral yoldan kullanımlarının kemik mineral densitesi üzerine sonuçları tartışmalıdır. Fakat hastaların değişik statinleri, değişen dozlarda ve sürede kullanmalarının bu tartışmalı sonuçlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmaların büyük bir kısmı retrospektif olduğu için hastaların ilaçlarını düzenli olarak kullanıp kullanmadıkları da kesin olarak bilinmemektedir.<sup>39,99</sup> Bu sebeple

statinlerin kemik dokusu üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla bir takım hayvan çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında statinlerin kemik mineral densitesi üzerinde pozitif yönde etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>11,87,114</sup> Oxlund ve arkadaşları<sup>88</sup> ratlara üç ay boyunca, günlük 10 mg/kg simvastatin tedavisini gastrik tüp yardımı ile oral yoldan uygulamışlar ve vertebralardan alınan BT'ler ve yapılan histomorfometrik analizler ile simvastatin grubunda plasebo grubuna göre süngerimsi kemiğin %23 oranında arttığını gözlemlemişlerdir. Skoglund ve arkadaşları<sup>111</sup> 81 farenin femurunda kırık oluşturmuşlar ve bu farelerin 41'ine 21 gün boyunca oral yoldan 120 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. On dördüncü günde ve yirmi birinci günde sakrifiye edilen hayvanlarda kallus alanı simvastatin tedavisi gören grupta daha geniş çıkmıştır. Sonuçta simvastatinin fraktür tedavisinde yeni bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir. Oxlund ve Andreassen<sup>87</sup> 60 rata ovaryektomi yaptıktan sonra bu ratların belli bir kısmına 3 ay boyunca oral yoldan günlük 40mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. Sonuçta simvastatinli grupta, plasebo grubuna göre kemik kaybının daha az olduğunu ve simvastatinin kemik formasyonunu stimüle ettiğini belirtmişlerdir. Ayukawa ve arkadaşları<sup>11</sup> ratların tibialarına implant yerleştirdikten sonra, ratlara 30 gün boyunca 10 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlardır. Daha sonra sakrifiye ettikleri hayvanlarda kemiğin implantla olan kontakt miktarını ve implantın etrafındaki kemik densitesini ölçmüşler ve simvastatinli grupta bu değerlerin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta simvastatinin implantın etrafındaki osteogenezisi başarılı bir şekilde aktive ettiğini bulmuşlardır. Fakat hiperlipidemi tedavisinde kullanılan bu ilacın, kemik

rejenerasyonunda kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Optimum doz, insanlardaki etkisi, yan etkileri gibi unsurlar üzerinde daha fazla bilgiye sahip olunmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

Statinlerin sistemik uygulamasının yapıldığı bir takım deneysel hayvan çalışmalarında ise, statinin kemik dokusu üzerine etkisi belirlenememiştir. Stechow ve arkadaşları<sup>114</sup> ovariyektomi operasyonu yaptıkları farelere 8 hafta boyunca, günlük 10mg/kg simvastatin tedavisi uygulamışlar ve kortikal ve trabeküler femoral kemik dokusu üzerinde yaptıkları incelemede simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta simvastatinin kemik formasyonunu stimüle etmediğini belirtmişlerdir. Gasser'in<sup>40</sup> çalışmasında ve Banu ve Kalu'nun<sup>14</sup> çalışmasında ratlara oral yoldan uygulanan statinin kemik dokusu üzerine etki göstermediği belirtilmiştir. Yao ve arkadaşları<sup>135</sup> simvastatinin kemik dokusu üzerine etkisini araştırmak için ratlara ovariyektomi operasyonu yapmışlar ve simvastatini 60 gün boyunca 0.3, 1.3 ve 10 mg/kg dozlarında uygulamışlardır. Sonuçta hiçbir grupta simvastatinin kemik hacmine ve kemik formasyon oranına etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Havsa,<sup>49</sup> ovariyektomi yaptığı ratlara 35 gün boyunca, günlük 10 mg/kg simvastatin tedavisi uygulamış ve sonuçta simvastatinin kemik mineral densitesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmiştir. Ayrıca uygulanan bu tedavinin karaciğer ve böbreğe etkisini belirlemek için histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler yapmışlardır. Her iki organında histopatolojisini normal bulmuşlar fakat biyokimyasal bulgularda karaciğer enzim düzeylerinde artışlar saptamışlardır. Bu nedenle uzun

dönem tedavilerde karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesi gerektiğini söylemişlerdir.

Çalışmada sistemik simvastatin uygulamasının distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisini incelemek amacıyla toplam 31 günlük distraksiyon osteogenezisi süresi boyunca, literatürdeki çalışmalara uygun olarak günlük 10 mg/kg oral gavaj yolu ile simvastatin uygulaması yapıldı. Radyolojik ve histomorfometrik incelemeler sonucu elde edilen bulgulara göre sistemik simvastatin uygulamasının distraksiyon aralığındaki kemik rejenerasyonu ve oluşan kemiğin densitesi üzerine kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlendi.

Çalışmada kullanılan 10 mg/kg olan simvastatin dozu, daha önceden yapılmış çalışmalarda güvenilirliği ve etkinliği belirtilmiş dozlara göre belirlendi.<sup>41,74</sup> Ayrıca hem sistemik, hem de lokal uygulamada kullanılan doz literatürdeki birçok çalışma ile uyumluluk göstermektedir.<sup>11,49,114,133,134,135</sup>

Statinler sistemik olarak uygulandığında karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize olurlar. Statinlerin çok az bir kısmı karaciğerden geçerek kemik hücrelerine ulaşır.<sup>87</sup> Lokal uygulamada bu ilk geçiş etkisi gerçekleşmeyeceğinden, metabolize olmayan ilacın plazma proteinlerine daha sıkıca bağlanabildiği düşünülmektedir.<sup>113</sup> Böylece lokal olarak uygulandıklarında kemik gibi periferel dokularda daha yüksek kan seviyelerine ulaşacakları ve sistemik uygulamaya göre kemik dokusunda daha kuvvetli etki gösterecekleri belirtilmiştir.<sup>43</sup> Skoglund<sup>111</sup> ve Oxlund<sup>87</sup> sistemik yoldan verilen statinlerin, belli bir miktarının karaciğeri geçip kemik hücrelerine ulaşabilmesi için yüksek dozlarda uygulanması gerektiğini belirtmiştir. Literatürde belirtilen bu sebeplere

bağlı olarak, çalışmada kullanılan sistemik simvastatin uygulamasının kemik rejenerasyonu üzerinde kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığı düşünüldü. Bunun sonucunda, lokal simvastatin uygulamasının da distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisi incelendi.

Distraksiyon osteogenezisi sırasında osteoblast migrasyonunun ve farklılaşmasının stimülasyonunu en iyi şekilde gerçekleştirmek için uygulanan bu tedavilerin distraksiyonun hangi aşamasında uygulandığı da büyük önem taşımaktadır. Windhagen ve arkadaşları<sup>18</sup> osteoblastların distraksiyon safhasında ve konsolidasyon safhasında artan bir şekilde aktive olduklarını ve konsolidasyon safhasında pik değerlere ulaştıklarını söylemişlerdir. Bu yüzden kemik rejenerasyonunun stimülasyonu için uygulanacak olan tedavinin distraksiyonun erken safhasında uygulanması, sonraki safhalarda uygulanmasından daha verimli olacaktır. Wang ve arkadaşları<sup>131</sup> yaptıkları mandibular distraksiyon osteogenezisi çalışmasında, osteotomi safhasında kollajen taşıyıcılar ile uygulanan rhBMP-2'nin yeni kemik oluşumunu arttırdığını belirtmişlerdir. Buna bağlı olarak bu çalışmada da simvastatin uygulaması distraksiyonun erken döneminde gerçekleştirildi. Lokal simvastatin grubunda osteotomi safhasında kollajen taşıyıcılar ile simvastatini distraksiyon aralığına uygularken, sistemik simvastatin grubunda da, operasyonun yapıldığı gün sistemik simvastatin uygulamasına başlandı.

Distraksiyon aralığına uygulanan faktörün bölgedeki retansiyonu ve dereceli salınımının sağlanabilmesi için bir taşıyıcı eşliğinde uygulanmasının gerektiği yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir.<sup>66</sup> Absorbe olabilen kollajen taşıyıcıların kemiğin eksik olduğu bölgede yapı iskelesi oluşturması, biyo-

uyumluluğu, hemostatik ve poröz etkileri avantajlarıdır.<sup>134</sup> Taşıyıcılar ile ilgili yapılan bir çalışmada rhBMP-2'nin en iyi sonucu kollajen taşıyıcılar ile verdiği tespit edilmiştir. Kollajen taşıyıcılar sayesinde rhBMP-2 bölgeye yavaş yavaş salınmaktadır. Tavşanlarda fraktür oluşturulup rhBMP-2'nin bölgeye kollajen ile implantasyonunun yapıldığı bir çalışmada implantasyonu takiben fraktür bölgesinde rhBMP-2'nin uygulama dozunun %70'inin bölgede kaldığı ve iki hafta sonunda ise başlangıç dozunun %10'unun bölgede hala var olduğu tespit edilmiştir.<sup>66</sup> Bouxsein ve arkadaşları,<sup>19</sup> yaptıkları çalışmada, gamma sintigrafi yöntemi ile rhBMP-2'nin kollajen taşıyıcı içindeki retansiyon zamanını değerlendirmiştir. Operasyondan 1 hafta sonra başlangıç dozunun %37'si, 2 hafta sonra ise %8'i taşıyıcı ile kalmaktadır. Wong ve Rabie<sup>134</sup> simvastatin ile ilgili yaptıkları çalışmada, insan ve hayvanlarda kemik formasyonu için kullanılan BMP-2'nin uygulanmasında başarılı bir şekilde kullanılan kollajenin, statinler için de uygun bir taşıyıcı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da, simvastatinin bir taşıyıcı ile birlikte kullanıldığında bölgedeki retansiyonunun sağlandığı ve zamanla salınımı gerçekleşerek, osteogenezisi artırma etkilerinin kuvvetlendiği düşüncesinden hareketle, simvastatin, kollajenin kısmi hidrolizi ile elde edilen jelatin sünger taşıyıcılar ile uygulandı.

Tek doz rhBMP-2 uygulaması kemik oluşum prosesini düzenleyen çok sayıda kemik morfojenik proteini ve büyüme faktörünün salınımını indükler. Distraksiyon osteogenezisinde çok sayıda osteoprogenitor hücre, distraksiyon aralığında bulunmaktadır. BMP-2'nin primer etkisi de bu hücrelerin diferansiye olarak osteoblastlara dönüşmesini ve sonuçta daha çabuk kemik oluşumunu



sağlamaktır.<sup>7</sup> Osteotomi safhasında uygulanan tek doz simvastatin BMP-2 salınımını artırma etkisinden dolayı erken dönemde osteoprogenitor hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini sağlamakta, buna bağlı olarak da kemik formasyonunun daha erken dönemde olmasını sağlamaktadır. Bu yüzden simvastatinin lokal uygulaması, operasyon esnasında kollajen taşıyıcılar ile tek seferde uygulanıldı.

Yapılan literatür incelenmesi sonucunda simvastatinin sistemik uygulamasının olduğu gibi lokal uygulamasının da distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Fakat az sayıda da olsa, statinlerin lokal uygulamasının kemik dokusuna etkisi ile ilgili yapılmış hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Wong ve Rabie<sup>134</sup> tavşanların parietal kemiklerinde defekt oluşturarak yaptıkları çalışmada, simvastatinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla tavşanlardaki kemik defektlerine, 2,5 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde simvastatin solüsyonu hazırlayıp, 0.2 ml simvastatin solüsyonu içeren kollajen greftleri kemik defektlerine yerleştirmişlerdir. Ondördüncü günde hayvanları sakrifiye etmişler ve kontrol grubuna göre, simvastatinli grupta kemik formasyonunun %308 daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta simvastatin kollajen greftlerin osteoindüktif olduklarını ve kemik greftleri için kullanılabileceklerini söylemişlerdir. Wong ve arkadaşları<sup>133</sup> yaptıkları başka bir çalışmada yine tavşan defektlerine yerleştirdikleri 0,2 ml simvastatin solüsyonu içeren kollajen greftlerinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Operasyondan sonra birinci günden altıncı güne kadar her gün kontrol grubundan ve simvastatin grubundan

hayvanları sakrifiye edip, histolojik inceleme yapmışlardır. Bu süre zarfında olan kemik iyileşme sürecinin, kontrol grubuna göre simvastatin grubunda daha hızlı geliştiğini belirtmişlerdir. Gutierrez ve arkadaşları<sup>43</sup> statinlerin lokal ve sistemik etkilerini karşılaştırmak için ratlar üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Ovaryektomi operasyonu yaptıkları ratların bir grubuna operasyondan hemen sonra başlayarak 5 gün boyunca lovastatin deri altına uygulamışlardır. Bir gruba ise 35 gün boyunca oral yoldan lovastatin vermişlerdir. Beş hafta sonra yaptıkları değerlendirmede topikal gruptaki kemik formasyonu oranının sistemik gruptakine oranla daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca lovastatinin 5 gün boyunca sistemik olarak uygulandığında herhangi bir etkisini tespit edememişlerdir. Taşıyıcılar ile farelere lokal olarak uygulanan lovastatinin düzenli salınımı sağlanmış ve çok daha etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>113</sup> Erdemli ve arkadaşları,<sup>36</sup> ratların tibialarında kırık oluşturduktan sonra 5 gün boyunca kırık bölgesinde deri altına 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarda simvastatin enjeksiyonu yapmışlardır. 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye ettikleri hayvanlarda, yaptıkları histolojik incelemeler sonucunda kırık iyileşmesinin simvastatin tedavisi uygulanan gruplarda daha hızlı ilerlediğini belirtmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü gibi, statinlerin lokal uygulamalarında, kemik formasyonunu stimüle ettikleri veya kemik mineral densitesini arttırdıkları belirtilmiştir. Bu bilgilere dayanarak, çalışmada distraksiyon osteogenezisi uygulamasında kemik rejenerasyonunu hızlandırmak için simvastatin kollajen taşıyıcılar ile distraksiyon aralığına lokal olarak uygulandı. Fakat yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda lokal

simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında kemik formasyonu açısından önemli bir fark olmadığı tespit edildi. Distraksiyon osteogenezisi sırasında gelişen biyolojik ve moleküler olaylar özellikle latent dönemde normal fraktür iyileşmesi ile birçok benzerlik göstermektedir. Fakat distraksiyon osteogenezisindeki kemik gelişim hızı fraktür iyileşmesine oranla yaklaşık iki kat daha fazladır.<sup>26</sup> Distraksiyon osteogenezisinde, normal kemik iyileşmesinden farklı olarak büyüme hormonları ve kemik morfojenik proteinleri daha fazla oranlarda stimüle olmaktadır. Bu sebeple bu çalışmada uygulanan lokal simvastatin dozunun, literatürde kemik defektlerinin iyileşmesi veya kemik mineral densitesi üzerine etkisi belirlenmiş olmasına rağmen, distraksiyon rejenerasyonu üzerine etki göstermekte yeterli olmadığı düşünüldü. Distraksiyon safhasında BMP-2 salınımı, normal kemik iyileşmesine göre çok daha yüksek seviyelere ulaştığı için, BMP-2 mRNA salınımını artıran simvastatinin bu etkisinin, zaten BMP-2 salınımı artmış olan distraksiyon bölgesinde belli olmadığı düşüncesine varıldı.

Statinlerin kemik dokusu üzerine etkisi veya distraksiyon osteogenezisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada, BT'lerden yararlanılmıştır. Stechow ve arkadaşları<sup>114</sup> 12 hafta boyunca simvastatin tedavisi uyguladıkları farelerin femur bölgesinden BT görüntüleri almışlar ve uyguladıkları tedavinin kortikal ve trabeküler femoral kemiğe etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri aksiyel kesitlerde kemik densitesini ve trabeküler kemik kalınlığını ölçmüşler ve tedavi gören grup ile görmeyen grup arasında önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Swennen ve arkadaşları<sup>118</sup> bifokal kranial distraksiyon osteogenezisi uyguladıkları 16 koyundan 1,25 mm aralıkla elde ettikleri BT kesitlerinde yeni oluşan kemik

formasyonunu incelemişlerdir. Kunz ve arkadaşları<sup>63</sup> köpek mandibularına distraksiyon osteogenezisi yapmışlar ve distraksiyon aralığındaki rejenere kemiği incelemek için sagital düzlemde aldıkları 1 mm aralıklı BT kesitlerinden yararlanmışlardır. Bu çalışmada da, lokal ve sistemik simvastatin uygulamalarının distraksiyon aralığındaki kemik formasyonuna etkisini belirlemek için 1 mm aralıklı alınan aksiyel BT kesitlerinden faydalanıldı. Workstationa aktarılan BT kesitleri hem kallus alanı açısından hem de bu alanların densitesi açısından incelendi. Yapılan bu incelemeler sonucunda her üç grup arasında da, kallus alanı ve densitesi açısından önemli bir fark bulunamadı.

Wong ve Rabie<sup>134</sup> tavşanların parietal kemiklerinde defekt oluşturmuşlar ve defektlere lokal olarak uyguladıkları simvastatinin yeni oluşan kemik üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu inceleme için defekt bölgesinden alınan seri kesitleri kantitatif olarak değerlendirmişlerdir. Sistemik rasgele örnekleme yöntemi ile belirledikleri kesitleri bilgisayar ortamına aktararak yeni kemik formasyonunu analiz etmişlerdir. Histomorfometrik çalışmalar sonucunda simvastatin uygulanan gruptaki kemik formasyonunun önemli düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Tüz<sup>125</sup> tavşanların mandibularına uyguladığı distraksiyon osteogenezisinin masseter kas üzerindeki etkisini belirlemek için histomorfometrik analiz yöntemlerini kullanmıştır. Deneklerin mandibularlarının alt kenarına paralel ve alt kenardan 3-5 mm uzakta olacak şekilde aldığı kas örneklerini bilgisayar monitörüne aktarmış ve kas liflerinin alanlarını kantitatif olarak belirlemiştir. Sonuçta distraksiyon uygulanan bölgedeki kas lifi alanlarının, kontrol grubuna göre daha az olduğunu söylemiştir. Bu çalışmada da, lokal ve sistemik olarak

uygulanan simvastatinin distraksiyon aralığındaki kallusa olan etkisini belirlemek için histomorfometrik yöntemlerle kantitatif analizler yapıldı. Bu amaçla deneklerden alınan kesitlerden sistematik rasgele örnekleme yöntemi ile belirlenenler, bilgisayar ortamına aktarıldı ve distraksiyon aralığındaki yeni oluşan kemiğin hem alanı hem de kalsifikasyon miktarı sayısal olarak değerlendirildi. Sonuç olarak gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farka rastlanmadı.

Kolesterolün düşürülmesinde yaygın kullanıma sahip olan simvastatinin, lokal ve sistemik uygulamalarının distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada, distraksiyon aralığındaki kallusa önemli bir etkisi tespit edilmedi. Bununla beraber hem radyolojik hem de histomorfometrik değerlendirmelerde istatistiksel açıdan önemli olmamasına rağmen, her iki deney grubunda da kemiğin kalsifikasyon miktarı azda olsa yüksek bulundu. Simvastatinin, distraksiyon aralığındaki rejenere kemik dokusuna etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için yeni çalışmalar yapılmasının gerektiği ve bu çalışmanın konuyla ilgili yapılacak araştırmalara ışık tutabileceği sonucuna varıldı.

## SONUÇLAR

Sistemik ve lokal olarak uygulanan simvastatinin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Ekspansiyon vidası modifiye edilerek elde edilen distraksiyon apareyinin stabilitesini koruyabildiği ve distraksiyon osteogenezisi uygulamasında başarılı olduğu,
2. Histolojik değerlendirmeler sonucu bütün deneklerde distraksiyon aralığının fibrovasküler doku ve yeni oluşmuş kemik trabekülleri ile kaplandığı,
3. Radyolojik değerlendirmeler sonucu her üç grup arasında, oluşan kallus alanı ve densitesi yönünden istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı, fakat yeni oluşan kallusun alan ve densitesinin lokal ve sistemik simvastatin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu,
4. Histomorfometrik değerlendirmeler sonucu her üç grup arasında kemik dokusu/bağ dokusu ve kemik dokusu/kemik iliği oranları açısından istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı, fakat kemik dokusu/kemik iliği oranlarının lokal ve sistemik simvastatin gruplarında kontrol grubuna göre sayısal olarak daha yüksek olduğu ve bunun sonucu, bu gruplarda oluşan yeni kemiğin kalsifikasyonunun daha iyi olduğu, tespit edilmiştir.

## ÖZET

Distraksiyon osteogenezisi osteotomi ile birlikte kemik segmentlerinin dereceli olarak ayrılmasıyla yeni kemik formasyonunun sağlandığı cerrahi bir tekniktir. Bu teknik oral ve maksillofasiyal cerrahide birçok probleme çözüm getirmesine rağmen, uzun bir tedavi süresi gerekliliği ile karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, mandibulanın distraksiyon osteogenezisinde, sistemik ve lokal simvastatin uygulamalarının erken kallus konsolidasyonu üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Bu amaçla on sekiz yetişkin Yeni Zelanda tavşanına unilateral mandibular osteotomi uygulanmıştır. Tavşanlar lokal simvastatin, sistemik simvastatin ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Tek yönlü internal distraksiyon apareyi osteotomi çizgisine dik olan düzleme göre yerleştirilmiştir. Bütün hayvanlarda, 7 günlük latent perioddan sonra, 10 gün boyunca günlük 0,8 mm oranla distraksiyona başlanmıştır. Lokal simvastatin grubunda, serum fizyolojik içinde çözüldürülmüş simvastatin, kollajen taşıyıcılara enjekte edilerek operasyon sırasında osteotomi bölgesine yerleştirilmiştir. Sistemik simvastatin grubuna, distraksiyon tedavisi süresince oral gavaj yolu ile günlük 10 mg/kg simvastatin uygulanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Hayvanların hepsi distraksiyon fazının tamamlanmasından 2 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

Yapılan radyografik ve histomorfometrik analizler sonucunda, gruplar arasında distraksiyon aralığındaki kallus alanı ve densitesi açısından anlamlı bir farka rastlanılmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Distraksiyon osteogenezisi, oral ve maksillofasiyal cerrahi, mandibula, simvastatin, statin.



## SUMMARY

Distraction osteogenesis is a surgical technique in which new bone formation is induced by gradual separation of bony segments by means of an appliance in conjunction with an osteotomy. Although the technique offers solutions to many problems in oral and maxillofacial surgery, it is characterized by prolonged treatment.

The aim of this study was to assess the effects of systemic and local applications of simvastatin on early consolidation of the callus in mandibular distraction osteogenesis.

Eighteen adult New Zealand White rabbits underwent unilateral mandibular osteotomy. Rabbits were divided into 3 groups as; local simvastatin, systemic simvastatin and control groups. A uni-directional internal distractor device was positioned along a plane perpendicular to the line of osteotomy. After 7 day latency period distraction was commenced at a rate of 0,8 mm/day for 10 days in all animals. In local simvastatin group, simvastatin dissolved in water for injection mixed with collagen sponge applied to osteotomy site during operation. Systemic simvastatin group was administered 10 mg/kg simvastatin per day by oral gavage, along distraction process. No treatment was applied to the control group. All animals were killed 8 weeks after the completion of the distraction phase.

The radiographic and histomorphometric analysis showed no significant difference in mean callus volume and density in distraction gap between all groups.

**Keywords:** Distraction osteogenesis, oral and maxillofacial surgery, mandibula, simvastatin, statin.

## KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu N: Güncel Farma List Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi, 2004.
2. Aida T, Yoshioka I, Tominaga K, Fukuda J: Effects of latency period in a rabbit mandibular distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32: 54-62, 2003.
3. Al Ruhaimi KA: Comparison of different distraction rates in the mandible: an experimental investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30: 220-7, 2001.
4. Al Ruhaimi KA: Effect of calcium sulphate on the rate of osteogenesis in distracted bone. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30: 228-33, 2001.
5. Annio D, Goguen LA: Distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular symphyseal defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 120: 911-6, 1994.
6. Aronson J, Hogue WR, Flahiff CM, Gao GG, Shen XC, Skinner RA, Badger TM, Lumpkin CK: Development of tensile strength during distraction osteogenesis in a rat model. *J Orthop Res*, 19: 64-9, 2001.
7. Ashinoff RL, Cetrulo CL Jr, Galiano RD, Dobryansky M, Bhatt KA, Ceradini CJ, Michaels J5th, McCarthy JG, Gurtner GC: Bone morphogenic protein-2 gene therapy for mandibular distraction osteogenesis. *Ann Plast Surg*, 52: 585-90, 2004.
8. Atagündüz P: Farmakoloji. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s:207-15, 1998.
9. Ayoub AF, Richardson F: A new device for microincremental automatic distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39: 353-5, 2001.

10. Ayoub AF, Richardson W, Koppel D, Thompson H, Lucas M, Schwarz T, Smith L, Boyd J: Segmental mandibular reconstruction by microincremental automatic distraction osteogenesis: an animal study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39(5): 356-64, 2001.
11. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K: Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res*, 15: 346-50, 2004.
12. Bail HJ, Kolbeck S, Lindner T, Dahne M, Weiler A, Windhagen HJ, Raun K, Skjaerbaek C, Flyvbjerg A, Qrskov H, Haas NP, Raschke MJ: The effect of growth hormone on insulin-like growth factor 1 and bone metabolism in distraction osteogenesis. *Growth Horm IGF Res*, 11: 314-23, 2001.
13. Bail HJ, Raschke MJ, Kolbeck S, Krummrey G, Windhagen HJ, Weiler A, Raun K, Mosekilde L, Haas NP: Recombinant species-specific growth hormone increases hard callus formation in distraction osteogenesis. *Bone*, 30: 117-24, 2002.
14. Banu J, Kalu DN: Effects of cerivastatin parathyroid hormone on the lumbar vertebra of aging male Sprague-Dawley rats. *Bone*, 31: 173-9, 2002.
15. Baur DA, Helman JI: Distraction osteogenesis of the mandible. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com), 25 Haziran 2003.
16. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, Fumagalli R, Paoletti R, Corsini A: Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis*, 137: S101-S109, 1998.

17. Bilston LE, Little DG, Smith NC, Williams P, Briody J: Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. *Clin Biomech*, 17: 716-8, 2002.
18. Bouletreau PJ, Warren SM, Longaker MT: The molecular biology of distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 30: 1-11, 2002.
19. Bouxsein ML, Turek TJ, Blake CA, D'Augusta D, Li X, Stevens M, Seeherman HJ, Wozney JM: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am*, 83: 1219-30, 2001.
20. Boyne PJ, Herford AS: Distraction osteogenesis of the nasal and antral osseous floor to enhance alveolar height. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(9 Suppl 2):123-30, 2004.
21. Braatvedt GD, Bagg W, Gamble G, Davidson J, Reid IR: The effect of atorvastatin on markers of bone turnover in patients with type 2 diabetes. *Bone*, 35: 766-70, 2004.
22. Campisi P, Hamdy RC, Lauzier D, Amako M, Rauch F, Lessard ML: Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 111: 201-8, 2003.
23. Campo AF: A simplified bone distractor for induced osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 110(6): 1485-91, 2002.
24. Cejka J, Kratochvil B, Cisarova I, Jegorov A: Simvastatin. *Acta Cryst*, C59: 428-30, 2003.

25. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, Goodman MJ, Gurwitz JH, LaCroix AZ, Platt R: Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*, 355: 2185-8, 2000.
26. Choi IH, Chung CY, Cho TJ, Yoo WJ: Angiogenesis and mineralization during distraction osteogenesis. *J Korean Med Sci*, 17: 435-47, 2002.
27. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol*, 70(2): 139-50, 1999.
28. Cummings SR, Bauer DC: Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA*, 283(24): 3255-7, 2000.
29. Çakmak M, Kocaoğlu M: İlizarov Cerrahisi ve Prensipleri. Doruk Grafik, İstanbul, s:1-4, 1999.
30. Davies J, Turner S, Sandy JR: Distraction osteogenesis – a review. *Br Dent J*, 185: 462-7, 1998.
31. Dirasuyan S: Distraksiyon osteogenezisi sonucu oluşan rejenere kemiğin sintigrafik ve histolojik olarak incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Estitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2000.
32. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD: Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet*, 355: 2218-9, 2000.
33. Edwards CJ, Russel RGG, Spector TD: Statins and bone: myth or reality. *Calcif Tissue Int*, 69: 63-6, 2001.

34. El-Bialy TH, Zaki AEM, Evans CA: Effect of ultrasound on rabbit mandibular incisor formation and eruption after mandibular osteodistraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 124: 427-34, 2003.
35. Endo A. The origin of statins. *Int Cong Ser*, 1262: 3-8, 2004.
36. Erdemli E, Serin S, Tekiloğlu M: Osteoporozu yeni çözüm. *AÜ Tıp Fak Derg*, 55(1): 11-6, 2002.
37. Fonseca RJ: *Oral and Maxillofacial Surgery. Volume 2*, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, p: 359-403, 2000.
38. Fujimura K, Bessho K, Kusumoto K, Konishi Y, Ogawa Y, Iizuka T: Experimental osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein2 in tissue with low blood flow: a study in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39(4): 294-300, 2001.
39. Garret IR, Mundy GR: The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res*, 4(4): 237-40, 2002.
40. Gasser JA: Fluvastatin and cerivastatin are not anabolic for bone after local or systemic administration of non-toxic doses in mice and rats. [www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp](http://www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp), 2001.
41. Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, Kornbrust DJ, Majka JA, Stubbs RJ, Bokelman DL: Animal safety and toxicology of simvastatin and related hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Med*, 87(4A): 28S-38S, 1989.
42. Groeneveld EH, Burger EH: Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol*, 142: 9-21, 2000.

43. Gutierrez G, Garret IR, Rossini G, Escobedo A, Horn D, Qiao M, Esperza J, Lalka D, Mundy GR: Dermal application of lovastatin for 5 days stimulates bone formation in ovariectomized rats by %160. [www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp](http://www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp), 2001.
44. Günhan Ö: Oral ve maksillofasiyal bölge lezyonlarında nicel (kantitatif) patoloji uygulamaları. Türk Oral Maksillofas Cer Dern 6. Uluslar arası Kongresi, S60, 1998.
45. Hagino T, Hamada Y: Accelerating bone formation and earlier healing after using demineralized bone matrix for limb lengthening in rabbits. *J Orthop Res*, 17: 232-7, 1999.
46. Hagiwara T, Bell WH: Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 28: 12-9, 2000.
47. Hasse ARF, Pörksen M, Zimmermann CE: Bilateral mandibular distraction in adult dogs with an epiperiosteal distractor. *Br J Oral Maxillofac Surg*, Article in Pres, 2004.
48. Haug RH, Nuveen EJ, Barber JE, Storoe W: An invitro evaluation of distractors used for osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 86: 648-59, 1998.
49. Havsa T: Ooferektomili sıçanlarda simvastatinin, kemik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Yüksek Lisans Tezi, 2002.
50. Horward CV, Reed MG: Three-dimensional measurement in microscopy, *Unbiased Stereology*. First Edition, BIOS Scientific Publishers, UK, 1998



51. Hu J, Li J, Wang D, Buckley MJ: Differences in mandibular distraction osteogenesis after corticotomy and osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31: 185-9, 2002.
52. Hu J, Zou S, Li J, Chen Y, Wang D, Gao Z. Temporospatial expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor during mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 31: 238-43, 2003.
53. Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part II. the influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Rel Res*, 239: 263-85, 1989.
54. Imola MJ: Craniofacial distraction osteogenesis. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com), 16 Ocak 2004.
55. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AHRW: A murine model of distraction osteogenesis. *Bone*, 27(5): 661-5, 2000.
56. Kayaalp O: *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, s: 553-82, 2002.
57. Kim IS, Park JW, Kwon IC, Baik BS, Cho BC. Role of BMP, betaig-h3 and chitosan in early bony consolidation in distraction osteogenesis in a dog model. *Plast Reconstr Surg*, 109: 1966-77, 2002.
58. King GJ, Liu ZJ, Wang LL, Chiu IY, Whelan MF, Huang GJ: Effect of distraction rate and consolidation period on bone density following mandibular osteodistraction in rats. *Archives of Oral Biology*, 48: 299-308, 2003.

- 59.** Kokoroghiannis C, Papaioannou N, Lyritis G, Katsiri M, Kalogera P: Calcitonin administration in a rabbit distraction osteogenesis model. *Clin Orthop*, 415: 286-92, 2003.
- 60.** Korkmaz A, Ayas B, Çiftçi N, Tümkaya L: A novel systemic field sampling approach for relatively large reference spaces used in neurostereological studies. *Neuroanatomy (Abstracts Book)*: 20P, 2003.
- 61.** Kramer FJ, Mueller M, Rahmstorf M, Swennen GR, Dempf R, Schierle H: Ortho- and heterotropic bone grafts in bifocal transport osteogenesis for craniofacial reconstruction – an experimental study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(6): 575-83, 2004.
- 62.** Kugiyama F, Kawaguchi F, Chung UI: BMP and bone formation. *Clin Calcium*, 14(1): 173-9, 2004.
- 63.** Kunz C, Adolphs N, Buescher P, Hammer B, Rahn B: Distraction osteogenesis of the canine mandible: The impact of acute callus manipulation on vascularization and early bone formation. *J Oral Maxillofac Surg*, 63: 93-102, 2005.
- 64.** La Croix AZ, Cauley JA, Jackson R, McGowan J, Pettinger M, Hsia J, Chen Z, Lewis C, Bauer DC, Daugherty S, McNeeley SG, Passaro M: Does statin use reduce the risk of fracture in postmenopausal women? Results from the women's health initiative observational study. *J Bone Miner Res*, 15(S1): S155, 2000.
- 65.** Lemperle SM, Calhoun CJ, Curan WR, Holmes RE: Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: a

comparitive study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction and cancellous autografting in dogs. *Plast Reconstr Surg*, 101:660-72, 1998.

**66.** Li G, Bouxsein ML, Cynthia L, Jian Li X, Wood M, Seeherman HJ, Wozney JM, Simpson H: Bone consolidation enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, 20: 779-788, 2002.

**67.** Li G, Viridi AS, Ashhurst DE, Simpson AHRW, Triffitt JT: Tissues formed during distraction osteogenesis in the rabbit area determined by the distraction rate: Localization of the cells that express the mRNAs and the distribution of types I and II collagens. *Cell Biol Int*, 24(1): 25-33, 2000.

**68.** Lips P: Statins and bone turnover. *Eur J Clin Invest*, 32:543-4, 2002.

**69.** Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, Gardiner EM, Cowell CT: Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res*, 18(7): 1300-7, 2002.

**70.** Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latini RA, Sinzinger H, Marchesi S, Mannarino E: Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism*, 53(6): 744-8, 2004.

**71.** Lynch SE, Genco RJ, Marx RE: *Tissue Engineering Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, p: 131-146, 1999.

72. Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N: Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem*, 92(3): 458-71, 2004.
73. Malkoç S: Mandibular orta hat distraksiyon osteogenezisinin dentofasiyal yapılar üzerine etkileri. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2002.
74. Maritz FJ, Conradie MM, Hully PA, Gopal R, Hough S: Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21: 1636-41, 2001.
75. Martinez-Gonzalez JM, Cano-Sanchez J, Campo-Trapero J, Gonzalo-Lafuente JC, Diaz-Reganon J, Vazquez-Pineiro MT: Evaluation of minipigs as an animal model for alveolar distraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99(1): 11-6, 2005.
76. McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT: Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg*, 107(7): 1812-27, 2001.
77. Mehrara BJ, Rowe NM, Steinbrech DS, Dudziak ME, Saadeh PB, McCarthy JG, Gittes GK, Longaker MG: Rat mandibular distraction osteogenesis: II. molecular analysis of transforming growth factor beta-1 and osteocalcin gene expression. *Plast Reconstr Surg*, 103: 536-47, 1999.
78. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA*, 283: 3205-10, 2000.

- 79.** Mofid MM, Inoue N, Atabey A, Marti G, Chao EYS, Manson PN, Kolk CAV: Callus stimulation in distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 109: 1621-9, 2002.
- 80.** Montagnani A, Gonelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, Lucani B, Gennari C: Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*, 32: 427-33, 2003.
- 81.** Mundy G, Garrett R, Haris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 286(5446): 1825-6, 1999.
- 82.** Mundy GR. Statins and their potetial for osteoporosis. *Bone*, 29(6): 495-7, 2001.
- 83.** Nakagawa T, Sugiyama T, Shimizu K, Murata T, Narita M, Nakamura S, Tagawa T: Characterization of the development of ectopic chondroid/bone matrix and chondrogenic/osteogenic cells during osteoinduction by rhBMP-2: a histochemical and ultrastructural study. *Oral Diseases*, 9: 255-63, 2003.
- 84.** Niederhagen B, Braumann B, Schmolke C, Apel T, Von Lindern JJ, Berge S: Tooth-borne distraction of the mandible. An experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 28: 475-9, 1999.
- 85.** Okubo Y, Bessho K, Fujimara K, Konishi Y, Kusumoto K, Ogawa Y, Iizuka T: Osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 at intramuscular, intermuscular, subcutaneous and intrafatty sites. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 29(1): 62-6, 2000.

- 86.** Opran VA, Wozney J, Csimma C, Lilly L, Riedel GE: Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clinical Orthop*, 395: 110-20,2002.
- 87.** Oxlund H, Andreassen TT: Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*, 34: 609-18, 2004.
- 88.** Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT: Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int*, 69(5): 299-304, 2001.
- 89.** Özdemir H, Akyıldız FF: Kemik defektleri ve deformitelerin giderilmesinde sirküler eksternal fiksatörlerin yeri ve kullanım prensipleri. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 34: 434-43, 2002.
- 90.** Özeç İ: Lokal olarak uygulanan recombinant human bone morphogenetic protein-2'nin distraksiyon osteogenezisi üzerine etkisinin deneysel olarak incelenmesi. C.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2003.
- 91.** Paoletti R, Corsini A, Bellosa S: Pharmacological interactions of statins. *Atherosclerosis*, 3(Supplements): 35-40, 2002.
- 92.** Patel PK, Han H: Craniofacial distraction osteogenesis. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com), 14 Şubat 2002.
- 93.** Perrien DS, Liu Z, Wahl EC, Bunn RC, Skinner RA, Aronson J, Fowlkes J, Badger TM, Lumpkin CK: Chronic ethanol exposure is associated with a local

increase in TNF- $\alpha$  and decreased proliferation in the rat distraction gap. *Cytokine*, 23: 179-89, 2003.

**94.** Rachmiel A, Aizenbud D, Pillar G, Srouji S, Peled M: Bilateral mandibular distraction for patients with compromised airway analyzed by three-dimensional CT. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34: 9-18, 2005.

**95.** Raschke MJ, Bail H, Windhagen HJ, Kolbeck SF, Weiler A, Raun K, Kappelgard A, Skiaerbaek C, Hass NP: Recombinant growth hormone accelerates bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis. *Bone*, 24: 81-8, 1999.

**96.** Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, MacMahon S, Sharpe N: Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 357: 509-12, 2001.

**97.** Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L: Statin decrease bone turnover in postmenopausal women: A cross-sectional study. *Eur J Clin Invest*, 32(8): 581-9, 2002.

**98.** Reyneke JP: Distraction osteogenesis – the future? *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39: 180-1, 2001.

**99.** Ribeiro JH, Fischer B, Struebe MG: Differential effects of simvastatin on mesengial cells. *Kidney International*, 66: 187-95, 2004.

**100.** Ripamonti U, Duneas N: Tissue morphogenesis and regeneration by bone morphogenetic proteins. *Plast Reconstr Surg*, 101: 227-39, 1998.

**101.** Roth DA, Gosain AK, McCarthy JG, Stracher MA, Lefton DR, Grayson BH: A CT scan technique for quantitative volumetric assessment of the mandible after distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg* 99(5): 1237-47, 1997.

- 102.** Rowe NM, Mehrara BJ, Dudziak ME, Steinbreck DS, Mackool RJ, Gittes GK, McCarthy JG, Longaker MT: Rat mandibular distraction osteogenesis: Part I. Histologic and radiographic analysis. *Plast Reconstr Surg*, 102(6): 2022-32, 1998.
- 103.** Ryoyama D, Sawaki Y, Ueda M: Experimental study of mechanical analysis in mandibular lengthening. Application of strain gauge measurement. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(3): 294-300, 2004.
- 104.** Sakou T: Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone*, 22: 591-603, 1998.
- 105.** Salbach P, Kreuzer J, Seibel MJH: Short term treatment with atorvastatin does not change bone turnover in patients with hypercholesterinemia: A randomised, controlled study. [www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp](http://www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp), 2001
- 106.** Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM: Distraction osteogenesis interactive course. Global Mednet Inc, <http://www.globalmednet.com\docdrom\INDEX.HTM>, 1999.
- 107.** Sciadini MF, Jhonson KD: Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein -2 as a bone graft substitute in a canine segmental defect model. *J Ortop Res*, 18:289-302, 2000.
- 108.** Seldin BS, Troulis MJ, Kaban LB: Evaluation of a semiburied, fixed-trajectory, curvilinear, distraction device in an animal model. *J Oral Maxillofac Surg*, 57: 1442-6, 1999.



- 109.** Shimazaki A, Inui K, Azuma Y, Nishimura N, Yamano Y. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits. *J Bone Joint Surg*, 82B: 1077-82, 2000.
- 110.** Siegel MI, Mooney MP: Appropriate animal models for craniofacial biology. *Cleft Palate J*, 27(1): 18-25, 1990.
- 111.** Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P: Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res*, 17: 2004-8, 2002.
- 112.** Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Gungör T, Harrity TW, Tamasi J, Rogers MJ, Feyen JHM: The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res*, 18: 88-96, 2003.
- 113.** Statins and bone fractures – update. *Bandolier Journal*, <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/cardiac/statbone.html>, 1994-2005.
- 114.** Stechow DV, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Müller R, Alexander JM: Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 4(8): 1-10, 2003.
- 115.** Stein EA, Farnier M, Liu M, Waldstreicher J, Mercuri M: Do statins affect bone metabolism? effects of simvastatin and atorvastatin on biomarkers of bone turnover. *J Am Coll Cardiol*, 37(2) Supplement 1: 268, 2001.
- 116.** Stewart KJ, Weyand B, Hof van't RJ, White SA, Lvoff GO, Maffulli N, Poole MD: A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg*, 52: 343-50, 1999.

- 117.** Swennen G, Dempf R, Schliephake H: Cranio-facial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: experimental studies. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31: 123-35, 2002.
- 118.** Swennen GRJ, Eulzer C, Schutyser F, Hüttmann C, Schliephake H: Assesment of the distraction regenerate using three-dimensional quantitative computer tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34: 64-73, 2005.
- 119.** Swennen GRJ, Schutyser F, Mueller MC, Kramer FJ, Eulzer C, Schliephake H: Effect of platelet-rich-plazma on cranial cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinical and radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Surg*, Article In Press, 2004.
- 120.** Takamine Y, Tsuchiya H, Kitakoji T, Kurita K, Ono Y, Ohshima Y, Kitoh H, Ishiguro N, Iwata H: Distraction osteogenesis enhanced by osteoblastlike cells and collagen gel. *Clin Orthop*, 339: 240-6, 2002.
- 121.** Terheyden H, Wang H, Warnke PH, Springer I, Erxleben A, Ludwig K, Rueger DC: Accelaration of callus maturation using rhOP-1 in mandibular distraction osteogenesis in a rat model. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32: 528-33, 2003.
- 122.** Thurmüller P, Troulis M, O'Neill MJ, Kaban LB: Use of ultrasound to assess healing of a mandibular distraction wound. *J Oral Maxillofac Surg*, 60: 1038-44, 2002.
- 123.** Troulis MJ, Glowacki J, Perrott DH, Kaban LB: Effects of latency and rate on bone formation in a porcine mandibular distraction model. *J Oral Maxillofac Surg*, 58: 507-13, 2000.

- 124.** Troulis MJ. Influence of distraction rates on the temporomandibular joint position and cartilage morphology in a rabbit model of mandibular lengthening. *J Oral Maxillofac Surg*, 59: 1460-1, 2001.
- 125.** Tüz HH: Mandibulanın distraksiyon osteogenezisi yöntemi ile uzatılması. Deneysel hayvan çalışması. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi, 2001.
- 126.** Van Staa TP, Wegman SLJ, F dV, Leufkens HGM, Cooper C: Use of statins and risk of fracture. *J Bone Miner Res*, 16(S1): S155, 2000.
- 127.** Wainwright CL: Statins-is there no end to their usefulness? *Cardiovascular Research*, 65: 296-8, 2005.
- 128.** Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients, *JAMA*, 283: 3211-6, 2000.
- 129.** Warren SM, Mehrara BJ, Steinbrech DS, Paccione MF, Greenwald JA, Spector JA, Longaker MT: Rat mandibular distraction osteogenesis: Part III. Gradual distraction versus acute lengthening. *Plast Reconstr Surg*, 107: 441-53, 2001.
- 130.** Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, Fujita H, Nakano T, Fujita T: Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med*, 110: 584-7, 2001.
- 131.** Weiss S, Baumgart R, Jochum M, et al: Systemic regulation of distraction osteogenesis: a cascade of biochemical factors. *J Bone Miner Res*, 17: 1280-1289, 2002.

- 132.** Williams PR, Smith NC, Yarborough CC, Little DG: Biphosphonates and nephrocalcinosis in a rabbit leg lengthening model: A histological and therapeutic comparison. *Pharmacol Toxicol*, 89: 149-52, 2001.
- 133.** Wong RWK, Rabie ABM. Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 43: 46-50, 2005.
- 134.** Wong RWK, Rabie ABM. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 41: 244-8, 2004.
- 135.** Yao W, Li CY, Farmer RW, Chen JL, Mo A, Cooper R, Chmielewski P, Setterberg RB, Jee WSS, Lundy MW: Simvastatin did not prevent bone loss in ovariectomized rats. [www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp](http://www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp), 2001.
- 136.** Yates KE, Troulis MJ, Kaban LB, Glowacki J: IGF-1, TGF- $\beta$  and BMP-4 are expressed during distraction osteogenesis of the pig mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31: 173-8, 2002.
- 137.** Yaturu S, Alferos MG, Deprisco C, Tynes J, Wade S: Statins and bone mineral density. [www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp](http://www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp), 2001.
- 138.** Yazawa M, Kishi K, Nakajima H, Nakajima T: Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 587-92, 2003.
- 139.** Yeung HY, Man Lee SK, Fung KP, Leung KS: Expression of basic fibroblast growth factor during distraction osteogenesis. *Clin Orthop*, 385: 219-29, 2001.
- 140.** Yudell RM, Block MS: Bone gap healing in the dog using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Oral Maxillofac Surg*, 58: 761-6, 2000.

**141.** Zimmermann CE, Harris G, Thurmuller P, Troulis MJ, Perrott DH, Rahn B, Kaban LB: Assesment of bone formation in a porcine mandibular distraction wound by computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(6): 569-74, 2004.

## ÖZGEÇMİŞ

14.11.1977 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kayseri'de tamamladım. 1995 yılında yüksek öğrenimime başladığım Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2000 yılında mezun oldum. Aynı yıl, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı;

Sayın Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. İlker ÖZEÇ'e, histomorfometrik değerlendirmelerinde yardımlarından ötürü Sayın Prof. Dr. Adnan KORKMAZ'a ve Sayın Dr. Bülent AYAS'a, histolojik değerlendirmelerinde yardımlarından ötürü Sayın Prof. Dr. Fahrettin GÖZE'ye, radyolojik değerlendirmelerinden ötürü Sayın Dr. Cesur GÜMÜŞ'e, istatistik değerlendirmelerde yardımlarından ötürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve değerli tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan YELER'e teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca destekleriyle bana güç veren değerli aileme ve eşime teşekkür ederim.

Distraksiyon apareyinin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Kervan Diş Laboratuarına teşekkür ederim.