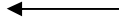
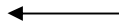


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**DENEYSEL KEMİK DEFEKTLERİNDE LOKAL OLARAK
UYGULANAN SİMVASTATİNİN İYİLEŞME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLER İLE
İNCELENMESİ**

BAHADIR DİNDAR

**DANIŞMAN
PROF.DR. SİNAN SOLEY**

**AĞIZ,DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ,DİŞ VE ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
PROGRAMI**

İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ağız,Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Programında Bahadır DİNDAR tarafından hazırlanan Deneysel Kemik Defektlerinde Lokal Olarak Uygulanan Simvastatinin İyileşme Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Yöntemler İle İncelenmesi başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

24 / 01 / 2012

Tez Sınav Jürisi**Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)****İmzası**

1.Prof.Dr. Sinan Soley İ.Ü. Dişhekim. Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerr. ABD

2.Prof.Dr. Cengizhan KESKİN İ.Ü. Dişhekim. Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerr. ABD

3.Prof.Dr. Behçet EROL A.Ü. Dişhekim. Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerr. ABD

4.Prof.Dr. Hülya Koçak BERBEROĞLU İ.Ü. Dişhekim. Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerr. ABD

5.Doç. Dr. Vakur OLGAC İ.Ü. Onkoloji Ens. Tümör Pat. ve Onko. Sito. BD

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Bahadır DİNDAR

İTHAF

Eşim Pınar'a, Annem, Babam, Kardeşim ve tüm sevdiklerime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ilgisini ve desteğini esirgemeyen, her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Sinan SOLEY'e

Başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Cengizhan KESKİN olmak üzere bana destek olan bütün hocalarıma,

Tezimin histolojik kısmının yapılmasında büyük emeği geçen Doç.Dr. Vakur OLGAÇ'a

Doktora eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım, bana destek olan sayın Dr. Dt. Yiğit ŞİRİN, Dr. Dt. Burak ÇANKAYA, Dr. Dt. M.Ali ERDEM, Dr. Dt. Cemil İŞLER, Dr. Dt. Sırmahan ÇAKARER, Dr. Dt. Barış KURTULUŞ, Dr. Dt. Natuk UYUMAZ'a ve eğitim sürecini paylaştığım Dr. Dt. Sabit DEMİRCAN, Dr. Dt. Selhan KAYA'ya

Deney aşamasında bana yardım eden Dt. Levent USLUCAN'a

Doktora eğitimim boyunca beni destekleyen ve yanımda olan değerli eşim Dt. Pınar Nesrin BIÇAK'a

Hayatım boyunca sevgi ve ilgileri ile her zaman yanımda olan sevgili annem Tülay DİNDAR, babam Selahattin DİNDAR, kardeşim Bahar DİNDAR'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kemik Dokusu.....	4
2.2. Kemiğin Yapısı.....	4
2.2.1. Kemiğin Makroskopik Yapısı.....	4
2.2.1.1. Kortikal Kemik	5
2.2.1.2. Trabeküler Kemik	6
2.2.2. Mikroskopik Yapı	7
2.2.2.1. Primer Kemik.....	7
2.2.2.2. Sekonder Kemik.....	8
2.2.2.3. Komposit & Bundle Kemik	8
2.2.3. Moleküler Yapı.....	8
2.2.3.1. Kollajen	9
2.2.3.2. Hidroksiapatit.....	9
2.2.3.3. Kollajen olmayan proteinler	10
2.3. Kemik Hücreleri	10
2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler	10
2.3.2. Osteoblastlar	11
2.3.3. Osteositler.....	11
2.3.4. Osteoklastlar	12

2.4. Kemik iyileşmesi	13
2.4.1. Enkondral Kemik İyileşmesi(Sekonder Kemik İyileşmesi)	14
2.4.1.1. Enflamasyon fazı.....	15
2.4.1.2. Reperatif Faz	16
2.4.1.3. Remodeling Safhası.....	17
2.5. Kemik Greftleri	18
2.5.1. Otojen kemik greftleri	20
2.5.2. Allogreftler	21
2.5.3. Ksenogreftler.....	23
2.5.4. Alloplastik Kemik Materyalleri	23
2.5.5. Kalsiyum Hidroksiapatit.....	24
2.5.6. Kalsiyum Sülfat	24
2.5.7. Trikalsiyum fosfatlar	24
2.6. Statinler	25
2.6.1. Statinlerin Farmakolojik Özellikleri	28
2.6.2. Yan Etkileri.....	28
2.6.3. Statinlerin Pleiotropik Etkileri	29
2.6.4. Statinlerin Kemik Üzerine Olan Etkileri.....	31
2.6.4.1. Osteoklast Aktivasyonuna Bağlı Kemik Rezorpsiyonun Azaltılması.....	31
2.6.4.2. Kemik Morfogenetik Protein-2 (BMP-2) Aktivasyonu ile Kemik Hacminde Artış.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Deney hayvanları ve grup dağılımları	33
3.2. Simvastatin Çözeltilisinin Hazırlanması.....	33
3.3. Cerrahi uygulamalar	34
3.4. Histopatolojik inceleme	37
3.5. İstatiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39
4.1. Işık Mikroskobu Değerlendirmeleri	39
4.1.1. 14. gün Otojen Kemik Grefti Grubu	39
4.1.2. 14. gün Trikalsiyum Fosfat Grubu.....	40
4.1.3. 14. gün Otojen Kemik Grefti + Simvastatin Grubu.....	40
4.1.4. 14. gün Trikalsiyum Fosfat + Simvastatin Grubu.....	41

4.1.5. 14. gün Kontrol Grubu	42
4.1.6. 28. gün Otojen Kemik Grefti Grubu	43
4.1.7. 28. gün Trikalsiyum Fosfat Grubu.....	44
4.1.8. 28. gün Otojen Kemik Grefti + Simvastatin Grubu.....	45
4.1.9. 28. gün Trikalsiyum Fosfat + Simvastatin Grubu.....	46
4.1.10. 28. gün Kontrol Grubu	47
4.2. İstatiksel Değerlendirmeler	48
4.2.1. İltihap Değerlendirmeleri	49
4.2.2. Nekroz Değerlendirmeleri	51
4.2.3. Fibrozis Değerlendirmeleri.....	53
4.2.4. Yeni Kemik Oluşumu Değerlendirmeleri	55
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ.....	74
KAYNAKLAR	75
HAM VERİLER.....	92
ETİK KURUL KARARI.....	94
ÖZGEÇMİŞ.....	95

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1: Grupların 2. ve 4. Hafta İltihap Değerlendirmeleri.....	49
Tablo 4-2: Grupların Kendi Aralarında İltihap Değerlendirmeleri.....	49
Tablo 4-3: Grafik Olarak İltihap Değerlendirmeleri.....	50
Tablo 4-4: Grupların 2. ve 4. Hafta Nekroz Değerlendirmeleri	51
Tablo 4-5: Grupların Kendi Aralarında Nekroz Değerlendirmeleri	51
Tablo 4-6: Grafik Olarak Nekroz Değerlendirmeleri.....	52
Tablo 4-7: Grupların 2. ve 4. Hafta Fibrozis Değerlendirmeleri	53
Tablo 4-8: Grupların Kendi Aralarında Fibrozis Değerlendirmeleri	53
Tablo 4-9: Grafik Olarak Fibrozis Değerlendirmeleri	54
Tablo 4-10: Grupların 2. ve 4. Hafta Yeni Kemik Yapımı Değerlendirmeleri.....	55
Tablo 4-11: Grupların Kendi Aralarında Yeni Kemik Yapımı Değerlendirmeleri	55
Tablo 4-12: Grafik Olarak Yeni Kemik Yapımı Değerlendirmeleri.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kemiğin Yapısı	7
Şekil 2-2: a)simvastatin b)lovastatin c)pravastatin d) fluvastatin e) atorvastatin	26
Şekil 2-3: HMG-KoA Redüktaz(Mevalonat) Yolu.....	27
Şekil 3-1: Femurun Açığa Çıkartılması.....	35
Şekil 3-2: Femurdan Otojen Greft Alınması.....	35
Şekil 3-3: Femurdan Alınan Otojen Greft	35
Şekil 3-4: Mandibulada Hazırlanmış Olan Defekt.....	36
Şekil 3-5: Otojen Greftin Yerleştirilmesi	36
Şekil 3-6: Defekt Bölgesindeki Otojen Greft	36
Şekil 3-7: TKF Greftin Yerleştirilmesi.....	37
Şekil 3-8: Defekte Yerleştirilmiş Olan TKF Greft.....	37
Şekil 3-9: Antibiyotik Sprey Uygulanmış Kesi Bölgeleri	37
Şekil 4-1: 14. gün Otojen Greft Grubu (H&E x100).....	39
Şekil 4-2: 14.gün TKF Greft Grubu (H&E x200).....	40
Şekil 4-3: 14. gün OTO+SİM Grubu (H&E x200)	41
Şekil 4-4: 14.gün TKF+SİM Grubu (H&E x100).....	42
Şekil 4-5: 14.gün Kontrol Grubu (H&E x100).....	43
Şekil 4-6: 28.gün Otojen Greft Grubu (H&E x100).....	44
Şekil 4-7: 28.gün TKF Greft Grubu (H&E x100).....	45
Şekil 4-8: 28.gün OTO+SİM Grubu (H&E x200)	46
Şekil 4-9: 28.gün TKF+SİM Grubu (H&E x100).....	47
Şekil 4-10: 28. Kontrol Grubu (H&E x100).....	48

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- PDGF:** Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
BMP: Kemik Morfogenetik Protein
PTH: Paratrioid Hormon
PTHrP: Paratrioid Hormon ilişkili Protein
CSF: Koloni Stimule edici Faktör
RANK: Nükleer Faktör kappa B
M-CSF: Makrofaj Koloni oluşturuçu Faktör
OPG: Osteoprotegerin
TNF- α : Tümör Nekrotizan Faktör- α
IL: İnterlökin
FGF-2: Fibroblast Büyüme Faktör
ECGF: Endotelyal Hücre Büyüme Faktörü
TGF β : Transforming Büyüme Faktörü β
HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HMG-KoA: 3-hidroksil-3-metilglutaril koenzim-A
LDL: Düşük Yoğunluktaki Lipoprotein
CYP450: Sitokrom P-450
FPF: Farnesil Pirofosfat
GGPF: Geranilgeranil Pirofosfat
OTO: Otojen kemiğin izotonik NaCl solüsyon ile hazırlandığı grup
OTO+SİM Otojen kemiğin simvastatin çözeltisi ile hazırlandığı grup
TKF: Trikalsiyum fosfat greftin izotonik NaCl solüsyon ile hazırlandığı grup
TKF+SİM: Trikalsiyum fosfat greftin simvastatin çözeltisi ile hazırlandığı grup
H&E: Hematoksilen-Eozin
COX-2: Siklooksijenaz-2

ÖZET

DİNDAR B. Deneysel kemik defektlerinde lokal olarak uygulanan simvastatinin iyileşme üzerine etkilerinin histopatolojik yöntemler ile incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2012.

Dişhekimliği cerrahisinde kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu ve yetersiz kemik miktarının artırılması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Otojen greftlerin kullanımı kemik ogmentasyonları arasında altın standart olarak kabul edilseler de limitli miktarda alınmaları, rezorbsiyona uğramaları gibi birçok komplikasyon oluşturabilirler. Trikalsiyum fosfat(TKF) uzun yıllardır kemik ogmentasyonlarında güvenle kullanılan ve yararlı etkileri olduğu gösterilmiş olan sentetik bir kemik greftidir. Birçok çalışmada yararlılıkları otojen greftler ile karşılaştırılmıştır. Kolestrol düşürücü bir ilaç olan simvastatinin kemik iyileşmesi ve metabolizması üzerine olumlu etkileri olabileceği yönünde birçok yayın bulunmaktadır. Otojen greftlerin başarısını arttırmak amaçlı olarak simvastatin kullanımının etkinliğini trikalsiyum fosfat greftler ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda 60 adet Wistar-Albino sıçan 5 ayrı gruba ayrıldı. Gruplardan 2 tanesinde mandibulada oluşturulan tam kalınlıktaki defekt alanında deneklerin femurlarından alınan otojen greft, gruplardan bir tanesinde 0,1mg simvastatin ile beraber diğerinde ise tek başına uygulandı. Diğer 2 grupta ise sıçanların mandibulalarında oluşturulan deneysel defektlerde simvastatin ile beraber ya da tek başlarına TKF greft kullanıldı. 1 gruptaki defektler boş bırakılarak kontrol grubu olarak kullanıldı.14. ve 28 günlerde histopatolojik inceleme için hayvanlar sakrifiye edildi. Histopatolojik inceleme sonrası yapılan istatistiksel değerlendirmede kemik iyileşmesi açısından 14. ve 28. günde gruplar arasında bir farklılık gözlenmedi.

Otojen kemik grefti uygulamalarında simvastatin etkinliğinin incelenmesi ve optimum dozunun bulunması amaçlı daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : Otojen, Deneysel Kemik Defekti, Trikalsiyum fosfat, Statin, Simvastatin

ABSTRACT

DINDAR B. Histological evaluation of locally applied simvastatin in healing of experimental bone defects. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral & Maxillofacial Surgery Doctoral Thesis. İstanbul. 2012

Several methods are used for reconstructing of bone defects and increasing deficient bone volumes in oral and maxillofacial surgery. Although autogenous bone grafting is considered as gold standart among all bone augmentation procedures, limited available bone sources, high resorbtion rate are some of the complications of this procedure. Tricalcium phosphate (TCP) is a synthetic bone grafting material that has been used beneficially and safely for years. There are several research comparing the results of bone augmentations between autogenous and TCP grafts. Simvastatin is a lipid-lowering drug may have also positive effects on bone healing and metabolism considered in numerous published articles. The efficiency of locally applied simvastatin use in order to enhance success of autogenous bone grafting have been evaluated comparatively with TCP grafts.

60 Wistar albino rats has been divided in 5 groups. The mandibular defects in rats had been treated with autogenous bone harvested from femoral bone with or without 0,1mg simvastatin in 2 groups. TCP graft with or without 0,1mg simvastatin is the choice of treatment in mandibular defect of 2 other experimental group. Defects left empty in a group served as control group. Animals were sacrificed in 14. ve 28. days for histological evaluation. Statistical analysis showed no differences for bone healing between in any groups.

Several other researchs are needed to be done for evaluating the efficiency of simvastatin in bone healing and determining the optimal dose

Key Words: Autogenous, Experimental Bone Defect, Tricalcium phosphate, Statin, Simvastatin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik dokusu orjinal yapısını restore etmek için eşsiz bir potansiyele sahip olsa da travma, kistler, tümörler, enfeksiyonlar veya doğumsal anomaliler nedeniyle büyük defektler tam olarak iyileşemeyebilirler. Tam bir iyileşme için cerrahi ve farmakolojik yöntemlerin kullanılması gerekebilir. Diş hekimliğinde ve diğer tıp alanlarındaki araştırmalarda kemik defektlerinin tedavisi amaçlı çalışmalar önemli yer kaplamaktadır. Çene yüz bölgesinde iyi bir estetiğin sağlanması ve kas iskelet fonksiyonun geri kazandırmak için yeterli hacimde kemik dokusuna sahip olunması gerekir. Cerrahi olarak geniş kemik defektlerinin yeterli ve öngörülebilir rekonstrüksiyonu çözülmesi gereken ciddi problemler içermektedir. Kemik defektlerinde iyileşme oranı daha çok yara bölgesinin hacmi ile ilgilidir. Eğer defekt hacmi osteojenik dokuların iyileşme kapasitesinden daha fazla ise fibroblastların daha hızlı göç etme kapasitelerine bağlı olarak kemik dokusu yerine hacimce daha baskın bağ dokusu oluşmasına neden olur. [54,89]

Günümüzde oluşmuş ya da oluşabileceği düşünülen kemik defektlerinin önlenmesi ve rekonstrüksiyonu amaçlı bir çok cerrahi yöntem bulunmaktadır. Otojen, allojen ve sentetik greft materyallerinin kullanıldığı ogmentasyon yöntemleri, rezorbe olabilen ya da olamayan kollajen, polilaktik asid, poliglikolik asid, kalsiyum sülfat, teflon, titanyum, gore-teks gibi bariyer membranların kullanılarak yumuşak dokuların defekt alanında rejenerasyonunun engellendiği yönlendirilmiş doku rejenerasyonu teknikleri, kontrollü olarak yaratılan kemik kırıklarının çeşitli apareyler ile gerekli büyüklükte ve yönlerde kuvvetler uygulanarak kırık segmentleri arasında yeni kemik alanlarının oluşturulduğu distraksiyon yöntemleri kısaca cerrahi yöntemler olarak sıralanabilir. Cerrahi yöntemlerin yanında kemik iyileşmesindeki biyolojiyi etkileyerek oluşabilecek potansiyel iyileşmenin hızlandırılması ve arttırılması amaçlı farklı yöntemler bulunmaktadır. Biyofiziksel kemik stimülasyonu olarak tanımlanan elektromanyetik alanların ve direk elektrik akımlarının kullanılması, ultrasonik dalgaların kullanılması, düşük düzeyli lazer kullanılması gibi farklı yöntemler uzun yıllardır araştırılmakta ve araştırılmaya devam etmektedir. [65,86,89,101,138]

Son yıllarda moleküler tıbbın gelişmesi kemik iyileşmesi sırasında biyolojik olayların sıralamasının ve rol alan biyolojik mediyatörlerin çok daha iyi anlaşılmasını

sağlamıştır. Bu anlayış ışığında platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü(IGF), kemik morfogenetik proteinleri (BMPler) gibi yara bölgesinde damarlanmayı arttırmada ve kemik iyileşmesinde rol alan bu yapıların trombositten zengin plazma yöntemleri ile veya rekombinant sentezlenerek direkt kullanılmaları olumlu sonuçlar vermektedir. Hücresel temelde görev yapan bu yapıların dışında kalsiyum iyon yoğunluğundan sorumlu paratirioid hormon gibi sistemik hormonların veya peptidlerin de çeşitli şartlar altındaki kemik iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmaktadır. Elde edilmeleri , saklama ve taşıma koşulları zor ve pahalı olan bu yöntemler dışında benzeri etkiler oluşturabilecek farmakolojik ajanların kemik iyileşmesini stimule etmek amaçlı kullanılmaları da diğer bir araştırma alanıdır. Özellikle kanser hastalarında kemik metastazlarını önlemek için kullanılan bisfosfonatların, kan kolestrol seviyelerini düşürmek amaçlı kullanılan statin grubu ilaçların ve son dönemde çeşitli antienflamatuar ilaçların kemik iyileşmesi üzerine etkileri konulu bir çok basılı makale bulunmaktadır. Her ne kadar kemik iyileşmesini hızlandırmak ve arttırmak amaçlı bir çok farklı yöntem bulunsa da her yöntemin bazı kısıtlamaları ve zorlukları bulunmaktadır. Bu nedenle cerrahi ve diğer yöntemler bazı durumlarda tek başlarına ya da kombine olarak diğer yöntemlere gereksinim duymaktadırlar.[4,61,103,128]

Çok uzun zamandır otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul edilmektedir. Kemik greftleri arasında osteogenesis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyonu sağlayabilen yegane materyal olan otojen kemik greftleri aynı bireyden alınmasından dolayı hastalık taşıma riski oluşturmamaktadır. Çene yüz cerrahisinde ve implantolojide ağız içinde semfis, ramus ve tüberler gibi bölgelerin ve ağız dışında iliak, tibia, kosta ve kalvaria gibi farklı bölgelerin donör saha olarak kullanıldığı görülmektedir. İkinci bir cerrahi saha gerektirdiğinden morbitidenin artmasına neden olması ve alınabilecek greft materyalinin kısıtlı olması önemli birer dezavantajdır. Bu nedenle otojen kemik grefti uygulamalarındaki başarının artırılması önemli bir amaçtır.[54,153]

Kemik morfogenetik proteinleri genellikle büyüme faktörleri olarak algılandılar da aslında farklı bir protein ailesidir. Kemik morfogenetik faktörler diğer kemik ile ilişkili büyüme faktörlerinin aksine çevrede osteoprogenitör hücrelere ihtiyaç duymazlar ve mezenkimal hücrelerin kıkırdak ve kemik oluşturan hücrelere direkt dönüşümünü

sağlayabilirler. Bu etki ektopik bölgelerde büyüme faktörlerinin herhangi bir kemik yapısı oluşturmamasına rağmen kemik morfojenetik proteinlerinin ektopik kemik oluşumu sağlaması ile gösterilmiştir.

Farmakolojide pleiotropik etki herhangi bir ilacın geliştirilme amacının dışında gösterdiği etkiler için kullanılan bir terimdir. Bu etki zararlı yan etkilerde olabilmekle beraber daha çok yararlı farklı etkileri için kullanılmaktadır. 1999 yılında Mundy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farklı doğal bileşenlerinin kemik üzerine etkileri araştırılmış ve 30000 bileşen arasından statin grubu içerisinde yer alan lovastatin ve simvastatinin kemik morfojenetik proteini artışına ve kemik yapımında da artışa neden olduğunu in vitro ve in vivo olarak bulunmuştur. Simvastatinlerin kemik morfojenetik protein ve kemik oluşması üzerine pleiotropik etkilerinin Mundy tarafından ortaya konulmasından sonra bir çok araştırmacı statinlerin kemik üzerine etkilerinin, optimal dozların ve taşıyıcıların belirlenmesini sağlamak amaçlı bir çok çalışma yapmışlardır ve araştırmaya devam etmektedirler.[52,103]

Otojen kemik ogmentasyonunda başarının artırılmasına yönelik olarak çalışmamızda simvastatinin daha önceden yapılan başka çalışmalarda taşıyıcı olarak kullanılan trikalsiyum fosfat greft materyali ile otojen kemik materyali arasındaki başarı oranlarını değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik yapısal destek ve kalsiyum depolaması gibi iki ana göreve sahip canlı özelleşmiş bir bağ dokusudur. Yetişkin iskelet sistemi osteoklast ve osteoblastlar tarafından sürekli koordine edilen bir yapım ve yıkım sürecinde dinamik bir yapıdadır. Bu yapım ve yıkım süreci bütün hayat boyunca İntrinsic (kimyasal) ve Extrinsic (mekanik) sinyallerin altında işler. Yapısal destek görevi dışında barındırdığı kemik iliği sayesinde kan hücrelerinin üretilmesini sağlayarak dolaşım ve bağışıklık sistemi için büyük önem taşır. Hücre içi iletişim yollarında gerekli bir element olan kalsiyum depolama görevi kemik dokusunun ve iskelet sisteminin endokrin sistemdeki rolünü belirler. [54,107]

Kemik matriksi organik ve inorganik bir yapıya sahiptir. Kemiğin inorganik kısmı kuru ağırlığının %65'ini oluşturur. Büyük bir miktarı hidroksiapatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde olmak üzere kalsiyum, fosfor daha az miktarlarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, sodyum ve potasyum gibi bileşenlerden oluşur. Organik komponent ise daha çok tip 1 kollajen içeren fiberlerden oluşmaktadır. Tip 1 kollajen organik matriksin yaklaşık olarak %80-90'nını oluşturmaktadır. Tip 1 kollajen dışında hücresel elementler osteokalsin, osteopontin sialoprotein gibi farklı glikoproteinler kemiğin organik matriksine katılırlar. [57]

2.2. Kemiğin Yapısı

Kemiğin yapısını 3 farklı düzlemde inceleyebiliriz:

- 1.Makroskopik Yapı
- 2.Mikroskopik Yapı
- 3.Moleküler Yapı [30,54]

2.2.1. Kemiğin Makroskopik Yapısı

İnsan ve diğer memelilerin kemikleri genel olarak kortikal(kompakt) veya kansellöz (trabeküler, süngerimsi) olarak sınıflandırılırlar. Kortikal kemik daha çok uzun kemiklerin gövde bölgelerinde, proksimal ve distal uçlarında ise trabeküler kemiği

sarmış olarak bulunurlar. Trabeküler kemik ise kortikal kemik tarafından sarılmış olarak uzun kemiklerde, küçük kemiklerin iç bölgelerinde ya da vertabralarda bulunur.[165]

Bir çok durumda aslında her kemik bölgesinde kortikal ve trabeküler kemik bir arada bulunurlar fakat miktarları ve dağılımları farklılık gösterir. Bazı kemiklerin iç bölgelerinde mineralize olmayan alanlarda kemik iliği bulunmaktadır. Kemik iliği kan damarları, sinirler ve çok farklı hücreleri içeren bir dokudur. Kemik iliğinin asli görevi kan içerisinde bulunan hücrelerin üretilmesidir.[54]

2.2.1.1. Kortikal Kemik

İskelet sisteminin yaklaşık %80-85'ini kortikal kemikler oluşturmaktadır. Kortikal kemik mobilizasyona yardımcı olma, gelen kuvvetlere karşı direnç gösterme ve hayati organları korumak gibi görevleri vardır.[106] Kortikal kemik içerisinde mikroskobik düzeyde kanalcıklar bulunduran sert ve yoğun bir kitledir. Bu kanalcıkları oluşturan küçük kat kat kemik bölümlerine lameller adı verilir. Uzun kemiklerin diafizlerinde daha çok olmak üzere dört farklı lamel tipi bulunmaktadır. Dış çevresel(outer circumferential) lameller, iç çevresel(inner circumferential) lameller, osteonlar(Haversian Kanal Sistemi) ve interstisyel(interstitial) lameller olarak sınıflandırılırlar. Bu yapısal özellikleri ve bu lamellerin geometrik dizilimleri saydığımız görevleri yerine getirmesini sağlar.[97,139]

Dış çevresel lameller periostun en alt tabakasında bulunurlar ve diafizin en dış tabakasını oluştururlar. İçerdikleri Sharpey lifleri periostun kemik yüzeyine sıkıca tutunmasını sağlar. İç çevresel lameller dış çevresel lamellere benzerler, kansellöz kemik trabekülleri bu tabakaya bağlı olarak kemik iliğine doğru gelişim gösterirler.[57]

Kortikal kemiğin merkezdeki kan damarları çevresinde kümelenmiş kemik silindirleri şekline organize olmasına Haversian kanal sistemi ya da Osteonlar denir. Haversian kanal sistemleri kemiğin uzun eksenine paralel olarak dizilmişlerdir. Osteonlar ortalama olarak 200 µm çapındadırlar ve osteonların ortasında kan damarları ve sinirleri barındıran yaklaşık 50 µm çapında Haversian kanalları bulunmaktadır. Damar-sinir paketini barındıran bu kanalların iç yüzünü ince bir osteoblastlar ve osteoprogenitör hücreler tabakası döşemektedir. Haversian kanal sistemi içerisindeki damar-sinir paketi ile bağlantılı, osteonların kendi aralarında ve kemik dış yüzeyi ile iletişimi sağlayan kemik yüzeyine dik seyreden Volkmann Kanalları bulunmaktadır. Bu kanal sistemleri Haversian kanallarına dik veya oblik olarak bağlanırlar. Bu kanalların

çevresinde herhangi bir lamel oluşumu bulunmamaktadır. Lameller yapının içerisinde osteositler bulunmaktadır. Kanalikuli adı verilen ayrı bir ağ sistemi osteositlerin kendi aralarında, Haversian ve Volkman kanalları ile iletişimini sağlar.[57,76,165]

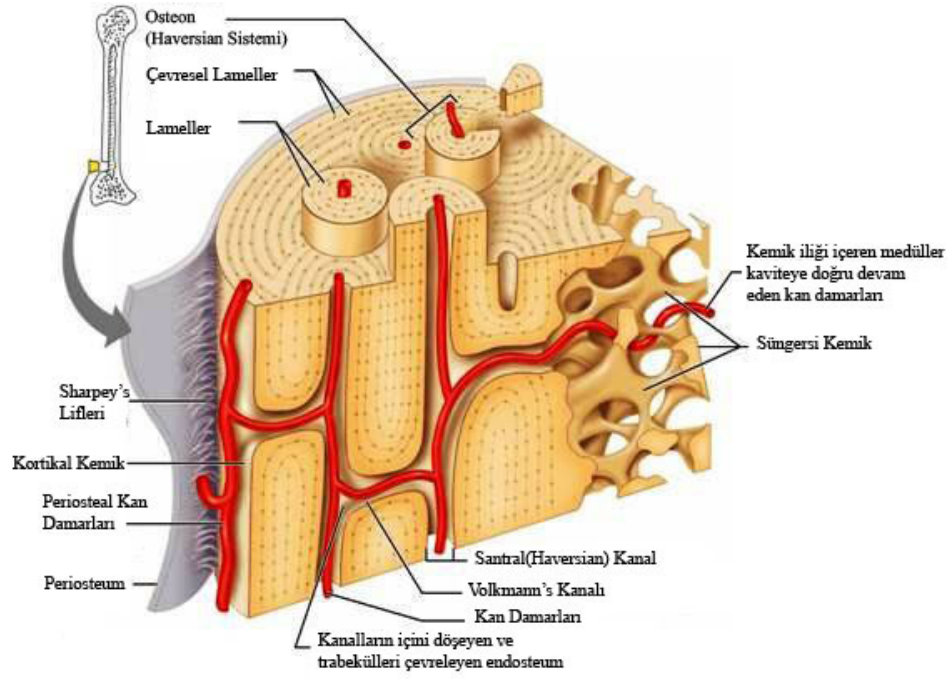
Haversian kanalı çevresinde osteonlar halka lameller halinde dizilirler. İlk olarak en dışarıdaki halka oluşur ve içe doğru kanalı daraltarak lamel sayısı artar. Ortalama olarak bir kanal çevresinde en fazla 4-20 arası lamel oluşabilir. Bu sayı lameller içerisindeki hücrelerin beslenme kapasitesine göre belirlenir. Hücreler ile en yakın damar arasındaki uzaklık yaklaşık minimum 300 µm olmalıdır ki, metabolik alışveriş sağlanabilsin. Başka bir deyişle Volkman kanallarının, kanalikulilerin osteositler arasındaki dizilimi, yaptıkları anastomozlar bu kalınlıkları belirler. Kortikal kemik gözenekli yapısı toplam miktarın %5-10'nu arasındadır. Bu gözenek miktarı Haversian kanalları, Volkman kanalları ve resorbsiyon kavileri tarafından belirlenir. Resorbsiyon kavileri osteoklastlar tarafından remodeling safhasında ortaya çıkartılan geçici boşluklardır. Bunun yanında toplam porosite içerisinde osteositlerin kemik matriksi içerisine gömüldükleri lakünalar ve iletişim kanalları olan kanalikuliler sadece %10'luk bir yer teşkil ederler.[30,96]

2.2.1.2. Trabeküler Kemik

Kansellöz veya süngerimsi kemik olarak da adlandırılan trabeküler kemik küboidal kemiklerde (vertebralar), düz kemiklerde, uzun kemiklerin medüller kavilerinde ve metafizlerinde bulunurlar. Toplam kemiklerin %15-20'sini oluştururlar. Kemik matriksi trabekül denilen üç boyutlu her biri yaklaşık 200 µm kalınlığında kafes tarzında yapısal elementlerden oluşur.[54,96,165]

Trabeküler kemikte %75-95 arasında gözenekli bir yapıya sahiptir. Bu gözenekler kemik iliği ile bağlantılı ve doludurlar. Bu gözenekler kan hücrelerinin aktif olarak üretildiği dönemde yada mezenkimal kök hücreler için depo olarak kullanıldığında kırmızı renktedir. Yaşlanmayla beraber bu boşluklar yağ depolama için kullanılmaya başlandığı zaman sarı renkte gözlenirler.[54,165]

Trabeküllerin dizilimleri ve yönlenmeleri rastgeledir. Fakat bazı bölgelerde iliak kemikte olduğu gibi gelen fonksiyonel yüklere göre hizalanma oluştururlar. Trabeküllerde aslında lameller tarzda yapılardan oluşmaktadırlar ama dizilimleri paralel olmadığından girintili çıkıntılı bir görünümüleri bulunmaktadır.[38]



Şekil 2-1: Kemiğin Yapısı

2.2.2. Mikroskopik Yapı

Makroskopik olarak incelendiğinde kortikal ve trabeküler olarak sınıflandırılan kemik mikroskopik olarak da temelde iki farklı tipte bulunmaktadır. Primer ve sekonder kemik olarak adlandırılmaktadırlar. Ayrıca kompozit ve bundle kemik tipleride bulunmaktadır. Kemiği oluşturan, yapımına katılan ve metabolizmasının işlemesine yardımcı olan temel hücreler osteositlerin, osteoblastların, osteoprogenitör hücrelerin ve osteoklastlarında mikroskopik temelde ele alınması gerekir.

2.2.2.1. Primer Kemik

Primer kemik fetal gelişim sırasında ve kemik iyileşmesi sırasında oluşturulan çoğunlukla geçici kemik oluşumlarıdır. Yalnızca kafatasında düz kemiklerin suturlarında, diş soketlerinde ve bazı tendonların bağlanma bölgelerinde daimi olarak bulunabilirler. Yaşam süresince yetişkinlerde primer kemik sekonder kemikle yer değiştirir. Bu işleme remodeling denmektedir. Primer kemik olgunlaşmamış kemik ya da woven kemik olarak da adlandırılmaktadır. Primer kemik dokusunda kollajen lifleri düzensiz bir yapıda bulunmaktadır. Mineral içeriği sekonder kemiğe göre daha düşükken içerdiği osteosit oranı daha yüksektir.[57,76]

Primer kemik ya da woven kemik iyileşme sırasında büyük öneme sahiptir. Çok çabuk oluşabilmektedir, yaklaşık olarak oluşma hızı 30-60mm/gün'dür. Organize olmayan bir yapıya sahip olduğundan biyomekanik olarak daha güçsüzdür. Hızlıca mineralize olarak yerini iyileşme sırasında sekonder kemiğe bırakır.[54]

2.2.2.2. Sekonder Kemik

Lameller kemik veya olgunlaşmış kemik olarak adlandırılan sekonder kemik daha çok yetişkinlerde bulunur. Primer kemiğin remodeling sonrası yerini sekonder kemiğe bırakması sonucu bir önceki bölümde anlattığımız Haversian kanalları çevresinde paralel veya eşmerkezli yerleşim gösteren 3-7 µm kalınlığında lamellerden oluşmaktadır. Sekonder kemik matriksi primer kemik matriksine göre daha kalsifiyedir.[57,76]

Lameller kemik vücutta yüklere en çok karşı koyabilen son derece güçlü bir kemiktir. İyi organize olmuş kollajen proteini ve mineralizasyon bu kuvvetli yapıyı sağlamaktadır. Haversian kanalından dışarıya doğru incelendiğinde her lamel içerisinde birbirine paralel ve sarmal yapıda seyreden kollajen lifleri komşu lameldeki kollajen lifleri ile ters doğrultuda sarmal yaptıklarından birbirlerini dik açı ile keserler. Bu polarize ışık altında incelenen Haversian kanal sisteminde parlak ve karanlık alanların gözükmesinin sebebidir. Kollajen liflerinin bu şekilde dizilmeleri lameller kemiğin baskı ve torsiyon kuvvetlerine direncini artırmaktadır. Lameller kemik günlük ortalama 0,6-1mm hızla primer kemiğe oranla çok daha yavaş oluşmaktadır.[37,54]

2.2.2.3. Komposit & Bundle Kemik

Primer kemikten sekonder kemiğe geçiş sırasında lameller kemiğin woven kemik içerisinde görülebildiği geçiş dönemindeki kemiğe komposit kemik denmektedir. Bundle kemik ise ligamanların ve eklemlerin çevresinde çizgisel iç bağlantılara sahip başlıca kemiktir.[54]

2.2.3. Moleküler Yapı

Moleküler seviyede kemik kollajen (Tip 1), su, hidroksiapatit ve küçük miktarlarda proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinlerden oluşur. Basit olarak kollajen lifleri ile mineralize kristallerin bir karışımı olarak değerlendirilebilir.[54,165]

2.2.3.1. Kollajen

Kemiğin organik matriksinin büyük bölümü Tip 1 kollajenden oluşmuştur. Kollajenin ilk olarak tanımlanmasının üzerinden 150 seneden fazla geçmiştir. Bağ dokusunun ana bileşenidir. Memelilerde en fazla bulunan proteindir.[45]

Kollajenin ana molekülü tropokollajendir. Tropokollajenler de hücrenin içinde üretilen prokollajenlerden oluşur. Bugüne kadar tespit edilmiş 29 adet farklı kollajen bulunmaktadır.[140]

Tip 1 kollajen molekülünde iki adet $\alpha 1$ polipeptid ve bir adet $\alpha 2$ polipeptid zinciri üçlü sarmal yaparlar. Daha sonra bu kollajen molekülleri birleşerek kollajen liflerini oluştururlar. 300 nm uzunluğunda olan kollajen molekülleri bir birlerinin üstüne çakışmayacak bir tarzda dizilim gösterdiklerinden aralarında meydana gelen gözeneklere inorganik matriks tuzları çökebilir.[17,38,43]

Kollajen ve hidroksiapatit oran ve dizilimleri kemiğin mekanik kuvvetlere karşı olan direncini belirler. Kollajen kemiğe çekme kuvvetlerine karşı direnç ve esneklik kazandırır. Kemik içinde bulunan kollajen ortadan kaldırılması halinde kemiğin orijinal şekli bozulmaz ancak kolayca kırılabilir hale gelir. Kollajen eksikliklerinde yada bozukluklarında osteogenesis imperfekta, osteoporosis, osteoartrosis, Ehlers-Danlos sendromu, bir çok osteokondroplasiler gibi iskelet sistemini etkileyen hastalıklar ortaya çıkmaktadır.[30,54,98]

2.2.3.2. Hidroksiapatit

Kemiğin mineralize bölümünü oluşturan başlıca molekül hidroksiapatittir. Hidroksiapatit, doğada da bulanabilen, kristal formundaki fosfat minerallerinin(apatit) OH^- iyonu barındırdığı durumda verilen isimdir. Kemikte bulunan bu molekül röntgen ışını difraksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda aynı sonuçları verse de kemik içindeki mineralizasyonda doğal formdaki kadar saf değildir. Önemli miktarda amorf kristalize olmayan kalsiyum fosfat bulunmaktadır. Ayrıca çok az miktarlarda karbonat, magnezyum, florid ve strontium elementleri kristal yüzeyinde ya da kristal yapısının içine katılmış halde bulunabilirler. Elektron mikroskobu çalışmaları kollajen fibrilleri arasındaki hidroksiapatit kristallerinin yüzey iyonlarının hidrate olarak su ve iyonlardan oluşabilen bir tabaka bulundurduğunu ortaya çıkarmışlardır. Böylelikle doğal halinden

çok daha kolay çözünebilen kristallerin gerektiğinde kalsiyum, fosfat veya magnezyum iyonlarını ekstrasellüler sıvıya aktarması ile vücut iyon dengesi sağlanır. [43,54,76,165,166]

Hidroksiapatit kemiğe sertlik ve baskı kuvvetlerine karşı direnç sağlar. Dekalsifiye olup mineralize yapısından kurtulmuş olan kemik örnekleri şekillerini kaybetmez ama bir kırık gibi esnek hale gelirler.[30]

2.2.3.3. Kollajen olmayan proteinler

Organik matrikste kollajen dışında başka proteinlerde bulunmaktadır. Görevleri tam olarak anlaşılammış olmakla beraber bu az miktardaki proteinler hidroksiapatit kristallerinin kollajene tutunmasını sağlama, osteoblast ve osteoklast metabolizmasının düzenlenmesi gibi fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Osteokalsin, osteonektin, osteopontin ve kemik sialoprotein kollajen olmayan proteinlerden en çok bulunanlarıdır.

2.3. Kemik Hücreleri

2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler embriyonik mezenkimal hücrelerden kaynaklarını alırlar ve mitoz bölünme yeteneklerini korurlar. Bu hücreler büyüme-gelişme döneminde aktivitelerini korurken, erişkin hayatta kırık iyileşmesinde veya farklı tipteki yaralanma durumlarında aktive olabilirler. Osteoblast veya osteoklast gibi diğer tip kemik hücrelerine dönüşebilirler. Hatta bazı düşük oksijenli şartlar altında kondrojenik hücrelere de dönüşebilirler. Periostumun iç hücresel tabakalarında, Haversian kanallarına bakan iç yüzeylerde ve endostumda bulunurlar. Aslında spesifik mezenkimal kök hücreler olan bu hücrelerin tam olarak nereden geldiği anlaşılammıştır. Çevre yumuşak dokular ve kemik iliği kaynak olarak düşünülse de dolaşımdaki mezenkimal kök hücrelerinde tam bir kırık iyileşmesi sağlanması için gerekli olduğu yönünde veriler mevcuttur. [19,57,76,95]

Gelişmemiş endoplazmik retikulum ve az gelişmiş golgi cisimciğine sahip osteoprogenitör hücreler preosteoblastlardır. Bu hücrelerden osteoblastlar gelişir. Belirgin mitokondrilere ve serbest ribozomlara sahip hücreler ise osteoklastlara öncülük eder. Özelleşmiş kemik hücreleri kemiğin oluşumundan, rezorbsiyonundan ve kemik yapısının devamlılığını sağlamaktan sorumludur.[30,31,57]

2.3.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar kökenlerini osteoprogenitör hücrelerden alırlar. Mineralize olmayan kemik matriksi oluşturmak için kollajen sentezlerler ve salgırlar, daha sonrada bu yapının kalsifiye olması için kalsiyum ve fosfat iyonlarının kemik içine ve dışına salınımlarını düzenlerler. Osteoblastların sitoplazmanın alt bölgesinde yer alan geniş bir çekirdekleri vardır. Osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara dönüşümünde iki farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan biri embriyojenik dönemde hücre kolonizasyonu ve farklılaşması sonucu direkt kemik dokusunun oluşturulmasıdır. İkinci dönüşüm mekanizmasında kemik remodeling safhasında rezorbe edilen kemik yerine ve kırık iyileşmesinde yaralanmış kemik dokusu yerine yeni kemik oluşturulabilmesi için osteoprogenitör hücrelere spesifik transkripsiyon faktörlerin ve hormonların iyi bir zamanlama ile etki etmesi gerekir. Bu tip faktörlerin ve hormonların eksikliği mineralize yapının tam olarak oluşmasını engelleyebilir.[22,57,76]

Osteoblastlar paratirioid hormon (PTH), paratirioid hormon ilişkili protein (PTHrP), prostaglandinler, D vitamini metabolitleri, kemik morfogenetik proteini (BMPler), gonadal ve adrenal steroidler, bazı sitokinler, kemokinler, koloni stimule edici faktör(CSF-1) için reseptörler barındırır. Bu reseptörler aracılığıyla düzenleyici faktörler osteoblastların aktivasyon, differensiasyon, proliferasyon miktarlarının artırılmasını ve azaltılmasını, osteoblastların ve öncü hücrelerin uyarılmasını ya da apoptosisini sağlarlar. Osteoblastlar matriks oluşumundan sonra kalsifikasyon sırasında kalsifiye matriks içinde gömülerek osteositlere dönüşürler. Osteositlere dönüştükten sonra komşu osteositler, yüzeydeki osteoblastlar veya dölseyici hücreler ile iletişimi sağlamak için uzantılar oluştururlar.[43]

2.3.3. Osteositler

Osteositler osteoblast kaynaklı lakünler içinde bulunan olgun kemik hücreleridir. Ortalama olarak 1mm³ kemikte 20000 ile 30000 arasında osteosit bulunur. Kemik dokusunda en fazla bulunan hücre tipidir. Yaklaşık olarak toplam kemik hücrelerinin %95'i osteositlerdir. Osteoblasttan osteosite dönüşümde hücrelerin boyutu küçülür. Osteosit yaşlandıkça hücrenin ve organellerin boyutu küçülür. Küçük çekirdekleri ve az sayıda mitokondirili seyrek sitoplazmaları vardır. Golgi kompleksleri ve endoplazmik retikulumları dikkati çekecek kadar küçülmüştür. Çekirdek kromatinleri daha yoğundur. Osteositler bazofilik bir sitoplazmaya sahiptir.[30,43,54,57]

Osteositler boyut olarak kaynak hücreleri osteoblastlara göre küçülürken kanülüküliler içinde sitoplazmik uzantılara sahip olurlar. Her yöne doğru gelişim gösteren bu uzantılar çevre hücreler ile gap bağlantıları sayesinde iletişim kurarlar. Bu yapılar aracılığıyla moleküller hücreden hücreye aktarılırlar. Ayrıca osteositler ile kemik matriksi arasında kalan çok eser miktardaki hücre dışı sıvıda bu moleküler alış-verişe yardımcı olurlar. Periosteositik boşluk denilen bu alanda yaklaşık 1-1,5 litre hücre dışı sıvı bulunur. Bu sistemin toplam yüzey alanı ise 1000-5000m² arasındadır. Bu ağsı bağlantı sistemi kan damarlarından başlayarak 15 hücrelik bir beslenme zinciri oluşturabilir. Beslenme dışında bu 3 boyutlu osteositik laküno-kanaliküler bağlantı yapısı dışarıdan gelen mekanik kuvvetleri hücre sensörleri tarafından tanımlanabilen içsel mekanik sinyallere dönüştürür. Kemik matriksindeki herhangi bir distorsiyon ya da deformasyon periosteositik boşlukta baskıya neden olarak hücre dışı sıvıyı hareketlendirir. Bu sıvı hareketi sitoplazmik membranda stresler üretir. Sonuç olarak osteositler prostaglandinler veya nitrik oksit gibi biyokimyasal sinyaller salgırlar.[43,76]

Osteositler canlı hücrelerdir. Canlılıklarını yukarıda anlatılan ağsı bağlantı sistemi sayesinde sağlarlar. Yaşam ömürleri uzun hücrelerdir. Yaşam süreleri kemik turn-over hızına bağlı olarak değişir. Ortalama ömürleri birkaç yıldır. Yavaş turn-over hızı olan bölgelerde osteositlerin yarılanma ömürleri 25 seneye kadar çıkmaktadır.[30,43]

2.3.4. Osteoklastlar

Kemik iliğindeki granulosit-makrofaj progenitörlerinden kaynağını alan çok çekirdekli hücrelerdir. 10-12 çekirdeğe sahip 20-100 mikron boyutları arasında olabilen oldukça büyük hareket kabiliyetine sahip osteoklastların görevi kemik matriksinin rezorbsiyonudur. Sitoplazmaları asidiktir.[19,57,76]

Son dönemde yapılan çalışmalar ile osteoklastların kemik rezorbsiyonun ötesinde iskelet sisteminin daha esnek kullanılmasına sağlayarak hematopoetik organların korunması ve kalsiyum hemostasisini sağlayan vital fonksiyonları destekleme gibi bir görevi olabileceği düşünülmektedir.[17]

Osteoklastların oluşturulmasında osteoblast hücre serisinin önemi vardır. Kemik yüzeyini döşeyen osteoblastik hücreler uygun sinyalleri aldıklarında kontrakte olurken yapıştıkları kemik matriksi yüzeyinin osteoklastik rezorbsiyon için hazır hale getirmek

için sindirim enzimleri salgırlar. Kemik yüzeyinden ayrılan osteoblastlar kemik iliğine göç ederek öncü osteoklast hücreleri ile direkt temasa geçerler. Osteoklastların differansiasyonu ve düzenlenmesi için osteoblastlar tarafından üç sinyal molekülü salgılanır. Bunlardan ilki makrofaj koloni oluşturuu faktör(M-CSF) makrofaj üstündeki reseptöre tutunarak osteoklast proliferasyonunu başlatır. Böylelikle nükleer faktör kappa B(RANK) aktivasyonu için reseptörler salgılanır. Kemik dşeyici hücrenin ikinci sinyal molekülü RANKL aktive olan reseptöre yapışarak bir arada bulunan tek çekirdekli fagositlerin birleşerek çok çekirdekli hale geçmelerini sağlarlar. Kemik yüzeyinden ayrılmış olan osteoblastik hücreler ile kemik matriksi arasında “clear zone” denilen bir alan oluşur. Hücre dışı sıvıdan izole olan bu alanda girintili-çıkıntılı osteoklast yüzeyi kemik matriksine tutunduktan sonra klorid kanalları sayesinde kemik demineralizasyonu sağlanır. Osteoklast tanımlaması yapılması için kemik yüzeyi ile çok çekirdekli hücrenin birebir teması olması gerekir. Osteoblastik hücrelerden salgılanan üçüncü sinyal ise tümör nekrotizan faktör reseptör(TNFR) ailesine üye osteoprotegerindir(OPG). RANKL sinyalinin makrofajlara bağlanmasını inhibe ederek osteoklast differansiasyonunu kısıtlar. OPG sadece osteoblastlar tarafından değil diğere bazı dokulardan da salgılanabilir. Ayrıca osteoklastların differansiasyonu yanında rezorbsiyon kapasitelerini de düşürürler. Böylelik kemik metabolizması ve osteoklastik aktivite düzenlenmiş olur. Hormonal osteoklastik aktivite kalsitonin, PTH ve 1,25-dehidroksivitamin D₃ tarafından kontrol edilir. PTH dışında diğere için osteoklast üzerinde reseptörler bulunmaktadır. PTH reseptörünün osteoklastlarda bulunmaması uzun bir süre osteoklast metabolizmasının osteoblastik hücreler tarafından düzenlendiği hipotezinin desteklenmesine neden olmuştur.RANK-RANKL sinyal yolu bu hipotezin gerçekliğini ortaya koymuştur. Bunun yanında hormonal olmayan lokal faktörler ve sitokinler gibi osteoklastik metabolizma düzenleyicilerde vardır.[17,28,30,39,43,57]

2.4. Kemik iyileşmesi

Kemik iyileşmesi skar dokusu oluşmasına neden olan yumuşak doku iyileşmesi aksine kemik anatomisinin ve fonksiyonun tam olarak geri dönmesi nedeni ile dikkat çekmektedir. Kemik fibröz skar dokusu oluşturmadan iyileşebilen birkaç dokudan bir tanesidir. Kemik iyileşmesi sitokinler ve sinyal proteinlerinin belli bir düzen içinde hücre sel elemanları aktive ve kontrol etmesi sonucu oluşan karmaşık bir süreçtir.[88,95,114]

Kemik iyileşmesi daha çok biyofiziksel çevresel etkilere bağlı olarak farklı mekanizmalar ile gerçekleşir. Her ne kadar en son kemik sentezi her zaman için mezenkimal veya yüzey döşeyi osteoblastların woven yada lameller matriks oluşturması ile sağlansa da farklı iyileşme modellerinde farklı hücreler ve dokular görev alır.

Enkondral kemik iyileşmesi(kallus oluşumu ile tamir, sekonder kemik iyileşmesi), iç periostal tabaka ve ilik dokusu tarafından fragmanlar arası boşlukta ve mobilizasyon varlığında sırası ile kartilaj, woven ve lameller kemik oluşturması ile tamamlanır.

Primer kemik iyileşmesi (direk temas iyileşmesi), fragmanlar arası boşluk olmayan ve rijit stabilizasyonda gerçekleşir. Kartilaj oluşma safhası yoktur. Osteoklastlar iki fragmanın ucundaki nekrotik dokuları rezorbe ederken osteoblastlar lameller kemiği kemiğin uzun eksenine paralel olacak bir şekilde oluştururlar. Tamir kemik dokusunun remodelinge ihtiyacı yoktur.

Direkt kemik tamiri (gap iyileşmesi, direkt transformasyonel kemik tamiri) rijit fiksasyon olan ve 0,1 mm'den büyük boşluklarda kartilaj fazı oluşmadan kemik iliği kaynaklı damarların ve mezenkimal hücrelerin kontrolü altında ilk olarak woven ve lameller kemiğin kemiğin uzun eksenine dik olarak oluşturulduğu ve daha sonra paralel olarak remodeline uğradığı iyileşme şeklidir.

Distraksiyon osteogenesizi (kallotasis) yavaşça genişleyen parçalar arasındaki boşlukta woven ve daha sonra lameller kemiğin iç periostal ve kemik iliği kaynaklı dokular tarafından oluşturulduğu iyileşme şeklidir.[134]

Bu iyileşme tiplerinden en çok rastlanılanı enkondral kemik iyileşmesidir. Enkondral kemik iyileşmesini detaylı incelemek uygun olur.

2.4.1. Enkondral Kemik İyileşmesi(Sekonder Kemik İyileşmesi)

Sekonder kemik iyileşmesi en sık rastlanılan kemik iyileşmesi tipidir.[58] Rijit fiksasyonun olmadığı makro hareket yani kırığın oluşması ile başlayan daha sonra ise fragmanlar arasında alçı ya da traksiyon metodları ile mikro hareketli bir ortamın oluşturulduğu iyileşme şeklidir. Anatomik redüksiyon veya rijidite gerekli değildir. Hatta mikro hareketlilik kırığın daha hızlı iyileşmesi için gerekli bir durumdur. Ama aşırı hareketlerinde kırığın geç iyileşmesine ya da hiç kaynaşmamasına neden olduğu bilinmektedir.[95,134]

Sekonder kemik iyileşmesi farklı hücrelerin ve ekstrasellüler matriks komponentlerin bulunmasına göre üç ayrı ana safhada tanımlanabilir. Aslında bu tip kemik iyileşmesi kütanöz yara iyileşmesi ile aynı organizasyon fazlarını içerir.[92] Bunlar enflamasyon fazı, tamir fazı ve remodeling fazı olarak sıralanır. Yalnız bu safhalardan birden diğerine geçiş sırasında iki ayrı safhanın da gözlenebildiği bölgeler görülebilmektedir. [88]

2.4.1.1. Enflamasyon fazı

Kırık sonrasındaki ilk bir kaç gün inflamasyon fazı olarak karakterize edilebilir. Yaralanma sonrası periostun yırtılması ve çevre dokuların hasar görmesi ile kanama meydana gelir. Oluşan hematom ile tamir hücreleri için bir ortam oluşturacak fibrinoz kan pıhtısı oluşur. Bu kan pıhtısı kırık kenarları çevresinde ve ilik içinde kallus oluşması için kalıp oluşturur. Enflamasyon fazı ilk 24-48 saat arasında en yüksek seviyeye ulaşır ve yaklaşık 1 hafta kadar devam eder.[95,134]

Hematom oluşması ile mekanik olarak iki yol ile immobilizasyon sağlanır. Ortaya çıkan ağrı bireyin hareketlerini kısıtlar ve şişkinlikte hidrostatik olarak fragmanları stabilize eder. Enflamatuar sitokinlerin uzun süreli veya kronik salgılanmalarının kemik, eklemler ve implante edilen materyaller üzerine negatif etkileri olduğu bilinse de bu dönemdeki kısa süreli ve çok iyi düzenlenmiş sitokin salgılanmasının doku rejenerasyonu için büyük önem arz ettiği bilinmektedir. [88]

Enflamasyon başlangıcında tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), interlökin-1(IL-1), interlökin-6(IL-6), interlökin-11(IL-11) ve interlökin-18(IL-18) salgılanır. Bu faktörler enflamatuar hücrelerin göçünü ve anjiyogenesizi sağlarlar.[60,88] TNF- α makrofajlar ve diğer enflamatuar hücreler tarafından üretilirken ikincil enflamatuar sinyalleri artırır ve gerekli hücrelerin toplanması için kemotaktik bir ajandır. Ayrıca in vitro olarak mezenkimal kök hücrelerin osteojenik differansiasyonunu arttırdıkları gösterilmiştir.[36,82] Kırık iyileşmesi erken döneminde polimorf nükleer lökositlerin ve doku makrofajları için uygun olan hipoksik ve asidik bir ortam bulunmaktadır.[71]

IL-1 ve IL-6'nın interlökinler arasında kırık iyileşmesi esnasında en önemli interlökinler olduğu düşünülmektedir. IL-1 enflamasyonun akut fazında makrofajlar tarafından salgılanır. Osteoblastlarda IL-6'nın salgılanmasını sağlarken aynı zamanda primer kartilajın oluşturulmasına yardımcı olur. IL-6 sadece akut fazda üretilen ve anjiyogenesisi, vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) üretimini, osteoblast ve

osteoklast differansiasyonunu uyaran bir interlökindir.[86,171] Bu olay zinciri sonucunda hematoma ve kan pıhtısı reperatif granüloma dönüşür. Eksternal kallus olarak adlandırılır.[21]

2.4.1.2. Reperatif Faz

Reperatif faz birkaç gün içinde enflamasyon fazı daha gerilemeden başlar ve haftalar boyunca devam eder. Bu fazın sonucunda reperatif kallus doku yara bölgesinin çevresinde gelişir. Reperatif kallus daha sonra kemik dokusu ile yer değiştirecektir.[88]

Mineralize olduktan sonra rezorbe olarak yerini kemik dokusuna bırakacak olan kartilaj kallusun oluşması indirekt kemik iyileşmesinde önemlidir. Kallus oluşmasındaki ilk amaç mekanik stabilizasyon sağlanmasıdır. Mekanik olarak stabil olan bir ortamda vaskülarizasyon kallus içine doğru daha hızlı gelişir. Vaskülarizasyonun kaynağı yara kenarına en yakın ve eksternal kallusun dış yüzeyinde yeniden oluşan periosttur.[133] Yara bölgesinde anjiyogenezis fibroblast büyüme faktör-2(FGF-2)'nin hızlı bir şekilde ortama salınması ile başlatılır. Endotelial hücre büyüme faktörü(EGF), ayrıca en önemlisi olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) ve kemik morfojenetik proteinleri(BMPler) tarafından stimüle edilen osteoblastik hücre serilerinden salgılandığı in vitro olarak gösterilen vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) anjiyogenezisi sağlayan diğer faktörlerdir.[42,63]

Enkondral kemik iyileşmesi hem intramembranöz hem de endokondral kemik iyileşmesinin bir arada görüldüğü kemik iyileşmesidir. İntramembranöz kemik rejenerasyonu yara kenarına yakın canlı kemik iliğinden kaynağını alan osteoblastlar tarafından çok kısıtlı miktarda woven kemiğin oluşmasını sağlar. Önemli miktarda kemik oluşmasını sağlayan enkondral kemik iyileşmesidir.[88,95]

Hasar görmüş periost ve kemik iliği hücreleri ve aynı zamanda çevre yumuşak dokular nekroza uğramışlardır. Yara bölgesinden rezorbe edilerek uzaklaştırılırken pluripotent mezenkimal hücreler fibroblastlar, kondroblastlar ve osteoblastlara dönüşürler. Mezenkimal kök hücrelerin kaynağı çevre yumuşak dokular, korteks, periost, kemik iliği ve hatta uzak bölgelerdeki hematopoetik alanlardan kan dolaşımı aracılığıyla gelen kök hücreleridir. Bu aşamada kallus fibröz bağ dokusu, kan damarları, kartilaj, woven kemik ve osteoidlerden müteşekkildir. Tamir süreci devam ettikçe doku mineralizasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi için doku pH seviyesi hafif alkalen hale gelir. Eksternal kallusun dış yüzeyinden başlayarak daha hipoksik olan alanlarda

kondrogenezis başlar. Hücreler büyüyerek kartilaj hücresi görünümünü alırlar ve avasküler bazofilik bir matriks sentezlerler. Sonunda bütün fibröz kallus yerini bu kartilaja bırakır. Mezenkimal matrikste tipik olan kollajen tipleri 1 ve 3 yerine kartilaj matriksin oluşmaya başlaması ile kollajen 2 ve 10 görülmeye başlar. Mezenkimal hücrelerin kondrositlere proliferasyonu 7. günden 21. güne kadar devam eder. Transforming büyüme faktörü β -2,3 (TGF β -2, TGF β -3) kondrogenesiz olayına katılan önemli mediyatörlerdir.[21,95,114]

Kartilaj oluşum tamamlanırken olgunlaşan kondrositler hipertrofik bir hal almaya başlarlar. Kondrositler nötral proteoglikanları salgılayarak glikozaminoglikanların parçalanmasını sağlarlar. Bu hücreler ve daha sonrasında osteoblastlar kalsiyum fosfat kompleksleri barındıran membran uzantıları oluştururlar. Ekstrasellüler matriks içine doğru salgılanan kalsiyum ve fosfat apatit kristalleri oluşumu için çekirdek teşkil ederler. Mineralizasyon devam ettikçe kallus daha rijit bir hal alırken damarlanmanın artması ile ortam oksijenasyonu da arttığından osteoblastlarda artmaya başlar. TNF- α osteojenik potansiyele sahip mezenkimal kök hücrelerini çağırırken aynı zamanda kondrositlerin apoptozisini başlatır. Osteoblastların artması ile kartilaj yapı tamamen ortadan kaldırılarak yeni oluşmuş woven kemik dokusu ile reparatif safha tamamlanmış olur.[21,24,48,78]

2.4.1.3. Remodeling Safhası

Bu evre kemik iyileşmesinin son safhasıdır. Woven kemiğin ve fazlalık olan kallusun rezorbe olarak normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Her ne kadar kemiğin normal remodeling safhasına benzer olsa da kırık olan bölgelerde bu aktivite daha hızlı olabilir. Onarım evresinin ortasında başlayıp normalde insanlarda 4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam eder.[13,88]

Kemiğin normal halini almasında kristal yapılara basınç uygulandığında oluşan elektriksel polarite teorisi geçerlidir. Eğer uzun kemiklere aksiyel bir kuvvet yüklemesi yapılırsa konveks yüzeyde elektropozitif ve konkav yüzeyde de elektronegatif bir alan oluşur. Elektropozitif alanda osteoklastik aktivite artarken diğer tarafta osteoblastik aktivite artar. Mekanik yüklerin etkisi altında kırık bölgesi kırık oluşmadan önceki mimari yapısına benzer bir hal alırken optimal stabilite sağlanır.[15,92]

Bu faz sırasında yüksek oranlarda IL-1 ve TNF- α görülürken TGF- β ailesine ait faktörler ortadan kaybolurlar. Yalnızca BMP-2 gibi bazı BMP'lerin aktivitelerinin

kemik iyileşmesi olan bölgelerde az miktarlarda olsa da artış gösterdiği tespit edilmiştir.[95]

2.5. Kemik Greftleri

Kemik grefti kan naklinden sonra dünya en çok uygulanan ikinci doku nakli işlemidir. Her sene dünya üzerinde yaklaşık 2.2 milyon kemik grefti uygulaması yapılmaktadır.[61,66] Kaybedilmiş kemik, kırıldak, kas ve tendon gibi dokuların rejenerasyonu hali hazırda cerrahi pratiğinde eksiklikler bulundurmaktadır. Dünya nüfusunun yaş ortalamasının giderek artması ile ortopedik, spinal, dental, kranial ve maksillofasiyel cerrahi alanlarında kemik dokusunun yeniden yapılandırılması için gerekli teknikler önemli bir gereksinim oluşturmaktadır.[26]

Başarılı bir kemik grefti uygulamasında üç farklı süreç rol oynamaktadır. Bunlar; osteogenesis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur.[54]

Osteogenesis kemik greftinden kaynaklarını alan canlı osteoblastların yeni kemik büyümesine katılmalarına denir. Osteogenesis için kemik greftinin canlı hücreler bulundurması gerekir.[81,139]

Osteoindüksiyon alıcı kemik sahasındaki mezenkimal hücrelerin greft içerisindeki sinyal proteinleri tarafından uyarılması ile greft çevresinde ve içerisinde yeni kemik oluşumunun, osteogenesisin sağlanmasıdır. Osteoindüktif greftler kemik rejenerasyonunu hızlandırabilirler. Kemiğin rejeneratif büyümesini olmaması gereken bölgelere taşıyabilirler. Hatta bazı durumlarda kas içi, deri altı gibi ektopik bölgelerde bile herhangi bir konuk kemik sahası olmamasına rağmen kemik rejenerasyonu sağlayabilirler.[54,117,139]

Osteokondüksiyon yeni kemik oluşması için uygun bir fiziksel matriks veya yüzey oluşturulmasıdır. Osteokondüktif bir greft materyali hem yüzeyinde hem de gözenekleri ve kanalları vasıtası ile içine doğru konuk kemik yüzeyinden yeni kemik oluşumunu sağlar iken mümkün olduğunca yumuşak doku hücrelerini engellemelidir. Osteokondüktif kemik greftleri yeni kemik oluşumunu ancak alıcı bir kemik veya mezenkimal kök hücreler varlığında sağlayabilir. Ektopik bölgelerde kemik oluşturabilme potansiyelleri yoktur.[2,54,139]

Bir kemik grefti materyalinin yukarıda saydığımız süreçlerden en az bir tanesini sağlaması gerekmektedir.[54]

Bir çok farklı kategoride ve farklı materyalleri, materyal kaynaklarını kapsayan kemik greftleri ve materyalleri bulunmaktadır. Laurencin ve ark.'nın yaptığı sınıflandırma şu şekilde modifiye edilebilir.

- A. Toplanabilen kemik greftleri ve materyalleri: Kişinin kendisinden alınarak uygulanan otojen kemik greftleri, insan kadavrası kaynaklı allogreftler, sığır veya domuz gibi farklı türlerden elde edilen kemik materyalleri bu sınıfta değerlendirilebilir.
- B. Büyüme faktörü tabanlı greft materyalleri: Kemik gelişimi, metabolizması ve tamiri gibi biyolojik olaylara katılan insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGFler), transforming büyüme faktörlerinin(TGFβler), fibroblast büyüme faktörlerinin(FGFler), kemik morfojenetik proteinlerinin(BMPler) doğal yollardan elde edilerek ya da rekombinant olarak sentezlenerek kemik grefti işlemlerinde kullanılmasına denir. Osteoindüktif özelliklere sahip bu materyallerin en büyük dezavantajları stabil saklama koşullarının zor oluşu ve taşıyıcı ile beraber kullanma gereksinimleridir.
- C. Hücre tabanlı kemik greftleri: Otolog kemik iliği kaynaklı hücrelerin direkt olarak ya da santifirüj ile osteojenik kemik iliği hücrelerinin yoğunlaştırılarak veya kök hücrelerin in vitro olarak çoğaltılarak tek başlarına ya da destekleyici bir matriks ile uygulanması işlemidir. Diğer bir hücre tabanlı kemik rejenerasyonu sağlayan yöntem ise hastanın var olan hücrelerinin viral ya da nano vektörler kullanılarak potansiyel iyileşme kapasitelerinin arttırıldığı gen tedavisi metodudur.
- D. Seramik tabanlı kemik greftleri: Kemiğin inorganik yapısını taklit edebilecek kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat veya biyoaktif cam kaynaklı osteokondüktif özelliklere sahip materyallerin kullanılmasıdır.
- E. Polimer tabanlı kemik greftleri: Çözünemeyen ve çözünebilir, doğal ya da sentetik kaynaklı birçok farklı polimerin sahip oldukları fiziksel, mekanik ve kimyasal özelliklerinden yararlanılmasına dayanan osteokondüktif özellikler taşıyan kemik grefti çözümleridir. Polilaktik asid ve poliglikolik asid gibi farklı materyaller bu amaçla kullanılırlar.

F. Çeşitli kemik greftleri: Mercan, chitosan veya sünger iskeleti gibi taşıyıcı ve destekleyici görevler üstlenerek kemik iyileşmesini artırabilen materyallerin kullanılmasıdır.[106]

Yukarıdaki sınıflandırmanın dışında elde edilişlerine, kaynaklarına, fiziksel özelliklerine, biyolojik özelliklerine veya işleme metodlarına göre çok farklı sınıflandırmalar yapılabilir.[64]

2.5.1. Otojen kemik greftleri

Kişinin kendi kemiğinin bir bölgeden alınıp başka bir bölgede kullanılmasıdır. Kemik greftleri arasında altın standart olarak değerlendirilen osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahiptir. Hem kortikal hem de kansellöz yapıda bulunabilmeleri mekanik ve biyolojik özelliklerini arttırmaktadır. Bunun yanında vaskülerize otojen kemik greftleri çok geniş defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. İmmün reaksiyon oluşturma veya hastalık taşıma riskinin bulunmaması çok önemli bir avantajdır.[26,62,88,139,149]

Her ne kadar altın standart olarak değerlendirilse de otojen kemik greftlerinin bazı dezavantajları vardır. Bunların en başında otojen greft işlemlerinde çoğunlukla ikinci bir cerrahi saha oluşturulmasından dolayı morbitidenin artmasıdır. Ağrı, kanama, infeksiyon, sinir hasarı, fıtık oluşması, arterial hasarlar, üretral hasarlar, kozmetik defektler, kronik ağrı ve hatta tümör aktarılması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda ve literatür taramalarında çoğunlukla minör olmakla beraber otojen greft uygulamalarında komplikasyonların görülme sıklıkları %0 ile %50 arası değişmektedir. İnfeksiyon sıklığı ise %0 ile %12 arasındadır. Başka bir çalışma ise bu oranların %8.5 ile %20 arasında değiştiğini göstermektedir.[62,107]

Kişinin kendisinden alınan bir greft türü olduğu için sınırlı miktarda greft alınabilmesi diğer önemli bir dezavantajı oluşturmaktadır. Kortikal ve kansellöz kemik greftinin en fazla toplanabileceği bölge iliak krettir.70-140 ml arasında kemik iliak kretten alınabilir. Aşırı geniş defektlerin olduğu travma veya cerrahi rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon amaçlı vaskülerize olarak 30 cm uzunluğunda fibula grefti

alınabilirken bu işlem dikkatli bir çalışma gerektirir ve komplikasyonlar ile çok sık karşılaşılabilir.[25,26,54]

2.5.2. Allogreftler

Daha çok kadavra kaynaklı olmakla beraber canlı vericilerden de alınabilen kemik grefti türleridir. Aynı türden fakat farklı genetik yapıya sahip bireylerden alınan kemik greftleri olarak tanımlanabilir. Cerrahlar tarafından tercih edilen ikinci kemik grefti seçeneği olsa da en fazla kullanılan kemik grefti tipidir.[26,62,139]

Allogreftler toz, kortikal cips, kansellöz cips, kortikal blok, kansellöz blok ve demineralize kemik matriks gibi bir çok farklı konfigürasyonda bulunabilirler. Ayrıca spinal uygulamalar gibi spesifik işlemler için özel olarak şekillendirilen formları bulunmaktadır. Alıcı sahanın gerektirdiği miktarlarda bulunabilirler.[50,106]

Allogreftler osteokondüktif kabul edilseler de tabii tutuldukları işleme göre bazı osteoindüktif özelliklere de sahip olabilirler. Herhangi bir canlı hücre barındırmadığından osteojenik kapasiteleri bulunmamaktadır. Allogreftler taze, dondurulmuş, dondurulmuş-kurutulmuş veya demineralize kemik matriksleri şeklinde kullanılabilirler. Taze şekilde kullanımları immün reaksiyonlar başlatabilme ve hastalık taşıma risklerinden dolayı çok enderdir. Diğer allogreft tipleri immün reaksiyon ve hastalık riskine karşı canlı hücre taşımayacak şekilde birçok farklı işleme tabii tutulsalar da hala İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü(HIV), Hepatit C, Creutzfeldt-Jakob hastalığı , bakteriyel infeksiyonlar, otoimmün ve malignant rahatsızlıkları taşıma riski vardır. Uygun olarak kontrol edilmiş allogreftlerde HIV taşınma riski 1,6 milyonda 1 olarak tahmin edilmektedir. Kemik allogreftleri otojen greftler ile karşılaştırıldığında immünojenik ve daha fazla başarısızlık oranlarına sahiptir. Başarılı bir osteointegrasyon işleminde bu greftlerin immünolojik özelliklerinin önemli bir paya sahip olduğu düşünülmektedir. Kemik allogreftlerinin immünolojik reaksiyon oluşturma mekanizmaları diğer organ nakillerinden bir farkı yoktur. Donör ve alıcı arasında doku uyumunun değerlendirilmesinin ve greftin immünolojik özelliklerinin indirgenmesinin immün reaksiyona bağlı greft başarısızlığını azaltacağı düşünülmektedir. [62,88,135,149]

Kemik allogreftleri hazırlanma sırasında iki temel işlem izlenir. Dondurma ve demineralize edilme işlemleri sonucu canlı hücrelerden arındırılan greftlerin immünreaksiyon oluşturma veya hastalık taşıma riskleri azaltılmış olur. İlk olarak

vericilerin tıbbi geçmişleri, serolojik değerleri, kemiklerin toplanması sırasında alınan sũrũntũ örnekleri hastalık taşıma riski açısından değerlendirilir. Eğer negatifler ise 6 ay derin dondurulup tekrar test edilirler. Test sonuçlarının uygun çıkması ardından dondurularak hazırlama sırasında da iki farklı yol izlenebilir. Taze dondurulmuş kemik greftleri iki defa antibiyotik ile yıkandıktan sonra $-(70-80)^{\circ}\text{C}$ 'nin altına kadar dondurularak antijenik özellikleri azaltılmış olur. Dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti $-(70-80)^{\circ}\text{C}$ civarına indirilerek bulundurduğu su oranları da %5'e azaltılır. Taze dondurulmuş kemik greftleri dondurulmuş kurutulmuş kemik greftlerine göre daha fazla osteoindũktif ve mekanik özellikler taşırlar iken immũnreaksiyon ve hastalık taşıma riski artar. Bugũne kadar kurutulmuş dondurulmuş greftler nedenli rapor edilmiş hastalık bulaşma olayı bulunmaz iken taze dondurulmuş kemik greftleri için bulunmaktadır. Ayrıca dondurulmuş kurutulmuş kemik greftlerinin etilen oksit ya da gama radyasyonu ile sterilizasyonu bu greftinin mekanik özelliklerini zayıflatır. Özellik ile gama radyasyonu ile sterilizasyon sonrası greftin mekanik dayanıklılığında %50'ye varan azalmalar gzũkũr. Taze dondurulmuş kemik greftleri -20°C 'de 1, -80°C 'de 5 sene kadar saklanabilir, taze kurutulmuş kemik greftleri için ise böyle bir sınırlama bulunmamaktadır. [9,26,62,110,139]

Kemiğin mineralize kısmı asidik ortamda bekletilerek ayrıştırılabilir. Bu işlem sonucunda allogreft osteokondũktif özelliğinin bũyũk bir kısmını kaybederken osteoindũktif bir hal alır. Amerikan Doku Bankaları Birliği kemik greftinin %8'den fazla olmayacak şekilde residũel kalsiyum barındırmasını demineralize kemik grefti olarak tanımlamaktadır. Demineralize kemik matriksinin biyolojik aktivitesi, ekstrasellũler matrikste bulunan proteinler ve bũyũme faktörleri ile olur. Demineralize kemik matriksinin osteoindũktif kapasitesi; kemiğin işlenmesi, saklama şekli, sterilizasyon yöntemi ve donöre göre değişebilir. Dekalsifiye olmasından dolayı barındırabileceği virũtik organizmaların sterilizasyon işlemine karşı daha korumasız kalacağı ve tũm kan elementlerinin denatũre olacağı dũřũncesi hem immũnolojik hem de hastalık taşıma riski açısından dondurulmuş allogreftlere göre daha iyi kabul edilmelerini sağlar. Fakat bu risk tamamen ortadan kaldırılmış değildir. Demineralize kemik greftlerinin osteoindũktif kapasitesi temin edildikleri donrũn sahip olduğu osteoindũktif kapasiteye göre değişir. Yapılan bir çalışmada aynı marka bir demineralize kemik greftinin 10 farklı serisinin karşılaştırılmasında BMP-2 miktarı 22 ile 110 pg/mg, BMP-7 miktarı ise 44 ile 125 pg/mg olarak bulunmuştur. Demineralize

kemik matriksi uygulamalarında en iyi sonucun otojen greftler veya kalsiyum sülfat taşıyıcı ile kombine kullanımı ile alınabileceği düşünülmektedir. [9,26,50,106]

2.5.3. Ksenogreftler

Ayrı türden bir canlıdan temin edilen dokunun greft olarak kullanılmasına ksenogreft denmektedir. Günümüzde kullanılan kemik ksenogreftleri daha çok sığır ya da domuz gibi hayvanlardan elde edilen kemiklerin deprotenize edilmesi ile hazırlanır. Deprotenize edilme işlemi etilen diamin gibi organik çözücülerde bekletilerek yapılır. Organik kısımdan arındırılmış olan kemik grefti materyali sterilize edilerek kullanıma hazır hale getirilir. Organik kısımdan arındırılmış olan greftin hastalık taşıma ve immün reaksiyon riskide azaltılmış olur. Sadece osteokondüktif özelliğe sahip ksenogreftler inorganik kısmının insan kemiğinin inorganik yapısına benzemesinden dolayı konak kemikten gelecek damarlanmayı sağlarlar ve yeni kemik oluşumu için hacim teşkil ederler. Osteointegrasyon sürecinde ve sonrasında ortamdan osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek uzaklaştırıldıkları kabul edilmektedir.[54,110,139,149]

2.5.4. Alloplastik Kemik Materyalleri

Alloplastik kemik materyalleri canlılardan elde edilmeyen, kemik defektlerinin doldurulmasında ve kemik ogmentasyonlarında kullanılan materyallere verilen isimdir. Yapay kemik materyali olarak paris alçısının ilk kullanımı 1892 yılında rapor edilmiştir. En sık kullanılan ve olumlu sonuçlara sahip olan sentetik kemik materyali kalsiyum fosfat seramiklerdir. Teknolojinin gelişmesi ve kemik iyileşmesinin daha iyi anlaşılması ile trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit gibi kalsiyum fosfat tuzları kemik materyalleri olarak kullanıma sunulmuşlardır. Diğer kullanılan bileşikler kalsiyum sülfat, tip 1 kollajen ve çözünebilen polimerler, biyoaktif camlar gibi çözünebilen polimerlerdir. [67,139,159]

Kalsiyum fosfat tuzları biyoyumlu olmaları(Kimyasal kompozisyonları kemiğe çok benzerdir.), biyoaktif olmaları, osteokondüktif olmaları, kolay şekil verilebilir olmaları, kemik ile direk temas halinde yerleştirilebilir olmaları gibi birçok önemli özelliklerinden dolayı kemik materyalleri olarak kullanılmaktadırlar. Otolog kemik greftlerinin aksine donör saha morbitidesi olmaması ve istenildiği kadar elde edilebilmesi, allogreftlere göre hastalık taşıma riski bulunmaması ve uniform özellikler sergilemesi diğer avantajlarıdır.[5,115]

2.5.5. Kalsiyum Hidroksiapatit

Yüksek ısı reaksiyonları ile üretilen kalsiyum fosfatın kristalize formda olduğu biyouyumlu bir seramiktir. Kemiğin kuru ağırlığının %70'ini oluşturan doğal hidroksiapatite benzer kristal yapısına sahiptir.[26,106]

İn vivo olarak stabildirler. Yılda ortalama %5-10 arasında rezorbsiyona uğradıklarından uygulandıkları bölgelerde uzun yıllar varlıklarını korurlar. Biyolojik olarak inert bir yapıda olmaları bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir. Blok, granül ve pat formunda bulanabilen hidroksiapatiler 200-500µm gözenek boyutları ile insan trabeküler kemiğine benzemektedir. Baskı kuvvetlerine karşı koyma kapasitesi yüksek iken çekme kuvvetlerine karşı zayıf olduğundan kırılabilirlik gösterebilir. [5,9]

2.5.6. Kalsiyum Sülfat

Paris alçısı olarak bilinen kalsiyum sülfat ilk olarak 1892 yılında insanlarda kemik defektlerinin doldurulmasında kullanımı Dreesman tarafından tanımlanmıştır. Geleneksel olarak, kalsiyum sülfat hemihidrat ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) tozu su ile hidralize edilerek kalsiyum sülfat dihidrat ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) halini alırken ekzotermik reaksiyon oluşturarak sertleşir. Kalsiyum fosfatlara göre hızlı rezorbe olurlar. 6 ile 12 hafta arasında rezorbsiyon gözlenirken çözülme sonrası mekanik özelliklerini kaybederler.[5,50,106]

2.5.7. Trikalsiyum fosfatlar

Trikalsiyum fosfatlar (TKF) gözenekli yapıya sahip olan kalsiyum fosfatlardır. Sembolik olarak $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ şeklinde gösterilirler. Alfa(α), beta(β) ve gama(γ) olarak üç tipi bulunmaktadır. Alfa ve beta tipleri tıpta kullanılan formlarıdır. TKF- α ve TKF- β benzer şekillerde üretilseler de farklı rezorbsiyon özelliklerine sahiptirler. Her ikisinde hidroksiapatit ile karşılaştırıldığında daha hızlı rezorbe olurlar. Farklı kristal yapılarına sahiptirler: TKF- α monoklinik ve kation sütunları içerirken TKF- β rombohedral kristaliteye sahiptir. TKF- β tıp alanında çok daha fazla kullanılmaktadır. Hidroksiapatitler daha çok eklem protezleri ya da kemik içi gibi dayanıklılık gerektiren uygulamalarda kullanılırken trikalsiyum fosfatlar daha hızlı bir kemikleşme istenen implant uygulama işlemi sırasında veya öncesinde ogmentasyonlarda tercih edilirler.[5,139,149]

TKF- β 1100-1200°C gibi yüksek sıcaklıklarda sinterleme metodu ile elde edilir. Yüksek oranda poroziteye sahip olan TKF- β birbirleri ile bağlantılı 1-1000 μ m boyutunda gözenekli yapıdadır. Hacimsel olarak %90 oranında boşluğa sahiptir. Kansellöz kemiğin trabeküler yapısını taklit etme amaçlı olarak geliştirilmiştir. Blok ya da granül halinde, granül boyutu ve gözenek boyutları ayarlanarak üretilebilirler. Porosite fagozitoza, rezorbsiyon sonucunda kemik oluşturan hücrelerin, büyüme faktörlerinin göçüne izin verir. Osteokonduktivite için optimum gözenek boyutları 150-500 μ m arasındadır. 6-18 aylık bir süreçte rezorbe olur. Yapılan bir çalışmada 6,12 ve 52 haftalarda rezorbsiyon oranları sırasıyla %76,%86 ve %92 olarak bulunmuştur. Her zaman için oluşan kemik miktarı rezorbe olan hacimden daha azdır. Bu sorunu aşmak için istenen hacimden daha fazla greft yerleştirilmesi yapılır. Yavaş rezorbe olan hidroksiapatit veya osteoindüktif kapasiteye sahip otogen greftler gibi materyaller ile kombine kullanılabilirler.[50,51,62,139,149]

2.6. Statinler

1970'lerin başında yüksek kan kolestrol seviyelerinin koroner kalp hastalıklarının artmasında etkili olduklarının anlaşılmasından sonra kan kolestrol seviyelerinin düzenlenmesi amaçlı ilaçların arayışına girilmiştir. Kolestrol sentezinde oranları düzenleyici enzim olan 3-hidroksil-3-metilglutaril koenzim-A redüktaz enziminin inhibe edilmesi ile kan kolestrol seviyelerinin düşürülebileceği düşünülmektedir. Çalışmalar sonucunda düşük toksisiteye sahip potansiyel redüktaz inhibitörü mevastatin, statinler olarak bilinen kolestrol kontrolünde kullanılan ilaç grubunun ilk prototipi olarak primer hiperkolestrolün kontrolünde kullanılabileceği ortaya konmuştur.[58]

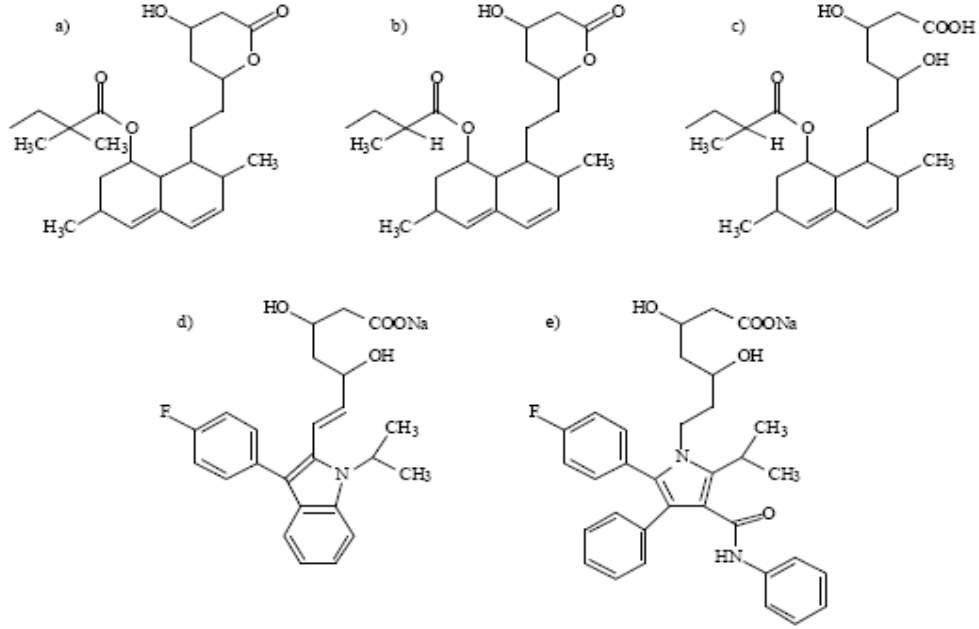
A.Endo ve ark. tarafından 1976 yılında *Penicillium citrinum*'dan izole edilen mevastatin (kompaktin; ML-236B) ilk statin türevidir. Sentetik ve doğal kaynaklardan elde edilen dokuz farklı statin çeşidi bulunmaktadır.

Statinlerin klasifikasyonu elde edilişlerine, karaciğer metabolizmalarına, fizikokimyasal özelliklerine, spesifik aktivitelere göre yapılabilir.[145]

Fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin ve cerivastatin kimyasal sentez yoluyla elde edilirler iken lovastatin, pravastatin, mevastatin ve simvastatin mantar fermantasyonundan sonra elde edilen doğal statinlerdir.[3,20,87]

Lovastatin,simvastatin, atorvastatin ve cerivastatin lipofilik özelliklere sahip iken pravastatin ve rosuvastatin hidrofildir. Fluvastatin ise orta kararlılıktadır. Lipofilik statinler daha çok pasif difüzyon ile endotelial hücrelere girme eğilimi gösterirler. Hidrofilik statinler ise karaciğeri hedeflerler.[20,74,87]

Lovastatin ve simvastatin ön ilaçlardır. Lakton formunda uygulanan bu ilaçlar hidroksi asid formu enzimatik olarak hidrolize edilerek aktifleştirilir. Diğer bütün statinler aktif formlarında sunulurlar.[74,144]

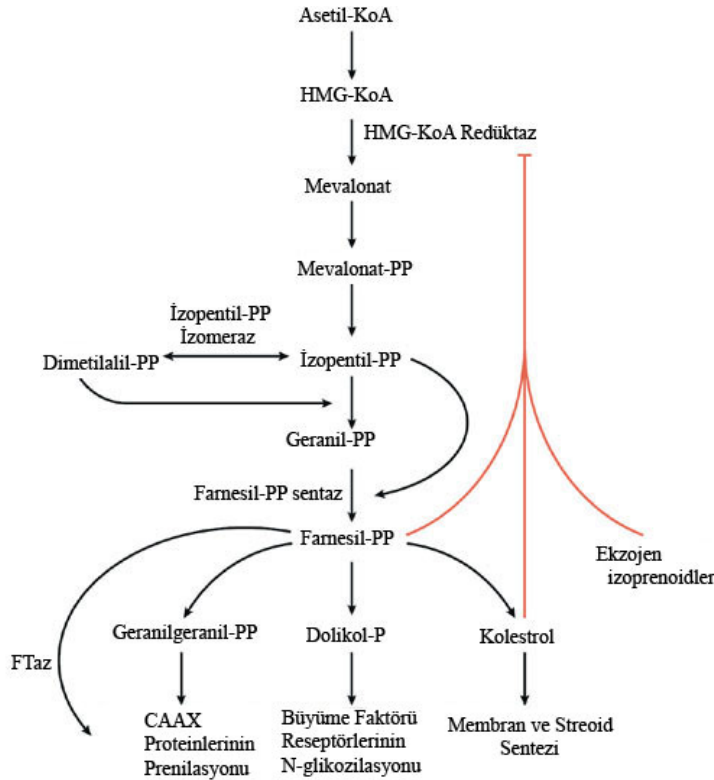


Şekil 2-2: a)simvastatin b)lovastatin c)pravastatin d) fluvastatin e) atorvastatin

Bütün statinler için hedef organ karaciğerdir ve hepatositleri hedeflemektedirler. Üretim şekli ne olursa olsun bütün statinler karaciğer yoluyla benzer şekilde metabolize olurlar. Fluvastatin ve lovastatininin %70'inden fazlası, simvastatinin %80'ininden fazlası ve pravastatinin %46'sı karaciğerde tutulmaktadır.[8]

3-hidroksil-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-KoA) redüktüaz enzimini kompetitif bir şekilde inhibe eden bu ilaçlar istenen etkilerini hepatositler üzerinden yapmaktadırlar.[77,145]

Statinler moleküler düzeyde HMG-KoA'ya benzediklerinden dolayı onun yerini alırlar, kolesterol sentezi ve bir çok farklı bileşiğin üretilmesi ile sonuçlanacak olan biyolojik yolda bir sonraki molekül olan mevalonatın oluşmasını engellerler. Total kan kolesterol seviyesinin düşürülmesinde iki farklı mekanizma ortaya çıkmaktadır. Bunlardan biri kolesterol sentezinin azaltılması ikincisi ise düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin(LDL) dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır. Hücre bazda kolesterol sentezinin azalması sonucunda karaciğerden kolesterol üretimi düşmektedir. Hücre içi kolesterol seviyelerinin düşmesi ise hücre membranı yüzeyinde LDL reseptörlerinin sayısının artmasına neden olmaktadır.[90] Bu reseptörlerin artması ile dolaşımda bulunan LDL hepatositler ve diğer hücreler tarafından hücre içine alınarak yıkılırlar.[69,77,91]



Şekil 2-3: HMG-KoA Redüktaz(Mevalonat) Yolu

2.6.1. Statinlerin Farmakolojik Özellikleri

Statinlerin kimyasal şekilleri kabaca üç parçaya ayrılabilir; 1. hedef enzimin substratı olan HMG-KoA analogu kısım, 2. substrat analogu olan kısma kovalent bağlı olan ve statini enzime bağlama işlevini gören kompleks bir hidrofobik halka yapısı 3. ilaçların çözünme özelliklerini, dolayısıyla pek çok farmakokinetik özelliklerini belirleyen halka yapılarına bağlı yan gruplar.[58]

Gastrointestinal emilimleri %30(pravastatin) ile %90(fluvastatin) arasında değişmektedir. Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Pik etki süreleri 1-3 saattir. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olan statinler (atorvastatin, rosuvastatin) günün herhangi bir saatinde verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir.[11,58]

Statinler çoğunlukla sitokrom P-450(CYP450) enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Bu enzimler daha çok karaciğerde olmak üzere, bağırsak duvarlarında da salgılanırlar. P-450 3A4 izoenzimi insanda en fazla sayıda ilacı metabolize eden izoenzimidir ve lovastatin, simvastatin ve atorvastatini de yıkar. Simvastatin ve lovastatin; sitokrom P-450 3A4 izoenzimi, Rosuvastatinin % 10'u ve Fluvastatin sitokrom P-450 2C9 izoenzimi, atorvastatin sitokrom P-450 3Y4 izoenzimi ile metabolize olur. Pravastatin, pitavastatin ve rosuvastatin CYP450 sisteminde metabolize olmazlar [1,11,52,58]

Statinler teratojenik etkiye sahip ilaçlardır ve hamilelerde kullanılması kontra endikedir.

2.6.2. Yan Etkileri

Genellikle statinler diğer kolestrol düşürücü ilaçlara göre oldukça güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır ancak cerivastatin 2001 yılında fetal yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır.[53,143]

Simvastatin, pravastatin ve lovastatinin ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı olaylarını, inmeyi ve total mortaliteyi azaltmadaki etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir. Yan etkilerin oranı aktif ilaç alan grupla plasebo grubu arasında farklılık

göstermemektedir. Bu yan etkiler kalp dışı hastalıkların incelenmesine ek olarak hepatik transaminazlar ve kreatin kinaz değerlerinin takibiyle değerlendirilmiştir.

[46,119,125,136]

Bir yıldan daha fazla statin kullanan hastaların %2'lik bölümünde, serum transaminazlarda artışlar görülmektedir. Tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra düzenli olarak karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması ve serum transaminazlarının ölçülmesi önemlidir. Ciddi karaciğer patolojisi görülebilmese rağmen oldukça nadirdir.[105,145]

Statin kullanımıyla ilişkili, klinik anlamı olan tek büyük yan etki miyopatidir. Bütün statinler miyopati ve rabdomiyolizle ilişkilidir. Miyopati kol ve baldırlarda başlayarak yayılan grip benzeri kas ağrıları ve yorgunluk olarak belirti verir. Kreatin kinaz değerleri artmasa da bu tip ağrılar görülebilir. Ama kreatin kinaz değerleri normalin on kat üstüne çıkmasından sonra miyotoksisite oluşmaktadır. Statin ve diğer ilaçların kullanılmasına devam edilir ya da düzenlenmez ise rabdomiyoliz gelişir. Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, ince vücut yapısı, aşırı alkol tüketimi, infeksiyonlar, metabolik bozukluklar (özellikle kronik böbrek yetersizliğinin diyabet ile birlikte olması), kollajen doku hastalıkları, travma, hipotermi ve fibratlar (özellikle gemfibrozil), makrolid grubu antibiyotikler, azole grubu antifungaller, verapamil, amiodoron, nikotinik asit gibi diğer riskli ilaçlarla statinlerin birlikte kullanımınıdır. Statinlerin tek başlarına kullanımlarında miyopati ve rabdomiyoliz gelişmesi çok nadirdir. Yukarıda sayılan predispozan faktörlerin eşlik ettiği durumlarda miyopati ve rabdomiyolizin görülme olasılığı artar.[1,11,53,143]

2.6.3. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Statinlerin HMG-KoA olarak adlandırılan metabolik yol üzerine etki ettiği bilinmektedir. Mevalonat yolu, isoprenoid yolu gibi alternatif tanımlamalarında bulunan bu metabolik yol kolesterol dışında farnesil pirofosfat (FPF) ve geranilgeranil pirofosfat (GGPF) gibi bir çok nonsteroidal izoprenoidik bileşeklerin üretilmesinde rol alır. Bu üretilen biyomoleküller bir çok yaşamsal faaliyete işlevsel olarak katılırlar.

Bir ilacın spesifik etkisi dışında gösterdiği etkilerin tümüne pleiotropik etki denir. Zararlı yan etkiler pleiotropik etkilere dahil olsa da pleitropi kavramı daha çok yararlı yan etkiler için kullanılmaktadır.

Statinler kolesterol düşürücü etkileri dışında pletropik etki olarak değerlendirilebilecek birçok etkiye sahiptirler. Kardiyovasküler rahatsızlıkların önlenmesi ve tedavisi, alzheimer hastalığının kontrolü, immunosupresif olarak T lenfosit aktivasyonunu azaltma, BMP-2 sentezini arttırarak ve osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemiksel hastalıkların kontrolü, nefropati gelişimini azaltma, enflamasyonu azaltma gibi bir çok etki sıralanabilir.

Bir çok klinik çalışma göstermiştir ki statinlerin kardiyovasküler rahatsızlıkların primer ve sekonder olarak önlenmesinde yararlı etkileri bulunmaktadır.[41,46,119,125,136]

Alzheimer tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri standart tedavi yöntemi olarak bulunmaktadır. Kolesterol alzheimer gelişiminde önemli bir role sahip olduğundan kolesterol düşürücü ilaç olan statinlerin alzheimer tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Simvastatin kan-beyin bariyerini geçebilen bir statin türü olduğundan kolinesteraz aktivitesinde artışa ve hastalığın kontrol edilmesinde yardımcı olmaktadır.[37]

Doğal öldürücü hücreler kazanılmış bağışıklık dışında vücutta bağışıklık yanıtını başlatan hücrelerdir. Kanser hücrelerine, virüslere etki ederler. Adaptif bağışıklık sistemi ile beraber çalışarak doku transplantasyonlarının başarısız olmasına neden olmaktadır. Simvastatin ve fluvastatin gibi lipofilik statinlerin doğal öldürücü hücreleri baskılayarak bir immünosupresan etki gösterebilecekleri ortaya konmuştur.[150]

“Statinlerin bilinen ve beklenen anti-dislipidemik etkilerinin yanında bu etkilerinden bağımsız olarak gösterdikleri nefroprotektif etkileri de mevcuttur.”[103]

Statinlerin kan kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak anti enflamatuar özellikler gösterebilecekleri yapılan bazı çalışmalar ve yayınlar ile gösterilmiştir.[18,142]

2.6.4. Statinlerin Kemik Üzerine Olan Etkileri

Statinlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri ilk olarak 1999 yılında Mundy ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada BMP-2 salınımını arttıracak bir molekül bulmak için 30000'den fazla bileşeni farelerden alınan kalvarial kültürlerde in vitro olarak incelemişlerdir. İn vivo incelemeler için lovastatin ve simvastatin fare kalvarial dokularına subkutan olarak enjekte edilmiş, sıçanlarda da oral yoldan verilmiştir. Kemik hacmindeki artış sonrasında statinler arasından özellik ile simvastatinin kemik iyileşmesi ve metabolizması üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür.[103]

Statinlerin kemik metabolizmasını iki ana yoldan etkileyebileceği düşünülmektedir.

1. Osteoklast aktivasyonunu azaltarak rezorbsiyonu önlemek
2. Kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) aktivasyonu.[8]

2.6.4.1. Osteoklast Aktivasyonuna Bağlı Kemik Rezorbsiyonun Azaltılması

HMG-KoA redüktaz metabolik yoluyla ortaya çıkan bazı ürünler osteoklastların hücre membranını işleyişinden sorumlu Rho, Rac ve Rab gibi bazı glutamiltranspeptidaz proteinleri modifiye ve aktive etmek için kullanılırlar. Bu ürünler HMG-KoA redüktaz yolundaki ara ürün olan farnesil pirofosfat (FPP) ve farnesil PP kaynaklı geranilgeranil pirofosfatlarıdır(GGPP). Eğer bu farnesil PP ve geranil PP oluşmaz ise osteoklastik aktivasyon engellenir.Osteoklastik aktivasyonun engellenmesi kemik rezorbsiyonun azaltır.[8,127]

Osteoklastik aktiviteyi azaltan diğer çok bilinen bir ilaç ise bisfosfonatlardır. Bisfosfonatlar farnesil sentetazı inhibe eder ve sonucunda farnesil PP, geranil PP aktivasyonundan mahrum kalan osteoklastların apoptosizine neden olur. Statinler ise HMG-KoA redüktaz inhibasyonu oluşturarak melovanat oluşumunu daha üst bir basamaktan keserek benzer etkiler göstermektedirler.[7,127]

2.6.4.2. Kemik Morfogenetik Protein-2 (BMP-2) Aktivasyonu ile Kemik Hacminde Artış

Kemik Morfogenetik Protein-2 (BMP-2) osteoblastların proliferasyonu, matürasyonu ve yeni kemik oluşturmasını sağlayan bir büyüme faktörüdür. BMP-2 aktivasyonunda artış sağlayacak bir bileşik arayan Mundy ve ark. tarafından kolesterol

düşürücü bir ilaç olan statinlerin bu etkiye sahip olabileceğinin ortaya konulmasından sonra çok çeşitli araştırmalar ve yayınlar yapılmıştır. Bir çok hücre kültürü ve immünohistolojik incelemenin yapıldığı araştırmalarda statinlerin BMP-2 aktivasyonunu artırdığı rapor edilmiştir.[8,55,72,167]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel hayvanları ve grup dağılımları

Çalışmamızın İstanbul Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu onayı sonrası, hayvan deneyleri İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde ve histopatolojik incelemeleri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma, 60 adet Wistar Albino cinsi 240 ± 20 g ağırlığında 13 haftalık erkek deneysel hayvanı kullanılarak yapıldı. Çalışma boyunca hayvanların beslenmeleri düzenli olarak kontrol edildi. Sıçanlar normal su (çesme suyu) ve İstanbul Yem Sanayi tarafından hazırlanan %21 oranında protein içeren yemlerle beslendi.

60 adet deneysel hayvanı 12'şer adet olacak şekilde 5 ana gruba ve bu ana gruplar 14. ve 28. gün kurban edilme üzere iki ayrı alt gruplara ayrıldılar. Bu grupların dağılımı aşağıda sıralanmıştır:

- 1.Otojen kemik izotonik NaCl solüsyon ile hazırlandığı grup (OTO)
- 2.Otojen kemik simvastatin çözeltisi ile hazırlandığı grup (OTO+SİM)
- 3.Trikalsiyum fosfat greftin izotonik NaCl solüsyon ile hazırlandığı grup (TKF)
- 4.Trikalsiyum fosfat greftin simvastatin çözeltisi ile hazırlandığı grup (TKF+SİM)
- 5.Defekt bölgesinin boş bırakıldığı kontrol grubu (Kontrol)

Bu 5 ana gruptaki hayvanlarda 14. ve 28. gün olmak üzere 2 alt gruba ayrılmışlardır.

3.2. Simvastatin Çözeltisinin Hazırlanması

Simvastatin çözeltisi 10mg/ml olacak şekilde literatüre uygun olarak 40 mg'lık simvastatin içeren tabletin(Zocor tablet, simvastatin 40 mg, Merck & Co, NJ,ABD) toz haline getirilip steril distile su içinde çözündürülmesi ile elde edildi.

10 mg içeren 1ml'lik şırınganın 1/100'lük kısmını belirten çizgiler dikkate alınarak 0,1 mg simvastatin içerecek şekilde çözelti steril kapta her denek için ayrı ayrı olarak greftler ile karıştırıldı.

3.3. Cerrahi uygulamalar

Deney hayvanlarında intraperitoneal 3mg/kg xylazine (Rompun %2; Bayer, İstanbul, Türkiye) ve 90mg/kg Ketamin HCl (Ketalar; Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) ile genel anestezi uygulandıktan sonra deney hayvanlarının sağ mandibulaları ve femur bölgeleri traş edilip, yüzey dezenfeksiyonu yapıldı.

Sol tarafına yatırılarak sabitlenen deney hayvanın sağ arka bacak bölgesinde cilt insizyonu yapıldıktan sonra biceps femoral kas ile yüzeyel gluteal kası arasından künt diseksiyon ile femura ulaşılarak periost üstünde dikkatlice periost insizyonu yapılarak femur açığa çıkartıldı. 5 mm çapında trefan frez ile izotonik irrigasyonu altında blok kemik grefti çıkartıldı. Cilt altı kesi bölgesi 3-0 yarım yuvarlak 20 mm çözülebilir suture materyali(Pegosorb Doğsan Trabzon/Türkiye) ve cilt insizyonu ise 3-0 yarım yuvarlak 20 mm ipek suture materyali(Doğsan Trabzon/Türkiye) ile basit dikiş yöntemi kullanılarak kapatıldı.

Mandibular angulus bölgesinden mandibulanın altından yapılan insizyon ile ramusun dış yüzü açığa çıkarıldı. Piyasemene bağlı trefan frez ile izotonik irrigasyon altında 3 mm genişliğinde defekt açıldı.

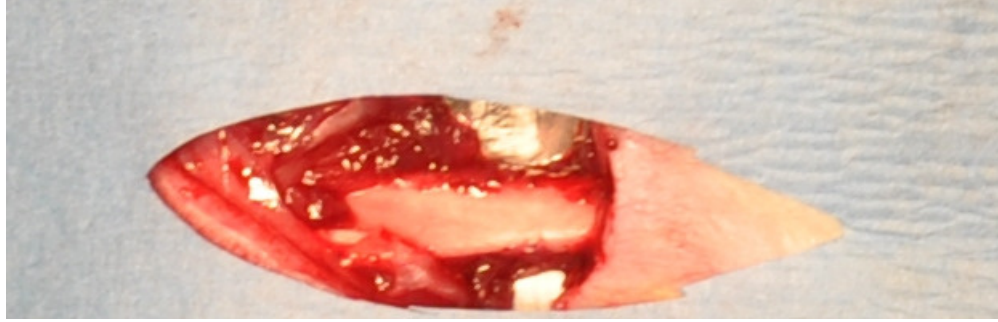
1. grupta bulunan deney hayvanlarının femur bölgesinden elde edilen otojen greft, kemik değirmeni ile küçük boyutlarda partikül haline getirilerek defekt bölgesine yerleştirilir iken 2. grupta bulunan deney hayvanlarında otojen greft, 0,1 mg simvastatin içeren çözelti ile karıştırılarak defekt bölgesine yerleştirildi.

3. grupta bulunan deney hayvanlarında açılan kemik defektleri, izotonik NaCl ile karıştırılan TKF kemik grefti ile dolduruldu. 4. grupta bulunan deney hayvanlarında açılan defektlerde, TKF partikülleri 0,1 mg simvastatin içeren çözelti ile karıştırılıp defekt bölgesine konuldu.

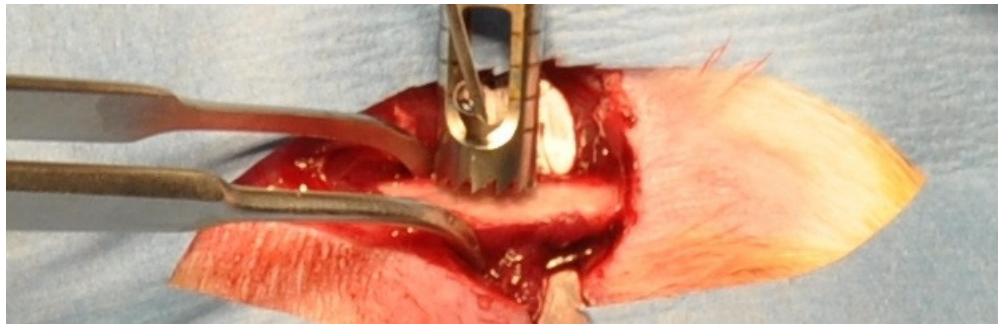
5. grupta bulunan deney hayvanlarında ise açılan defektler, boş bırakılarak yara yerleri kapatıldı.

Bütün gruplarda mandibular cerrahi bölgesi 3-0 yarım yuvarlak 20 mm ipek suture materyali(Doğsan Trabzon/Türkiye) ile kapatıldı. Kesi bölgelerinde post-op enfeksiyonu önlemek için antibiyotikli sprey(klortetrasiklin,Pederipra,Hipra,Çek Cumhuriyeti) ile uygulama yapıldı.

Deney hayvanları 14. ve 28. günlerde 200mg/kg sodyum pentotal enjeksiyonu (Petotal;Abbot;ABD) ile sakrifiye edildiler.



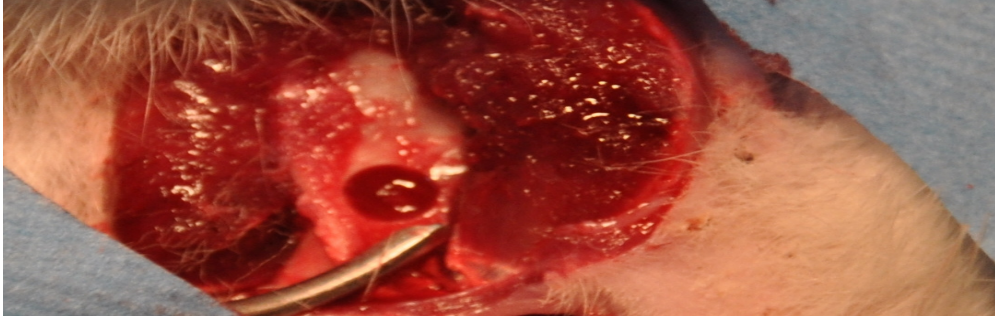
Şekil 3-1: Femurun Açığa Çıkartılması



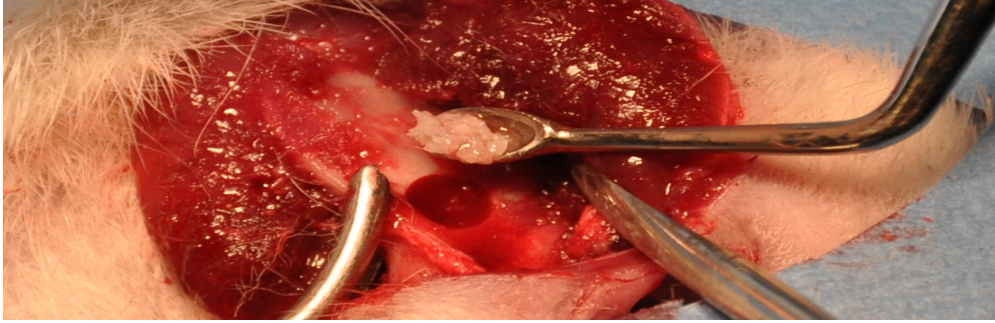
Şekil 3-2: Femurdan Otojen Greft Alınması



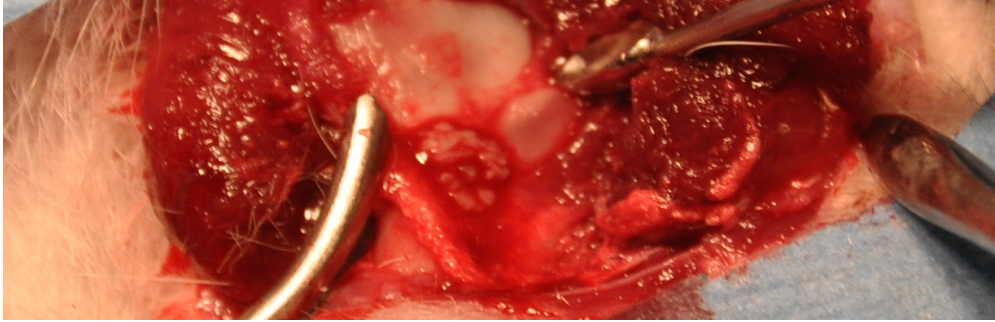
Şekil 3-3: Femurdan Alınan Otojen Greft



Şekil 3-4: Mandibulada Hazırlanmış Olan Defekt



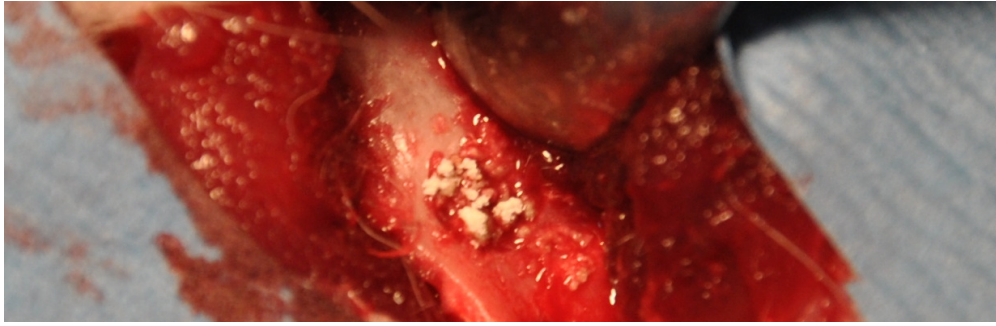
Şekil 3-5: Otojen Greftin Yerleştirilmesi



Şekil 3-6: Defekt Bölgesindeki Otojen Greft



Şekil 3-7: TKF Greftin Yerleştirilmesi



Şekil 3-8: Defekte Yerleştirilmiş Olan TKF Greft



Şekil 3-9: Antibiyotik Sprey Uygulanmış Kesi Bölgeleri

3.4. Histopatolojik inceleme

Deney hayvanlarından disseksiyon sonrası elde edilen mandibulalar %10'luk tamponlanmış formalinde fikse edildi. Daha sonra %50'lik formik asit ve %20'lik sodyum sitrat karışımlarından eşit miktarlarda alınarak hazırlanan çözeltilerde dekalsifiye edilen kemikler, rutin doku takibinden geçirildi ve parafin bloklar

hazırlandı. Parafin bloklardan elde edilen 5-7 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

İnceleme sırasında iltihap-nekroz-fibrozis ve yeni kemik yapısı kriter olarak alındı. İltihap -nekroz ve fibrozis yoğunluğuna göre; Yok (0), Hafif (1), Orta (2) ve Ağır (3) olarak değerlendirildi

İltihap-nekroz ve fibrozis, 1 büyük büyütme alanında kapladıkları yere göre;

- %0 - %5 arası alanı kaplıyorsa (0)
- %5 - %30 arası alanı kaplıyorsa (1),
- %30 - %60 arası alanı kaplıyorsa (2)
- %60'tan fazla alanı kaplıyorsa (3) olarak değerlendirildi.

Kemikte defekt bölgesini tamamen kapatan kortikal yapıda, lameller kemik dokusu ve arasında kemik iliği görüldüğünde ise (4) değeri verildi.

Tüm alan ölçümleri 5 büyük büyütme alanında "Olympus Analysis Five" görüntü analiz sistemi kullanılarak ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

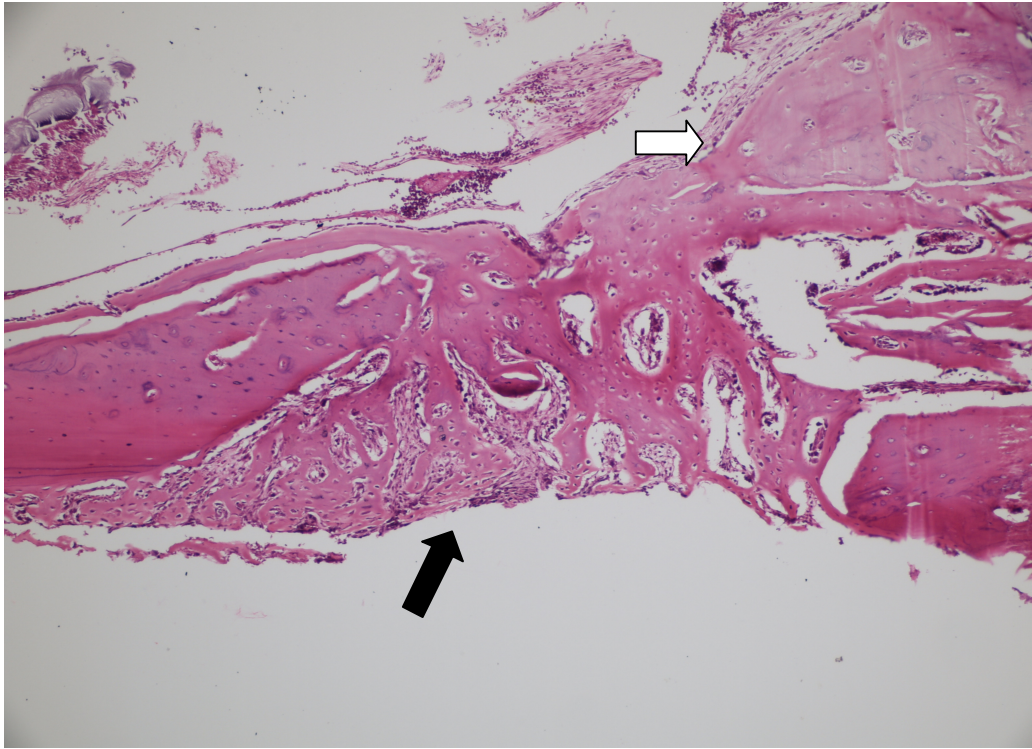
Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Işık Mikroskobu Değerlendirmeleri

4.1.1. 14. gün Otojen Kemik Grefti Grubu

14. gün otojen kemik grefti grubunda iltihap ve nekroz açısından değerlendirmede denek hayvanlarının 3'ünde iltihap ve nekroz gözlenmez iken grubun yarısında defekt alanında %5-30 arasında iltihap ve nekroz alanları tespit edilmiştir. Grubun yarısında %5-30 arası fibrozis görülürken diğer yarısında fibrosiz alanlarını miktarı defekt alanının %30-60'ı arasındadır. 5 denek hayvanında %30-60 oranında yeni kemik yapım alanları gözlemlenir iken 1 hayvanda ise bu oran %60'ın üstüne çıkmıştır.

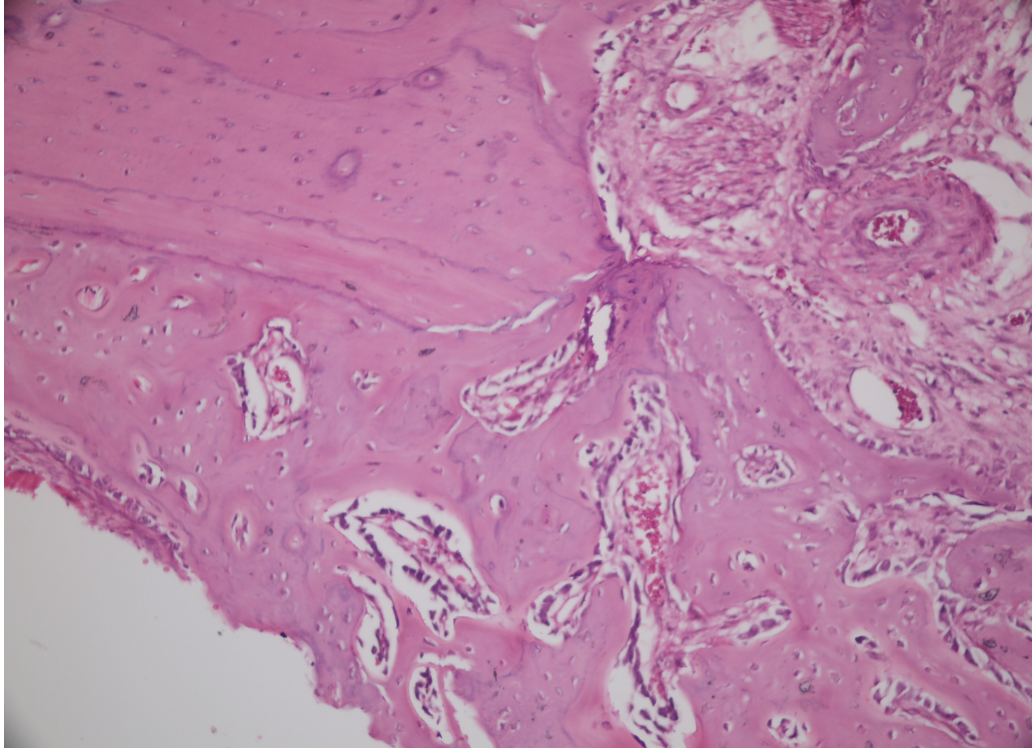


Şekil 4-1: 14. gün Otojen Greft Grubu (H&E x100)

Defekt kenarları arasında köprüleşme sağlayan yeni kemik yapımı (siyah ok), arada nekroze greft parçacıkları (beyaz ok) izlenmektedir.

4.1.2. 14. gün Trikalsiyum Fosfat Grubu

3 denek hayvanında defekt alalarında iltihap skorları 1 olarak tespit edilir iken diğer 3 denekte iltihap skorları 0 olarak kaydedilmiştir. Denek hayvanların hiçbirinde %5'i geçen nekroz alanına rastlanmamıştır. 1 denek hayvanında fibrozis gözlenmez iken 3 denekte fibrozis skorlaması 1, diğer iki denekte ise 2 olarak belirlenmiştir. 2 olguda %30-60 oranında yeni kemik yapımı gözlenirken 3 olguda bu oran %5-30 arasında kalmıştır.

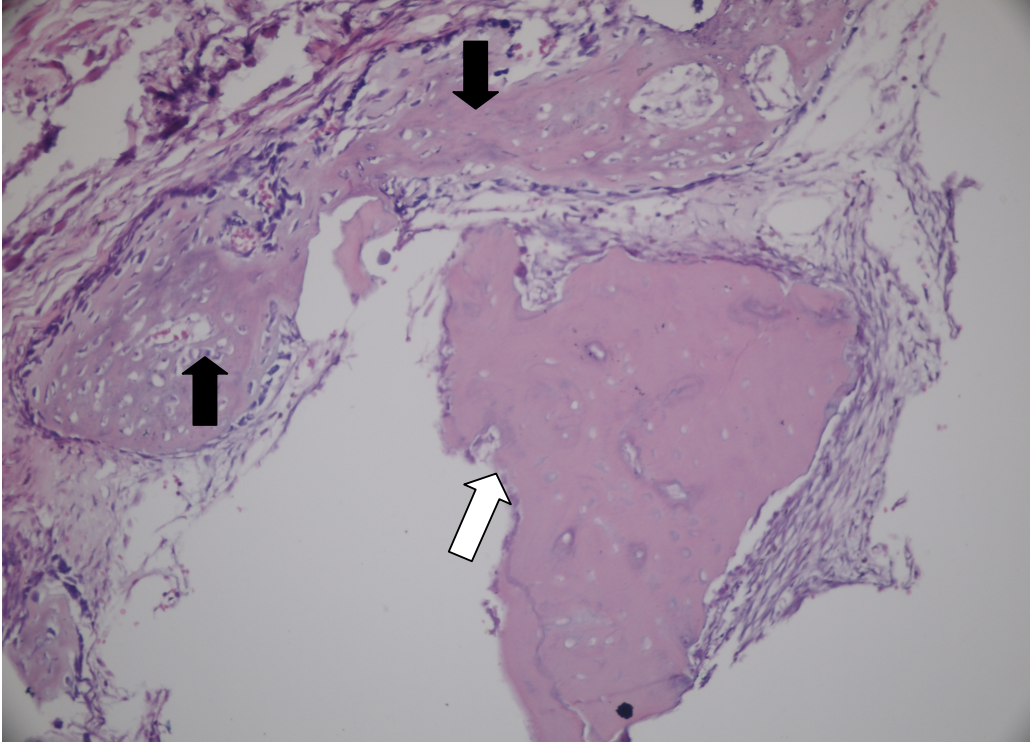


Şekil 4-2: 14.gün TKF Greft Grubu (H&E x200)

Defekt kenarından başlayıp diğerine uzanan yeni kemik trabekülleri izlenmektedir.

4.1.3. 14. gün Otojen Kemik Grefti + Simvastatin Grubu

4 denek hayvanında iltihap skorlaması 1 olarak tespit edilir iken diğer denek hayvanlarında bu skor 0 bulunmuştur. 2 olguda 1 olan nekroz skorlaması grubun geri kalanı için 0 olarak değerlendirilmiştir. Grubun yarısında fibrozis alanları %5-30'luk bir alanı, diğer yarısında %30-60'luk bir kısmı kaplamaktadır. 1 denek hayvanında yeni kemik oluşumu 3 skor değerini almıştır, gruptaki diğer olguların hepsinde bu değer 2 olarak tespit edilmiştir.

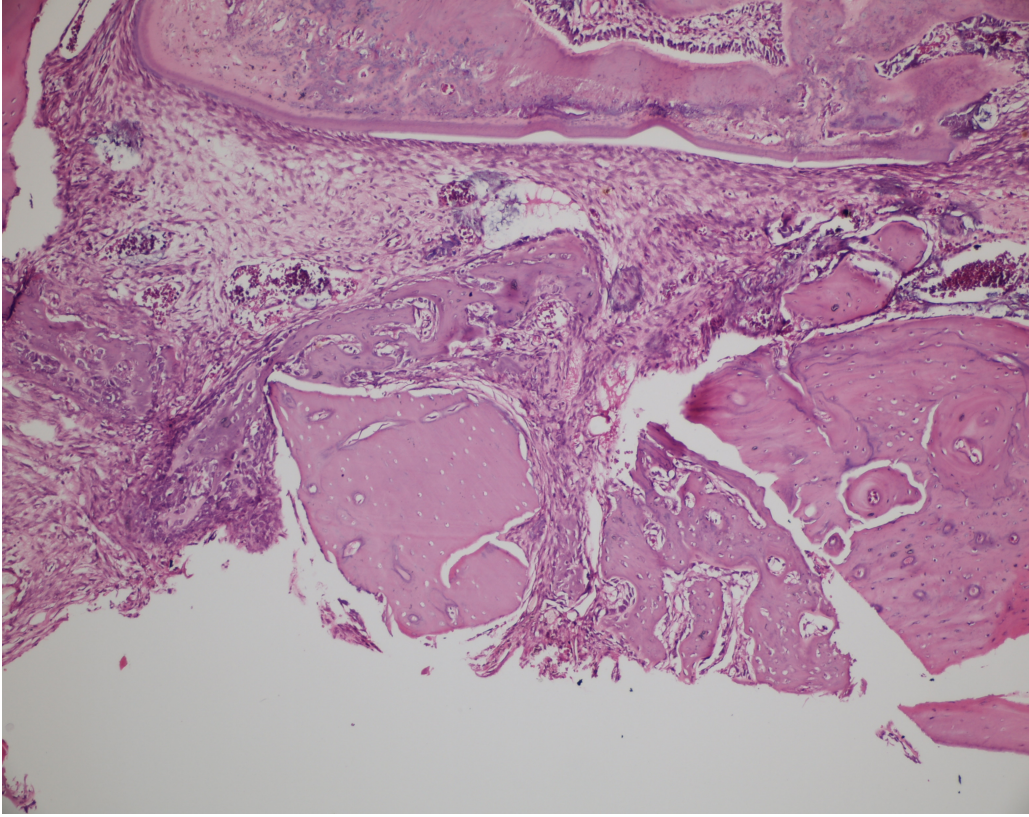


Şekil 4-3: 14. gün OTO+SİM Grubu (H&E x200)

Defekt bölgesinde yeni kemik trabekülleri arasında(siyah oklar) , nekroze otojen kemik kalıntıları(beyaz ok) görülmektedir.

4.1.4. 14. gün Trikalsiyum Fosfat + Simvastatin Grubu

Bu grupta iltihap alanları 2 denek hayvanında %5'in altında bulunur iken diğer 4 denekte %5-30 arasındadır. Nekroz açısından değerlendirmede grubun yarısı 0 olarak skorlanır iken diğer yarısı 1 olarak skorlanmıştır. 2 olguda %5-30 oranında fibrozis sahaları gözlenir iken 4 olguda da %30-60 arasında bir alanı kaplamaktadırlar. Yeni kemik yapımı 1 olguda %60'ın üstüne çıkmıştır.

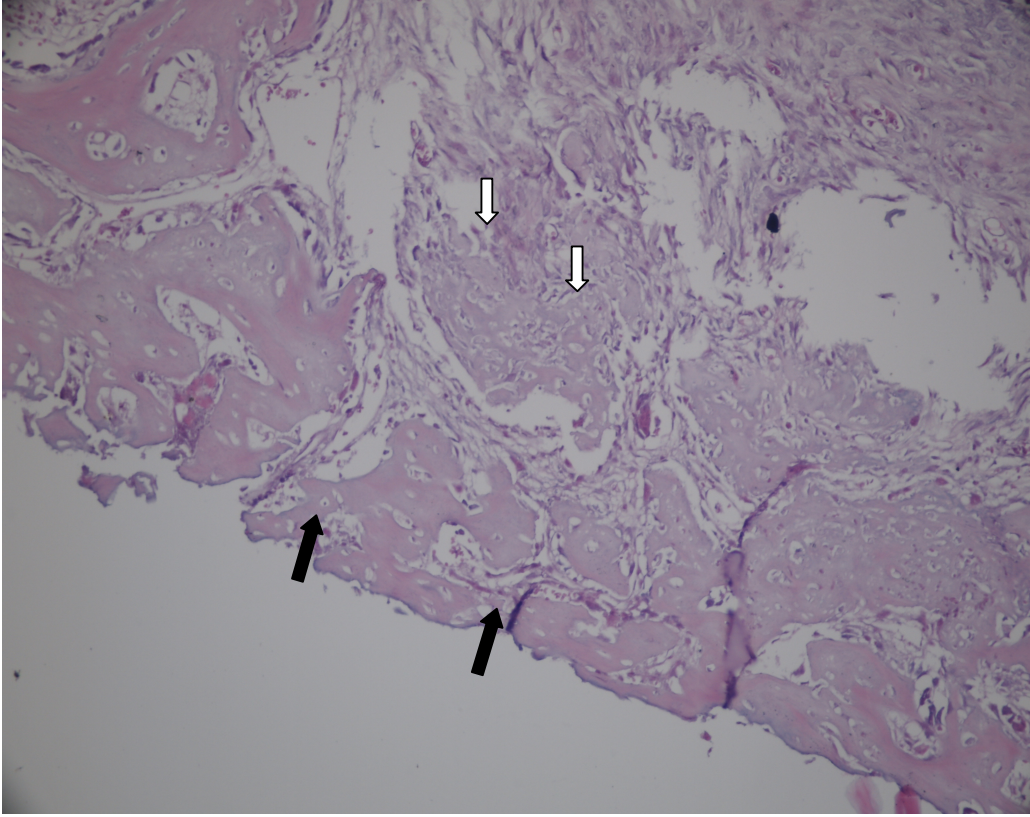


Şekil 4-4: 14.gün TKF+SİM Grubu (H&E x100)

Defekt bölgesinde damardan zengin bağ dokusu içinde yeni kemik trabekülleri izlenmektedir.

4.1.5. 14. gün Kontrol Grubu

3 olguda iltihap ve 2 olguda da nekroz skoru 1 olarak tespit edilmiştir. Geriye kalan olguların hepsinde iltihap ve nekroz skorlaması 0 olarak bulunmuştur. 1 denek hayvanında fibrozis alanı %5-30 arasında iken diğer olgularda %30-60 arasındadır. Bütün olgularda %30-60 arasında yeni kemik yapım alanları tespit edilmiştir.

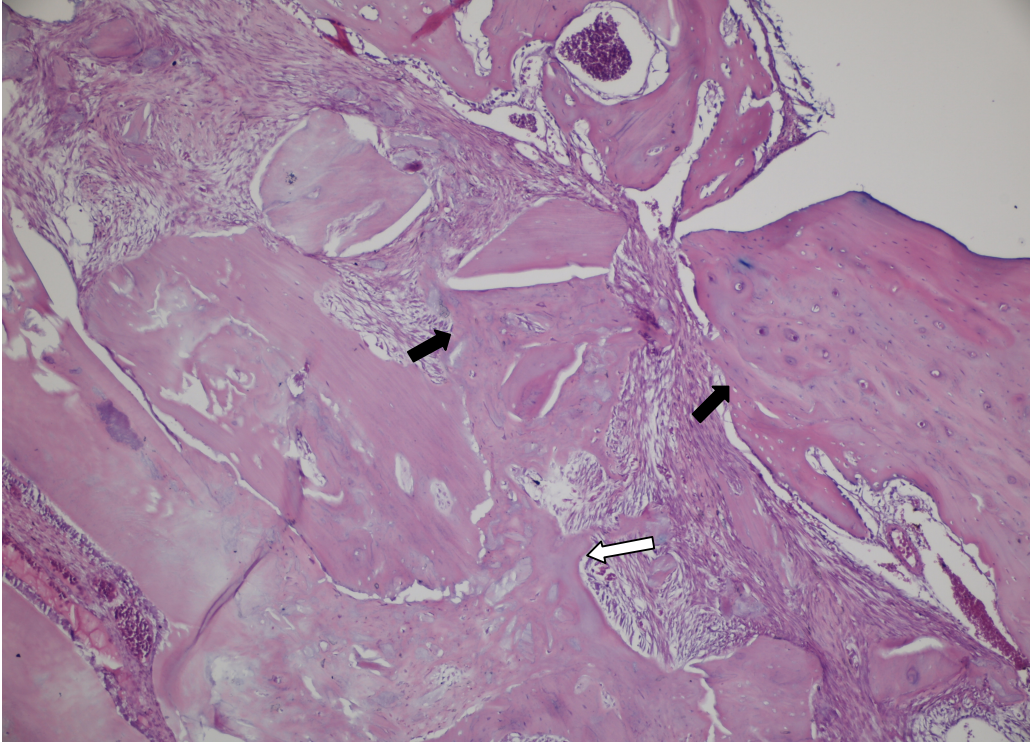


Şekil 4-5: 14.gün Kontrol Grubu (H&E x100)

Defekt kenarlarında yeni kemik yapımı(siyah oklar) , çevrede damardan zengin bağ dokusu(beyaz oklar) görülmektedir.

4.1.6. 28. gün Otojen Kemik Grefti Grubu

28. gün otojen kemik grubunda gözlenen iltihap ve nekroz değerleri %5'in altında kalarak 0 olarak skorlanmıştır. 1 olguda fibrozis gözlenmez iken 1 olguda %30-60 oranında gözlenmiştir. Diğer bütün deneklerde fibrozis 1 olarak tespit edilmiştir. 4 denek hayvanında %60'ın üstünde yeni kemik yapımı gözlemlenir iken diğer 2 hayvanda kortikal kapanma gözlemlenerek yeni kemik yapımı açısından 4 olarak skorlanmıştır.

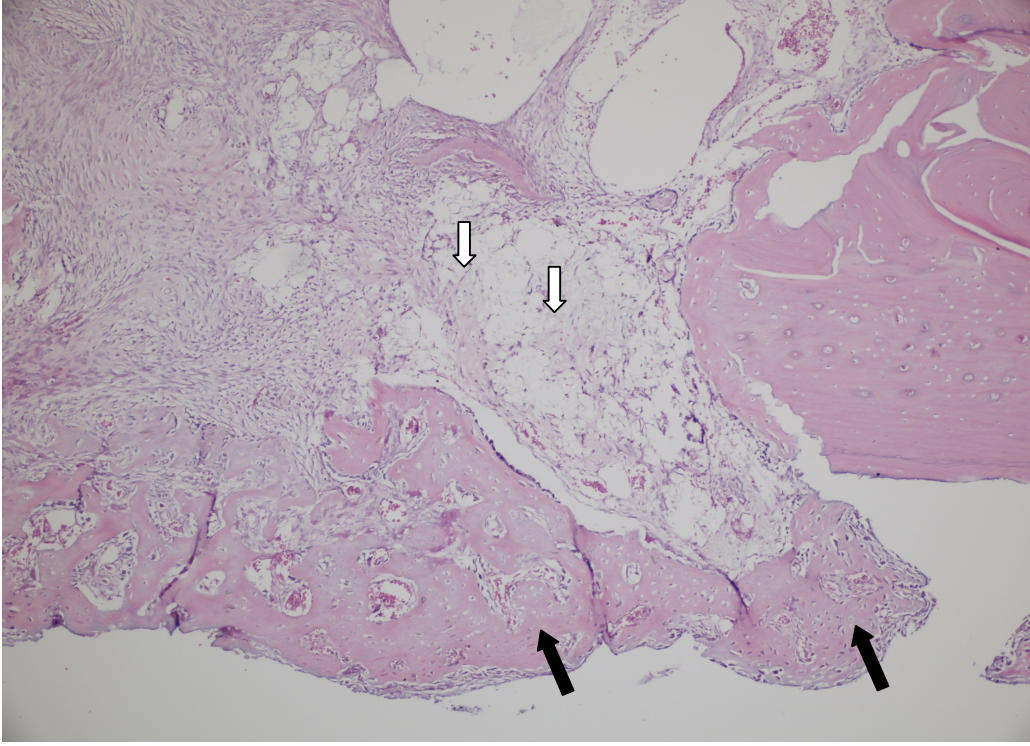


Şekil 4-6: 28.gün Otojen Greft Grubu (H&E x100)

Defekt bölgesinde ve nekroze greft çevresinde(beyaz ok) yeni kemik yapım alanları (siyah oklar) bulunmaktadır.

4.1.7. 28. gün Trikalsiyum Fosfat Grubu

Bu grupta sadece 1 hayvanda %5'in üstünde iltihabi alan gözlemlenmiştir. İltihap ve nekroz açısından bu bir olgu dışında bütün skorlar 0 olarak tespit edilmiştir. Bütün deneklerde fibrosiz alanları %5-30 arasında bulunmuştur. Grubun yarısında %5-30 arasında yeni kemik yapımı gözlemlenir iken diğer yarısında %30-60 arasındadır.

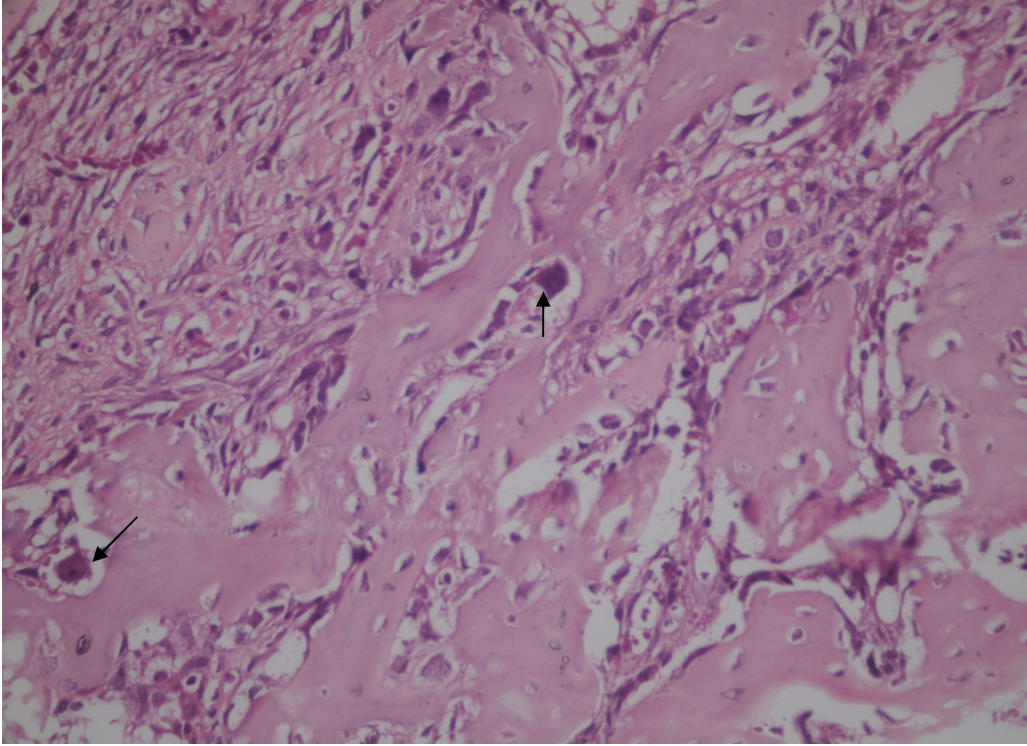


Şekil 4-7: 28.gün TKF Greft Grubu (H&E x100)

Defekt bölgesinde defekt uçlarından başlayarak defekt bölgesini kapatan yeni kemik yapım alanları(siyah oklar) altında TKF(beyaz oklar) greft kalıntıları izlenmektedir.

4.1.8. 28. gün Otojen Kemik Grefti + Simvastatin Grubu

Sadece 2 denek hayvanında %5-30 arasında iltihabi alanlar gözlenmiştir. 4 olguda ise fibrozis alanları %30-60 arasındadır. Bu değerler dışında iltihap, nekroz ve fibrosiz açısından değerlendirmede skorlar 0 olarak tespit edilmiştir. 1 olguda yeni kemik oluşumu %5-30 arasında, 2 olguda ise %30-60 arasındadır. Geriye kalan deneklerde yeni kemik oluşum skoru 4 bulunmuştur.

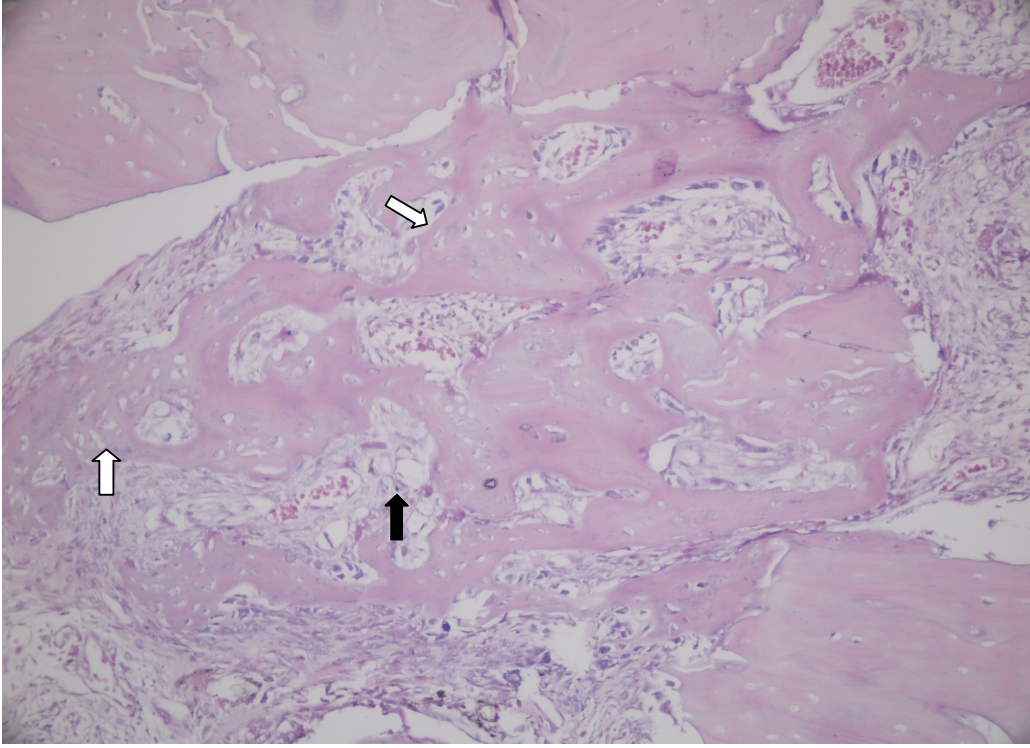


Şekil 4-8: 28.gün OTO+SİM Grubu (H&E x200)

Greft bölgesini dolduran yeni kemik trabekülleri arasında osteoklastik aktivite(oklar) ve remodelling izlenmektedir.

4.1.9. 28. gün Trikalsiyum Fosfat + Simvastatin Grubu

İltihap ve nekroz açısından 2'şer adet olguda skor 1 bulunur iken diğer bütün deneklerde iltihap ve nekroz alanları %5'in altında kalmıştır. Fibrozis açısından grubun yarısında 1 diğer yarısında ise 2 olarak skorlama yapılmıştır. Sadece 1 denek hayvanında kortikal ve lameller kemik ve kemik iliği gözlemlenmiştir. Diğer olgularda ise yeni kemik oluşumu %60'ın üstündedir.

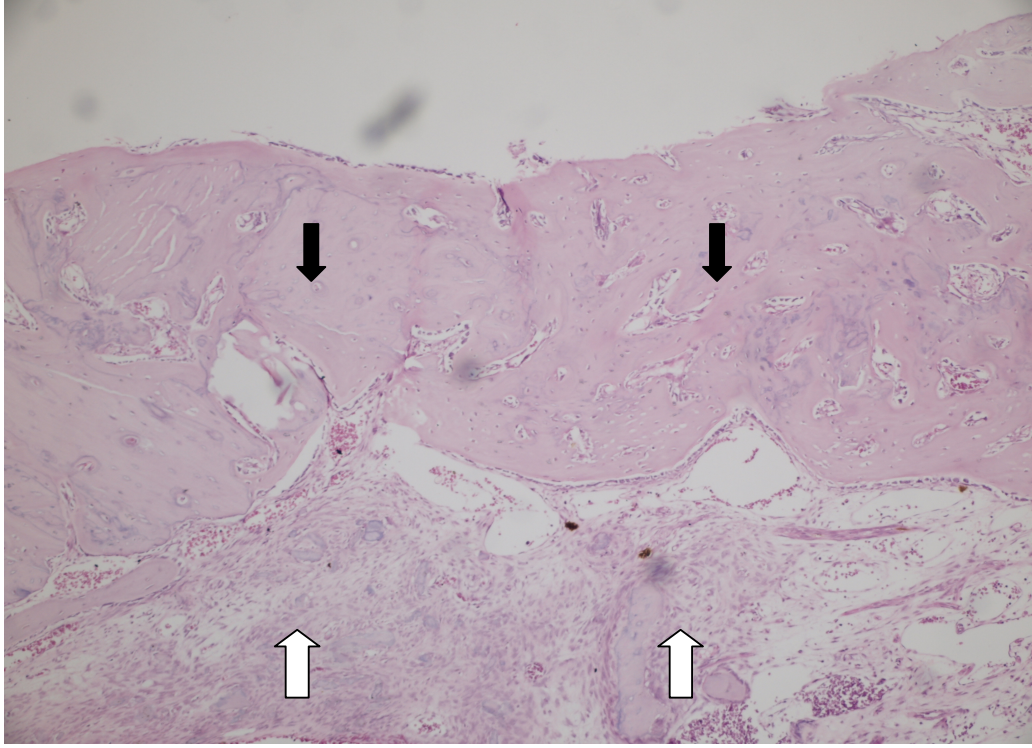


Şekil 4-9: 28.gün TKF+SİM Grubu (H&E x100)

Defekt bölgesinde köprüleşme sağlayan yeni kemik yapımı alanları(beyaz oklar) görülmektedir.Aralarda az miktarda greft artığı(siyah ok) bulunmaktadır.

4.1.10. 28. gün Kontrol Grubu

28. gün kontrol grubunda 2 denek hayvanında %5'in üstünde iltihabi alan gözlemlenir iken 4 denekte bu değer %5'in altındadır. Nekroz alanları açısından grubun yarısında skor 0 iken diğer yarısında 1 olarak bulunmuştur. Bütün denek hayvanlarında %5-30 arasında bir alanda fibrozis izlenmiştir. 1 olguda yeni kortikal kemik ve kemik iliği gözlenir iken 5 olguda ise yeni kemik yapım oranı %60'ın üstündedir.



Şekil 4-10: 28. Kontrol Grubu (H&E x100)

Defekt bölgesini kapatan yeni kemik yapımı bölgeleri(siyah oklar), alt tarafta bağ dokusu (beyaz oklar) izlenmektedir.

4.2. İstatiksel Değerlendirmeler

Çalışmamızda iltihap, fibrozis, nekroz ve yeni kemik oluşumu histolojik olarak skorlandırılmış ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.2.1. İltihap Değerlendirmeleri

Tablo 4-1: Grupların 2. ve 4. Hafta İltihap Değerlendirmeleri

İltihap	OTO Grubu	OTO+SIM Grubu	TCP Grubu	TCP+SIM Grubu	Kontrol Grubu	
2.Hafta	(-) 3 50,00%	2 33,30%	3 50,00%	2 33,30%	3 50,00%	$\chi^2:0,81$
	(+) 3 50,00%	4 66,70%	3 50,00%	4 66,70%	3 50,00%	$p=0,936$
4.Hafta	(-) 6 100,00%	4 66,70%	5 83,30%	4 66,70%	4 66,70%	$\chi^2:2,98$
	(+) 0 0,00%	2 33,30%	1 16,70%	2 33,30%	2 33,30%	$p=0,561$
T	4,00	1,33	1,50	1,33	0,34	
P	0,046	0,248	0,221	0,248	0,558	

Tablo 4-2: Grupların Kendi Aralarında İltihap Değerlendirmeleri

	2. Hafta	4. Hafta
OTO Grubu / OTO+SIM Grubu	0,999	0,454
OTO Grubu / TCP Grubu	1	0,999
OTO Grubu / TCP+SIM Grubu	0,999	0,454
OTO Grubu / Kontrol Grubu	1	0,454
OTO+SIM Grubu / TCP Grubu	0,999	0,999
OTO+SIM Grubu / TCP+SIM Grubu	1	1
OTO+SIM Grubu / Kontrol Grubu	0,999	1
TCP Grubu / TCP+SIM Grubu	1	0,999
TCP Grubu / Kontrol Grubu	0,999	1
TCP+SIM Grubu / Kontrol Grubu	1	1

OTO, OTO+SIM, TKF, TKF+SIM ve Kontrol Gruplarında 2. hafta ve 4. hafta iltihap dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p=0,936$, $p=0,561$).

OTO grubunda 4. haftada iltihap varlığı 0 (%0) 2. hafta grubundan 3 (%50) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,046$).

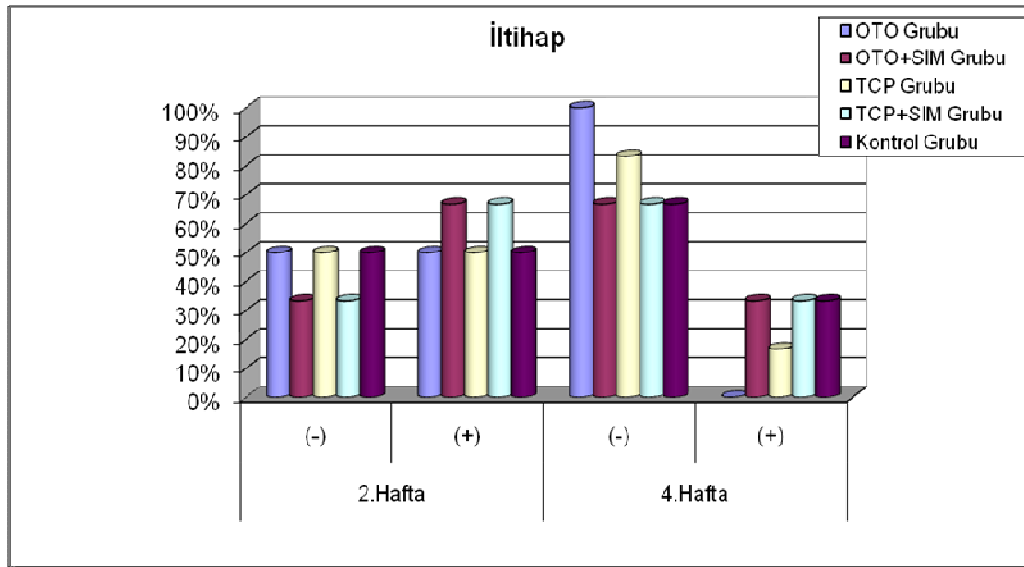
OTO+SIM grubunun 2. ve 4. hafta iltihap varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p=0,248$).

TKF grubunun 2. ve 4. hafta iltihap varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p=0,221$).

TKF+SİM grubunun 2. ve 4. hafta iltihap varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p=0,248$).

Kontrol grubunun 2. ve 4. hafta iltihap varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p=0,558$).

Tablo 4-3: Grafik Olarak İltihap Değerlendirmeleri



4.2.2. Nekroz Değerlendirmeleri

Tablo 4-4: Grupların 2. ve 4. Hafta Nekroz Değerlendirmeleri

Nekroz		OTO Grubu	OTO+SİM Grubu	TKF Grubu	TKF+SİM Grubu	Kontrol Grubu	
2.Hafta	(-)	3 50,00%	4 66,70%	6 100,00%	3 50,00%	4 66,70%	$\chi^2:4,5$
	(+)	3 50,00%	2 33,30%	0 0,00%	3 50,00%	2 33,30%	p=0,343
4.Hafta	(-)	6 100,00%	6 100,00%	6 100,00%	4 66,70%	3 50,00%	$\chi^2:8,9$
	(+)	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	2 33,30%	3 50,00%	p=0,068
T		4,00	2,40		0,34	0,34	
P		0,046	0,121		0,558	0,558	

Tablo 4-5: Grupların Kendi Aralarında Nekroz Değerlendirmeleri

	2. Hafta	4. Hafta
OTO Grubu / OTO+SİM Grubu	0,999	1
OTO Grubu / TKF Grubu	0,182	1
OTO Grubu / TKF+SİM Grubu	1	0,454
OTO Grubu / Kontrol Grubu	0,999	0,182
OTO+SİM Grubu / TKF Grubu	0,454	1
OTO+SİM Grubu / TKF+SİM Grubu	0,999	0,454
OTO+SİM Grubu / Kontrol Grubu	1	0,182
TKF Grubu / TKF+SİM Grubu	0,182	0,454
TKF Grubu / Kontrol Grubu	0,454	0,182
TKF+SİM Grubu / Kontrol Grubu	0,999	0,999

OTO, OTO+SİM, TKF, TKF+SİM ve Kontrol Gruplarında 2. hafta ve 4. hafta nekroz dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0,343 p=0,068).

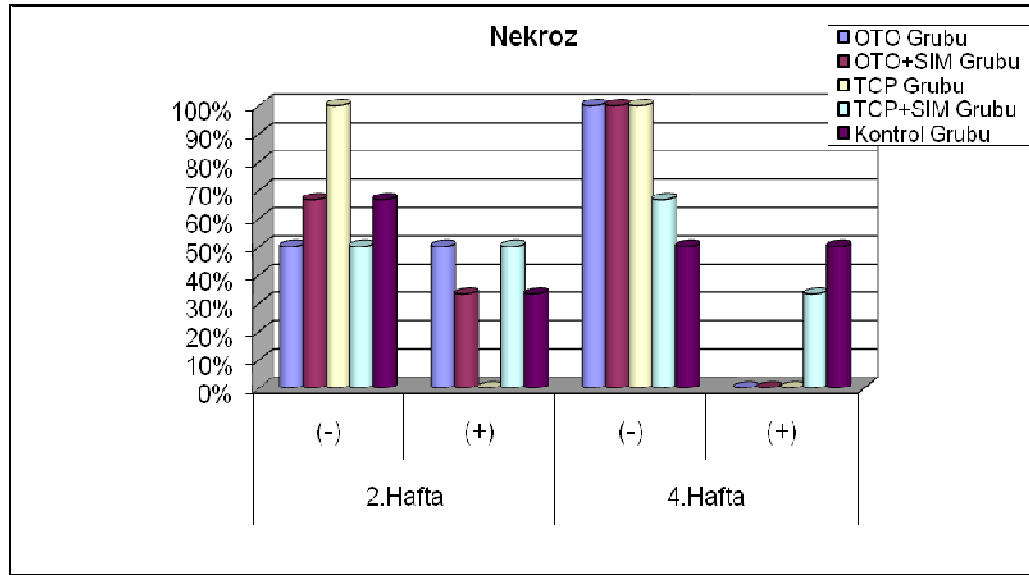
OTO grubunun 4.hafta nekroz varlığı 0 (%0) 2. hafta nekroz varlığından 3 (%50) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.(p=0,046).

OTO+SİM grubunun 2. ve 4. hafta nekroz varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(p=0,121).

TKF+SİM grubunun 2. ve 4. hafta nekroz varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.($p=0,558$).

Kontrol grubunun 2. ve 4. hafta nekroz varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.($p=0,558$).

Tablo 4-6: Grafik Olarak Nekroz Değerlendirmeleri



4.2.3. Fibrozis Değerlendirmeleri

Tablo 4-7: Grupların 2. ve 4. Hafta Fibrozis Değerlendirmeleri

Fibrozis	OTO Grubu	OTO+SİM Grubu	TKF Grubu	TKF+SİM Grubu	Kontrol Grubu	
	(-) 0 0,00%	0 0,00%	1 16,70%	0 0,00%	0 0,00%	
2.Hafta	(+) 3 50,00%	3 50,00%	3 50,00%	2 33,30%	1 16,70%	$\chi^2:6,86$
	(++) 3 50,00%	3 50,00%	2 33,30%	4 66,70%	5 83,30%	p=0,552
	(-) 1 16,70%	2 33,30%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	
4.Hafta	(+) 4 66,70%	4 66,70%	6 100,00%	3 50,00%	6 100,00%	$\chi^2:15,4$
	(++) 1 16,70%	0 0,00%	0 0,00%	3 50,00%	0 0,00%	p=0,052
T	2,14	5,14	4,00	0,34	8,57	
P	0,343	0,076	0,135	0,558	0,003	

Tablo 4-8: Grupların Kendi Aralarında Fibrozis Değerlendirmeleri

	2. Hafta	4. Hafta
OTO Grubu / OTO+SİM Grubu	1	0,513
OTO Grubu / TKF Grubu	0,549	0,301
OTO Grubu / TKF+SİM Grubu	-	0,342
OTO Grubu / Kontrol Grubu	-	0,301
OTO+SİM Grubu / TKF Grubu	0,549	-
OTO+SİM Grubu / TKF+SİM Grubu	-	0,076
OTO+SİM Grubu / Kontrol Grubu	-	-
TKF Grubu / TKF+SİM Grubu	0,393	-
TKF Grubu / Kontrol Grubu	0,193	-
TKF+SİM Grubu / Kontrol Grubu	-	-

OTO, OTO+SİM, TKF, TKF+SİM ve Kontrol Gruplarında 2. hafta ve 4. hafta fibrozis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0,552, p=0,052).

Kontrol grubunda 4. hafta fibrozis varlığı 2. haftadan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.(p=0,003)

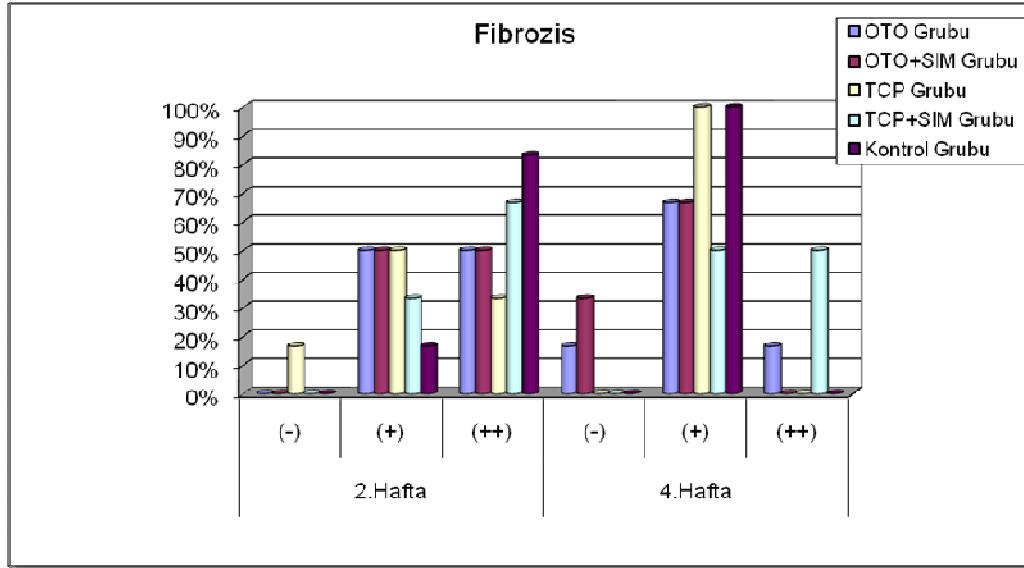
OTO grubunun 2. ve 4. hafta fibrozis varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(p=0,343)

OTO+SİM grubunun 2. ve 4. hafta fibrozis varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(p=0,076)

TKF grubunun 2. ve 4. hafta fibrozis varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(p=0,135)

TKF+SİM grubunun 2. ve 4. hafta fibrozis varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(p=0,558)

Tablo 4-9: Grafik Olarak Fibrozis Değerlendirmeleri



4.2.4. Yeni Kemik Oluşumu Değerlendirmeleri

Tablo 4-10: Grupların 2. ve 4. Hafta Yeni Kemik Yapımı Değerlendirmeleri

Y.Kemik		OTO Grubu	OTO+SİM Grubu	TKF Grubu	TKF+SİM Grubu	Kontrol Grubu	
2.Hafta	(-)	0 0,00%	0 0,00%	1 16,70%	0 0,00%	0 0,00%	
	(+)	0 0,00%	0 0,00%	3 50,00%	1 16,70%	0 0,00%	
	(++)	5 83,30%	5 83,30%	2 33,30%	4 66,70%	6 100,00%	$\chi^2:16,59$
	(+++)	1 16,70%	1 16,70%	0 0,00%	1 16,70%	0 0,00%	p=0,166
4.Hafta	(++)	0 0,00%	1 16,70%	3 50,00%	0 0,00%	0 0,00%	
	(+++)	4 66,70%	2 33,30%	3 50,00%	5 83,30%	5 83,30%	$\chi^2:14$
	(++++)	2 33,30%	3 50,00%	0 0,00%	1 16,70%	1 16,70%	p=0,082
T		8,80	6,00	7,20	8,67	12,00	
P		0,012	0,050	0,066	0,034	0,002	

Tablo 4-11: Grupların Kendi Aralarında Yeni Kemik Yapımı Değerlendirmeleri

	2. Hafta	4. Hafta
OTO Grubu / OTO+SİM Grubu	1	0,393
OTO Grubu / TKF Grubu	0,098	0,076
OTO Grubu / TKF+SİM Grubu	-	-
OTO Grubu / Kontrol Grubu	-	-
OTO+SİM Grubu / TKF Grubu	0,098	0,122
OTO+SİM Grubu / TKF+SİM Grubu	-	0,193
OTO+SİM Grubu / Kontrol Grubu	-	0,193
TKF Grubu / TKF+SİM Grubu	0,300	0,105
TKF Grubu / Kontrol Grubu	-	0,105
TKF+SİM Grubu / Kontrol Grubu	-	1

OTO, OTO+SİM, TKF, TKF+SİM ve Kontrol Gruplarında 2. hafta ve 4. hafta yeni kemik alanlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0,166, p=0,082)

OTO grubunda 4.haftada yeni kemik varlığı 2. haftadan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(p=0,012)

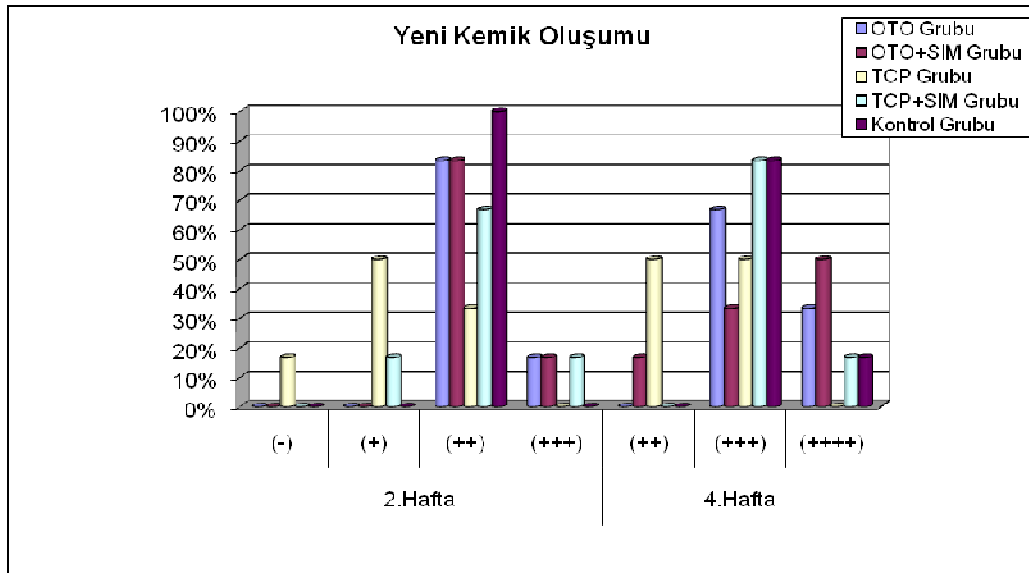
TKF+SİM grubunda 4.haftada yeni kemik varlığı 2. haftadan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(p=0,034)

Kontrol grubunda 4.haftada yeni kemik varlığı 2. haftadan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.($p=0,002$)

OTO+SİM grubunun 2. ve 4. hafta yeni kemik varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.($p=0,050$)

TKF grubunun 2. ve 4. hafta yeni kemik varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.($p=0,066$)

Tablo 4-12: Grafik Olarak Yeni Kemik Yapımı Değerlendirmeleri



5. TARTIŞMA

Kemik grefti uygulamalarının ana amacı cerrahi bölgedeki kemik miktarını arttırmak ya da iyileşemeyen kemik dokusunun iyileşmesine yardımcı olmaktır. Artan genel nüfus, gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması, tıp ve dişhekimliğinde gelişen teknoloji ile beraber hastalıkların tedavi şansının ve kalitesinin yükselmesi uygulanan prosedürlerin de çeşitlenmesine ve güvenilirliğine olan ihtiyacın artmasına neden olmaktadır. Ortopedi, sinir cerrahisi ve dişhekimliğinde kemik defektlerinin tamiri amaçlı kemik grefti uygulamaları kan naklinden sonra dünya genelinde yılda yaklaşık 2.2 milyon uygulama ile en sık yapılan ikinci doku transferi işlemidir.[26,62]

1983 yılında Toronto’da Branemark tarafından yapılan araştırmaların sonuçlarının dişhekimliği alanındaki uygulamalarının ve protokollerin tanımlanması ve tanıtılması ile dişhekimliğinde implant uygulamaları giderek hız kazanmıştır ve kazanmaya devam etmektedir. Artık öyle bir noktaya gelinmiştir ki bir çok vakada kaybedilen dişlerin rehabilitasyonunda dental implantlar ilk seçenek olarak düşünülmektedir. Dünya çapında dental implantlar artan sayıda hasta için öngörülebilir ve uzun dönemli estetik çözümler sağlamaktadırlar.[68]

İmplant destekli restorasyonların başarısı için doğal diş pozisyonunu ve yumuşak doku konturlarını sağlamak gerekmektedir. Çekim sonrası kemik rezorbsiyonu, anatomik oluşumlar, periodontal rahatsızlık ya da travmaya bağlı alveolar kemik hacmindeki azalmalar kaybolmuş olan sert dokuların kemik ogmentasyonları ile orijinal boyutlarının tekrardan kazandırılmasını gerektirmektedir.[49]

Yetersiz kemik miktarının bulunduğu bölgelerde kemik miktarını arttırmak ya da büyük kemik defektlerine sahip olan bölgelerin rekonstrüksiyonu amaçlı çok farklı cerrahi yöntemler kullanılabilir. Bu cerrahi yöntemleri otojen, allogreft kemik ogmentasyonları, sinüs lift operasyonları, interpozisyonel greftler, distraksiyon osteogenesizi, split kret tekniği ile alveol kemiğin genişletilmesi olarak kısaca sıralayabiliriz. Aynı amaçla saydığımız protokoller ile kombine olarak veya tek başlarına uygulanabilen, rejenerasyon gerektiren bölgede osteojenik aktiviteyi başlatacak olan osteoprogenitör hücreler için boşluk oluşturmayı amaçlayan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu metodları bulunmaktadır.[35,122]

Çok uzun zamandır otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul edilmektedir. Kemik greftleri arasında osteogenesis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyonu sağlayabilecek yegane materyal olan otojen kemik greftleri aynı bireyden alınmasından dolayı hastalık taşıma riski oluşturmamaktadır. Çene yüz cerrahisinde ve implantolojide ağız içinde semfis, ramus ve tüberler gibi bölgelerin ve ağız dışında iliak, tibia, kosta ve kalvaryaya gibi farklı bölgelerin donör saha olarak kullanıldığı görülmektedir. Operasyonu süresinin uzaması, post operatif ağrının artması limitli miktarda greft toplanabilmesi gibi olumsuzlukların yanında verici ve alıcı saha ile ilgili komplikasyonlar alloplastik ve otojen olmayan maddelerin greft materyali olarak kullanılmasının nedenleri olarak belirtilmektedir.[40,54,153]

Deminerale kemik matriksi materyallerinin ektopik olarak kas dokularında kemik oluşmasını sağladıkları tespit edildikten sonra kemik matriksinde bulunan bir proteinin kemotaktik olarak pluripotent mezenkimal hücrelerini çağırarak lokal olarak kemik oluşumu sağladığı düşünülmeye başlandı. Bu proteinlerin izolasyonu sonrası kemik morfogenetik proteinleri olarak anılan bu proteinlerin bağımsız olarak osteokondüktif oldukları anlaşıldı. Yaklaşık 20 adet proteini içeren bu grup içerisinde özellik ile BMP-2'nin kemik oluşturma kapasitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir.[40,54]

Kim ve ark. 2005 yılında yaptığı bir çalışmada rekombinant BMP-2 etkinliği sıçan modelinde denenmiştir. Çalışmada sıçanların sırtlarında subkutan olarak açılan boşluklarda absorbe olan kollajen ve TKF taşıyıcılar ile BMP-2 uygulaması yapılmıştır. 2. ve 8. haftalarda kemik oluşumu izlendiğinde her iki grupta da 2. haftanın sonunda ektopik olarak yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. 8. haftada 2. haftada oluşmaya başlamış olan kemik dokusunun TKF grubunda miktar olarak arttığı ve olgunlaştığı, absorbe olabilen kollajen grubunda ise resorpsiyonların başladığı gözlenmiştir. BMP-2'nin uygulanmasında TKF'in absorbe olabilen kollajene göre daha uygun bir taşıyıcı materyal olduğu belirtilmiştir. 2010 yılında Schuckert ve ark. tarafından yayınlanan bir vaka raporunda total protez kullanımına bağlı olarak aşırı rezorbe bir maksillada TKF blokların plateletten zengin plazma ve rekombinant BMP-2 ile beraber kombine kullanıldığı ogmentasyonun otojen kemik grefti uygulamalarına bir alternatif olabileceği belirtilmiştir.[80,131]

Kemik oluşumunu ve tamirini artırmak amaçlı BMP-2 proteini kullanımının çok etkili bir yöntem olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Rekombinant BMP-2'nin saklanması ve uygulanması gibi zorlukların yanında pahalı bir yöntem olması araştırmacıları BMP-2 salınımı artırabilecek diğer ajanların arayışına itmiştir.[34,75,83,173]

Farmakolojide pleiotropi, ilaç olarak kullanılacak ajanın özellikle geliştirildiği amacın yanında gösterdiği beklenmedik etkilere denir. Zararlı yan etkilerde pleiotropik etkilere girse de çoğunlukla yararlı etkiler için kullanılır.[89,90] Bir genin ilave olarak genelde başka bir dokuda ilgisiz bir fonksiyonu muhtemelen aynı kromozdaki alternatif düzenleyici elementler ile beraber etki göstererek ortaya çıkartması pleiotropi için öne sürülen mekanizmadır.[132]

Statinler 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzimA(HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri olarak bilinen uzun yıllardır yüksek kan kolesterol seviyeli hastaların kolesterol seviyelerinin kontrolü amaçlı olarak kullanılan ilaçlardır. Klinik kullanımının artması ile beraber ortaya çıkan çalışmalar statin tedavilerinin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antienflamatuar, antioksidan etkileri ile kardiyovasküler rahatsızlıkları önlediklerini gösteren kanıtlar ortaya koymaktadırlar. Kardiyovasküler rahatsızlıkların dışında bağışıklık sisteminde, merkezi sinir sisteminde ve kemik metabolizmasında, onkolojik hastalıkların tedavisinde yararlı etkileri olduğu bilinmektedir.[1,55,103,129,151,152,154]

Mundy ve ark. yaptığı çalışma ile HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin kemik metabolizmasında olumlu etkileri ilk olarak tespit edildiğinden beri bu konu üstüne birçok çalışma yapılmıştır. Mevalonat metabolik yolunun kemik metabolizması ile olan ilişkilerinin anlaşılması bu yola etki edebilecek materyallerin kemik üzerine olan etkilerinin incelenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Mevalonat yolu, HMG-KoA redüktaz, mevalonat-ilişkili yol ve isoprenoid yol olarak bilinen bütün yüksek ökaryotlarda ve birçok bakteride bulunan önemli bir hücresel metabolik yoldur. Bu hücresel metabolik yoldaki reaksiyonlar zincirleri sonunda oluşan moleküller hücre zarının işleyişinde, hormon üretiminde, moleküllerin birbirine bağlanması ve N-glikasyon gibi birçok yaşamsal faaliyetlerin sağlanmasında gerekli biyosentezleri yaparlar. [16,27,103,143]

Bu metabolik yol üstüne etkili olduğunu bildiğimiz iki ilaç olan bisfosfonatların ve statinlerin kemik metabolizması üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Mevalonat metabolik yolu üzerine etki eden diğer bir ilaç olan bisfosfonatlar ise 1960'lerden beri osteoporöz, Page Hastalığı, metastatik kemik hastalıkları, multipl miyeloma, primer hiperparatiroidizm, osteogenezis imperfekta ve kemik kırılmasını etkileyen diğer durumların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadırlar. Statinler bisfosfonatların osteoklastik aktiviteyi artıran proteinlerin isoprenilasyonu için gerekli olan enzimlerin oluşumunu engellemesine benzer olarak RANKL/OPG sistemine müdahil olurken aynı zamanda BMP-2 sentezini artırarak kemik metabolizmasını etkilerler. [12,127]

Greyfurt, üzüm gibi meyvalarda bol bulunan narincin maddesinin aynı metabolik yol üstünde değişimlere yol açtığı bilindiğinden, Wong ve Rabie tarafından tavşanların parietal kemiklerinde açılmış olan defektlerde kollajen taşıyıcı ile beraber kullanılmıştır. 14 tavşanda açılan 20 defektin 5 tanesi narincin içeren kollajen, 5 tanesi otojen kemik grefti, 5 tanesi sadece kollajen içeren aktif kontrol grubu, geriye kalanlar ise boş bırakılarak pasif kontrol grubu olarak tanımlanmışlardır. Cerrahi işlemlerden 2 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmişlerdir. Narincin içeren kollajen grubundaki defektlerin otojen kemik grefti içeren gruba göre %284 ve aktif kontrol grubuna göre ise %490 daha fazla yeni kemik ile dolduğunu gözlemlemişlerdir.[168]

Bu nedenle mevalonat metabolik yolunun işleyişinin kemik metabolizması ile olan ilişkilerinin daha iyi bir şekilde araştırılması ve anlaşılması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürde kemik biyolojisi ile ilgili olarak koyun, köpek, tavşan ve sıçan gibi bir çok memeli hayvan modelleri kullanılmıştır.[10,44,85,116,164]

Bizde çalışmamızda bakım kolaylığı ve maliyet açısından daha uygun olan sıçanları hayvan modelimiz olarak seçtik.

Kritik boyuttaki defekt canlının hayatı boyunca herhangi bir dış etken olmadan canlının yaşam süresi boyunca tamamen kendi kendine iyileşme kapasitesine sahip olmayan boyuttaki kemik defektleri olarak tanımlanmaktadır. Literatüde bu boyut 4-5 mm olarak kabul edilmiştir. Ne var ki deney hayvanlarının doğal yollardan ölümü beklenmediğinden ve kullanılan hayvanların cins, yaş ve boyutlarına bağlı olarak iyileşme kapasiteleri değişiklik gösterebileceğinden çalışmalarda kritik boyuttaki defekt

çalışma süresi boyunca tamamen kendi kendisine iyileşemeyecek defektler olarak kabul edilmektedir.[8,70,1130,141,157,173]

Sıçanların mandibularında simvastatin etkinliğinin kollajen taşıyıcı ile 14. günde incelendiği bir araştırmada 3 mm çapında tam kalınlıktaki defektlerde simvastatinin kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu ve kollajen taşıyıcı ile beraber kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.[112]

Bu verilere paralel olarak ve sıçan femurlarından alınacak otojen greftlerin miktarının sınırlı olmasından dolayı çalışmamızda sıçanların mandibulasında hazırlanacak olan tam kalınlıktaki kritik boyuttaki defekt 3 mm olarak kabul edilmiştir.

Literatürde kemik iyileşmesinin histolojik olarak değerlendirilmesinde çok farklı sakrifikasyon zamanları bulunmaktadır. Wong ve ark. simvastatin ile ilgili tavşanlarda çok sayıda deneysel çalışmalarda bulunmuşlardır. Bu çalışmalardan bir tanesinde 14 günlük bekleme periyodundan sonra hayvanları sakrifiye etmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise 1 ile 6. günlerde hergün ve 14. gün olmak üzere toplam 7 adet sakrifikasyon zamanı belirlemişlerdir. Yara iyileşmesinin ilk fazlarının takip edildiği bu çalışmada yeni kemik oluşumunun ilk belirtilerinin simvastatin grubunda 5. günde başlayarak kontrol grubuna göre yaklaşık 1 gün erken devam ettiğini rapor etmişlerdir.[169,170]

Sıçanlarda oluşturulan kalvarial defektlerde kalsiyum-sülfat ve TKF'in taşıyıcı olarak kullanıldığı iki ayrı çalışmada simvastatin iyileşme açısından etkinliği 2.,4.,ve 8. haftalar olmak üzere 3 farklı parametrede incelenmiştir. Özeç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise sıçanlarda açılan mandibular defektlere kollajen taşıyıcı ile simvastatin uygulanmış 14. günde denekler sakrifiye edilmişlerdir.[112,146]

Kobaylarda yapılan bir çalışmada ise alveol kemiğinde yaratılan defektlerde polimer taşıyıcı ile beraber kullanılan simvastatin incelenmiş ve sakrifikasyon günleri 7.,14.,30. ve 45. günler olarak belirlenmiştir.Yine aynı çalışmada 1.-2. haftalarda kemikleşmenin başladığı ve 6.-8. haftalarda olgun kemik oluştuğunu belirtilmiştir. Sıçanların tibialarında iyileşmeye ve kan kolestrol seviyelerine olan etkiye bakmak için yapılan bir çalışmada sakrifikasyon zamanları 15. ve 30. günlerdir. [6,8]

Bizde kendi çalışmamızda 14. ve 28. günlerin sakrifikasyon zamanı olarak belirlenmesinin uygun olacağını düşündük.

Trikalsiyum fosfatlar çözünebilir kemik grefti maddeleridir. Greftlenen bölgede erken rezorbsiyon istenilen miktarda kemik hacminin elde edilmesini engelleyebilir. Sıçanlarda TKF kemik greftleri allojenik kemik greftleri ve plateletten zengin plazma ile kombine kullanılarak TKF'lerin çözünebilirliğini geçiktirmek ve kemik oluşumunu artırmak için Hirota ve ark. tarafından araştırmalar yapılmıştır. Araştırmacılar absorpsiyon süresinin azaltılması halinde TKF materyallerin kemik grefti olarak çok daha verimli kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.[70]

Otojen kemik greftleri ile TKF'ların karşılaştırıldığı bir deneyde sıçan femurlarında açılan deneysel defektlere otojen kemik, TKF ve her ikisi kombine olarak uygulanmıştır. İstatiksel bir farklılık gözlenmediği deneyde TKF'ların otojen kemik greftlerine alternatif olabileceği öne sürölmüştür.[115]

Koyunlarda yapılan bir çalışmada BMP-2 için TKF kemik greftinin taşıyıcı olarak kullanılabileceği ve BMP-2 ile kombine edilen TKF kemik greftlerinin, tek başına kullanılan TKF kemik greftlerine oranla daha iyi sonuçlar vereceği rapor edilmiştir.[99]

Simvastatin etkinliğinin incelendiği iki çalışmada TKF'lar taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Çalışmalar sonucunda TKF'ların taşıyıcı olarak simvastatin ile kombine kullanılabileceği ayrıca simvastatin TKF'ların osteokondüktif özelliklerini değiştirebileceği rapor edilmiştir.[108,124]

Çalışmamızda altın standart olarak kabul edilen otojen kemik greftlerinin başarısını artırmak amacıyla kemik metabolizması ve iyileşmesi üzerine olumlu katkıları olduğu yönünde veriler bulunan simvastatinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Sentetik kemik grefti olarak uzun zamandır başarı ile kullanılan trikalsiyum fosfatın daha önceden simvastatin ile yapılmış çalışmaları bulunduğundan karşılaştırmasının daha nitelikli sonuçlar verebileceğini göz önünde bulundurduk.

Statinlerin Mundy ve ark. tarafından ortaya çıkartılan bu etkinliğin doğruluğu bir çok bilim insanı tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlar çelişkiler içermektedir.

Tikiz ve akr. tarafından yüksek kolestrol seviyeli (>240mg/dl) post-menopozal osteopenik fakat osteoporosiz tedavisi görmeyen 32 bayan hastada yaptığı çalışmada kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu araştırılmıştır. 1 yıllık süreçte 3.

ayda kemik metabolitlerinde gözle görülür bir artış tespit edilmiştir. 6. ve 12. aylarda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Kemik mineral yoğunluğu hiçbir dönemde istatistiksel farklılık yaratacak biçimde değişim göstermemiştir. Yazarlar simvastatinin uzun dönemde kemik turnoverını baskıladığını, fakat bunun kemik mineral yoğunluğuna etki edecek derece olmadığı şeklinde yorumlamışlardır.[156]

2001 yılında yapılan bir araştırmada ise 17 hiperkolestrollü hastaya başlanan 20 mg günlük dozdaki simvastatinin 4. hafta sonunda biyokimyasal kemik göstergeleri açısından incelenmesi yapılmıştır. Serum osteokalsin seviyesinin anlamlı biçimde arttığı ve simvastatinin kemik metabolizması üzerine yararlı etkileri olabileceği belirtilmiştir.[33]

Rejnmark ve ark. tarafından 2 yıldan daha fazla süredir statin kullanan 140 hastanın kemik mineral yoğunluğu, PTH ve biyokimyasal kemik turnover değerleri yaş ve cinsiyet bakımından uyuşan genel popülasyondan 140 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kemik mineral yoğunluğu değişim göstermese de statin kullanan grupta rezorbsiyonu engelleyecek kan değerleri bulunmuştur.[120]

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirildiği diğer bir çalışmada 30 hiperkolestrollü ve 30 kolesterol problemi olmayan hasta deney grupları olarak ikiye ayrılmışlardır. 12 ay boyunca simvastatin kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğu artar iken kontrol grubunda azalmıştır.[102]

Lupattelli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 40 adet hiperkolestrollü hastada kolesterol seviyeleri günlük 40 mg doz simvastatin ile azaltılır iken 20 hastada ise diyet önerilmiştir. 2 yıllık takip sonrasında ilaç kullanan grupta kemik mineral yoğunluğu artma göstermiştir. Diyet önerilen grupta ise çok az olsada bir miktar düşüş bulunmuştur. Simvastatinin kemik mineral yoğunluğuna yararlı etkileri olabileceği belirtilmiştir.[90]

İnsanlar üzerine klinik çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede ise statinler ve kemik mineral yoğunluğu anahtar kelime seçilerek yapılan internet aramasından elde edilen çalışmaların sonuçları üzerinden yapılan istatistiksel değerlendirmede kemik mineral yoğunluğuna statinlerin yararlı etkileri olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.[158]

Meier ve ark. 91611 hastayı inceleyen çalışmalarında fraktür görülme sıklığını araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre statin kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara oranla kalça fraktürleri %88 ve genel olarak bütün kemikleri kapsayan fraktürler %45 oranında azalmıştır. Statin kullanan 41 bayan hasta üzerinden yapılan bir çalışmada ise statin kullanan grupta kemik yoğunluğunun yaklaşık olarak %10 daha yüksek olduğunu bulunmuştur. [47,100]

Wang ve ark. 6110 hastayı kapsayan çalışmalarında statin kullanımı ile kalça fraktürü görülme riskinin azaldığını belirtmişlerdir. Chan ve ark. 60 yaş ve üzerindeki hastalarda yaptıkları çalışmalarında statinlerin insanlarda kemik mineral yoğunluğunu arttırdıklarını belirtmişlerdir.[32,163]

Simvastatin ile kemik metabolizması hakkında ilişki göstermeyen çalışmalarda mevcuttur. Birleşik Krallık'taki 683 klinikten elde edilen verilere dayanarak, 50 yaş üstü 81880 hastada oluşan kırıklar ve statin kullanımı arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan araştırmada statinler ve kırık oluşma riski açısından ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Osteopenisi bulunan 24 hastada 12 hafta boyunca 20 mg ve 40 mg simvastatin etkisi incelenmiştir. Başlangıç kan değerleri ile 12 hafta sonundaki değerler değişiklik göstermemiştir. Ayrıca kullanılan doz açısından da bir farklılık bulunmamaktadır.[73,160]

Rejnmark ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 82 osteopenik hastada 40mg/gün simvastatin ve plasebo tedavisinin 52.haftasında ve ilacı bıraktıktan sonraki 26. haftasında yapılan incelemelerde ağız yoluyla verilen simvastatinin kemik metabolizması üzerine genel bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. La Croix ve ark. statin kullanan bayan hastalar ile kullanmayan bayanlar arasında kol ve kalça fraktürlerinin riski açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.[84,121]

2008 yılında Patil ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada displase olmayan ekstra artiküler distal radial metafiz kırığı bulunan 62 hastada günlük 20 mg simvastatin kullanımının radyolojik, biyolojik göstergeler açısından değerlendirilmeleri yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık izlenememiştir. 40 ve 80 mg simvastatin alan kolesterol seviyesi yüksek hastalarda alkalin fosfataz ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Salbach ve ark. 54 hastada yaptıkları bir çalışmada 30 gün boyunca statin kullanımının kemik metabolizması üzerine herhangi bir etkisini tespit edememişlerdir.[113,125,147]

İnsanlarda yapılmış olan gözlemsel, retrospektik ve prospektif klinik çalışmaların farklı sonuçlar ortaya koymaları tam doğru bir fikir ortaya konulmasını engellemektedir. Farklılıkların bu tip çalışmalarda hastaların çalışmalara dahil edilme kriterleri, kullanılan ilaçların çeşitleri, kullanılan doz, hastaların ilaçlarını doğru kullanımı gibi birçok faktörlerin tam olarak standardize edilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bütün bu klinik ve deneysel çalışmaların değerlendirildiği meta analiz makaleler daha somut fikirler verebilirler.[56,79,123]

Statinlerin özellikle simvastatinin kemik iyileşmesi ve metabolizması üstüne olan etkileri birçok hayvan deneyi ile araştırılmıştır. Overektomize edilen sıçanlarda 4 hafta boyunca 3mg/kg ve 6 mg/kg oral yoldan verilen simvastatinin, 6mg/kg verilen dozda daha yüksek olmak üzere sıçanlarda osteopenik göstergeleri azalttığı tespit edilmiştir.[118]

Sugiyama ve ark. tarafından 5µgr rekombinant BMP-2 ve tip1 kollajen içeren diskler erkek ratların kas içine yerleştirilmiştir.Simvastatin, aktif formda simvastatin, cerivastatin ve kontrol grubu olarak 4 ana grup oral ve subkutan yoldan olmak üzere 2 alt gruba ayrılmışlardır.Subkutan olarak verilen simvastatin grubunda anlamlı farklılık gözlemlenirken diğerlerinde gözlenmemiştir.[148]

Wang ve ark. overektomize sıçanlarda oluşturulan tibial kırıkların 1., 2. ve 4. haftada iyileşmelerini incelemiştirlerdir. Kırık bölgesine post-op 5 gün boyunca enjeksiyon yapılan 10mg/kg/gün doz simvastatinin kırık iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır.[162]

Başarır ve ark.tarafından hazırlanmış olan titanyum implantlar tavşanların tibialarına yerleştirilmiş ve 6 hafta boyunca 50mg/kg/gün olacak şekilde uzun süre ve yüksek dozda simvastatin subkutanoz olarak verilmiştir. Mekanik testler ve elektron mikroskobu taramaları titanyum implantlara kemik tutunma oranlarını simvastatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulmuşlardır.[14]

Sıçanlarda kapalı tibial kırıklar oluşturulmuş ve günlük 1 ve 2 mg lık dozlarda simvastatin uygulaması yapılmıştır. Dozlar arasında herhangi bir farklılık bulunmasa da simvastatin gruplarındaki iyileşme istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur.[133]

Anbinder ve ark. tibialarında defekt oluşturulmuş oral ve subkutan simvastatin verilen sıçanlarda iyileşme açısından farklılık gösteren gruplar arasında sadece zaman farkı olduğunu(15. ve 30. gün), histolojik ve histomorfometrik bulgularda ilacın verilmiş yolu ve doz arasında bir farklılık tespit edilemediğini rapor etmişlerdir.[6]

72 overektomize farede 8 hafta boyunca günlük 10mg/kg oral yoldan verilen simvastatinin ve PTH'ın etkilerini değerlendirmek için mikrobilgisayarlı kemik yoğunluğu ölçülmüştür. Ayrıca simvastatinin aktif formu olan simvastatin β -hidroksil asid fare serumunda bakılmıştır. PTH grubunda kontrol grubuna göre trabeküller kemik yoğunluğunun 4,2 kat yüksek olduğu bulunur iken simvastatin grubunda anlamlı farklılık izlenmemiştir. Spektrometre yöntemi ile fare serumunda ilacın aktif formuna rastlanmış olsa bile kemik üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.[161]

3 ay boyunca günlük 20mg/kg simvastatin verilen overektomize sıçanların kortikal ve kansellöz kemik miktarları incelenmiştir. Periostal kemik oluşumu simvastatin grubunda artar iken endokortikal kemik oluşumu etkilenmemiştir. Kansellöz kemik değerlendirmesinde proksimal tibiada ve vertebralarda overektomize edilmiş gruplarda azalma gözlenir iken bu azalma simvastatinli grupta daha azdır. Bu etkinin osteoklastik aktivitedeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür.[111]

Maritz ve ark. simvastatin, atorvastatin ve pravastatin olmak üzere çeşitli statinlerin kemik üzerine olan etkilerini overektomize olan ve olmayan sıçanlar üzerinde denemişlerdir. Araştırmacılar statinlerin sıçanlarda kemik mineralize yoğunluğunu azalttığını, yüksek doz simvastatinin kemik oluşumunu ve rezorbsiyonu arttırdığını, düşük doz simvastatinin kemik oluşumunu azalttığını, rezorbsiyonu arttırdığını, kantitatif kemik histomorfometrik değerlendirmelerde farklı dozlardaki simvastatinin farklı etkiler yarattığını, overektomize olmamış ratlarda görülen etkilerin overektomize ratlarda izlenmediği ve simvastatinin overektomiye bağlı kemik kaybını önlemediği sonucuna varmışlardır.[94]

Tavşanlar üzerinde yapılmış olan bir çalışmada iliak krestten alınan otojen greft ile yapılan spinal kemik cerrahisi sonrasında 6,5mg/kg/gün olarak ayarlanmış dozda simvastatin alan tavşanlarda iyileşmede değerlendirilen hiçbir parametrede anlamlı farklılık bulunamamıştır.[172]

HMG-KoA metabolik yoluna etki eden iki ilaçtan birisinin bisfosfonatlar diğeri ise statinler olduğunu belirtmiştik. Anbinder ve ark. bu iki ilaç grubundan

simvastatini ve sodyum alendronatı sıçanların alveolar kemiğinde yarattığı değişiklikler açısından dijital radyografi ile değerlendirmişlerdir. Sonuçlar arasında pozitif yönde anlamlı bulunan alendronat grubu iken simvastatin ve kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır.[7]

Statinlerin kardiyovasküler hastalıklarda klinik kullanımı sistemik yollardan yapılmaktadır. Karaciğere spesifik etki eden statinlerin kolesterol seviyelerini primer olarak karaciğere etki ederek hem de sekonder yollarla düşürdüğü bilinmektedir. Spesifik etkisini karaciğerde oluşturduğundan periferik dolaşımda az miktarda gözlenirler. Yapılan insan çalışmalarında çoğunda kullanılan dozların kemik dokusuna çok fazla bağlanma sağlayamadığından dolayı kemik mineral yoğunluğu üstüne etki göstermemesinin nedeni olarak düşünülmektedir.[72]

Statinlerin kemik metabolizması üstüne olan etkileri incelerken sistemik yada lokal uygulamaları birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Gutierrez ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada lovastatini dermal olarak uygulayarak sıçanlarda HMG-KoA redüktaz aktivitesini ölçmüşlerdir. Karaciğerdeki ilk geçiş etkisinin ortadan kaldırıldığı bu yöntem ile sistemik uygulamaya nazaran çok daha fazla miktarda statinin kanda dolaştığını, ayrıca kemiklerde oluşan anabolik aynı etkiyi yaratmak için gerekli olacak olan oral yoldan alınan statin miktarı %1 oranlarına düşürüldüğünden hepatoksisite veya miyotoksisite riskinin çok az olacağını bildirmişlerdir.[66]

Wong ve Rabie simvastatinin kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Tavşanlarda parietal kemik defektlerine, 0,5mg simvastatin içeren, 0,2 ml simvastatin solüsyonu emdirilmiş kollajen greftleri yerleştirmişlerdir. 14. günde hayvanları kurban etmişler ve kontrol grubuna göre, simvastatinli grupta kemik formasyonunun %308 daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar ayrıca benzer protokol uygulayarak 1-6 günler arasındaki iyileşmeyi immunohistokimyasal olarak erken dönemde de incelemişlerdir. Kemik iyileşmesinin simvastatinli grupta kontrol grubuna göre 1 gün önce başladığını bulmuşlardır. Sonuçta simvastatin içeren kollajen greftlerin osteoindüktif olduklarını ve kemik greftleri için lokal uygulamalarda kullanılabileceklerini söylemişlerdir.[169,170]

Anbinder ve ark. tibialarında defekt oluşturulmuş oral ve subkutan simvastatin verilen sıçanlarda iyileşme açısından farklılık gösteren gruplar arasında sadece zaman

farkı olduğunu(15. ve 30. gün), histolojik ve histomorfometrik bulgularda ilacın verilmiş yolu ve doz arasında bir farklılık tespiti edilemediğini rapor etmişlerdir.[6]

Distraksiyon osteogenezisi üzerine yapılan bir çalışmada lokal ve sistemik simvastatin uygulamaların kontrol grubu da dahil olmak üzere iyileşme üzerine istatistiksel bir fark yaratmadığı ancak sayısal olarak simvastatin gruplarında iyileşmenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[79]

Simvastatinin lokal uygulamalarında optimum doz belirlenmesi gerekmektedir. Tylin ve ark. yaptıkları çalışmada 2,2 mg simvastatini metil selüloz taşıyıcı kullanarak lokal olarak fare kalvarialarına uygulamışlardır. 2,2 mg simvastatinin kemik formasyonunu stimüle edebilecek bir doz olduğunu belirtmişlerdir. Fakat bununla beraber ortaya çıkan inflamasyonunda kemik oluşumu ile ilişkisi olabileceği yorumunu yapmışlardır. Stein ve ark. benzer bir çalışmada PLA membranlar ve metil selüloz jel kullanarak 0,1, 0,5, 1, 1,5 ve 2,2 mg simvastatini kemik oluşturma ve yarattığı enflamasyon açısından değerlendirmişlerdir. 3., 7. ve 24. günlerde kurban edilmiş ratlarda 0.1 mg'lık doz dışında hepsinin enflamasyon yarattığı görülmüştür. 7. günde en yüksek seviyeye ulaşan enflamasyon şiddetini 2,2 mg'lık doz dışında önemli ölçüde azalmaya başladığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca Siklooksijenaz-2(COX-2) inhibitörleri kullanarak simvastatin, enflamasyon ve kemik oluşumu arasında ilişkiyi incelemişlerdir. COX-2 inhibitörleri şifliği azaltılmasa da hücre infiltrasyonunu önemli ölçüde azaltmışlardır. COX-2 inhibitörü kullanımı sonucu enflamasyonda azalmayla beraber kemik oluşumunda da azalma gözlenmiştir. 0,5 mg'lık grupta enflamasyonda azalma ile beraber kemik oluşumu açısından kontrol grubu ile bir farklılık gözlenmemiştir. Bu verilerde Tylin yorumlarıyla uyuma göstermektedir. Stein ve ark. 0,5 mg'lık dozun 2,2 mg'lık doza göre daha optimal bir doz olacağını ama oluşan enflamasyon ile kemik oluşumu arasındaki bağlantının unutulmaması gerektiği belirtmişlerdir.[146,155]

Özeç ve ark., Wong ve ark. ve diğer bir çok araştırmacının yaptığı çalışmalarda 0,5 mg'lık simvastatin dozunun kemik oluşumunda etkili olabilecek optimum bir doz olabileceği gösterilmiştir.[8,112,167,170]

2007 yılında yayınlanan bir çalışma da kalsiyum sülfat ile beraber uygulanan 1 mg'lık dozun rat kalvarialarında oluşturulmuş olan defektlerde etkinliği incelenmiştir. 1 ile 5 haftalar arasında gözle görülür bir kemik oluşumu olmadığı halde yumuşak doku

enflamasyonu izlenmiştir. 8. haftada yapılan ölçümlerde ise enflamasyonun tamamen ortadan kalktığı ve kemik oluşumunun ise önemli derece arttığı rapor edilmiştir. Aynı araştırmacılar benzer bir deney prosedürünü bu sefer TKF taşıyıcı kullanarak oluşturmuşlardır. 0,01, 0,1, 0,25 ve 0,5 mg'lık dozların uygulanması sonucu 0,1mg'lık grupta enflamasyonun izlenmediği, 2.,4. ve 8. haftalarda diğer gruplara oranla daha olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Yazarlar 0,1mg'lık simvastatinin TKF ile kombine olarak uygulanmasının enflamasyon oluşturmadan maksimum kemik rejenerasyonu oluşturabilecek optimal doz olduğu sonucuna varmışlardır.[108,109]

Simvastatinin otojen kemik greftleri ile beraber kullanımı ile ilgili olarak otojen kemik grefti ve simvastatin anahtar kelimeleri ile yaptığımız internet tabanlı aramada sadece spinal cerrahi alanında etkinliğinin değerlendirildiği iki çalışma karşımıza çıkmaktadır. Tavşanlar üzerine yapılmış olan bir çalışmada iliak krestten alınan otojen greft ile yapılan spinal kemik cerrahisi sonrasında 6,5mg/kg/gün olarak ayarlanmış dozda simvastatin alan tavşanlarda iyileşmede değerlendirilen hiçbir parametrede anlamlı farklılık bulunamamıştır.[172]

Bostan ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıçanların kuyruklarından elde edilen otojen greftler kullanılmış ve diğer çalışmaya oranla çok yüksek olan 120mg/kg/gün simvastatin oral yoldan uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda istatistiksel olarak simvastatin grubu daha iyi sonuç vermiştir. Fakat yazarlar karaciğer değerleri veya yara yerinde oluşmuş olabilecek olan enflamasyon açısından herhangi bir değerlendirme yapmamışlardır.[23]

Çalışmamızda otojen kemik grefti ve TKF kemik greftlerine lokal olarak uygulanacak simvastatin miktarını literatürde optimal en düşük doz olarak belirtilen 0,1mg kabul ettik.

Lipofilik bir statin olan simvastatinin hidrofilik statinlere göre kemik dokusuna afinitesinin daha fazla olması, yağda çözünebildiği için hücrelere daha kolay girebilmesi ve yapılan çalışmaların sonucuna göre kemik üzerine olumlu etkilerinin diğer statin grubu ilaçlara göre daha yüksek bulunması nedeniyle çalışmamızda statinler arasından simvastatin kullanıldı.[8]

Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan kritik kemik defektlerinde otojen kemik greftleri ile trikalsiyum fosfat kemik greftlerinin 0,1mg'lık simvastatin ile beraber lokal olarak uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerine olan

etkileri histolojik olarak iltihap, nekroz, fibrozis ve yeni kemik oluşumu açısından değerlendirilmiştir.

İltihap açısından değerlendirmede 2. hafta ve 4. haftalarda gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sadece otojen kemik grubunda 4. haftada 2. haftaya göre anlamlı derecede azalma göstermiştir.

Nekroz açısından gruplar arası değerlendirme iki zaman aralığında da farklılık bulunamamıştır. Grupların kendi içlerindeki değerlendirmesinde ise otojen kemik grubunda nekrozun anlamlı derecede azaldığı sonucuna varılmıştır.

Hiçbir grup arasında fibrosiz dağılımları anlamlı farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda 4. haftadaki fibrosiz varlığı 2. haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yeni kemik oluşumu açısından gruplar arasında farklılık gözlenmez iken otojen kemik grefti, TKF'ın simvastatin ile beraber uygulandığı grup ve kontrol grubunda 2. hafta ve 4. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Wong ve ark. 0.5 mg simvastatin taşıyan kollajen greftler ile tavşanların parietal kemiklerinde açılan defektlerde yaptıkları çalışmada histolojik olarak 14. günde deney grubunda greft ile konak kemik arayüzeyinde defekt içine gelişme eğiliminde olan yeni kemik alanları gözlemlenmiştir. Aktif kontrol grubunda ise çok az miktarda greft konak kemik yüzeyi arasında yeni kemik izlenmiştir. Pasif kontrol grubunda ise defekt alanı fibröz doku olarak iyileşmiştir.[170]

Özeç ve ark. 3mm genişliğinde açılan mandibular defektlere yerleştirilen simvastatin ve simvastatin içermeyen kollajen greftlerin iyileşme kapasitelerini 14. günde incelemiştir. Deney grubunda hiç kartilaj hücresi gözlenmez iken konak kemik yüzeyi ile greft yüzeyi arasında defekt içine doğru ilerleyen yeni kemik dokusu izlenmektedir. Pasif kontrol grubunda defekt içinde fibröz bağ dokusu bulunmaktadır. Aktif kontrol grubu alıcı kemik yüzeyine yakın ince bir hat şeklinde yeni oluşan kemik dokusu barındırmaktadır. Hiç bir grupta defekt bölgesi tam olarak kapanış sergilememektedir.[112]

Literatürde kritik boyuttaki kemik defektleri deneklerin sakrifikasyon dönemine kadar iyileşme gösteremeyecek boyuttaki defektler olarak kabul edilmiştir. Ayrıca denek hayvanlarının iyileşme kapasitelerinin cins, tür, cinsiyet, yaş ve defektin açıldığı

bölgeye bağı olarak değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir. 2. haftadaki sonuçlarımızda kontrol grubunda fibröz doku ve yeni kemik oluşumu izlenir iken 4. haftada yeni kemik oluşumu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sıçan mandibulalarında açılacak 3 mm'lik kemik defektlerin orta ve uzun dönemli incelemeler için uygun olmadığını düşünüyöruz.

2,2mg simvastatinin ve metil selülozun taşıyıcı olarak kullanıldığı bir araştırmada fare kalvarialarında kemik formasyonunun stimüle edilebildiği belirtilmiştir. Fakat bununla beraber ortaya çıkan şiddetli enflamasyonunda kemik formasyonu ile ilişkisi olabileceği araştırmacı tarafından eklenmiştir.[155]

Stein ve ark., Özeç ve ark., Wong ve ark. ve diğer bir çok araştırmacının yaptığı çalışmalarda 0,5 mg'lık simvastatin dozunun kemik oluşumda etkili olabilecek optimum bir doz olabileceği gösterilmiştir.[6,8,79,146,167,169,170]

Stein ve ark. tarafından belirtilen 0,5 mg'lık simvastatin uygulanması sonucu ortaya çıkan enflamasyonun önlenmesi amacı ile COX-2 inhibitörlerinin uygulanması enflamasyonu hücresele anlamda baskılamaktadır. Fakat COX-2 inhibitörlerinin enflamasyonu baskılaması sonucu oluşan kemik stimülasyonu kontrol grubundan farklılık göstermektedir.[146]

Nyan ve ark . tarafından yapılan çalışmada rat kalvarialarına açılan 8 mm çapındaki defektlerde kalsiyum sülfat taşıyıcı ile 1 mg simvastatin yerleştirilmesi sonucunda yara bölgesinde 5 haftaya kadar süren enflamasyon ve kabuklanma izlenmiştir. Radyolojik değerlendirmede 4. haftada simvastatin grubu diğer gruplara göre daha fazla kemikleşme göstermiştir. Aynı araştırmacılar TKF taşıyıcı kullanarak 0,1mg'lık dozların uygulanması sonucu 0,1mg'lık grupta enflamasyonun izlenmediği ve maksimum kemik rejenerasyonu oluşturabilecek optimal doz olduğu sonucuna varmışlardır. [108,109]

2011'de yayınlanan bir çalışmada sıçanlarda kalvarial defektlerde kollajen taşıyıcı ile 2,2mg ve 0,5mg simvastatin uygulanmış, 30. ve 60. günde yapılan histolojik ve radyojik değerlendirmelerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.[29]

Çalışmamızda otojen ve trikalsiyum fosfat kemik greterinde uyguladığımız 0,1 mg'lık simvastatin dozu 14. ve 28. günlerde yeni kemik oluşumu açısından gruplar

arasında herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir. 0,1mg'lık simvastatin uygulanmasının kemik grefti ogmentasyonları için uygun olmadığını düşünmekteyiz.

Maritz ve ark. simvastatin, atorvastatin ve pravastatin olmak üzere çeşitli statinlerin kemik üzerine olan etkilerinin overektemize olan ve olmayan sıçanlar üzerinde denemişlerdir. Araştırmacılar statinlerin sıçanlarda kemik mineralize yoğunluğunu azalttığını, yüksek doz simvastatinin kemik oluşumunu ve rezorbsiyonu arttırdığını, düşük doz simvastatinin kemik oluşumunu azalttığını, rezorbsiyonu arttırdığını, kantitatif kemik histomorfometrik değerlendirmelerde farklı dozlardaki simvastatinin farklı etkiler yarattığını, overektomize olmamış ratlarda görülen etkilerin overektomize ratlarda izlenmediği ve simvastatinin overektomiye bağlı kemik kaybını önlemediği sonucuna varmışlardır.[94]

Maus ve akr. tarafından koyunlarda yapılan bir çalışmada ise BMP-2 trikalsiyum fosfat taşıyıcıyla beraber , sadece otojen kemik, sadece trikalsiyum fosfat ve boş bırakılan kontrol grubu olmak üzere 4 farklı grupta incelenmiştir.7 haftalık ve 12 haftalık incelemelerde 12. hafta sonunda TKF ile doldurulmuş olan defektin otojen greft ve BMP-2 ve TKF kombinasyonu ile doldurulmuş defektlere göre daha fazla kemik miktarı bulunduğunu gözlemlenmiştir. Shirasu ve ark. ratların tibialarından elde edilen otojen kemik iliği ile TKF'ın kalvarial defektlerde iyileşmesini incelemiştirlerdir. Otojen kemik iliği tek başına ve TKF ile kombine olarak, ayrıca TKF tek başına olarak kalvarial defektlere yerleştirilmiştir. 30 günlük süreç sonunda otojen kemik kullanılan her iki grupta yeni kemik oluşumu izlenirken kemik iliğinin TKF ile kullanıldığı grupta kemik oluşumu önemli derece fazladır.[99,137]

Simvastatin uyguladığımız trikalsiyum fosfat grubu 2. hafta ile 4. hafta arasında anlamlı farklılık gösterir iken otojen kemik grubunda bu farklılık gözlenmemektedir. Simvastatin uygulanan otojen kemik ve trikalsiyum grupları arasındaki bu farkın düşük doz simvastatinin rezorbsiyonu arttırmasına ve trikalsiyum fosfat greft materyalinin daha üstün özellikler göstermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatür taramasında otojen greftlerin simvastatin ile uygulanması açısından sadece iki adet literatür bulunmaktadır. Bu çalışmalarda spinal cerrahi uygulaması sırasında otojen greft uygulaması ile beraber sistemik simvastatin etkinliği incelenmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmada 6,5mg/kg/gün uygulanan dozun radyolojik değerlendirmeler sonrası herhangi bir etkisinin tespit edilemediği belirtilmiştir. [172]

Sıçanlarda yapılan bir çalışma da ise 120mg/kg/gün olarak yüksek dozda simvastatin uygulanmış radyolojik ve histolojik değerlendirmeden sonra simvastatinin otojen kemik greftlerinde iyileşme üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Yazarlar histolojik incelemelerde defekt kapanmasının gerçekleştiğini belirtip histolojik görünüm açısından detaylı açıklama yapmamışlardır.[23]

Otojen kemik grefti uygulamalarında lokal olarak uygulanan simvastatin etkinliğinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sistemik simvastatin uygulamalarının değerlendirildiği çalışmalardan sadece 120mg/kg/gün gibi yüksek bir doz kullanılan çalışmada simvastatin kemik iyileşmesi açısından olumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda incelenen 0,1 mg lokal simvastatin dozu literatürde belirtilen en düşük dozdur. Otojen kemik greftinin iyileşmesini artırmak için uygun olabilecek simvastatin dozu için daha detaylı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sıçanların mandibulalarında oluşturulan deneysel defektlerde 0,1mg simvastatin ile beraber uygulanan sıçanların femurlarından alınmış otojen greftlerin ve trikalsiyum fosfat greftlerin iyileşme açısından 14. ve 28. günlerde değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmamızda:

Deneilerde oluşturulacak kritik boyuttaki defektlerin belirlenmesinde deney süresinin, kullanılacak deneklerin özelliklerinin ve defekt bölgesinin dikkatli seçilmesi gerektiğini,

0,1 mg'lık simvastatinin kemik grefti uygulamalarında yarar sağlayabilecek bir doz olmadığını,

Kemik ogmentasyonlarının başarısını arttırmaya yönelik ilaçların ve biyolojik materyallerin taşınması amacı ile trikalsiyum fosfatın otojen kemik greftlerine göre daha etkili bir taşıyıcı olarak kullanılabileceğini,

Kemik metabolizmasına ve iyileşmesine katkıları olabileceği düşünülen simvastatin uygulamasının yararlılığının ve etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla ve detaylı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Aktürk O. *Hiperkolesterolemi Olusturulan Ratlarda, HMGCoA Redüktaz İnhibitörü İlaçlarla (Statinler) Tedavinin Hipokampal NMDA Reseptörü Subunitlerine Etkisi* Isparta: SD Üniversitesi; 2006
2. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001 Oct;10 Suppl 2:S96-101. DOI: 10.1007/s005860100282
3. Alegret M, Silvestre JS. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28(9): 627-56. DOI: 10.1358/mf.2006.28.9.1003573
4. Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology.* 2011 Jan;99(1):8-17. DOI 10.1007/s10266-010-0153-0
5. Allison DC, Lindberg AB, Samimi B, A Comparison of Mineral Bone Graft Substitutes for Bone Defects *US Oncology & Hematology*, 2011;7(1):38–49 <http://www.touchbriefings.com/ebooks/A1rg58/usoncvol7/resources/40.htm>
6. Anbinder AL, Junqueira JC, Mancini MN, Balducci I, Rocha RF, Carvalho YR. Influence of simvastatin on bone regeneration of tibial defects and blood cholesterol level in rats. *Braz Dent J.* 2006;17(4):267-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-64402006000400001>
7. Anbinder AL, Prado Fde A, Prado Mde A, Balducci I, Rocha RF. The influence of ovariectomy, simvastatin and sodium alendronate on alveolar bone in rats. *Braz Oral Res.* 2007 Jul-Sep;21(3):247-52. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-83242007000300010>
8. Aykan T. *Simvastatinin Deneysel Alveol Defektlerine Etkilerinin Değerlendirilmesi* Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007
9. Aykın Simsek, Gökhan Çakmak, Erdal Cila, Kemik Greftleri ve Kemik Greftlerinin Yerini Tutabilecek Maddeler TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi 2004 • Cilt: 3 Sayı: 3-4
10. 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. DOI: 10.1046/j.1600-0501.2003.01015.x

11. Bahadır MA. *Metabolik Sendromlu Hastalarda Lipid Düşürücü Medikal Tedavinin Küçük Yoğun LDL Üzerine Etkisinin Araştırılması* İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hast.; 2007 http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_muzeyyen_arslan_bahadir.pdf
12. Baloş T. Bifosfonatlar ve Dişhekimliği. *Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2007 16(57-60).
13. Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone. İçinde Favus MJ, editör. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams, and Wilkins; 1999:3-10.
14. Başarir K, Erdemli B, Can A, Erdemli E, Zeyrek T. Osseointegration in arthroplasty: can simvastatin promote bone response to implants? *Int Orthop*. 2009 Jun;33(3):855-9. DOI: 10.1007/s00264-007-0490-y
15. Bassett CAL. Biophysical principles affecting bone structure. İçinde Bourne GH, editör. *Biochemistry and physiology of bone*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1971. p. 341–76.
16. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: W.H. Freeman; 2002
17. Bilezikian J, Raisz L, Martin TJ. *Principles of Bone Biology*, 3rd Edition. San Diego, CA: Academic Press. Inc.; 2008 Chap.10
18. Blake GJ, Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1(3):161-165. doi:10.1186/cvm-1-3-161
19. Bloom W, Fawcett DW. *A textbook of histology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975, chap 10.
20. Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J*. 2000 Apr;139(4):577-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(00\)90033-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(00)90033-4)
21. Bolander ME. Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992 Jun;200(2):165-70.
22. Borovecki F, Pecina-Slaus N, Vukicevic S. Biological mechanisms of bone and cartilage remodelling--genomic perspective. *Int Orthop*. 2007 Dec;31(6):799-805 <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-007-0408-8>

23. Bostan B, Güneş T, Aşçı M, Şen C, Keleştemur MH, Erdem M ve ark. Simvastatin Improves Spinal Fusion in Rats *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45(4):270-275. doi:10.3944/AOTT.2011.2526
24. Brighton CT, Hunt RM. Histochemical localization of calcium in the fracture callus with potassium pyroantimonate. Possible role of chondrocyte mitochondrial calcium in callus calcification. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Jun;68(5):703-15.
<http://www.jbjs.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=25899&PDFSource=0>
25. Brugnami F, Caiazzo A, Leone C. Local intraoral autologous bone harvesting for dental implant treatment: alternative sources and criteria of choice. *Keio J Med.* 2009 Mar;58(1):24-8. <http://www.kjm.keio.ac.jp/past/58/1/24.pdf>
26. Brydone AS, Meek D, Maclaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H.* 2010 Dec;224(12):1329-43.
27. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem.* 2007 Jun;40(9-10):575-84.
doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016
28. Çakarer S. *Sıçan Tibialarında Oluşturulan Distraksiyon Osteogenezisinde Trombin Peptidi (TP508) Uygulamasının Kemik Oluşumundaki Histopatolojik Etkilerinin İncelenmesi* İstanbul: İÜ Dişhekimliği Fak.; 2008
29. Calixto JC, Lima CE, Frederico L, Lima RP, Anbinder AL. The influence of local administration of simvastatin in calvarial bone healing in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011 Apr;39(3):215-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2010.03.009>
30. Çankaya AB. *Deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerinde sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi* İstanbul: İÜ Dişhekimliği Fak.; 2006
31. Caplan AI, Pechak DG. *The cellular and molecular embryology of bone formation, in Bone and Mineral Research. Vol. 5.* New York: W.A. (Ed.), Elsevier; 1987 117-184

32. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG ve ark. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*. 2000 Jun 24;355(9222):2185-8. doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8
33. Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (9): 4556-9. doi: 10.1210/jc.86.9.4556
34. Chen Y. Orthopedic applications of gene therapy. *J Orthop Sci*. 2001;6(2):199-207. DOI: 10.1007/s007760100072
35. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:237-59.
36. Cho HH, Kyoung KM, Seo MJ, Kim YJ, Bae YC, Jung JS. Overexpression of CXCR4 increases migration and proliferation of human adipose tissue stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2006 Dec;15(6):853-64. doi:10.1089/scd.2006.15.853.
37. Cibickova L, Palicka V, Cibicek N, Cermakova E, Micuda S, Bartosova L, Jun D. Differential effects of statins and alendronate on cholinesterases in serum and brain of rats. *Physiol Res*. 2007;56(6):765-70. Epub 2006 Nov 6.
38. Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook*. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; Bölüm 1: 1-68, Bölüm 2.
39. Currey JD. *Bones: Structure and Mechanics*. Princeton, N.J.:Princeton University Press 2002
40. Davies SD, Ochs MW. Bone morphogenetic proteins in craniomaxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2010 Feb;22(1):17-31.
41. Davignon J . Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* June 2004 109 (23 Suppl 1): III39–43 doi: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a
42. Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, Hoogendam J, van Der Bent C, Papapoulos SE, Löwik CW. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A. *Endocrinology*. 2002 Apr;143(4):1545-53. doi: 10.1210/en.143.4.1545
43. Deng HW, Liu YZ. *Current Topics in Bone Biology*. Singapur: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2005

44. Dergin G, Aktas M, Gürsoy B, Kürkçü M, Devocioğlu Y, Benlidayı E Direct Current Electric Stimulation in Implant Osseointegration: An experimental animal study with sheep. *J Oral Implantol*. 2011 Nov 21.
45. Di Lullo GA, Sweeney SM, Korkko J, Ala-Kokko L, San Antonio JD. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. *J Biol Chem*. 2002 Feb 8;277(6):4223-31. doi:10.1074/jbc.M110709200
46. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA ve ark. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1615-22 doi: 10.1210/en.143.4.1545
47. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet*. 2000 Jun 24;355(9222):2218-9. doi:10.1016/S0140-6736(00)02408-9
48. Einhorn TA, Hirschman A, Kaplan C, Nashed R, Devlin VJ, Warman J. Neutral protein-degrading enzymes in experimental fracture callus: a preliminary report. *J Orthop Res*. 1989;7(6):792-805.
49. el Salam el Askary A. A multidisciplinary approach to enhance implant esthetics: case report. *Implant Dent*. 2003;12(1):18-23.
50. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton MW. Allograft and alloplastic bone substitutes: a review of science and technology for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg*. 2005 Nov;16(6):981-9. doi: 10.1097/01.scs.0000179662.38172.dd
51. Erbe E, Clineff T, Lavagnino M, Dejardin L, Arnoczky S. Comparison of Vitoss and Pro Osteon 500r in a Canine Model at 1 Year. *47th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society*, February 25 - 28, 2001, San Francisco, California
52. Flower R, Rang HP, Dale MM, James RM. *Rang & Dale's pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007
53. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(5):205-207. doi:10.1186/cvm-2-5-205
54. Garg AK. *Bone Biology, Harvesting and Grafting for dental Implants*. Chigago: Quintessence Publishing Co, Inc; 2004

55. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des.* 2001 May;7(8):715-36.
56. Garrett IR, Mundy GR. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res.* 2002;4(4):237-40. doi:10.1186/ar413
57. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of Histology.* Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2001
58. Gaw A, Packard CJ, Shepherd J. Statins: The HMG-CoA Reductase Inhibitors in Perspective. Taylor & Francis e-Library, 2005. Chap.3
59. Gerstenfeld LC, Alkhiary YM, Krall EA. Three-dimensional reconstruction of fracture callus morphogenesis. *J Histochem Cytochem* 2006;54(11):1215–28. doi: 10.1369/jhc.6A6959.2006
60. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003;88(5):873–84. DOI: 10.1002/jcb.10435
61. Giannoudis P, Psarakis S, Kontakis G. Can we accelerate fracture healing? A critical analysis of the literature. *Injury.* 2007 Mar;38 Suppl 1:S81-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2007.02.013>
62. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury* 2005;36(Suppl 3):S20–7. DOI: 10.1016/j.injury.2005.07.029
63. Goad DL, Rubin J, Wang H, Tashjian AH Jr, Patterson C. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I. *Endocrinology.* 1996 Jun;137(6):2262-8. doi: 10.1210/en.137.6.2262
64. Goldberg VM. Bone grafts and their substitutes: facts, fiction, and futures. *Orthopedics.* 2001 Sep;24(9):875-6.
65. Goldstein C, Sprague S, Petrisor BA. Electrical stimulation for fracture healing: current evidence. *J Orthop Trauma.* 2010 Mar;24 Suppl 1:S62-5. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181cdde1b
66. Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, Rossini G, Mundy GR. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1033-42. DOI: 10.1007/s00198-006-0079-0

67. Hannink G, Arts JJ. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury*. 2011 Sep;42 Suppl 2:S22-5. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.008
68. Haswell M. Dental implants: a different perspective Part one *Implant practice* 2009 February Volume 2 Number1 p (44-57)
http://www.nobelbiocare.com/Images/en/Vol2.1HaswellPart1IPUS_tcm261-33674.pdf
69. Havsa T *Ooferektomili sıçanlarda simvastatinin, kemik, karaciger ve böbrek fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi*. İstanbul: M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2002
70. Hirota M, Matsui Y, Mizuki N, Kishi T, Watanuki K, Ozawa T, ve ark. Combination with allogenic bone reduces early absorption of beta-tricalcium phosphate (beta-TCP) and enhances the role as a bone regeneration scaffold. Experimental animal study in rat mandibular bone defects. *Dent Mater J*. 2009 Mar;28(2):153-61 doi:10.4012/dmj.28.153
71. Hollinger J, Wong ME. The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fracture healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Dec;82(6):594-606.
72. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis*. 2006 Mar;12(2):85-101. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01172.x
73. Hsia J, Morse M, Levin V. Effect of simvastatin on bone markers in osteopenic women: a placebo controlled, dose-ranging trial [ISRCTN85429598]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:7. doi:10.1186/1471-2474-3-7
74. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol*. 2002 Aug;42(8):835-45. Review. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2003 Sep;43(9):1015.
<http://dx.doi.org/10.1177%2F009127002401102731>
75. Ismail FA. Design and in vitro evaluation of polymeric formulae of simvastatin for local bone induction. *Drug Dev Ind Pharm*. 2006 Nov-Dec;32(10):1199-206.
[doi:10.1080/03639040600751886](https://doi.org/10.1080/03639040600751886)
76. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology Text & Atlas*. New York: The McGraw-Hill Co., 2007 Chap. 8

77. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı*. Ankara: Hacettepe-Taş Yayınları; 2002
78. Ketenjian AY, Arsenis C. Morphological and biochemical studies during differentiation and calcification of fracture callus cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 1975;107:266–73. [doi:10.1097/00003086-197503000-00031](https://doi.org/10.1097/00003086-197503000-00031)
79. Kılıç E. *Lokal ve Sistemik Simvastatin Uygulamalarında Distraksiyon Osteogenezisi üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi*. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2005
80. Kim CS, Kim JI, Kim J, Choi SH, Chai JK, Kim CK, Cho KS. Ectopic bone formation associated with recombinant human bone morphogenetic proteins-2 using absorbable collagen sponge and beta tricalcium phosphate as carriers. *Biomaterials*. 2005 May;26(15):2501-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.07.015>
81. Klokkevold PR, Jovanovic SA. Advanced Implant Surgery and Bone Grafting Techniques. İçinde Newman MG, Takei H, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology, 9th ed*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002 pp. 907–8.
82. Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2001 Jun;16(6):1004-14. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.6.1004
83. Kugimiya F, Kawaguchi H, Chung UI. BMP and bone formation. *Clin Calcium*. 2004 Jan;14(1):173-9. <http://dx.doi.org/10.1074%2Fjbc.M505166200>
84. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J ve ark. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15;139(2):97-104.
85. Le Guehennec L, Goyenvalle E, Aguado E, Houchmand-Cuny M, Enkel B, Pilet P, Daculsi G, Layrolle P. Small-animal models for testing macroporous ceramic bone substitutes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005 Jan 15;72(1):69-78. DOI: 10.1002/jbm.b.30118
86. Lee SK, Lorenzo J. Cytokines regulating osteoclast formation and function. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(4):411–8. doi: 10.1097/01.bor.0000231911.42666.78

87. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118. doi: [10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748)
88. Lieberman I, Friedlander JR II, Gary E. *Bone Regeneration and Repair Biology and Clinical Applications.* Totawa,NJ: Humana Press Inc.; 2005 Chap 2 p.21-45
89. Liu Y, Wu G, de Groot K. Biomimetic coatings for bone tissue engineering of critical-sized defects. *J R Soc Interface.* 2010 Oct 6;7 Suppl 5:S631-47. Epub 2010 May 19. doi:10.1098/rsif.2010.0115.focus
90. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F ve ark. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism.* 2004 Jun;53(6):744-8. DOI: 10.1016/j.metabol.2004.01.010
91. Ma PT, Gil G, Südhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Nov;83(21):8370-4.
92. Madison M, Martin RB. Fracture healing. İçinde *Operative Orthopaedics.* Chapman MW, editör. Philadelphia: Lippincott; 1993 pp. 221–228.
93. Marciani RD, Carlson ER, Braun TW. *Oral and Maxillofacial Surgery Vol.II* Saunders Elsevier Chap 2
94. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(10):1636-41. doi: 10.1161/hq1001.097781
95. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing *Injury, Int. J. Care Injured* 42 (2011) 551–555 doi:10.1016/j.injury.2011.03.031
96. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. *Skeletal Tissue Mechanics.* New York: Springer, 1998
97. Martin RB, Burr DB. *Mechanical adaptation, in Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone.* New York: Raven Press; 1989, chaps.2,4,7 and 8
98. Massaro EJ, Rogers JM. *The Skeleton Biochemical, Genetic and Molecular Interactions in Development and Homeostasis.* Totawa,NJ: Humana Press Inc; 2004 Preface

99. Maus U, Andereya S, Gravius S, Ohnsorge JA, Niedhart C, Siebert CH. BMP-2 incorporated in a tricalcium phosphate bone substitute enhances bone remodeling in sheep. *J Biomater Appl.* 2008 May;22(6):559-76. doi:10.1177/0885328207083311
100. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA.* 2000 Jun 28;283(24):3205-10. doi:10.1001/jama.283.24.3211
101. Meyer U, Kruse-Lösler B, Wiesmann HP. Principles of bone formation driven by biophysical forces in craniofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Aug;44(4):289-95. Epub 2005 Sep 12. doi:10.1016/j.bjoms.2005.06.026
102. Montagnani A, Gonelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB ve ark. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1- year longitudinal study. *Bone.* 2003 April;32(4): 427-33. DOI: 10.1016/S8756-3282(03)00034-6
103. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G ve ark. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999 Dec 3;286(5446):1946-9.
104. Mutluay R, Derici Ü Statinler ve Böbrek *Yeni Tıp Dergisi* 2007 Cilt 24 Sayı 1 Sayfa 7
105. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet.* 1999 May 22;353(9166):1763-4. doi:10.1016/S0140-6736(99)00569-3
106. Nandi SK, Roy S, Mukherjee P, Kundu B, De DK, Basu D. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. *Indian J Med Res.* 2010 Jul;132:15-30. <http://www.icmr.nic.in/ijmr/2010/july/0704.pdf>
107. Neovius E, Engstrand T. Craniofacial reconstruction with bone and biomaterials: review over the last 11 years. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Oct;63(10):1615-23. DOI: 10.1016/j.bjps.2009.06.003
108. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S. Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Mar;20(3):280-7. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2008.01639.x

109. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, Kasugai S. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci.* 2007 Aug;104(4):384-6. doi:10.1254/jphs.SC0070184
110. Olivier Cornu, Ashit Bavadekar, Bernard Godts, Impaction bone grafting with freeze-dried irradiated bone. Part II. Changes in stiffness and compactness of morselized grafts *Acta Orthop Scand* 2003; 74 (5): 553–558 [doi:10.1080/00016470310017947](https://doi.org/10.1080/00016470310017947)
111. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone.* 2004 Apr;34(4):609-18. DOI: 10.1016/j.bone.2003.12.014
112. Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J Craniofac Surg* 2007;18 (3):546-50. doi: 10.1097/scs.0b013e318052ff05
113. Patil S, Holt G, Raby N, McLellan AR, Smith K, O'Kane S ve ark. Prospective, double blind, randomized, controlled trial of simvastatin in human fracture healing. *J Orthop Res.* 2009 Mar;27(3):281-5. DOI: 10.1002/jor.20572
114. Petite H, Quarto R. *Engineered bone*. Georgetown, Austin: Landes Bioscience Eureka.com; 2005.
115. Pinto JG, Primo BT, Gassen HT, Miguens Júnior SA, Hernández PA, Santos LA, Silva Júnior AN. Alpha-tricalcium phosphate cement in the reconstruction of bone defects in rats. *Acta Cir Bras.* 2011 Apr;26(2):135-9. [doi:10.1590/S0102-86502011000200011](https://doi.org/10.1590/S0102-86502011000200011)
116. Proyor ME, Susin C, Wikesjö UME. Validity of radiographic evaluations of bone formation in a rat calvaria osteotomy defect model. *J Clin Periodont* 2006; 33:455- 60. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00921.x
117. Puricelli E, Corsetti A, Ponzoni D, Martins GL, Leite MG, Santos LA. Characterization of bone repair in rat femur after treatment with calcium phosphate cement and autogenous bone graft. *Head Face Med.* 2010 Jun 28;6:10. doi:10.1186/1746-160X-6-10
118. Pytlik M, Janiec W, Misiarz-Myrta M, Gubała I. Effects of simvastatin on the development of osteopenia caused by ovariectomy in rats. *Pol J Pharmacol.* 2003 Jan-Feb;55(1):63-71. http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2003/1_63.pdf

119. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
120. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: A cross-sectional study. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:581-9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.01024.x
121. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res*. 2004 May;19(5):737-44. DOI: 10.1359/jbmr.040209
122. Retzepi M, Donos N. Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Jun;21(6):567-76. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.01922.x
123. Rizzo M, Rini GB. Statins, fracture risk, and bone remodeling: What is true? *Am J Med Sci*. 2006 Aug;332(2):55-60. <http://dx.doi.org/10.1097%2F00000441-200608000-00001>
124. Rojbani H, Nyan M, Ohya K, Kasugai S. Evaluation of the osteoconductivity of α -tricalcium phosphate, β -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect. *J Biomed Mater Res A*. 2011 Sep 15;98(4):488-98. DOI: 10.1002/jbm.a.33117
125. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001-9. [doi:10.1056/NEJM199610033351401](https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401)
126. Salbach P, Kreuzer J, Seibel MJH. Short-Term Treatment With Atorvastatin Does not Change Bone Turnover in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomised, Controlled Study. *J Bone Min Res* 2001; 16(Suppl): SA409.
127. Sarakatsianou V, Merendino D, Sferrazza S, Maggio C. Mevalonate Pathway: Role of Bisphosphonates and Statins *Acta Medica Mediterranea*, 2006, 22: 15 http://www.carboneeditore.com/medica/med2006_pag15-18.pdf

128. Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Oct;31(5):469-84.
129. Schmidmaier R, Baumann P, Simsek M, Dayyani F, Emmerich B, Meinhardt G. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin overcomes cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma by geranylgeranylation of Rho protein and activation of Rho kinase. *Blood.* 2004 Sep 15;104(6):1825-32. doi: 10.1182/blood-2003-12-4218
130. Schortinghuis J, Ruben JL, Meijer HJ, Bronckers AL, Raghoobar GM, Stegenga B. Microradiography to evaluate bone growth into a rat mandibular defect. *Arch Oral Biol.* 2003 Feb;48(2):155-60 DOI: 10.1016/S0003-9969(02)00172-3
131. Schuckert KH, Jopp S, Osadnik M. Modern bone regeneration instead of bone transplantation: a combination of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and platelet-rich plasma for the vertical augmentation of the maxillary bone-a single case report. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010 Dec;16(6):1335-46. doi:10.1089/ten.tec.2010.0020.
132. Searls DB. Pharmacophylogenomics: genes, evolution and drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Aug;2(8):613-23. doi:10.1038/nrd1152
133. Serin-Kılıçoğlu S, Erdemli E. New addition to the statin's effect. *J Trauma.* 2007 Jul;63(1):187-91. *Erratum in: J Trauma.* 2007 Nov;63(5):1190. doi: 10.1097/01.TA.0000240974.07999.bc
134. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater.* 2008 Apr 1;15:53-76.
135. Shegarfi H, Reikeras O. Review article: bone transplantation and immune response. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009 Aug;17(2):206-11. <http://www.josonline.org/pdf/v17i2p206.pdf>
136. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW ve ark. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.

137. Shirasu N, Ueno T, Hirata Y, Hirata A, Kagawa T, Kanou M ve ark. Bone formation in a rat calvarial defect model after transplanting autogenous bone marrow with beta-tricalcium phosphate. *Acta Histochem.* 2010 May;112(3):270-7. doi:[10.1016/j.acthis.2009.01.003](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.01.003)
138. Silva GA, Coutinho OP, Ducheyne P, Reis RL. Materials in particulate form for tissue engineering. 2. Applications in bone. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007 Mar-Apr;1(2):97-109. DOI: 10.1002/term.1
139. Şirin SY. *Kemik Defektlerine yerleştirilen farklı tipteki yapay kaynaklı greft materyallerinin kemikleşmesinde hiperbarik oksijen uygulamasının etkilerinin incelenmesi.* İstanbul: İÜ Dişhekimliği Fak.; 2005
140. Söderhäll C, Marenholz I, Kerschner T, Rüschenhoff F, Esparza-Gordillo J, Worm M, ve ark. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol.* 2007 Sep;5(9):e242. doi:[10.1371/journal.pbio.0050242](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050242)
141. Sohn JY, Park JC, Um YJ, Jung UW, Kim CS, Cho KS, Choi SH. Spontaneous healing capacity of rabbit cranial defects of various sizes. *J Periodontal Implant Sci.* 2010 Aug;40(4):180-7. doi: [10.5051/jpis.2010.40.4.180](https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.4.180)
142. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, Mundt S, Hassing H, Patel S, Rosa R, Hermanowski-Vosatka A, Wang PR, Zhang D, Peterson L, Detmers PA, Chao YS, Wright SD. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jan;21(1):115-21. doi: 10.1161/01.ATV.21.1.115
143. Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Güngör T, Harrity TW ve ark. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):88-96. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.1.88
144. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):539-40.
145. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5(4): 378-87. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x
146. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N ve ark. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol.* 2005 Nov;76(11):1861-70. doi:[10.1902/jop.2005.76.11.1861](https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1861)

147. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, Mercuri M; Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001 Apr;11(2):84-7.
148. Sugiyama T, Nakagawa T, Sato C, Fujii T, Mine K, Shimizu K, Murata T, Tagawa T. Subcutaneous administration of lactone form of simvastatin stimulates ectopic osteoinduction by rhBMP-2. *Oral Dis*. 2007 Mar;13(2):228-33. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01271.x
149. Sukumar S, Drízhal I. Bone grafts in periodontal therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2008;51(4):203-7. http://www.lfhk.cuni.cz/Data/files/Casopisy/2008/2008_203.pdf
150. Tanaka T, Porter CM, Horvath-Arcidiacono JA, Bloom ET. Lipophilic statins suppress cytotoxicity by freshly isolated natural killer cells through modulation of granule exocytosis. *Int Immunol*. 2007 Feb;19(2):163-73. Epub 2006 Dec 20.
151. Tandon V, Bano G, Khajuria V, Parihar A, Gupta S. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Pharmacol* [serial online] 2005 [cited 2011 Dec 29];37:77-85. DOI: 10.4103/0253-7613.15106
152. Tandon VR, Gupta BM, Tandon R. Non-lipid Actions of Statins *JK Science* 2004 Vol. 6 No. 3, July September <http://www.jkscience.org/archive/volume63/nonlipid.pdf>
153. Tessier P, Kawamoto H, Posnick J, Raulo Y, Tulasne JF, Wolfe SA. Complications of harvesting autogenous bone grafts: a group experience of 20,000 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Oct;116(5 Suppl):72S-73S; discussion 92S-94S. doi: 10.1097/01.prs.0000173841.59063.7e
154. Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. *J Pharmacol Sci*. 2004 Apr;94(4):403-9. doi:10.1254/jphs.94.403
155. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I ve ark. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1141-8. doi:10.1902/jop.2002.73.10.1141

156. Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, Gümüşer G, Tüzün C. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2005 Sep;24(5):447-52. DOI: 10.1007/s10067-004-1053-x
157. Uraz A. *Kalsiyum karbonat esaslı yeni bir kemik greft materyalinin deneysel olarak in vivo değerlendirilmesi*. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2002.
158. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone*. 2007 Jun;40(6):1581-7. DOI: 10.1016/j.bone.2007.02.019
159. Van Lieshout EM, Van Kralingen GH, El-Massoudi Y, Weinans H, Patka P. Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Feb 2;12:34. <http://dx.crossref.org/10.1186%2F1471-2474-12-34>
160. Van Staa TP, Wegman S, De Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *J Am Med Assoc* 2000; 285: 1850-5. doi:10.1001/jama.285.14.1850
161. von Stechow D, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Müller R, Alexander JM. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskelet Disord*. 2003 Apr 28;4:8.1-10 doi:10.1186/1471-2474-4-8
162. Wang JW, Xu SW, Yang DS, Lv RK. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. *Osteoporos Int*. 2007 Dec;18(12):1641-50. DOI: 10.1007/s00198-007-0412-2
163. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3211-6. doi:10.1001/jama.283.24.3211
164. Wang S, Zhang Z, Zhao J, Zhang X, Sun X, Xia L ve ark. Vertical alveolar ridge augmentation with beta-tricalcium phosphate and autologous osteoblasts in canine mandible. *Biomaterials*. 2009 May;30(13):2489-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.067>
165. Wang X, Nyman JS, Dong X. *Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineerin Synthesis Lectures on Tissue Engineering #4*. Morgan & Claypool Publishers 2010

166. Weiner S, Traub W. Bone-Structure - from Angstroms to Microns. *Faseb Journal*, 1992. 6(3). 879–885. <http://www.fasebj.org/content/6/3/879.long>
167. Wong RW, Rabie AB. Early Healing Pattern of Statin-induced Osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43(1): 46- 50.
168. Wong RW, Rabie AB. Effect of naringin collagen graft on bone formation. *Biomaterials*. 2006 Mar;27(9):1824-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.11.009>
169. Wong RW, Rabie AB. Histologic and ultrastructural study on statin graft in rabbit skulls. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Oct;63(10):1515-21. DOI: 10.1016/j.joms.2005.06.009
170. Wong RW, Rabie AB. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Aug;41(4):244-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0266-4356\(03\)00081-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0266-4356(03)00081-0)
171. Yang X, Ricciardi BF, Hernandez-Soria A, Shi Y, Pleshko Camacho N, Bostrom MP. Callus mineralization and maturation are delayed during fracture healing in interleukin-6 knockout mice. *Bone*. 2007 Dec;41(6):928-36. DOI: 10.1016/j.bone.2007.07.022
172. Yee AJ, Bae HW, Friess D, Roth SM, Whyne C, Robbin M ve ark. The use of simvastatin in rabbit posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion. *Spine J*. 2006 Jul-Aug;6(4):391-6. DOI: 10.1016/j.spinee.2005.10.017
173. Zhao J, Hu J, Wang S, Sun X, Xia L, Zhang X, ve ark. Combination of beta-TCP and BMP-2 gene-modified bMSCs to heal critical size mandibular defects in rats. *Oral Dis*. 2010 Jan;16(1):46-54. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01602.x

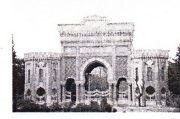
HAM VERİLER

2 HAFTA	İLTİHAP	NEKROZ	FİBROZİS	Y.KEMİK
OTO 1	0	0	1	3
OTO 2	0	0	2	2
OTO 3	1	0	2	2
OTO 4	0	1	2	2
OTO 5	1	1	1	2
OTO 6	1	1	1	2
OTO+SiM1	0	0	2	2
OTO+SiM2	1	0	2	2
OTO+SiM3	1	0	1	2
OTO+SiM4	1	1	2	2
OTO+SiM5	1	1	1	2
OTO+SiM6	0	0	1	3
TCP 1	0	0	0	0
TCP 2	0	0	1	2
TCP 3	1	0	1	2
TCP 4	1	0	2	1
TCP 5	1	0	2	1
TCP 6	0	0	1	1
TCP+SiM 1	1	0	2	3
TCP+SiM 2	1	0	2	2
TCP+SiM 3	1	1	2	2
TCP+SiM 4	0	1	2	2
TCP+SiM 5	1	1	1	1
TCP+SiM 6	0	0	1	2
KONT 1	1	1	2	2
KONT 2	1	1	2	2
KONT 3	0	0	2	2
KONT 4	0	0	2	2
KONT 5	0	0	2	2
KONT 6	1	0	1	2
4 HAFTA				
OTO 1	0	0	1	4
OTO 2	0	0	1	3
OTO 3	0	0	1	3
OTO 4	0	0	2	3
OTO 5	0	0	1	3
OTO 6	0	0	0	4
OTO+SiM1	1	0	1	2
OTO+SiM2	0	0	1	4
OTO+SiM3	0	0	0	4
OTO+SiM4	1	0	1	3
OTO+SiM5	0	0	1	3
OTO+SiM6	0	0	0	4
TCP 1	0	0	1	3
TCP 2	0	0	1	3
TCP 3	0	0	1	3

TCP 4	1	0	1	2
TCP 5	0	0	1	2
TCP 6	0	0	1	2
TCP+SiM 1	0	0	1	3
TCP+SiM 2	0	0	2	3
TCP+SiM 3	1	1	2	4
TCP+SiM 4	0	1	2	3
TCP+SiM 5	0	0	1	3
TCP+SiM 6	1	0	1	3
KONT 1	0	0	1	3
KONT 2	1	1	1	3
KONT 3	0	0	1	3
KONT 4	0	0	1	4
KONT 5	1	1	1	3
KONT 6	0	1	1	3

ETİK KURUL KARARI

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 105

23/07/2009

Sn. Prof. Dr. Sinan SOLEY
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No: 92
Başvuru Tarihi: 24/06/2009

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Diş Hekimi Bahadır DİNDAR'a ait "Şıçanlarda oluşturulan deneysel kemik defektlerinde lokal olarak uygulanan simvastatinin iyileşme üzerine etkilerinin histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler ile incelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Doç. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Doç. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

İstanbul Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü 34119 Beyazıt-İSTANBUL
TEL : (0 212) 440 00 00/ 10013
E mail : hadyek@istanbul.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Bahadır	Soyadı	DİNDAR
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	08/05/1981
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kim No	
Email	bahadirdindar@hotmail.com	Tel	05324463270

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi	
Yük.Lis.	Marmara Üniversitesi	2005
Lise	Adnan Menderes Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	87,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi